



2.2 Neuroartropatía de Charcot: fisiopatología

Matteo Fabbi

INTRODUCCIÓN

La neuroartropatía de Charcot (NC) es una condición progresiva y no infecciosa que afecta articulaciones individuales o múltiples y se manifiesta con dislocación articular y fracturas patológicas que resulta en una severa desorganización de la arquitectura del pie, siempre asociada con neuropatía⁽¹⁾. Clásicamente esta condición se ha descrito en pacientes con sífilis y lepra, pero hoy en día la causa más frecuente es la neuropatía diabética⁽²⁾.

Su incidencia parece aumentar en el tiempo, desde 1:1.100 diabéticos en 1947 hasta 1:333 diabéticos en 2000^(3,4). La prevalencia de esta enfermedad puede variar desde el 0,4-1,4% de todos los diabéticos hasta el 29% de los diabéticos con neuropatía^(5,6).

La edad media al diagnóstico es entre 50 y 60 años y la duración de la diabetes es normalmente de más de 10 años, siendo más precoz en diabéticos de tipo 1 de larga evolución. No hay diferencia de sexo y la afectación puede ser bilateral en hasta el 29% de los casos⁽⁷⁾. La NC se asocia a una aumentada mortalidad a 5 años que se sitúa en el medio entre la mortalidad para diabetes no complicada y la de la diabetes complicada por úlcera en el pie⁽⁸⁾. En su fase crónica, el Charcot es también un factor de riesgo de ulceración (figura 2.2-1) y de amputación, y el riesgo de amputación tras el desarrollo de una úlcera en un pie de Charcot es casi el doble comparado con el riesgo de pacientes con úlcera y sin Charcot.

Entonces es muy importante entender los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de esta enfermedad para poder tratarla de manera adecuada.

FISIOPATOLOGÍA DEL PIE DE CHARCOT

Dos teorías clásicas se han propuesto para explicar los mecanismos que conducen al desarrollo de una NC. La primera teoría, o neurovascular, propuesta por Charcot mismo, reconoce en la reabsorción ósea debida a la neuropatía autonómica la causa principal. La segunda teoría, propuesta por la escuela alemana de Volkmann y Virchow, supone que sean los microtraumatismos repetidos y desapercibidos por causa de la neuropatía



Figura 2.2-1 • Pie con NC en Eichenholtz III (crónica), con úlcera y osteomielitis.

sensitiva que causan la enfermedad. Probablemente la etiopatogenia del pie de Charcot reconoce ambas causas como factores determinantes.

PAPEL DE LA NEUROPATÍA

Es posible que los pacientes con NC desarrollen un tipo distinto de neuropatía con respecto a los pacientes con úlceras. Los datos de ensayos clínicos son conflictivos, principalmente debido al pequeño tamaño de las poblaciones incluidas y al diseño del estudio. En un estudio sobre 12 pacientes con NC comparados con pacientes con úlcera neuropática se ha demostrado una pérdida selectiva de la sensibilidad al frío y una conservada sensibilidad táctil en los primeros, mientras no se

han demostrado diferencias en la pérdida de sensibilidad vibratoria y en los test de neuropatía autonómica. Un ensayo retrospectivo sin grupo de control no ha mostrado diferencias en la sensibilidad térmica, pero sí en la sensibilidad vibratoria (pérdida más proximal en la pierna con NC) entre el pie afectado por NC y el contralateral sano. Pacientes con neuropatía diabética presentan una reducida secreción de una molécula antiinflamatoria (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) que podría tener un papel en el favorecer una respuesta inflamatoria descontrolada en pacientes con NC⁽⁹⁾.

ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO-CALCIFICACIONES DE LA CAPA MEDIA

En un ensayo clínico en pacientes diabéticos con y sin neuropatía⁽¹⁰⁾ se ha demostrado que la neuropatía se asocia con alteraciones de la reactividad vascular. Pacientes con neuropatía presentan aumento de flujo diastólico y reducción del índice de pulsatilidad en el pie, comparados con pacientes diabéticos sin neuropatía y con controles sanos. Estos dos factores indican un aumento de los shunts arteriovenosos en el pie de pacientes con neuropatía. En los huesos de pacientes con neuropatía, como en pacientes con Charcot, se ha demostrado una aumentada captación de radiofármaco mediante gammagrafía, lo que demuestra aumento del flujo sanguíneo también a nivel óseo⁽¹¹⁾.

La neuropatía se asocia a aumentada rigidez vascular como indicado por la reducción del tiempo de tránsito y el aumento de la tensión sistólica al tobillo. Esta rigidez es debida a la presencia de calcificaciones de la capa media. Es importante notar que en este ensayo 5 de los 10 pacientes con neuropatía también tenían pie de Charcot. Aunque la NC se asocie a calcificaciones arteriales, estas no son exclusivas de esta condición. En pacientes con Charcot agudo la prevalencia de calcificaciones arteriales es del 53 %, sin diferencias estadísticas con pacientes con osteomielitis y pacientes con diabetes y úlceras⁽¹²⁾. En conclusión, la diabetes se asocia con alteraciones en la microcirculación a nivel óseo que causan aumento del flujo sanguíneo y podrían estar entre los factores causales de la NC.

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

Solo un estudio ha valorado las características histológicas del hueso en pacientes con NC. En los diabéticos con NC, el hueso muestra un infiltrado inflamatorio

mixóide y una disminución estadísticamente significativa en el número de trabéculas en comparación con los controles normales. Sin embargo, la diferencia entre las trabéculas en los diabéticos con NC y diabéticos sin NC no resulta estadísticamente significativa⁽¹³⁾. El hueso de pacientes con NC tiene un patrón trabecular desorganizado en comparación con el hueso de diabéticos sin NC y el hueso normal⁽¹⁴⁾. Las trabéculas en pacientes con NC parecen tener características de baja calidad en comparación con la de los otros grupos. Los hallazgos de este estudio podrían indicar que el hueso en la diabetes mellitus es frágil, y la disminución en el componente celular podría afectar el proceso de reparación en aquellos con pie NC⁽¹⁵⁾.

ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA (BMD)

El estudio de la densidad mineral ósea (BMD) en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 con Charcot agudo, comparados con pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin Charcot⁽¹⁶⁾ ha mostrado la presencia de osteopenia (BMD entre -1,5 y -2,5 desviaciones estándar) solo en pacientes con diabetes de tipo 1. Es posible que la presencia de osteopenia en pacientes con diabetes de tipo 1 se asocie con riesgo de desarrollar NC.

Pacientes con NC aguda presentan niveles aumentados de telopéptido carboxiterminal del colágeno⁽¹⁷⁾ tipo 1, un índice de función osteoclástica, comparados con pacientes con NC crónica, neuropatía y controles sanos. En estos pacientes no se ha demostrado un aumento de actividad osteoblástica valorada por la producción de pro péptido carboxiterminal del procólágeno⁽¹⁸⁾ (figura 2.2-2).

Una comparación de los niveles de marcadores óseos en las venas del pie y en las venas braquiales no ha mostrado diferencias estadísticas en los mismos sujetos, sin embargo, confirmando el aumento de índices de actividad osteoclástica en pacientes con Charcot agudo⁽¹⁸⁾.

Tras una fractura, el fisiológico aumento de citoquinas proinflamatorias (interleucina 1 β y TNF α)⁽²⁾ conduce al aumento de la expresión del receptor polipeptídico activador del factor nuclear- κ B (RANKL) por parte de las células alrededor de la lesión⁽¹⁾. El aumento de RANKL provoca la síntesis del factor de transcripción nuclear- κ B (NF- κ B) que estimula la formación de osteoclastos desde células precursoras (como, por ejemplo, los monocitos de sangre periférica). También NF- κ B aumenta la

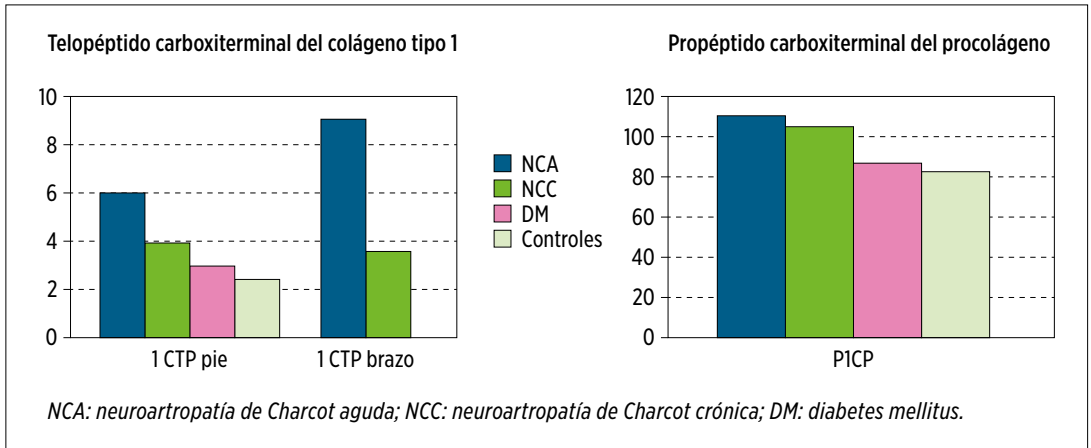


Figura 2.2-2 • Alteraciones en la actividad osteoclástica y osteoblástica en pacientes con neuroartropatía de Charcot.

producción de su propio inhibidor, el glucopéptido osteoprotegerina (OPG) para mantener la inflamación y la remodelación ósea un proceso controlado⁽¹⁰⁾. Una fractura se asocia también con dolor que conduce a la inmovilización de la zona fracturada y el aumento de las citoquinas inflamatorias normalmente es de corta duración. Sin embargo, personas que desarrollan NC aguda (figura 2.2-3) han perdido la sensibilidad al dolor y esto les permite continuar la deambulación con el consecuente traumatismo repetido y empeoramiento de las lesiones óseas.

Junto a estos factores traumáticos los pacientes con NC presentan una desregulación de la actividad osteoclástica.

En modelos experimentales *in vitro*, el tratamiento con factores de crecimiento (factor de crecimiento de monocitos, MCF y *receptor activated nuclear factor- κ B ligand*, RANKL) transforma los monocitos de la sangre periférica en osteoclastos. Monocitos de sangre periférica (PBM) de pacientes con NC tratados con factores de diferenciación osteoclástica⁽⁹⁾ forman más osteoclastos comparados con pacientes con diabetes y sin NC, y con no



Figura 2.2-3 • Pie y radiografía dorsoplantar en carga en paciente con NAC Eichenholtz I.

diabéticos. El factor de crecimiento más eficaz en convertir monocitos en osteoclastos activados es el RANKL. Estos osteoclastos procedentes de pacientes con NC no solo son más numerosos sino que presentan también mayor agresividad cuando se valore su capacidad de resorción ósea. Entonces los pacientes con Charcot agudo producen más osteoclastos y estos son más agresivos, esto se traslada en una mayor actividad de resorción ósea y explica el aumento de los índices de actividad osteoclástica notado en los primeros ensayos. La inhibición del RANKL, con la utilización de su antagonista osteoprotegerina (OPG), determina una reducción en el número de osteoclastos y en su agresividad en pacientes con NC aguda. Sin embargo, esta inhibición no es completa y parece que otros factores estarían implicados en la desregulación de la actividad osteoclástica en pacientes con NC⁽¹⁹⁾.

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN

La presencia de una inflamación descontrolada parece uno de los factores que condiciona el desarrollo y la progresión de los signos y síntomas característicos de la NC aguda⁽²⁰⁾. En monocitos de sangre periférica (PBM) de pacientes con NC aguda se ha detectado un aumento significativo de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β y IL-6) y una disminución de las citoquinas antiinflamatorias (IL-4 y IL-10) comparado con pacientes

con NC crónica. Estos últimos pacientes presentan niveles de citoquinas pro- y antiinflamatorias iguales a las personas con diabetes sin NC, a las personas con diabetes y osteomielitis crónica y a las personas sin diabetes⁽⁶⁾. Tras estímulo con lipopolisacárido (LPS), un compuesto que activa la cascada de la inflamación, pacientes con NC aguda presentan un aumento desproporcionado de las citoquinas inflamatorias que no es contrastado por un paralelo aumento de las antiinflamatorias. En la fase crónica de la enfermedad, el fisiológico aumento de las citoquinas antiinflamatorias en respuesta al LPS se reestablece y la entidad de esta respuesta es comparable con pacientes sin NC y con controles sanos. Es importante notar que las citoquinas inflamatorias TNF α , IL-1 β y IL-6 son potentes inductores de la producción de RANKL. Es posible que una inflamación descontrolada (posiblemente tras un traumatismo) precipite el cuadro de NC aguda por efecto sobre la producción de RANKL, con consecuente mayor transformación de células precursoras en osteoclastos y mayor agresividad de los nuevos osteoclastos formados (figura 2.2-4). Aún no se ha descubierto el factor responsable de la excesiva respuesta inflamatoria en pacientes con NC aguda, pero se supone que la falta de producción de inhibidores de la inflamación secundaria a la neuropatía (*calcitonin gene related peptide*, CGRP) tenga un papel importante⁽²¹⁾.

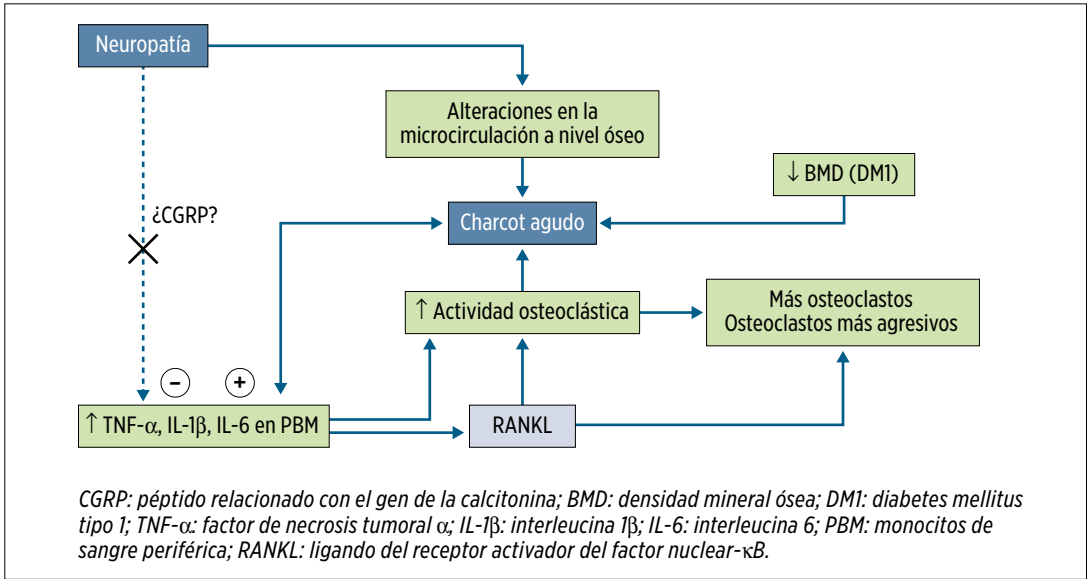


Figura 2.2-4 • Efecto sobre la producción de RANKL, en pacientes con pie de Charcot agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens MJ, Edmonds ME, Foster AV, Watkins PJ. Selective neuropathy and preserved vascular responses in the diabetic Charcot foot. *Diabetologia*. 1992; 35(2): 148-54.
2. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and resorption. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 437: 139-46.
3. Bailey CC, Root HF. Neuropathic foot lesions in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1947; 236(11): 397-401.
4. Edmonds ME, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia*. 1982; 22(1): 9-15.
5. Mabilieu G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia*. 2008; 51(6): 1035-40.
6. Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciaprinì C, Cavazza A, Giurato L, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010; 33(2): 350-5.
7. Gough A, Abrahams H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 1997; 14(7): 527-31.
8. Valabhji J, Marshall RC, Lyons S, Bloomfield L, Hogg D, Rosenfeld P, et al. Asymmetrical attenuation of vibration sensation in unilateral diabetic Charcot foot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 2012; 29(9): 1194-4.
9. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 2123-9.
10. Edmonds ME, Clarke MB, Newton S, Barrett J, Watkins PJ. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy. *Q J Med*. 1985; 57(224): 843-55.
11. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care*. 2000; 23(6): 796-800.
12. Klenerman L. The Charcot joint in diabetes. *Diabet Med*. 1996; 13 Suppl 1: S52-4.
13. Sohn MW, Lee TA, Stuck RM, Frykberg RG, Budiman-Mak E. Mortality risk of Charcot arthropathy compared to that of diabetic foot ulcer and diabetes alone. *Diabetes Care*. 2009; 32(5): 816-21.
14. La Fontaine J, Shibuya N, Sampson HW, Valderrama P. Trabecular quality and cellular characteristics of normal, diabetic, and Charcot bone. *J Foot Ankle Surg*. 2011; 50(6): 648-53.
15. Mabilieu G, Edmonds ME. Role of neuropathy on fracture healing in Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010; 10(1): 84-91.
16. Smith DG, Barnes BC, Sands AK, Boyko EJ, Ahroni JH. Prevalence of radiographic foot abnormalities in patients with diabetes. *Foot Ankle Int*. 1997; 18(6): 342-6.
17. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2001; 44(11): 2032-7.
18. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009; 52(12): 2478-88.
19. Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1392-4.
20. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1214-5.
21. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22(6): 756-61.