

Léčba osteochondrálních defektů kolenního kloubu metodou implantace solidního chondrograftu – dlouhodobé výsledky

Treatment of Deep Cartilage Defects of the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation: Long-Term Results

J. KOMÁREK¹, P. VALIŠ¹, M. REPKO¹, R. CHALOUPKA¹, M. KRBEC²

¹ Ortopedická klinika, FN Brno-Bohunice

² Ortopedicko-traumatologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

³ Radiologická klinika, FN Brno-Bohunice

⁴ Ústav Patologie, FN Brno-Bohunice

⁵ Tkáňová banka, FN Brno-Bohunice

Na práci se podíleli: A. Špráková³, Z. Pavlovský⁴, B. Kubešová⁵

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The authors present the long-term results of surgical treatment of deep chondral defects of the knee (medial or lateral femoral condyle). They used the transplantation of autologous cultured chondrocytes in the form of a solid chondral graft.

MATERIAL AND METHODS

Indications for autologous chondrocyte transplantation most frequently included acute trauma to the knee. Patients with chondral lesions categorized as grades IIIa and IIIb by the Noyes-Stabler classification were indicated for this treatment. A small sample of healthy cartilage was harvested arthroscopically from the non-weight-bearing area of the knee and was sent to the Tissue Bank for chondrocyte cultivation. After 4 to 5 weeks the cultured chondrocytes were formed into a solid chondral graft, implanted at the damaged site of the medial or lateral femoral condyle and fixed with fibrin glue (Tissucol).

RESULTS

Fifty-two patients, 34 males and 18 females (average age, 29 years range, 17 to 45 years) were treated using this method in the period from 2001 to 2009. Follow-up was 6 to 84 months, with an average of 46 months. Thirteen patients were examined by magnetic resonance imaging (MRI) 7 to 39 months (average, 19 months) after the implantation. Full incorporation the chondrograft was observed in 12 patients (92.3%). The clinical results were evaluated by the Lysholm scoring system (1, 2 and 5 years after the operation) and showed significant improvement. In 24 patients, the chondrograft quality was evaluated by immunohistochemical methods in samples taken by second-look arthroscopy from the borders of implantation sites. Hyaline chondral tissue was detected in 100% samples by microscopic examination, and collagen type II was present in 100% samples examined by immunohistochemistry using haematoxylin-eosin staining.

CONCLUSIONS

A significant improvement in knee function was recorded when the pre-operative and final follow-up stages were compared. The autologous chondrocyte transplantation showed a potential for the treatment of large cartilage defects. The excellent results achieved allowed the patients to return to normal activity levels. This method is also convenient when ligament reconstruction is necessary during one operation.

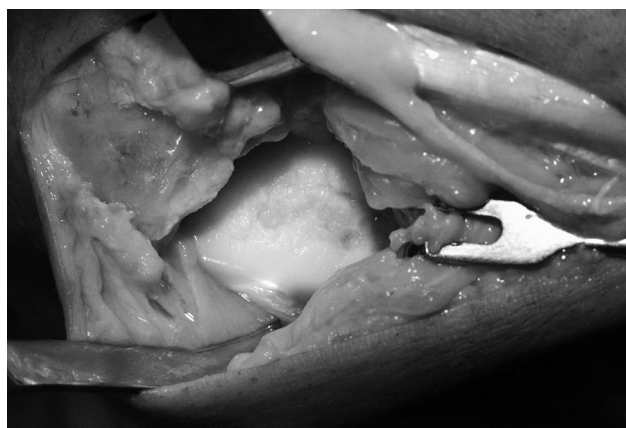
Key words: knee joint, chondrocytes, autologous cartilage transplantation.

ÚVOD

Chondrální a osteochondrální defekty femuru vznikají na podkladě traumatu, mikrotraumatizací nebo jako důsledek avaskulární nekrózy. Většinou se jedná o preartrotické stavy (14) provázené chronickými obtížemi a jejich léčba je obtížná (11). Projevem postižení hyalinní chrupavky je omezení hybnosti a bolest. Při čerstvém úraze pak bývá pravidlem akutní náplň kolene a hemartros. Základním vyšetřením je rtg, kde bývá patrný osteochondrální fragment. Při izolovaném postižení chrupavky je rtg vyšetření nedostatečné. V současné době jedinou neinvazivní zobrazovací metodou schopnou zobrazit kloubní chrupavku a její poškození je magnetická rezonance (MRI). Zároveň je MRI vhodná i pro zjištění velikosti a lokalizace ložiska a pro hodnocení výsledků chirurgické léčby (19).

Artroskopické vyšetření poskytuje reálné zhodnocení stavu chrupavky a stability disekátu a zároveň nabízí možnost ošetření ložiska v jedné době. Chondrální defekty kolenního kloubu hodnotíme podle Noyesovy-Stablerovy klasifikace (tab. 1). Zatímco I. a II. stupeň lze léčit konzervativně, defekty typu IIIa a IIIb je nutno ošetřit operačně (13). Při volbě léčby defektu chrupavky existuje řada možností (3, 10, 24) a je nutno vzít v úvahu věk pacienta, lokalizaci i velikost léze. Často používanými výkony jsou abraze spodiny podle Ficata, návrtý podle Pridieho, mikrofraktury podle Rodriga a Steadmana a mozaiková plastika podle Hangodyho a její modifikace (6, 8, 18, 20).

Implantace solidního chondrograftu z kultivovaných autologních chondrocytů je moderní metodou při léčbě hlubokých chondrálních nebo osteochondrálních defektů nosných kloubů (4, 12, 15, 16). V kolenním kloubu je indikována na hluboké chondrální defekty typu IIIa a IIIb podle Noyesovy-Stablerovy klasifikace (13). Je určena pro velké ohraničené defekty nad 2 cm². Při indikaci je rozhodující stupeň biologického opotřebení kloubu. Maximální věková hranice by neměla překročit 50 let. Ideální indikací je pacient s popsáním postižením ve věku do 40 let. Chondrograft je možno použít i při současném jiném poškození kloubu (ruptura ligamen-



Obr. 1. Chondrální defekt mediálního kondylu femuru.

tum cruciatum anterius (LCA), ligamentum cruciatum posterius (LCP), u stavů po luxacích pately apod., kdy je však nezbytné vyřešit tato poškození současně s transplantací.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Na našem pracovišti používáme metodu implantace solidního chondrograftu od roku 2001. Od té doby jsme odoperovali 85 pacientů pro hluboký chondrální defekt chrupavky ve všech lokalizacích (mediální a laterální kondyl femuru, resp. tibie, patela, talus, hlavička radia). Náš soubor tvoří 52 pacientů s hlubokým chondrálním defektem hyalinní chrupavky na mediálním nebo laterálním kondylu femuru a mediálním kondylu tibie. Velikost defektu chrupavky byla průměrně 2,0x1,5x0,5 cm. V souboru bylo 34 mužů a 18 žen ve věku 17–45 let v době operace, průměrný věk je 29 let. Defekt byl ve 42 případech na mediálním kondylu (obr. 1) a v 8 případech na laterálním kondylu femuru v zátěžové zóně, v jednom případě na obou kondylech femuru a jednou jsme řešili defekt mediálního tibiálního platu. Desetkrát jsme zároveň provedli plastiku LCA dle Brucknera a v jednom případě byla provedena současně plastika

Tab. 1. Noyes-Stablerova klasifikace

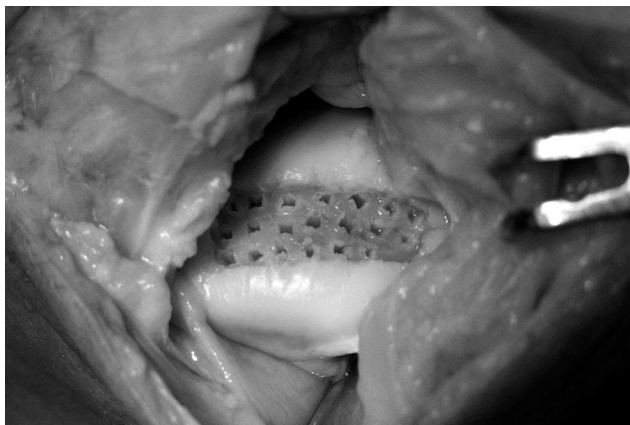
Stupeň poškození chrupavky	Popis
0	Normální chrupavka
1A	Mírné změknutí nebo změna barvy chrupavky
1B	Těžké změknutí nebo změna barvy chrupavky
2A	Částečný defekt <50% vrstvy chrupavky
2B	Částečný defekt >50% vrstvy chrupavky
3A	Defekt celé šíře chrupavky bez poškození subchondrální kosti
3B	Defekt celé šíře chrupavky a subchondrální kosti

Tab. 2. Lysholmovo skóre

Lysholmova bodovací škála	Body
Kulhání	0–5
Opora při chůzi	0–5
Blokády	0–15
Nestabilita	0–25
Bolest	0–25
Otoky	0–10
Chůze do schodů	0–10
Dřepy	0–5
Celkem	0–100

Výsledky

95–100 bodů	výborný	83–65 bodů	uspokojivý
94–84 bodů	dobry	Méně než 64 bodů	špatný



Obr. 2. Úprava defektu na geometrický tvar, okrvavení na subchondrální kost a návrtý spodiny.



Obr. 3. Výsledný stav po umístění chondrograftu a zalití tkáňovým lepidlem.

LCA i LCP. Předoperačně byl zhotoven vždy rtg snímek, v 15 případech předcházela artroskopie (ASK) na jiném pracovišti, v 15 případech byla zhotovena MRI. Indikováni byli pacienti s hlubokými chondrálními defekty typu IIIa a IIIb dle Noyesovy-Stablerovy klasifikace. Interval pooperačního sledování je 6–84 měsíců, průměrná doba činí 46 měsíců. Pooperační MRI bylo zhotoveno ve 13 případech 7–39 měsíců po operaci, průměrně 19 měsíců po operaci. Hodnotíme integraci štěpu, kongruenci kloubních ploch, signál štěpu a subchondrální kosti, dále základní struktury kolene (menisky, vazy). Ve 24 případech byla provedena second look ASK s odběrem vzorku chrupavky na histologické a imunohistochemické vyšetření k průkazu kolagenu typu 2. Klinické zhodnocení výsledků operace bylo provedeno podle klasifikačních skóre podle Lysholma (9) (tab. 2) před operací a v odstupu 1 roku, 2 let a 5 let po operaci.

Po ASK verifikaci defektu provedeme odběr chrupavky z nezátěžové plochy kloubu (interkondylická fossa nebo marginální zóna mediálního kondylu femuru) odběrovým kulatým dlátkem v celé tloušťce chrupavky (zasahující do germinativní zóny). Odebranou chrupavku umístíme do sterilního fyziologického roztoku nebo Ringer-laktátu. Roztok je možné pro spolehlivější zajištění sterility doplnit antibiotikem (Gentamycin 0,4 mg/100 ml). Transportujeme do Tkáňové banky Brno při teplotě 5–15° C, zpracování probíhá do 24 hodin. Kultivace chondrograftu trvá 4–5 týdnů a následná příprava chondrograftu 1 den. Standardní rozměry dodávaného chondrograftu jsou 20x15x3 mm. V případě větších defektů lze požadovaný rozměr chondrograftu tkáňové bance blíže specifikovat.

Transplantace solidního chondrograftu byla provedena v druhé době jako plánovaný výkon ve svodné nebo celkové anestezii v chráněném koagulu otevřenou mini-invazivní metodou v turniketovém bezkreví. Přístup volíme podle lokalizace defektu buď mediální, nebo laterální parapatelární. Defekt i chondrograft se upraví na přesný geometrický tvar (obr. 2). Z okrajů defektu a spodiny se odstraní nekrotická a poškozená chrupavka.

Důležité je okrvavení spodiny defektu na subchondrální kost (na subchondrální cévy), a to návrtý nebo kostním nástavcem shaveru. Pokud jde o hluboký defekt, je nutné chybějící kost nahradit její auto- nebo alotransplantací. Důsledně stavíme každé lokální krvácení. Následuje vlastní implantace chondrograftu pomocí tkáňového lepidla Tissucol, které aplikujeme na spodinu defektu, poté umístíme chondrograft do lůžka a fixujeme vrstvou Tissucolu (obr. 3). Chondrograft komprimujeme plošným tlakem raspatoria nebo bříška prstu 10 minut, kontrolujeme správnou pozici v lůžku. Zavádíme Redonův drén do opačné strany kloubu, šijeme po vrstvách. Rehabilitace se řídí velikostí defektu a přidruženými výkony. Při izolovaném ošetření chondrální leze je nutné odlehčení o berlích bez nutnosti fixace. Při větších defektech s přidruženým ošetřením LCA či LCP je nutná fixace v rigidní ortéze 2 týdny po operaci a následně dynamická další 2–4 týdny.

VÝSLEDKY

U 45 dále sledovaných pacientů bylo předoperační skóre podle Lysholma průměrně 37,5, v jednom roce po operaci došlo k výraznému zlepšení na průměrných 81,4, po dvou letech na 83,1, a u 10 pacientů sledovaných 5 let po operaci vyšlo skóre průměrně 82,5. Z výsledků je patrné, že výrazné zlepšení je do jednoho roku od operace, poté již nedochází k výrazným změnám.

Pooperační MRI vyšetření dokumentuje vynikající kongruenci kloubu v 92,3 % vyšetření. Dochází také k plné integraci štěpu s okolní chrupavkou a ústupu kostního edému subchondrální kosti. Pouze v 1 případě (7,6 %) je na MRI popisován přetrvávající kostní edém s okrskem absence chrupavčité vrstvy na mediálním okraji štěpu. Pacientka je však bez subjektivních obtíží.

Second-look artroskopie s odebráním vzorku chrupavky z chondrograftu byla provedena u 24 pacientů v průměru 9,4 měsíců po implantaci. Odebraný materiál byl odeslán na histologické vyšetření a na imuno-

histochemické vyšetření barvením hematoxilinemeosinem. Hyalinní chrupavka byla prokázána v 100 % případech. V 57 % ve vrstvě povrchové, 17 % ve vrstvě přechodné, v 17 % v obou vrstvách, v 4,5 % ve vrstvě radiální a v 4,5 % ve vrstvě povrchové až kalcifikované. Imunohistochemickým vyšetřením byl prokázán kolagen typu 2 ve 100 % případech. V jednom případě byly jako histologický materiál dodány pouze kostní úlomky.

DISKUSE

Hluboké chondrální a osteochondrální defekty představují vážný problém v terapii úrazů kolene už pro minimální schopnost reparace chrupavky. Neošetřené defekty působí pacientům obtíže a vedou k předčasnému rozvoji osteoartrózy. Ošetření defektu metodou spongiolizace s náhradou vazivovou chrupavkou již v dnešní době není dostačující (2, 22). Implantace kultivovaných chondrocytů představuje elegantní řešení s velmi dobrými dlouhodobými výsledky. Výhodou této metody je použití materiálu, který se svými biomechanickými vlastnostmi blíží původní hyalinní chrupavce a zároveň představuje nižší zátěž pro pacienta, než přenos osteochondrálního štěpu (mozaiková plastika) (8).

Všichni pacienti našeho souboru udávají signifikantní dlouhodobé zlepšení symptomů i funkce kolene ve srovnání se stavem před operací. Také 11 pacientů, u kterých byla současně provedena plastika LCA či LCP, udává stejně dobré výsledky, jako ostatní pacienti s izolovaným ošetřením osteochondrálního defektu. Podle skóre podle Lysholma dosáhlo po dvou letech 83,1 a po pěti letech 82,5 což představuje výsledky srovnatelné s pracemi jiných autorů (7, 16, 21, 23).

Second-look artroskopie je velkým přínosem poskytujícím reálné zhodnocení stavu štěpu a odebraný biotický vzorek po histologickém vyšetření je definitivním potvrzením úspěšnosti léčby. Vyžaduje však maximální informovanost a vůli pacienta podílet se na studiu metody, která mu výrazně zlepšila kvalitu života, dalším operačním výkonem, přes jinak klinicky nekomplikovaný průběh léčby. Hyalinní chrupavka byla prokázána ve 100 % případech. V 57 % ve vrstvě povrchové, 17 % ve vrstvě přechodné, v 17 % v obou vrstvách, v 4,5 % ve vrstvě radiální a v 4,5 % ve vrstvě povrchové až kalcifikované. Imunohistochemickým vyšetřením byl prokázán kolagen typu 2 ve 100 % případech. Interpretace histologických nálezů v publikovaných pracích ostatních autorů není zcela jednotná. Liší se způsob odběru vzorků, při hodnocení histologických nálezů nejsou stanovena jednotná kritéria, a tak se hodnocení novotvořené tkáně mohou lišit. Studie však naznačují, že vyžívání implantované chrupavky pokračuje dále ještě po jednom roce; výsledky se mohou lišit i v závislosti na odstupu second-look artroskopie od implantace štěpu (17).

Dispenzarizace pacienta vyšetřením na MRI ukazuje postupný ústup kostního edému, setření ostrosti rozhraní mezi štěpem a okolní chrupavkou, změnu signálu štěpu na signál blízký okolní chrupavce, což značí dobrou

integraci štěpu (19). Nepozorovali jsme žádný případ uvolnění štěpu.

Rozdílné názory panují na použití fibrinového lepidla. Brittgerg a kolektiv soudí, že fibrinové lepidlo umožňuje migraci chondrocytů do lepidla, a tak není vhodným nosičem (5). My jsme nanášeli fibrinové lepidlo (Tissucol) ve většině případů jak po obvodech štěpu, tak na jeho spodinu bez známek negativního vlivu na chondrocyty. Negativní vliv nebyl pozorován ani u ostatních autorů (1, 17, 20, 21, 23).

ZÁVĚR

Metoda implantace solidního chondrograftu na našem souboru pacientů dosáhla dobrých dlouhodobých výsledků, které dokládáme zlepšením klinického nálezu a spokojenosti pacientů, monitorováním na MRI a histologickým vyšetřením štěpu u 46 % operovaných pacientů. Proto tuto metodu v indikovaných případech doporučujeme.

Literatura

1. BARTLETT, W., SKINNER, J. A., HOLDING, C. R., CARRINGTON, R. W. J., FLANAGAN, A. M., BRIGGS, T. W. R., BENTLEY, G.: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *J. Bone Jt Surg.*, 87-B: 640–645, 2004.
2. BEISER, I. H., KANAT, I. O.: Subchondral bone drilling: A treatment for cartilage defects. *J. Foot Surg.*, 29: 595–601, 1990.
3. BESSETTE, G. C., HUNTER, R. E.: Maquet procedure. *Clin. Orthop.* 232: 159–167, 1988.
4. BRITTBERG, M., LINDAHL, A., NILSSON, A., OHLSSON, C., ISAKSON, O.: Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 331: 889–895, 1994.
5. BRITTBERG, M., SJOGREN-JANSSON, E., LINDHAL, A., PETERSON, L.: Influence of fibrin sealant (Tisseel) on osteochondral defect repair in the rabbit knee. *Biomaterials*, 18: 235–242, 1997.
6. FICAT, R. P., FICAT, C., GEDEON, P.: Spongialisation: A New Treatment for Diseased Patellae. *Clin. Orthop.*, 144: 74–83, 1979.
7. HANDL, M., TRČ, T., HANUŠ, M., ŠTASTNÝ, E., FRICOVÁ-POULOVÁ, M., NEUWIRTH, J., ADLER, J., HAVRÁNKOVÁ, D., VARGA, F.: Transplantace kultivovaných autologních chondrocytů hlezenného kloubu, *Acta Chir. orthop. Traum. čech.* 74, 29–36, 2007.
8. HANGODY, L., FECZKO, P., BARTHA, L.: Mosaicplasty for the Treatment of Articular Defects of the Knee and Ankle. *Clin. Orthop.*, 391 (Suppl.): 328–336, 2001.

9. LYSHOLM, J., GILLQUIST, J.: Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Amer. J. Sports med.*, 10: 150–154, 1982.
10. MANKIN, H.: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J. Bone Jt Surg.*, 64-A: 460–466, 1982.
11. MESSNER, K., MALETIUS, W.: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta orthop. scand.*, 67: 165–168, 1996.
12. MEYERS, M. H., AKESON, W., CONVERY, F. R.: Resurfacing of the knee with fresh osteochondral allograft. *J. Bone Jt Surg.*, 71-A: 704–713, 1989.
13. Noyes, F. R., Stabler, C. L.: A System for Grading Articular Cartilage Lesions At Arthroscopy. *Amer. J. Sports Med.*, 17, 4, 505–513, 1989.
14. PAŠA, L., POKORNÝ, V., KALANDRA, S., MELICHAR, BILIK, A.: Transplantace hluboce mražených menisků. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 40–47, 2008
15. PEŠÁKOVÁ, V., ADAM, M.: Využití bioimplantátu k náhradě chrupavky. I. část: Kultivace chondrocytů v trojrozměrném gelu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 64: 201–206, 1997.
16. PETERSON, L., MINAS, T., BRITTBURG, M., NILSSON, A., SJOGREN-JAHNSSON, E., LINDHAL, A.: Two- to 9-Year Outcome After Autologous Chondrocyte Transplantation of the Knee. *Clin. Orthop.*, 374: 212–234, 2000.
17. PODŠKUBKA, A., POVÝŠIL, C., KUBEŠ, R., ŠPRINDRICH, J., SEDLÁČEK, R.: Ošetření hlubokých defektů chrupavky kolena transplantací autologních chondrocytů fixovaných na nosiči z esteru kyseliny hyaluronové (Hyalograft C) , *Acta Chir. orthop. Traum. čech.* 73, 251–263, 2006
18. PRIDIE, K. W.: A Method of Resurfacing Osteoarthritic Knee Joint. *J. Bone Jt Surg.*, 41-B: 211–228, 1959.
19. RECHT, M., WHITE, L. M., WINALSKI, C. S., MINIACI, A., MINAS, T., PARKER, R. D.: MR imaging of cartilage repair procedures. *Skeletal Radiol.*, 32: 185–200, 2003.
20. STEADMAN, J. R., RODKEY, W. G., RODRIGO, J. J.: Microfracture: Surgical Technique and Rehabilitation to Treat Chondral Defects. *Clin. Orthop.*, 391: 362–369, 2001.
21. VALIŠ, P., REPKO, M., KRBEC, M., CHALOUPKA, R., ŠPRLÁKOVÁ, A., ADLER, J., NYDRLE, Ošetření defektu chrupavky hlezna solidním chondrograftem. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 72: 52–56, 2005.
22. VIŠŇA, P., PAŠA, L., ČIŽMÁŘ, I., HART, R., HOCH, J.: Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques – a randomized controlled study. *Acta chir. belg.*, 104: 709 –714, 2004.
23. VIŠŇA, P., PAŠA, L., HART, R., KOČIŠ, J., ČIŽMÁŘ, I., ADLER, J.: Terapie hlubokých chondrálních defektů kolena pomocí autologních kultivovaných chondrocytů na nosiči: výsledky po jednom roce. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 70: 356–362, 2003.
24. WIDUCHOWSKI, W., LUKASIK, P., KWIATKOWSKI, G., FALTUS, R., SZYLUK, K., WIDUCHOWSKI, J., KOCZY, B.: Isolated Full Thickness Chondral Injuries. Prevalence and Outcome of Treatment. A Retrospective Study of 5233 Knee Arthroscopies. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 382–386, 2008

MUDr. Jan Komárek,
Ortopedická klinika FN Brno-Bohunice,
Jihlavská 20,
639 00 Brno-Bohunice
E-mail: jkomarek@brno.cz