

## Diagnóstico y manejo artroscópico de la osteoartritis temprana

Aldo Fidel Izaquirre Hernández\*

### RESUMEN

La articulación de la rodilla es la más grande y compleja del cuerpo humano, también es la más frecuentemente lesionada y presenta una tasa alta de osteoartritis (OA). En los años recientes, la investigación en ortopedia se ha enfocado cada vez más en las etapas tempranas de la OA, así como en el desarrollo de opciones de diagnóstico y tratamiento. La definición de OA temprana propuesta por un consenso europeo incluye los siguientes tres parámetros: dolor de rodilla, estatus radiográfico de Kellgren y Lawrence grado 0, 1 y 2, hallazgos artroscópicos o por resonancia magnética de una lesión del cartilago articular, lesiones degenerativas del menisco y edema óseo subcondral. En este texto revisaremos brevemente los siguientes conceptos: — Conceptos esenciales del inicio de la osteoartritis (OA). — Hallazgos clínicos y de imagen para la clasificación de los pacientes con osteoartritis temprana. — Principios del manejo artroscópico de las lesiones del cartilago articular, de los meniscos y de la corrección de problemas en la alineación.

**Palabras clave:** Rodilla, osteoartritis temprana, tratamiento quirúrgico, cartilago, menisco.

### SUMMARY

*The knee is the largest and most complex joint of the human body, it is also the most frequently injured and presents a high rate of osteoarthritis (OA). In recent years, research in orthopedics has focused increasingly on the early stages of OA, as well as the development of diagnostic and treatment options. A European consensus includes the following three parameters: knee pain, Kellgren and Lawrence grade 0, 1 or 2, and arthroscopic or magnetic resonance findings of articular degenerative cartilage and/or meniscus lesions and/or subchondral bone edema. In this review, we will focus briefly in three areas: — Essential concepts of the onset of osteoarthritis (OA). — Clinical and imaging criteria for the classification of patients with early osteoarthritis. — Principles of management of articular cartilage or meniscus lesions and correction of malalignment.*

**Keywords:** Knee, early osteoarthritis, surgery, cartilage, meniscus.

### INTRODUCCIÓN

La articulación de la rodilla es la más grande y compleja del cuerpo humano, también es la más frecuentemente lesionada y presenta una tasa alta de osteoartritis (OA). En los años recientes, la investigación en ortopedia se enfoca cada vez más en las etapas tempranas de la OA, así como en el desarrollo de opciones de diagnóstico y tratamiento.

\* Cirujano Ortopedista, Hospital Naval de Tampico, Hospital Médica Universidad. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, Campus Tampico. Comité Editorial Ortho-tips.

Dirección para correspondencia:

Dr. Aldo Fidel Izaquirre Hernández

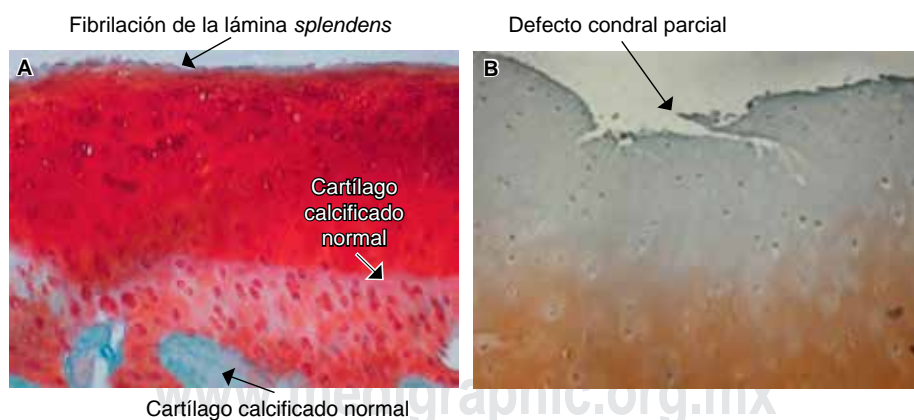
Priv. Universidad Núm. 102, Col. Gustavo Díaz Ordaz, 89108, Tampico, Tamaulipas.

Correo electrónico: aldoizag@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

La OA es la forma más común de artritis asociada con factores de riesgo como edad, género, lesiones previas, predisposición genética y factores mecánicos, incluyendo mala alineación y configuración anómala de la articulación de la rodilla.<sup>1,2</sup> La OA es una enfermedad que afecta a todos los tejidos de la articulación y que ocasiona la degradación del cartílago articular, engrosamiento del hueso subcondral, formación de osteofitos, inflamación sinovial, degeneración de los ligamentos y de los meniscos. Los cambios más tempranos en el cartílago ocurren en la superficie articular, donde las fuerzas mecánicas de cizallamiento son mayores.<sup>3</sup> En otras palabras, la OA inicia en la zona superficial del cartílago, también conocida como lámina *splendens*. Los condrocitos, que en condiciones normales están en descanso, cambian su configuración fenotípica y se convierten en células activas caracterizadas por proliferación celular, formación de nidos, producción de matriz extracelular nueva y enzimas que degradan la matriz extracelular. Después, existe una fase de no retorno en donde la pérdida de matriz es irreversible, con abundante apoptosis de los condrocitos y formación de osteofitos.<sup>4</sup>

Existen dos proteínas que se degradan en el proceso de la OA temprana, el agregano y la colágena tipo II. Las ADAMTS 4 y 5 (por sus siglas en inglés: *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*) degradan específicamente el agregano.<sup>5</sup> Cuando el recubrimiento de proteoglicanos es removido, la red de colágenas queda expuesta y susceptible sobre todo a las metaloproteasas de la matriz (MPM). Existe evidencia que sugiere que la MPM13 tiene un papel determinante en el proceso de remodelación y degradación del cartílago debido a la especificidad de adhesión a la colágena tipo II.<sup>6,7</sup> El promotor proximal contiene secuencias específicas que se relacionan con los sitios de unión AP-1 y RunX2, y que juegan papeles de regulación por estrés de contacto e inflamación.<sup>8</sup> También se sabe que la unión de ELF3 con el promotor proximal de MPM13 se potencia con IL-1 $\beta$  (Figura 1).<sup>9</sup>



**Figura 1.** Micrografías del cartílago articular de un modelo ovino de OA. **A)** Superficie articular de tibia medial con tinción safranina-O/Alcian blue. Se observa fibrilación de la superficie, adecuada coloración de la tinción e integridad del cartílago calcificado y hueso subcondral. **B)** Defecto superficial del cartílago articular; se observa pérdida de la tinción, muerte de los condrocitos.

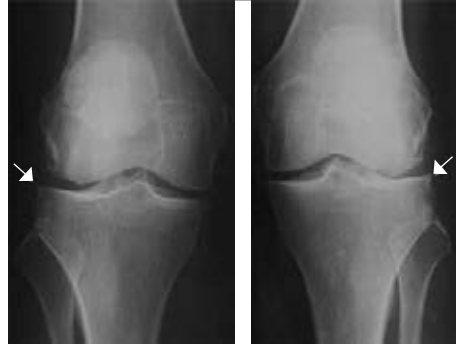
## CRITERIOS CLÍNICOS Y DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA OA TEMPRANA

El Colegio Americano de Reumatología publicó los criterios de OA de rodilla en 1986. Ese sistema de clasificación es el utilizado como criterio de inclusión en los estudios clínicos y se trata de la combinación de hallazgos clínicos y radiográficos. Estos incluyen por lo menos uno de los siguientes: edad mayor de 50, rigidez menor de 30 minutos, crépito asociado a cambios estructurales —por ejemplo, osteofitos y disminución del espacio articular (Kellgren y Lawrence 2 en radiografías estandarizadas)—. Esta clasificación da una sensibilidad de 91% y especificidad de 86%.<sup>10</sup> Recientemente, en un intento de armonizar los estudios que explican las bases genéticas de la OA, Kerkhof HJ publicó unas recomendaciones de la estandarización de los fenotipos de la OA, sugiriendo que al menos un osteofito esté presente para diagnosticar OA radiográfica.<sup>11</sup>

Sin embargo, existen estadios previos de la osteoartritis definida, en donde los pacientes presentan dolor, incapacidad, síntomas de bloqueo, síndromes de mala alineación, diferentes grados de inestabilidad y no muestran evidencia de OA radiográfica. La Sociedad de Investigación Internacional de la OA (OARSI, por sus siglas en inglés) ha iniciado dos subcomités de expertos para la identificación y desarrollo de biomarcadores de la OA temprana en imagen y en líquidos corporales.<sup>12,13</sup> Por otro lado, la definición de OA temprana propuesta por un consenso europeo incluye los siguientes tres parámetros: dolor de rodilla, estatus radiográfico de Kellgren y Lawrence grado 0, 1 y 2, (Figuras 2 y 3), hallazgos artroscópicos o por resonancia magnética de una lesión del cartílago articular, lesiones degenerativas de menisco y edema óseo subcondral (Cuadro I).<sup>12,13</sup>

## BIOMARCADORES DE OA

El término «biomarcador» es una contracción de las palabras «marcador» y «biológico» y se refiere a una amplia categoría de signos médicos que pueden ser medidos de



**Figura 2.** Proyección radiográfica anteroposterior. Las flechas indican osteofitos.



**Figura 3.** Proyección radiográfica lateral con 30° de flexión que demuestra osteofitos de la patela (flechas).

**Cuadro I. Osteoartritis temprana. Criterios cualitativos.**

Tres criterios

1 Dolor de rodilla	Por lo menos dos episodios de dolor por más de 10 días en el último año.
2 Radiografías simples AP 3 Resonancia magnética	K y L 0, I, II en un compartimento. Por lo menos dos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión de cartílago WORMS* 3-6.</li> <li>• Lesión de cartílago BLOKS* 2 y 3.</li> <li>• Lesión de menisco BLOKS 3 y 4.</li> <li>• Edema de la médula ósea adyacente al compartimento afectado WORMS* 2 y 3.</li> </ul>

\*WORMS = *Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score*;<sup>25</sup> \*BLOKS = *Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score*.<sup>26</sup> Consenso de la Sociedad Europea de Cirugía, Artroscopia y Traumatología de Rodilla en el Deporte. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 401-406.

forma fiable y precisa. La Organización Mundial de la Salud define a los biomarcadores como «cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o sus productos y que influya o prediga la incidencia y desenlace de enfermedad».<sup>14</sup>

El Consorcio de Biomarcadores es una colaboración público-privada que es manejada por la Fundación de Institutos Nacionales de Salud que tiene como meta estudiar el desempeño de biomarcadores de imagen y bioquímicos para encontrar métodos más precisos de medir la progresión de la OA y potencialmente encontrar nuevos tratamientos.

Diversas mediciones cuantitativas de RM han sido propuestas como biomarcadores de formación de tejido cartilaginoso y de OA. Estos biomarcadores potenciales incluyen parámetros morfológicos y cuantitativos que ocurren con la regeneración o degradación de la matriz extracelular. El tiempo de latencia *spin* en cuadro rotatorio (T1-rho) es sensible al contenido de proteoglicanos del cartílago articular.<sup>15</sup> El tiempo de relajación *spin-spin* (T2) es sensible al contenido de agua, a la concentración y organización anisótropa de la colágena II en el cartílago (*Figura 4*).<sup>16</sup> En un estudio reciente se encontró que el coeficiente de correlación intraclase de marcadores por resonancia magnética fue superior a 0.9 en cartílago articular de patela, cóndilos femorales y superficies tibiales en pacientes sin OA (KyL 0), OA inicial (KyL1 y2), OA moderada (KyL3).<sup>17</sup>

Además, se considera que la articulación puede servir como un «tubo de ensayo» en donde el líquido sinovial puede ofrecer información importante de



**Figura 4.** IRM de rodilla. Corte sagital en secuencia en T2. Punta de flecha que señala una lesión en el cuerno posterior del menisco medial en la región reparable.



**Figura 5.**

*Vista artroscópica de las consecuencias de una lesión crónica de menisco. Observe la friabilidad del tejido, la condición irreparable del menisco y el daño del cartílago articular adyacente.*

los metabolitos del tejido que puede ser relacionada con los desenlaces histológicos y de imagen. En teoría, estos marcadores bioquímicos pueden ayudar a categorizar quién está en riesgo y quién puede beneficiarse de métodos de detección temprana de OA. Recientemente, este esfuerzo sirvió para recomendar la medición de ADAMTS-4, el neopéptido de ARGS, CCL3 y métodos novedosos que colectan CTX-II.

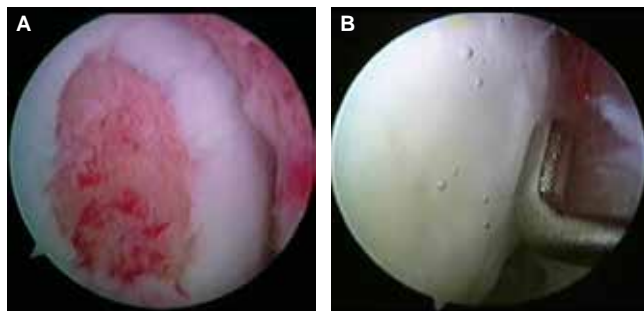
#### LESIONES CONDRALES Y OSTEOARTRITIS

Las lesiones condrales son lesiones del cartílago articular en donde se pierde la continuidad de la superficie. Con base en la profundidad de la afección y su severidad, se clasifican en cuatro grados según la *International Cartilage Repair Society* (ICRS): grado I, grado II, grado III, grado IV. Ocasionan dolor, derrame articular y, ocasionalmente, sensación de bloqueo en los pacientes que la padecen.

Por otro lado, la OA de la rodilla es un padecimiento degenerativo, progresivo que implica la muerte celular programada de las células del cartílago articular, los condrocitos. Con este proceso de apoptosis hay disminución de la producción de matriz extracelular del cartílago articular.

#### TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA OA TEMPRANA

El tratamiento no quirúrgico para la OA temprana de rodilla incluye el uso de rodilleras y bastones, educación de la enfermedad, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, acetaminofén, duloxetina, capsicina, inyección intraarticular de esteroides y fortalecimiento muscular en agua o en ejercicios fuera del agua.<sup>18</sup>



**Figura 6.**

**A)** Vista artroscópica de una lesión condral grado IV en el cóndilo femoral posterior al desbridamiento. **B)** Segunda vista después del implante autólogo de condrocitos encapsulados en matriz.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OA TEMPRANA

La reparación de lesiones meniscales y/o meniscectomía constituyen el procedimiento más prevalente que hace el cirujano ortopeda. Así, cuando un menisco se rompe, el objetivo es repararlo, dado que su resección aumenta el riesgo de padecer OA secundaria de la rodilla.<sup>19-23</sup> Para esto se requiere un diagnóstico temprano y tratamiento menor de seis meses de la lesión inicial. Cuando es imposible hacer la reparación, el objetivo en este escenario será retirar el tejido inestable, tratando de conservar la mayor cantidad posible.<sup>24</sup> Diversos estudios favorecen la artroscopia y meniscectomía parcial como el tratamiento de elección en lesiones degenerativas y OA. En el caso de los pacientes en quienes haya tenido que ser resecado de 80 a 100% del menisco, se deberá pensar en la sustitución con polímeros degradables o el trasplante del menisco (*Figura 5*).<sup>25</sup>

Las técnicas utilizadas para la reparación de las lesiones traumáticas del cartílago articular pueden ser utilizadas en el contexto de la OA temprana; sin embargo, el éxito de estas intervenciones está en proceso de ser validado.

Las microfracturas son el tratamiento más barato y accesible disponible para el ortopeda. Están indicadas cuando las lesiones son menores 3 cm<sup>2</sup> y el defecto es focal, bien definido. Este procedimiento puede ser acompañado de una osteotomía alineadora en el caso de presentar alguna deformidad. Además, en el contexto de edema intraóseo subcondral se recomienda la descompresión con perforación con broca hasta en 4 mm de profundidad, en vez de con microfracturador.<sup>26</sup>

Los autoinjertos osteocondrales y que provengan de cadáveres se recomiendan en defectos de hasta 4 cm<sup>2</sup>, pero no existen ensayos clínicos que sustenten la durabilidad de este tratamiento. La aplicación de injertos se basa en la falta de alternativas disponibles en casos individuales y requiere la sensibilización del paciente joven como un método previo a la artroplastia.<sup>27,28</sup>

El uso de implantes biocompatibles que favorezcan la regeneración del cartílago articular se ha vuelto popular en los últimos años y ofrece resultados prometedores. En el contexto actual, se tiende a colocar estos polímeros sin añadir células directamente en el defecto, ahorrándoles a los pacientes y cirujanos tiempo y dinero. Estos polímeros «inteligentes» promueven la regeneración osteocondral guiando la adhesión de las células residentes del defecto, así como su proliferación y diferenciación en hueso y cartílago de manera selectiva. Uno

de los principales polímeros utilizados en la OA temprana está formado de hidroxiapatita y colágena (MaioRegen, Finceramica®). Estos implantes pueden ser empleados en defectos de 2 a 8 cm<sup>2</sup>.<sup>26</sup>

El implante de condrocitos autólogos (*Figura 6*) tiene la ventaja de ofrecer una gran posibilidad de producir cartílago hialino, además de poder cubrir lesiones de más de 4 cm<sup>2</sup>. Diversos estudios se han enfocado en la supervivencia a largo plazo de pacientes con implante de condrocitos autólogos en rodillas con OA temprana, y la tasa de falla varía entre 2.5 a 13%. En el caso de defectos osteocondrales profundos, la adición de injerto óseo mejora la reparación del implante de condrocitos.<sup>29</sup>

En el caso de deformidades angulares que impliquen alteraciones degenerativas del cartílago articular, las osteotomías pueden ayudar a disminuir la sobrecarga en el cartílago lesionado y/o proteger el tejido de reparación del compartimento afectado. Para las deformidades en varo se utilizan osteotomías tibiales altas de apertura, cierre o en domo con resultados equivalentes, que mejoran el regreso al deporte si se asocian con reparación del cartílago articular.<sup>30,31</sup> Para las deformidades en valgo, la osteotomía femoral es el método de elección. En la mala alineación patelofemoral, la osteotomía del tubérculo anterior de la tibia puede mejorar tanto el ángulo Q como la presión de contacto entre la patela y la tróclea.<sup>32</sup>

## REHABILITACIÓN POSTOPERATORIA Y TERAPIA FÍSICA

Las metas de rehabilitación son las siguientes: quitar el dolor, evitar la inflamación e iniciar la movilidad; completar los arcos de movimiento; iniciar el fortalecimiento; recuperar la propiocepción y retornar al deporte.

En términos generales, después de realizar un procedimiento quirúrgico, se requiere crioterapia para evitar la inflamación y permitir el movimiento temprano de la rodilla intervenida durante siete días. Los pacientes con artroscopia pueden ser tratados de manera ambulatoria o requerir un día de estancia intrahospitalaria. Típicamente, requieren muletas para auxiliarse en la deambulación, y en general, se permite el apoyo de peso parcial. A partir de la semana 3-4, diversas modalidades de calor profundo pueden servir para disminuir el derrame residual y el arco de movilidad de la rodilla debe estar completo. Una vez resuelto dicho derrame, se puede iniciar el fortalecimiento y la calidad de la marcha debe ser casi normal. Un parámetro objetivo y cuantitativo de regreso al deporte después de cualquier intervención de rodilla es la recuperación de 80% de la fuerza en los flexores y extensores de rodilla, comparada con la contralateral en teoría sana.

## CONCLUSIÓN

Hoy en día tenemos mejores herramientas para entender y diagnosticar la OA temprana de la rodilla. La atención estricta a la sintomatología del paciente, la exploración física y un estudio preoperatorio completo son cruciales para indicar la cirugía adecuada en esta enfermedad y encontrar resultados satisfactorios predecibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 1697-707.
2. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2010; 18 (1): 24-33.
3. Andriacchi TP, Mündermann A, Smith RL, Alexander EJ, Dyrby CO, Koo S. A framework for the *in vivo* pathomechanics of osteoarthritis at the knee. *Ann Biomed Eng.* 2004; 32 (3): 447-457.
4. Goldring MB, Marcu KB. Epigenomic and microRNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis, and osteoarthritis. *Trends Mol Med.* 2012; 18 (2): 109-118.
5. Rogerson FM, Chung YM, Deutscher ME, Last K, Fosang AJ. Cytokine-induced increases in ADAMTS-4 messenger RNA expression do not lead to increased aggrecanase activity in ADAMTS-5-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (11): 3365-3373.
6. Billinghurst RC, Dahlberg L, Ionescu M, Reiner A, Bourne R, et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest.* 1997; 99 (7): 1534-1545.
7. Knäuper V, López-Otin C, Smith B, Knight G, Murphy G. Biochemical characterization of human collagenase-3. *J Biol Chem.* 1996; 271 (3): 1544-1550.
8. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, Dragomir C, Favero M, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater.* 2011.
9. Otero M, Plumb DA, Tsuchimochi K, Dragomir CL, Hashimoto K, et al. E74-like factor 3 (ELF3) impacts on matrix metalloproteinase 13 (MMP13) transcriptional control in articular chondrocytes under proinflammatory stress. *J Biol Chem.* 2012; 287 (5): 3559-3572.
10. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29 (8): 1039-1049.
11. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, et al. Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthr Cartil.* 2011; 19 (3): 254-264.
12. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20 (3): 401-406.
13. Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, et al. Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24 (6): 1753-1762.
14. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5 (6): 463-466.
15. Duvvuri U, Reddy R, Patel SD, Kaufman JH, Kneeland JB, Leigh JS. T1rho-relaxation in articular cartilage: effects of enzymatic degradation. *Magn Reson Med.* 1997; 38 (6): 863-867.
16. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2004; 8 (4): 355-368.
17. Mosher TJ, Zhang Z, Reddy R, Boudhar S, Milestone BN, et al. Knee articular cartilage damage in osteoarthritis: analysis of MR image biomarker reproducibility in ACRIN-PA 4001 multicenter trial. *Radiology.* 2011; 258 (3): 832-842.
18. McAlindon TE, Driban JB, Henrotin Y, Hunter DJ, Jiang GL, Skou ST, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (5): 747-760.
19. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (11): 1441-1447.
20. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (3): 363-388.
21. Watt FE. Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (3): 312-318.
22. Persson F, Turkiewicz A, Bergkvist D, Neuman P, Englund M. The risk of symptomatic knee osteoarthritis after arthroscopic meniscus repair vs partial meniscectomy vs the general population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (2): 195-201.
23. Winter AR, Collins JE, Katz JN. The likelihood of total knee arthroplasty following arthroscopic surgery for osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18 (1): 408.
24. Beaufils P, Becker R, Kopf S, Englund M, Verdonk R, Ollivier M, et al. Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25 (2): 335-346.



25. Getgood A, LaPrade RF, Verdonk P, Gersoff W, Cole B, Spalding T; IMREF Group. International Meniscus Reconstruction Experts Forum (IMREF) 2015 Consensus Statement on the Practice of Meniscal Allograft Transplantation. *Am J Sports Med.* 2017; 45 (5): 1195-1205.
26. Kon E, Filardo G, Brittberg M, Busacca M, Condello V, Engebretsen L, et al. A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26 (9): 2704-2715.
27. Gomoll AH, Filardo G, Almqvist FK, Bugbee WD, Jelic M, Monllau JC, et al. Surgical treatment for early osteoarthritis. Part II: allografts and concurrent procedures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20 (3): 468-486.
28. Angele P, Niemeyer P, Steinwachs M, Filardo G, Gomoll AH, Kon E, et al. Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24 (6): 1743-1752.
29. Brittberg M, Gomoll AH, Canseco JA, Far J, Lind M, Hui J. Cartilage repair in the degenerative ageing knee. *Acta Orthop.* 2016; 87 (sup 363): 26-38.
30. Gomoll AH, Angele P, Condello V, Madonna V, Madry H, Randelli P, et al. Load distribution in early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24 (6): 1815-1825.
31. Bauer S, Khan RJ, Ebert JR, Robertson WB, Breidahl W, Ackland TR, et al. Knee joint preservation with combined neutralising high tibial osteotomy (HTO) and Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI) in younger patients with medial knee osteoarthritis: a case series with prospective clinical and MRI follow-up over 5 years. *Knee.* 2012; 19 (4): 431-439.
32. Kanazawa H, Maruyama Y, Shitoto K, Yokoyama M, Kaneko K. Survival and clinical results of a modified "crosse de hockey" procedure for chronic isolated patellofemoral joint osteoarthritis: mid-term follow-up. *J Orthop Traumatol.* 2017; 18 (1): 23-30.