

A. CARRANZA BENCANO

Universidad de Sevilla.
 Facultad de Medicina.
 Departamento de Cirugía.
 Unidad de Traumatología y Cirugía
 Ortopédica.
 Hospital Universitario Virgen de Rocío.

Simulación experimental de la enfermedad de Perthes

Experimental simulation of Perthe's disease

Resumen

Ante la problemática existente en torno a la enfermedad de Perthes, hemos diseñado un modelo experimental en conejos, con un doble objetivo. Por un lado, intentamos reproducir la isquemia del núcleo epifisario y comprobar si las lesiones obtenidas son superponibles a las conocidas de esta enfermedad en el hombre. Por otro lado, observar la evolución de estas lesiones y poder aportar nuestra contribución personal al mejor conocimiento del mecanismo patogénico de la enfermedad. Para ello hemos utilizado un lote de 36 conejos, a los que hemos practicado de una a tres devascularizaciones quirúrgicas de la extremidad femoral superior derecha, para poder utilizar la izquierda como control; y teniendo en cuenta el número de intervenciones y el tiempo transcurrido antes del sacrificio, dividimos el lote en dos series, constituidas cada una de ellas por tres grupos de seis animales cada uno. La valoración de los resultados nos permite comprobar la similitud de los hallazgos radiográficos, macroscópicos y microscópicos con los obtenidos por otros autores en pacientes portadores de enfermedad de Perthes, por lo que consideramos que la enfermedad es el resultado de repetidos episodios de isquemia epifisaria, que determinan un grave trastorno y retraso en el proceso de reparación.

Palabras clave: Cadera. Perthes experimental.

Summary

Faced with the problem concerning Perthe's disease, we have designed an experimental model in rabbits, with a double objective. On the one hand, we tried to reproduce the ischemia of the epiphyseal nucleus and to investigate if the lesions obtained are similar to those known to occur in this disease in man. On the other hand, we observed the course of these lesions in order to accrue with our personal contribution to the better knowledge of the pathogenetic mechanisms of the disease. To this end we have used a batch of 36 rabbits, on whom between 1 and 3 surgical devascularizations of the upper right femoral limb were performed, in order to be able to use the left as control. Bearing in mind the number of interventions and the time lapse before sacrifice, the batch was divided into two series, each composed of three groups of six animals. Evaluation of results reveals a similarity between radiological, macroscopic and microscopic findings with those obtained by other authors in patients with Perthe's disease. For this reason we consider that the disease in the result of repeated episodes of epiphyseal ischemia, which produce a serious impairment and retardation in the repairing process.

Key words: Hip. Experimental Perthe's disease.

Introducción

Existen pocas dudas sobre el hecho de que el sustrato básico y fundamental de la enfermedad de Perthes es la osteocondritis por isquemia del núcleo de osificación de la extremidad proximal del fémur, pero no se ha conseguido la reproducción experimental de la misma, por ello se especula que la isquemia no sea de naturaleza arterial, sino venosa¹⁶. No obstante, las interrupciones arteriales sucesivas¹⁴, han creído provocar, experimentalmente, lesiones anatómo-patológicas superponibles a la enfermedad de Perthes del

hombre, en tanto que una interrupción arterial aislada¹⁸ no consigue imitarla.

Asimismo, se ha planteado la posibilidad de un origen congénito², traumático¹⁰, infeccioso⁷, inflamatorio⁹, de un trastorno hormonal¹ o de un desorden de la condrogénesis¹³.

Ante la confusión existente en torno a esta afección de la cadera del niño, el propósito de este trabajo experimental es intentar reproducir la necrosis isquémica del núcleo epifisario y comprobar si las lesiones obtenidas son superponibles a las conocidas de esta enfermedad en el hombre, para observar la evolución de las mismas y poder aportar nuestra contribución personal al mejor conocimiento del mecanismo patogénico de la enfermedad.

Correspondencia:

A. CARRANZA BENCANO. C/ Sta. Clara, 16-1º D. 41002 Sevilla.

Material y métodos

Se utilizaron 36 conejos de raza gigante española, variedad parda, de ambos sexos, de cuatro a seis semanas de vida y de 700 a 1.300 g de peso.

Cada animal se anestesió por vía endovenosa con droperidol más fentanilo (talamonal), a dosis de 0,1 cc por 100 g de peso, y la cadera derecha, pues la izquierda se utilizó como control, fue abordada asépticamente por vía posterior, para realizar apertura en «T» invertida de la cápsula, sección del repliegue sinovial posterior del cuello femoral, por donde penetran los vasos epifisarios a la cabeza femoral, sección del ligamento redondo y luxación de la articulación, para poder devascularizar su plano anterior, y finalmente la cadera fue reducida, la cápsula saturada y la herida cerrada por planos.

Tras la intervención, los animales recobraron rápidamente la conciencia y se dejaron caminar libremente, dentro de sus jaulas.

En 12 animales, esta devascularización constituyó el único método quirúrgico empleado, mientras que en los restantes, esta intervención fue repetida una o dos veces, tras un intervalo de dos semanas, procediéndose a la sección de los vasos neoformados que desde el cuello femoral penetraban en la epífisis.

Todos los animales fueron sacrificados a las dos o cuatro semanas del final de la experimentación, lo que nos permitió distribuir el lote en dos series, divididas a su vez en tres grupos, de seis animales cada uno, teniendo en cuenta el número de intervenciones practicadas y el tiempo de sacrificio (Tabla I).

Tras el sacrificio, ambos fémures fueron extraídos y fijados en formol al 10 por 100, se estudiaron radiográficamente y se examinaron macroscópicamente, bajo inspección visual y fotografías, y microscópicamente siguiendo métodos morfométricos e histológicos.

El estudio radiográfico fue practicado colocando los fémures de cada animal sobre un plano duro horizontal, apoyando ambos cóndilos y la cara posterior del trocánter mayor, a 30 kw y 64 mas.

Tabla I. Distribución del lote de 36 animales de experimentación

Serie A (18 animales sacrificados dos semanas después de la última intervención):

- Grupo I (seis animales con una sola intervención)
- Grupo II (seis animales con dos intervenciones)
- Grupo III (seis animales con tres intervenciones)

Serie B (18 animales sacrificados cuatro semanas después de la última intervención):

- Grupo IV (seis animales con una sola intervención)
- Grupo V (seis animales con dos intervenciones)
- Grupo VI (seis animales con tres intervenciones)

En el examen macroscópico se midió el tamaño de la cabeza femoral, con pie de rey, en sus diámetros lateromedial y anteroposterior y se tomaron fotografías con cámara Nikon EM y objetivo micro-Nikor de 55 mm para tener un documento gráfico del examen visual.

Para el examen microscópico ambas cabezas femorales fueron talladas en el plano mediosagital, decalcificadas en ácido nítrico, seccionadas a 5-10 μ y teñidas con hematoxilina-eosina para su estudio morfométrico e histológico.

En el estudio morfométrico se consideró como modelo ideal una semiesfera, cuya cara convexa se correspondía con la superficie articular de la cabeza femoral y en la que el área de sección venía delimitada por el cartílago de crecimiento. Por medio de un muestreo sistemático se valoró el grosor del cartílago articular y la altura de la epífisis ósea. Para ello, la preparación microscópica se proyectó a 28 aumentos sobre el tablero de un analizador semicuantitativo de imágenes (Kontrom. Mop/Amo 3) (Fig. 1). Con los datos obtenidos se realizó un estudio estadístico, aplicando el análisis de la varianza de dos factores con datos apareados sobre un factor y cuando se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, se aplicó el test de comparaciones múltiples de Tukey⁵.

En el estudio histológico, se analizaron las alteraciones tanto a nivel de cartílago articular como de epífisis ósea.

Resultados

Radiológicamente se encontraron signos característicos de la enfermedad de Perthes del hombre, tales como aplanamiento e irregularidad del contorno epifisario (Fig. 2).

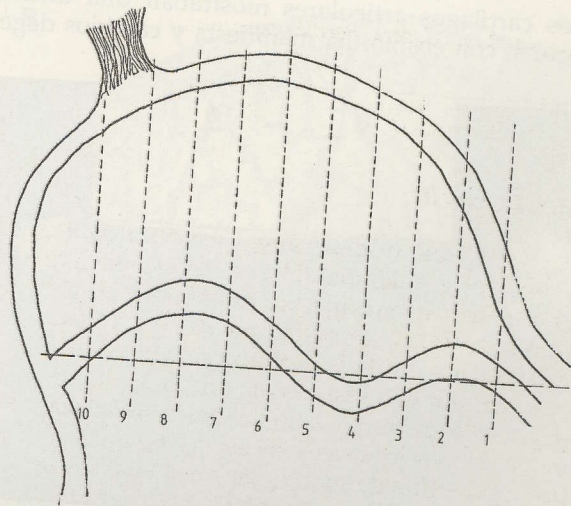


FIG. 1.—Esquema del método morfométrico.

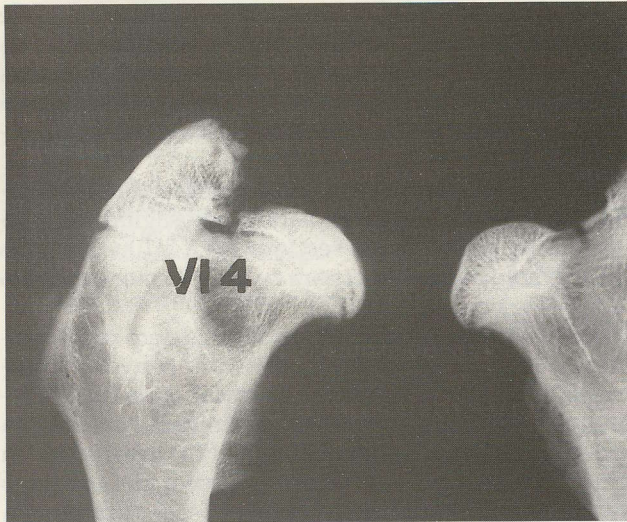


FIG. 2.—Radiografía de cabezas femorales de conejo en la que se aprecia en la derecha aumento de densidad ósea, irregularidad de su contorno y grave aplanamiento con calcificación lateral (Grupo IV, caso núm. 4).

Macroscópicamente los grupos V y VI mostraban evidente aplastamiento de la cabeza femoral (Fig. 3).

Morfométricamente existía aumento proporcional del grosor del cartílago articular desde el grupo I al VI, con escasa significación en el IV, mientras que la epífisis mostraba disminución de su altura, igualmente en relación con el número de intervenciones y el tiempo de sacrificio.

Histológicamente se encontraron las siguientes alteraciones, en los distintos grupos experimentales.

Grupo I

Los cartílagos articulares mostraban una tinción irregular, con eosinofilia manifiesta y cambios dege-

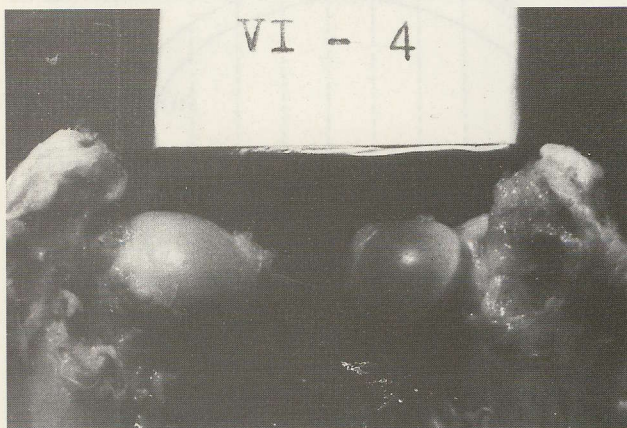


FIG. 3.—Cabezas femorales de un conejo mostrando grave aplastamiento en el lado derecho (Grupo VI, caso núm. 4).

nerativos de los condrocitos en su lecho profundo, con la consiguiente disminución de la actividad endocondral.

En la zona apical de la epífisis se observaban trabéculas desvitalizadas, con osteoplasmas vacíos, necrosis de la médula ósea y en tres casos existían núcleos de cartílago en profundidad. En la zona central y profunda, se advertía necrosis de trabéculas con aposición de tejido óseo vivo, trabéculas fragmentadas y actividad osteoblástica.

Grupo II

Los hallazgos encontrados en los cartílagos articulares eran similares a los descritos en el grupo I, y en un caso se apreciaba un foco de sustitución por fibrocartílago, con desestructuración de los condrocitos.

Las epífisis presentaban áreas de necrosis y fragmentación de trabéculas, con necrosis de la médula ósea, que era hipocelular con aumento de adipocitos y fibrosis. Por otro lado, se advertían áreas de trabéculas engrosadas y desvitalizadas envueltas por tejido óseo vivo, con líneas de cemento de separación (Fig. 4), actividad osteoclástica y sustitución de la médula ósea por un tejido de granulación.

Grupo III

Los cartílagos articulares presentan intensa eosinofilia en su lecho profundo, con alteraciones degenerativas de los condrocitos, y en un caso existía un área de sustitución por fibrocartílago, con la osificación endocondral muy disminuida en su zona profunda.

Las epífisis óseas enseñaban áreas de trabéculas engrosadas por aposición, alternando con otras en que dichas trabéculas aparecían necróticas y fragmenta-

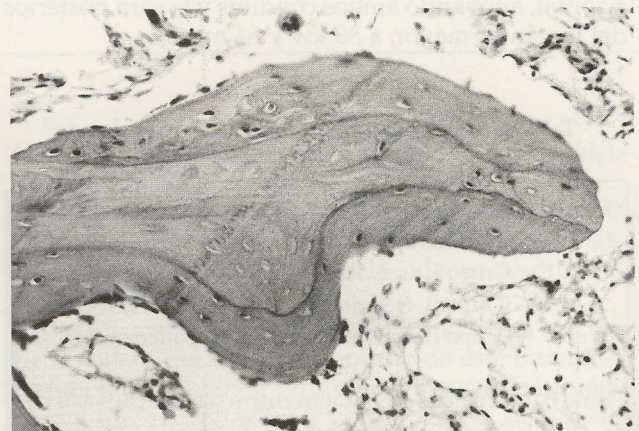


FIG. 4.—Cabeza femoral de conejo mostrando a nivel de la epífisis una trabécula engrosada por aposición, con núcleo central desvitalizado y envuelta por tejido lamelar vivo (Grupo II, caso núm. 6: HE. 200 x).

das. La médula ósea estaba sustituida por un tejido fibroso y condroide.

Grupo IV

Los cartílagos articulares presentaban una discreta eosinofilia en su zona basal, sin alteraciones de la osificación endocondral.

Las epífisis óseas mostraban una estructura regular y un discreto engrosamiento.

Grupo V

Cartílagos articulares con tinción irregular y eosinofilia en profundidad, advirtiéndose en un caso una zona central de degeneración y necrosis. La osificación endocondral estaba disminuida e incluso ausente en áreas que cubrían a tejido óseo desvitalizado y era normalmente activa en otras zonas que estaban en relación con tejido óseo sano.

A nivel de la zona superficial (Fig. 5A), las epífisis presentaban áreas de trabéculas engrosadas por aposición con osteoplasmas vacíos y la médula ósea que las envolvía estaba sustituida, en gran parte, por tejido fibroso reparativo. En dos casos, existían áreas de cartílago sin osificar en profundidad. En la zona media (Fig. 5B), destacaba la escasa concentración de trabéculas y la abundancia de tejido fibroso reparativo con intensa actividad osteoclástica. En la zona profunda o basal (Fig. 5C), en relación con el cartílago de crecimiento, las trabéculas, muy engrosadas, mostraban un núcleo central necrótico envuelto por tejido óseo lamelar vivo, con líneas de cemento de separación. La médula ósea aparecía, en algunas áreas, sustituida por tejido de granulación.

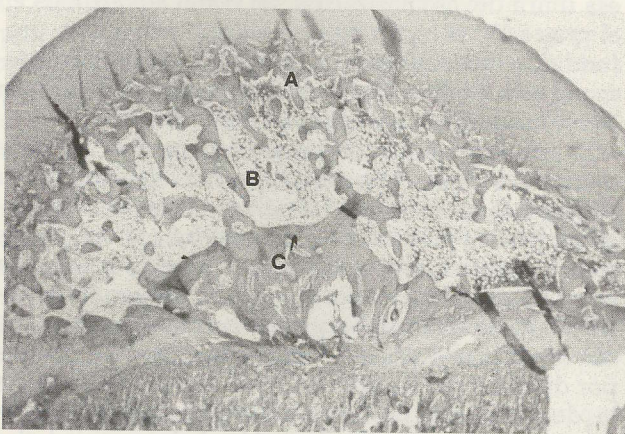


FIG. 5.—Cabeza femoral de conejo a las cuatro semanas de un doble infarto, mostrando el grosor del cartílago articular, la zona superficial (A), media (B) y profunda (C) de la epífisis y una amplia brecha de la placa de crecimiento (Grupo V, caso núm. 1: HE. 31.25 x).

Grupo VI

Los cartílagos articulares (Fig. 6A) aparecían claramente engrosados en comparación con los contralaterales (Fig. 6B), existiendo alteración de la tinción en su capa más profunda y áreas de degeneración alcanzaba todo su espesor, estando el cartílago sustituido por fibrocartílago, con rotura y hundimiento dentro de la epífisis. La osificación endocondral estaba muy disminuida, sobre todo en la zona central, en relación con el tejido óseo desvitalizado.

Las lesiones epifisarias presentaban cierta semejanza con las del grupo V, pero con mayor intensidad, demostrando en conjunto, la existencia de una gran alteración de la osificación con grave desorganización trabecular. En la zona superficial, se observaban trabéculas engrosadas y desvitalizadas con varias líneas de cemento, penetraciones de cartílago degenerado (Fig. 7) y áreas aisladas de cartílago no osificado en profundidad, con médula ósea necrótica y sustituida por tejido fibroso. En la zona media, las trabéculas

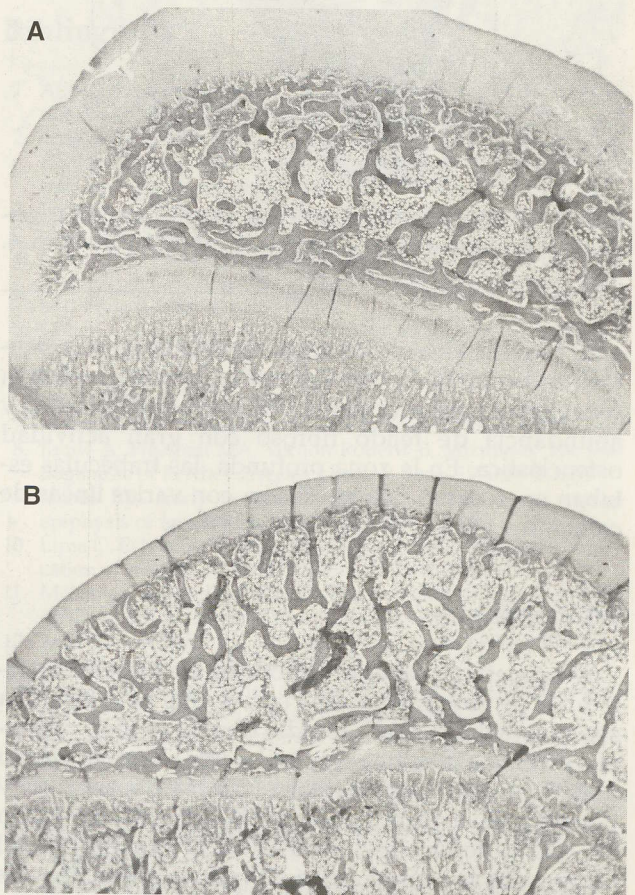


FIG. 6.—Cabeza femoral de conejo a las cuatro semanas de un triple infarto (A), mostrando en comparación con la sana (B) aumento de grosor del cartílago articular, menor altura epifisaria y mayor grosor de trabéculas (Grupo VI, caso núm. 1. HE. 12.5 x).

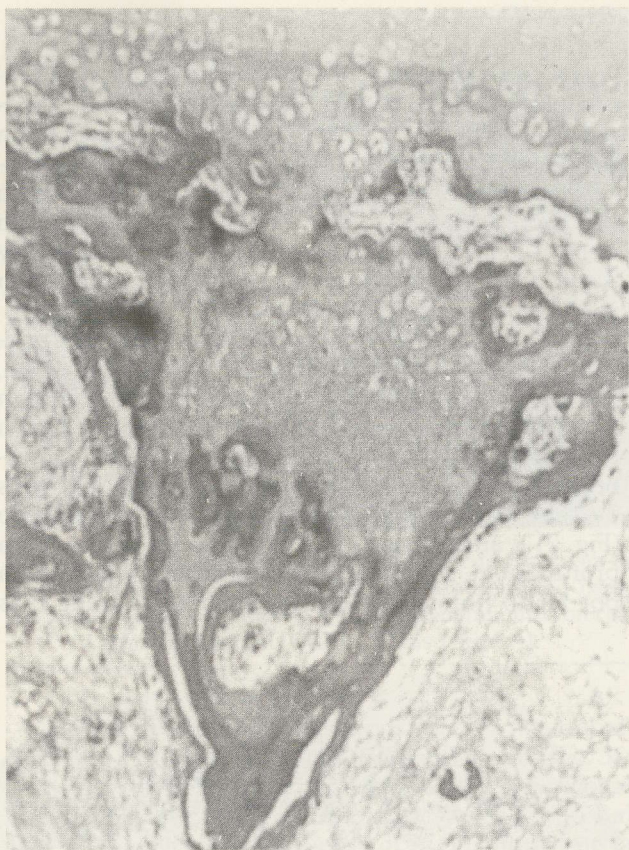


FIG. 7.—Área de cartílago articular degenerado penetrando en la profundidad de la epífisis (Grupo VI, caso núm. 6. HE. 78.75 x).

eran escasas, alternando áreas de necrosis y fragmentación con otras en que las trabéculas vivas estaban recubiertas periféricamente por ribete osteoblástico y abundancia de tejido fibroso con gran actividad osteoclástica. En la zona profunda, las trabéculas estaban engrosadas por aposición, con varias líneas de cemento y gran actividad osteoclástica.

Discusión

El número de cabezas femorales, de pacientes portadores de enfermedad de Perthes, que han llegado a ser aprovechadas para estudio directo es muy pequeño, y dichos estudios, generalmente, han concluido que el proceso fundamental es un infarto, necrosis y posterior revascularización de la epífisis⁶, de modo tal, que la deformidad residual de la extremidad del fémur sería la consecuencia de factores mecánicos de carga, al actuar sobre un núcleo desestructurado por la isquemia.

Sin embargo, consideramos que bajo el concepto de una simple catástrofe vascular, no es posible explicar toda la historia natural de la enfermedad. La mayor dificultad estriba en comprender la lentitud del pro-

ceso de reparación. Esta tardanza sugiere que hay algún factor que interfiere, secundariamente, el proceso de reparación. Trueta²⁷ considera que el colapso mecánico de la cabeza podría dificultar la revascularización y retrasar la reparación. Sanchís y cols.¹⁴, basándose en la evidencia experimental, señalan que esta afección podría representar el resultado final de varios episodios de infarto, hipótesis sustentada por los estudios histológicos de cabezas femorales de McKibbin y Ralis¹², Caterall y cols.⁴ y las biopsias de Inque y cols.⁸.

Basados en estas teorías, y especialmente en los trabajos de Zahir y Freeman¹⁸ y de Sanchís y cols.¹⁴, hemos planteado un modelo experimental en conejos, cuyos resultados presentan gran similitud con las imágenes radiográficas (Fig. 2) conocidas de la enfermedad de Perthes, y con los hallazgos, tanto macroscópicos (Fig. 3) como microscópicos (Fig. 5), encontrados en las cabezas femorales de niños portadores de dicha enfermedad⁴. Ello nos permite afirmar que la cronicidad, la larga historia natural del proceso, es debida a una serie sucesiva de infartos y que la deformidad residual de la cabeza femoral está en gran parte producida por estos repetidos episodios y no por un factor puramente mecánico.

Consideramos que después de un simple episodio de devascularización, en la cabeza femoral del conejo, se inicia un proceso de reparación, como hemos observado en el grupo I, que se caracteriza por el desarrollo de un tejido de granulación, que avanza desde la zona profunda a la superficial de la epífisis, y por la aposición de tejido óseo vivo sobre el armazón de trabéculas muertas del primitivo núcleo de osificación. Mientras, el cartílago articular, nutrido a expensas del líquido sinovial¹¹, sigue creciendo pero sin convertirse en hueso al disminuir, o incluso cesar, el proceso de osificación endocondral, por falta de aporte vascular. Sin embargo, a las cuatro semanas de esa única devascularización, tal como advertimos en el grupo IV, el tejido de granulación alcanza la profundidad del cartílago y la reparación de la cabeza femoral es completa, por lo que no existe similitud con la evolución de la enfermedad de Perthes.

Si antes de que culmine esta reparación, acontece una nueva devascularización hecho reproducido en el grupo II, la revascularización se inicia de modo similar, pero el proceso ya es mucho más lento, y a las cuatro semanas, como observamos en el grupo V, aún no se ha completado, por lo que el cartílago ha proliferado hasta alcanzar un grosor tan considerable, que sus capas profundas difícilmente pueden ser nutridas por difusión del líquido sinovial, con lo que se inicia la degeneración de los condrocitos que a su vez puede condicionar una alteración de las propiedades mecánicas del cartílago y una movilización del tejido óseo necrosado subyacente, frente a las sollicitaciones mecánicas de la carga. Ante esta situación, el proceso de aposición ósea que se había iniciado en las capas profundas de la epífisis, determinando el aumento de

densidad radiológicas, se encuentra con zonas de tejido óseo muerto, fragmentado y movilizado que no constituye un armazón adecuado para dicha aposición. Por ello, apreciamos áreas en que el núcleo de osificación original ha sido sustituido por tejido fibroso con actividad osteoclástica, con escasa concentración de trabéculas óseas desvitalizadas y que nos explican los focos de radiotransparencia en esta fase de la enfermedad.

Si en esta situación, antes planteada, sucede una nueva devascularización, hecho reproducido en el grupo III, la reparación se inicia en unas condiciones muy desfavorables, y por supuesto, no se completa a las cuatro semanas, como hemos advertido en el grupo VI, sino que el cartílago degenera, y en determinadas áreas aparece hundido, por falta de soporte del tejido óseo necrosado subyacente, mientras que en otras zonas, el tejido cartilaginoso degenera e incluido en el seno de la epífisis puede interferir con la osificación endocondral. Así, el proceso reparador, a nivel de la epífisis, encuentra grandes dificultades, determinando un engrosamiento de las trabéculas óseas en la zona profunda, mientras que en la media, las trabéculas fragmentadas y movilizadas, al no ser aptas para un proceso de aposición, son reabsorbidas por la actividad osteoclástica, con lo que el núcleo óseo original queda sostenido únicamente por tejido fibroso con restos de trabéculas desvitalizadas y fragmentadas. Estas trabéculas patológicas, inmersas en tejido fibroso, representan un obstáculo para la osificación por un mecanismo de aposición. Por ello, Somerville¹⁵ considera que la fase de reosificación, en la enfermedad de Perthes, no se inicia hasta que la reabsorción del hueso necrosado no ha tenido lugar por completo. Consideramos, que este obstáculo al frente de osificación endocondral de dirección longitudinal, desvía dicha osificación en un sentido transversal, y por ello, en la zona superficial la revascularización se retrasa, especialmente en las zonas centrales, mientras que las más periféricas pueden ser revascularizadas más precozmente. Esto condiciona un grave disturbio en el desarrollo del núcleo epifisario, puesto que la osificación endocondral, que normalmente se restablece cuando el cartílago es alcanzado por el proceso de revascularización, se inicia antes en las áreas periféricas que en las centrales, por lo que la cabeza femoral puede seguir creciendo lateralmente más que en sentido longitudinal y esto determinaría la deformidad residual en la enfermedad de Perthes, con cabeza femoral ensanchada y de menor altura que la normal.

Podemos intuir, a tenor de nuestros resultados, que a pesar de un correcto recentraje del núcleo en la cavidad cotiloidea, con homogeneidad en la distribución de cargas, para corregir el facto subluxante, la remodelación puede ser defectuosa, quedando una deformidad residual íntimamente vinculada a la magnitud de la isquemia.

Conclusiones

1. Un solo episodio de infarto, del núcleo epifisario femoral del conejo, produce lesiones isquémicas no superponibles a las de la enfermedad de Perthes del hombre.
2. Lesiones radiográficas, macroscópicas y microscópicas similares a las observadas en la enfermedad de Perthes son obtenidas en el animal de experimentación tras repetidos episodios de devascularización.
3. Sucesivos episodios de isquemia epifisaria pueden explicarnos las lesiones observadas en el Perthes, así como su larga historia natural.
4. En la patogenia de la enfermedad, el factor isquémico es suficiente, por sí solo, para provocar la deformidad residual de la cabeza femoral.
5. El factor mecánico, como causa de la deformación de la cabeza femoral y de la cronicidad del Perthes, podría desempeñar un papel secundario.

Bibliografía

1. Albright F. Case simulating Legg-Perthes disease due to juvenile myxoedema. *J Bone Jt Surg* 1938;20:764.
2. Catteral A, Lloyd-Roberts GC, Wynne-Davies R. Association of Perthes disease with congenital anomalies of genitourinary tract and inguinal region. *Lancet*. 1971;1:996.
3. Catteral A. The natural history of Perthes diseases. *J Bone Jt Surg*. 1991;53-B:37.
4. Catteral A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemps HB, Dolman CL, Bell A. A review of the morphology of Perthes disease. *J Bone Jt Surg*. 1982;64-B:269.
5. Cohen L, Holluday M. *Statistics for social scientists*. Harper Roww. Publis Hers. Londres, 1982.
6. Dolman CL, Bell HM. The pathology of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Jt Surg*. 1973;55-A:184.
7. Howarth MB. Coxa-plana. *J Bone JT Surg*. 1948;30-A:601.
8. Inque A, Freeman MA, Vernon-Roberts B, Mizuno S. The pathogenesis of Perthes disease. *J Bone Jt Surg*. 1970;58-B:453.
9. Jacobs BW. Early recognition of osteochondrosis of capital epiphysis of femur. *Jama*. 1960;172:527.
10. Lima C, Esteve R, Trueta J. Osteochondritis in congenital dislocation of the hip. *Acta Orthop Scand*. 1969;29:218.
11. McKibbin B, Holdsworth FW. The nutrition of immature joint cartilage in the lambs. *J Bone Jt Surg*. 1966;48-B:793.
12. McKibbin B, Ralis Z. Pathological changes in of Perthes disease. *J Bone Jt Surg*. 1974;56-B:438.
13. Ponsetti IV. Legg Perthes disease (observation on pathological changes in two cases). *J Bone Jt Surg*. 1956;38-A:739.
14. Sanchís M, Zahir A, Freeman MA. The experimental simulation of Perthes disease by consecutive interruptions of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy. *J Bone Jt Surg*. 1973;56-A:335.
15. Somerville EW. Perthes disease of the hip. *J Bone Jt Surg*. 1971;53-B:639.
16. Suramo I, Puranen J, Heikkinen E, Vourinen P. Disturbed patterns of venous drainage of the femoral neck in Perthes disease. *J Bone Jt Surg* 1974;56-B:448.
17. Trueta J. La estructura del cuerpo humano. Estudio sobre su desarrollo y decadencia. Ed. Labor. S.A. Barcelona, 1975.
18. Zahir A, Freeman MA. Cartilage changes following a simple episode of infarction of the capital femoral epiphysis in the dog. *J Bone Jt Surg*. 1972;54-A:125.