

¿Es el ligamento redondo de la cadera un vestigio? Análisis inmunohistoquímico de la inervación del ligamento redondo de la cadera.

J.M. GÓMEZ ALBARRACIN ¹, A. PALMEIRO URRIACH ², A. MESADO VIVES ¹, C. ESTEBAN TUDELA ¹, Z. HERNÁNDEZ ROJAS ³.

¹ SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN. ² SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN. ³ MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA. CAP TEMPLE TORTOSA.

Resumen. Estudios del ligamento redondo de la cadera desde el siglo XIX lo han considerado un vestigio en el adulto, otros recientes sugieren su participación en la nocicepción y propiocepción de la cadera, el propósito de este estudio es demostrar la presencia de tejido nervioso en el ligamento redondo por inmunohistoquímica. Entre julio 2016 y febrero 2017 se realizó exéresis del ligamento redondo de 10 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular por diversas razones. Posteriormente se evaluaron histológicamente e inmunohistoquímicamente. Las muestras estaban compuestas de una capa sinovial de células cuboidales, subyacente a ésta se observó tejido conectivo compuesto por fibras de colágeno y una capa grasa circundante, terminaciones nerviosas estaban presentes en todos los especímenes. No se debe considerar el ligamento redondo como vestigio. Nuestro estudio encontró terminaciones nerviosas en los 10 especímenes (100%). Nuestros hallazgos sugieren la implicación de este en la nocicepción y propiocepción.

Is the hip round ligament a vestige? Immunohistochemical analysis of the innervation of the round ligament of the hip.

Summary. Studies of the round hip ligament since the 19th century have been considered a vestige in the adult, others recent suggest its participation in nociception and proprioception of the hip. The purpose of this study is to demonstrate the presence of nervous tissue in the round ligament by immunohistochemistry. Between July 2016 and February 2017, round ligament excision of 10 patients undergoing joint replacement surgery was performed for several reasons. Subsequently they were evaluated histologically and immunohistochemically. Samples were composed of a synovial layer of cuboidal cells, underlying connective tissue composed of collagen fibers and a surrounding fat layer, nerve endings were present in all specimens. The round ligament should not be considered as a vestige. Our study found nerve endings in the 10 specimens (100%). Our findings suggest its implication in nociception and proprioception.

Correspondencia:

José Miguel Gómez Albarracín
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital General Universitario de Castellón.
Carrer Joan Miró, 5. Escalera 3. Piso 1. Puerta 4.
43500 Tortosa, España.
Correo electrónico: docjosemiguel@gmail.com

Introducción

Los ligamentos esqueléticos se definen como bandas densas de tejido colágeno (fibras) que cruzan una articulación y luego se anclan al hueso en cada extremo. Varían en tamaño, forma, orientación y ubicación. Los ligamentos a menudo tienen una capa que se superpone

llamada “*epiligamento*” o capa epifascicular que cubre su superficie, es macroscópicamente indistinguible del ligamento real y se caracteriza por ser más vascularizada y presentar mayor cantidad de nervios sensoriales y propioceptivos, estos nervios viajan muy cerca de los vasos sanguíneos y se concentran en su mayoría cerca de las inserciones óseas del ligamento¹.

Los estudios sobre la función del ligamento redondo de la cadera (LRC) han sido descritos desde el siglo XIX. Sin embargo, poco se sabe sobre su función normal. En el adulto se ha considerado como una estructura vestigial².

Los avances en la artroscopia de la cadera han renovado el interés de los cirujanos en el ligamento re-

ondo (*Ligamentum Teres*). Ahora se reconoce como una fuente potencial significativa de dolor y síntomas mecánicos que surgen de la articulación de la cadera^{3,4}. Existe una alta prevalencia de este tipo de lesiones en las caderas que se someten a tratamiento artroscópico por cualquier otra causa, llegando en algunas series a ser del 51%. Aunque no todas estas lesiones son sintomáticas, en el grupo de caderas con desgarros del LRC se encuentran peores puntuaciones preoperatorias en las escalas funcionales, así como lesiones labrales o condrales más extensas⁵. Las lesiones del LRC han sido citadas como la tercera causa más común de dolor de cadera en atletas⁶.

Se ha reconocido la participación del ligamento redondo en la estabilidad de la cadera, las lesiones de dicho ligamento incrementan el rango de movilidad articular en abducción-aducción⁷.

Estudios en animales y humanos han hallado terminaciones nerviosas (TN) libres y mecanorreceptores en los ligamentos de la rodilla (ligamento cruzado anterior)^{8,9}, los ligamentos radiocarpianos¹⁰ y los ligamentos del tobillo^{11, 12}, asociando así su participación en la nocicepción y propiocepción.

En las últimas dos décadas ha crecido el interés en el estudio del LRC, pero, aun así, son pocos los trabajos publicados que describen la microestructura nerviosa de este ligamento y que asocian la presencia de tejido nervioso con funciones de nocicepción y propiocepción¹³⁻¹⁶.

El propósito de este estudio es la observación histológica e inmunohistoquímica del tejido nervioso en el LRC y su distribución, esperamos que nuestros hallazgos permitan comprender mejor las funciones del LRC a través de su microestructura.

Material y métodos

Entre los meses de julio 2016 y febrero 2017 se realizó disección intraoperatoria directa y exéresis del ligamento redondo de 10 pacientes con una media de edad de 65,8 años (47-75) sometidos a cirugía de reemplazo de la articulación de la cadera por diversas razones (Tabla I).

Las muestras fueron fijadas en formol al 10% y embebidas en parafina. Posteriormente se evaluaron histológica e inmunohistoquímicamente, se realizaron cortes de 5 micras para hematoxilina-eosina para estudio morfológico y de 3 micras para inmunohistoquímica.

Los marcadores para inmunohistoquímica fueron s-100 Roche Ventana clon (4c4.9) prediluido 5ml (~10 microgramos/ml), 32 minutos de incubación y contratinción de 16 minutos. El otro marcador es el GFAP anticuerpo monoclonal (ep672Y) (2,23 microgramos/ml). Para ambos casos se utilizó el kit de detección *ul-traview dab*.

Decidimos tener en cuenta los haces nerviosos de 5 o más células, para evitar falsos positivos por artefactos

o tinciones cruzadas con otras células y se consideraron las TN halladas en el tejido conectivo y en el epiligamento.

Se utilizó el Test de Student para datos independientes, para comparar las medias de TN libres entre la capa de tejido conectivo o fascicular y la capa epifascicular. Los datos fueron analizados utilizando el Programa R para Windows (versión 1.0.143).

Este trabajo se realizó siguiendo los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki (junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asociación Médica Mundial, y sus posteriores revisiones.

Tabla I. Distribución de los casos por edad, sexo, lado afectado y diagnóstico.

Caso	Edad	Sexo	Lado	Diagnóstico
1	60	M	D	Coxartrosis grado III Tonnis
2	66	F	I	Fractura subcapital Garden IV
3	67	F	D	Fractura Subcapital Garden I (CutOut DHS)
4	47	M	D	Necrosis Avascular Estadio IV A Steinberg
5	69	F	I	Fractura subcapital Garden IV
6	73	M	I	Fractura subcapital Garden I
7	75	M	I	Coxartrosis grado III Tonnis
8	67	F	D	Fractura subcapital Garden III
9	69	M	D	Fractura subcapital Garden IV
10	65	F	I	Fractura subcapital Garden IV

*M: Masculino F: Femenino ** D: Derecho. I: Izquierdo.

Resultados

El LRC está cubierto por una capa sinovial de células cuboidales (hiperplásica en nuestras muestras), subyacente a ésta se observaron dos capas:

1. Capa de tejido conectivo (capa fascicular): la más profunda, compuesto por fibras de "colágeno densamente empaquetadas con haces nerviosos en una media de 0,38 terminaciones nerviosas (TN)/mm² (0-1,6 TN/mm²) (Fig. 1).

2. Capa circundante con abundante tejido adiposo (epiligamento o capa epifascicular): más vascularizada que la de fibras de colágeno con 0,73 (TN)/mm² (0- 1,6 TN/mm²) (Fig. 2).

Se compararon las TN entre ambas capas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas $p=0.1648$ con Intervalo de Confianza de 95% (-0.86-0.15).

TN estaban presentes en todos los especímenes. Así como vasos sanguíneos intercalados (pequeñas arterias, venas, arteriolas y vénulas). Hubo muestras que

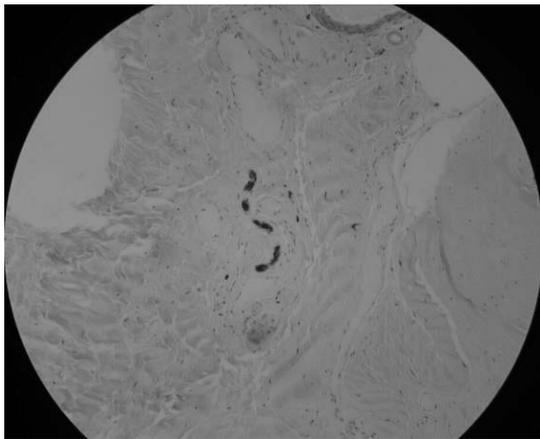


Figura 1. Porción central del LCR analizado inmunohistoquímicamente que muestra presencia de una TN libre. Se pueden observar colágeno a su alrededor, 20x.

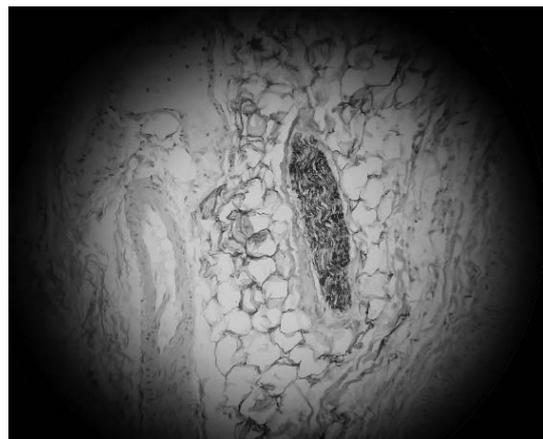


Figura 2. Análisis inmunohistoquímico que muestra la presencia de una TN libre en la zona del epiligamento del LCR. Se pueden observar células adiposas a su alrededor, 20x.

mostraron características de infiltración inflamatoria crónica, cambios mixoides, necrosis y/o fibrosis (Tabla II).

Tabla II. Distribución de casos por diagnóstico y número de terminaciones nerviosas libres.

Caso	Diagnóstico	Presencia de terminaciones nerviosas (TN)
1	Coxartrosis grado III Tonnis	C*:0,86TN/mm ² G*: 0 TN/mm ²
2	Fractura subcapital Garden IV	C: 0,3 TN/mm ² G: 0,57TN/mm ²
3	Fractura subcapital Garden I (CutOut DHS)	C: 0TN/mm ² G: 1 TN/mm ²
4	Necrosis avascular Estadio IV A Steinberg	C: 0,5TN/mm ² G: 0,66TN/mm ²
5	Fractura subcapital Garden IV	C: 0,16 TN/mm ² G: 1,6TN/mm ²
6	Fractura subcapital Garden I	C: 0TN/mm ² G: 0,79TN/mm ²
7	Coxartrosis grado III Tonnis	C: 0,11TN/mm ² G: 0,86TN/mm ²
8	Fractura subcapital Garden III	C: 0,33TN/mm ² G: 0,25TN/mm ²
9	Fractura subcapital Garden IV	C: 1,6TN/mm ² G: 0/TN/mm ²
10	Fractura subcapital Garden IV	C: 0TN/mm ² G: 1,65TN/mm ²

*C: Tejido Conectivo. G: Tejido Graso (Epiligamento).

Discusión

Los mecanorreceptores fueron inicialmente clasificados por su apariencia histológica^{8,11} y estudios posteriores tuvieron como objetivo relacionar la morfología con su electrofisiología^{17,18}.

Los mecanorreceptores de Tipo I, (Ruffini, Golgi-Mazzoni) suelen describirse como un corpúsculo globular u ovoide con cápsula delgada, son receptores de adaptación lenta con un umbral bajo, tienen actividad continua, incluso en reposo, y se ha postulado que proporcionan sentido postural al sistema nervioso central. En contraste con los mecanorreceptores Tipo II, (Pacini, Krause, Vater-Pacini) que se presentan como un corpúsculo cilíndrico o cónico con cápsula espesa y laminada, con adaptación dinámica rápida y presenta también umbral bajo, se piensa que transmiten señales al comienzo del movimiento articular. Los mecanorreceptores de tipo I y de tipo II se situaron principalmente en cápsulas articulares con muy pocos en ligamentos. Los mecanorreceptores tipo III, (Golgi, Golgi-Mazzoni) se describen como un corpúsculo fusiforme con cápsula delgada, adaptación dinámica lenta y umbral alto, se cree que funcionan como receptores de estiramiento, activados sólo cuando las articulaciones están en los extremos de su rango de movimiento. Los mecanorreceptores tipo IV, se describen como plexos o terminaciones nerviosas libres, con umbral alto y se piensa que son las responsables de la sensación nociceptiva, además de la actividad artroestática y artrocinética estarían implicados en la función reflexogénica^{8,11,13,17,18}.

El papel en la nocicepción y propiocepción del ligamento redondo en la cadera ha sido sugerido en estudios histológicos relativamente recientes donde se han descrito la presencia de terminaciones nerviosas libres (mecanorreceptores tipo IV) en el 66% y el 100% de especímenes frescos extraídos intraoperatoriamente^{13,14} y

otro en el que se ha correlacionado la microestructura del LRC con sus funciones postuladas¹⁵. Por lo tanto, además de sus funciones mecánicas y estructurales, la LRC puede estar implicado en la transmisión de señales aferentes somatosensoriales específicas a los sistemas de regulación espinal y cerebral¹³.

En nuestro trabajo demostramos la presencia de mecanorreceptores tipo IV en forma de terminaciones libres en 100% de los casos, lo cual sugiere fuertemente la implicación del ligamento redondo en la nocicepción y propiocepción de la cadera.

En 2013, Haversath¹⁶ y cols., utilizando inmunohistoquímica, confirmaron la presencia de inervación nociceptiva y propioceptiva del LRC (así como el labrum y la cápsula), ellos describieron que en el ligamento redondo las fibras nerviosas asociadas al dolor se encontraban cerca de los vasos sanguíneos localizados centralmente con una mayoría estadísticamente significativa comparada con la periferia del LRC, También consideraron la distribución nerviosa longitudinal de los ligamentos desde la inserción acetabular hasta el fémur y observaron una mayor concentración de marcadores asociados al dolor en el tercio medio (44% de todas las señales positivas), significativamente mayor que el área cercana a la inserción en el acetábulo (29%, $p=0,001$) y el área cercana a la inserción en el fémur (27%, $p<0,001$, ambas parejas de t-test de dos muestras), mientras que no hubo diferencias significativas entre las áreas cercanas a las inserciones óseas

($p= 0,53$). En contraste con estos hallazgos, estudios clásicos en seres humanos y animales de la histología e inmunohistoquímica de los ligamentos en otras articulaciones, han encontrado una mayor presencia de mecanorreceptores en la zona periférica de los ligamentos (epiligamento o zona epifascicular), así como en las zonas cercanas a las inserciones óseas (desde el punto de vista longitudinal)^{1,10,19, 20}.

En nuestro estudio hemos hallado mayor concentración de mecanorreceptores tipo IV en forma de terminaciones nerviosas libres en la zona epifascicular sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas comparada con la zona fascicular ($p=0.16$). Reconocemos que el pequeño número de muestras puede crear limitaciones en los resultados, pero creemos que las consistencias de la distribución podrían validarse si se estudian más ligamentos.

Existen menos de una decena de estudios publicados de este tipo a nivel mundial, por lo tanto, es obvio que se necesitan más trabajos para documentar la descripción de la microestructura del LRC, así como un estudio sustancial para determinar qué función específica desempeñan estas terminaciones nerviosas en el funcionamiento normal de la articulación. Estudios como este, pretenden una mejor comprensión de la fisiopatología y la biomecánica de la articulación de la cadera, se debe reconocer el daño del LRC como causa de dolor y no se debe considerar a dicho ligamento como un simple vestigio.

Bibliografía

1. Frank CB. Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4(2):199-201.
2. Bardakos N, Villar R N. The ligamentum teres of the adult hip. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:8-15.
3. Byrd JWT, Jones KS. Traumatic rupture of the ligamentum teres as a source of hip pain. *Arthroscopy* 2004; 20:385-91.
4. Gray A J, Villar R N. The ligamentum teres of the hip: an arthroscopic classification of its pathology. *Arthroscopy* 1997; 13:575-8.
5. Botsar IB, Martin DE, Stout CE, Domb BG. Tears of the ligamentum teres: prevalence in hip arthroscopy using 2 classification systems. *Am J Sports Med* 2011; 39:117-25.
6. Byrd JWT, Jones KS. Hip arthroscopy in athletes. *Clin Sports Med* 2001;20:749-61.
7. Demange MK, Kakuda CMS, Pereira CAM, Sakaki MH, Albuquerque RFM. Influence of the femoral head ligament on hip mechanical function. *Acta Orthop Bras* 2007; 15(4):187-90.
8. Freeman MA, Wyke B. The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat* 1967; 101:505-32.
9. Halata Z, Haus J. The ultrastructure of sensory nerve endings in human anterior cruciate ligament. *Anat Embryol (Berl)* 1989; 179:415-21.
10. Hagert E, Forsgren S, Ljung BO. Differences in the presence of mechanoreceptors and nerve structures between wrist ligaments may imply differential roles in wrist stabilization. *J Orthop Res* 2005; 23:757-63.
11. Freeman MA, Wyke B. The innervation of the ankle joint. An anatomical and histological study in the cat. *Acta Anat (Basel)*. 1967; 68:321-33.
12. Michelson J, Hutchins C. Mecanoreceptors in human ankle ligaments. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:219-24.
13. Leunig M, Beck M, Stauffer E, Hertel R, Ganz R. Free nerve endings in the ligamentum capitis femoris. *Acta Orthop Scand* 2000; 71:452-4.
14. Sarban S, Baba F, Kocabey Y, Cengiz M and Isikan U. Free nerve endings and morphological features of the ligamentum capitis femoris in developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop B* 2007; 16:351-6.
15. Dehao BW, Bing TK, Sir Young JL. Understanding the ligamentum teres of the hip: a histological study. *Acta Ortop Bras* 2015; 23(1):29-33.
16. Haversath M, Hanke J, Landgraeber S, Herten M, Zilkens C, Krauspe R y cols. The distribution of nociceptive innervation in the painful hip. *Bone Joint J* 2013; 95-B:770-6.
17. Wyke B. Articular neurology: a review. *Physiotherapy* 1972; 94-9.
18. Zimmy ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat* 1988; 182:16-32.
19. Lin YT, Berger RA, Berger EJ, Tomita K, Jew JY, Yang C y cols. Nerve endings of the wrist joint: a preliminary report of the dorsal radiocarpal ligament. *J Orthop Res* 2006; 24:1225-30.
20. Chowdhury P, Matyas JR, Frank CB. The “epiligament” of the rabbit medial collateral ligament: a quantitative morphological study. *Connect Tissue Res* 1991; 27:33-50.