



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Subkondrala bencystor hos häst

- *Hur och varför uppstår de?*



Hillevi Hassler

Uppsala

2018

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen
Delnummer i serien: 2018:32*

Subkondrala bencystor hos häst – hur och varför uppstår de?

Subchondral bone cysts in horses – how and why do they occur?

Hillevi Hassler

Handledare: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:32

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Omslagsbild: *En radiologisk bild av en subkondral bencysta i den mediala femurkondylen. Ursprungligen publicerad i "Subchondral cystic and related lesions affecting the equine pedal bone and stifle", Equine Veterinary Journal (1982), 14(1), ss. 47-54 av Verschooten, F. & Moor, A. Använd med tillstånd från John Wiley & Sons, Inc. © 1982 EVJ Ltd.*

Nyckelord: *subkondral, bencysta, häst, patogenes, etiologi*

Keywords: *subchondral, bone cyst, cystic, cyst-like, horse, pathogenesis, aetiology*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Benämningar	3
Definition	4
Lokalisation.....	4
Vilka hästar drabbas?	5
Kliniska symtom	5
Etiologi och patogenes	6
<i>Osteokondros</i>	6
<i>Trauma</i>	7
<i>Septisk artrit</i>	9
<i>Patogenesen på molekylär nivå</i>	9
Diskussion	10
Broskskada först eller sist?.....	11
Ärtflighet trots trauma?	11
Benämning	11
Slutsats	11
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Trots att subkondrala bencystor är kända sedan länge är patogenesen inte klarlagd. I litteraturen diskuteras olika etiologier och teorier kring hur dessa leder till bildandet av bencystor. Syftet med denna litteraturstudie var att jämföra argument för de etiologier som huvudsakligen föreslås; septisk artrit, osteokondros och trauma, och därtill även utreda sjukdomsförloppet. Förutom hur och varför subkondrala cystor uppstår, inbegrep frågeställningen även den patologiska bilden, vilka hästar och leder som drabbas samt vilka symtom som ses. Däremot tas eventuell läkning och behandling inte upp.

Subkondrala bencystor benämns olika i litteraturen. Ord som används för samma lesion är "osseous cyst-like lesions", "subchondral cystic lesions", "subchondral lucencies", "subchondral cyst-like lesions" samt "subchondral bone cysts". På svenska används benämningen "subkondrala bencystor". Cystorna hittas vanligen vid röntgenundersökning hos hästar som inkommer till klinik på grund av hälta. På röntgen karakteriseras de av en rund eller oval ljushet utlinjerad av en sklerotisk ring i anslutning till en led, och vid patologisk undersökning hittar man en hålighet fylld av fibrös vävnad i det epifyseala benet strax under ledbrusket. Även ledbrusket ovanför är påverkat, klassiskt ses där en fördjupning med en kanal (kloak) som leder ner till cystan.

Subkondrala bencystor drabbar framförallt unga hästar (< 3 år), men hästar i alla åldersgrupper kan drabbas. Den överlägset vanligaste lokaliseringen är den distala mediala femurkondylen följt av falangerna, och man hittar ofta bilaterala lesioner. I ett typiskt fall ses plötslig hälta, i samband med initiering av träning, som förvärras av böjprov. Cystor kan dock även hittas som bifynd.

Septisk artrit som etiologi är den hypotes som har svagast stöd bakom sig. Det finns ett fåtal fall beskrivna då man har positiva bakterieprover från ledvätskan, men i övrigt ses sällan tecken på ledinfektion.

Trauma och osteokondros är båda sannolikt initierande faktorer i subkondrala bencystors patogenes. I trauma inkluderas både akut trauma och återupprepade mikrotrauman. Orsakssambandet mellan cystan och kloaken i ledbrusket har inte kunnat fastställas. Vissa studier tyder på att en broskskada som uppstått vid trauma eller osteokondros dissekans kan leda till utvecklingen av en cysta genom att ledvätska pressas in i det subkondrala benet. Andra menar att cystan utvecklas först genom en vasodilatation i en osteokondroslesion alternativt genom att trauma orsakat resorption av ben, och att kloaken i ledbrusket inte uppstår förens ledbrusket ger vika ner i cystan.

Litteraturstudien visar att osteokondros och trauma orsakar merparten av alla subkondrala bencystor, och att man i dagsläget bör se cystor som ett utfall med två olika grundpatogener. Vidare forskning krävs för att ta reda på om det finns fler faktorer involverade i patogenesen som exempelvis ledutformning och benställning, samt huruvida det finns en ärftlighet inblandad.

SUMMARY

The pathogenesis of subchondral bone cysts has not yet been identified in detail. Different aetiologies and mechanisms that may lead to subchondral bone cysts are suggested and discussed in the literature. The main objective of this literature review was to compare and assess arguments for the most frequently suggested aetiologies - septic arthritis, osteochondrosis and trauma - and to determine the pathogenesis. More precisely, the research question is how and why subchondral bone cysts occur. To resolve this question, data such as pathological findings, symptoms and which horses and joints that most commonly are affected has also been included in the study. However, healing and treatment are not discussed.

The literature describes the same type of lesion using several different terms: "subchondral bone cysts", "osseous cyst-like lesions", "subchondral cystic lesions", "subchondral lucencies" and "subchondral cyst-like lesions". In Swedish, the term "subchondral bone cysts" is used. Subchondral bone cysts are usually found by radiological examination of horses visiting equine clinics because of lameness. Radiologically, the cysts are characterized by a circular or oval lucency adjacent to a joint and lined by a sclerotic ring. Pathologically, a cavity filled with fibrous tissue is found in the epiphyseal bone just below the articular cartilage. The articular cartilage is also affected, classically presenting a cloak leading to the cyst.

Subchondral bone cysts mainly affect young horses (< 3 years), but horses of all ages can be affected. The by far most common localisation is in the distal medial femoral condyle, followed by the phalanges, and bilateral lesions are often seen. In the typical case, the horse shows sudden lameness, associated with on-set of training, which increases by flexion test. Cysts can although be incidental findings.

The aetiology with the weakest support is septic arthritis. There are a few cases described where bacteria were detected in the synovial fluid. Apart from those cases, signs of articular infection are rarely seen.

Trauma and osteochondrosis are probably both initiating factors in the pathogenesis of subchondral bone cysts. The term trauma includes both acute trauma and repeated microtrauma due to overload. The cause-and-effect relationship between the cyst and the cloak in the articular cartilage has not been established. Some studies show that damage to the cartilage, caused by either trauma or osteochondrosis dissecans, can lead to development of a cyst when synovial fluid is forced through the articular lesion into the subchondral bone. Other studies suggest that the cyst develops first by a vasodilation within an osteochondrosislesion, alternatively by trauma causing resorption of bone, and that the cloak in the articular cartilage does not occur until the cartilage collapses due to the cyst beneath.

This study shows that in most cases, trauma and osteochondrosis are responsible for the development of subchondral bone cysts, and that cysts should be seen as an outcome with two different pathogeneses. Further research is needed to establish whether there are additional factors involved in the pathogenesis, e.g. conformation of bones and joints, and if there is a heritability involved.

INLEDNING

Subkondrala bencystor är ett av många problem som orsakar hälta hos dagens sporthästar (McIlwraith, 2016). Lesionerna ter sig som benhåligheter i anslutning till leder (Hendrix *et al.*, 2010). Trots att man sedan länge känt till dessa och utvecklat flera olika behandlingsmetoder, har man ännu inte lyckats kartlägga patogenesen fullständigt. Man är heller inte överens om vilken eller vilka etiologier som finns, men de som ofta nämns är osteokondros, trauma och septisk artrit (Olstad *et al.*, 2015). För att kunna utveckla behandlingsmetoder, och i bästa fall förebygga utveckling av bencystor, är det av stor vikt att förstå patogenesen. Denna litteraturstudie utreder hur och varför subkondrala bencystor uppstår genom att jämföra studier och argument för de föreslagna etiologierna. Relevanta data över vilka hästar och vilka leder som drabbas, vilka symtom som ses samt hur cystorna ter sig histologiskt, makroskopiskt och radiologiskt behandlas också. Detta för att finna ledtrådar i den kliniskpatologiska bilden som kan kopplas till patogenesen.

MATERIAL OCH METODER

Detta är en litteraturgenomgång som presenterar befintlig forskning inom ämnet. Vetenskapliga artiklar har hittats i databaserna Web Of Science, PubMed och SLU-bibliotekets Primo genom sökning på nyckelord. Nyckelorden har exempelvis kombinerats som följer (subchondral AND (cyst* OR bone cyst* OR cyst-like OR lucenc*) AND (horse OR equine)), ("subchondral bone cyst" AND (aetiology OR pathogenesis OR prevalence)) och ("subchondral bone cyst" AND ("medial femoral condyle" OR stifle)). Genom att läsa artiklar funna i databassökningen har referenser som är relevanta och ofta citeras hittats och valts ut.

Denna studie tar inte upp eventuell läkning och behandling av subkondrala bencystor.

LITTERATURÖVERSIKT

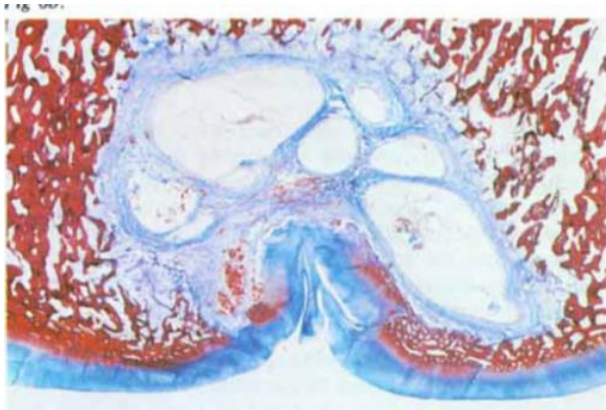
Benämningar

Termen som kommer att användas i denna litteraturstudie är subkondrala bencystor eftersom det är den mest kända och använda benämningen av denna typ av lesioner (Olstad *et al.*, 2015). I litteraturen är man dock oense om detta är en korrekt benämning, vilket framförallt bottnar i att de per definition inte är äkta cystor. En äkta cista ska vara linjerad av epitel, men att bencystor är det är ovanligt eftersom epitelceller normalt inte finns i ben (Olstad *et al.*, 2015). Om man justerar definitionen så att det räcker med en distinkt linjering (inte nödvändigtvis av epitel) kring kaviteten så är det dock en korrekt benämning att kalla lesionerna för cystor (McIlwraith, 2016). Andra vanliga benämningar som används i litteraturen är "osseous cyst-like lesions" (Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004), "subchondral cystic lesions" (Ray *et al.*, 1996), "subchondral lucencies" (Santschi *et al.*, 2016) och "subchondral cyst-like lesions" (Montgomery & Juzwiak, 2009). Genom att använda dessa mer vaga begrepp lämnar man det mer öppet vad de faktiskt är, vilket kan vara lämpligt eftersom patogenesen ännu inte är helt klarlagd. Olstad *et al.* (2015) diskuterar även om "epiphyseal bone cysts" vore den mest korrekta benämningen, eftersom de flesta cystor faktiskt inte ligger i den subkondrala benplattan utan i det trabekulära benet i epifysen.

Definition

Subkondrala bencystor karakteriseras radiologiskt av ett onormalt ljus område i närheten av en led (Bramlage, 1993). Vid artroskopi av den berörda leden ses klassiskt en insjunkning av ledbrosket med en kanal som leder ner till ett hålrum i benet (Hendrix *et al.*, 2010; Jeffcott *et al.*, 1983). Denna kommunikation mellan leden och cystan benämns i litteraturen som kloak. I anslutning till kloaken ses i vissa fall en broskflik (Jeffcott *et al.*, 1983). Ibland finner man endast en insjunkning av brosket, medan man i andra fall har sett kraftiga broskerosioner med blottning av ett mjukt subkondralt ben (Hendrix *et al.*, 2010). Cystorna som vanligen är cirkulära eller ovala i tvärsnitt, omges av bindväv (Jeffcott *et al.*, 1983) och sklerotiskt ben (Wallis *et al.*, 2008). Kaviteten är fylld med fibrös vävnad av varierande konsistens (Jeffcott *et al.*, 1983) och centralt ses ibland ett gelatinöst material (Wallis *et al.*, 2008) eller ett vätskefyllt hålrum (Jeffcott *et al.*, 1983). Man har även hittat döda benfragment i cystor (Jeffcott *et al.*, 1983). Storleken på cystorna varierar. I femurs distala del blir de upp till 3 cm i diameter (Jeffcott *et al.*, 1983; Verschooten & Moor, 1982) medan de i till exempel hasbenen är 5-8 mm (Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004) och i sesamoidbenen upp till 1 cm (Mair *et al.*, 2018).

Vid histologisk undersökning av cystor ses huvudsakligen en oorganiserad fibrös bindväv och en viss del fibröst brosk (fig. 1) (Ray *et al.*, 1996). I linjeringen har man funnit granulationsvävnad innehållande sparsamt med inflammatoriska celler (Textor *et al.*, 2001) och det sklerotiska benet runt om cystan visar tecken på remodelering (Ray *et al.*, 1996). Förändringar ses även på ledbrosket ovanför cystan. Kondrocyterna är rundade och vakuoliserade, och ibland sitter brosket endast fast i det subkondrala benet med fibrös bindväv (Ray *et al.*, 1996).



Figur 1. Histologisk bild av en subkondral bencysta i den mediala femurkondylen. Ursprungligen publicerad i "Aspects of the pathology of stifle bone cysts in the horse", *Equine Veterinary Journal* (1983), 15(4), ss. 304-311 av Jeffcott, L.B., Kold, S.E. & Melsen, F. Använd med tillstånd från John Wiley & Sons, Inc. © 1983 EVJ Ltd.

Lokalisation

Den överlägset vanligaste lokaliseringen av subkondrala bencystor är femur och därefter falangerna, men forskning tyder på att vilket ben som helst kan affekteras utom ryggkotpelaren (von Rechenberg *et al.*, 1998). Cystorna hittas vanligen i den delen av distala femurs mediala kondyl som är i kontakt med tibia i hästens bakknä (Santschi *et al.*, 2016; Howard *et al.*, 1995;

Jeffcott *et al.*, 1983; Verschooten & Moor, 1982). Att det är just den mediala femurkondylen som är mest drabbad avspeglas väl i litteraturen. Centrala delen av femurs mediala kondyl är en viktbärande del i leden, och det tror man är orsaken till att det är just där de hittas (Jeffcott *et al.* 1983). Samma fenomen har observerats i talus (Montgomery & Juzwiak, 2009).

Cystor har även hittats i metafysen men eftersom det inte ansluter till någon led ses inte samma kliniska problem (Bramlage, 1993). I en fallrapport (Stocker *et al.*, 2017) har man dock kopplat hälsa till en cysta i distala metafysen i tibia, men förutom lokaliseringen skiljde den sig även åt histologiskt från en klassisk subkondral bencysta.

Det är vanligt att hästar med subkondrala cystor i mediala femurkondylen har bilaterala lesioner. I en studie (Santschi *et al.*, 2016) på fullblod i åldern 6-20 månader fann man att av de 267 hästar med förändringar var 39,7 % bilateralt affekterade. Howard *et al.* (1995) presenterade en liknande siffra då 16 av 41 hästar hade bilaterala cystor. Av de unilateralt affekterade var 67 % drabbade i sitt högra ben i den förstnämnda studien, och den högersidiga överrepresentationen har bekräftats av flera (Contino *et al.*, 2012; Hendrix *et al.*, 2010; Oliver *et al.*, 2008). Ingen av forskargrupperna föreslår någon förklaring till dessa observationer, men Santschi *et al.* (2016) utesluter att det beror på träning eftersom hästarna i deras studie var unga otränade individer.

Vilka hästar drabbas?

Det saknas data över hur vanliga subkondrala bencystor totalt sett är, men prevalensstudier inom utvalda raser har gjorts. I en studie av 1505 fullblodsåringar på Nya Zeeland hade 2 % röntgenförändringar i den mediala femurkondylen som var förenliga med subkondrala bencystor (Oliver *et al.*, 2008). Fullblod anses vara en av de mest drabbade raserna, men det kan bero på en överrepresentation av rasen på klinik (von Rechenberg *et al.*, 1998).

De flesta hästar som drabbas av subkondrala bencystor är unga. I studien (Howard *et al.*, 1995) som innehöll 41 hästar var 68 % mellan 1-3 år. Man bör dessutom komma ihåg att cystor som hittas hos äldre hästar kan ha funnits sedan en tid tillbaka, men inte uppdagats förens hästen utsatts för en viss grad av träning (Smith *et al.*, 2005). Om det finns en koppling till kön eller inte, råder det delade meningar om. Enligt Santschi *et al.* (2016) och Oliver *et al.* (2008) finns ingen koppling, medan von Rechenberg *et al.* (1998) menar att hanar är överrepresenterade. I deras studie var 62 % hanar, varav 41 % hingstar och 21 % valacker. Den senare är dock en litteraturgenomgång med sammanfattade data från tidigare artiklar medan de två förstnämnda är stora prevalensstudier som kan antas bättre spegla populationen. Det finns heller ingen förklaring till en eventuell könsskillnad (von Rechenberg *et al.*, 1998).

Kliniska symtom

Hälsa är det vanligaste symtomet vid subkondrala bencystor, och det är ofta vid röntgen på grund av hältan som de hittas (McIlwraith, 2016). Alla subkondrala bencystor ses dock inte vid traditionell röntgen, utan hittas istället med scintigrafi, datortomografi (CT) eller magnetisk resonanstomografi (MRI) (Mair *et al.*, 2018; Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004). Hältgraden varierar men ligger vanligen mellan 1 och 3 på en skala från 0 till 5 (Textor *et al.*, 2001; Howard *et al.*, 1995) och hältan ökar i de flesta fall med böjprov av den aktuella leden (Mair *et al.*, 2018;

Textor *et al.*, 2001; Howard *et al.*, 1995; Verschooten & Moor, 1982). Förutom hälta kan symtom som en stel, förändrad gång (Howard *et al.*, 1995) och en ökad ledfyllnad ses (Mair *et al.*, 2018; Montgomery & Juzwiak, 2009; Textor *et al.*, 2001; Howard *et al.*, 1995; Verschooten & Moor, 1982). De kliniska symtomen kan kopplas till initiering av träning och ökad ansträngning hos unga hästar (Howard *et al.*, 1995). Alla cystor orsakar inte hälta. Det betyder att även om man hittar en cysta på röntgen i samband med hältutredning är det nödvändigt att lokalisera vilken led hältan kommer ifrån, med hjälp av intraartikulär bedövning. Detta för att vara säker på att det är cystan och inte något annat som orsakar hältan (Smith *et al.*, 2005). De allra flesta hästar svarar med en minskad hälta vid bedövning av aktuell led men inte alla (Smith *et al.*, 2005; Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004; Textor *et al.*, 2001). Detta kan förklaras med att bedövningsmedlet inte alltid når det subkondrala benet som smärtan kommer ifrån (Smith *et al.*, 2005).

Etiologi och patogenes

I litteraturen är man inte överens om patogenesen och flertalet olika teorier presenteras. Teorierna bygger på tre mer eller mindre separata huvudetologier; följd av osteokondros, trauma och septisk artrit.

Osteokondros

Osteokondros är en multifaktoriell, ärftlig sjukdom som innebär en fokala störning av den endokondrala ossifikationen. Den senaste forskningen tyder på att det börjar med en upphörd blodförsörjning till tillväxtbrosket som leder till ischemisk nekros (Ytrehus *et al.*, 2007). Tillväxtbrosk hittas dels i tillväxtplattan men också mellan det sekundära ossifikationscentrat i epifysen och ledbrosket, och det är osteokondros i anslutning till ledbrosket som huvudsakligen orsakar kliniska problem hos häst. Tillväxtbrosket skiljer sig från ledbrosket genom att det har specifika broskkanaler som man tror försörjer brosket med näring och stamceller. I den normala endokondrala benbildningen ska tillväxtbrosket ersättas med ben genom ossifikation och kanalerna försvinna, men vid osteokondros misslyckas detta och det drabbade broskområdet kvarstår medan resten av benet ossifieras. Det nekrotiska broskområdet kan göra att det överliggande ledbrosket rupturerar så att en broskflik bildas, vilket benämns som osteokondros dissekans. Har detta inte skett kallas lesionen osteokondros manifesta, alternativt osteokondros latens om den är i ett tidigt stadiet (Ytrehus *et al.*, 2007). Osteokondroslesionerna, som sedan blir permanenta, uppstår redan under hästens första levnadsår (Dik *et al.* 1999).

Ett argument som talar för att osteokondros orsakar subkondrala bencystor är att det huvudsakligen är unga hästar som drabbas (Howard *et al.*, 1995). Den vanligaste åldern är omkring 2 år, vilket sammanfaller väl med skelettutvecklingens avtagande (Bramlage, 1993). Som nämnts tidigare hittas subkondrala bencystor ofta bilateralt (Santschi *et al.*, 2016), vilket även det ses som ett argument för osteokondros som etiologi (Howard *et al.*, 1995). Enligt Olstad *et al.* (2015) är osteokondros den enda sjukdomen i den ortopediska utvecklingen som associerats med subkondrala bencystor. I en studie (Santschi *et al.*, 2016) av unga fullblod har man identifierat ett känslighetsfönster mellan 12 och 16-20 månader. Cystor som uppkom före 12 månaders ålder verkade kunna läka, åtminstone i en viss mån, samtidigt som det var onormalt att stora cystor utvecklades efter 16-20 månaders ålder utan att ha syntits tidigare. I åldern 12-20 månader sker en snabb bentillväxt och viktuppgång, så detta fönster stärker också

teorin att cystor är en skelettutvecklingsproblematik (Santschi *et al.*, 2016). Brama *et al.* (2002) visade att föl som hålls på box istället för bete under de första 5 månaderna i sina liv får en försenad onormal utveckling av det subkondrala benet. Även detta kan tolkas som ett stöd till teorin om att bakgrunden till subkondrala sjukdomar är kopplad till skelettutvecklingen hos den unga hästen.

I flera studier har man vid artroskopi eller patologisk undersökning hittat broskflikar ovanför de subkondrala bencystorna och ansett dessa vara osteokondros dissekans (Wallis *et al.*, 2008; Textor *et al.*, 2001; Howard *et al.*, 1995). I en fallrapport (Montgomery & Juzwiak, 2009) hade 4 av 4 hästar både någon form av osteokondroslesioner och subkondrala bencystor i talus. Värt att notera i denna rapport är att en av hästarna var 7 år gammal när detta upptäcktes.

Bland studierna som är överens om att osteokondros kan leda till subkondrala bencystor förklarar man olika patogeneser. Bramlage (1993) menar att när en osteokondros dissekans har bildats finns en tunn, slitsliknande infart till det subkondrala benet. När leden rör sig pumpas ledvätskan in med ett högt tryck och man tror att det är den mekaniska kraften som orsakar benresorptionen. Denna teori stöds av Kold *et al.* (1986) som visat att det inte utvecklas någon cysta vid en större borttagning av brosket, utan trycket som den tunna infarten ger krävs. Olstad *et al.* (2015) menar däremot att cystutvecklingen kopplas till osteokondros manifesta, och att den första förändringen som sker är en onormal dilatation av ett eller flera blodkärl i en kvarvarande broskkanal. Detta kan ske i antingen osteokondroslesionen eller i granulationsvävnaden som kan finnas strax intill. Detta har man sett på histologiska snitt. När lesionen belastas bildas mikrofrakturer i det trabekulära benet runt om och cystan växer. Till slut är cystan så stor att ledbrosket ovanför ger vika och först då får man en kloak som kommunicerar med leden. Med denna teori föreslår man alltså lite av ett omvänt sjukdomsförlopp, och menar att cystor skulle kunna predisponera för osteokondros dissekans snarare än tvärtom. Att brosket viks ner sist förklarar varför hältor kopplade till cystor kan uppstå plötsligt (Jeffcott & Kold, 1982) trots att osteokondros är en kronisk lesion.

Trauma

Subkondrala bencystor har hittats i leder där man samtidigt har hittat mjukdelsskador och osteoartrit, vilket man ser som ett tecken på trauma mot leden. Hendrix *et al.* (2010) hittade både meniskskador och subkondrala cystor i bakknäna på 13 av 21 hästar vid en initial artroskopering, och 9 av dessa hade även tecken på osteoartrit. Ytterligare 2 hästar som vid artroskoperingen endast hade meniskskador utvecklade cystor senare. Medelåldern på hästarna i denna studie var 7 år, vilket också talar för att cystorna inte berodde på en utvecklingsrubbing. I en annan studie (Wallis *et al.*, 2008) hade 26 % av hästarna med cystor i mediala femurkondylen också tecken på osteoartrit. Man har, förutom i femur, associerat mjukdelsskador och osteoartrit till cystor i sesamoidbenen (Mair *et al.*, 2018) och tibia (Textor *et al.*, 2001).

Fall har beskrivits där hästar som utvecklat cystor har en historia av stort trauma bakom sig, och då är teorin att ett akut trauma mot leden har lett till ett område av subkondral ischemi och nekros (Verschooten & Moor, 1982). Det döda benet har resorberats och kvar blir en cysta. På liknande sätt som Olstad *et al.* (2015) beskriver har ledbrosket kollapsat när bron mellan cystan

och leden inte längre kan hålla emot belastningen. Man har även gjort experimentella studier på trauma mot leder. Ray *et al.* (1996) använde 12 hästar varav hälften orsakades en broskskada och hälften både en broskskada och en skada ner i det subkondrala benet. Slutsatsen blev att enbart broskskada inte ledde till utveckling av bencystor, utan det krävdes även en skada på det subkondrala benet. I samma studie spekulerar man kring om träning kan påverka utvecklingen av cystor, då cystorna som inducerades i studien växte som mest under perioden då hästarna tränades mest. Det motsägs dock av en häst som inte tränades vars cysta ändå förstörades.

I en prevalensstudie (Santschi *et al.*, 2016) undersökte man hur en cysta i mediala femurkondylen utvecklas radiologiskt hos unga hästar. Initialt ses ett sklerotiskt område i det trabekulära benet, samt en utplattning av kondylen. Vartefter ses en minskad röntgentäthet inom sklerosområdet intill ledytan, och denna ”ljushet” växer sig sedan större och rundare. Sklerosområdet blir mindre och kvar blir bara en linjering runt ljusheten som nu är en cysta (fig. 2). Beskrivningen stämmer väl överens med de patologiska fynd som har hittats av Jeffcott *et al.* (1983). Förklaringen som de båda är eniga om är att mekaniskt trauma mot vikt bärande delar i leden leder till mikrofrakturer och ett förtjockat, sklerotiskt ben. Remodelleringsaktiviteten ökar och balansen mellan de nedbrytande osteoklasterna och uppbyggande osteoblasterna rubbas. Dött ben resorberas och kvar blir en cysta. Fortsatt belastning leder så småningom till en broskkollaps.



Figur 2. Radiologisk utveckling av en subkondral bencysta i den mediala femurkondylen. Ursprungligen publicerad i "Formation and prevalence of radiographic abnormalities of the medial femoral condyle in Thoroughbred horses from six to 20 months of age", *Proceedings of the 62nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* (2016), ss. 407-413, Orlando, Florida, USA, 3-7 December 2016 av Santschi, E.M., Prichard, M.A., Whitman, J.L., Berk, J.T., Peterson, E.S., Canada, N.C. & Morehead, J.P. Använd med tillstånd från American Association of Equine Practitioners. Tillgänglig:

<https://aaep.org/sites/default/files/issues/proceedings-06proceedings-z9100106000416.PDF> 10 februari 2017

Vid mätning av lokal benstress runt subkondrala bencystor i den mediala femurkondylen har man kommit fram till att en utplattning av kondylen beror på en deformation av det subkondrala och trabekulära benet som orsakats av överbelastning (Frazer *et al.*, 2017). Det här stödjer teorin om att återupprepade trauman (överbelastning) är en initierande faktor i cystors patogenes. Frazer *et al.* (2017) förklarar att utplattningen kan ha betydelse för sjukdomsförloppet då den

leder till en ökad kontaktyta mot tibia. Detta minskar kompressionsspänningen vilket skulle kunna leda till benresorption. Dock så anser Cotino *et al.* (2012) och Oliver *et al.* (2008) att utplattning av mediala femurkondylen tillhör normalvariationen hos unga hästar, och att det dessutom kan bero på vinkeln röntgenbilden är tagen i eller benets position.

Septisk artrit

En mindre del av litteraturen tar upp septisk artrit som orsak till subkondrala bencystor. I en studie (Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004) av cystor i hasleder hade 4 av 9 hästar bakterier i ledvätskan vid provtagning. Förutom dessa provsvar baserar man sin hypotes på symtom som en kraftig och plötslig hälta, att hästarna fått injektioner i de berörda lederna samt att man sett mjukdelskador som involverat leden. Man menar att bakterierna tillsammans med nedbrytande enzymer beskrivna i tidigare forskning (von Rechenberg *et al.*, 2000) orsakar broskskador och fissurer som tillåter ledvätska att pressas in i det subkondrala benet. Sjukdomsförloppet liknar alltså det som ibland beskrivs i samband med osteokondros (Bramlage, 1993; Kold *et al.*, 1986). Den septiska artriten leder dessutom till ett ökat intraartikulärt tryck och bakterierna kan orsaka nekros, vilket bidrar till cystutvecklingen (Garcia-Lopez & Kirker-Head, 2004). Garcia-Lopez & Kirker-Head (2004) anser att osteokondros inte är en trolig etiologi i sin studie på grund av att medelåldern är 7 år, och att vissa lesioner lokaliserades i områden som inte är högt vikt bärande minskar sannolikheten för trauma. I en fallrapport (Mair *et al.*, 2018) visade 3 av 7 hästar med cystor tecken på sepsis vid postmortem-undersökning. En av dessa hästar hade även positivt svar vid bakterieodling från cystan och en annan hade tecken på septisk osteit i cystan. Textor *et al.* (2001) har noterat två fall med subkondrala bencystor som haft neonatala infektionssjukdomar. Man vet inte vilken betydelse detta har, men man spekulerar ändå i att ben- och ledsepsis har en roll i patogenesen.

Verschooten & Moor (1982) tar upp att infektion inte är en trolig etiologi då man i sina 29 fall av subkondrala bencystor anser att man i så fall borde haft allvarligare symtom och en kraftigare proliferativ benrespons än man hade. Man såg inga tecken på septisk artrit trots att man hade cystor med ledkommunikation.

Patogenesen på molekylär nivå

Osteokondros, trauma och septisk artrit är alla olika förklaringar till hur och varför subkondrala bencystor uppstår, men för att förstå vad som gör att de sedan underhålls, sällan läker och i vissa fall förstoras har von Rechenberg *et al.* (2000; 2001) studerat patogenesen på molekylärnivå. I den första studien (von Rechenberg *et al.*, 2000) visade man att den fibrösa cystvävnaden producerar lokala mediatorer och matrixnedbrytande enzymer *in vitro*. Prostaglandin E2 (PGE2) var den mediator som hade högst koncentration i cystvävnaden jämfört med kontrollgrupperna, och den är känd sedan tidigare att vara involverad i resorption av ben (Harvey & Meghji, 1986). Att PGE2 spelar stor roll i patogenesen stöds av det faktum att intralesionala kortikosteroider är en framgångsrik behandlingsmetod (Wallis *et al.*, 2008), då kortikosteroider hämmar PGE2-syntesen (Goppelt-Struebe 1997).

I en uppföljande studie (von Rechenberg *et al.*, 2001) fann man att interleukin-6 (IL-6) och interleukin-1 β (IL-1 β), tillsammans med PGE2, är de mediatorer som huvudsakligen är ansvariga för benresorptionen i samband med subkondrala bencystor. mRNA av IL-1 β var

uppreglerat i perifer celler, medan mRNA av IL-6 var uppreglerat i centrum av den fibrösa vävnaden. Teorin man presenterar är att de höga nivåerna av IL-6 i centrum stimulerar produktionen av IL-1 β i periferin som i sin tur leder till att cystan förstoras. IL-1 β är känd sedan tidigare för att stimulera benresorption (Panagakos *et al.*, 1994).

DISKUSSION

Att det finns olika teorier kring hur och varför subkondrala bencystor uppstår råder det inget tvivel om, och i litteraturen framstår det som att forskarna gärna vill hitta en enskild etiologi för alla dessa lesioner. Men detta verkar, åtminstone än så länge, inte möjligt.

Den hypotes som har svagast stöd är septisk artrit. Att det skulle vara den enda etiologin kan uteslutas baserat på att alla prov från ledvätska eller cystinnehåll i så fall borde vara positiva för bakterier. Det skulle också vara vanligare med mer allvarliga tecken på ledinfektion som exempelvis osteofyter och broskskador. Att septisk artrit kan vara grundorsaken till en mindre del av alla subkondrala bencystor är dock inte uteslutet.

Det finns inte mycket som talar emot trauma som en tänkbar etiologi, och då inkluderas såväl akut trauma som en längre tids återupprepade, mindre trauman mot leden. Trauma förklarar varför alla åldersgrupper drabbas och även hur cystor uppstår hos hästar som saknar osteokondroslesioner (Jeffcott *et al.*, 1983). Hypotesen stämmer dessutom väl överens med hur en cysta utvecklas radiologiskt (fig. 2). Det betydande antal studier som presenterar fall med både subkondrala bencystor och mjukdelsskador i flera olika leder är ett kraftigt stöd till teorin. Att man dessutom har hittat döda benfragment i lesionerna styrker också trauma-hypotesen eftersom osteokondroslesioner inte innehåller ben.

Evidensen för osteokondros som etiologi är också väl underbyggda. Att bilaterala subkondrala bencystor är vanliga ses som ett argument för osteokondros (Howard *et al.*, 1995). Det beror troligen dels på att osteokondros också kan förekomma bilateralt (Olstad *et al.*, 2011) och dels eftersom till exempel akut trauma mot de bilaterala lederna vid samma tillfälle kan ses osannolikt. Osteokondros förklarar också varför det främst är unga hästar som drabbas, och man kan inte utesluta att flera av de äldre hästarnas lesioner en gång började med osteokondros. Det hade dock varit lättare att acceptera denna förklaring om de äldre hästarna motsvarade några enstaka procent, istället för de cirka 30 procent man observerat (Howard *et al.* 1995). Att alla dessa äldre hästar har gått med oupptäckt osteokondros verkar mindre sannolikt, varför osteokondros som enda etiologi kan ifrågasättas. Jeffcott *et al.* (1983) beskriver dessutom specifikt att man hittat subkondrala bencystor utan några tecken på osteokondros.

Man bör rimligen skilja på de två olika sätten som osteokondros anses kunna orsaka subkondrala bencystor. Det ena sättet bygger på att det måste finnas en osteokondros dissekans initialt, medan det andra sättet utgår ifrån en vasodilatation i osteokondros manifesta.

Om man ser både trauma och osteokondros som de huvudsakliga etiologierna bakom subkondrala cystor kan man förklara varför de flesta, men långt ifrån alla, hästar som drabbas är unga. Det finns dessutom forskare som menar att osteokondros kan vara traumainducerat (Pool 1993), och om man accepterar detta skulle man dessutom kunna tänka sig att etiologierna går ihop i vissa fall, och att den ena inte behöver utesluta den andra.

Broskskada först eller sist?

Studier som undersöker huruvida en skada i ledbrösket räcker för att inducera en subkondral bencysta eller inte visar på svårförenliga resultat. Av denna anledning bör man vara kritisk till teorier som bygger på att en sådan skada är den initiala händelsen. Ray *et al.* (1996) menar att det även krävs en skada på det subkondrala benet, medan Kold *et al.* (1986) har framkallat cystor genom endast broskskador. Det kan tänkas att skadan i ledbrösket måste se ut på ett mycket specifikt sätt för att leda till en bencysta. Detta skulle i så fall förklara varför osteokondros dissekans inte alltid leder till subkondrala bencystor, men kan göra det, eftersom skadorna på ledbrösket som uppstår vid osteokondros dissekans kan skilja sig från fall till fall.

Två senare studier tar upp att ledbröskkollapsen kommer sent i patogenesen (Olstad *et al.* 2015; Santschi *et al.*, 2016). Detta gäller teorier som har såväl osteokondros manifesta som trauma som initial faktor. Om man anser att det är broskkollapsen och kommunikation med leden som orsakar hälta kan man förklara varför alla cystor inte orsakar hälta. Ledfyllnad ses endast i vissa fall, vilket skulle kunna förklaras av att cystan ännu inte har kommunikation med leden. Med utgångspunkt i den litteratur som finns idag går det dock inte att fastställa orsakssambandet, utan skadan på ledbrösket kan antas kunna vara såväl en initial faktor som en följd. Man kan koppla skillnader i symtom till detta. Hos det stora antalet hästar med plötslig hälta kan man anta att broskkollapsen kom sent i patogenesen, medan hästar med mer diffus långvarig hälta kan tänkas ha fått broskskadan tidigare. Att symtom från cystor sammanfaller med initiering av träning är rimligt, oavsett patogenes. Den ökade belastningen som träning innebär skulle kunna leda till ett högre tryck av ledvätska in i ett redan skadat brosk så att en cysta bildas, eller en kollaps av ledbrösk ovanför en redan etablerad cysta.

Ärftlighet trots trauma?

Att subkondrala cystor drabbar höger ben oftare än vänster i unilaterala fall stöds av flera studier, men intressant nog saknas en förklaring till denna observation (Contino *et al.*, 2012; Hendrix *et al.*, 2010; Santschi *et al.*, 2016; Oliver *et al.*, 2008). Det är långt ifrån säkert att det finns ett kausalt samband, men om man lyckas bestämma vad denna skeva fördelning beror på, skulle man kanske finna en viktig pusselbit i patogenesen. Man kan spekulera över om benställning och ledutformning kan påverka risken att drabbas av subkondrala cystor, liksom huruvida det i så fall finns en ärftlig komponent inblandad trots att etiologin inte är osteokondros. En ofördelaktig benställning kan rimligen leda till en förändrad belastning i leden och kanske orsaka mikrotrauman mot det subkondrala benet. Detta är dock ingenting som tagits upp i den genomgångna litteraturen, utan skulle behöva forskas på.

Benämning

Det är lämpligt att benämna dessa lesioner som subkondrala bencystor. Man ska dock vara medveten om att de sällan är utlinjerade av epitel, och att ordet "subkondral" syftar på att de ligger i det epifyseala trabekulära benet under ledbrösket, snarare än i det som definieras som den subkondrala benplattan. Eftersom de förr eller senare involverar ledbrösket är det ändå lämpligt att behålla ordet "subkondral" som ett förtydligande.

Slutsats

Denna litteraturgenomgång har i viss mån utvecklat förståelsen för subkondrala bencystors

patogenes och etiologi genom att ställa studier mot varandra. Resultatet visar att cystor kan orsakas av septisk artrit, trauma och osteokondros. Kollapsen av ledbrosk är troligen i de flesta fall en senare händelse i förloppet, men kan ibland ses initialt. Av denna anledning bör man se cystor som ett utfall med två olika grundpatogener som i sig bottnar i de olika etiologierna. Framtida forskning borde koncentreras på att undersöka om det finns ytterligare faktorer som påverkar patogenesen, och om det finns en ärftlighet inblandad även i cystor som inte anses vara orsakade av osteokondros.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Brama, P.A.J., TeKoppele, J.M., Bank, R.A., Barneveld, A. & Weeren, P.R.v. (2002). Biochemical development of subchondral bone from birth until age eleven months and the influence of physical activity. *Equine Veterinary Journal*, 34(2), ss. 143-149.
- Bramlage, L.R. (1993). Osteochondrosis related bone cysts. *Proceedings of the Thirty-Ninth Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Antonio, Texas, USA, December 5-8, 1993., ss. 83-85.
- Contino, E.K., Park, R.D. & McIlwraith, C.W. (2012). Prevalence of radiographic changes in yearling and 2-year-old Quarter Horses intended for cutting. *Equine Veterinary Journal*, 44(2), ss. 185-195.
- Dik, K.J., Enzerink, E., Weeren, P.R. (1999). Radiographic development of osteochondral abnormalities, in the hock and stifle of Dutch Warmblood foals, from age 1 to 11 months. *Equine Veterinary Journal*, 31 (S31), ss. 9–15.
- Frazer, L.L., Santschi, E.M. & Fischer, K.J. (2017). The impact of subchondral bone cysts on local bone stresses in the medial femoral condyle of the equine stifle joint. *Medical Engineering & Physics*, 48, ss. 158-167.
- Garcia-Lopez, J.M. & Kirker-Head, C.A. (2004). Occult subchondral osseous cyst-like lesions of the equine tarsocrural joint. *Veterinary Surgery*, 33(5), ss. 557-564.
- Goppelt-Struebe, M., 1997. Molecular mechanisms involved in the regulation of prostaglandin biosynthesis by glucocorticoids. *Biochemical Pharmacology*, 53(10), ss.1389–1395.
- Harvey, W. & Meghji, S., 1986. Prostaglandins in pathological bone resorption. *Agents and Actions*, 19(1), ss.73–79.
- Hendrix, S.M., Baxter, G.M., McIlwraith, C.W., Hendrickson, D.A., Goodrich, L.R., Frisbie, D.D. & Trotter, G.W. (2010). Concurrent or sequential development of medial meniscal and subchondral cystic lesions within the medial femorotibial joint in horses (1996-2006). *Equine Veterinary Journal*, 42(1), ss. 5-9.
- Howard, R.D., McIlwraith, C.W. & Trotter, G.W. (1995). Arthroscopic surgery for subchondral cystic lesions of the medial femoral condyle in horses - 41 cases (1988-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(6), ss. 842-850.
- Jeffcott, L.B. & Kold, S.E. (1982). Clinical and radiological aspects of stifle bone cysts in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 14(1), ss. 40-46.
- Jeffcott, L.B., Kold, S.E. & Melsen, F. (1983). Aspects of the pathology of stifle bone cysts in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 15(4), ss. 304-311.
- Kold, S.E., Hickman, J. & Melsen, F. (1986). An experimental study of the healing process of equine chondral and osteochondral defects. *Equine Veterinary Journal*, 18(1), ss. 18-24.
- Mair, T.S., Sherlock, C.E. & Blunden, A. (2018). Clinical and low field magnetic resonance imaging features of osseous cyst-like lesions of the proximal sesamoid bones in seven horses. *Equine Veterinary Education*, 30(1), ss. 8-15.
- McIlwraith, C.W. (2016). Subchondral Cystic Lesions. I: McIlwraith, C.W., D Frisbie, D., Kawcak, C. & van Weeren, R. (red.), *Joint Disease in the Horse (Second Edition)*. St. Luis, Missouri: Elsevier, ss. 85-90.
- Montgomery, L.J. & Juzwiak, J.S. (2009). Subchondral cyst-like lesions in the talus of four horses. *Equine Veterinary Education*, 21(12), ss. 629-637.
- Oliver, L.J., Baird, D.K., Baird, A.N. & Moore, G.E. (2008). Prevalence and distribution of radiographically evident lesions on repository films in the hock and stifle joints of yearling thoroughbred horses in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 56(5), ss. 202-209.

- Olstad, K., Ostevik, L., Carlson, C.S. & Ekman, S. (2015). Osteochondrosis can lead to formation of pseudocysts and true cysts in the subchondral bone of horses. *Veterinary Pathology*, 52(5), ss. 862-872.
- Olstad, K., Ytrehus, B., Ekman, S., Carlson, C.S. & Dolvik, N.I. (2011). Early Lesions of Articular Osteochondrosis in the Distal Femur of Foals. *Veterinary Pathology*, 48(6), ss. 1165-1175.
- Panagakos, F.S., Jandinski, J.J., Feder, L., Kumar, S. (1994). Effects of plasminogen and interleukin-1 β on bone resorption in vitro. *Biochimie*, 76(5), ss.394–397.
- Pool, R.R. (1993). Difficulties in definition of equine osteochondrosis; differentiation of developmental and acquired lesions. *Equine Veterinary Journal*, 25(S16), ss. 5-12.
- Ray, C.S., Baxter, G.M., McIlwraith, C.W., Trotter, G.W., Powers, B.E., Park, R.D. & Steyn, P.F. (1996). Development of subchondral cystic lesions after articular cartilage and subchondral bone damage in young horses. *Equine Veterinary Journal*, 28(3), ss. 225-232.
- Santschi, E.M., Prichard, M.A., Whitman, J.L., Berk, J.T., Peterson, E.S., Canada, N.C. & Morehead, J.P. (2016). Formation and prevalence of radiographic abnormalities of the medial femoral condyle in Thoroughbred horses from six to 20 months of age. *Proceedings of the 62nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* (ss. 407-413) Orlando, Florida, USA, 3-7 December 2016. Tillgänglig: <https://aaep.org/sites/default/files/issues/proceedings-06proceedings-z9100106000416.PDF>
- Smith, M.A., Walmsley, J.P., Phillips, T.J., Pinchbeck, G.L., Booth, T.M., Greet, T.R.C., Richardson, D.W., Ross, M.W., Schramme, M.C., Singer, E.R., Smith, R.K. & Clegg, P.D. (2005). Effect of age at presentation on outcome following arthroscopic debridement of subchondral cystic lesions of the medial femoral condyle: 85 horses (1993-2003). *Equine Veterinary Journal*, 37(2), ss. 175-180.
- Stocker, D.S., Ohlerth, S., Grest, P., Mackenthun, E., Bettschart-Wolfensberger, R. & Kummerle, J.M. (2017). An unusual cyst-like lesion in the metaphysis of the tibia in a horse. *Equine Veterinary Education*, 29(5), ss. 252-258.
- Textor, J.A., Nixon, A.J., Lumsden, J. & Ducharme, N.G. (2001). Subchondral cystic lesions of the proximal extremity of the tibia in horses: 12 cases (1983-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(3), ss. 408-413.
- Wallis, T.W., Goodrich, L.R., McIlwraith, C.W., Frisbie, D.D., Hendrickson, D.A., Trotter, G.W., Baxter, G.M. & Kawcak, C.E. (2008). Arthroscopic injection of corticosteroids into the fibrous tissue of subchondral cystic lesions of the medial femoral condyle in horses: A retrospective study of 52 cases (2001-2006). *Equine Veterinary Journal*, 40(5), ss. 461-467.
- Verschooten, F. & Moor, A. (1982). Subchondral cystic and related lesions affecting the equine pedal bone and stifle. *Equine Veterinary Journal*, 14(1), ss. 47-54.
- von Rechenberg, B., Guenther, H., McIlwraith, C.W., Leutenegger, C., Frisbie, D.D., Akens, M.K. & Auer, J.A. (2000). Fibrous tissue of subchondral cystic lesions in horses produce local mediators and neutral metalloproteinases and cause bone resorption in vitro. *Veterinary Surgery*, 29(5), ss. 420-429.
- von Rechenberg, B., Leutenegger, C., Zlinsky, K., McIlwraith, C.W., Akens, M.K. & Auer, J.A. (2001). Upregulation of mRNA of interleukin-1 and-6 in subchondral cystic lesions of four horses. *Equine Veterinary Journal*, 33(2), ss. 143-149.
- von Rechenberg, B., McIlwraith, C.W. & Auer, J.A. (1998). Cystic bone lesions in horses and humans: A comparative review. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 11(1), ss. 13-23.
- Ytrehus, B., Carlson, C.S. & Ekman, S. (2007). Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Veterinary Pathology*, 44(4), ss. 429-448.