

Fisiopatología de la neuroartropatía de Charcot

Rafael Medina Gutiérrez*

RESUMEN

La neuroartropatía de Charcot es una complicación rara pero altamente incapacitante de la diabetes *mellitus* y otros estados que condicionan afección neuropática de las extremidades (sífilis, lepra, neuropatía alcohólica, siringomielia, neuropatía periférica idiopática, amiloidosis, parálisis cerebral, CMT). Se caracteriza por un proceso inflamatorio y destructivo del pie y tobillo, progresivo, no infeccioso, que desenlaza en daño óseo, articular y ligamentario que condiciona la pérdida de la arquitectura y función normal del pie. La fisiopatología de esta enfermedad ha sido desconcertante desde sus descripciones iniciales por Musgrave y Charcot, pero recientemente se han caracterizado de manera detallada los mecanismos moleculares que están implicados en la patogénesis de la enfermedad, lo cual enriquece las dos teorías tradicionales de su fisiopatología: la teoría neurotraumática y neurovascular, que en vez de excluyentes son complementarias y deben fortalecerse por sus coincidencias como son el ya conocido prerrequisito de la neuropatía establecida y el estado proinflamatorio local. Se ha descrito recientemente el efecto de la hiperglucemia sostenida y los mediadores proinflamatorios aumentados que pueden activar osteoclastos por la vía de RANKL e incluso por vías independientes a este ligando, así como la disfunción de los mecanismos contrarreguladores de la actividad osteoclástica en la fase aguda de

ABSTRACT

The Charcot neuroarthropathy is a rare but extremely debilitating complication in diabetic patients and other conditions with neuropathic affection of the limbs (syphilis, leprosy, alcoholic neuropathy, syringomyelia, idiopathic peripheral neuropathy, amyloidosis, cerebral palsy, CMT). It is characterized by an inflammatory and destructive process of the foot and ankle, progressive, non-infectious, which results in bone, joint and ligament damage that determines the loss of the architecture and normal function of the foot. The pathophysiology of this disease has been disconcerting since its initial descriptions by Musgrave and Charcot, but recently the molecular mechanisms that are involved in the pathogenesis of the disease have been characterized in detail, enriching the two traditional theories of its pathophysiology: Neurotraumatic and neurovascular theory, which instead of excluding they are complementary and should be strengthened by their coincidences such as the already known prerequisite of established neuropathy and the local pro-inflammatory state. The effect of sustained hyperglycemia and increased proinflammatory mediators that can activate osteoclasts via RANKL and even by alternative pathways, as well as dysfunction of the counterregulatory mechanisms of osteoclastic activity in the acute phase of the illness, has recently been described. Knowing in detail the pathophysiology of

* Hospital General de Rioverde, San Luis Potosí, Especialidad en Traumatología y Ortopedia, UASLP. Subespecialidad en Cirugía de Pie y Tobillo, UADY, Hospital de Ortopedia de la Cruz Roja Mexicana.

Dirección para correspondencia:

Dr. Rafael Medina Gutiérrez

Calle Bosque No. 106, Col. Centro, 79610, Rioverde, San Luis Potosí, México.

Correo electrónico: dr.medina.tyo@gmail.com

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

la enfermedad. Conocer detalladamente la fisiopatología de esta enfermedad ha permitido considerar nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de la neuropatía de Charcot.

Palabras clave: Charcot, fisiopatología, pie de Charcot, neuropatía diabética, patogénesis.

this disease has allowed us to consider new therapeutic strategies in the treatment of Charcot Neuropathy.

Keywords: Charcot, pathophysiology, Charcot foot, diabetic neuropathy, pathogenesis.

La neuroartropatía de Charcot (NC) es una complicación rara pero bastante grave y debilitante de la diabetes *mellitus* y que puede desenlazar en amputaciones y mortalidad incrementada. Esta entidad se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo del pie y tobillo, de curso progresivo y de naturaleza no infecciosa, que desenlaza en el daño óseo, articular y ligamentario que compromete la arquitectura y función del pie, cursando con microfracturas, fracturas y luxaciones de los huesos del pie¹ (Figura 1). Puede presentarse con menor frecuencia en otras articulaciones como el hombro, codo, rodilla y la cadera en pacientes con siringomielia y sífilis o inyección intraarticular de esteroides, esto en una menor proporción.^{2,3}

La NC se presenta en un porcentaje de 0.08 hasta 7.5% de los pacientes diabéticos.^{4,5} Desde las descripciones iniciales de Sir William Musgrave en 1703 y la descripción de Jean-Martin Charcot en 1883 del *Pied tabétique*, cuando la *tabes dorsalis* era la causa principal de neuroartropatía, la patogénesis del pie de Charcot ha sido desconcertante para el clínico y el investigador. En la actualidad la diabetes *mellitus* supera por mucho a otras entidades como causa de la neuropatía que favorecerá a la postre el desarrollo de la neuroartropatía de Charcot, y conforme los tratamientos de las enfermedades crónicas continúen mejorando, se espera un aumento de las complicaciones asociadas a éstas, por lo que un mayor entendimiento de la fisiopatología de estas enfermedades podrá conducir al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.⁴

Otras causas de neuropatía de Charcot son: neuropatía alcohólica, parálisis cerebral, lepra, sífilis, lesiones de la médula espinal, siringomielia, mielomenin-gocele, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía periférica idiopática, amiloidosis y la insensibilidad congénita al dolor.^{1,6}

Los pacientes con una neuropatía avanzada, obesidad, diabetes de larga evolución e historial previo de úlceras plantares son especialmente susceptibles de desarrollar la neuroartropatía de Charcot. De manera biomecánica, la neuropatía motora condiciona hipotonía y atrofia muscular, producen sobrecarga sobre estructuras capsuloligamentarias del pie, además el equinismo y el acortamiento del tríceps sural actúan como factores que condicionan la horizontalización del calcáneo, pronación del pie y disminución del arco plantar longitudinal, sobrecargando las estructuras del mediopié.¹

TEORÍA NEUROTRAUMÁTICA Y NEUROVASCULAR

Dos teorías son propuestas para explicar el desarrollo de la neuroartropatía de Charcot, la neurotraumática indica que el trauma (agudo, subagudo, o repetitivo)



Figura 1: **A)** Aspecto radiográfico de neuroartropatía de Charcot del tobillo de reciente diagnóstico, con aumento de espacio articular tibioperoneo e inicio de lisis ósea a nivel de tibia, peroné y astrágalo. **B)** Aspecto radiográfico de neuroartropatía de Charcot de larga evolución, con gran deformidad, fracturas y luxación del tobillo. **C)** Aspecto clínico del paciente de la Figura B.

en ausencia de sensibilidad protectora desencadena un proceso inflamatorio con liberación de citocinas proinflamatorias entre las que destacan el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β), a la vez que se han descrito concentraciones disminuidas de citosinas antiinflamatorias como IL4 e IL10. Este estado proinflamatorio culmina en la diferenciación de monocitos a osteoclastos y un aumento de su actividad, lo que produce microfracturas y finalmente fracturas y luxaciones que condicionan un pie inestable. Un aporte reciente a la teoría neurotraumática es la investigación prospectiva de Petrova y colaboradores en 2014, que demostraron concentraciones elevadas de TNF α e IL6 al momento de presentación de pacientes con fase aguda de NC y que disminuyeron después de tres meses de yesos de contacto total (cese del estímulo traumático) y se mantuvieron disminuidas hasta la resolución clínica de la NC.^{1,7}

La teoría neurovascular postula que la denervación de los vasos sanguíneos produce vasodilatación (autosimpatectomía) y flujo sanguíneo localmente aumentado, esto provoca una presión venosa aumentada y filtración extracapilar a través del endotelio dañado, de forma consecuente la presión intracompartimental aumenta generando isquemia de los tejidos profundos que daña estructuralmente los tejidos tendinosos y ligamentarios. Los cortocircuitos arteriovenosos, la calcificación y el engrosamiento arterial contribuyen a presentar flujo sanguíneo aumentado, que conduce a una mayor resorción ósea al aumentar la entrega de osteoclastos y monocitos. La resorción ósea y daño tisular ligamentario genera los cambios estructurales de la neuropatía de Charcot. Lo anterior es consistente con el hecho de que los pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica están relativamente protegidos de desarrollar NC.^{1,4}

Las dos teorías coinciden en establecer como condición previa una neuropatía establecida y tienen su punto de conciliación en el estado hipervascular y

proinflamatorio que desenlaza en la destrucción ósea por activación exagerada y mantenida de los osteoclastos, contrario a lo que sucede en el escenario de una fractura habitual, en la que la elevación de mediadores inflamatorios y la activación osteoclástica está compensada por mecanismos contrarreguladores.

INFLAMACIÓN Y METABOLISMO ÓSEO

Gough y colaboradores^{4,8} demostraron que la actividad osteoclástica se encuentra incrementada en pacientes con neuropatía de Charcot, así como la actividad osteoblástica disminuida, a lo que Baumhauer⁹ complementa reportando una mayor concentración de citocinas proinflamatorias como $TNF\alpha$, IL1 e IL6, mismas que son implicadas en el reclutamiento, proliferación y diferenciación de los osteoclastos. Uccioli¹⁰ además describe que la población de monocitos aislados de pacientes con NC en fase aguda exhiben un marcado aumento de moléculas de superficie coestimuladoras como CD40, CD80 y CD86, al comparar sus concentraciones con aquellos pacientes de los grupos control. Estos mismos monocitos mostraron resistencia a la apoptosis, propiedad conferida por la acción de IL1b y $TNF\alpha$. Lo anterior hace razonable considerar a $TNF\alpha$ como blanco terapéutico en neuroartropatía de Charcot.

RANK Y RANKL Y LA VÍA ALTERNA DE ACTIVACIÓN DE OSTEOCLASTOS

Los osteoclastos expresan en su superficie el RANK (receptor activador de factor nuclear Kappa β). Los osteoblastos, células del estroma y linfocitos T expresan su ligando RANKL (ligando del receptor activador de factor nuclear Kappa β), la función principal de RANKL es la activación de los osteoclastos, lo que da como resultado la resorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) molécula expresada por osteoblastos y células epiteliales tiene la función de actuar como receptor señuelo de RANKL, inhibiendo su actividad, y por tanto impide la activación de los osteoclastos.^{4,11}

La activación de osteoclastos vía RANK-RANKL se ha descrito ampliamente como responsable de la resorción ósea en pacientes con NC, pero las investigaciones de Mabileau en las que muestras de pacientes con NC fueron adicionadas con OPG (sin exhibir la misma disminución de actividad osteoclástica que los controles diabéticos y sanos) hacen pensar que existe *una vía de activación de Osteoclastos independiente de RANK-RANKL*, lo cual sugiere que los mediadores inflamatorios como $TNF\alpha$, IL6 e IL8 son los responsables de dicha osteoclastogénesis independiente de RANK-RANKL.¹²

La expresión aumentada de RANKL es también debida a la falla en dos mecanismos de retroalimentación negativa que normalmente inhiben la activación de osteoclastos, éstos son una deficiente liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) debido a la neuropatía autonómica y periférica que daña fibras C y A δ . La otra vía de retroalimentación negativa que se encuentra disminuida es la del óxido nítrico (NO) que en el paciente con NC se encuentra menos disponible, pues la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)

exhibe una actividad deficiente, presumiblemente por el daño endotelial hiperglucémico. Tanto el CGRP como NO tienen actividad supresora de osteoclastos y al estar comprometidos sus mecanismos de contrarregulación la actividad osteoclástica aumenta.^{4,13}

La hiperglucemia sostenida se asocia también a la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs) que aumentan la activación de RANKL e inducen apoptosis de osteoblastos. Witzke estudió 80 pacientes (30 controles sanos, 30 diabéticos sin NC y 20 pacientes con NC en etapa 2) y encontró diferencia significativa en las concentraciones del receptor para productos finales de la glicación avanzada (RAGE) entre los pacientes con Charcot y los controles, con 86% menos RAGE que los controles sanos y 50% menos que los controles diabéticos sin NC ($p < 0.05$), por lo anterior sugiere estudiar el efecto de tratamientos que incrementen RAGE como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), estatinas, glitazonas por poder resultar útiles en prevenir o suprimir la neuroartropatía de Charcot.¹⁴

CONCILIACIÓN DE TEORÍAS Y PROSPECTOS TERAPÉUTICOS

En resumen, hemos comentado que la diabetes *mellitus* y otras enfermedades que condicionen neuropatía podrán desencadenar el desarrollo de la neuroartropatía de Charcot. La neuropatía autónoma genera un flujo sanguíneo aumentado, isquemia paradójica, inflamación, mayor disponibilidad de monocitos y osteoclastos, y mayor resorción ósea. La neuropatía sensitiva hace más vulnerable al paciente al trauma y éste genera inflamación, los mediadores proinflamatorios se encuentran aumentados y los antiinflamatorios disminuidos, este estado proinflamatorio genera una cascada de señalización que desemboca en la activación de RANKL estimulando la actividad osteoclástica y mediadores inflamatorios también podrían activar osteoclastos por vías independientes de RANKL. Mecanismos contrarreguladores de la actividad osteoclástica, como la concentración de osteoprotegerina, óxido nítrico y CGRP funcionan de manera inadecuada. La hiperglucemia persistente tiene como consecuencia el daño endotelial que disminuye la producción de óxido nítrico y el daño a fibras nerviosas que disminuye la producción de CGRP, a su vez este descontrol metabólico también produce un aumento en AGEs y la comparativa disminución de su receptor RAGE, favoreciendo una vez más la activación de RANKL y reclutamiento osteoclástico (*Figura 2*).

La medida terapéutica probada con mayor amplitud en el manejo de la neuroartropatía de Charcot, que es la descarga de peso y los yesos de contacto total, han demostrado un cese en el estado inflamatorio que el microtrauma y el macrotrauma condicionan, ya que se demostró disminución de mediadores inflamatorios tras tres meses con esta terapia.

El conocimiento de la patogénesis de la NC ha hecho posible generar nuevos prospectos terapéuticos para el tratamiento de esta enfermedad, como son los medicamentos que disminuyen los AGEs (estatinas, IECAs, glitazonas); denosumab, anticuerpo monoclonal humano que se une a RANKL con alta afinidad, inhibe la activación de osteoclastos por la vía de RANK-RANKL,

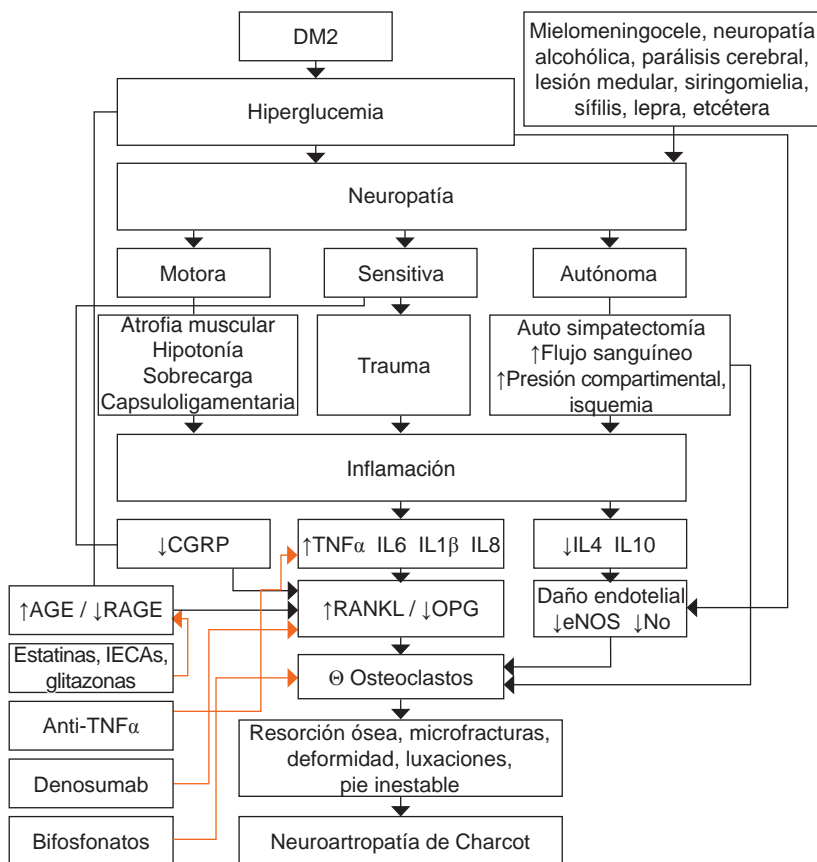


Figura 2: Diagrama de flujo, que explica la fisiopatología de la artropatía de Charcot en el paciente con diabetes tipo II.

los bifosfonatos que se unen a la hidroxiapatita de la superficie ósea y son internalizados al osteoclasto y a través de la vía del mevalonato, inhiben su actividad y favorecen su apoptosis. Al conocer la relevancia de mediadores inflamatorios como $TNF\alpha$, se postula la utilidad de anticuerpos anti- $TNF\alpha$ en el tratamiento de la NC.^{15,16}

BIBLIOGRAFÍA

1. Coughlin MJ, Saltzman CL, Mann RA. Mann's surgery of the foot and ankle E-Book: Expert Consult-Online. Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Snoddy MC, Lee DH, Kuhn JE. Charcot shoulder and elbow: a review of the literature and update on treatment. J Shoulder Elb Surg [Internet]. 2017; 26 (3): 544-552. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2016.10.015>.
3. Kucera T, Urban K, Sponer P. Charcot arthropathy of the knee. A case-based review. Clin Rheumatol. 2011; 30 (3): 425-428.
4. Larson SAM, Burns PR. The pathogenesis of Charcot neuroarthropathy: current concepts. Diabet Foot Ankle. 2012; 1: 1-5.

5. Pasquier J, Thomas B, Hoarau-Véchet J, Odeh T, Robay A, Chidiac O, et al. Circulating microparticles in acute diabetic Charcot foot exhibit a high content of inflammatory cytokines, and support monocyte-to-osteoclast cell induction. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 16450.
6. Yousaf S, Dawe EJC, Saleh A, Gill IR, Wee A. The acute Charcot foot in diabetics: diagnosis and management. *EFORT Open Rev.* 2018; 3 (10): 568-573.
7. Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabet Med.* 2015; 32 (2): 267-273.
8. Edmonds ME, Wiley J. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med.* 1997; 14 (7): 527-531.
9. Baumhauer JF, Keefe RJO, Ph D, Schon LC, Pinzur MS. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in Charcot arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int.* 2006; 27 (10): 797-800.
10. Uotolo VAR. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot. *Diabetes Care.* 2010; 33 (2): 18-23.
11. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2014; 14 (12): 561.
12. Mabileau 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): 1035-1040.
13. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg.* 2008; (16): 3-8.
14. Witzke KA, Vinik AI, Grant LM, Grant WP, Parson HK, Pittenger GL, et al. Loss of RAGE Defense: a cause of Charcot. *Diabetes Care.* 2011; 34 (7): 1617-1621.
15. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2018; (179): R31-R45.
16. Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF- α reverses the pathological resorption pit profile of osteoclasts from patients with acute Charcot osteoarthropathy. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 917945.