

Condrocalcinosis Articular Familiar

Un ejemplo de patología regional chilena

DR. FERNANDO VALENZUELA RAVEST

Conferencia Sociedad Médica de Santiago dictada en 1995

La condrocalcinosis articular es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por depósitos de cristales de pirofosfato de calcio en los cartílagos y fibrocartílagos articulares, que se manifiesta por inflamación aguda o crónica de las articulaciones y que eventualmente puede llevar a la deformación y destrucción articular.

Hasta la década de los sesenta era prácticamente desconocida. Se encontraban dispersos en la literatura poco más de una treintena de casos, entre ellos uno chileno ⁽¹⁾.

Aparecieron entonces dos publicaciones semanales de Checoslovaquia, Zitnan y Sitaj, publican en 1963 un detallado estudio de 27 pacientes con condrocalcinosis articular, la mayoría de los cuales tenía compromiso de múltiples articulaciones. Veintiún pacientes pertenecían a cinco familias de origen húngaro y 22 eran nativos de una localidad (Piestany) ⁽²⁾. Esta publicación no sólo duplicó los casos hasta la fecha descritos, sino que agregó dos hechos no conocidos: la concentración de casos en ciertas familias y en una determinada localidad.

Por la misma época, Mc Carty y Hollander, en Filadelfia, al estudiar con luz polarizada los líquidos sinoviales de enfermos con ataque de gota, encontraron dos casos en que los cristales no correspondían a cristales de urato y los llamaron "Pseudo-gota" ⁽³⁾. Pronto hallaron otros y en todas las radiografías mostraban calcificación de los cartílagos articulares. El estudio cristalográfico mostró que los cristales eran de pirofosfato de calcio dihidrato ⁽⁴⁾.

Estas publicaciones estimularon el encuentro de nuevos casos, la mayoría esporádicos y oligoarticulares, otros asociados a una enfermedad metabólica (hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, hemocromatosis). La condrocalcinosis articular se clasificó en tres tipos: a) esporádica, la forma más frecuente, b) asociada a enfermedades metabólicas y c) familiar hereditaria, considerada una curiosidad clínica.

En noviembre de 1964 presentamos al Primer Congreso Chileno de Medicina Interna, cuatro casos estudiados en el Hospital San Juan de Dios. Dos esporádicos, oligoarticulares, y dos hermanos con compromiso articular familiar descritos en Chile. Dieron inicio a una investigación clínica que se ha prolongado a lo largo de tres décadas.

En el segundo quinquenio de los sesenta se publicaron los primeros resultados de estos estudios ⁽⁶⁻⁸⁾. (Se proyectan diapositivas que muestran la anatomía patológica, la radiología y las múltiples facetas clínicas de la condrocalcinosis).

Un incremento insospechado de nuestros casos se tuvo cuando el Dr. Antonio Reginato, becado del Departamento de Reumatología, se trasladó a Punta Arenas para cumplir su estada Posbeca. Allí encontró una cantidad sorprendente de casos, tanto que en la publicación de 1969 ⁽⁷⁾, de los 54 pacientes la mitad provenía de Magallanes. La desproporción es significativa si se toma en cuenta que la población de Magallanes en la época era aproximadamente de 90.000 habitantes y en el Área Occidente de Santiago, tributaria del Hospital San Juan de Dios, había 700.000 habitantes. Los enfermos de Magallanes eran oriundos de Chiloé y notoria era en ellos la mayor gravedad de la afección. Predominaban los casos poliarticulares y así en 1970 ⁽⁸⁾, de los 72 casos, que para entonces habíamos reunido, 35 tenían poliarticulares sólo de rodillas (forma esporádica) y 37 eran poliarticulares y de estos, 28 eran chilotes. Diecinueve de ellos agrupados en cinco familias. Los casos familiares tenían mayor número de articulaciones comprometidas y presentaban un cuadro más grave, con destrucción articulares que incluso llegaban a la anquilosis, hecho este no descrito en la literatura. Era un grupo similar al único otro gran grupo publicado, el de Piestany, proveniente el nuestro de una región aislada geográficamente y el checoslovaco de un aislado étnico (familias de origen húngaro asentadas en una región eslava).

El paso siguiente lógico era trasladarse al archipiélago

de Chiloé. En el verano de 1970 se efectuó el primero de varios viajes. Un equipo formado por clínicos, radiólogo, anatomopatólogo y auxiliar de laboratorio y enfermería, instaló su centro en la ciudad de Castro. Los resultados de estos estudios en terreno dieron lugar a varias publicaciones⁽⁹⁻¹¹⁾.

Un resumen de ellas es el siguiente:

Estudio poblacional. Se citó por radio (principal medio de comunicación en las islas) a personas que se considerarían afectas de reumatismo. Concurrieron 208, de las cuales 177 presentaban alguna forma de afección reumática y de ellas 16 sufrían de Condrocálcinosis articular, prevalencia de 9%, que contrasta con el 1% encontrado en Antofagasta en búsqueda dirigida⁽¹²⁾, y el 0,2% en el área Sur de Santiago⁽¹³⁾. Al examinar consanguíneos de estos 16 casos aparecieron 11 casos más.

La encuesta alimentaria cualitativa y el estudio migracional no proporcionaron información de importancia.

El estudio bioquímico mostró normalidad de los niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas y ácido úrico. Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas en el sobrenadante del estudio articular (9 casos) no mostró diferencias de significación comparado con los controles (24 líquidos de otras afecciones articulares). En 15 líquidos se determinaron los niveles de pirofosfatos. Los valores variaron entre 3, 4 y 18 μmol /pirofosfato, con una media de 9,31 + 5,92, valores similares a los encontrados en artrosis y en Condrocálcinosis no familiar⁽¹⁴⁾. Los niveles de pirofosfato en el plasma (35 pacientes) fueron similares a los controles (12 normales).

El estudio familiar fue efectuado en 12 familias con 57 miembros afectados. Se proyectan los árboles genealógicos de algunas de estas familias y de ellos cabe destacar: compromiso igual de ambos sexos, transmisión por el padre o por la madre, predominio de la forma oligoarticular en las más viejas y de la poliarticular en las más jóvenes; no se encontró en menores de 15 años. Llamó la atención la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos. Se proyecta el árbol genealógico de tres familias que en el comienzo aparecían no relacionadas, porque el estudio de las generaciones anteriores, efectuada en los libros parroquiales de matrimonio y bautizos y en libros genealógicos de familias de Chiloé mostró que estaban relacionados por múltiples matrimonios consanguíneos y compartían antecesores comunes que desde España y Portugal se establecían en Nueva Galicia (Chiloé) en el siglo XVI. La herencia aparece como autosómica recesiva.

Un estudio antropológico simple que incluyó pelo y color de ojos; búsqueda de mesio giroversión y forma de pala de los incisivos superiores (común en el indígena chileno) y de los grupos sanguíneos (sistema ABO, MNS, Rh y Subgrupos, Kell) efectuado en 52 pacientes y 33 consanguíneos reveló rasgos genéticos caucásicos con escasa mezcla indígena.

El estudio de los antígenos HLA (12 HLA-A y 15 HLA-B efectuado en 47 pacientes, 110 chilotos sanos y 100 dadores de sangre de Chile continental, no mostró diferencias significativas.

Chiloé fue colonizado muy al comienzo de la Conquista en el siglo XVI. Dependía del Virreinato del Perú y la presencia española se mantuvo allí hasta 1826. Vivió aislado durante centurias. Creemos que la importante endogamia que este aislamiento generó ha sido determinante de la persistencia en su población de este gen mutante de origen ibérico, ha hecho que la prevalencia y gravedad de la Condrocálcinosis articular familiar en el archipiélago de Chiloé, sea la más alta hasta ahora encontrada en el mundo.

Estimulados por este estudio; médicos españoles comenzaron a buscar la Condrocálcinosis articular en las regiones de origen de los Conquistadores que colonizaron Nueva Galicia. En 1979 se publica el hallazgo por primera vez de Condrocálcinosis familiar en España; 17 casos que pertenecían a cinco familias, estudiados en la región cantábrica (provincia de Santander). El cuadro clínico estaba caracterizado por predominio femenino, comienzo tardío de los síntomas, manifestaciones artríticas leves y de pocas articulaciones⁽¹⁵⁾.

Hasta 1982 se habían publicado el siguiente número de familias y de individuos afectados de Condrocálcinosis articular familiar:⁽¹⁶⁾ (Tabla).

El Dr. Reginato ha continuado el estudio hasta la fecha y viaja periódicamente desde USA, a Chiloé o Punta Arenas, para reexaminar a los pacientes, conocer su evolución y la historia natural de la enfermedad. Ha tomado muestras de piel de pacientes y consanguíneos para cultivo de fibroblastos, en los cuales con técnicas de biología molecular, espera capturar el gen que al parecer mutó en la península ibérica antes de la colonización del Nuevo Mundo. Ha estudiado otras nueve familias, las que sumadas a las 12 anteriores hacen un total de 21 familias con 160 casos. De su publicación última, en *Revue du Rhumatism* en mayo de este año⁽¹⁷⁾, se proyecta un cuadro.

País	Familias	Individuos afectados
Checoslovaquia (Piestany)	5	24
Chile (Chiloé)	12	57
España (Santander)	5	15
Francia	5	34
Suecia	3	34
U.S.A.	2	5
México-americano	1	24
Alemania	1	4
Holanda	1	22

En él puede observarse que se han encontrado familias con Condrocálcinosis en países en que no había sido descrita con anterioridad (Inglaterra, cinco familias; Italia, tres familias; Suiza, Israel y Japón uno cada uno y, recientemente, Tunisia tres) y que se ha incrementado el número en Checoslovaquia y en España. El total de casos de Condrocálcinosis familiar publicados hasta 1995 asciende a 510. Ciento sesenta, (casi un tercio), son nativos de Chiloé, si a ellos sumamos los españoles, se llega a 284 casos, o sea el 56%. La herencia en la población de Chiloé aparece como autosómica recesiva y también lo ha sido en las familias españolas en que se ha logrado determinar. En el 44% restante, disperso por el mundo y con una mayor prevalencia en Europa continental, la herencia ha sido descrita como autosómica dominante.

La investigación de la cual hemos dado cuenta, ha contribuido al conocimiento de la Condrocálcinosis articular familiar que la Medicina tiene actualmente, ha estimulado a investigarla en otros países y ha dado cumplimiento a la ley orgánica que en 1842 fundó la Universidad de Chile, la que estatuye en su artículo 10 que la Facultad de Medicina "además de velar sobre el cultivo y adelantamiento de las ciencias médicas se dedicará especialmente al estudio de las enfermedades endémicas de Chile".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Losada ML, Cox FL, Romban ET, Silva LR. Múltiple articular calcinosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:454-6.
2. Zitnan D, Staj S. Chondrocalcinosis articularis. *Ann Rheum Dis* 1963; 22:142-7.
3. Mc Carty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty sinovial fluid. *Ann Int Med* 1961; 54:452-60.
4. Mc Carty DJ, Kohn NN, Faires JS. The significance of calcium pyrophosphate crystals in sinovial fluid of arthritis patients: the "pseudogout" síndrome. *Ann Int Med* 1963; 56:711-3.
5. Jalil J, Valenzuela F, Lackington C. Una nueva etiología de artritis de importancia creciente 1964, Primeras Jornadas Anuales de Medicina Interna, Santiago, Nov, 11-4.
6. Valenzuela F, Reginato A, Ponce H, Jalil J. Las múltiples facetas clínicas de la Condrocálcinosis. IV Congreso Panamericano de Reumatología, Ciudad de México. *Excerpta Med* 1967; 143:112-5.
7. Reginato A, Valenzuela F, Martínez V, Passano G, Daza S. Condrocálcinosos articularis. *Rev Med Chile* 1969; 97:421-32.
8. Reginato A, Valenzuela F, Martínez V, Passano G. Polyarticular and Familial Chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum* 1970; 13:197-213.
9. Reginato A, Hollander JL, Martínez V, Valenzuela F, Schiapacasse V, Covarrubias E, Jacobelli S, Arinovich R, Silcox D, Ruíz F. Familial chondrocalcinosis in the Chiloe Islands, Chile. *Ann Rheum Dis* 1975; 34:260-8.
10. Reginato A, Schumacher HR, Martínez VA. Arthritis Rheum. The articular cartilage in Familial Chondrocalcinosis light y electron in study.
11. Reginato A, Schiapacasse V, Zmijewski CM, Schumacher HR, Fuentes C, Galdamez M. HLA antigens in chondrocalcinosis and ankylosing chondrocalcinosis *Arthritis Reum* 1979; 22:928-32.
12. Carvallo A, Aste LS, Navarrete AB. Búsqueda de Condrocálcinosis articular en Antofagasta. *Bol Soc Chil Rheum* 1970; 8:43.
13. Lackington C, Avino C, Carrasco M. Incidencia relativa de las enfermedades reumáticas. Análisis de 1.442 casos. *Rev Med Chile* 1972; 100:564-71.
14. Silcox DC, Mc Carty DJ. Measurement of inorganic pyrophosphate in biological fluid. Elevated levels in some patients with osteoarthritis, pseudogout, acromegaly and uremia. *J Clin Invest* 1976; 52:1863.
15. Rodríguez Valverde V, Tinture T, Zúñiga M, Pena J, González A. Familial chondrocalcinosis. Prevalence in Northern Sapin and clinical features in five pedigrees. *Arthritis Rheum* 1979; 88:471-8.
16. Bjelle A, Edvinson U, Hagstam A. Pyrophosphate arthropathy in two swedish families. *Arthritis Rheum* 1982; 25:66-74.
17. Reginato AJ, Reginato AM, Fernández Dapica MP, Ramachadura A. Familial calcium pyrophosphate crystal disease or calcium pyrophosphate gout. *Rev du Reum (English Ed)* 1995; 62:376-91.