

Etiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento de osteocondrosis (OC)

Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of osteochondrosis (OC)

Gustavo Hernández Vidal* Francisco A. Mora Valdez**
Luis E. Rodríguez Tovar* Rafael Ramírez Romero*

Abstract

Osteochondrosis (OC) is a term used to describe a wide range of different skeletal lesions between different species. Osteochondrosis is a problem that affects fast growing animals and it has been defined as a failure in the endochondral ossification of the articular-epiphyseal cartilage. This failure leads to cartilage thickening and retention, basal necrosis, subchondral bone damage and loose bone fragments in the articular joint. Osteochondrosis is a multifactorial disease in which nutritional, hereditary, endocrine factors, biomechanical influences, and failures of blood supply to growth cartilage play an important role. The aim of this review is to offer an updated approach to the knowledge of the mechanisms that intervene in the pathogenesis of osteochondrosis, as well as alternatives to its diagnosis and treatment.

Key words: HORSE, OSTEOCHONDROSIS, OC, DYSCHONDROPLASIA, ETIOLOGY, PATHOGENESIS.

Resumen

El término osteocondrosis (OC) se refiere a una gran variedad de lesiones esqueléticas en diferentes especies. La osteocondrosis es un problema que afecta a los animales de rápido crecimiento y se ha definido como una falla en la osificación endocondral del cartílago articular epifiseal. Dicha falla provoca un engrosamiento y retención del cartílago, necrosis basal, daño al hueso subcondral y desprendimiento de fragmentos óseos en la cavidad articular. La osteocondrosis es una enfermedad de etiología multifactorial donde factores nutricionales, hereditarios, biomecánicos, endocrinos, así como la falla en el aporte sanguíneo del cartílago en crecimiento juegan un papel importante. La finalidad de esta revisión es ofrecer un acercamiento al conocimiento de los mecanismos que intervienen en la patogénesis de la osteocondrosis, así como a las alternativas para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: CABALLO, OSTEOCHONDROSIS, OC, DISCONDROPLASIA, ETIOLOGÍA, PATOGÉNESIS.

Recibido el 18 de diciembre de 2010 y aceptado el 28 de julio de 2011.

*Cuerpo Académico de Patobiología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Nuevo León, calle Francisco Villa s/n Ex-Hacienda El Canadá, Escobedo, Nuevo León, 66050, México.

**Hospital Veterinario La Silla, Antiguo Camino al Diente núm. 3333, La Estanzuela, Monterrey, Nuevo León, 64988, México. Tel.: (81) 81550140.

Responsable de correspondencia: Gustavo Hernández Vidal, Tel.: (81) 13404393, correo electrónico: ghernandez@fmvz.uanl.mx

Introduction

Osteochondrosis (OC) is a common condition in developing cartilage in both humans and domestic animals.¹ This condition has been recorded in several domestic species, such as: pigs,² dogs,³ cows,⁴ cats,⁵ rats⁶ and horses.⁷ OC has been identified as the main cause of limb lameness in swine⁸ and in high-performance young horses.⁷ At birth, only part of the skeleton of the foal is ossified. During early foetal development, the primary skeleton consists of cartilaginous structures that ossify from the ossification centres, which are located in the central part of the diaphysis of long bones (primary ossification centre) and in the epiphysis (secondary centre of ossification) (Figure 1).

The ossification process is more efficient in horses than in other species. At birth, foals have a considerable amount of cartilage in the transition zone called physis, between the diaphysis and epiphysis, as well as in the articular-epiphyseal cartilage complex; these areas are responsible for growth. The physis or growth plate is responsible for the longitudinal development of long bones. The epiphyseal cartilage beneath the surface of the articular cartilage allows the enlargement of the joint through the process of cartilage formation and subsequent ossification.⁷

Endochondral ossification process is very active during the early stage of animal life, this activity gradually decreases during development and stops when the

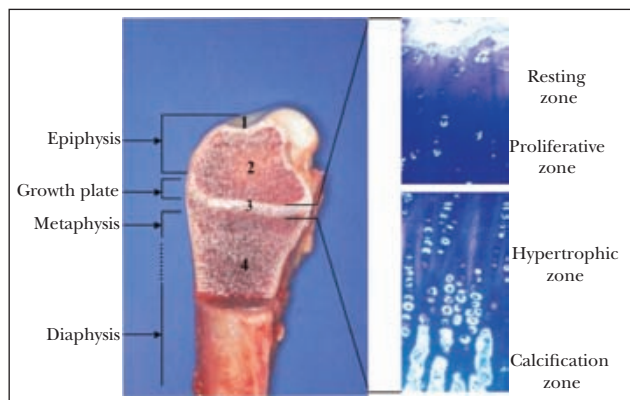


FIGURA 1. Corte sagital de la epífisis, metafísis y diáfisis del radio distal del caballo. 1) Complejo del cartílago articular-epifiseal. 2) Centro secundario de osificación de la epífisis. 3) Cartílago de crecimiento metafiseal. 4) Centro primario de osificación de la diáfisis. Muestra histológica teñida con azul de toluidina en donde se observa la organización de los condrocitos en las diferentes zonas.

FIGURE 1. Sagittal section of the epiphysis, metaphysis and diaphysis of the distal radius of the horse. 1) Epiphyseal-cartilage complex. 2) Secondary centre of ossification of the epiphysis. 3) Metaphyseal growth cartilage. 4) Primary ossification centre of the diaphysis. Histological samples dyed with toluidine blue show the organization of chondrocytes in different zones.

Introducción

La osteocondrosis (OC) es una patología común del cartílago en desarrollo tanto en humanos como en los animales domésticos.¹ Este padecimiento se ha registrado en diversas especies domésticas, como cerdos,² perros,³ vacas,⁴ gatos,⁵ ratas⁶ y caballos.⁷ La OC se ha determinado como la principal causa de debilidad esquelética de las extremidades en cerdos⁸ y de claudicación en caballos jóvenes de alto rendimiento.⁷ Al nacer el potro, sólo parte de su esqueleto está osificado; durante el desarrollo fetal temprano, el esqueleto primario está formado por estructuras cartilaginosas que se osifican a partir de los centros de osificación, los cuales se localizan en la parte central de la diáfisis de los huesos largos (centro de osificación primario) y en la epífisis (centro de osificación secundario) (Figura 1).

El proceso de osificación en el caballo es más eficiente que en otras especies. En el potro, al nacer existe una cantidad considerable de cartílago en la zona de transición llamada fisis, situada entre la diáfisis y epífisis así como en el complejo del cartílago articular-epifiseal; estas áreas son las encargadas del crecimiento. La fisis o placa de crecimiento es responsable del desarrollo longitudinal de los huesos largos. El cartílago epifiseal debajo de la superficie del cartílago articular, permite el aumento del tamaño de la articulación mediante el proceso de formación cartilaginosa y subsecuente osificación.⁷

El proceso de osificación endocondral es muy activo durante la etapa temprana de vida del animal; esta actividad disminuye gradualmente durante el desarrollo y se detiene cuando se osifican las placas fisiarias y termina el crecimiento. Esto ocurre generalmente en la fisis proximal del hueso del húmero y el fémur, los cuales se cierran en el potro entre los 24 y 26 meses de edad.

La etiología de la OC ha sido investigada ampliamente; sin embargo, dichos esfuerzos han sido obstaculizados por la confusión en cuanto a la definición de la enfermedad y a la falta de entendimiento de su patogénesis, especialmente, en cuanto a la formación de las lesiones iniciales. Ello se debe a que la mayoría de los investigadores han enfocado sus estudios en la etapa crónica o proceso degenerativo secundario, más que en el proceso inicial.⁹ Esta etapa crónica de la enfermedad es radiográficamente visible y causa signos clínicos.

Se han realizado estudios orientados en la caracterización bioquímica y molecular del tejido afectado en las lesiones de osteocondrosis.¹⁰⁻¹⁴ Se han tomado muestras de tejido lesionado y comparado con tejido de apariencia normal obtenido del mismo sitio. La finalidad de

physeal plates ossify and growth ends. This usually occurs in the proximal physis of the humerus and femur, which close between 24 and 26 months of age in the foal.

The aetiology of OC has been widely researched, but these efforts have been hampered by confusion regarding the definition of the disease and lack of understanding of its pathogenesis, particularly regarding the formation of the initial lesions. This is because most researchers have focused their studies on the chronic stage or secondary degenerative process, rather than on the initial stages.⁹ This chronic phase of the disease is radiographically visible and causes clinical signs.

There have been studies focused on molecular and biochemical characterization of the affected tissue in osteochondrosis lesions.¹⁰⁻¹⁴ Samples have been taken from injured tissue and compared with normal-looking tissue obtained from the same site. The purpose of these studies has been to provide a better understanding of the pathogenesis of the disease. However, these visible lesions are chronic by definition, and the tissue obtained is from the final stage of the disease. The results of these studies must be carefully analyzed because it is likely to obtain evidence of an over-regulation of proinflammatory, anabolic and catabolic factors that reflect the degradation process of the necrotic cartilage and the formation of repair tissue.⁹

Definition of osteochondrosis (OC)

Köning¹⁵ was the first to use the term *osteochondritis dissecans* (OCD) to describe pathological conditions of epiphyseal cartilage, which produced osteochondral fragments in the joint of young humans, without arthritis or serious trauma. Previously, the most accepted hypothesis regarding the origin of these fragments included trauma, periarticular tissue proliferation and spontaneous local necrosis of the articular cartilage.¹⁶ The term osteochondritis dissecans (OCD) is considered by many to be common, but inappropriate,¹⁷ preferring the term osteochondrosis (OC),¹⁸ because inflammation is not the main element of the initial injury.

Osteochondrosis has been defined as an idiopathic condition characterized by a disruption in endochondral ossification.^{19,20} It causes thickening and retention of cartilage, necrosis of the basal layers of the retained articular cartilage, subchondral bone defects and subchondral fracture and production of bone fragments, leading to biomechanical defects.

The term osteochondrosis was used to describe the injury initially known as chronic osteoarthritis deformans, associated with leg weakness in pigs.²¹ Grøndalen²² applied this term to the local disturbance, non-

estos estudios ha sido proveer un mejor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad; sin embargo, estas lesiones visibles son crónicas por definición y el tejido obtenido representa la última fase del proceso de la enfermedad. Los resultados de estos estudios deben ser analizados cuidadosamente, ya que es probable que se obtenga evidencia de una sobrerregulación de factores proinflamatorios, catabólicos y anabólicos que reflejen el proceso de degradación del cartílago necrótico y la formación del tejido de reparación.⁹

Definición de la osteocondrosis (OC)

Köning¹⁵ fue el primero en emplear el término osteocondritis disecante (OCD) para describir las condiciones patológicas del cartílago epifiseal, las cuales producían fragmentos osteocondrales en la articulación de humanos jóvenes, sin una artritis o un trauma de consideración. Anteriormente, las hipótesis más aceptadas en cuanto al origen de estos fragmentos incluían el trauma, la proliferación de tejido periarticular y la necrosis espontánea localizada en el cartílago articular.¹⁶ El término osteocondritis disecante (OCD) es considerado por muchos como común, pero inapropiado,¹⁷ prefiriéndose el término de osteocondrosis (OC),¹⁸ debido a que la inflamación no es el elemento principal de la lesión inicial.

La osteocondrosis se ha definido como una condición idiopática, caracterizada por una disrupción en la osificación endocondral,^{19,20} que provoca: engrosamiento y retención del cartílago, necrosis de las capas basales del cartílago articular retenido, defectos en hueso subcondral y fractura subcondral y producción de fragmentos óseos, que conducen a defectos biomecánicos.

El término osteocondrosis fue empleado para describir la lesión conocida inicialmente como artrosis crónica deformante, asociada a la debilidad de la pierna en cerdos.²¹ Grøndalen²² aplicó este término al disturbio local, no inflamatorio, del proceso de osificación endocondral de las placas epifisarias sin lesión superficial en cartílago articular. Sin embargo, fue Reiland²³ quien estableció que la OC es una enfermedad caracterizada por un daño en la osificación endocondral, lo cual fue aceptado ampliamente y aplicado a las lesiones del cartílago articular epifiseal y cartílago de crecimiento fiseal en muchas especies.

El término OC fue descrito por primera vez en el caballo por Nilsson en 1947;²⁴ sin embargo, llegó a ser de interés clínico hasta los años setenta. En el caballo, el término osteocondritis disecante (OCD) se emplea cuando existe un fragmento libre en la articulación y, osteocondrosis (OC), cuando aún no hay presencia de los fragmentos.

inflammatory process of endochondral ossification of the epiphyseal plates without superficial injury to articular cartilage. However, it was Reiland²³ who established that OC is a disease characterized by damage to endochondral ossification, which was widely accepted and applied to the epiphyseal articular cartilage injuries and physeal cartilage growth in many species.

The term OC was first described in horses in 1947 by Nilsson.²⁴ However, it came to be of clinical interest until the 70's. The term *osteochondritis dissecans* (OCD) in horses is used when there is a free fragment in the joint, and osteochondrosis (OC), when there is no presence of the fragments yet.

Osteochondrosis is a bone-cartilage condition, which affects the developing cartilage (endochondral cartilage) and the endochondral ossification process. This condition can occur in many places in the same individual and produce bilateral symmetrical lesions.

Endochondral ossification process

At the end of long bones there are two areas of specialized cartilage, which play an important role during growth and skeletal development of the animal. Endochondral ossification takes place at the growth plates and epiphyseal cartilage. The growth plate responsible for the longitudinal development is located on both sides of the primary ossification centre (Figure 1). The epiphyseal cartilage, responsible for shaping the end of long bones, is located between the secondary centre of ossification and the articular cartilage (epiphyseal-articular cartilage complex) (Figure 2). In both areas cartilage decreases, leading to the formation of bone by cellular proliferation, extracellular matrix synthesis, cell hypertrophy, vascular invasion and mineralization of the matrix.²⁵ During the process of development in horses, endochondral ossification is greater at the epiphyseal cartilage, where there is a decrease in the volume of cartilage.²⁶

It is difficult to control the process of endochondral ossification, since it involves a variety of endogenous and systemic factors, stimulating differentiation and proliferation of chondrocytes. Histologically, chondrocytes are organized into four different zones, in both the epiphyseal and the physeal growth plates (Figure 1 and 2). In the physeal cartilage, the area distal to the metaphysis is known as rest zone. Next to it stands the proliferative zone, where chondroblasts divide. These cells pass to the hypertrophic zone, where they arrange in columns perpendicular to the articular surface (Figure 1). During this stage, chondrocytes are surrounded by a large amount of extracellular matrix, whose function is to promote the conversion of cartilage to bone by osteoblasts. The columns of chondrocytes

La osteocondrosis es una condición hueso-cartílago, que afecta al cartílago en desarrollo (endochondral) y al proceso de osificación endochondral. Dicha condición puede presentarse en muchos sitios en el mismo individuo y producir lesiones bilateralmente simétricas.

Proceso de osificación endochondral

En los extremos de los huesos largos se encuentran dos áreas de cartílago especializado, las cuales juegan un papel importante durante el periodo de crecimiento y desarrollo esquelético del animal. La osificación endochondral se desarrolla en las placas de crecimiento y en el cartílago epifiseal. La placa de crecimiento, responsable del desarrollo longitudinal, se encuentra a ambos lados del centro primario de osificación (Figura 1). El cartílago epifiseal, responsable de darle forma a los extremos de los huesos largos, está ubicado entre el centro secundario de osificación y el cartílago articular (complejo del cartílago articular-epifiseal) (Figura 2). En ambas áreas el cartílago disminuye, dando paso a la formación de hueso mediante la proliferación celular, la síntesis de la matriz extracelular, la hipertrofia celular, la invasión vascular y la mineralización de la matriz.²⁵ En el caballo, durante el proceso de desarrollo, la osificación endochondral es mayor en el cartílago articular epifiseal, donde hay una disminución considerable del volumen del cartílago.²⁶

Es complicado controlar el proceso de osificación endochondral, ya que involucra una gran variedad de factores endógenos y sistémicos, estimulantes de la diferenciación y proliferación condrocítica. Histológicamente, los condrocitos se encuentran organizados en cuatro zonas diferentes, tanto en el cartílago de crecimiento epifiseal como en el fiseal (Figura 1 y 2). En el cartílago fiseal la zona distal a la metáfisis se conoce como zona de reposo; junto a ésta se ubica la zona proliferativa, donde los condroblastos se dividen. Estas células pasan a la zona hipertrófica, donde se organizan en columnas perpendiculares a la superficie articular (Figura 1). Durante esta etapa, los condrocitos se encuentran rodeados por una gran cantidad de matriz extracelular, cuya función es promover la conversión del cartílago a hueso mediante los osteoblastos. Las columnas de condrocitos son invadidas por vasos sanguíneos metafisiales y el hueso se forma en las columnas del cartílago calcificado, dando como resultado una mezcla de cartílago calcificado y hueso inmaduro, que es remodelado gradualmente para producir el hueso maduro de la metáfisis.²⁷ En el cartílago de crecimiento epifiseal el proceso se lleva a cabo del centro a la periferia de condrocitos (Figura 2).

Los condrocitos hipertróficos producen el factor

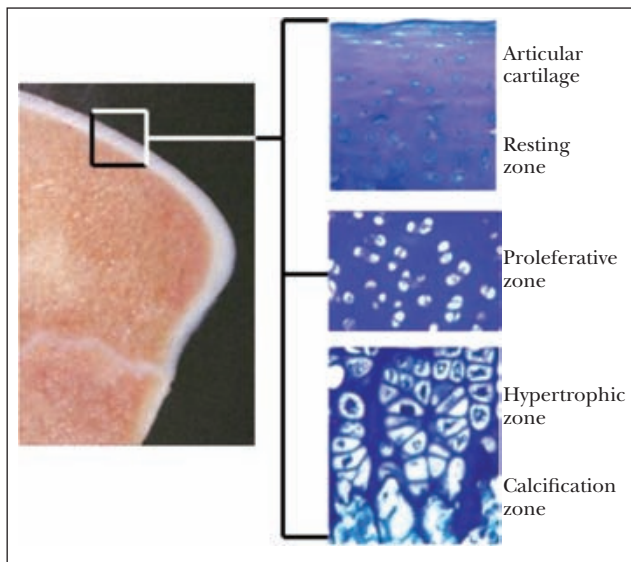


FIGURA 2. Cartilago articular epifiseal normal de la cresta lateral de la tróclea del fémur del caballo. Muestra teñida con azul de toluidina en donde se observa la organización de los condrocitos en las diferentes zonas del cartilago articular del caballo.

FIGURE 2. Normal epiphyseal cartilage of the lateral crest of the femur trochlea of the horse. Sample dyed with toluidine blue shows the organization of chondrocytes in different zones of articular cartilage of the horse.

are invaded by metaphyseal blood vessels and bone is formed in the columns of calcified cartilage. This results in a mixture of calcified cartilage and immature bone, which is gradually remodelled to produce the metaphysis mature bone.²⁷ In epiphyseal growth cartilage the process is carried out from the centre to the periphery of chondrocytes (Figure 2).

The hypertrophic chondrocytes produce vascular endothelial growth factor (VEGF), which is required for vascular development in the growth plate.²⁸ The invasion of cartilage by blood vessels is essential for endochondral ossification, since a genetic or biomechanical disruption of angiogenesis causes thickening of the epiphyseal growth plate.^{29,30}

The rate at which cellular differentiation and growth advances and the time when the process ends, are affected by genetic, hormonal, nutritional, metabolic and mechanical factors. Studies on cartilage mechanobiology have shown that cartilage growth and ossification is accelerated by stress, and inhibited by hydrostatic pressure using computer models.^{31,32}

The proliferation of chondrocytes in the growth plate is regulated by the synthesis of three signal molecules: 1) Parathyroid hormone related protein (PTHrP), which facilitates the continued proliferation of chondrocytes in the growth plate and inhibits hypertrophy,³³ maintaining an area of proliferating cells and preventing premature differentiation.³⁴ 2) The protein

de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual es necesario para el desarrollo vascular en la placa de crecimiento.²⁸ La invasión del cartilago por vasos sanguíneos es esencial para la osificación endocondral, ya que una disrupción genética o biomecánica de la angiogénesis produce un engrosamiento de la placa de crecimiento epifiseal.^{29,30}

La velocidad a la que la diferenciación celular y el crecimiento progresa y el tiempo en el que el proceso termina, son afectados por factores genéticos, hormonales, nutricionales, metabólicos y mecánicos. Estudios de la mecanobiología del cartilago mediante modelos computacionales,^{31,32} han demostrado que el crecimiento y osificación del cartilago es acelerado por la tensión, e inhibido por la presión hidrostática.

La proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento es regulada por la síntesis de tres moléculas señal: 1) La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP), la cual facilita la proliferación continua de condrocitos en la placa de crecimiento e inhibe su hipertrofia,³³ manteniendo un área de células proliferativas y evitando una diferenciación prematura.³⁴ 2) La proteína del gen del erizo indio (IHH), es una molécula producida y secretada por los condrocitos hipertrofos, la cual emite señales para mantener la expresión de PTHrP al final del desarrollo óseo.³⁵ 3) El factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta), es producido por células pericondrales en respuesta al IHH y actúa tanto en éstas como en las células periarticulares, aumentando la síntesis de PTHrP.³⁶ El TGF-beta puede actuar directamente en condrocitos para inhibir la hipertrofia. Aunque estas moléculas parecen ser el regulador primario de la proliferación celular en la placa de crecimiento, no se descarta que esta red reguladora sea modulada por otras moléculas señal.³⁶⁻³⁸

Se ha sugerido como causa patológica en el proceso de osificación endocondral, trastornos moleculares tales como: disfunción endocrina,³⁹ alteraciones vasculares,⁴⁰⁻⁴² defectos en el proceso de maduración de condrocitos,⁴³ alteraciones en las moléculas de la matriz⁴⁴⁻⁴⁶ y alteración en la función de enzimas implicadas en la transición de la matriz del cartilago en matriz ósea.⁴⁷⁻⁵⁰

Mecanismo patológico

Histológicamente, la matriz del cartilago de crecimiento epifiseal difiere de la matriz del cartilago articular, debido a la presencia de vasos del plexo pericondral que invaden al cartilago de crecimiento formando canales⁵¹ (Figura 3). La función de los canales no es clara, pero se cree que participan en la nutrición de los condrocitos, en la formación y mantenimiento de los centros de osificación secundaria⁵² y en el abaste-

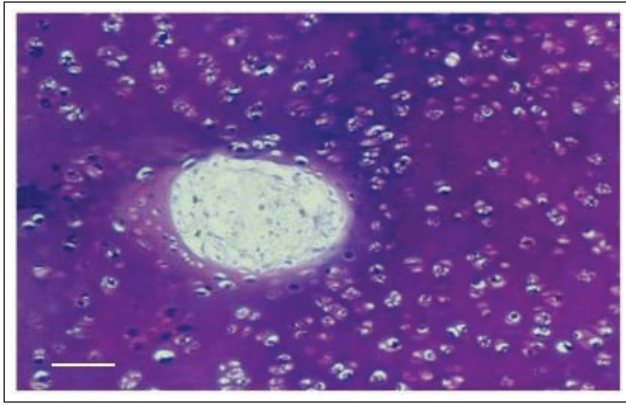


FIGURA 3. Cartílago epifiseal del cóndilo medio femoral de un caballo de tres meses de edad, que muestra canales cartilaginosos. Sección teñida con azul de toluidina. (Barra = 100 μ m).

FIGURE 3. Epiphyseal cartilage of the femoral condyle of a three-month-old horse, showing cartilage canals. Section dyed with toluidine blue. (Bar = 100 μ m).

of the Indian hedgehog gene (IHH) is a molecule produced and secreted by hypertrophic chondrocytes, which sends signals to maintain PTHrP expression at the end of bone development.³⁵ 3) The transforming growth factor beta (TGF-beta) is produced by perichondral cells in response to IHH and acts on both, these and periarticular cells increasing the synthesis of PTHrP.³⁶ The TGF-beta may act directly to inhibit chondrocyte hypertrophy. Although these molecules appear to be the primary regulator of cell proliferation in the growth plate, it cannot be ruled out that this regulatory network is modulated by other signal molecules.³⁶⁻³⁸

Some molecular disorders have been suggested as a pathological cause in the process of endochondral ossification, such as endocrine dysfunction,³⁹ vascular disorders,⁴⁰⁻⁴² defects in the maturation of chondrocytes,⁴³ alterations in matrix molecules⁴⁴⁻⁴⁶ and alteration in the function of enzymes involved in the matrix transition from cartilage into bone matrix.⁴⁷⁻⁵⁰

Pathological mechanism

Histologically, the matrix of epiphyseal growth plate differs from the matrix of articular cartilage due to the presence of vessels of the perichondral plexus invading the growing cartilage forming channels⁵¹ (Figure 3). The channels function is unclear but they are thought to be involved in the nutrition of chondrocytes, the formation and maintenance of secondary ossification centers,⁵² the supply of mesenchymal stem cells to both bone and cartilage.⁵³ The mature articular cartilage lacks blood supply and the foetal channels disappear during ossification. It has been reported that

cimiento tanto al hueso como al cartílago de células madres mesenquimales.⁵³ El cartílago articular maduro carece del suministro de sangre y los canales fetales desaparecen durante el proceso de osificación. En el caballo se ha informado que los canales desaparecen alrededor de los siete meses de edad.⁵⁴

Estudios moleculares de la osteocondrosis indican un aumento en la degradación del colágeno⁵⁵ y en la actividad de algunas metaloproteinasas y enzimas proteolíticas. Se han identificado diferencias en la distribución de las catepsinas B, D⁵⁶⁻⁵⁸ y L⁵⁹ e incremento en su expresión⁵⁰ y en la actividad enzimática⁶⁰ de la catepsina B, en condrocitos de animales con OC.

Es difícil el estudio de la osteocondrosis por su carácter dinámico en animales jóvenes y por la gran variedad de factores etiológicos involucrados. La OC en el caballo se observa frecuentemente en las articulaciones tarsocrurales y femoropatelares, pero también es común en las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas.

Estudios radiológicos han demostrado que las lesiones pueden ser recurrentes en potros. En la articulación tarsocrural los defectos son visibles durante el primer mes de edad y estos pueden desaparecer a los cinco meses. En la articulación femoropatelar no se observan alteraciones durante los primeros meses de vida; éstas se hacen evidentes a los tres meses y aumentan su frecuencia a los seis meses.⁶¹ Estas observaciones indican que en presencia de la enfermedad intervienen dos procesos: el etiológico, que induce a la formación de la lesión; y el proceso de reparación, el cual es incompleto. Después de cierto tiempo, y dependiendo del tipo de articulación, las lesiones que aún existan persistirán, causando eventualmente el desarrollo de manifestaciones clínicas. Dicho desarrollo de las lesiones se presenta cuando éstas son lo suficientemente grandes para no corregirse con el tiempo. Los análisis bioquímicos han demostrado un proceso de reparación anabólico similar en el cartílago articular de caballos con OC por causas naturales, y el de una fractura osteocondral experimental.⁹

Manifestación de osteocondrosis

Los cambios en el cartílago en desarrollo incluyen una lesión focal durante el proceso de osificación endochondral; es decir, un área del cartílago del crecimiento no experimenta la calcificación de la matriz extracelular e invasión vascular y, por tanto, no se convierte en hueso.⁶² Esto ocurre frecuentemente junto a la superficie de la articulación en el cartílago epifiseal produciendo un engrosamiento o retención del cartílago acompañada por una unión osteocondral irregular (Figura 4).

the channels disappear around seven months of age in foals.⁵⁴

Molecular studies of osteochondrosis indicate an increase in collagen degradation⁵⁵ and the activity of some metalloproteinases and proteolytic enzymes. Differences in the distribution of cathepsins B, D⁵⁶⁻⁵⁸ and L⁵⁹ have been identified, along with increased expression⁵⁰ and also in the enzymatic activity⁶⁰ of cathepsin B in chondrocytes from animals with OC.

Osteochondrosis study is difficult due to its dynamic nature in young animals and the great variety of etiological factors involved. OC in horses is frequently seen in tarsocrural and patellofemoral joints, but is also common in the metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints.

Radiological studies have shown that lesions may recur in foals. Defects in the tarsocrural joint are visible during the first month of age and they can disappear at five months. In the patellofemoral joint, abnormalities are not observed during the first months of life; lesions are evident at three months and with increased frequency by six months.⁶¹ These observations indicate that two processes are involved: the aetiology, which induces the lesion and the repair process, which is incomplete. After some time, depending on the type of joint, injuries that still remain will persist, eventually causing the development of clinical mani-

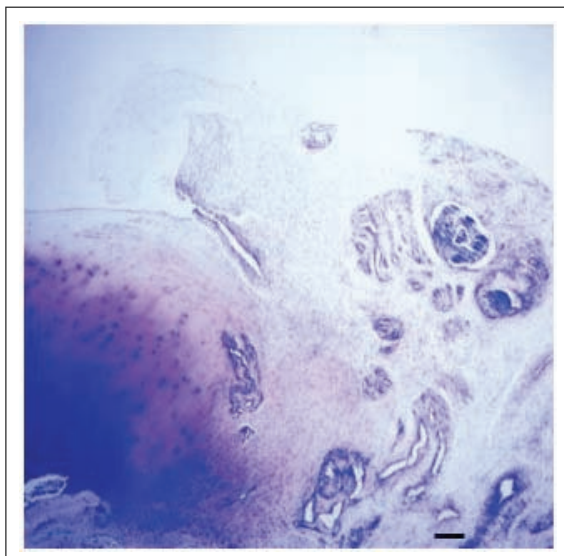


FIGURA 4. Cartílago de la cresta lateral de la tróclea del fémur de un caballo de 14 meses de edad con osteocondrosis. Muestra histológica teñida con azul de toluidina donde se observa pérdida de la tinción metacromática de la matriz extracelular y una unión condro-ósea irregular típicas de la osteocondrosis. (Barra = 50 μ m).

FIGURE 4. Cartilage of the lateral crest of the femur trochlea of a 14-month-old horse with osteochondrosis. Histological samples dyed with toluidine blue. Loss of metachromatic staining of the extracellular matrix and irregular chondro-osseous junction typical of osteochondrosis are observed. (Bar = 50 μ m).

Histológicamente, las lesiones osteocondróticas tempranas se caracterizan por una falla en el proceso de maduración de los condrocitos a células hipertróficas⁴³ y por una baja o nula calcificación de la matriz extracelular. Además, se encuentran áreas de condro-necrosis adyacentes a los vasos sanguíneos.⁶³ Ytrehus *et al.*⁶⁴ clasificaron como *osteochondrosis latens* al área de necrosis focal presente sólo en el cartílago epifiseal y como *osteochondrosis manifesta* a la falla focal de la osificación endocondral visible radiográficamente. El estrés físico puede causar una fisura en el cartílago necrótico y su extensión a través del cartílago articular puede producir el desprendimiento de fragmentos cartilaginosos en la cavidad articular. A este proceso se le conoce como *osteochondrosis dissecans*, el cual causa generalmente dolor y claudicación en el caballo (Figura 5).

La falla en la osificación endocondral en el complejo del cartílago articular epifiseal es el resultado de la necrosis cartilaginosa⁶⁵ (Figura 6), mientras que en la placa fiseal se debe a la persistencia y alteración de los condrocitos hipertróficos.⁶⁶ La región de la placa fiseal cercana a la epífisis, recibe suministro sanguíneo de la médula ósea a través de los vasos que contienen los canales que atraviesan el cartílago. Es en la placa fiseal en donde se manejan dos teorías vasculares, las cuales explican cómo se forma la lesión en esta región. Una establece que en la placa fiseal se presenta una interrupción localizada del suministro de sangre por los canales cartilaginosos, provocando una necrosis isquémica. Conforme el hueso crece en dirección epifiseal, la línea de osificación alcanza al cartílago anormal, el cual resiste la invasión de los vasos sanguíneos, evitando la osificación normal del cartílago. Algunos estudios histológicos sugieren que la oclusión de los canales cartilaginosos epifiseales ocasiona la formación de cartílago anormal e impide la invasión de los vasos metafiseales.⁶⁷

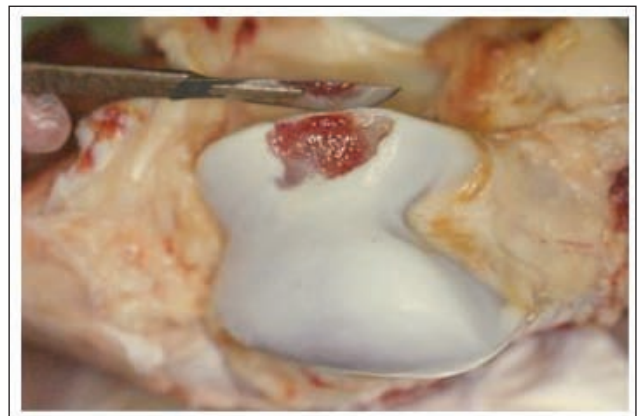


FIGURA 5. Lesión típica de osteocondrosis dissecans en la cresta lateral de la tróclea del fémur de un caballo de 24 meses de edad.

FIGURE 5. Typical osteochondrosis dissecans lesions of the lateral trochlear crest of the femur of a 24-month-old horse.

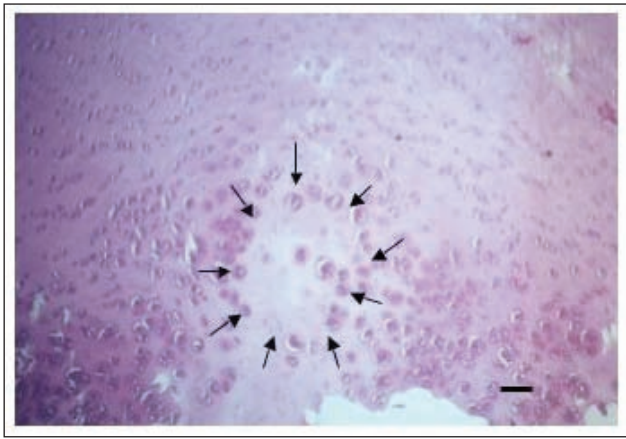


FIGURA 6. Lesión de osteocondrosis donde se observa un área de cartilago necrótico rodeada por grupos o clusters de condrocitos. Sección teñida con H & E. (Barra = 50 μ m).

FIGURE 6. Osteochondrosis lesion with a necrotic cartilage area surrounded by groups or clusters of chondrocytes. Section dyed with H & E. (Bar = 50 μ m).

festations. This development of injuries occurs when they are large enough not to be corrected over time. Biochemical tests have shown a similar anabolic repair process in articular cartilage of horses with OC, either from natural causes or in experimental osteochondral fracture.⁹

Manifestation of osteochondrosis

Changes in cartilage during development include a focal lesion in the process of endochondral ossification, i.e., an area of growing cartilage does not undergo calcification of the extracellular matrix and vascular invasion and therefore, does not become bone.⁶² This often occurs near the surface of the joint in the epiphyseal cartilage, producing cartilage thickening or retention accompanied by an irregular osteochondral junction (Figure 4).

Histologically, early osteochondrotic lesions are characterized by a failure in the maturation of chondrocytes to hypertrophic cells⁴³ and a low or no calcification of the extracellular matrix. In addition, there are chondronecrotic areas adjacent to blood vessels.⁶³ Yttrhus *et al.*⁶⁴ classified as osteochondrosis latens the focal area of necrosis present only in the epiphyseal cartilage and as osteochondrosis manifesta the failure focal endochondral ossification radiographically seen. Physical stress can cause a fissure in the necrotic cartilage and its extension through the articular cartilage can cause the release of cartilage fragments to the joint cavity. This process is called *osteochondrosis dissecans*, which usually causes pain and lameness in horses (Figure 5).

Failure at endochondral ossification in the epiphyseal-cartilage complex is the result of cartilage necro-

Por otro lado los micro traumas de los vasos sanguíneos metafisales pueden provocar una interrupción focal del aporte sanguíneo de la línea de osificación, impidiendo la osificación normal del cartilago viable ocasionando la permanencia del cartilago fiseal engrosado. Esta teoría se basa en diversos estudios en aves,⁶⁸ conejos⁶⁹ y cerdos.⁷⁰

En caballos jóvenes la osteocondrosis es causa frecuente de claudicación;⁷ su presencia se ha observado en casi todas las articulaciones sinoviales, incluyendo las articulaciones de las facetas intervertebrales, lo cual se ha relacionado con la espondilomielopatía cervical (Síndrome de Wobbler).⁷¹ La gran mayoría de las investigaciones se han enfocado a los aspectos del diagnóstico clínico y tratamiento de la osteocondrosis. No hay mucho adelanto en los aspectos de prevención y tratamiento porque no se ha identificado la patogénesis de la lesión en su fase temprana.⁷² Es bien aceptado que la lesión inicial ocurre en la zona proliferativa o hipertrófica del cartilago articular epifiseal, por lo que el término "osteochondrosis" no está bien empleado para estas lesiones; el término apropiado sería "discondroplasia". Desafortunadamente los términos osteochondrosis y osteocondritis disecante han sido usados indiscriminadamente para referirse a la gran variedad de lesiones esqueléticas en caballos jóvenes y en algunas instancias en caballos adultos, sin diferenciar en su etiología, patogénesis y características clínicas.⁷³ En el caballo, las lesiones clasificadas como osteochondrosis se presentan en la región posterior de la superficie proximal de la articulación humeral, en la parte medial del cóndilo del húmero y en la cresta troclear lateral del fémur (Figura 7), en el cóndilo medial del fémur, en la cresta sagital media de la tibia distal (Figura 8), en la cresta troclear lateral del astrágalo y en la parte dorsal del metacarpo y metatarso distal.^{7,73}

En contraste, en el cerdo los sitios de predilección de la osteochondrosis articular incluyen la parte media y cresta sagital del cóndilo distal del húmero, el cóndilo medial del fémur, la región semilunar del cúbito y la fisis distal cubital.⁷⁴ Las lesiones frecuentemente ocurren en ambos miembros en forma simétrica y se pueden presentar en diversas regiones anatómicas en un mismo animal. Las características anatómicas parecen ser importantes en la etiología de la osteochondrosis; sin embargo, debido a los cambios que ocurren durante la evolución de la enfermedad, es difícil determinar la predisposición anatómica.

Etiología

La etiología de la osteochondrosis no se ha definido exactamente. Se cree que se debe a un problema multifactorial^{62,75} causado por el grado de crecimiento, nutrición, predisposición genética, fallas endocrinas,

sis⁶⁵ (Figure 6), while in the physal plate it is due to the persistence and disruption of hypertrophic chondrocytes.⁶⁶ The physal plate region near the epiphysis, receives blood supply from the bone marrow through the vessels inside the canals that traverse the cartilage. There are two vascular theories regarding the physal plate that explain how a lesion in this region is formed. One theory states that the physal plaque has a located interruption of blood supply through the cartilage canals, causing ischemic necrosis. As bone grows towards the epiphysis, the ossification line reaches the abnormal cartilage, which resists the invasion of blood vessels, preventing normal ossification of cartilage. Some histological studies suggest that this occlusion of the epiphyseal cartilage canals causes abnormal cartilage formation and prevents metaphyseal vessel invasion.⁶

On the other hand, micro traumas of metaphyseal blood vessels can cause a focal interruption of blood supply to the line of ossification, preventing the normal ossification of viable cartilage causing resilience of the thickened physal cartilage. This theory is based on several studies in birds,⁶⁸ rabbits⁶⁹ and pigs.⁷⁰

Osteochondrosis is a common cause of lameness in young horses.⁷ It has been observed in almost all synovial joints, including joints of the vertebral facets, in which has been linked with cervical spondylomyelopathy (Wobbler syndrome).⁷¹ Most studies have focused on aspects of clinical diagnosis and treatment of osteochondrosis. There is not much progress in the areas of prevention and treatment because the pathogenesis of the lesion in its early stages has not been identified.⁷² It is well accepted that the initial injury occurs in the proliferative zone or in hypertrophic epiphyseal cartilage, so the term "osteochondrosis" is not well used for these lesions, the proper term would be "dyschondroplasia." Unfortunately, the terms osteochondritis and *osteochondrosis dissecans* have been used indiscriminately to refer

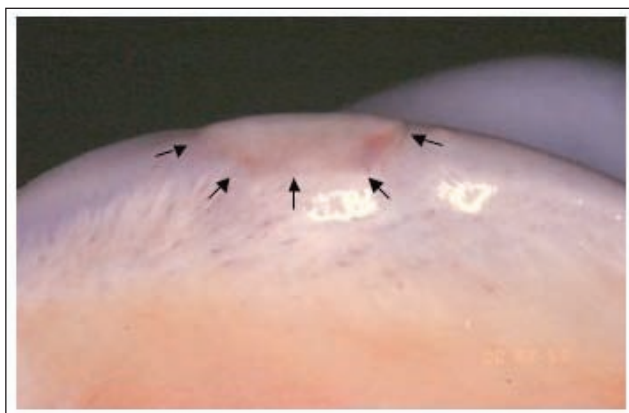


FIGURA 7. Superficie articular de la cresta lateral de la tróclea del fémur distal de un caballo con osteocondrosis.

FIGURE 7. Articular surface of the lateral trochlear crest of distal femur of a horse with osteochondrosis.

factores biomecánicos⁷² y defectos en el flujo vascular epifiseal del cartílago.

Grado de crecimiento

La osteocondrosis se ha identificado no sólo en animales de talla grande, sino también en animales de rápido crecimiento. En algunas especies se han hecho investigaciones donde se ha demostrado una correlación positiva entre el rápido crecimiento y la prevalencia de osteocondrosis.⁷⁶ Por ejemplo, estudios en perros han revelado que el rápido crecimiento aumenta la incidencia de enfermedades esqueléticas incluyendo la osteocondrosis.⁷⁷

En el caballo, los patrones del promedio de ganancia diaria (PGD) comprenden cuatro fases del crecimiento: 1) del nacimiento a un mes de edad; 2) de 1 a 12 meses; 3) de 12 a 15 meses y, 4) de 15 a 20 meses. Otros estudios han demostrado que los potros de talla grande entre 6 a 16 meses de edad y con mayor promedio de ganancia diaria son más propensos a la osteocondrosis.⁷⁸ Las dietas altas en energía aumentan la insulina y disminuyen la tiroxina circulantes, produciendo una falla en la maduración e hipertrofia de los condrocitos.⁷⁹ De acuerdo con esta hipótesis, los condrocitos afectados por el aumento de insulina y disminución de los niveles de tiroxina permanecen como cartílago indiferenciado. Subsecuentemente, este car-

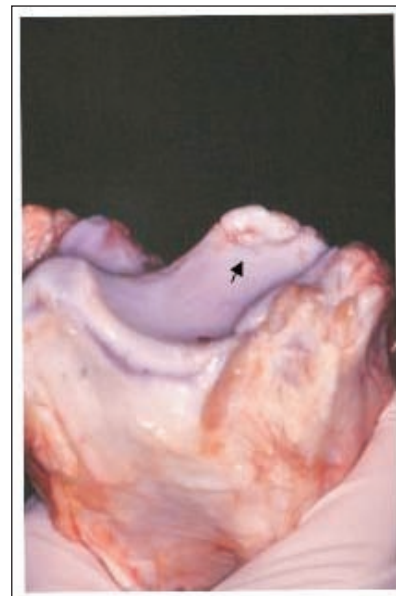


FIGURA 8. Especímen de la tibia distal de un caballo con osteocondrosis que muestra fragmentación de la parte craneal de la cresta sagital media.

FIGURE 8. Specimens of the distal tibia of a horse with osteochondrosis showing fragmentation of the cranial part of the medial sagittal crest.

to a variety of skeletal injuries in young horses and in some instances in adult horses, with no differentiation regarding its aetiology, pathogenesis and clinical characteristics.⁷³ The lesions classified as osteochondrosis in horses, are presented in the posterior region of the proximal surface of the humeral joint, in the medial part of the condyle of the humerus and in the lateral trochlear crest of the femur (Figure 7), in the medial condyle of the femur, in the mid-sagittal crest of the distal tibia (Figure 8), in the lateral talar trochlear crest and the dorsal metacarpal and distal metatarsal.^{7,73}

In contrast, in pigs the most common sites include articular osteochondrosis in the middle part and sagittal crest of the distal condyle of the humerus, the medial condyle of the femur, the semilunar region of the ulna and the distal physal of the ulna.⁷⁴ Injuries often occur symmetrically on both limbs and may occur in various anatomical regions in the same animal. The anatomical features appear to be important in the aetiology of osteochondrosis; however, due to changes that occur during the course of the disease it is difficult to determine the anatomical predisposition.

Aetiology

The aetiology of osteochondrosis has not been precisely defined. It is believed to be a multifactorial problem^{62,75} caused by growth rate, nutrition, genetic predisposition, endocrine failures, biomechanical factors,⁷² and defects in the epiphyseal-cartilage vascular flow.

Growth rate

Osteochondrosis has been identified not only in large animals, but also in rapidly growing animals. Research done in some species has shown a positive correlation between rapid growth and prevalence of osteochondrosis.⁷⁶ For example, studies in dogs have shown that rapid growth increases the incidence of skeletal diseases including osteochondrosis.⁷⁷

In horses, the patterns of average daily gain (ADG) involve four growth phases: 1) from birth to one month old, 2) 1 to 12 months, 3) 12 to 15 months, 4) 15 to 20 months. Other studies have shown that foals plus size from 6 to 16 months of age and with higher average daily gain are more prone to osteochondrosis.⁷⁸ High energy diets increase insulin and decreased circulating thyroxine, resulting in failed maturation and hypertrophy of chondrocytes.⁷⁹ According to this hypothesis, chondrocytes affected by increased insulin and decreased thyroxine levels remain as undifferentiated cartilage. Subsequently, the retained undifferentiated cartilage becomes necrotic due to biomechanical

tílago indiferenciado retenido se necrosa debido a factores biomecánicos.⁷⁹ La morfología de la lesión inicial de la osteocondrosis articular, caracterizada por áreas de condrocitos necróticos en el cartílago epifiseal, refuta esta teoría.⁶⁵ La formación de núcleos de cartílago retenido causada por la resistencia del cartílago necrótico al proceso de mineralización y vascularización.

Predisposición genética

Sin duda, los factores genéticos juegan un papel importante en la presencia de la osteocondrosis en diversas especies. Las diferencias en la prevalencia de osteocondrosis entre diferentes razas de cerdos,^{76,80} perros⁸¹ y caballos⁸² demuestran que existe el factor hereditario. Muchos investigadores sugieren que dicho factor está asociado con la predisposición al aumento del grado de crecimiento. Ytrehus *et al.*⁶⁴ determinaron que los factores hereditarios tienen efectos considerables en la prevalencia, severidad y localización de la osteocondrosis, sin encontrar una correlación entre el rápido crecimiento y las lesiones de OC.

El grado de crecimiento es determinado tanto por factores nutricionales como genéticos y la respuesta hormonal a dietas altas en energía puede también estar influida genéticamente. La conformación anatómica se ha sugerido como un factor hereditario tanto en cerdos⁸³ como en perros.⁸⁴ Estudios genéticos en el caballo⁸⁵ y el perro⁸⁶ indican que la osteocondrosis es hereditaria con características poligénicas.

La mayoría de las investigaciones se han enfocado a la fase crónica de la enfermedad. Existe evidencia contundente que señala la herencia como una etiología importante en la osteocondrosis; sin embargo, su estudio es complicado debido al carácter subclínico de la enfermedad durante su fase inicial (*osteocondrosis latens*).

Factores biomecánicos

Los factores biomecánicos juegan un papel relevante en la patogénesis de la osteocondrosis. El trauma ha sido propuesto como uno de los causantes de osteocondrosis en diversas especies.^{1,62} Los sitios de predilección tienden a estar en áreas de estrés biomecánico. En el humano, el aumento de la actividad atlética aumenta la severidad y prevalencia de lesiones osteocondrales.¹ Estudios experimentales en cerdos registran un aumento en la frecuencia de *osteocondrosis dissecans* debido al trauma.⁸⁷ Una de las teorías más aceptables en cuanto a la conversión de las lesiones subclínicas de *osteocondrosis manifesta* a *osteocondrosis dissecans*, es la presencia del trauma. De hecho, el inicio de los signos clínicos en la mayoría de los casos de osteocondrosis es acelerado

factors.⁷⁹ The morphology of the initial lesion of articular osteochondrosis characterized by areas of necrotic chondrocytes in the epiphyseal cartilage, refutes this theory.⁶⁵ The creation of retained cartilage cores is due to resistance of necrotic cartilage to the mineralization and vascularization processes.

Genetic predisposition

Undoubtedly, genetic factors play an important role in the presence of osteochondrosis in various species. The differences in the prevalence of osteochondrosis between breeds of pigs,^{76,80} dogs⁸¹ and horses⁸² show that there is a heredity factor. Many researchers suggest that this factor is associated with predisposition to increased growth rate. Ytrehus *et al.*⁶⁴ found that hereditary factors have a significant impact on the prevalence, severity and location of osteochondrosis, without finding a correlation between rapid growth and OC lesions.

The growth rate is determined by both nutritional and genetic factors and the hormonal response to high-energy diets can also be genetically influenced. The anatomical shape has been suggested as a hereditary factor in pigs⁸³ and dogs.⁸⁴ Genetic studies in horses⁸⁵ and dogs⁸⁶ indicate that osteochondrosis is hereditary with polygenetic characteristics.

Most researchers have focused on the chronic phase of the disease. There is strong evidence that points to heredity as an important aetiology of osteochondrosis, but its study is complicated by subclinical disease during its initial phase (*osteochondrosis latens*).

Biomechanical factors

Biomechanical factors play an important role in the pathogenesis of osteochondrosis. Trauma has been proposed as one of the causes of osteochondrosis in various species.^{1,62} Most common sites tend to be in areas of biomechanical stress. In humans, increased athletic activity increases the severity and prevalence of osteochondral injuries.¹ Experimental studies in pigs show an increase in the frequency of *osteochondrosis dissecans* due to trauma.⁸⁷ One of the most accepted theories regarding the conversion of subclinical lesions of *osteochondrosis dissecans* into *osteochondrosis manifesta*, is the presence of trauma. In fact, the onset of clinical signs in most cases of osteochondrosis is accelerated by the presence of minor trauma, which would not cause disease in a normal joint. Furthermore, the biomechanical influence is the only explanation for the fact that there are well-defined favourite sites in the affected joints. For example, commonly affected joints in the horse include: the tibiotarsal (medial sagittal crest of

por la presencia de un trauma menor, el cual no causaría la enfermedad en una articulación normal. Además, la influencia biomecánica es la única explicación al hecho de que existen sitios de predilección bien definidos en las articulaciones afectadas. Por ejemplo, dentro de las articulaciones frecuentemente afectadas en el caballo destacan: la tibiotarsal (cresta sagital media de la tibia distal, cresta tróclea lateral del astrágalo y maléolo medio de la tibia), la femorotibiopatelar (cresta tróclea lateral del fémur) y la metacarpo-falángica (aspecto dorsoproximal de la cresta sagital del tercer metacarpiano).

Los efectos del ejercicio siempre han sido objeto de controversia en relación con la presencia y severidad de las lesiones producidas por la osteocondrosis. Algunos investigadores lograron demostrar que el ejercicio reducía notablemente la prevalencia de osteocondrosis en el caballo y favorecía la regeneración del tejido.⁸⁸ El estrés mecánico es un regulador importante del metabolismo condrocítico. Estudios de pruebas de impacto en cartílago articular realizadas por el grupo de la presente revisión, demostraron que la matriz reacciona produciendo cambios fisicoquímicos que influyen en la actividad de los condrocitos.

Nutrición

Los factores nutricionales y su relación con la osteocondrosis se han investigado ampliamente. Existen varios aspectos nutricionales que deben considerarse. El desequilibrio en la suplementación de calcio-fósforo, deficiencia de vitaminas A, C y D, y deficiencia de biotina entre otros, han sido propuestos como factores etiológicos de osteocondrosis en algunas especies.⁷⁴ Como ya se mencionó, la osteocondrosis es una enfermedad que afecta a los animales de rápido crecimiento.^{89,90} Estudios en perros con dietas altas en calcio mostraron un retraso focal en el proceso de la osificación endocondral.⁹¹

La osteocondrosis articular se ha atribuido a la deficiencia de cobre en muchas especies, como el venado,^{92,93} el bisonte⁹⁴ y el caballo.⁹⁵⁻⁹⁷ Las lesiones en bisontes y caballos con deficiencia de cobre se caracterizan por micro fracturas del hueso subcondral, pobre formación de la esponjosa primaria y adelgazamiento y erosión del cartílago articular.^{94,96} Las lesiones son causadas principalmente por la deficiencia de cobre o la exposición a factores que inhiben su absorción o metabolismo.⁹³ Mediante dietas bajas en cobre, se produjeron experimentalmente lesiones de osteocondrosis en potros.⁹⁸ En estudios dosis-respuesta se ha registrado una disminución en lesiones de osteocondrosis en potros alimentados con niveles altos de cobre.^{96,97} Pearce *et al.*⁹⁹ demostraron que la suplementación con

the distal tibia, lateral trochlear crest of the talus and medial malleolus of the tibia), the femorotibiopatellar (trochlearlateral crest of the femur) and the metacarpal-phalanges (dorsoproximal aspect of the sagittal crest of the third metacarpal).

The effects of exercise have always been controversial regarding the presence and severity of injuries caused by osteochondrosis. Some researchers demonstrated that exercise significantly reduced the prevalence of osteochondrosis in the horse and favoured tissue regeneration.⁸⁸ Mechanical stress is an important regulator of chondrocyte metabolism. Studies about the impact on articular cartilage done by the group of this review, showed that the matrix reacts producing physicochemical changes modifying the activity of chondrocytes.

Nutrition

Nutritional factors and their relationship to osteochondrosis have been extensively investigated. There are several nutritional aspects to be considered. Imbalance in the calcium-phosphorus supplementation, deficiency of vitamins A, C and D, and biotin among others, have been proposed as etiologic factors of osteochondrosis in some species.⁷⁴ As already mentioned, osteochondrosis is a disease that affects animals of rapid growth.^{89,90} Studies in dogs with high calcium diets showed a focal delay in the endochondral ossification process.⁹¹

Articular osteochondrosis has been attributed to copper deficiency in many species, like deer,^{92,93} bison⁹⁴ and horse.⁹⁵⁻⁹⁷ The lesions in bison and horses with copper deficiency are characterized by microfractures in the subchondral bone, poor formation of the primary spongiosa, and thinning and erosion of articular cartilage.^{94,96} The lesions are mainly caused by copper deficiency or exposure to factors, which inhibit its absorption or metabolism.⁹³ Low copper diets experimentally produced lesions of osteochondrosis in foals.⁹⁸ Dose-response studies have reported a decline in osteochondrosis lesions in foals fed high levels of copper.^{96,97} Pearce *et al.*⁹⁹ showed that copper supplementation in mares in the last stage of gestation decreases the incidence of osteochondrosis in foals. Van Weeren *et al.*¹⁰⁰ found that osteochondrosis lesions were significantly fewer in number and less serious in foals with high copper levels at birth. Among other minerals, calcium has been shown to have little or no effect on the incidence of osteochondrosis. Phosphorus levels four times as recommended by the NRC, produce an increase in the number of injuries.¹⁰¹

Growth rate is strongly linked with the consumption of energy in horses. Savage *et al.*¹⁰² showed that

cobre en yeguas en su última etapa de gestación, disminuye la incidencia de osteocondrosis en los potros. Van Weeren *et al.*¹⁰⁰ encontraron que las lesiones de osteocondrosis eran significativamente menores en número y severidad en potros con un nivel alto de cobre al nacer. Entre otros minerales, el calcio ha demostrado tener poco o nulo efecto en la incidencia de osteocondrosis. Los niveles de fósforo hasta cuatro veces lo recomendado por el NRC, producen un aumento en el número de lesiones.¹⁰¹

La velocidad de crecimiento está fuertemente relacionada con el consumo de energía en el caballo. Savage *et al.*¹⁰² mostraron que animales alimentados con dietas altas en aceite y carbohidratos presentaban más lesiones de osteocondrosis que los alimentados con niveles convencionales. Esto indica que dietas con un alto contenido energético causan predisposición a la osteocondrosis³⁹ y, que la alimentación excesiva en los potros destinados a la venta, es probablemente dañina para el desarrollo esquelético y puede producir problemas clínicos. Se piensa que el efecto de las dietas altas en energía en la producción de osteocondrosis, se debe a la hipersinsulinemia posprandial estimulada por una ración con alto contenido de carbohidratos fácilmente digeribles. También se ha observado que la alimentación alta en energía y en carbohidratos digeribles tiene una importante influencia en el metabolismo y en la función de la insulina como factor de crecimiento (IGF-1 y 2) en el proceso de osificación endocondral.¹⁰³

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa en los signos que presenta el animal. El examen radiológico ha sido el método más empleado para la confirmación del diagnóstico; sin embargo, durante la fase temprana, la osteochondrosis no produce daño óseo subcondral significativo que pueda ser visualizado radiográficamente. Otros métodos incluyen el análisis del líquido sinovial, el uso de la ecografía, la gammagrafía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética¹⁰⁴ y otros procedimientos invasivos como la artroscopia.¹⁰⁵ Recientemente se han establecido métodos no invasivos, como el análisis de biomarcadores para el estudio de los problemas degenerativos de la articulación.

Biomarcadores de los cambios metabólicos de la articulación

Se han llevado a cabo investigaciones para identificar las moléculas que pueden servir como marcadores de irregularidades metabólicas tempranas en OC en el

animals fed diets high in carbohydrates and oil had more osteochondrosis injuries than those fed conventional levels. This indicates that diets with a high energy content cause predisposition to osteochondrosis³⁹ and the excessive feeding in the foals for sale, is probably harmful to skeletal development and may cause clinical problems. It is thought that the effect of high-energy diets on the production of osteochondrosis is due to postprandial hyperinsulinemia stimulated by high levels of digestible carbohydrates. It has also been observed that diets high in energy and digestible carbohydrates have a significant influence on the metabolism and function of insulin-like growth factor (IGF-1 and 2) in the process of endochondral ossification.¹⁰³

Diagnosis

Clinical diagnosis is based on the signs presented by the animal. Radiological examination has been the most widely used method for diagnosis confirmation. However, osteochondrosis does not produce significant damage to the subchondral bone that could be visualized radiographically during the early stages of the disease. Other methods include analysis of synovial fluid, ultrasound, scintigraphy, computed tomography, magnetic resonance imaging¹⁰⁴ and other invasive procedures such as arthroscopy.¹⁰⁵ Non-invasive methods have recently been established such as analysis of biomarkers for the study of degenerative joint problems.

Biomarkers of articular metabolic changes

Research studies have been conducted to identify molecules that can serve as early markers of metabolic irregularities in OC in horses.¹⁰⁶ The concentrations of these markers can be determined in blood, urine and synovial fluid. Biomarkers during bone synthesis and degradation may be important to determine the developmental stage of bone disease, predict fractures and observe possible changes in bone during the degenerative process of the joint.¹⁰⁷

A protein different to collagen synthesized by osteoblasts (osteocalcin) is a biomarker of the mineralization and bone formation processes.¹⁰⁶ Serum osteocalcin levels showed a significant correlation with the severity of osteochondrosis in foals during the first year of age. Measurements of these levels during the first weeks of life could anticipate the risk of developing OC.¹⁰⁸ Metalloproteinases (MMP) are considered biomarkers of physiological and pathological remodelling of the extracellular matrix of articular cartilage.¹⁰⁹ High levels in the activity of MMP-1 were recorded in normal foetal synovial fluid obtained from

caballo.¹⁰⁶ Las concentraciones de estos marcadores se pueden determinar en la sangre, orina y líquido sinovial. Los biomarcadores durante la síntesis y degradación del hueso pueden ser de importancia para determinar la fase evolutiva de la enfermedad ósea, pronosticar posibles fracturas y observar los cambios del hueso durante el proceso degenerativo de la articulación.¹⁰⁷

La proteína diferente a la colágena sintetizada por los osteoblastos (osteocalcina) es un biomarcador del proceso de mineralización y formación ósea.¹⁰⁶ Los niveles séricos de la osteocalcina han mostrado una correlación significativa con la severidad de la osteochondrosis en potros durante el primer año. Mediciones de estos niveles durante las primeras semanas de vida podrían anticipar el riesgo del desarrollo de OC.¹⁰⁸ Las metaloproteinasas (MMP) son consideradas biomarcadores de la remodelación fisiológica y patológica de la matriz extracelular del cartílago articular.¹⁰⁹ Se registraron altos niveles en la actividad de MMP-1 en líquido sinovial fetal normal, obtenido de la articulación metacarpofalángica. Después del nacimiento, estos niveles disminuyen con el desarrollo del potro, coincidiendo con el fin del crecimiento y la remodelación del tejido en el animal adulto. Elevados niveles en la actividad de MMP-1 en articulaciones con osteoartritis reflejan la degradación de la matriz y, por ello, el uso de este biomarcador en el estudio diagnóstico y terapéutico de enfermedades articulares degenerativas.¹⁰⁹

La fosfatasa alcalina específica del hueso es un biomarcador de formación ósea.¹¹⁰ Este biomarcador se ha encontrado en concentraciones altas en el líquido sinovial de caballos con osteoartritis¹¹¹ y osteochondrosis.¹¹² La correlación positiva entre los niveles de esta glicoproteína en el líquido sinovial y el daño en el cartílago articular, validan su uso como biomarcador en la predicción del daño osteocondral.

Un elemento importante del cartílago articular es el colágeno de tipo II, del cual se ha observado un aumento en su degradación en osteoartritis.¹¹³ En caballos con OC, se han encontrado altos niveles de fragmentos degradados del colágeno tipo II (C2C) en líquido sinovial.¹¹⁴ Ello indica que el análisis de C2C en líquido sinovial es importante para evaluar lesiones articulares. El carboxipéptido del colágeno tipo II (CPII) es un marcador de la síntesis del colágeno tipo II.¹⁰⁶ En potros de un año de edad con OC se han registrado altos niveles en suero del CPII. Se considera que el CPII es un indicador constante en potros que tengan o desarrollen OC.¹¹⁵ El CS-846 es un epítipo del sulfato de condroitina, el cual se encuentra normalmente en el cartílago fetal y osteoartítico.¹⁰⁷ Los anticuerpos monoclonales permiten identificar en el cartílago, epítipes de la región del agregán, ricos en sulfato de condroitina, lo cual permite diferenciar los cambios en los niveles de expresión sinoviales y urina-

the metacarpophalangeal joint. After birth, these levels decrease with the development of the foal, coinciding with the end of growth and tissue remodelling in the adult animal. High levels in the MMP-1 activity in joints with osteoarthritis reflect matrix degradation and therefore, the use of this biomarker in the diagnostic and therapeutic degenerative joint disease.¹⁰⁹

The bone-specific alkaline phosphatase is a biomarker of bone formation.¹¹⁰ This biomarker has been found in high concentrations in synovial fluid from horses with osteoarthritis¹¹¹ and osteochondrosis.¹¹² The positive correlation between levels of this glycoprotein in synovial fluid and articular cartilage damage, validate its use as a biomarker in the prediction of osteochondral damage.

An important component of articular cartilage is collagen type II, of which an increase in its degradation in osteoarthritis has been observed.¹¹³ High levels of degraded fragments of type II collagen (C2C) in synovial fluid have been found in horses with OC.¹¹⁴ This indicates that the analysis of C2C in synovial fluid is important to assess joint damage. The carboxypeptide type II collagen (CPII) is a marker of the synthesis of collagen type II.¹⁰⁶ High serum levels of CPII have been reported in yearlings with OC. It is considered that CPII is a constant indicator in foals that have or develop OC.¹¹⁵ CS-846 is an epitope of chondroitin sulfate, which is normally found in foetal and osteoarthritic cartilage.¹⁰⁷ Monoclonal antibodies allow to identify epitopes of the aggrecan region in the cartilage, which are rich in chondroitin sulfate that can differentiate changes in synovial and urinary expression levels of epitope CS-846, between healthy animals and those who have any alteration in the joint, such as the presence of osteochondral fragments.¹¹⁶ Similarly, using the monoclonal antibody (12C4) against cartilage oligomeric matrix protein (COMP), there were elevated serum levels of COMP in horses with osteoarthritis and osteochondrosis.¹¹⁷

These studies show that the analysis of biomarkers may help early detection, assessment of severity and prevention of metabolic problems of the joint.

Clinical signs

Clinical signs of osteochondrosis are not easy to identify because of the wide variety of lesions and affected sites. In addition, dyschondroplasia does not always lead to osteochondrosis and produces clinical symptoms. Clinical signs may begin with a moderate lameness, but if there is a biomechanical trauma, the affected joint manifests pain, lameness and marked loss of functionality.

The origin of pain in osteochondrosis is unknown, because horses can have severe pathological changes

rios del epítoto CS-846, entre animales sanos y aquellos que presentan alguna alteración en la articulación, como la presencia de fragmentos osteocondrales.¹¹⁶ De igual forma, mediante el uso del anticuerpo monoclonal (12C4) contra la proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP), se registraron elevados niveles séricos de COMP en caballos con osteoarthritis y osteocondrosis.¹¹⁷

Estos estudios muestran que el análisis de los biomarcadores puede ayudar a la detección temprana, evaluación de la severidad y prevención de los problemas metabólicos de la articulación.

Signos clínicos

Los signos clínicos de la osteocondrosis no son fáciles de identificar debido a la gran variedad de lesiones y sitios afectados. Además, la discondroplasia no siempre desarrolla una osteocondrosis y produce signos clínicos. Los signos clínicos pueden comenzar con una claudicación moderada, pero si existe un trauma biomecánico, la articulación afectada presenta dolor, claudicación marcada y pérdida de la funcionalidad.

El origen del dolor en la osteocondrosis es una incógnita, ya que los caballos pueden presentar severos cambios patológicos sin mostrar mucho dolor o estrés. El signo más común de la osteocondrosis en caballos es la distensión de la articulación afectada, la cual puede no presentar dolor. Una claudicación marcada no es necesariamente característica de la osteocondrosis, aunque se presenta en algunos sitios anatómicos.

Terapia y manejo

El manejo de los casos clínicos de osteocondrosis depende del sitio y de la severidad de la lesión. En caballos jóvenes (< de 12 meses) con lesiones leves, es recomendable darles descanso y moderar el ejercicio, aunque en ciertos casos el éxito es limitado.¹¹⁸ Los casos severos de osteocondrosis en el caballo son tratados quirúrgicamente,¹¹⁹ siempre tomando en cuenta la edad. La capacidad de recuperación del cartílago articular es alta en animales jóvenes y ésta disminuye rápidamente con la edad.¹²⁰ Es recomendable no realizar ningún procedimiento quirúrgico en el potro antes del primer año de edad, al menos que se presenten lesiones graves y éstas provoquen problemas clínicos severos. Los casos quirúrgicos son tratados por artroscopia. Este procedimiento se ha venido utilizando exitosamente en la mayoría de las regiones anatómicas afectadas, especialmente en la articulación tarsocrural, donde el éxito del tratamiento es mayor al 80%.¹²¹ El porcentaje de éxito del tratamiento registrado para la articulación femoropatelar es de 75%¹²² y de 90%

without showing much pain or stress. The most common sign of osteochondrosis in horses is the distension of the affected joint, which may not have pain. A marked lameness is not necessarily characteristic of osteochondrosis, although it occurs in some anatomical sites.

Therapy and management

The management of clinical cases of osteochondrosis depends on the site and severity of the injury. In young horses (<12 months old) with minor injuries, it is advisable to give them rest and moderate exercise, although in some cases success is limited.¹¹⁸ Severe cases of osteochondrosis in horses are treated surgically,¹¹⁹ always taking age into account. The recovery capacity of the articular cartilage is high in young animals and it decreases rapidly with age.¹²⁰ It is not recommended to perform any surgical procedure on foals during the first year of age, unless severe injuries cause serious clinical problems. Surgical cases are treated by arthroscopy. This procedure has been successfully used in most of the anatomical regions affected, especially in the tarsocrural joint, where treatment success is greater than 80%.¹²¹ Treatment success rate for patellofemoral joint is 75%¹²² and 90% for the metacarpophalangeal / metatarsophalangeal joint.¹²³

Conclusions

In veterinary medicine it has been established that osteochondrosis is a disease characterized by damage to endochondral ossification.²³ This term has been generally used to describe a wide variety of skeletal lesions in different species, without specifying differences in aetiology, pathogenesis or clinical features, so it is advisable to extend the term with the descriptors *latents*, *manifesta* and *dissecans*. Pathogenesis of physeal osteochondrosis has not yet been clarified; however, the fragility of the cartilage and bone,⁹⁶ primary dyschondroplasia²⁰ and focal ischemic necrosis of cartilage growth⁶² have been suggested as triggers.

It is difficult to determine the specific cause of osteochondrosis and its pathogenesis; but nowadays, there are scientific studies getting closer to clarify the problem. It is important to direct future research to understand the initial disease process, progressive changes and multifactorial aetiology.

References

1. BOHNDORF K. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *Eur Radiol* 1998; 8:103-112.

para la articulación metacarpo-falángica/metatarso-falángica.¹²³

Conclusiones

En medicina veterinaria se ha establecido que la osteocondrosis es una enfermedad caracterizada por un daño en la osificación endocondral.²³ Este término se ha empleado en forma general para describir una gran variedad de lesiones esqueléticas en diferentes especies, sin precisar diferencias en su etiología, patogénesis, etapas y características clínicas, por lo que es recomendable ampliar el término con los descriptores *latents*, *manifesta* y *dissecans*. La patogénesis de la osteocondrosis fisal aún no se ha esclarecido, sin embargo, se han sugerido como factores desencadenantes, la fragilidad del cartílago y del hueso,⁹⁶ la discondroplasia primaria²⁰ y, la necrosis isquémica focal del cartílago de crecimiento.⁶²

Es difícil determinar la causa específica de la osteocondrosis y su patogénesis; sin embargo, existen estudios científicos actualizados que se acercan cada vez más al esclarecimiento del problema. Es importante dirigir las futuras investigaciones al entendimiento del proceso patológico inicial, a los cambios progresivos de éste y a su etiología multifactorial.

2. DEWEY C. Diseases of the nervous and locomotor system. In: STRAW B, D'ALLAIRE, MENGELING W, TAYLOR D, editors. *Diseases of swine*, 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science, 1999: 861-883.
3. MORGAN JP, WIND A, DAVIDSON AP. Introduction. In: MORGAN JP, WIND A, DAVIDSON AP, editors. *Hereditary bone and joint diseases in the dog: Osteochondroses, hip dysplasia, elbow dysplasia*. Hannover, Germany: Schlütersche GmbH & Co. KG Verlag, und Druckerei, 1999: 1-19.
4. JENSEN R, PARK RD, LAUERMAN LH, BRADY PM, HORTON DP, FLACK DE *et al*. Osteochondrosis in feedlot cattle. *Vet Pathol* 1981; 18: 529-535.
5. RALPHS SC. Bilateral stifle osteochondritis dissecans in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 78-80.
6. KATO M, ONODERA T. Early changes of osteochondrosis in medial femoral condyles from rats. *Vet Pathol* 1987; 24: 80-86.
7. MCILWRAITH CW. Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structures. In: STASHAK TS, editor. *Adams' lameness in horses*, 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 459-644.
8. JØRGENSEN B, ARNBJERG J, AASLYNG M. Pathological and radiological investigations on osteochondrosis in pigs, associated with leg weakness. *Zentralbl Veterinärmed A* 1995; 42: 489-504.
9. BERTONE AL, BRAMLAGE LR, MCILWRAITH CW, MALEMUD CJ. Comparison of proteoglycan and collagen in articular cartilage of horses with naturally developing osteochondrosis and healing osteochondral

- fragments of experimentally induced fractures. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1881-1890.
10. KUROKI K, COOK JL, STOKER AM, TURNQUIST SE, KREEGER JM, TOMLINSON JL. Characterizing osteochondrosis in the dog: potential roles for matrix metalloproteinases and mechanical load in pathogenesis and disease progression. *Osteoarthr Cartil* 2005; 13: 225-234.
 11. LAVERTY S, IONESCU M, MARCOUX M, BOURÉ L, DOIZÉ B, POOLE AR. Alterations in cartilage type-II procollagen and aggrecan contents in synovial fluid in equine osteochondrosis. *J Orthop Res* 2000; 18: 399-405.
 12. LAVERTY S, OKOUNEFF S, IONESCU M, REINER A, PIDOUX I, WEBBER C *et al.* Excessive degradation of type II collagen in articular cartilage in equine osteochondrosis. *J Orthop Res* 2002; 20: 1282-1289.
 13. SEMEVOLOS SA, STRASSHEIM ML, HAUPT JL, NIXON AJ. Expression patterns of hedgehog signalling peptides in naturally acquired equine osteochondrosis. *J Orthop Res* 2005; 23: 1152-1159.
 14. TOMLINSON JL, COOK JL, KUROKI K, KREEGER JM, ANDERSON MA. Biochemical characterization of cartilage affected by osteochondritis dissecans in the humeral head of dogs. *Am J Vet Res* 2001; 62: 876-881.
 15. KÖNIG F. [Freely bodies in the joints]. *Über frei körper in den gelenken. Dtsch Z Klim Chir* 1887; 27: 90-109.
 16. NAGURAS. The so-called osteochondritis dissecans of König. *Clin Orthop* 1960; 18: 100-121.
 17. BARRIE HJ. Osteochondritis dissecans 1887-1987. A centennial look at König's memorable phrase. *J Bone Joint Surg Br* 1987; 69: 693-695.
 18. HOWALD H. [The knowledge of osteochondrosis dissecans] *Zur kenntnis der osteochondrosis dissecans (osteochondritis dissecans). [Arch Orthop Trauma Surg] Arch Orthop Unfallchir* 1942; 41: 730-788.
 19. STRÖMBERG B. Osteochondrosis dissecans of the stifle joint in the horse. A clinical, radiographic and pathologic study. *Vet Radiol Ultrasound* 1976; 17: 117-123.
 20. OLSSON SE, REILAND S. The nature of osteochondrosis in animals. Summary and conclusions with comparative aspects on osteochondritis dissecans in man. *Acta Radiol Suppl Stockh* 1978; 358: 299-306.
 21. LJUNGGREN G, REILAND S. Osteochondrosis in adolescent animals: an endocrine disorder? *Calcif Tissue Res* 1969; 6: 150-151.
 22. GRONDALEN T. Osteochondrosis and artrosis in pigs. II. Incidente in breeding animals. *Acta Vet Scand* 1974; 15: 26-42.
 23. REILAND S. Osteochondrosis in the pig (Ph.D. dissertation). Stockholm, Sweden: The royal veterinary college, 1975.
 24. NILSSON F. [Gonitis in the horse] *Hästens goniter. Svensk Vetidn* 1947; 52: 1-14.
 25. LEFEBVRE V, SMITS P. Transcriptional control of chondrocytes fate and differentiation. *Birth Defects. Res C Embryo Today* 2005; 75: 200-212.
 26. FIRTH EC, GREYDANUS Y. Cartilage thickness measurements in foals. *Res Vet Sci* 1987; 42: 35-46.
 27. BRIGHTON CT. Structure and function of the growth plate. *Clin Orthop* 1978; 136: 22-32.
 28. GERBER HP, VU TH, RYAN AM, KOWALSKI J, WERB Z, FERRARA N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodelling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999; 5: 623-628.
 29. COLNOT C. Cellular and molecular interactions regulating skeletogenesis. *J Cell Biochem* 2005; 95: 688-697.
 30. HALL AP, WESTWOOD FR, WADSWORTH PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the spiphyseal growth plate. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 131-147.
 31. CARTER DR, WONG M. Modelling cartilage mechanobiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 1461-1471.
 32. CARTER DR, BEAUPRÉ GS, WONG M, SMITH RL, ANDRIACCHI TP, SCHURMAN DJ. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427(Suppl): 69-77.
 33. JUPPNER H. Role of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in skeletal development. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 606-611.
 34. GOLDRING MB, TSUCHIMOCCHI K, IJIRI K. The control of chondrogenesis. *J Cell Biochem* 2006; 97: 33-44.
 35. SHUM L, COLEMAN CM, HATAKEYAMA Y, TUAN RS. Morphogenesis and dysmorphogenesis of the appendicular skeleton. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 102-122.
 36. BALLOCK RT, O'KEEFE RJ. Physiology and pathophysiology of the growth plate. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 123-143.
 37. KRONENBERG HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423: 332-336.
 38. PROVOT S, SCHIPANI E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 658-665.
 39. GLADE MJ, BELLING TH. A dietary etiology for osteochondrotic cartilage. *J Equine Vet Sci* 1986; 6: 151-155.
 40. KINCAID SA, ALLHANDS RV, PIJANOWSKI GJ. Chondrolysis associated with cartilage canals of the epiphyseal cartilage of the distal humerus of growing pigs. *Am J Vet Res* 1985; 46: 726-732.
 41. CARLSON CS, HILLEY HD, HENRIKSON CK, MEUTEN DJ. The ultrastructure of osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in growing swine. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 44-51.
 42. WOODARD JC, BECKER HN, POULOS PW Jr. Articular cartilage blood vessels in swine osteochondrosis. *Vet Pathol* 1987; 24: 118-123.
 43. FARNUM CE, WILSMAN NJ, HILLEY HD. An ultrastructural analysis of osteochondrotic growth plate cartilage in growing swine. *Vet Pathol* 1984; 21: 141-151.
 44. EKMAN S, RODRIGUEZ MH, PLÖEN L. Morphology of normal and osteochondrotic porcine articular-epiphyseal cartilage. A study in the domestic pig and

- minipig of wild hog ancestry. *Acta Anat Basel* 1990;139: 239-253.
45. CHEN Q, GIBNEY EP, LEACH RM, LINSSENMAYER TF. Chicken tibial dyschondroplasia: a limb mutant with two growth plates and possible defects of collagen crosslinking. *Dev Dyn* 1993;196: 54-61.
 46. HENSON FM, DAVIES ME, JEFFCOTT LB. Equine dyschondroplasia (osteocondrosis)-histological findings and type VI collagen localization. *Vet J* 1997;154: 53-62.
 47. GAL S, WILLINGHAM MC, GOTTESMAN MM. Processing and lysosomal localization of a glycoprotein whose secretion is transformation stimulated. *J Cell Biol* 1985;100: 535-544.
 48. EKMAN S, RIDDERSTRÅLE Y. Carbonic anhydrase localization in normal and osteochondrotic joint cartilage of growing pigs. *Vet Pathol* 1992; 29: 308-315.
 49. FARQUHARSON C, WHITEHEAD C, RENNIE S, THORP B, LOVERIDGE N. Cell proliferation and enzyme activities associated with the development of avian tibial dyschondroplasia: an *in situ* biochemical study. *Bone* 1992; 13: 59-67.
 50. HERNÁNDEZ-VIDAL G, VALDÉS MA, MORA-VALDÉZ F, KAWAS-GARZA J, RAMÍREZ-ROMEROR, DAVIES E *et al.* Inmunolocalización de cathepsina B en condrocitos y osteoclastos en discondroplasia (osteocondrosis) equina. *Vet Méx* 2002; 33: 395-407.
 51. LUTFI AM. Model of growth, fate and functions of cartilage canals. *J Anat* 1970; 106: 135-145.
 52. YAMAGUCHI T, HAYASHI K, TAYAMA N, SUGIOKA Y. The role of cartilage canals: experimental study using rabbit's femoral heads. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990; 64: 1105-1110.
 53. WILSMAN NJ, VAN SICKLE DC. The relationship of cartilage canals to the initial osteogenesis of secondary centers of ossification. *Anat Rec* 1979; 168: 381-391.
 54. FORTIER LA, KORNIATOWSKI MA, MOHAMMED HO, JORDAN MT, O'CAIN LC, STEVENS WB. Age-related changes in serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I binding protein-3 and articular cartilage structure in Thoroughbred horses. *Equine Vet J* 2005; 37: 37-42.
 55. GANGL M, SERTEYN D, LEJEUNE JP, SCHNEIDER N, GRULKE S, PETERS F *et al.* A type II-collagen derived peptide and its nitrated form as new markers of inflammation and cartilage degradation in equine osteochondral lesions. *Res Vet Sci* 2007; 82: 68-75.
 56. HERNANDEZ-VIDAL G, DAVIES ME, JEFFCOTT LB. Localization of cathepsins B and D in equine articular cartilage. *Pferdeheilkunde* 1996; 12: 371-373.
 57. HERNANDEZ-VIDAL G, JEFFCOTT LB, DAVIES ME. Cellular heterogeneity in cathepsin D distribution in equine articular cartilage. *Equine Vet J* 1997; 29: 267-273.
 58. HERNANDEZ-VIDAL G, JEFFCOTT LB, DAVIES ME. Immunolocalization of cathepsin B in equine dyschondroplastic cartilage. *Vet J* 1998;156: 193-201.
 59. GLÁSER KE, DAVIES ME, JEFFCOTT LB. Differential distribution of cathepsins B and L in articular cartilage during skeletal development in the horse. *Equine Vet J* 2003; 35: 42-47.
 60. HERNANDEZ-VIDAL G, MORA-VALDEZ F, KAWAS-GARZA J, RAMIREZ-ROMERO R, SALINAS-MELENDEZ JA, RODRIGUEZ-TOVAR LE *et al.* Localization of cathepsin B enzymatic activity in equine articular cartilage, skin fibroblasts and phenotypically modulated and dyschondroplastic chondrocytes. *J Anim Vet Adv* 2008; 7: 493-501.
 61. DIK KJ, ENZERINK EE, VAN WEEREN PR. Radiographic development of osteochondral abnormalities, in the hock and stifle of Dutch Warmblood foals, from age 1 to 11 months. *Equine Vet J Suppl* 1999; 31: 9-15.
 62. EKMAN S, CARLSON CS. The pathophysiology of osteochondrosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28:17-32.
 63. CARLSON CS, HILLEY HD, MEUTEN DJ. Degeneration of cartilage canal vessels associated with lesions of osteochondrosis in swine. *Vet Pathol* 1989; 26: 47-54.
 64. YTREHUS B, GRINDFLEK E, TEIGE J, STUBSJOEN E, GRØNDALEN T, CARLSON CS *et al.* The effect of parentage on the prevalence, severity and location of lesions of osteochondrosis in swine. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004; 51: 188-195.
 65. CARLSON CS, CULLINS LD, MEUTEN DJ. Osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in young horses: evidence for a defect in cartilage canal blood supply. *Vet Pathol* 1995; 32: 641-647.
 66. HILL MA, RUTH GR, HILLEY HD, HANSGEN DC. Dyschondroplasias, including osteochondrosis, in boars between 25 and 169 days of age: histologic changes. *Am J Vet Res* 1984; 45: 903-916.
 67. THORP BH, DUFF SR. Effect of unilateral weight-bearing on pelvic limb development in broiler fowls: vascular studies. *Res Vet Sci* 1988; 44: 164-174.
 68. RIDDEL C. Studies on the pathogenesis of tibial dyschondroplasia in chickens. I. Production of similar defect by surgical interference. *Avian Dis* 1975; 19: 483-489.
 69. TRUETA J, TRIAS A. The vascular contribution to osteogenesis. IV. The effect of pressure upon the epiphyseal cartilage of the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 1961; 43B: 800-813.
 70. GRØNDALEN T, GRØNDALEN J. Osteochondrosis and arthrosis in pigs. II. Incidence in breeding animals. *Acta Vet Scand* 1974; 15: 26-42.
 71. WAGNER PC, GRANT BD, WATROUS BJ, APPELL LH, BLYTHE LL. A study of the heritability of cervical vertebral malformation in horses. *Proc Am Assoc Equine Pract* 1985; 31: 43-50.
 72. JEFFCOTT LB. Osteochondrosis in the horse-searching for the key to pathogenesis. *Equine Vet J* 1991;23: 331-338.
 73. POOL RR. Difficulties in definition of equine osteochondrosis; differentiation of developmental and acquire lesions. *Equine Vet J Suppl* 1993; 16: 5-12.
 74. NAKANO T, BRENNAN JJ, AHERNE FX. Leg weakness and osteochondrosis in swine: a review. *Can J Anim Sci* 1987; 67: 883-901.

75. HURTIG MB, POOL RR. Pathogenesis of equine osteochondrosis. In: MCILWRAITH CW, TROTTER GW, editors. Joint diseases in the horse, Philadelphia, USA: WB Saunders Co, 1996: 362-383.
76. JØRGENSEN B, ANDERSON S. Genetic parameters for osteochondrosis in Danish Landrace and Yorkshire boars and correlations with leg weakness and production traits. *Anim Sci* 2000; 71: 427-434.
77. RICHARDSON DC, ZENTEK J. Nutrition and osteochondrosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 115-135.
78. SANDGREN B, DALING G, CARLSTEN J, LUNDEHEIM N. Development of osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints of Standardbred trotters. II. Body measurements and clinical findings. *Equine Vet J* 1993; 25;S16: 48-53.
79. JEFFCOTT LB, HENSON FM. Studies on growth cartilage in the horse and their application to aetiopathogenesis of dyschondroplasia (osteochondrosis). *Vet J* 1998; 156: 177-192.
80. VAN DER WAL PG, VAN DER VALK PC, GOEDEGEBUURE SA, VAN ESSEN G. Osteochondrosis in six breeds of slaughter pigs. II. Data concerning carcass characteristics in relation to osteochondrosis. *Tijdschr Diergeneeskd* 1980; 2: 42-47.
81. LAFOND E, BREUR GJ, AUSTIN CC. Breed susceptibility for developmental orthopedic diseases in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 467-477.
82. GRØNDAHLAM, DOLVIK NI. Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo- and metatarsophalangeal joints of horses. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 101-104.
83. YTREHUS B, EKMAN S, CARLSON CS, TEIGE J, REINHOLT FP. Focal changes in blood supply during normal epiphyseal growth are central in the pathogenesis of osteochondrosis in pigs. *Bone* 2004; 35: 1294-1306.
84. SKELLY CM, McALLISTAR H, DONNELLY WJ. Avulsion of the tibial tuberosity in a litter of Greyhound puppies. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 445-449.
85. PHILIPSSON J. Pathogenesis of osteochondrosis genetic implications. In: MCILWRAITH CW, TROTTER G, editors. Joint disease in the horse, Philadelphia, PA, USA: WB SAUNDERS, 1996: 359-362.
86. PADGETT GA, MOSTOSKY UV, PROBST CW, THOMAS MW, KRECKE CF. The inheritance of osteochondritis dissecans and fragmented coronoid process of the elbow joint in labrador retrievers. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 327-330.
87. NAKANO T, AHERNE FX. Involvement of trauma in the pathogenesis of osteochondritis dissecans in swine. *Can J Vet Res* 1988; 52: 154-155.
88. VAN WEEREN PR, BARNEVELD A. Study design to evaluate the influence of exercise on the development of the musculoskeletal system of foals up to age 11 months. *Equine Vet J Suppl* 1999; 31: 4-8.
89. OLSSON SE. General and local etiologic factors in canine osteochondrosis. *Vet Q* 1987; 268-278.
90. STROMBERG B. A review of the salient features of osteochondrosis in the horse. *Equine Vet J* 1979; 11: 211-214.
91. SCHOENMAKERS I, HAZEWINKEL HA, VOORHOUT G, CARLSON CS, RICHARDSON D. Effects of diets with different calcium and phosphorus contents on the skeletal development and blood chemistry of growing Great Danes. *Vet Rec* 2000; 147: 652-660.
92. HANDELAND K, BERNHOFT A. Osteochondrosis associated with copper deficiency in a red deer herd in Norway. *Vet Rec* 2004; 155: 676-678.
93. THOMPSON KG, AUDIGÉ L, ARTHUR DG, JULIAN AF, ORR MB, MCSPORRAN KD *et al.* Osteochondrosis associated with copper deficiency in young farmed red deer and wapiti x red deer hybrids. *N Z vet J* 1994; 42: 137-143.
94. WOODBURY MR, FEIST MS, CLARK EG, HAIGH JC. Osteochondrosis and epiphyseal bone abnormalities associated with copper deficiency in bison calves. *Can Vet J* 1999. 40: 878-880.
95. BRIDGES CH, WOMACK JE, HARRIS ED, SCRUTCHFIELD WL. Considerations of copper metabolism in osteochondrosis of suckling foals. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185:173-178.
96. HURTIG M, GREEN SL, DOBSON H, MIKUNITAKAGAKI Y, CHOI J. Correlative study of defective cartilage and bone growth in foals fed a low-copper diet. *Equine Vet J* 1993; 16: 66-73.
97. KNIGHT DA, WEISBRODE SE, SCHMALL LM, REED SM, GABEL AA, BRAMLAGE LR *et al.* The effects of copper supplementation on the prevalence of cartilage lesions in foals. *Equine Vet J* 1990; 22: 426-432.
98. BRIDGES CH, HARRIS ED. Experimentally induced cartilaginous fractures (osteochondritis dissecans) in foals fed low-copper diets. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:215-21.
99. PEARCE SG, GRACE ND, WICHTEL JJ, FIRTH EC, FENNESSY PF. Effect of copper supplementation on copper status of pregnant mares and foals. *Equine Vet J* 1998; 30: 200-203
100. VAN WEEREN PR, KNAAP J, FIRTH EC. Influence of liver copper status of mare and newborn foal on the development of osteochondrotic lesions. *Equine Vet J* 2003;35:67-71.
101. SAVAGE CJ, MCCARTHY RN, JEFFCOTT LB. Effects of dietary phosphorus and calcium on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Vet J Suppl* 1993; 16: 80-83.
102. SAVAGE CJ, MCCARTHY RN, JEFFCOTT LB. Effects of dietary energy and protein on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Vet J Suppl* 1993; 16:74-79.
103. RALSTON SL. Hyperglycaemia / hyperinsulinaemia after feeding a meal of grain to young horses with osteochondritis dissecans (OCD) lesions. *Pferdeheilk* 1996; 12: 320-322.
104. STEEL CM. Equine synovial fluid analysis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2008;24:437-454.

105. MCILWRAITH CW. Arthroscopic surgery for osteochondral chip fragments and other lesions not requiring internal fixation in the carpal and fetlock of the equine athlete: What have we learned in 20 years? *Clin Tech Equine Prac* 2002; 1: 200-210.
106. BILLINGHURST RC, BRAMA PAJ, VAN WEEREN PR, KNOWLTON MS, MCILWRAITH CW. Evaluation of serum concentrations of biomarkers of skeletal metabolism and results of radiography as indicators of severity of osteochondrosis in foals. *Am J Vet Res* 2004; 65: 143-150.
107. MCILWRAITH CW. Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease: a review. *Equine Vet J* 2005; 37: 473-482.
108. DONABÉDIAN M, VAN WEEREN PR, PERONA G, FLEURANCE G, ROBERT C, LEGER S *et al.* Early changes in biomarkers of skeletal metabolism and their association to the occurrence of osteochondrosis (OC) in the horse. *Equine Vet J* 2008; 40: 253-259.
109. BRAMA PA, VAN DEN BOOM R, DEGROOTT J, KIERS GH, VAN WEEREN PR. Collagenase-1 (MMP-1) activity in equine synovial fluid: influence of age, joint pathology, exercise and repeated arthrocentesis. *Equine Vet J* 2004; 36: 34-40.
110. HENSON FMD, DAVIES ME, SKEPPER JN, JEFFCOTT LB. Localization of alkaline phosphatase in equine growth cartilage. *J Anat* 1995; 187: 151-159.
111. FULLER CJ, BARR AR, SHARIF M, DIEPPE PA. Cross-sectional comparison of synovial fluid biochemical markers in equine osteoarthritis and the correlation of these markers with articular cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 49-55.
112. TRUMBLE TN, BROWN MP, MERRIT KA, BILLINGHURTS RC. Joint dependant concentrations of bone alkaline phosphatase in serum and synovial fluids of horses with osteochondral injury: an analytic and clinical validation. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 779-786.
113. POOLE AR, KOBAYASHI M, YASUDA T, LAVERTY S, MWALE F, KOJIMA T *et al.* Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 78-81.
114. TRUMBLE TN, SCARBROUGH AB, BROWN MP. Osteochondral injury increases type II collagen degradation products (C2C) in synovial fluid of Thoroughbred racehorses. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 371-374.
115. VAN DE LEST CH, BRAMA PA, VAN ELB, DEGROOT J, VAN WEEREN PR. Extracellular matrix changes in early osteochondrotic defects in foals: a key role for collagen? *Arch Biochem Biophys* 2004; 1690: 54-62.
116. FRISBIE DD, RAY CS, IONESCU M, POOLE AR, CHAPMAN PL, MCILWRAITH CW *et al.* Measurement of synovial fluid and serum concentrations of the 846 epitope of chondroitin sulfate and carboxy propeptides of type II procollagen for diagnosis of osteochondral fragmentation in horses. *Am J Vet Res* 1999; 60: 306-309.
117. MISUMIK, VILIMV, HATAZOET, MURATA T, FUJIKI M, OKA T *et al.* Serum level of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in equine osteoarthritis. *Equine Vet J* 2002; 34: 602-608.
118. PEREMANS K, VERSCHOOTEN F. Results of conservative treatment of osteochondrosis of the tibiotarsal joint in the horse. *J Equine Vet Sci* 1997; 17: 322-326.
119. MCILWRAITH CW, BRAMLAGE LR. Surgical treatment of joint injury. In: MCILWRAITH CW, TROTTER GW, editors. *Joint diseases in the horse*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Co, 1996: 292-317.
120. VAN WEEREN PR, BRAMA PAJ. Equine joint diseases in the light of new developments in articular cartilage research. *Pferdeheilkunde* 2003; 19: 336-344.
121. MCILWRAITH CW, FOERNER JJ, DAVIS DM. Osteochondritis dissecans of the tarsocrural joint: results of treatment with arthroscopic surgery. *Equine Vet J* 1991; 23: 151-152.
122. VATISTAS NJ, WRIGHT IM, DYSON SJ. Comparison of arthroscopy and arthrotomy for the treatment of osteochondrotic lesions in the femoropatellar joint of horses. *Vet Rec* 1995; 137: 629-632.
123. RICHARDSON DW. Diagnosis and management of osteochondrosis and osseous cyst-like lesions. In: ROSS MW, DYSON SJ, editors. *Diagnosis and management of lameness in the horse*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Co, 2003:549-554.