

*Rev. Esp. de Cir. Ost.*, 12, 353-389 (1977)

CLÍNICA QUIRÚRGICA UNIVERSITARIA. VALENCIA

Director : Prof. GOMAR

## Artropatía hemofílica. El hemartros reiterado como modelo experimental de la misma

F. GOMAR-SANCHO

### RESUMEN

Se analiza la patogenia de la artropatía hemofílica con especial interés en su estudio experimental.

Se plantea como primera experiencia el hemartros reiterado en una articulación de carga. Se han utilizado 9 conejos en crecimiento a los que se les ha inyectado diariamente un centímetro cúbico de sangre autóloga en rodilla durante períodos entre 1 y 12 semanas. Se ha realizado un estudio morfológico con microscopio óptico y electrónico del cartílago articular de carga y membrana sinovial.

Se analiza los efectos del hemartros sobre el cartílago articular y membrana sinovial, interesándonos en la presencia de hierro en el condrocito. Ante los resultados se discute el valor de este modelo experimental para el estudio de la artropatía hemofílica.

Descriptores : Artropatía hemofílica. Hemofilia. Artropatía hemofílica experimental. Hemartros.

### SUMMARY

Haemophilic arthropathy pathogenesis is reviewed paying special emphasis to the experimental possibilities. 9 young rabbits were used for the first experiment, in order to get a haemophilic arthropathy experimental reproduction in a weight-bearing joint. They were injected daily with 1 mm of homologous blood in the knee-joint during periods ranging from 1 to 12 weeks, and after the synovium and articular cartilage was studied by optical and electron microscopy.

In the changes produced by repeated haemarthros the study was focussed on the existence of iron within the condrocyte. The experimental model is discussed in the light of our findings.

Key words : Haemophilic arthropathy. Haemophilia. Haemophilic arthropathy (experimental). Haemarthros.

La artropatía hemofílica constituye una entidad anatomopatológica consecuen- te al insulto que, sobre las estructuras articulares y periarticulares, provocan las hemorragias intraarticulares a *presión* y con carácter *recidivante*.

Es la manifestación clínica más típica de la hemofilia y la causa más importante de invalidez en los enfermos afectados de esta coagulopatía.

Las manifestaciones articulares de la hemofilia fueron ya descritas por VOLKMAN (1868), si bien incluidas dentro del gran grupo de las artritis inflamatorias; fue KÖNIC (1892) el que precisó los hechos anatomopatológicos de la artropatía hemofílica, diferenciándola claramente de las demás artritis.

Se puede presentar en los hemofílicos de cualquiera de los tres tipos: hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C. Es sabido que en la hemofilia A o clásica hay un déficit del factor intrínseco VIII de la coagulación (globulina antihemofílica), en la hemofilia B o enfermedad de Christmas del factor IX (factor Christmas) y en la hemofilia C del factor XI. Estas tres coagulopatías tienen en común la disminución de la tasa de unos de los factores intrínsecos a la coagulación; el déficit del otro factor intrínseco, el factor XII de Hagemans, no lleva consigo la aparición de hemartros.

La carencia de otros factores de coagulación también condiciona la aparición de sangre dentro de las articulaciones. En el caso del déficit del factor VII o proconvertina, la complicación del hemartros aparece en el 55 por 100 de los casos con tendencia a recidivar y dejar secuelas parecidas a las de la hemofilia (STORTI, 1972) pero nunca de la intensidad con que se produce en esta última, ni alcanza a producirse la artropatía crónica residual. El defecto del factor V (proacelerina) y el

factor X (factor Stuart), si bien producen hemartros en un 15 y 13 por 100 respectivamente, son poco importantes y no llevan consigo más que una sinovitis inespecífica. La enfermedad de Von Willebrant o angiohemofilia con un déficit moderado de factor VIII, tiene complicación hemartrosica en el 10 por 100 de los casos y tampoco deja secuela alguna. En el caso de defecto del factor II, la hemorragia articular es excepcional. En todas las coagulopatías no hemofílicas, por ser raras y por la poca frecuencia del hemartros, fácilmente tratable con sangre fresca, la artropatía residual es excepcional.

La verdadera incidencia de la artropatía hemofílica es difícil de determinar debido al gran número de enfermos hemofílicos cuyo déficit de factor intrínseco no es suficiente para alcanzar manifestaciones hemorrágicas, por lo que pasan desapercibidos. Las cifras que encontramos en la bibliografía varían desde un 60 por 100 (REINEKE y WOWIL, 1929) al 90 por 100 (ESPINÓS, 1962), con cifras intermedias de 66 por 100 (BAEZA, 1968), 78'5 por 100 (BASCON, 1936), 80 por 100 (RODNAN, 1959), 61'5 por 100 (JORDÁN, 1958), la cifra media de todas estas estadísticas oscila en el 80 por 100. Si bien la hemofilia tiene una incidencia de 4 por 100.000 (GOMAR, 1973), la incidencia de la artropatía hemofílica en el total de población parece ser un 3'2 por 100.000. Aunque para DUTHIE (1972) la incidencia de la hemofilia es de 8 por 100.000 teniendo en cuenta las hemofilias no diagnosticadas, el porcentaje de 3'2 por 100.000 de artropatías hemofílicas no varía, pues hay que suponer que estos hemofílicos no diagnosticados no han sufrido hemartros. Esta incidencia hay que considerarla limitada para la hemofilia A y B ya que en la hemofilia C el hemartros es muy poco frecuente y sólo aparece con un déficit total del factor XI.

Las primeras manifestaciones articulares de la hemofilia, aunque pueden aparecer durante toda la infancia y adolescencia, suelen ser muy precoces ya hacia los 2 ó 3 años. Una vez aparecido el primer hemartros la recidiva es la regla, haciéndose muy frecuente de los 8 a los 12 años. A partir de los 14 años disminuye en su frecuencia hasta llegar a la edad adulta en la que el hemartros es excepcional. Los casos más precoces de complicación articular hemofílica han sido descritos por DE PALMA (1956) en un niño de 12 meses, y por BAEZA (1967) a los 14 meses.

La edad de aparición del primer hemartros depende de la gravedad de la hemofilia; en los casos graves las primeras manifestaciones suelen presentarse con el inicio de la marcha, hacia los 2 años. En los casos menos graves, la hemorragia intraarticular aparece en la edad escolar, hacia los 7 años, cuando la actividad física del niño es mayor y el riesgo al traumatismo es casi constante a lo largo del día. En esta edad la incidencia del hemartros recidivado es grande y el accidente articular reaparece en períodos muy cortos de tiempo y es típico en todos los casos la falta de un antecedente traumático importante. Conforme el niño se va haciendo adulto el peligro al hemartros disminuye, posiblemente por la menor actividad física, la fibrosis sinovial y la disminución de la vascularización de esta última, pero las secuelas del hemartros repetido poco a poco van instaurando la artropatía hemofílica residual; para ello no es necesario que el hemartros haya sido demasiado frecuente, pues basta 1 ó 2 hemartros a tensión para que se provoque una artropatía grave o invalidante.

Es sabido que la hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al sexo, y que el factor hereditario de la hemofilia va ligado al cromosoma X que se transmite de forma recesiva. En la hemofilia A y B la mujer no padece la enfermedad siendo siempre portadora, pudiendo tener hijos hemofílicos e hijas portadoras, por lo contrario el varón es el que padece. Un hemofílico con una hembra normal nunca tendrá hijos hemofílicos pero sí hembras portadoras. En el caso de un varón hemofílico con una hembra portadora caben todas las posibilidades: varones sanos, varones hemofílicos y hembras hemofílicas, pero en estas últimas hay la unión de dos cromosomas X hemofílicos lo que constituye un factor letal por lo que son apenas viables. Por último un varón normal con una hembra

portadora tienen el 25 por 100 de posibilidades de tener un hijo hemofílico y un 25 por 100 de posibilidades de tener una hija portadora.

En el caso de la hemofilia C el cromosoma X portador se transmite de forma dominante y en este caso la posibilidad de que exista una mujer hemofílica es de un 50 por 100 si hembra y varón son hemofílicos, pero si tenemos en cuenta que la hemofilia C es extremadamente rara y que en ella el hemartros es poco frecuente y por tanto la artropatía hemofílica, podemos considerar como muy improbable encontrarla en una hembra.

Aunque en teoría el hemartros de la hemofilia puede afectar a todas las articulaciones constituidas por una cavidad, sin embargo tiene preferencia por alguna de ellas. La rodilla es la articulación con más frecuencia afectada siguiéndole el codo y a más distancia los tobillos, hombros y muñecas, afectándose raramente la articulación coxofemoral y articulaciones de los dedos.

JORDÁN (1958) en 56 casos encuentra afectadas 97 rodillas, 72 codos, 56 tobillos, 16 hombros y 15 muñecas; CROIZANT (1965) en su estadística de 230 casos, describe que en el 74 por 100 de los casos estaba afectada la rodilla, en el 52 por 100 los tobillos, en el 47 por 100 las caderas, en el 9 por 100 los hombros, en un 8 por 100 los codos y en un 1 por 100 las muñecas; DESHAYES (1970) encuentra que en un 60 por 100 de los casos se afectan las rodillas, en un 56 por 100 la articulación esterno-clavicular, en un 53'3 por 100 el codo, en el 16 por 100 la articulación coxofemoral, etc... DUTHIE (1972) encuentra en 113 hemofílicos 151 rodillas afectadas, 109 codos, 73 tobillos, etc...

En general podemos decir que el hemartros tiene cierta predilección por las *articulaciones de carga*. La rodilla parece un terreno abonado para que aparezca el hemartros, pues siempre es la primera articulación afecta y en los casos monoarticulares casi siempre se trata de la rodilla.

Aunque DUTHIE (1972) niega que exista alguna circunstancia que determine esta mayor frecuencia del hemartros en la articulación de la rodilla, STORTI (1972) expone una serie de hechos anatómicos propios de la rodilla, que parecen tener cierta in-

fluencia en la aparición del hemartros. En primer lugar, la articulación de la rodilla es eminentemente una articulación de carga y está sometida a grandes presiones sobre sus superficies articulares por la carga pasiva del propio peso del cuerpo y además soporta la carga activa de los potentes músculos y otras estructuras periarticulares responsables de su estabilidad.

En segundo lugar, la rodilla presenta unas estructuras anatómicas que le diferencian considerablemente de otras articulaciones en especial de las de pequeño tamaño, como son las intervertebrales (rizoapófisis) o las articulaciones distales de las manos y pies en las que el hemartros es muy raro. Esta diferencia anatómica radica fundamentalmente en la gran superficie sinovial propia de la rodilla (SMILLE, 1962), con su rica vascularización que facilita que con los pequeños traumatismos se produzcan hemorragias intraarticulares. Como las vellosidades de la membrana sinovial de la rodilla son más grandes y vascularizadas que en el resto de las sinoviales, fácilmente pueden quedar pellizcadas entre las dos carillas articulares; esta posibilidad viene confirmada por la clínica, ya que el hemartros en las coagulopatías es provocado casi siempre por un movimiento incoordinado de la articulación más que un verdadero traumatismo; además, cuando hay antecedente traumático, el golpe suele ser lateral por lo que recae sobre la sinovial areolar que es la más vascularizada, en cambio los traumatismos en la parte posterior de la rodilla raramente dan hemartros pues ahí se encuentra una sinovial fibrosa y por tanto menos vascularizada.

Cuanto más joven es el animal, las vellosidades son más abundantes. La anatomía comparada del niño demuestra una marcada correlación del número de pliegues de la sinovial con la actividad dinámica de la articulación (STORTI, 1972);

en las rodillas comienza a aumentar con los primeros pasos del niño y por el contrario disminuyen con el reposo y con la edad (STORTI, 1972). Con el aumento de la movilidad los vasos también aumentan en número y se dilatan los capilares.

#### A) Historia natural de la artropatía hemofílica en la clínica

El inicio de la artropatía hemofílica es siempre una hemorragia intraarticular aguda seguida de alteraciones sinoviales que son responsables de que el hemartros se vuelva a producir con una mayor facilidad, casi nunca es un hemartros aislado sin repercusión. Podemos decir que este primer episodio hemorrágico es el responsable de que se desencadenen todos los fenómenos de artropatía hemofílica, y si éste no aparece la artropatía no se desarrolla, lo que explica el hecho de que en el hemofílico junto a articulaciones gravemente alteradas existen otras simétricas totalmente normales.

No todos los hemofílicos desarrollan una artropatía, aunque si un gran porcentaje, y ello está en relación con el déficit de factor antihemofílico que posean. En la hemofilia grave o clásica, con tasas de factor antihemofílico menores del 1 por 100, las manifestaciones articulares son la regla y aparecen muy precozmente. En la hemofilia moderada con tasas de factor antihemofílico entre el 1 y 3 por 100 también es muy frecuente aunque de aparición más tardía. En las hemofilias leves o subhemofilias, con tasas de factor antihemofílico entre el 3 y el 16 por 100, y 16 y 30 por 100 respectivamente, la complicación hemorrágica no es muy frecuente, hecho que hace que muchos enfermos pasen sin diagnosticar.

KONIG (1892) fue el primero que clasificó la evolución de la artropatía hemofílica en tres periodos, y esta clasificación permanece vigente en la actualidad y la siguen la mayoría de autores.

Según esta clasificación clásica distinguimos tres estadios evolutivos:

1. Período de hemartrosis.
2. Período de panartritis.
3. Período de artropatía residual.

DE PALMA (1956) distingue cuatro grados de artropatía hemofílica pero sin aportar un

nuevo concepto a la clasificación ya clásica, ya que sus periodos 2 y 3 corresponden a la fase de panartritis que describió KONIG.

### 1. Fase de hemartrosis

La fase de hemartrosis está caracterizada por el *hemartros agudo repetido* y se inicia tanto más precozmente cuanto más importante es el déficit de factor antihemofílico. Una vez se ha producido el primer hemartros, las condiciones sinoviales secundarias son terreno abonado para que el accidente hemorrágico se desencadene ante cualquier traumatismo insignificante poniéndose así en marcha el deterioro progresivo de la articulación.

Son varias las circunstancias que facilitan el hemartros (DUTHIE 1972): gravedad del defecto de coagulación, naturaleza de la articulación, hemartros previos, factores mecánicos, edad, anticuerpos al factor VIII y variación estacional.

*Intensidad del defecto de coagulación.* — Este factor no es sólo responsable de que el primer hemartros aparezca más precozmente sino que además determina la facilidad para que el hemartros reaparezca con más frecuencia, y sobre todo hace que sea de mayor magnitud.

*Naturaleza de la articulación.* — El hemartros tiene predilección por una serie de articulaciones que tienen como características comunes el ser articulaciones de carga o de gran movilidad, y por tener una sinovial abundante. Hay que pensar que estas características son circunstancias que facilitan la hemorragia de la sinovial.

*Hemartros previo.* — La hiperplasia sinovial secundaria al hemartros hace que con mayor facilidad la sinovial sea pellizcada entre las dos carillas articulares con una frecuencia muy superior que en estado normal.

*Factor mecánico.* — Aunque en la mayoría de hemartros clínicos, un 80 por 100, no refiere el enfermo ningún antecedente traumático previo aunque sea insignificante, en realidad sí que existe. Los estudios de SWANTON (1959) y otros ponen en evidencia las lesiones traumáticas de la sinovial origen de la hemorragia intraarticular.

STORTI (1972) opina que la sinovial está sujeta a pequeños traumatismos y movimientos incoordinados, en especial en la rodilla por su movimiento de flexo-extensión con rotación combinada tanto en el sujeto normal

como en el hemofílico. Estos microtraumatismos se acompañan de microhemorragias que en el individuo normal no progresan por la integridad del sistema intrínseco de la coagulación, pero por lo contrario, en el sujeto hemofílico se forma un gran hemartros por déficit de coagulación coadyuvado por la capacidad anticoagulante de la sinovial. Realmente es el *defecto de coagulación* lo que diferencia estas manifestaciones del individuo normal y del hemofílico.

*Edad.* — No se sabe exactamente por qué el hemartros agudo es francamente raro en la edad adulta y sin embargo a la edad de 7-12 años constituye una situación clínica casi permanente. Se da mucha importancia a la mayor vascularización de la sinovial en el niño y a su mayor actividad física, pero ello no llega a justificar este hecho. Lo cierto es que si mantenemos a un hemofílico sin que se produzcan hemartros durante la adolescencia, la artropatía hemofílica nunca va a aparecer aunque el adulto desarrolle una actividad física importante.

*Anticuerpos al factor VIII.* — La formación de anticuerpos al factor VIII, si bien no es una circunstancia que aumente la frecuencia del hemartros, es un factor de gravedad pues el hemartros tiene una mayor intensidad y lo que es más importante, el tratamiento con factor VIII es inoperante a no ser que se emplee a muy grandes dosis.

El cuadro de hemartros agudo suele desarrollarse en un periodo muy corto de tiempo. Cuando el hemartros es importante aparece un *dolor intenso desde el primer momento*, pero en otras ocasiones el cuadro se instaura más lentamente, y al dolor intenso que aparece más tardíamente le precede una sensación molesta de tensión que DUTHIE (1972) denomina síntomas premonitorios del hemartros.

El *dolor del hemartros* es de varios orígenes. La sangre constituye un gran irritante para la cavidad articular capaz de producir dolor por irritación de las terminaciones nerviosas. Pero la causa más importante de dolor es la *distensión* a la que se ven sometidas la sinovial y cápsula, sumándose dos mecanismos, el estiramiento de los ramos nerviosos de ambas estructuras y la isquemia por compresión vascular. Si el hemartros alcanza un volumen considerable, los fondos de saco sinoviales comprimen los vasos epifisarios dando una isquemia del tejido óseo subcondral y consecuentemente dolor.

Cuando la hemorragia ha cesado y se inicia la reabsorción de la sangre a través de la membrana sinovial, el dolor va desapareciendo poco a poco y es sustituido por una sensación de tensión, pero si reaparece el dolor hay que pensar que se ha producido un nuevo hemartros. Cuando la sinovial está en fase de fibrosis consecuente al hemartros reiterado anterior la reabsorción de la sangre es más lenta y el cuadro evoluciona más tópicamente.

A consecuencia del dolor la articulación se sitúa en posición de espasmo antiálgico y muestra una hinchazón evidente cuando se localiza en rodilla, codo y tobillos, mientras que en las caderas y otras articulaciones está enmascarada por las partes blandas que le rodean. Aunque esta hinchazón es signo que confirma las sospechas clínicas, no debemos esperar que aparezca siempre, pues cuando se trata de una artropatía avanzada con una sinovial muy fibrosa, esta última se opone a la distensión articular.

A la palpación es una articulación dolorosa, caliente y tumefacta en la que se pueden palpar los fondos de saco sinoviales tensos y dolorosos. Hay una fiebre que podría confundir con una artritis cóccica.

Los hallazgos radiológicos en esta fase son escasos, puede observarse una distensión capsular en una radiografía blanda, en la incidencia lateral una rótula rechazada hacia adelante, y cuando el hemartros ha sido precedido de otros o lleva días de evolución, por producirse un aumento de la densidad de la sinovial y la cápsula por el depósito de hemosiderina, se dibuja una imagen en huso, que contrasta con una ligera osteoporosis.

## 2. Fase de panartritis

El resultado de un hemartros repetido es una situación articular que ya nunca va a recuperar la normalidad. La articulación permanece caliente, dolorosa y empastada, y los derrames, que aún existen en los inicios de este periodo, tardan mucho en reabsorberse y los fondos de saco sinoviales se encuentran ocupados por "panus" al igual que el espacio intercondileo de la rodilla; la cápsula articular está muy fibrosada por lo que la flexo-extensión de la rodilla queda muy limitada, particularmente la flexión. Junto a las manifestaciones articulares existe un estrago

muscular por la inmovilización articular y por hemorragias que llevan a la sustitución del tejido muscular en tejido fibroso, hecho que contribuye a la limitación de la movilidad articular.

Todas estas primeras manifestaciones articulares que describió DE PALMA (1956) en su grado II tienen una representación radiográfica típica: si bien los perfiles óseos no están alterados ni aparecen quistes óseos subcondrales, la osteoporosis es muy evidente junto a un ligero pinzamiento articular, pero lo que más contrasta es el aumento de la densidad cápsuloligamentosa por el depósito de hemosiderina que delimita con gran nitidez la cavidad articular.

Con la regresión de los fenómenos inflamatorios de la articulación, aumentan las deformidades y se inician las lesiones osteo-cartilaginosas entrando en el grado III de DE PALMA. La articulación está aumentada de grosor a costa del ensanchamiento de la epífisis por el aumento de la osificación secundaria a la hiperemia, hay un cierre precoz de la fisis que lleva a la producción de deformidades. La rodilla se muestra con una deformidad en flexión, subluxación y rotación interna de la tibia respecto al fémur, un cierto valgo aparece frecuentemente, constituyendo una característica muy típica la aparición de una rótula cuadrada consecuente a una falta de desarrollo del polo inferior y un ensanchamiento global de la rótula. El codo suele mostrar una deformidad en varo y un crecimiento de la cabeza del radio. Los músculos que movilizan la articulación muestran un avanzado estado de atrofia.

Los hallazgos radiológicos en el grado III son típicos y aún más evidentes: existe un pinzamiento articular muy acentuado como expresión radiológica del daño cartilaginoso; se observan en el tejido óseo subcondral pseudoquistes ovales o redondeados, únicos o múltiples, siendo excepcional que se observe en la radiografía su comunicación con la luz articular. Las deformidades son muy acentuadas, son frecuentes la subluxación y las desviaciones laterales junto al mayor engrosamiento de uno de los componentes articulares. La osteoporosis es muy acusada en la que destacan la presencia de líneas de Harris como expresión de periodos de detención del crecimiento. En la rodilla otra característica, además de la presencia de la rótula cuadrada, lo constituye el aumento de la escotadura intercondilea.

### 3. Artropatía hemofílica residual

Esta fase aparece en la edad adulta cuando no existen ya hemartros. Es la fase de secuelas con acusadas deformidades y gran degeneración de todos los componentes articulares; la capacidad funcional de la articulación está totalmente abolida por la fibrosis de la sinovial, cápsula articular, músculos y partes blandas que la rodean. Las deformidades son fijas y la articulación casi inmóvil en flexión. El crecimiento de la epífisis hace que la articulación aparezca deformada, lo cual es exagerado por la atrofia de los músculos vecinos. La rodilla, la mayoría de las veces, tiene una deformidad en valgo con rotación externa de la tibia y subluxada hacia atrás, la patela queda fija a la cara anterior del fémur y en ocasiones subluxada.

La imagen radiológica de esta fase corresponde a la de una artrosis secundaria avanzada. Todos los hallazgos radiológicos del grado III de DE PALMA son más pronunciados en esta fase. Las superficies articulares muestran gran incongruencia e irregularidades, con esclerosis subcondral y formación de osteofitos. El espacio articular ha desaparecido como traducción de la total destrucción del cartilago. Los quistes óseos que aparecen en esta fase adquieren un gran tamaño y con gran frecuencia están en comunicación con la cavidad articular.

#### B) Estado actual de los conocimientos sobre la anatomía patológica de la artropatía hemofílica

Los hallazgos anatomopatológicos de la artropatía hemofílica son pobres en muchos aspectos, pero particularmente en lo que se refiere a los cambios histopatológicos precoces del cartilago articular, pues aunque conocemos sus lesiones más avanzadas las iniciales son poco conocidas y sobre todo apenas sabemos nada de la secuencia de alteraciones que en él se producen hasta su total degeneración.

Las observaciones anatomopatológicas clínicas sobre material fresco son relativamente escasas, ya que se rehuía a todo tra-

tamiento operatorio en la hemofilia e igualmente a la toma de biopsias. Por otra parte hay que tener en cuenta la escasa frecuencia de la artropatía hemofílica.

Es desde que STORTI y cols. (1968) comienzan a efectuar la sinovectomía sistémica en el hemartros crónico, cuando las tomas sinoviales son frecuentes, haciéndose posible un mejor conocimiento de las alteraciones sinoviales en sus diferentes estadios. En contraste, como las tomas de cartilago en este tipo de intervenciones han sido siempre de pequeños fragmentos y de localización periférica, ha tenido muy poco valor para su estudio, ya que las principales alteraciones del cartilago articular es de presumir que hayan de producirse en la zona de carga.

Los avances en la técnica quirúrgica de la artroplastia y en la hemoterapia sustitutiva de las coagulopatías han permitido la sustitución metálica de las articulaciones en fase de artropatía hemofílica residual, abriéndose con ello una nueva vía de recolección de material para su estudio anatomopatológico.

Los estudios sobre piezas procedentes de autopsias (COLLINS, 1951; DE PALMA, 1957; VAN CREVELD, 1971; HORKY, 1974; HANDELMAN, 1975, y HOUGH, 1976), junto a las observaciones «postmortem» de la artropatía hemofílica canina, con hallazgos totalmente superponibles a los obtenidos en el hombre, descritos por SWANTON, 1957, han sido fundamentales para el conocimiento del substrato anatomopatológico de la artropatía hemofílica.

Los estudios experimentales tratando de reproducir la artropatía hemofílica en el animal (KEY, 1929; YOUNG, 1954; LEVENE, 1957; WOLF, 1965; GUICCIARDI, 1967; ROY, 1968, y BAEZA, 1968) han contribuido a formar el esquema anatomopatológico de esta afección.

## 1. Manifestaciones sinoviales

La membrana sinovial constituida por un tejido conjuntivo laxo, reacciona rápidamente ante cualquier estímulo irritante por pequeño que éste sea, así GUICCIARDI, 1967, describe reacciones sinoviales con sólo la inyección de suero fisiológico intraarticular. Inmediatamente después de que la sangre tiene su entrada en la cavidad articular la sinovial reacciona con una respuesta inflamatoria inespecífica secundaria a la reabsorción de hemosiderina que en ella se realiza. Mientras que la membrana sinovial de tipo areolar muestra intensas alteraciones, la membrana sinovial de tipo fibroso no responde al estímulo irritativo de la sangre.

### a) Aspecto macroscópico

El aspecto macroscópico de la sinovial en la artropatía hemofílica varía mucho según el estadio de la lesión. En una primera fase es una sinovial hipertrófica muy vascularizada y con una coloración hemática, posteriormente se hace parda oscura, disminuye la vascularización y tiende a la fibrosis, finalmente la sinovial es sustituida por tejido fibroso.

STORTI y cols. (1969) distinguen tres tipos de sinoviales desde el punto de vista macroscópico: Sinovial hipertrófica-angiomatosa, sinovial hipertrófica-pigmentosa y sinovial hipertrófica-fibrosa.

*La sinovial hipertrófica-angiomatosa* corresponde a la fase de hemartros agudo intenso y a los primeros estadios de hemartros crónico. La superficie sinovial se presenta muy rica en plexos venosos varicosos con dilataciones del tamaño de un grano de arroz y con una pared extremadamente fina. Hay tendencia al aumento de número y tamaño de las vellosidades y pliegues mostrando una extremada fragilidad que

facilita la hemorragia ante un traumatismo mínimo. La coloración predominante es gris rojiza.

*La sinovial hipertrófica-pigmentosa* aparece en la fase de hemartros crónico avanzado. El componente vascular tiende a la involución y los pliegues disminuyen en número y tamaño. La sinovial está muy pigmentada con una coloración que va del rojo al color achocolatado según las diversas zonas. El estrato más profundo tiene una consistencia fibrosa y está íntimamente adherido a la cápsula articular.

*La sinovial hipertrófica-fibrosa* aparece cuando se está instaurando la artropatía hemofílica residual. Su consistencia está muy aumentada, el componente vascular ha desaparecido y ha sido sustituido por un componente fibroso. El pigmento es muy escaso y se dispone en manchas aisladas de color marrón oscuro.

### b) Aspecto microscópico

Las primeras manifestaciones sinoviales de la artropatía hemofílica fueron descritas por SWANTON (1957) en el perro hemofílico, en forma de microhemorragias sinoviales cuya intensidad no había sido suficiente para producir un verdadero hemartros.

Cuando la presencia de sangre en la articulación es evidente comienzan las alteraciones sinoviales, la capa superficial aumenta en número y tamaño de células en cuyo interior existen depósitos de hemosiderina, la capa subíntima se ve aumentada en grosor con agregados inflamatorios perivasculares, linfocitos y macrófagos uni- o multinucleados, cargados con abundantes gránulos de hierro; las vellosidades sinoviales se hacen más abundantes y el tejido subsinovial se ve vascularizado tendiendo a la fibrosis que también pronto afectará a la cápsula articular.



Si el hemartros es único y no muy intenso, como puede ocurrir en un hemartros traumático simple, estas lesiones pueden regresar hacia la normalidad, pero si el hemartros se hace crónico avanza hacia la fibrosis de todo el grosor de la sinovial.

El estudio sistemático de STORTI (1971) del material obtenido en sus numerosas sinovectomías, le ha permitido establecer dos tipos anatomopatológicos de sinovial correspondientes a dos fases evolutivas de la artropatía hemofílica: sinovial hemofílica de tipo vascular y de tipo fibroso.

Recordemos como en la sinovial areolar histológicamente hemos de distinguir tres estratos diferentes:

— Estrato íntimo: Es la zona no vascularizada constituida por dos tipos de células, A y B, que aunque poseen características estructurales diferentes, se consideran como estadios de una misma célula.

— Estrato subíntimo: Está situado inmediatamente por debajo de la íntima y está formado además de por sinoviocitos, por elementos celulares propios del tejido conectivo y por una rica vascularización capilar.

— Estrato subsinovial: Este estrato separa al precedente del tejido fibroso capsular y está constituido por abundante tejido conectivo con pocos elementos celulares y algunos vasos de tipo arteriolar.

*La sinovial hemofílica de tipo vascular* es característica de la artropatía hemofílica florida, es decir, en fase de hemartros crónico.

En este estadio el estrato íntimo se encuentra formado por un mayor número de capas celulares en las que se encuentran células sinoviales aplanadas, aumentadas de tamaño y llenas de pigmento hemático que muestra una gran positividad ante el azul de Prusia.

Además de los sinoviocitos aparecen numerosos macrófagos con gruesos granos

de hierro en su interior. Este estrato puede conservar su disposición rectilínea, pero en muchos de los casos tiende a formar pliegues sobreelevados constituidos exclusivamente por sinoviocitos o con un eje conectivo vascular de características idénticas al estrato subíntimo. En el estrato íntimo es posible encontrar acúmulos de fibrina, pero en general de poca dimensión y de número no muy elevado.

El estrato subíntimo aparece compuesto por un tejido colágeno muy laxo dotado de riquísimos vasos neoformados, capilares y venulas. Presenta un espesor extremadamente aumentado respecto de la sinovial normal.

Los estudios con microscopía electrónica (GHADIALLY, 1969), en hemartros clínicos y experimentales han permitido un mayor conocimiento de los cambios celulares del sinoviocito, confirmando que la proliferación de estas células, observadas con microscopía óptica, se realiza a partir de las células intermedias y de las de tipo B.

Tras un hemartros agudo la célula sinovial va a sufrir una serie de modificaciones que son evidentes ya a las 48 horas:

— La membrana celular muestra una mayor filopodia y un aumento de las vesículas de pinocitosis.

— El retículo endoplásmico rugoso está aumentado y en algunos acúmulos de células B existen gruesas cisternas dilatadas. Esta dilatación de cisternas del R. E. G. es un hecho comprobado en varias situaciones patológicas, pero en ninguna alcanza la intensidad que se encuentra después de un hemartros. Las cisternas más dilatadas muestran en ocasiones un contenido de material fibrilar. Estas manifestaciones son signo de una mayor actividad celular quedando aún oscuro su significado.

— Es frecuente la existencia de vacuolas citoplásmicas con contenido en material granular que histoquímicamente corres-

ponde a mucopolisacáridos ácidos (GHADIALLY y ROY, 1967).

— Las mitocondrias raramente se ven afectadas.

— Un hecho a destacar (GHADIALLY y ROY, 1967) es la eritrofagocitosis por parte de las células sinoviales. Este fenómeno comienza con el atrapamiento del eritrocito por los filopodios del sinoviocito hasta que el primero queda rodeado por una membrana continua de la célula sinovial. La ingesta del eritrocito es completa, pero parece que el primer proceso de este fenómeno es la fragmentación de esta célula que puede realizarse de tres formas: a) Formación de tabique; que dividen el eritrocito, b) por secuestración de pequeños fragmentos del eritrocito y c) por fuga del contenido de esta célula en forma de gotas. La siguiente etapa es la formación de corpúsculos con membrana propia conteniendo gránulos opacos. Estos corpúsculos son interpretados como fagolisosomas en los que ocurre la digestión y degradación de los fragmentos del eritrocito. Además de estos corpúsculos existen otros que contienen gran cantidad de partículas densas y membranas multicéntricas. Estos últimos corpúsculos fueron denominados por RICHTER (1957) siderosomas y su contenido de gránulos densos es interpretado como depósitos de hemosiderina.

— Es típico la existencia de partículas electrodensas que miden aproximadamente de 50 a 70 Å de diámetro diseminadas por todo el citoplasma y que tienen las mismas características que los de los siderosomas.

El estroma muestra con gran frecuencia la presencia de eritrocitos libres.

Cuando el hemartros se hace crónico la membrana del sinoviocito muestra microvillis y picnócitosis análogas a las ya indicadas. El R. E. G. aparece con un modesto grado de dilatación aunque pueden persistir cisternas muy dilatadas. En las células

que contienen grandes depósitos de hemosiderina existe algún complejo de Golgi atrófico. Las mitocondrias muestran una morfología normal. Muchas células más contienen densas partículas de hierro libres en el citoplasma. Los siderosomas vistos en la hemartrosis crónica tienen la misma morfología que en el hemartros agudo. El estroma sinovial no contiene eritrocitos libres como ocurría en el hemartros agudo.

*La sinovial hemofílica de tipo fibroso* constituye la fase tardía de la evolución de la artropatía hemofílica o estadio de artropatía residual. Es la que se observa también después de un largo período sin hemartros.

El estrato más interno muestra una hilera única de células que van perdiendo sus características de sinoviocitos y transformándose en fibrocitos. En algunas zonas este estrato llega a estar ausente. Los villis sinoviales están atróficos y aparecen acumulos de fibrina adheridos a su superficie.

El estrato subintimal presenta una marcada disminución del componente vascular y aparece constituido por un tejido colágeno muy compacto con escasos gránulos Perle-positivos. En fases muy avanzadas, no se puede reconocer un estrato subintimal diferente del tejido subsinovial, dando la impresión de que debajo de la íntima sólo existe un tejido fibroso capsular.

Además de los cambios sinoviales ya descritos existen otros bastante característicos (DUTHIE, 1972). Tal es el caso de la presencia de zonas de sinovial necrosadas como resultado de su atrapamiento entre las superficies articulares durante un movimiento brusco de la articulación, a esta zona de necrosis se le atribuye el origen del hemartros. Un segundo hallazgo posible es la aparición de fragmentos óseos necróticos y cartilaginosos en la sinovial hiperplásica como consecuencia de la desintegración del hueso y del cartilago por el hemartros repetido.

## 2. Manifestaciones cartilaginosas

Las alteraciones anatomopatológicas del cartilago articular no siempre acompañan a las alteraciones sinoviales. Podemos encontrar cualquier estadio de lesión sinovial sin que el cartilago se halle lesionado, y a la vez es posible una misma alteración de la estructura del cartilago en estadios involutivos de la sinovial.

### a) Aspecto macroscópico

En la fase de hemartros, las alteraciones a nivel del cartilago articular parecen mínimas y sólo llama la atención una coloración amarillenta en vez del color blanco anacarado brillante que le caracteriza.

En la fase de panartritis, junto a una sinovial hipertrófico-pigmentosa, aparece una coloración más amarillenta e incluso un color marrón achocolatado, su superficie deja de ser lisa y se convierte en fibrilar a nivel de la zona de carga. En la periferia es recubierto por *panus* sinovial y presenta algunas irregularidades como si hubiera sido mordido, especialmente a nivel del espacio intercondíleo que puede estar ensanchado como consecuencia de este fenómeno.

En la fase de artropatía residual el cartilago se encuentra gravemente alterado, llegando a desaparecer en todo su espesor en algunas zonas muy extensas, dejando al descubierto el tejido óseo subcondral, o bien queda sustituido por una cubierta de aspecto fibroso. Estas alteraciones son más evidentes en la zona de carga.

### b) Aspecto microscópico

Las alteraciones cartilaginosas visibles a microscopia óptica no se hacen patentes hasta bien avanzada la artropatía. El primer hallazgo es una fibrosis que afecta

a la zona de carga y menos frecuentemente a las zonas cubiertas por el «*panus*» sinovial, siendo posible encontrar cartilago totalmente normal por debajo del «*panus*».

Cuando ya se ha alcanzado el estado de artropatía crónica, el daño articular es muy evidente, pero llama la atención que junto a zonas con graves alteraciones existen otras con cartilago muy respetado (HOUGH, 1976) y que las alteraciones más graves aparecen situadas por encima de los quistes óseos subcondrales (VAN CREVELD, 1971). Las fibras de colágena están fragmentadas y disminuidas de espesor, lo que da un aspecto fibrilar al cartilago. En muchas zonas el cartilago queda sustituido por un tejido fibroso con abundantes depósitos de hemosiderina y células fagocitarias. Es frecuente la formación de verdaderas grietas que muchas veces están en comunicación con los quistes óseos subcondrales, cuando estas grietas son anchas quedan tapizadas por tejido de granulación que proviene del quiste óseo subcondral (DE PALMA, 1967).

Las capas más profundas del cartilago son invadidas por vasos procedentes del tejido óseo subcondral y que tienden a la calcificación del cartilago. Estos vasos, si son muy abundantes, producen una significativa disminución de la cantidad de tejido óseo subcondral por la osteoporosis propia de toda hiperemia, lo cual hace que este tejido se vuelva muy frágil, facilitando aún más su lesión por la carga, lo que provoca el hundimiento del cartilago (DUTHIE, 1971). Un fenómeno parecido explicaría la mayor lesión del cartilago situado sobre un quiste óseo subcondral.

Dos clases de pigmento podemos encontrar en el cartilago afecto en la hemofilia, la hemosiderina localizada a nivel del citoplasma de algunos condrocitos y otro de un color amarillo anaranjado (SWANTON, 1959) que por su característica histoquímica parece corresponder a la bilirrubina

(HOUGH, 1967, etc.), pero sólo se encuentra ocasionalmente y en mucha menor cantidad que en la membrana sinovial.

Los cambios cartilaginosos sólo son visibles con microscopia electrónica en la fase de hemartros crónico o en la fase de artropatía residual y no en el hemartros agudo. Señalamos los más sobresalientes.

#### *Cambios celulares de los condrocitos*

— La membrana celular del condrocito no suele presentar ninguna anormalidad.

— El R. E. G. aumenta, presentando ocasionales dilataciones de sus cisternas que en ocasiones alcanzan grandes dimensiones.

— El aparato de Golgi sufre variaciones muy dispares, puede presentar un gran desarrollo con formación de grandes vacuolas o puede aparecer con una gran involución.

— Las mitocondrias suelen estar respetadas, pero cuando contienen hierro, presentan cierto grado de desestructuración.

— El acúmulo de bandas de filamentos, propios del condrocito, está muy aumentado y con frecuencia se han visto grandes depósitos de este material.

— El hecho más característico es la aparición de siderosomas con membrana propia y cuyo diámetro es de 0'3 a 15 micras, y en su interior contiene partículas muy densas que miden aproximadamente 60 Å de diámetro con idénticas características a las encontradas en los siderosomas de las células sinoviales. Además del hierro contenido en estos corpúsculos, existe hierro en forma de gránulos de ferritina libres en el citoplasma (HOUGH, 1976).

— Algunos de los condrocitos aparecen totalmente necróticos y muchas veces su grado de afectación está en proporción directa con el contenido en hierro (DUTHIE, 1976).

#### *Cambios en la matriz cartilaginosa*

En las zonas más próximas al condrocito, la matriz presenta unas fibras de colágena adelgazadas y disminuidas en número y ocasionalmente se encuentran vacuolas de 60 a 90 Nm de diámetro (HOUGH, 1976). No se ha podido demostrar con microanálisis por Rayos X la presencia de hierro libre en la matriz (HOUGH, 1976).

### 3. Alteraciones en el tejido óseo subcondral

La afectación del tejido óseo subcondral es propia de la artropatía hemofílica crónica residual y tiene unas características similares a las de la artrosis: aumento de la densidad de tejido óseo, presencia de quistes óseos subcondrales y formación de osteofitos.

Una mayor densificación ósea es frecuente como un mecanismo reactivo del tejido óseo subcondral al tener que soportar la carga que el cartílago no es capaz de amortiguar por estar alterado. Pero este aumento de densidad no es constante, pues cuando la invasión de la zona calcificada del cartílago por los vasos es muy importante, aparece una osteoporosis subcondral disminuyendo el grosor y la cantidad de trabéculas, siendo este caso más frecuente que el de la esclerosis subcondral.

Los quistes óseos subcondrales son de características idénticas a los de la artrosis y generalmente están comunicados con la cavidad articular a través del cartílago. Estos quistes generalmente están rellenos de un tejido de granulación o por un tejido fibroso en el que raramente se encuentran depósitos de hemosiderina, lo que según SWANTON (1959) abogaría en contra de que sean producidos por hemorragias intra-óseas. La formación del quiste óseo subcondral durante mucho tiempo ha sido atribuida a estas hemorragias intra-óseas,

(JORDÁN, 1959 y VAN CREVELD, 1971), pero hasta el momento no existe ninguna prueba que confirme tal hipótesis, ni desde el punto de vista histopatológico parece probable.

La formación de osteofitos también es un hecho frecuente en la artropatía hemofílica residual en fase muy avanzada . tiene una histogénesis y una estructura análoga a los vistos en otras formas de artrosis.

### C) Interpretación patogénica de la artropatía hemofílica

Existe el general consenso de que los cambios articulares en la hemofilia están íntimamente relacionados con la frecuencia e intensidad del hemartros. Si bien los estudios necrópsicos dan el conocimiento de estos estragos articulares, poco nos han informado de la patogenia de los mismos. Para encontrar una interpretación de la afectación articular del hemofílico se ha recurrido a recoger los datos que proporcionan el estudio clínico y radiográfico y los intentos de su reproducción experimental.

Durante mucho tiempo un camino seguido ha sido comparar los cambios degenerativos de la artropatía hemofílica con los de artrosis. El cartílago sometido a un medio nutricio patológico, cual supone la sustitución del líquido sinovial por la sangre, llevaría consigo un compromiso en su nutrición y por tanto llevaría a su degeneración. Ante el fallo de la acción de amortiguación y reparto de la carga, propiedades intrínsecas del cartílago, el tejido óseo subcondral reaccionaría con un aumento de densidad y en algunas zonas aparecerían microfracturas por *stress* de sobrecarga que darían lugar a la aparición de quistes óseos subcondrales (FRIEDMAN, 1973). Estos quistes óseos han sido también interpretados como consecuencia de hemorragias in-

traóseas semejantes a los quistes óseos y pseudotumores localizados en las diáfisis (JORDÁN, 1959; VAN CREVELD, 1971). La alteración de la sinovial contribuiría al enrarecimiento del líquido sinovial y consecuentemente a la mala nutrición del cartílago (WEISSMAN, 1959), a la vez que se liberarían enzimas proteolíticas que dañarían el cartílago articular. RIGAL (1961) con cultivos de cartílago, demuestra que cuando utiliza como medio de cultivo suero no modificado, hay una alteración de los polisacáridos del cartílago.

Es sabido que las alteraciones cartilagosas de la artrosis se caracterizan por su lenta evolución, primero se afectan las capas más superficiales y posteriormente las más profundas, y el cartílago llega finalmente a desaparecer, pero la afectación de este tejido es bastante uniforme. Pero en el caso de la artropatía hemofílica, la evolución es bien diferente, es frecuente encontrar lesiones mínimas del cartílago al lado de lesiones muy avanzadas en las que el cartílago está totalmente destruido; lo que casi nunca encontramos son lesiones intermedias, como si en un momento dado se hubiera producido un derrumbamiento del cartílago. Estas circunstancias hacen pensar que en la lesión del cartílago no intervienen sólo la acción de la sangre, sino que *existen otra serie de factores* con una acción mucho más lesiva para la articulación, hecho confirmado por los repetidos intentos de reproducir la artropatía hemofílica con la inyección reiterada de sangre en la articulación, sin llegar a conseguir cambios evidentes en el cartílago de una forma sistemática.

Hemos dicho que la artropatía hemofílica está íntimamente ligada a la frecuencia e intensidad del hemartros, pero hemos de insistir que tiene una mayor importancia el *factor intensidad* y prueba de ello es que con frecuencia se desarrollan graves artropatías con pocos hemartros

pero intensos, mientras que hemofilias con hemartros subclínicos permanentes nunca llegan a desarrollar una artropatía importante. DUTHIE (1972) describe un caso de artropatía hemofílica residual consecuyente a un solo hemartros pero de gran intensidad.

Hasta el momento actual no existe una teoría patogénica aceptada por todos los autores. Actualmente se consideran como factores que intervienen en el desarrollo de la artropatía hemofílica: La presencia continuada de sangre en la articulación, la liberación de enzimas proteolíticos, los depósitos de hierro en la sinovial y en el cartílago articular y la hiperpresión intra-articular, pero sin tener una idea exacta del papel de cada uno y de la cuantía de lesión que corresponde a cada factor.

Varias hipótesis se plantean la etiopatogenia de la artropatía hemofílica y a ellas van dirigidos los estudios experimentales. Nosotros las hemos analizado en cuatro grupos:

1. Acción del *panus* sinovial.
2. Acción enzimática.
3. Acción del hierro sobre el condrocito.
4. Acción de la hiperpresión intra-articular.

### 1. Acción del «panus» sinovial

La primera estructura articular que se ve afectada es la sinovial que reacciona con un proceso inflamatorio hipertrófico que lleva a la formación de un *panus* sinovial que se sitúa por encima del cartílago articular, produciendo su erosión y necrosis, apareciendo el cartílago con una superficie cortada con sacabocados. El *panus* sinovial aísla al cartílago de su contacto con el líquido sinovial impidiendo su nutrición por inhibición (RODNAN, 1959), además de producirse un daño por posible acción enzimática. Esta hipótesis tiene

cada vez menos defensores y en contra de ella debemos decir que el «*panus* sinovial» es un hallazgo poco frecuente en este tipo de artropatía. Además, muchas veces, aunque el *panus* está presente, el cartílago situado inmediatamente por debajo es de características normales. Si el *panus* fuese el principal factor en la destrucción del cartílago articular no se explicaría que la lesión cartilaginosa domine en la zona de carga con unas alteraciones desproporcionadas a las del resto del cartílago, (VAN CREVELD, 1971).

### 2. Acción enzimática

Existen algunas situaciones patológicas en las que se produce a partir de la sinovial enzimas proteolíticas. LUSCOMBE (1963) encuentra en la sinovial de la artritis reumatoidea una gran concentración de estas enzimas. LACK (1959) describe la presencia de enzimas proteolíticas en la artritis aguda que producen una alteración de la sustancia fundamental del cartílago que le llevan a su destrucción. HILGARTNER (1973) considera que en el individuo normal existe una serie de estas enzimas proteolíticas en muy pequeña cantidad, pero existen dos circunstancias en las que estas sustancias están muy aumentadas: La artritis reumatoidea y la artropatía hemofílica, y supone que en estas dos situaciones hay una gran riqueza de hidrolasas de origen lisosomal que se encuentran en la membrana sinovial, en los macrófagos y en los leucocitos polimorfos nucleares; estas sustancias son la Catepsina-D, fosfatasa ácida y colagenasa, que son las responsables del daño cartilaginoso, en especial la Catepsina-D que lesiona la matriz y la célula.

DUTHIE (1972) señala como el mecanismo que pone en marcha la degeneración cartilaginosa, la acción de las enzimas pro-

teolíticas que producirían una degradación de las mucoproteínas del cartílago y que estas enzimas podrían provenir de la sinovial o simplemente del contenido hemático del hemartros. LACK (1959) atribuye al plasminógeno activado por la citoquinasa leucocitaria una acción lesiva sobre el cartílago articular, pero HOAGLUND (1967) consigue lesión del cartílago con hemartros repetidos, inyectando sangre intraarticular con ácido aminocaproico que actúa como potente inhibidor de la activación del plasminógeno. Las enzimas lisosómicas capaces de producir lesión en la matriz del cartílago pueden estar presentes en los leucocitos (WEISSMAN, 1969) y pueden ser liberados de estos en la sangre del hemartros.

THOMAS (1956), LACK (1959) y CURTIS (1963), concluyen que los enzimas proteolíticos y fibrinolíticos son capaces de provocar un daño en el cartílago pero por sí solas no son capaces de producir una muerte del tejido y por tanto existen otros factores que determinan la gran lesión del cartílago en la artropatía hemofílica.

### 3. Acción del hierro

La aparición de artropatías en la hemocromatosis es un hecho bien conocido. SCHUMACHERS (1964) intuye la posibilidad de que el hierro sea capaz de reproducir una artrosis. Basándose en este hecho se pensó que al igual que existían depósitos de hierro en la sinovial hemofílica por la reabsorción de la hemosiderina, aparecían en el cartílago articular, y este hierro sería el responsable del daño cartilaginoso.

BRIGHTON (1970), inyectando hierro dextrano a dosis de 50 mmg. cada 48 horas en conejos maduros e inmaduros, obtiene depósitos de hierro muy importantes en el cartílago del conejo inmaduro y una alteración cartilaginosa caracterizada por

aumento de las lagunas del condrocito, muerte y desaparición de gran número de células, tinción anómala y estriaciones de la matriz; en el conejo maduro no encontró ninguna alteración ni fue detectable el depósito de hierro, sin encontrar una justificación de este fenómeno. HIYEDA (1939) obtiene un importante deterioro del cartílago en conejos mantenidos con dieta muy rica en hierro. NEISH (1938) analiza por métodos químicos el cartílago en hemartros crónico experimental y obtiene un aumento del contenido en hierro con relación al cartílago testigo, lo que hizo suponer la existencia de hierro en el cartílago.

Los estudios más recientes del cartílago en la artropatía hemofílica por medio de microscopía electrónica han puesto de manifiesto la presencia de hierro en el interior del condrocito y una relación directa entre la cantidad de depósito de hierro y daño celular. GHADIALLY y ROY (1969) demuestran el depósito de hierro en el condrocito tanto en el hemartros crónico experimental como en la artropatía hemofílica humana, y estos depósitos de hierro se disponen formando siderosomas. DUTHIE (1976) encuentra con frecuencia depósitos de hierro en el condrocito de la artropatía hemofílica, atribuyéndole a este metal una acción lesiva sobre la célula. HOUGH (1973) refiere también este hallazgo en un caso estudiado por él.

La forma en que actúa el hierro sobre las estructuras celulares es un tema aún en estudio pero se supone que a nivel de los siderosomas se producirían hidrolasas que actuarían destruyendo la célula (GHADIALLY 1969).

### 4. Acción de la hiperpresión intraarticular

Un hecho clínico muy evidente es la hiperpresión a la que está sometido el hemartros en el hemofílico. STORTI (1972)

refiere presiones intraarticulares comparables a la presión sistólica. Este fenómeno provoca no sólo una isquemia capsular y sinovial, sino que también afecta a los tejidos más periféricos por lo que no resulta infrecuente encontrar en un hemartros agudo necrosis isquémicas de las partes blandas, incluida la piel. DE PALMA (1967) describe un caso en el que todas las partes blandas periarticulares fueron necrosadas por la gran tensión del hemartros de rodilla de un hemofílico.

La importancia de este factor en el desarrollo de la artropatía hemofílica es un hecho fundamental al que hacen referencia la mayoría de autores, (TRUETA, 1968; VAN CREVELD, 1971; STORTI, 1972; DUTHIE, 1972; CRELLIN, 1974, etc.), pero a pesar de ello ha sido poco estudiado desde el punto de vista experimental y no se ha llegado a una interpretación patológica basada en datos obtenidos. SOTO-HALL (1964) estudió este fenómeno en fracturas de cuello de fémur para explicar la necrosis aséptica postraumática de la cabeza femoral. TACHJAM (1968) inyectando silicona intraarticular en la cadera con una presión de 170 mm. de Hg., obtiene degeneración y adelgazamiento del cartilago articular y necrosis de las trabéculas óseas.

El hemartros hemofílico tiene una característica que le diferencia de cualquier hemartros traumático, *su presión mantenida*. En el caso del hemartros traumático simple en un individuo normal, el vaso lesionado responsable de la hemorragia pronto tiende a la coagulación espontánea o simplemente por la ayuda de la presión intraarticular. Cuando ya se ha producido el cese de la hemorragia, la sangre intraarticular se reabsorbe rápidamente, y la presión, aunque haya podido alcanzar una gran magnitud, decrece rápidamente y por ello no llega a comprometer la vascularización de la sinovial y de la cápsula. En el caso del hemofílico todo es distinto,

cuando se lesiona un vaso sinovial se produce también un gran hemartros, pero en este caso el vaso no se coagula y la *hemorragia continúa* hasta que la presión intraarticular iguala a la presión del vaso sangrante; si bien la reabsorción de sangre a través de la sinovial hace que la presión intraarticular disminuye, ello desafortunadamente provoca a su vez que el vaso vuelva a sangrar, manteniéndose así constante la presión intraarticular durante mucho tiempo. La presión en el hemartros hemofílico está en función de la presión diastólica del vaso lesionado, de tal forma, que si se trata de un hemartros por lesión de un vaso pequeño, la circulación está comprometida tan sólo en los vasos de igual o menor calibre, pero cuando se trata de un vaso grande con una gran presión diastólica, el hemartros es capaz, por la hiperpresión intraarticular provocada, de comprimir y detener toda la vascularización sinovial. Según TRUETA (1968), el hemartros a tensión produciría una isquemia de los vasos que, bajo los fondos de saco sinoviales, van a irrigar el tejido óseo subcondral situado inmediatamente por debajo del cartilago produciéndole isquemia. Esta isquemia subcondral iría seguida de un hundimiento del cartilago por fallo de la base de sustentación.

Que la simple presión aplicada directamente sobre el cartilago articular es capaz de producir un daño irreparable, es algo comprobado experimentalmente por CRELLIN (1964) y SALTER (1960). La presión ejercida directamente por la sangre del hemartros sobre el cartilago, junto a la compresión desencadenada por el espasmo muscular secundario, llevará a una intensa compresión de las dos carillas articulares entre sí, lo cual ha sido expresado por TRUETA (1968) como el mecanismo de lesión del cartilago en la artropatía hemofílica.



**Hemartros experimental.****Intentos de reproducir experimentalmente la artropatía hemofílica**

La íntima relación de la artropatía hemofílica con el hemartros reiterado, ha hecho que la experimentación animal en el estudio de esta problemática se haya dirigido en un principio a ver el efecto que sobre las distintas estructuras articulares, provoca la inyección repetida de sangre dentro de la cavidad articular. Prácticamente en todos estos estudios se ha utilizado la articulación de la rodilla por ser de punción fácil y por ser la más afectada en la artropatía hemofílica.

KEY (1929), es el primero en estudiar el efecto de la sangre dentro de la cavidad articular, y para ello tomó como animal de experimentación el conejo adulto. En aquellos conejos que había inyectado una sola dosis de sangre intraarticular obtuvo una hiperplasia sinovial con rica vascularización y abundante infiltrado de leucocitos desde el tercer día después de la inyección. Estas alteraciones sinoviales eran más manifiestas cuando el hemartros lo producía 7 veces en un período de tiempo de 24 días. Aunque la hipertrofia sinovial era más abundante en los fondos de saco sinoviales, formando un «panus» que cubría parcialmente el cartílago articular, en ningún momento pudo detectar ninguna lesión a nivel del cartílago, ni siquiera en aquellas zonas en las que éste estaba recubierto por sinovial hipertrófica. SOEUR (1949), RIGAL (1961) y BAEZA (1970), entre nosotros, con un método experimental muy similar al de KEY, obtuvieron resultados semejantes.

YOUNG (1954) provocó hemartros repetidos en la rodilla de perros adultos, por medio de inyecciones repetidas de sangre, durante un período comprendido entre los 6 y 14 meses. El resultado fue la aparición de una sinovitis velloso nodular pigmen-

taria similar a la del hombre. En los perros sacrificados poco tiempo después de la última inyección de sangre, la hipertrofia sinovial era muy manifiesta, mientras que en los animales sacrificados un mes después de la última inyección la hipertrofia sinovial era mucho menos evidente y existía una tendencia a la disminución de la vascularización, atrofia de las vellosidades y tendencia a la formación de tejido fibroso. *En ninguno de los animales estudiados pudo detectar lesiones a nivel del cartílago articular.*

RODNAN (1959), inyectando sangre con eritrocitos marcados con Cr<sup>51</sup> en la articulación de conejos adultos, observa una rápida reabsorción de estas células en la sinovial, depositándose en ella el Cr<sup>51</sup>, pero cuando esta inyección de eritrocitos marcados era precedida de varios hemartros de sangre sin marcar, la reabsorción por parte de la sinovial era mucho más lenta. Una experiencia similar practicó con enfermos hemofílicos en los que, al igual que en los conejos, la sinovial quedaba impregnada de Cr<sup>51</sup> durante un largo período de tiempo; un mes después de la inyección de eritrocitos marcados se conservaba en la sinovial un 25 por 100 del Cr<sup>51</sup> detectado inmediatamente después de la máxima reabsorción. Estos resultados ponían de manifiesto un hecho interesante, que después de un hemartros quedan depositados en la sinovial ciertos componentes sanguíneos, en especial la hemosiderina, que durante mucho tiempo actúan como agentes irritantes manteniendo la reacción inflamatoria de la membrana sinovial.

WOLF y MANKIN (1965), buscando alteraciones del metabolismo del cartílago articular tras el hemartros reiterado que explicase la degeneración del cartílago en el hemofílico, inyectan sangre dentro de la articulación de la rodilla en conejos adultos hasta un período de 8 semanas y con una frecuencia de dos inyecciones diarias. El

estudio de la síntesis de RNA con citidina y glicina marcadas con hidrógeno tritiado fue totalmente normal a nivel del cartilago articular, asimismo no detectaron ninguna alteración morfológica de éste. Por lo contrario la sinovial presentaba una hipertrofia con características similares a las observadas por otros autores, y a partir de los ocho días la aparición de una proliferación fibroblástica, aumento del grosor y del depósito de hierro, y una colagenización progresiva. Estos autores finalmente *concluyen* que la artropatía hemofílica no se desarrolla en semanas sino después de varios años de hemartros y que se requiere una *hiperpresión intraarticular prolongada*.

HOAGLUND (1967) es el primero en producir alteraciones del cartilago articular en hemartros experimentales inyectando sangre intraarticular en perros inmaduros seis veces a la semana durante un período de tiempo de 18 semanas. Los hallazgos en la sinovial fueron semejantes a los obtenidos por otros autores, una reacción inflamatoria de la sinovial con hiperplasia de las células de las capas más superficiales y fibrosis de las capas más profundas. *En el cartilago articular* encuentra un aumento de su grosor y una *fibrilación más evidente en la zona de carga*, e interpreta este hecho como un factor desencadenante de la destrucción del cartilago articular por la fragilidad que presentaba el cartilago más aumentado de grosor. La aparición de «panus» invadiendo los bordes del cartilago fue un hallazgo constante, y el cartilago situado inmediatamente por debajo de él mostraba un engrosamiento más evidente y un aumento de su celularidad. El tejido subcondral de la rodilla inyectada con sangre presentaba una mayor irregularidad.

Algunos de los animales utilizados por HOAGLUND fueron inyectados con sangre y ácido épsilon-aminocaproico, potente inhibidor del plasminógeno, obteniendo los mismos resultados que cuando inyectaba

sólo sangre y descartando así el posible daño articular del plasminógeno según ideas de LACK (1958).

Sorprende que GUICCIARDI (1967) obtenga lesiones cartilaginosas con hemartros repetidos durante un corto período de tiempo de 15 días. Este autor inyecta la sangre en la articulación de la rodilla de conejos en crecimiento y adultos jóvenes, hasta que *la articulación se ponía a tensión*. En la mayoría de los animales aparecía una fibrilación del cartilago, pero las alteraciones más importantes aparecían en la zona de calcificación en la que se apreciaba una invasión vascular, la presencia de osteoclastos con gran actividad y la disminución del grosor de esta zona con presencia de múltiples lagunas de células necrosadas y lagunas vacías. Cuando a la sangre inyectada le añadía enzimas proteolíticas las alteraciones eran mucho más intensas.

No existe justificación aparente que explique que GUICCIARDI consiguiese lesiones cartilaginosas con un método experimental semejante a los utilizados por otros autores que obtuvieron resultados negativos, quizá sea el hecho de inyectar la sangre intraarticular hasta conseguir una tensión dentro de la articulación.

ROY y GHADIALLY (1967) estudiaron con *microscopía electrónica* los efectos del hemartros crónico experimental en conejos, obteniendo a nivel sinovial unas lesiones idénticas a las que presenta la artropatía hemofílica. En el cartilago las lesiones eran escasas, un número reducido de condrocitos superficiales mostraban signos degenerativos y un *contenido intracelular muy denso que correspondía a depósitos de Fe*; este último hallazgo era mucho más frecuente que en la artropatía hemofílica humana.

En resumen, podemos decir que la simple inyección de sangre dentro de la articulación es capaz de producir alteraciones semejantes a las de la artropatía hemofílica.

ca en fase de hemartros agudo y hemartros crónico, *pero aún no ha podido conseguirse la reproducción de una artropatía hemofílica residual con sus lesiones cartilaginosas y óseas*. Quizá es que el tiempo de estudio utilizado por los diversos autores no ha sido suficiente, pero parece intuirse que en la artropatía hemofílica intervienen factores más importantes que la simple presencia de sangre en la articulación, aunque sea por un período de tiempo muy largo.

### Material y método

Revisando la bibliografía sobre artropatía hemofílica experimental y hemartros crónico, hemos podido comprobar que las lesiones obtenidas por los diversos autores nunca han llegado a un grado superponible a la artropatía hemofílica evidente con alteraciones óseas y cartilaginosas, a lo sumo han llegado a las primeras manifestaciones de la fase de panartritis. Si bien algunas de las experiencias han sido de corta duración, KEY (1929), WOLF y MANKIN (1956), GUICCIARDI (1967), ROY y GHADIALLY (1967), BAEZA (1970), otras como las de YOUNG (1964) y HOUGLUND (1967), han tenido una duración suficiente para esperar la producción de lesiones cartilaginosas, en el caso que aceptásemos que sólo la presencia de sangre y enzimas proteolíticos derivados de ella, fueran los responsables del deterioro cartilaginoso.

Sólo en dos de los trabajos revisados, el de GUICCIARDI (1967) y HOUGLUND (1967), se han obtenido alteraciones mínimas en el cartílago, y en ambas experiencias se da la circunstancia de que *los animales utilizados estaban en período de crecimiento*. Ante esta evidencia se planteaba la pregunta de si el cartílago del animal inmaduro tenía alguna característica morfológica o metabólica diferente al cartílago del animal maduro, que le hiciese más sensible a la acción irritante de la sangre.

Siguiendo esta idea hemos realizado una serie experimental en conejos inmaduros inyectando sangre autóloga en la cavidad articular de la rodilla, durante un período máximo de tres meses, realizando un estudio ultraestructural.

Este primer trabajo experimental está constituido por 9 conejos inmaduros de 21 días de edad al inicio de la experiencia, con un peso medio de 350 gramos, a los que se les ha inyectado 1 c. c. de sangre autóloga en la rodilla derecha con una frecuencia de 5 inyecciones semanales. Se ha utilizado siempre la rodilla izquierda como testigo.

Los tiempos de experiencia han sido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 y 12 semanas.

### Anestesia

Todos los animales han sido anestesiados con Ketolar (Clorhidrato de Ketamina), a dosis de 20 mgrs. × Kgr. de peso por vía intramuscular, cada vez que se practicaba la punción.

### Obtención de la sangre

Al principio de la semana se obtenían 5 c. c. de sangre mediante punción directa intracardiaca con una aguja muy fina y asepsia rigurosa. De estos 5 c. c. se utilizaba 1 c. c. para la primera punción de la semana y el resto se guardaba en tubos vacutainers de 5 c. c., que ya vienen preparados con vacío de 1 c. c. de EDTA como anticoagulante, para ser utilizado a lo largo de la semana a razón de 1 c. c. diario.

### Técnica de punción

Previa anestesia, con la rodilla en flexión media se introduce una aguja fina por debajo de la rótula, externamente al tendón rotuliano, hasta hacer tope en el espacio intercondileo y se introduce 1 c. c. de sangre. Todas las maniobras se realizan con la máxima asepsia.

En muchas de las ocasiones la rodilla no admitía todo un centímetro cúbico de sangre, especialmente en los animales de tiempo de experiencia más largo, pues la sangre se reabsorbía cada vez más lentamente debido a la fibrosis progresiva de la membrana sinovial.

*Sacrificio*

Terminado el tiempo de experiencia, el animal era sacrificado mediante inyección de clorhidrato de Ketamina a dosis de 20 miligramos  $\times$  Kgr. de peso por vía intramuscular como anestésico, seguido de una dosis masiva de succinil-colina, muriendo el animal de una parada respiratoria seguida de parada cardíaca por anoxia.

Inmediatamente después de la muerte del animal se disecaban ambas rodillas y se tomaban pequeños fragmentos de la membrana sinovial, a nivel del fondo de saco rotuliano, y de cartilago a nivel de la zona de carga del cóndilo medial, y se sumergían en solución de glutaraldehído al 3'5 por 100 para estudio con microscopia electrónica. El resto de la articulación se liberaba bien de las partes blandas y se seccionaba 5 mm. por encima del cartilago fisario distal del fémur y 5 mm. por debajo del cartilago fisario proximal de la tibia y se introducían en una solución acuosa de formolaldehído al 10 por 100.

*Estudio radiográfico*

Ambas rodillas testigo y operada, eran troceadas. Se liberaban de la mayor cantidad posible de partes blandas respetando siempre la cápsula articular y la membrana sinovial. Individualizábamos los tres componentes articulares, rótula, tibia y fémur. En la tibia y fémur seccionábamos aproximadamente en el límite imaginario de la metafisis con la epifisis en un plano anteroposterior. Por último tibia y fémur eran seccionados en el plano frontal en cortes de 5 a 6 mm. de espesor mediante una sierra eléctrica de carnicería.

De todos los cortes de tibia y fémur y la rótula íntegra se tomaron radiografías con el mamógrafo Philips Diagnostic M con unas características de 20 cm. de distancia focal, 25 kw y tiempo 0'2 segundos. Las placas utilizadas han sido de la casa Kodak tipo PE 406.

*Estudio histológico con microscopia óptica*

Todas las piezas histológicas utilizadas en el estudio radiográfico han sido fijadas en solución acuosa de formolaldehído durante 72 horas.

La decalcificación ha sido realizada con ácido fórmico al 8 por 100 en solución acuosa

durante un período de tiempo que oscilaba entre 7 y 15 días según el grado de madurez del animal. Durante todo el proceso de decalcificación se ha llevado un control radiográfico, practicando una radiografía estándar cada 48 horas, hasta que la imagen radiográfica de la pieza tenía la misma densidad que los tejidos blandos, en este momento se detenía la decalcificación arrastrando el resto del ácido fórmico con un lavado en agua corriente durante 24 horas.

Tras el lavado en agua, los especímenes han sido deshidratados en soluciones acuosas decrecientes de alcohol etílico, seguido de tres baños de benceno de 2 horas de duración, por último tres baños de parafina de 3 horas e inclusión en esta última sustancia.

De los bloques obtenidos se han hecho cortes de 6 micras de espesor que han sido teñidos con las siguientes técnicas:

1. Hematoxilina y eosina.
2. PAS.
3. Azul de toluidina ph 4'5.
4. Tricrómico de Masson.
5. Técnica de Perls para el hierro.

*Estudio con microscopia electrónica*

Parte de las cuñas cartilaginosas tomadas en las zonas de carga de fémur y tibia, tras lavarlas durante dos-tres minutos en solución Ringer, han sido troceadas en pequeños fragmentos de aproximadamente 1 mm<sup>3</sup>, se han fijado en glutaraldehído al 3'5 por 100 en solución tamponada Ph 7'2-7'4 a una temperatura de 0° C durante un período de tiempo de 2 horas. Tras un lavado en solución Millonig-glucosado a 0° C durante 12 horas, para eliminar el glutaraldehído libre, se procedió a la osmificación con solución de ácido ósmico al 2 por 100 en tampón Millonig durante 3 horas a la misma temperatura de 0° C.

La deshidratación se ha realizado con concentraciones de solución acuosa de acetona, en el paso de acetona al 70 por 100 se añadió acetato manilo en solución saturada en acetona, como modificador de contraste.

A continuación se incluyó en araldita. Para facilitar la inhibición y a fin de mantener la deshidratación total, se utilizó óxido de propileno.

Con los bloques obtenidos se han hecho cortes semifinos de 1-2 micras de espesor para microscopia óptica, tiñéndolos con azul de

toluidina. Los cortes ultrafinos se han obtenido con un ultramicrotomo LKB III, han sido montados en rejillas de cobre y teñidos con citrato de plomo.

El estudio ultramicroscópico se realizó con microscopio electrónico JEOL 100-B con una aceleración de 80 kw.

### Resultados

El objetivo de este primer trabajo experimental era conseguir un hemartros reiterado sin tensión, por ello cuando la rodilla estaba llena en el momento de la punción, aplazábamos ésta para el día siguiente. Durante las primeras inyecciones intraarticulares se producía una reabsorción rápida de la sangre; con las sucesivas punciones ésta se hacía cada vez más lenta, a la vez que de manera evidente disminuía el volumen de la cavidad articular, y todo ello hacía que de un día para otro permaneciese aún bastante sangre dentro de la articulación, obligándonos a desistir de la punción o inyectar sólo 0'5 c. c. para evitar la hiperpresión intraarticular.

La rodilla sometida al hemartros tendía siempre a la actitud antiálgica en flexión media (posición de máxima capacidad articular), atrofia progresiva de la musculatura y pérdida de la movilidad articular que llegó a ser completa en el animal de 12 semanas de experimentación. Esta limitación de la movilidad venía determinada por la inmovilización prolongada antiálgica y por la fibrosis de las estructuras periarticulares, cápsula articular y membrana sinovial.

#### Aspecto macroscópico de las piezas

El aspecto macroscópico de la rodilla inyectada variaba de un animal a otro en función del intervalo entre la última punción y el sacrificio, más que en función del tiempo de experimentación.

En los animales sacrificados más precozmente, o cuando el tiempo transcurrido entre el último hemartros y el sacrificio era menor de 3 días, la membrana sinovial era de aspecto hipertrófico vascular, evidente edema, hiperplasia y tinción hemática o marrón achocolatada (fig. 1); cuando el tiempo transcurrido entre el último hemartros y el sacrificio era mayor de 5 días y los hemartros muy numerosos, la membrana sinovial tenía un aspecto hipertrófico, fibrosa, blanca retráctil y ocupando los fondos de saco sinoviales (fig. 2).

El cartílago articular ha presentado siempre un aspecto morfológico macroscópico normal, aunque teñido de amarillo rojizo o marrón en los animales de tiempo de experimentación más corto (fig. 3), o de marrón o gris intenso en los animales de tiempo de experimentación más largo (fig. 4).

#### Estudio radiográfico

Con el estudio radiográfico sistemático de todas las piezas, no se ha detectado ninguna alteración de la estructura ósea, ni siquiera una ligera osteoporosis que cabría esperar por el proceso inflamatorio que sufría la articulación.

#### Estudio con microscopia óptica

1. *Membrana sinovial.* — La membrana sinovial ha sido de todas las estructuras la que más cambios histológicos ha sufrido. Estos han afectado a todo el grosor de la sinovial y son perfectamente superponibles a los descritos por STORTI (1971) en la artropatía hemofílica, y por otros autores en la artropatía hemofílica clínica y experimental.

El estudio con microscopia óptica mostraba en la sinovial hipertrófica-vascular las siguientes características:

— Aumento del número y tamaño de los *villis*.

— Aumento del número de células de la capa íntima.

— Proliferación vascular e infiltrado leucocitario de la capa subíntima (fig. 5, A).

— Proliferación fibroblástica de la capa subsinovial.

A partir de la primera semana de hemartros, la reacción fibrosa se hacía más intensa, los *villis* se aplanaban y aparecían múltiples macrófagos con contenido rico en hierro detectable con la tinción de Perls (fig. 5, B).

A partir de la cuarta semana, cuando el aspecto macroscópico era hipertrófico-fibroso, la reacción fibrosa afectaba a todo el grosor de la membrana sinovial, los depósitos de hierro eran abundantísimos y los *villis* habían desaparecido al igual que la proliferación vascular de la capa subíntima (fig. 5, C). En los casos más avanzados, membrana sinovial y cápsula articular formaban una sola capa de tejido fibroso (fig. 5, D).

Todos estos hallazgos son superponibles a los descritos en la artropatía hemofílica experimental y humana. Podemos decir que a consecuencia del primer hemartros la membrana sinovial sufre un fenómeno inflamatorio hiperplásico que desemboca en una fibrosis, pero si se repite el hemartros, sobre esta base fibrosa aparece un fenómeno inflamatorio hiperplásico superpuesto.

2. *Cartílago articular*. — Podemos afirmar que en nuestra serie experimental no se han producido cambios histológicos a nivel del cartílago articular. Si bien hemos encontrado pequeñas zonas de lesión, éstas han sido tan dispares y localizadas que no las hemos valorado como relacionadas con el hemartros crónico (figura 6, D). En este sentido merece señalar que en el animal sometido a punciones

repetidas durante 9 semanas a nivel del platillo tibial apareció una zona limitada de destrucción de todo el grosor cartilaginoso, con invasión por *panus* sinovial y tejido de granulación proveniente del tejido óseo subcondral en el que aparecían fenómenos osteolíticos. Esta lesión quedaba localizada cerca de la inserción ligamentosa, justo a nivel de donde procurábamos que hiciese tope la aguja durante la punción articular. Por este motivo y por tratarse de una lesión local sin otras alteraciones del resto del cartílago articular, la consideramos como producida por un traumatismo con la aguja.

En algunas ocasiones hemos detectado depósitos de hematies en la superficie articular, que si bien en algunos casos quedaban adheridos a él, en ninguno de ellos repercutían en la estructura del cartílago subyacente (fig. 6, A).

La sinovial hipertrófica rebasó en algunas zonas el reborde cartilaginoso situándose por encima de él, pero casi nunca quedaba adherida al cartílago, sólo en contadas ocasiones existía una lesión superficial del reborde cartilaginoso por invasión por una fina capa de *panus* sinovial, y en estos caso sí que había íntima adhesión entre ambas (fig. 6, B).

Las propiedades metacromáticas del cartílago se han conservado en todos los animales y sólo en uno, el de 6 semanas de hemartros reiterado, existía pérdida de las propiedades metacromáticas en la capa superficial e intermedia de uno de los condilos femorales (fig. 6, C).

#### Estudio con microscopia electrónica

El material de las piezas testigo destinadas a microscopia electrónica, cuyo estudio ultraestructural se ha dirigido mediante control con cortes semifinos (1 micra de espesor) teñidos con azul de tolui-

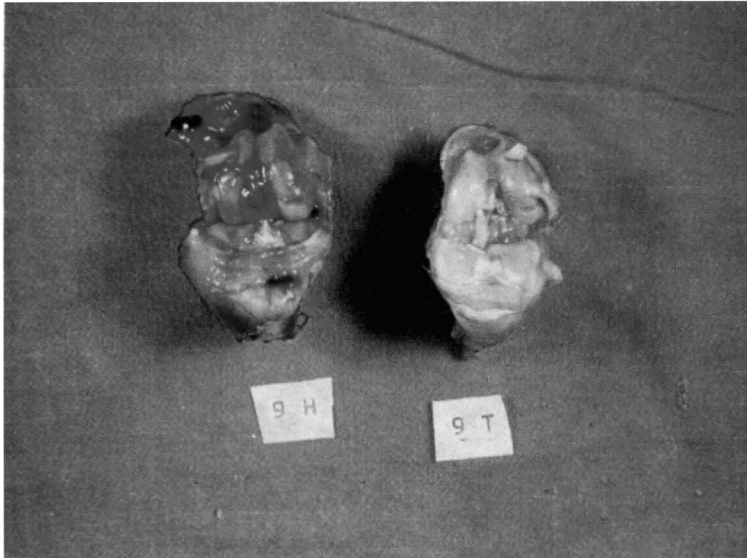


FIG. 1



FIG. 2.

FIG. 1.—Conejo sometido a hemartros durante 9 semanas. Sacrificio al día siguiente de la última inyección. A la izquierda, la rodilla inyectada en contraste con la rodilla testigo, a la derecha. Se observa en la rodilla inyectada una hiperplasia sinovial con aspecto hipertrófico vascular, muy abundante en el espacio intercondileo. ● FIG. 2.—Conejo sometido a hemartros reiterado durante 12 semanas. A la izquierda la rodilla inyectada presenta una hipertrofia sinovial de tipo fibroso en contraste con la rodilla testigo a la derecha. El cartilago articular de los platillos tibiales están intensamente teñidos por la hemosiderina.

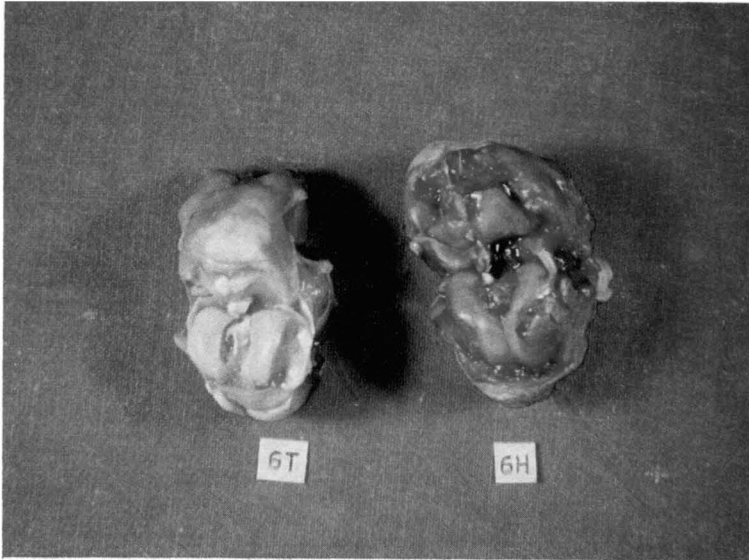


FIG. 3.



FIG. 4.

FIG. 3.—Conejo sometido a hemartros durante 6 semanas. A la derecha rodilla inyectada en la que se aprecia una intensa coloración hemática del cartilago articular. ● FIG. 4.— Conejo sometido a hemartros durante 12 semanas. Platinos tibiales con una intensa coloración marrón grisácea debida al depósito de hemosiderina en el cartilago articular.



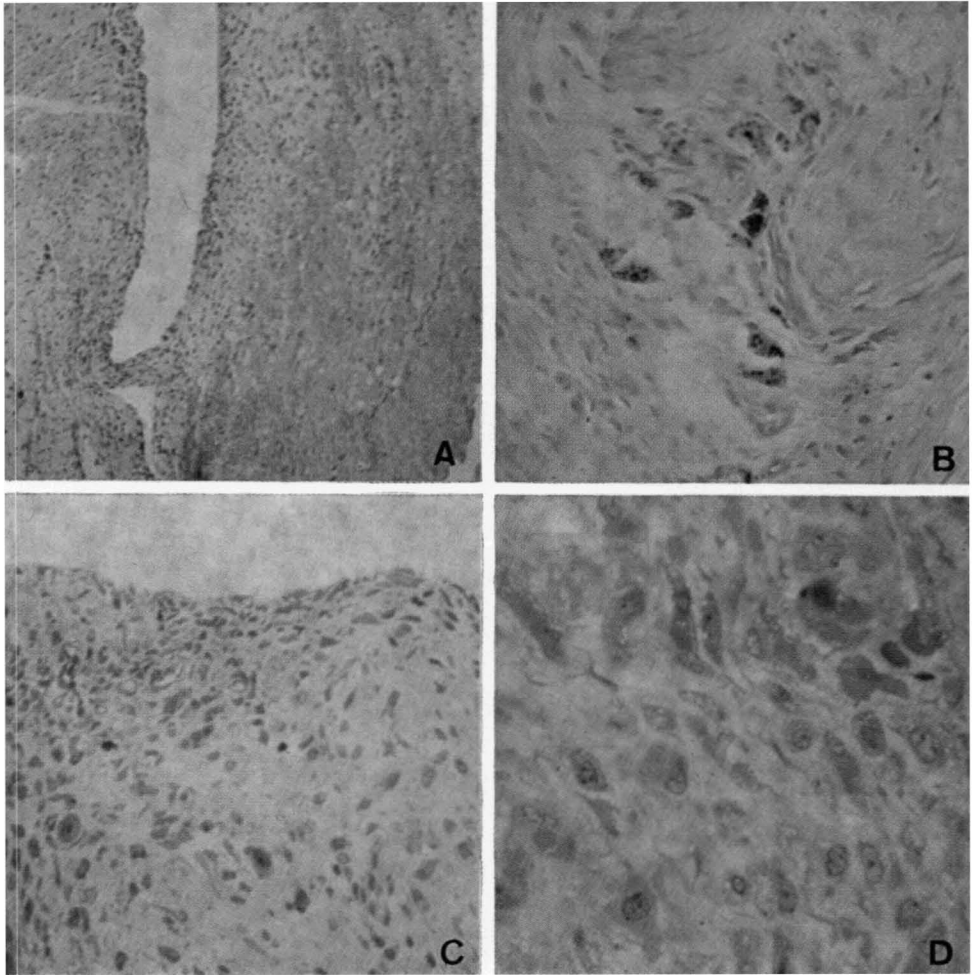


FIG. 5. — A) Hematoxilina eosina 10 X: Sinovial tras 5 semanas de hemartros reiterados; la capa íntima no presenta *villis*, las células son abundantes, la capa subintima presenta un rico infiltrado leucocitario y la capa subsinovial una proliferación fibrosa. B) Tinción de Perls 25 X: Detalle de la capa subintimal del mismo conejo en la que se aprecia abundantes macrófagos que contienen depósitos de hierro. C) Azul de toluidina (corte semifino) 25 X: Membrana sinovial tras 12 semanas de hemartros; todo el grosor de la sinovial está formado por tejido fibroso, no pueden apreciarse las distintas capas de la membrana sinovial. D) Azul de toluidina 40 X (corte semifino): Detalle de la capa subintima y subsinovial que está formada por fibrocitos maduros.

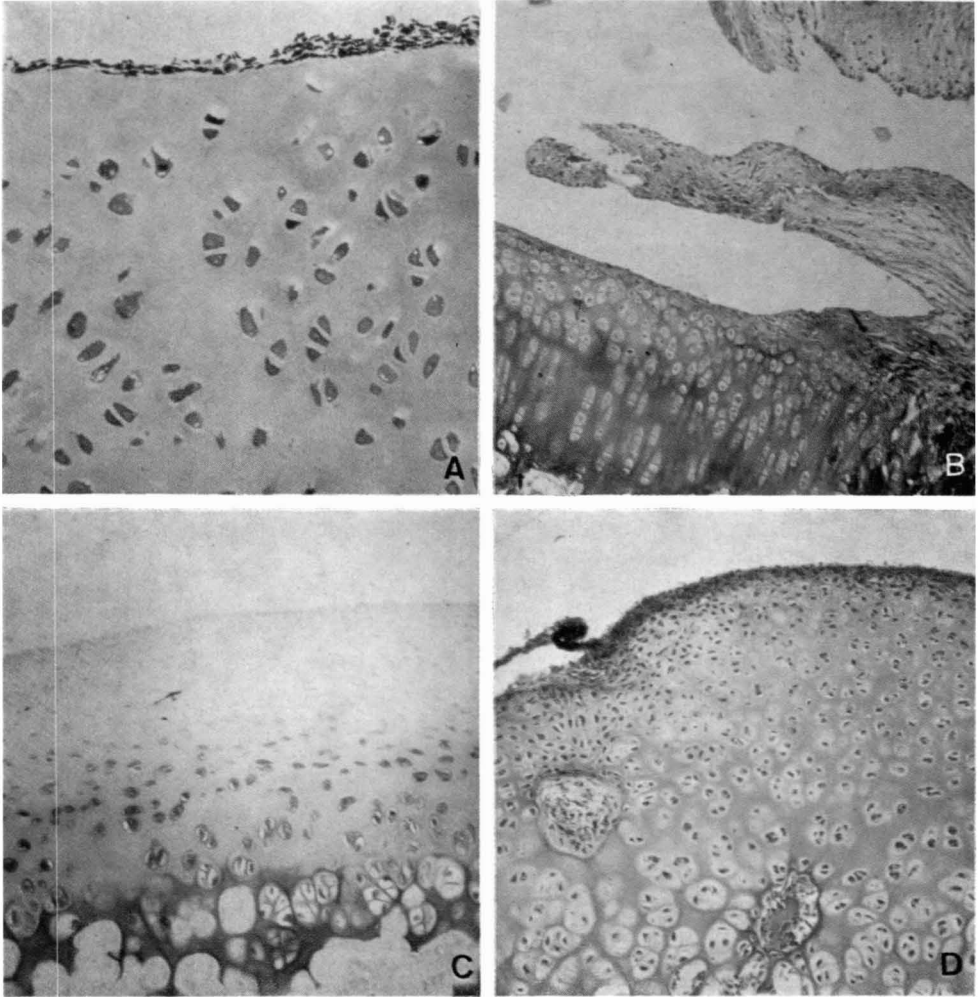


FIG. 6.— A) Azul de toluidina 25 X (corte semifino): Cartilago articular femoral tras 7 semanas de hemartros reiterados; se observa un depósito uniforme de hematíes en la superficie pero conservándose la estructura y metacromasia del cartilago. B) Tricrómico de Masson 10 X: Cartilago articular tibial tras 5 semanas de hemartros; una gruesa lámina de *panus* sinovial se sitúa por encima del cartilago pero sin llegar a adherirse a él. El cartilago muestra una estructura normal en todas sus capas. C) Azul de toluidina 10 X: Cartilago articular tras 6 semanas de hemartros; se observa una pérdida de las propiedades metacromáticas que afecta a la capa superficial, intermedia y parcialmente a la capa de cartilago radido. D) Tricrómico de Msson 10 X: Cartilago articular femoral tras 6 semanas de hemartros; la superficie queda cubierta por hematíes, destaca un aumento de células en la capa superficial y la tendencia de los condrocitos a formar grupos isogénicos en el resto de capas. Dos vasos muy dilatados atraviesan el cartilago articular como es característico en el cartilago inmaduro.

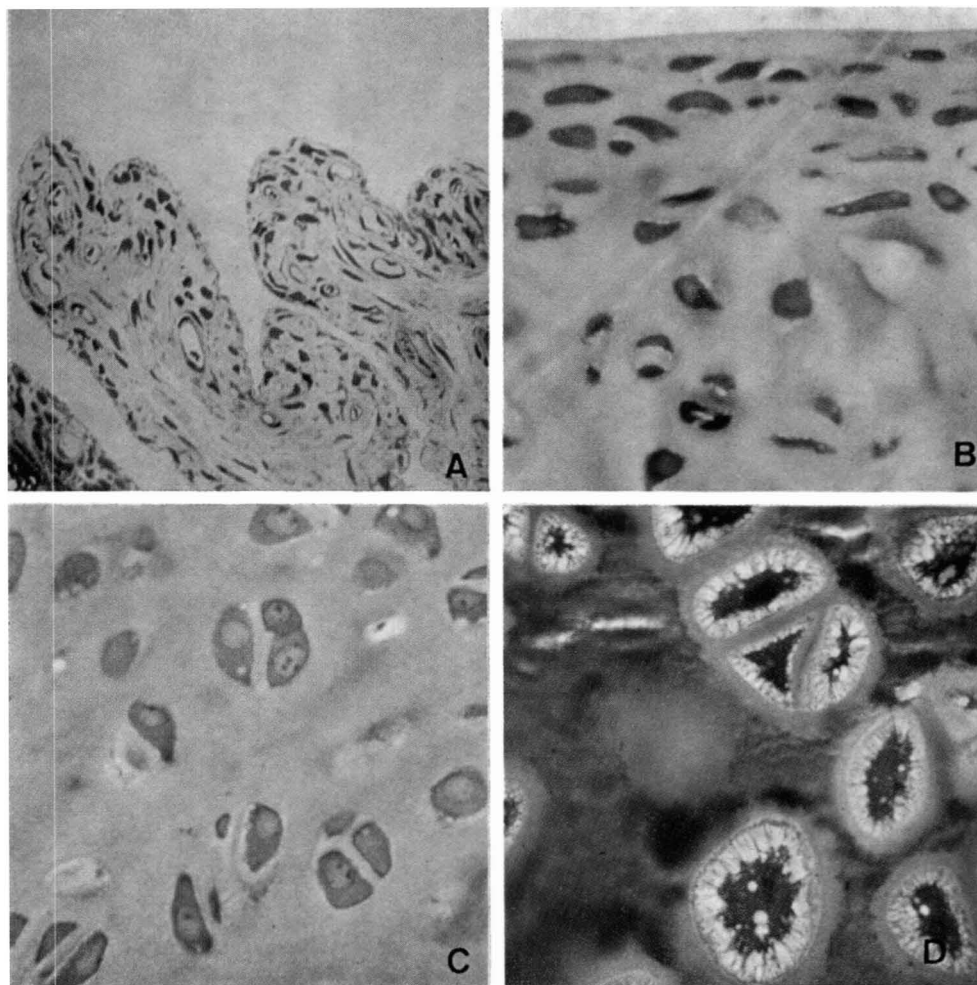


FIG. 7.—A) Azul de toluidina 40 X: Membrana sinovial normal de conejo inmaduro. B) Azul de toluidina 40 X: Cartilago articular normal de conejo inmaduro, capa superficial e intermedia. C) Azul de toluidina 40 X: Capa de cartilago radiado. D) Azul de toluidina 100 X: Capa de cartilago calcificado.

dina, nos han permitido conocer la estructura detallada del cartilago articular y de la membrana sinovial del conejo inmaduro.

*Membrana sinovial de la articulación testigo:* en casi todos los animales las tomas sinoviales correspondían a sinovial de tipo areolar. La sinovial areolar del conejo forma numerosos *villis* cuyo eje está formado por tejido fibroso. En ella podemos distinguir tres estratos (fig. 7, A):

*Capa íntima.* — Corresponde a la superficie sinovial que está en contacto con la cavidad articular. Esta superficie está formada por abundante población celular que se distribuye en no más de dos estratos. Al igual que en otros mamíferos, se distinguen dos tipos de células, A y B, aunque actualmente se acepta por casi todos los autores que se trata de estados evolutivos diferentes de una misma célula.

*Capa subíntima.* — Esta capa se caracteriza por la riqueza vascular a nivel de capilares y estructura de tejido conectivo laxo.

*Capa subsinovial.* — Este fino estrato separa la membrana sinovial de la cápsula articular, está constituida por tejido conectivo con escasa población celular y rico en fibras. En él, los vasos son más gruesos que en la capa anterior, de tipo arteriola y venula.

*Membrana sinovial de la articulación sometida a hemartros experimental:* La membrana sinovial de la rodilla sometida a hemartros reiterado, pierde la diferenciación en tres capas por un proceso de fibrosis que afecta todo su espesor. Los *villis* sinoviales se atrofian y aplanan, la capa íntima posee pocos sinoviocitos, predominando las células tipo B con retículo endoplásmico rugoso dilatado y aparato de Golgi complejo, la capa subíntima y subsinovial se funden con la cápsula articular y forman una estructura fibrosa única con abundantes macrófagos.

### *Cartilago articular*

El cartilago articular estudiado, correspondiente a las zonas de carga de los condilos femorales, presentan idénticas características estructurales en el cartilago testigo y el sometido a hemartros. En ellos se distinguen cuatro capas sin límites precisos, con características celulares bien diferentes:

*Capa tangencial o superficial.* — Es la capa que queda en contacto con la cavidad articular. Los condrocitos que en ella encontramos son aplanados y la microscopia electrónica demuestra que son células activas y no células en regresión como se pensó durante mucho tiempo. En este estrato es característica la poca afinidad de la sustancia fundamental a las tinciones metacromáticas, lo cual se evidencia muy bien con los cortes semifinos de control (fig. 7, B).

*Capa intermedia.* — Este estrato y los más profundos, poseen propiedades metacromáticas muy evidentes y en especial alrededor de las células. Estas son ovales, uniformemente distribuidas y con tendencia a presentarse en parejas (fig. 7, B). Es la capa donde mayor número de mitosis encontramos, lo que ha llevado a MANKIN (1971) a considerarla como la capa germinativa del cartilago articular con una doble vertiente de crecimiento, hacia arriba renovando la capa superficial y hacia abajo contribuyendo al crecimiento de la epífisis.

*Capa de cartilago radiado.* — Las células son redondeadas y se disponen en columnas y con menos frecuencia en grupos isogénicos (fig. 7, C).

*Capa de cartilago calcificado.* — Las células son grandes, redondeadas y con fenómenos involutivos. La matriz está calcificada y es invadida por yemas vasculares que la reabsorben además de formar tejido óseo (fig. 7, D).

El estudio con microscopía electrónica ha permitido establecer la presencia de depósitos férricos tanto en los condrocitos del cartílago articular como en las células sinoviales. A nivel sinovial encontramos estos depósitos en forma de corpúsculos (siderosomas), con membrana propia, que se dan aislados o bien en grupos que tienden a confluir. En los condrocitos los depósitos de hierro son menos abundantes que en la membrana sinovial pero con características idénticas. El contenido férrico de los siderosomas se manifiesta por la presencia de pequeños gránulos electrodenso en número variable según el grado de madurez del siderosoma (figs. 8, 9 y 10). Como dato constante existe relación directa entre el número de hemartros y el de siderosomas. Además de este depósito de hierro en forma de siderosomas es posible detectar gránulos electrodenso dispersos por el citoplasma, tanto en las células sinoviales como en los condrocitos.

Los depósitos férricos sólo aparecieron en las rodillas sometidas a hemartros y nunca en las testigos.

En el cartílago articular no hemos observado en ningún caso cambios degenerativos de los condrocitos en relación con el número de hemartros ni en relación con el depósito férrico, solamente un aumento del retículo endoplásmico rugoso, más intenso cuanto mayor era el número de siderosomas. Estos siderosomas eran muy abundantes en la capa superficial del cartílago (fig. 11), menos en la intermedia, escasos en la capa de cartílago radiado y no aparecían en el cartílago calcificado. No se ha podido detectar presencia de gránulos de hierro libres en la sustancia fundamental del cartílago.

### Discusión

Tras el hemartros agudo, la primera estructura articular que se afecta es la

membrana sinovial, y lo hace muy precozmente. Inicialmente se trata de una reacción inflamatoria inespecífica que se manifiesta por proliferación celular de la capa íntima, aumento de los vasos y presencia de infiltrado leucocitario en la capa subíntima, y todo ello con aumento del número y tamaño de los *villis*. Todos estos fenómenos que llevan a instaurar una intensa hiperplasia sinovial, parecen tener como objeto la evacuación rápida de la sangre articular incluyendo, claro está, los eritrocitos, que abandonan la cavidad articular al parecer por tres mecanismos:

1.º Paso directo del hematíe entre los sinoviocitos, KEY (1929).

2.º Por fagocitosis a cargo de los clasmocitos libres en la articulación y que posteriormente pasan a la membrana sinovial, localizándose en la capa subíntima.

3.º Por fagocitosis por el sinoviocito (ROY y GHADIALLY, 1969).

Nosotros hemos observado grandes hiperplasias sinoviales con un solo hemartros, que con gran facilidad pueden pellizcarse entre las dos superficies articulares en cualquier movimiento incoordinado. Consideramos, pues, como muy probable la hipótesis de STORTI (1971), un primer hemartros en la rodilla de un hemofílico daría lugar a una gran hiperplasia sinovial con el gran desarrollo vascular que implica, y que junto al déficit de coagulación facilitaría el hemartros ante un traumatismo mínimo seguido de una hiperplasia aún mayor, estableciéndose un círculo vicioso. Esta hipótesis se confirma con los resultados terapéuticos de la sinovectomía de la rodilla hemofílica, consiguiendo romper este círculo vicioso, deteniendo así el proceso de degeneración articular.

Como resultado de la fagocitosis de los hematíes se producen abundantes depósitos de hemosiderina, tanto en el sinoviocito como en los macrófagos. Estos depósitos férricos permanecen en la sinovial durante

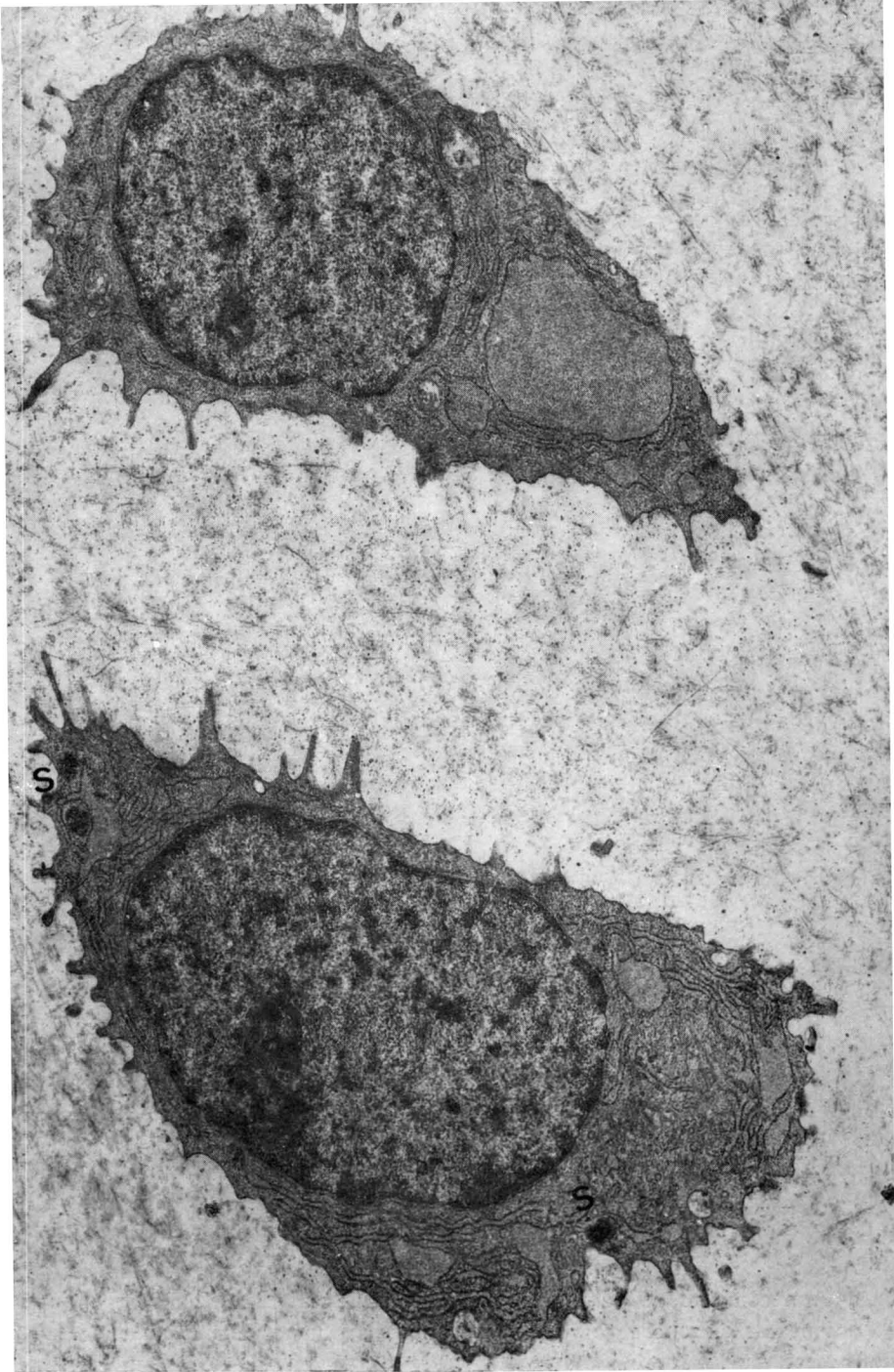


FIG. 8. — 60.000 X: Cartilago articular tras 7 semanas de hemartros. Condrocitos de la capa intermedia. La estructura celular está conservada; sólo es de destacar la dilatación del retículo endoplásmico rugoso y la presencia de siderosomas (s).

mucho tiempo; RODNAN (1959), inyectando eritrocitos marcados con Cr<sup>51</sup> en rodilla de conejos y de humanos, comprueba que persiste Cr<sup>51</sup> en la membrana sinovial durante un período de tiempo muy largo.

Cuando la sangre es reabsorbida de la cavidad articular, se instaura una reacción fibrosa que afecta a todas las capas de la sinovial, incluso a la capa íntima, disminuye el número de *villis* que se presentan atróficos y aplanados. Parece ser que la causa de esta reacción fibrosa son los depósitos férricos en los sinoviocitos y macrófagos (GHADIALLY, 1969).

El punto final de la respuesta de la sinovial al hemartros es la transformación en tejido fibroso de prácticamente todo su espesor, pero sin perder la capacidad de una nueva reacción hiperplásica, pues si se reproduce el hemartros reaparece la hiperplasia sinovial con características semejantes al primer episodio, pero sobre una base fibrosa que afecta a la capa subíntima y subsinovial. Ello explica que los cambios sinoviales no tengan relación con el estadio evolutivo de la lesión osteocartilaginosa sino más bien con el tiempo transcurrido después del último hemartros importante.

#### El papel del «panus» sinovial en la artropatía hemofílica

La sinovitis vellosa-nodular pigmentaria constituye una distrofia sinovial con características histológicas muy semejantes a las que adopta la sinovial en la artropatía hemofílica, como es sabido, en la sinovitis vellosa-nodular pigmentaria se produce gran cantidad de *panus* sinovial capaz de invadir el reborde cartilaginoso e incluso penetrar en el tejido óseo subcondral dando lugar a grandes quistes óseos. Además, parece ser, como afirman algunos autores (YOUNG 1954), que la aparición

de esta enfermedad está relacionada con hemorragias intraarticulares recurrentes puestas en marcha por un primer hemartros traumático en una rodilla sana. Todas estas circunstancias han llevado a algunos autores (ARNOLD 1977), a pensar que en la artropatía hemofílica se produce un *panus* sinovial que lesiona el componente osteocartilaginoso con un mecanismo parecido al de la sinovitis vellosa-nodular pigmentaria. RODNAN (1959) sugiere que el *panus* sinovial recubriría el cartílago articular haciéndole perder el contacto con el líquido sinovial, comprometiendo así la nutrición del cartílago y consecuentemente le llevaría a la degeneración.

Pero las distintas descripciones anatómopatológicas de la artropatía hemofílica (COLLINS, 1951; DE PALMA, 1957; VAN CREVELD, 1971; HOROKY, 1974; HANDELMAN, 1975 y HOUC, 1976) ponen de manifiesto las grandes diferencias entre esta afección y la sinovitis pigmentaria, pues el *panus* sinovial es mucho menos abundante y aunque en ocasiones cubre el reborde cartilaginoso, no lo lesiona y además hay que tener en cuenta que en la artropatía hemofílica las lesiones cartilaginosas más intensas se encuentran en el cartílago central o de carga y no en la periferia. YOUNG (1954) consigue reproducir sinovitis vellosa-nodular pigmentaria en perros, mediante la inyección de sangre en la cavidad articular de la rodilla, pero no consigue lesiones osteoarticulares, y reconoce que las lesiones que él encuentra no aparecen con la misma intensidad que en la artropatía hemofílica, ya que en esta última predomina más la reacción fibrosa que la hiperplásica. Efectivamente, en la artropatía hemofílica avanzada lo que domina es la fibrosis sinovial cuando aparecen las lesiones osteocartilaginosas. Tampoco es posible observar en las articulaciones afectas de artropatía hemofílica penetración de *panus* sinovial en el tejido óseo subcondral.



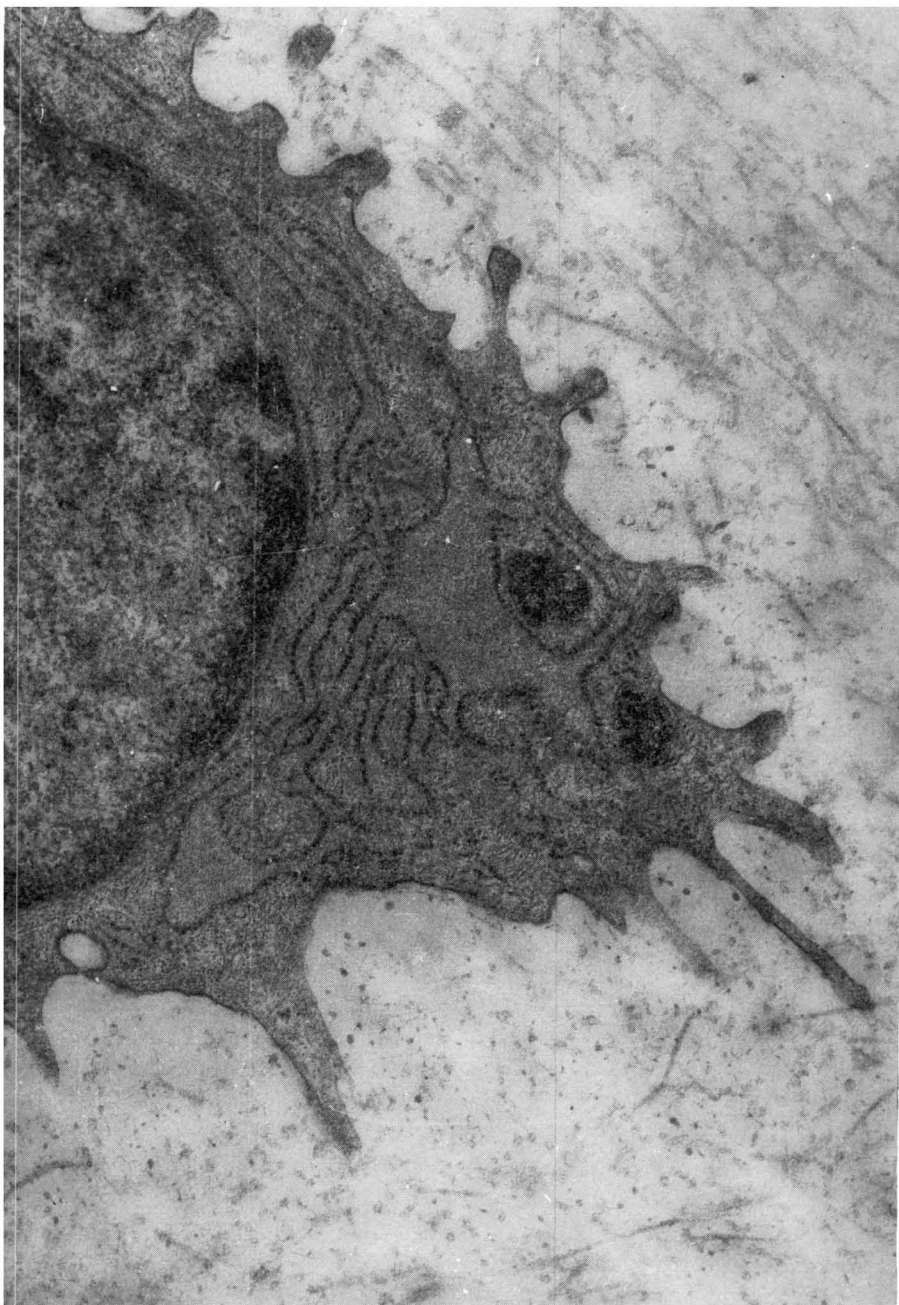


FIG. 9. — 160.000 X: Detalle de la anterior. Siderosomas típicos con su membrana propia característica.



SWANTON (1957), que ha estudiado durante más de diez años la artropatía hemofílica en el perro, nunca ha observado *panus* sinovial cubriendo el cartilago de carga que es donde más lesiones encuentra.

En nuestra opinión el *panus* sinovial no contribuye a la lesión osteocartilaginosa de la artropatía hemofílica, sino que sólo es una manifestación a nivel sinovial de esta enfermedad.

### La sangre como factor lesivo para el cartilago

Existen varias situaciones degenerativas articulares, entre las que destaca la artritis reumatoidea, en la que la patogenia de la lesión cartilaginosa aún no está aclarada. En todas ellas es frecuente la presencia de enzimas proteolíticas en el líquido sinovial, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de la degeneración cartilaginosa por la acción de estas enzimas proteolíticas que actuarían sobre la matriz del cartilago articular y más específicamente sobre los mucopolisacáridos.

LACK (1959) describe en las artritis agudas la presencia en el líquido sinovial de enzimas proteolíticas que producen alteraciones de la sustancia fundamental del cartilago articular. En el caso de la artropatía hemofílica LACK atribuye al plasminógeno activado por la citoquinasa liberada de los leucocitos una acción lesiva para el cartilago, pero CURTIS (1965) y CHRISMAN (1962) no han confirmado este fenómeno *in vivo*.

LUSCOMBE (1963) demuestra la existencia de enzimas proteolíticas en la membrana sinovial de la artritis reumatoidea capaces de alterar el cartilago articular. Este mismo autor demostró que las proteasas lisosomales procedentes de la degeneración leucocitaria de la sangre extravasada en el hemartros crónico son capaces de producir *in vitro* suficiente actividad proteolítica para provocar la degradación

de las condromucoproteínas del cartilago.

HARRIS (1970) describe la presencia de colagenasas en el líquido sinovial de la artritis reumatoide y WEITSSMAN (1968) demuestra la degradación de los mucopolisacáridos por las colagenasas y proteasas lisosómicas.

HILGARTNER (1972) demuestra la presencia de enzimas proteolíticas ácido fosfatasas en la membrana sinovial y líquido sinovial en la artropatía hemofílica, y atribuye al poder quimiostático de estas enzimas el aumento de leucocitos polimorfonucleares que en el líquido sinovial de la artropatía hemofílica supera el número normal en la sangre extravasada. Así mismo ROBINSON (1974) siguiendo la línea de trabajo de HILGARTNER encuentra un aumento de prostaglandinas en el líquido sinovial de la artropatía hemofílica.

HILGARTNER (1972) observa una marcada elevación de las tasas de catepsina-D de la membrana sinovial en los estadios más avanzados de la artropatía hemofílica, mientras que en los estadios finales, cuando la sinovial ya es fibrosa, las tasas disminuyen. HILGARTNER atribuye a estas sustancias una acción digestiva de la sustancia fundamental del cartilago articular. Asimismo observa la presencia de colagenasas en la membrana sinovial y líquido sinovial del hemofílico, que según él serían las responsables de la digestión de las fibras de colágena del cartilago articular.

BOYLE (1972) demuestra que en la membrana sinovial de la artritis reumatoidea la catepsina-D tiene una actividad quimiostática y que probablemente esta acción quimiostática mantiene el perpetuo estado inflamatorio de la articulación. ARNOLD (1977) considera la posibilidad de que esta actividad quimiostática de la catepsina-D también esté presente en la artropatía hemofílica.

THOMAS (1956), LACK (1959) y CURTISS (1963) han estudiado *in vivo e in vitro*

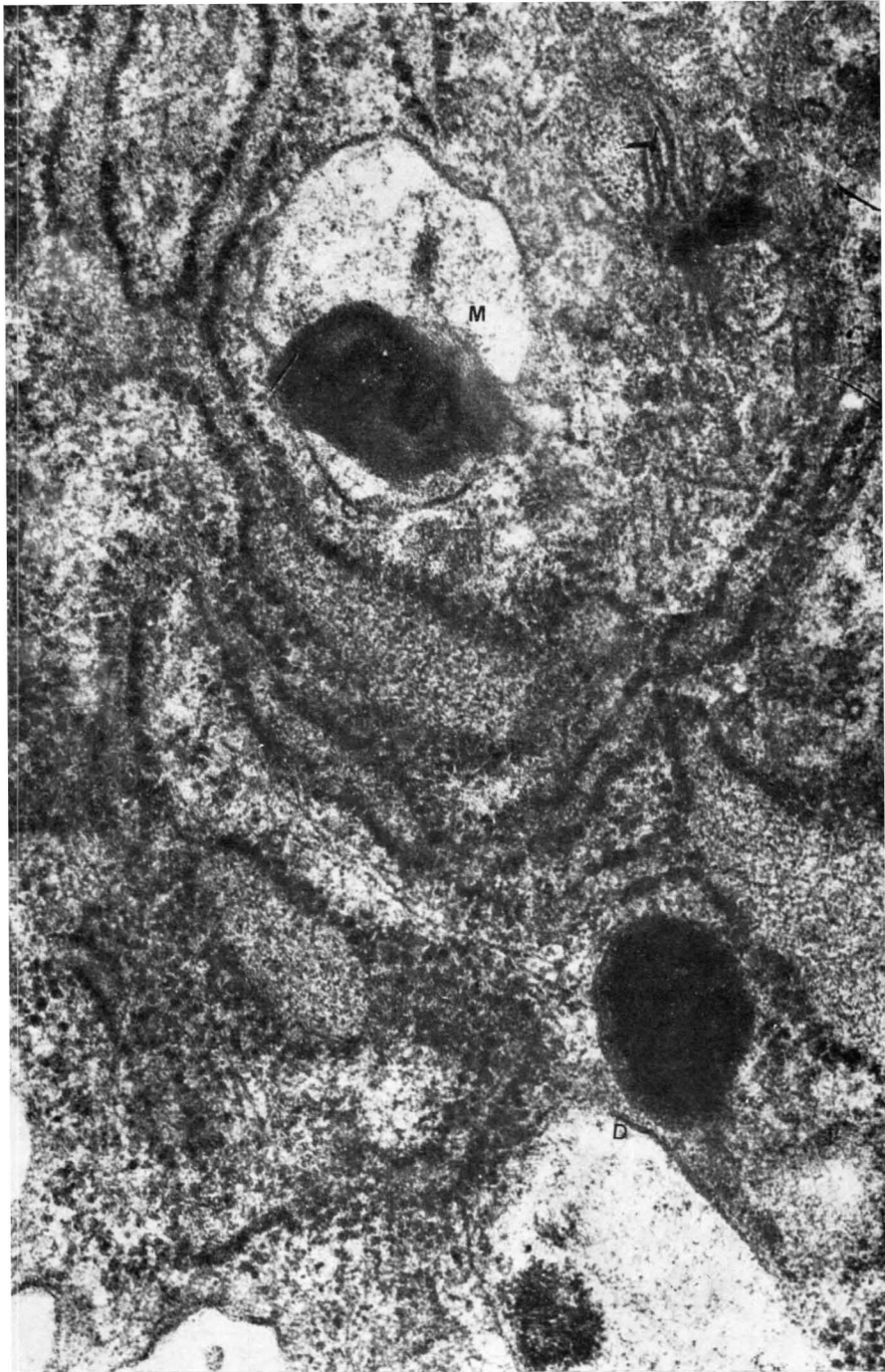


FIG. 10. — 250.000 X: Cartilago articular tras 9 semanas de hemartros reiterado. Detalle de un condrocito de la capa superficial. La imagen superior (*M*), corresponde a un siderosoma en el que se distingue su membrana propia y además del contenido de gránulos de hierro, un depósito de mielina. La imagen inferior (*D*), corresponde a otro siderosoma con un contenido férrico muy denso.

la acción de las distintas enzimas proteolíticas sobre la sustancia fundamental del cartilago articular, obteniendo destrucción parcial de la matriz cartilaginosa, y concluyen que si bien estas sustancias son capaces de lesionar el cartilago articular no son capaces por ellas mismas de producir la destrucción del cartilago articular, y menos en el grado que aparece en la artropatía hemofílica.

TRUETA (1968) sugiere que el hemartros repetido en la cavidad articular sitúa al cartilago en un estado de debilidad de su estructura con condiciones óptimas para que cualquier factor mecánico le lesione gravemente.

En nuestra primera serie experimental, inyectando sangre intraarticular diariamente durante 12 semanas, no hemos obtenido ninguna lesión de la sustancia fundamental, al menos detectable con el estudio de la metacromasia y de su ultraestructura mediante microscopia electrónica. WOLF (1965) con una experiencia similar y estudiando con técnicas muy finas el metabolismo del cartilago articular mediante isótopos radioactivos no encuentra ninguna alteración.

La posible lesión cartilaginosa por enzimas proteolíticas procedentes de la sangre degradada en la articulación y de la membrana sinovial en la artropatía hemofílica, es una hipótesis con bases muy firmes pues hay claras evidencias de la presencia de estas sustancias en la artropatía hemofílica, pero en la actualidad es algo que está sólo en una primera fase de estudio y es mucho el camino que aún hay que recorrer para valorar el papel que tiene en la lesión cartilaginosa de la artropatía hemofílica.

#### **El depósito de hierro en el cartilago articular**

La posibilidad de lesionar el cartilago articular por intoxicación férrica era ya

conocido en 1939 por HIYEDA, quien consiguió lesiones importantes en el cartilago articular del conejo manteniéndolos con una dieta rica en hierro. SCHUMACHERS (1964) señala esta posibilidad al estudiar varios casos de artritis en enfermos afectos de hemocromatosis.

NEISH (1968) estudia la presencia de hierro en el cartilago del conejo sometido a hemartros crónico experimental y encuentra un aumento de contenido en hierro respecto al testigo.

El depósito de hierro en el cartilago articular del hemofílico afecto de artropatía hemofílica, ha sido hasta hace pocos años aceptado por varios autores como un hecho esporádico, pues la microscopia óptica con tinciones específicas para el hierro raramente lo pone de manifiesto (COLLINS, 1951; WOLF, 1965). En nuestra experiencia sólo en una sección histológica correspondiente a un animal hemos podido detectar la presencia de hierro en el condrocito mediante la tinción de Perls, mientras que en el resto de animales no fue positiva en ninguna sección histológica, sin embargo, el estudio con microscopia electrónica puso de manifiesto la presencia de numerosos depósitos de hierro en el condrocito de estos animales. Estas mismas observaciones han sido hechas por GHADIALLY (1969), HOUGH (1973) y DUTHIE (1977). *Debemos considerar, pues, que el depósito de hierro en el condrocito sólo es posible valorarlo con seguridad por medio de la microscopia electrónica.*

GHADIALLY y ROY (1969) estudiando con microscopia electrónica el cartilago articular y membrana sinovial de las articulaciones del conejo sometidas a hemartros, describen la presencia de unos corpúsculos con membrana simple cuyo contenido son gránulos electrodensos de 50 Å de diámetro. Estos mismos corpúsculos fueron encontrados en los condrocitos de cartilago humano después de haber sufrido

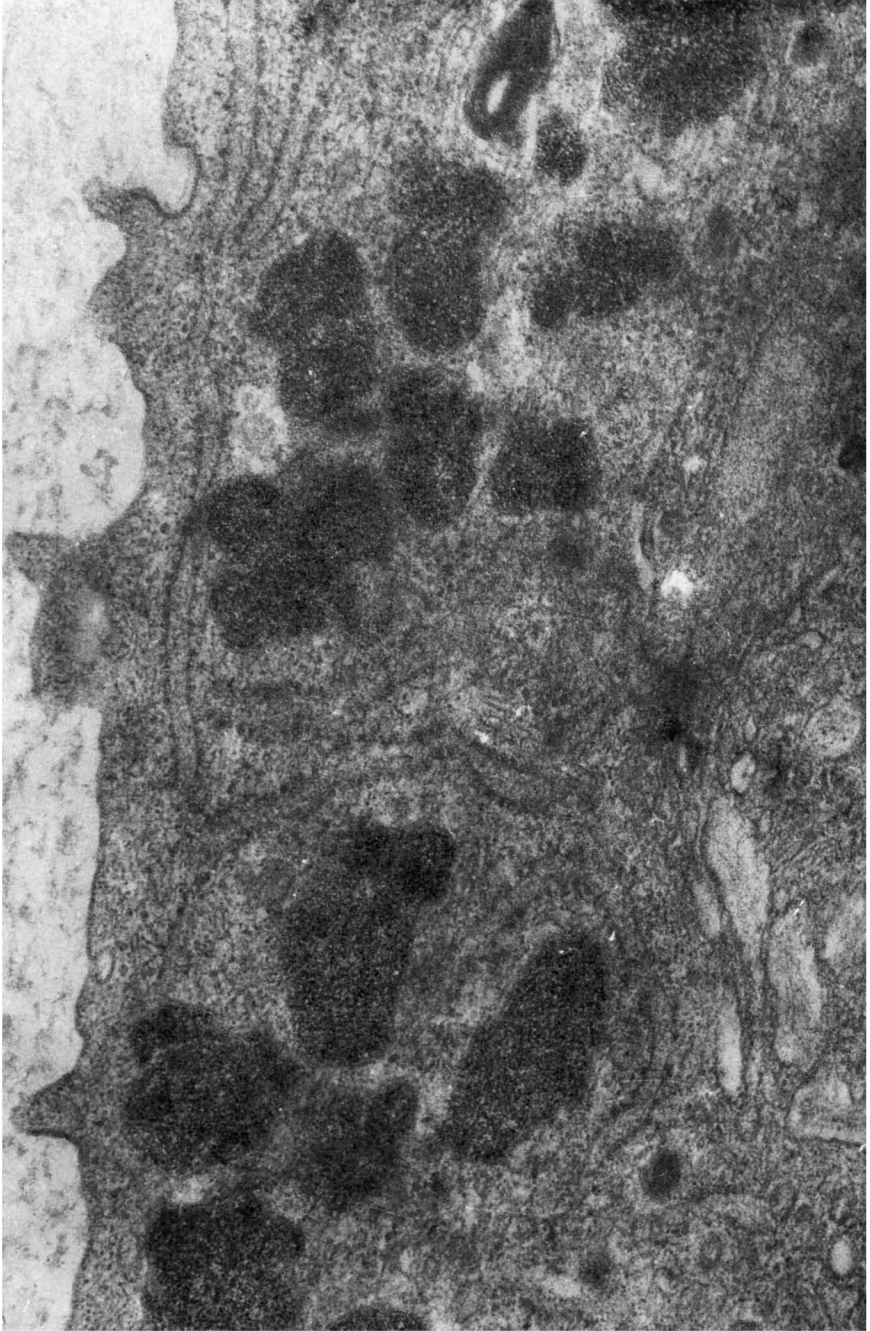


Fig. 11. — 200.000 X: Cartilago de conejo tras 12 semanas de hemartros reiterado. Condrocito de la capa superficial. Se observan numerosos siderosomas rodeados de un reticulo endoplásmico rugoso dilatado. No se detectan cambios degenerativos en la célula.

un hemartros agudo. Estos corpúsculos tienen las mismas características que los descritos por RICHTER (1957) en la hemosiderosis, a los que designó con el término de «siderosomas». Según los hallazgos de GHADIALLY estos siderosomas pueden encontrarse en el condrocito en forma solitaria o en acúmulos, estos últimos formados por la conglomeración de siderosomas solitarios.

La presencia de siderosomas como los descritos por GHADIALLY (1969) en el conejo fueron posteriormente vistos en el cartílago articular de la artropatía hemofílica por HOUGH (1973), DUTHIE (1977) y el mismo GHADIALLY (1975). En nuestra serie I hemos observado en el cartílago articular de la rodilla sometida a hemartros, siderosomas con las mismas características estructurales que los descritos por estos autores.

Cuando GHADIALLY describió los siderosomas en 1969, identificó los granos electrodensos como depósitos de hierro, basándose en el tamaño y densidad de estos. Posteriormente, en 1975 con microanálisis con rayos X demostró que estos gránulos están formados por hierro y fósforo en una proporción que oscila de 9/1 a 37/1; y sugiere dos posibilidades de compuestos férricos presentes en el interior de los siderosomas, el hidróxido férrico y el fosfato férrico, y que parte del fósforo no se encuentra combinado con el hierro sino en forma de fosfolípidos que quedan dispersos en el siderosoma.

La forma de penetración del hierro en el siderosoma es un hecho al parecer claro a nivel de la membrana sinovial. Actualmente se considera a los siderosomas como lisosomas en los que la hemosiderina y sus derivados es digerida y degradada en sus compuestos de hierro. Asimismo se consideran los depósitos de mielina, que con frecuencia quedan incluidos en los siderosomas, como restos de la membrana del eri-

trocito. La capacidad de fagocitar los eritrocitos por parte de los sinoviocitos, bien demostrado por GHADIALLY (1969), explica fácilmente este fenómeno de degradación de la hemosiderina. Sin embargo, es difícil de determinar el origen del siderosoma en el condrocito. La posibilidad de que el condrocito sea capaz de fagocitar los eritrocitos o los restos de hemosiderina no ha sido confirmado por ningún autor ni parece posible por las características estructurales del condrocito. Lo que sí es evidente en los trabajos de GHADIALLY (1969, 1975 y 1976), DUTHIE (1977) y en el nuestro, es la presencia de abundantes siderosomas en el citoplasma de los condrocitos superficiales y que disminuyen progresivamente conforme nos vamos aproximando a los estratos más profundos del cartílago articular; este hecho hace suponer que la hemosiderina penetra en el cartílago articular por un mecanismo de difusión, pero ello llevaría consigo la presencia de depósitos férricos en la matriz cartilaginosa y en los trabajos de GHADIALLY y en los nuestros no se ha podido poner de manifiesto. Sólo HOUGH (1976) lo ha conseguido en uno de los 7 casos estudiados por medio de microanálisis con rayos X.

Además de los gránulos de hierro del interior de los siderosomas, es posible encontrar otros con las mismas características, libres en el citoplasma (GHADIALLY, 1975). El significado de estos gránulos dispersos por el citoplasma podría interpretarse como un estadio previo a la formación de los siderosomas, por degradación de la hemosiderina, quedando como residuos estas pequeñas partículas de hierro que posteriormente se agruparían formando los siderosomas; pero más satisfactoria es la idea de que estos gránulos aparecerían libres en el citoplasma por ruptura de la membrana del siderosoma, y a la vez liberarían enzimas hidrolíticas capaces de degradar las proteínas celulares (GHADIA-

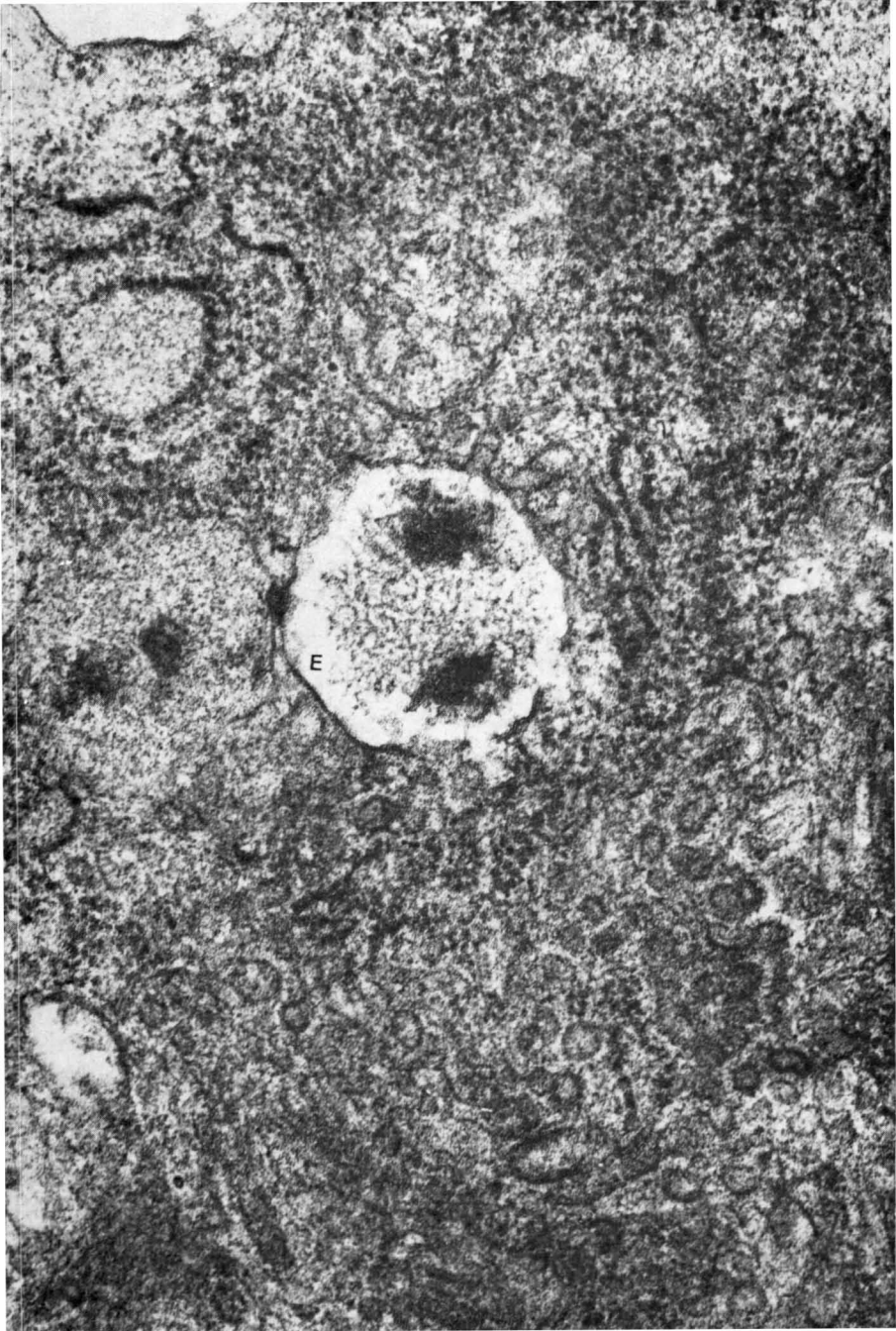


FIG. 12.—400.000 X: Cartilago articular de conejo tras 9 semanas de hemartros reiterado. Condrocito de la capa intermedia. En el centro de la imagen se observa un siderosoma con zonas de solución de continuidad de su membrana, a través de las cuales hay fuga de los corpúsculos de hierro.

LLY, 1969). En nuestra primera serie experimental no hemos podido observar imágenes claras de gránulos de hierro libres en el citoplasma, pero sí que hemos observado siderosomas en distinto grado evolutivo y en algunos de ellos, los más avanzados, da la impresión de que la membrana está rota y deja salir algunos gránulos (fig. 12).

GHADIALLY (1969, 1975) y DUTHIE (1977) señalan la íntima relación que existe entre los depósitos de hemosiderina en forma de siderosomas y los cambios a nivel celular. Esta observación ha llevado a una nueva vía de investigación actual, dirigida al estudio del mecanismo por el cual el depósito férrico sería capaz de desencadenar la lesión del cartílago articular en la artropatía hemofílica. En nuestra serie experimental, inyectando sangre en la rodilla de conejo inmaduro, hemos conseguido un abundante depósito de hierro en los condrocitos pero sin encontrar repercusión en la microestructura celular ni en la matriz pericelular como han encontrado GHADIALLY (1975) y DUTHIE (1977), lo que nos hace suponer que tres meses de experiencia son insuficientes para que se produzcan lesiones celulares importantes o irreversibles.

### Conclusiones

La inyección reiterada de sangre autóloga en la rodilla del conejo inmaduro durante un período de tiempo máximo de tres meses no es suficiente para producir alteraciones estructurales en el cartílago articular detectables con microscopía óptica y electrónica y estudio de la metacromasia. No es pues tampoco en nuestras manos un método para producir las lesiones anatomopatológicas conocidas como típicas de la artropatía hemofílica.

Si bien la inyección única o reiterada

de sangre autóloga en la rodilla del conejo inmaduro origina el depósito de hierro en el condrocito, bajo la forma de siderosomas únicamente detectables con microscopía electrónica, estos no parecen producir alteraciones estructurales en el condrocito en el tiempo de experimentación de tres meses.

Como la presencia de depósitos de hierro es mucho más intensa en la capa superficial del cartílago que en la capa intermedia y radiada, y es prácticamente nula en la capa de cartílago calcificado, hay que pensar que la penetración del hierro en el condrocito se realiza por difusión desde la cavidad articular.

En cuanto a la inyección reiterada de sangre autóloga en la rodilla del conejo inmaduro provoca en los primeros días una hiperplasia sinovial caracterizada por:

- Aumento del número y tamaño de los *villis*.

- Aumento del número de células de la capa íntima, con predominio de las células B.

- Proliferación vascular e infiltrado leucocitario de la capa subintimal.

- Proliferación fibroblástica de la capa subsinovial.

A partir de una semana después de hemartros reiterados domina la proliferación fibroblástica de la capa subsinovial y subintimal, los *villis* se aplanan y se hacen menos numerosos y aparecen múltiples macrófagos con contenido férrico visibles a microscopía óptica con la tinción de Perls para el hierro. El estudio con microscopía electrónica revela que estos depósitos férricos corresponden a «siderosomas» con las mismas características que los vistos en el condrocito.

A partir de las cuatro semanas de hemartros crónicos la proliferación fibroblástica afecta a todo el espesor de la membrana sinovial y los depósitos de hierro son abundantísimos.



Cuando el animal era sacrificado después de más de cuatro días sin provocarle hemartros, la membrana sinovial y cápsula articular formaban una sola capa de tejido fibroso.

### BIBLIOGRAFIA

- ARGÜELLES, F.; GARCÍA-PENALVA, A.; GOMAR-SANCHO, F., y GASCÓ, J. (1976): Estudio sperimentale degli effecti della radiazione gamma nella cartilagine articolare del coniglio. *Min. Ort.*, 27, 1.
- ARGÜELLES, F.; GOMAR-SANCHO, F.; GARCÍA-PENALVA, A. y ESQUERDO, J. (1977): Irradiation lesions of the growth plate in rabbits. *J. Bone Jt. Surgery.*, 59-B, 85.
- ARNOLD, W. D. y HILGARTNER, M. W. (1977): Haemophilic arthropaty. Current concepts of pathogenesis management. *J. Bone Jt. Surgery.*, 59-A, 288.
- BAEZA, V. (1968): Estudio de 21 casos de hemofilia y su incidencia osteoarticular. *Rev. Esp. Cir. Ost.*, 15.
- BAEZA, V. y ESQUERDO, J. (1970): Hemartrosis experimental. *Rev. Esp. Cir. Ost.*, 11.
- BALL, J.; CHAPMAN, J. A., y MURDEN, K. D. (1964): The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intraarticular injection of iron dextran. *J. Cell. Biol.*, 22, 351.
- BARCELÓ, P.; BERMÚDEZ, M. J., y MAYOR, J. J. (1964): A propósito de dos casos de artropatía hemofílica. *Rev. Esp. Reum. y Enf. Osteo.*, 10, 444.
- BARNETT, C. H.; COCHRANE, W., y PALFREY, A. J. (1963): Age changes in articular cartilage of rabbits. *Ann. Rheum. Dis.*, 22, 389.
- BASCON (1939): Citado por VILASECA (1951).
- BOLDERO, J. L. y KEMP, H. S. (1966): The early bone and joint changes in haemophilia an similar blood dyscrasias. *Brit. Rad.*, 39, 172.
- BOYLE, J. T.; TABACHNICK, F. E., y GRANDA, J. L. (1972): The chemostatic effect of cathesine-D (abstract). *Arthrit. and Rheumat.*, 15, 431.
- BRIGHTON, C. T. M.; BIGLEY, E. C. Jr, y SMOLENSKI, B. I. (1970): Iron induced arthritis in immature rabbits. *Arthrit. and Rheumat.*, 13, 849.
- CASTOR, C. W. (1960): The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthrit. and Rheumat.*, 3, 140.
- CHRISMAN, O. D.; SOUTHWICH, W. O., y FESSEL, J. M. (1962): Plasmin and articular catilage. *Yale J. Biol. Med.*, 344, 524.
- CLARKE, J. C. (1972): Articular cartilage. A review and scanning electron microscope study. *J. Bone Jt. Surgery.*, 53-B, 732.
- COLLINS, D. H. (1951): Haemosiderosis and haemochromatrosis of synovial tissues. *J. Bone Jt. Surgery*, 33-B, 436.
- CRELIN, E. S. y SOUTHWICH, W. O. (1964): Changes induced by sustained pressure in the knee joint articular cartilage of adult rabbits. *Arthrit. and Rheumat.*, 149, 113.
- CROIZANT, P.; RENOL, L.; FAUREGLY, J.; THOYVEREZ, L. P., y BELLEVILLINI, J. (1965): Hemofilia In A. Laffont. *Encyclopedies medico-chirurgicale.*, Paris, Edithions Thecniques. pp. 13.022-A 10.
- CURTISS, P. H. y KLEIN, L. (1963): Destruction of articular cartilage in septic arthritis. *J. Bone Jt. Surgery.*, 45-A, 797.
- CURTISS, P. H. y KLEIN, L. (1965): Destruction of articular cartilage in septic arthritis. II in vivo studies. *J. Bone Jt. Surgery*, 47-A, 1.595.
- DE PALMA, A. F. y COTLER, J. M. (1956): Hemophilic arthropaty. *Archives Surgery*, 72, 247.
- DE PALMA, A. F. (1967): Haemophilic arthropaty. *Clin. Orthop.*, 52, 145.
- DESHAYES, P.; FIGUET, H.; ADRIÁN, P., y CHEDEVILLE, J. C. (1967): Les hemarthroses de la maladie de Willebrand. A propos de deux observations. *Rev. Rheum.*, 34, 631.
- DESHAYES, P. (1970): Arthropaties hemophiliques, in A. Laffont. *Encyclopedies medico-chirurgicale.*, Paris, Edithions Thecniques. pp. 14.280-A 10.
- DUTHIE, R. B.; MATTHEWS, J. M.; RIZZA, C. R., y STEEL, W. M. (1972): *The management of musculo-skeletal problems in the haemophilias*, 1 th ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications.
- DUTHIE, R. B. y STEIN, H. (1977): Ultrastructural changes in microprobe analysis of haemophilic joint tissues. *J. Bone Jt. Surgery*, 59-B, 118.
- ESPINOS, J. M. y GIL, V. (1962): Artropatía hemofílica (estudio de 8 casos). *Rev. Cli. Esp.*, 86, 162.
- FRANCESCHINI, P. (1928): La funzione emocateretica della membrana sinoviale in corso di emartro. *Clin. Organi de Movimento*, 13, 142.
- GARDNER, D. L. (1960): The experimental production of arthritis. A review. *Ann. Rheum. Dis.*, 19, 297.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1966): Ultrastructure of rabbit synovial membrane. *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 318.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1969): *Ultrastructure of synovial joints in health and disease*. 1 th edition. London. Butterworks.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1967): Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis in the rabbit. *Ann. Rheum. Dis.*, 26, 117.



- GHADIALLY, F. N. y YOUNG, N. K. (1976): Ultrastructure of the haemophilic synovial membrane and electron probe X-ray analysis. *J. Path.*, 120, 201.
- GHORMLEY, R. K. y LLEG, R. S. (1948): Bone and joint changes in haemophilia. *J. Bone Jt. Surgery*, 30-A, 587.
- GOMAR-GUARNER, F. (1973): *Patología quirúrgica osteoarticular*. 1.<sup>a</sup> edición, Valencia. Editorial Saber.
- GUICCIARDI, E. y LITTLE, K. (1967): Some observations on the effects of blood and a fibrinolytic enzymes on articular cartilage in the rabbit. *J. Bone Jt. Surgery*, 49-B, 342.
- HANDELSMAN, M. (1975): Pathological changes in the juvenile haemophilic knee. *Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chirurgie*, 13, 243.
- HARRIS, E. D. Jr., EVANSO, J. M.; DIBONA, D. R., y KRANE, S. M. (1970): Collagenase and rheumatoid arthritis. *Arthrit. and Rheumat.*, 13, 84.
- HILGARTNER, M. W.; ARNOLD, W. D., y GRANDA, J. L. (1972): Acid phosphatase levels in synovial tissue and fluid in patients with haemophilia (abstract). In *proceeding of the fourteenth international congress of hematology*. Sao Paulo.
- HILGARTNER, M. W. (1973): *Pathogenesis of joints changes in haemophilia*. Washington. Edited by Newton Mc. Collangh, M. D. Published by National Academy of Sciences of Washington.
- HIYEDA, K. (1939): The cause of Kaschin Beck's disease. *Jap. Med. Sci.*, 4, 91.
- HOAGLUND, F. T. (1967): Experimental hemarthrosis. The response of canine knees to injections of autologous blood. *J. Bone Jt. Surgery*, 49-A, 285.
- HODGE, J. A. y MCKIBBIN, B. (1969): The nutrition of mature and immature rabbits. *J. Bone Jt. Surgery*, 51-B, 140.
- HORKY, D.; BOLDECH, L., y HORN, V. (1974): Ultrastructure of the synovial membrane and articular cartilage in haemophilia in transmission and scanning electron microscope. *Folia Morph.*, 22, 330.
- HOUGH, A. J.; BANFIELD, W. y SOKOLOFF, L. (1976): Cartilage in haemophilic arthropathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100, 91.
- JORDAN, H. (1958): *Haemophilic arthropathies*. 1<sup>th</sup> edition Springfield. Charles C. Thomas publisher.
- KEY, J. A. (1929): The ravtions of joints to mild irritants. *J. Bone Jt. Surgery*, XI, 705.
- KONIG, F. (1892): Die gelenkerkran kungen bi blutern mit besonderer berücksichtigung der diagnose. *Klin. Vorträge N. F. Nr. XXXVI Chir.*, 11, 233.
- LACK, H. C. y ROGERS, H. J. (1958): Action of plasmin on cartilage. *Nature*, 182, 948.
- LEVENE, A. (1957): The response to injury of rat synovial membrane. *J. Path. Bact.*, 73, 87.
- LUSCOMBE, M. (1963): Acid phosphatase and catheptic activity in rheumatic synovial tissue. *Nature*, 197, 1.010.
- MARTÍNEZ, A.; ARGÜELLES, F.; CERVERA, J., y GOMAR-SANCHO, F. (1977): Sites of sulfatation in the chondrocytes of the articular cartilage of the rabbit. *Virchows Arch. B cell. Path.*, 23, 53.
- MUIRDEN, D. (1968): An electron microscope study of the uptake of ferritin by the synovial membrane. *Arthr. Rheum. Dis.*, 29, 38.
- NEISH, W. J. P. (1968): Citado por GHADIALLY (1969).
- PATEL, M. R. (1972): Arthrodesis in hemophilia. *Clin. Orthop.*, 1972, 168.
- RALIS, Z. A. y RALIS, M. (1975): A simple method for demonstration of osteoid in paraffin sections. *Med. Lab. Tec.*, 32, 202.
- RALIS, Z. A. y RALIS, M. (1976): Phosphotungstic acid-ironhaematoxylin staining method for osteoid, boundary bone and bone components in paraffin sections. *Microscopica acta*, 78, 407.
- REINEKE, F. y WOWIL, J. (1929): Citado por VILASECA (1951).
- RICHTER, G. W. (1957): A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy. *J. Exp. Med.*, 106, 203.
- RIGAL, W. M. (1961): Citado por DUTHIE (1972):
- RISSE, J. C. (1973): Treatment by aspiration of 66 acute hemarthrosis of knees in hemophilias. *Arch. Fr. Ped.*, 30, 413.
- ROBINSON, H. J. y GRANDA, J. L. (1974): Prostaglandins in synovial inflammatory disease. *Surg. Forum.*, 25, 476.
- RODNAN, G. P. (1959): Some observation on experimental hemarthrosis and the pathogenesis of haemophilic arthritis. *Lab. Invest.*, 8, 1.278.
- ROSS, S. (1973): Orthopaedic aspects of hemophilia. *Instructional Coorse Lectures. Vol. XXIII*, 28.
- ROY, S. y GHADIALLY, F. N. (1966): Pathology of experimental hemarthrosis. *Ann. Rheum.*, 26, 402.
- ROY, S. y GHADIALLY, F. N. (1967): Ultrastructure of synovial membrane in human hemarthrosis. *J. Bone Jt. Surgery*, 49-A, 1.636.
- ROY, S. (1968): Ultrastructure of articular cartilage in experimental hemarthrosis. *Arch. Path.*, 86, 69.
- SALTER, R. B. y FIELD, P. (1960): The effects of continuous compression on living articular cartilage. An experimental investigation. *J. Bone Jt. Surgery*, 42-A, 31.

- SCAPINELLI, R. (1968): Studies on the vasculature of the human knee joint. *Acta Anat.*, 70, 305.
- SCHUMACHER, H. R. Jr. (1964): Haemochromatosis and arthritis. *Arthrit. and Rheumat.*, 7, 41.
- SCHUMACHER, H. R. Jr. (1969): The microvasculature of the synovial membrane of the monkey: ultrastructural studies. *Arthr. and Rheumat.*, 12, 387.
- SMILLE, I. S. (1962): *Traumatic synovitis and haemarthrosis in injuries of knee joint*, 3 th edition, London. Livingstone.
- SOEUR, R. (1949): The synovial membrane of the knee in pathological conditions. *J. Bone Jt. Surgery*, 31-A, 317-340.
- SOKOLOFF, L. (1975): Biochemical and physiological aspects of degenerative joint diseases with special reference to hemophilic arthropaty. *Ann. New York Acad. Sciences*, 240, 285.
- SOTO-HALL, R.; JOHNSON, L. H.; JOHNSON, R. A. (1964): Variations in the intraarticular pressure of the hip joint in injury and disease. A probable factor in avascular necrosis. *J. Bone Jt. Surgery*, 46-A, 509.
- STORTI, E.; TRAZDIA, A.; TOSATTI, E.; DAVOLI, P. G. (1969): Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropaty. *Acta Haemat.*, 41, 193.
- STORTI, E.; MAGRINI, V.; ASCARI, E. (1971): Synovial fibrinolysis and haemophilic haemarthrosis. *Brit. Med. J.*, 4, 182.
- STORTI, E.; ASCARI, E.; MOLINARI, E.; GAMBA, G. (1972): Artropatia emofílica. *LVII Congresso della Società Italiana di Ortopedia e traumatologia*. Bologna, 2-3-4-5 Ottobre 1972.
- SURTER, E. R.; MAJNO, G. (1964): Ultrastructure of the joint capsule in the rat. Presence of two kinds of capillaries. *Nature*, 202, 920.
- SWANTON, M. C. (1957): *The pathology of hemarthrosis in hemophilia. Hemophilia and hemophiloid diseases*. 1 th edition, Krinkous. ed. Chacel Hil, the University of North Carolina Press.
- SWANTON, M. C. (1959): Hemophilic arthropaty in dog. *Lab. Invest.*, 8, 1269.
- TACHDJAN, M. O.; GRANA, L. (1968): Response of the hip joint to increased intraarticular hydrostatic pressure. *Cli. Orthop.*, 61, 199.
- THOMAS, L. (1956): Reversible collapse of rabbits ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone. *Jour. Exp. Med.*, 104, 245.
- TRUETA, J. (1968): *Studies of the development and decay of the human frame*. 1 th edition, London. Heinemann Medical Books LTD.
- VAN CREVELD, S.; HOEDEMAEKER, P. J.; KINGMA, M. J.; WAGENVOORT, C. A. (1971): Degeneration of joints in haemophiliacs under treatment by modern methods. *J. Bone Jt. Surgery*, 53-B, 296.
- VILASECA, T. M.; SABATER, R.; QUINTANA, R. (1951): Radiología de las alteraciones osteoarticulares en la hemofilia. *Rev. Esp. Reum. y Enf. Osteo.*, IV, 152.
- VOLKMAN (1968): Citado por Baeza (1968).
- VOLZ, R. G. (1966): The response of synovial tissues to recurrent hemarthrosis. *Clin. Orthop.*, 45, 127.
- WEISSMANN, G.; SPILBERG, I. (1968): Breakdown of cartilage proteinpolysacharide by lysosomes. *Arthrit. and Rheumat.*, 11, 163.
- WEISSMANN, G.; SPILBERG, I.; KRAKAVER, K. (1969): Arthritis induced in rabbit by lysates of granulocytes lisosomas. *Arthrit. and Rheumat.*, 12, 103.
- WOLF, C. R.; MANKIN, H. J. (1965): The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage of rabbit knee joints. *J. Bone Jt. Surgery*, 47-A, 1.203.
- YOUNG, J. M.; HUDACEK, M. D. (1954): Experimental production of pigment villonodular synovitis in dogs. *Amr. J. Path.*, 30, 799.