

¿Existe correlación clínica o radiológica a la existencia de inflamación detectable histológicamente en el disco lumbar herniado? Resultados de una serie consecutiva de pacientes operados de hernia discal lumbar

Is there a clinical or radiological correlate to the histological evidence of an inflammatory infiltrate in the herniated disc? Results of a consecutive series of patients surgically treated of herniated lumbar disc

Munarriz P M, Laín A, Castaño-León A M, Martínez-Pérez R, Cepeda S, Paredes I, Lagares A

Servicio de Neurocirugía y Neuropatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Establecer la relevancia clínica de la presencia de infiltrados de células inflamatorias evidenciables histológicamente en muestras de hernias de disco lumbares operadas.

Material y método: Se obtuvieron muestras de discos lumbares de 50 pacientes operados de forma consecutiva durante el año 2012. Se recogieron los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes antes de la cirugía, el tiempo de evolución de los síntomas, así como la presencia de radiculopatía, déficits neurológicos y la exploración. Se estableció el carácter extruido o contenido de la hernia en RM. Se estableció la presencia y cuantía de celularidad condrocitaria como signo de degeneración discal.

Resultados: Aunque casi todas las muestras reflejaban proliferación condrocitaria, la presencia de infiltrados inflamatorios o neovascularización fue escasa. La presencia de inflamación se relacionó invariablemente con la formación de nuevos vasos en el disco, no relacionándose con ninguna variable clínica o radiológica.

Conclusión: No hay relación entre la presencia de infiltrados inflamatorios y los datos clínicos registrados. La presencia de infiltrados inflamatorios en el interior del disco herniado no tiene relación ni con la degeneración discal ni con la producción de clínica dolorosa.

Palabras clave:

Hernia discal lumbar, inflamación, histología, infiltrado inflamatorio.

Abstract

Objective: To establish the clinical relevance of the histological evidence of inflammatory cell infiltrates in surgical samples of operated lumbar disc hernia.

Material and method: Surgical samples, clinical, and epidemiological data were obtained from 50 patients consecutively operated on of lumbar disc herniation during 2012 were obtained. Also the MR appearance as extruded or contained hernia was recorded. All samples were processed using hematoxylin-eosin staining and different histological parameters were determined such as the presence and quantity of chondrocytes present in the disc as a sign of disc degeneration.

Results: Even though the majority of samples examined showed signs of disc degeneration, such as the presence of chondrocyte proliferation, the evidence of neovascularisation or inflammatory infiltrates was scarce. The presence of inflammatory infiltrates was invariably related to the presence of neovascularisation. However, the presence of inflammatory infiltrates was not related to any radiological or clinical variable.

Conclusion: There is no relation between the presence of inflammatory infiltrates and the clinical data registered. The presence of histological evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue is not related to disc degeneration or the presence of pain.

Key words:

Lumbar disc herniation, inflammation, histology, inflammatory infiltrates.

Correspondencia

A Lagares

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Crta Andalucía km 5,4, 28041 Madrid, España.

Introducción

El dolor radicular es una de las más frecuentes formas de dolor neuropático y es provocado por la compresión de una raíz en el canal espinal, debido a una hernia discal o a una raquiostenosis. El dolor radicular puede ser extremadamente debilitante para el paciente. Esta condición se caracteriza por la presencia de un dolor irradiado a lo largo del territorio del que depende dicha raíz espinal. Se calcula que en torno a un 1% de los adultos se ven afectados por dicha condición. La hernia discal, la causa más frecuente de radiculopatía, es el resultado de la degeneración del disco lumbar y de la presencia de una ruptura del anulus fibroso que permite su protrusión. La degeneración discal es un fenómeno normal con la edad y no siempre se asocia con dolor lumbar o radicular. De hecho, es un hallazgo frecuente en Resonancia Magnética (RM) o necropsia en hasta un 90% de los pacientes por encima de los 50 años.

El mecanismo por el cual la hernia discal produce radiculopatía es discutido. Se aceptan dos grandes mecanismos: el de la compresión mecánica y la reacción inflamatoria. Este último ha sido objeto de gran número de investigaciones, sobre todo en relación a la presencia o ausencia de reacción inflamatoria sobre el propio disco herniado [1-4].

Aunque hay algunas descripciones en la literatura sobre la existencia de infiltrados inflamatorios verificados en el análisis histológico de las hernias discales verificadas quirúrgicamente, la frecuencia del hallazgo ha sido sujeto de controversia. Algunos investigadores señalan que la presencia de una reacción inflamatoria en relación a la hernia discal es un factor de primer orden en el desarrollo de radiculopatía y dolor ciático [5]. Se podría especular que, como en otras reacciones inflamatorias, se produciría en un primer momento una infiltración del tejido herniado por neutrófilos, seguido en los momentos más crónicos por un infiltrado en el que predominarían los macrófagos.

En la mayor parte de los trabajos en los que se intenta establecer la presencia de un infiltrado inflamatorio en las biopsias discales, se describe un infiltrado celular compuesto por macrófagos y linfocitos T [4][6-9]. Esto es debido a que en la mayor parte de los casos, las hernias discales se operan en un momento crónico de su evolución. En el disco herniado las células inflamatorias migran a través de las paredes vasculares de vasos neoformados en el interior de la herniación y por ello probablemente la presencia de vasos podría ser sinónimo de la presencia de un componente inflamatorio.

Se pretende establecer la presencia de evidencia histológica de inflamación en una serie de pacientes operados de

hernia discal de forma consecutiva y ponerla en relación con los hallazgos radiológicos asociados con la degeneración discal y sus consecuencias sobre el cuerpo vertebral y la clínica de los pacientes.

Material y métodos

En este estudio prospectivo se incluyeron todos los pacientes operados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid de hernia discal lumbar en el año 2012. Todos los pacientes fueron operados por primera vez (no se incluyeron reintervenciones) de una hernia de disco monosegmentaria. El procedimiento quirúrgico estándar fue una discectomía convencional. Esta se realizó mediante flavectomía y hemilaminectomía y en un pequeño número de casos mediante laminectomía. La raíz nerviosa se encontró comprimida en todos los casos. Todos los pacientes fueron explorados previamente a la cirugía, registrándose tanto variables epidemiológicas como relacionadas con la exploración. Así, se registró el nivel de la herniación, la presencia o ausencia de déficits neurológicos tanto motores como sensitivos, la distribución del dolor, la afectación de reflejos y la presencia de dolor irradiado en la maniobra de Lassegue. La presencia de inflamación sistémica fue descartada mediante la velocidad de sedimentación y la fórmula leucocitaria en sangre periférica preoperatoria. Se registró también el tiempo de evolución de los síntomas hasta la cirugía.

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media de la serie fue de 47 años. Los pacientes fueron intervenidos tras un periodo medio de inicio de los síntomas de nueve meses (rango: 1 - 48 meses). La mayor parte de los pacientes fueron intervenidos de un disco lumbar en los niveles L5-S1 o L4-L5, presentando casi todos una radiculopatía clínica significativa cuando se realizó la intervención. La mayor parte de los pacientes presentaban signo de Lassegue preoperatorio. Un tercio de los pacientes presentaba un disco extruido radiológicamente.

Desde el punto de vista radiológico, todos los pacientes fueron estudiados mediante RM preoperatoria. Se estableció el carácter extruido, contenido o migrado del disco lumbar enfermo y al mismo tiempo se establecieron mediante dos observadores independientes los grados de degeneración discal radiológicos siguiendo la clasificación de Pfirmann y la afectación de los cuerpos vertebrales por alteraciones espondiloartrósicas siguiendo la clasificación de Modic.

Todos los especímenes de hernia discal extirpados fueron fijados en solución de paraformaldehído al 10% y se proce-

Tabla 1. Variables clínicas, radiológicas e histológicas en los 50 pacientes incluidos en la serie

Variables clínicas	
Edad (Media, DE)	47 (12)
Duración de la clínica(Media, DE)	9 (11)
Varones	26 (52%)
Nivel afectado	
L5-S1	18 (36%)
L4-L5	18 (36%)
Otro	14 (28%)
Radiculopatía	47 (94%)
Lassegue positivo	35 (70%)
Déficit motor	11 (22%)
Déficit sensitivo	16 (32%)
Reflejo afectado	14 (28%)
Variables radiológicas	
Disco extruido	18 (36%)
Disco contenido	32 (64%)
Presencia de cambios de Modic	4 (8%)
Variables histología	
Condrocitos agrupados	
+	21 (42%)
++	21 (42%)
+++	8 (16%)
Presencia de vasos	6 (17%)
Presencia de inflamación	4 (11%)

saron para hematoxilina eosina. Desde el punto de vista anatomopatológico se estudiaron diferentes parámetros, entre ellos: 1. La presencia y cuantía de celularidad en el

disco lumbar por la presencia de agregados de condrocitos, estableciéndose una gradación de su presencia en forma de agregados celulares; 2. La presencia de vasos neoformados en el interior del disco; 3. La presencia de infiltrados inflamatorios en las muestras de disco herniado.

Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo de la muestra y se establecieron correlaciones para los datos cuantitativos y test de Chi cuadrado para las variables cualitativas. Los análisis se realizaron mediante el *software* SPSS y se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

Resultados

Desde el punto de vista histológico se ordenaron los hallazgos según una clasificación semicuantitativa que pretendía establecer uno de los componentes asociados con la degeneración discal, esto es, la presencia de agregados celulares y la cuantía de sus componentes (Figura 1). Al mismo tiempo, se estableció la presencia o ausencia de inflamación (Figura 2) y la formación de vasos en el interior del disco (Figura 3).

Casi todos los pacientes presentaban algún tipo de signo relacionado con la degeneración discal, es decir, tanto la presencia de proliferación condrocitaria en el interior del disco como la presencia de degeneración mucoide o fisuras en el interior de la matriz discal. La mayor parte de los discos examinados presentaban agregados celulares prominentes. Sólo se constataron infiltrados inflamatorios en cuatro casos, siendo en su mayoría macrófagos las células formantes de dicho infiltrado. La presencia de infiltrado inflamatorio se relacionaba invariablemente con la presencia de neovascularización en el interior del disco.

No se pudo encontrar ninguna relación entre los hallazgos histológicos y las diferentes variables clínicas o radiológicas.

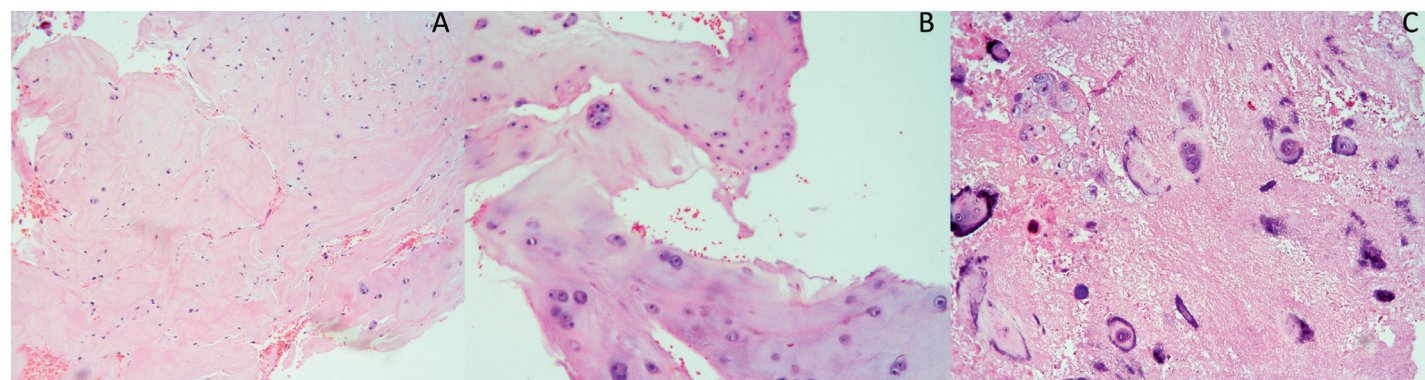


Fig. 1. Gradación de la proliferación celular en el disco lumbar degenerado desde la presencia de células aisladas (+) (A) acúmulos de condrocitos (++) (B) y presencia frecuente de acúmulos e inclusiones de calcio (+++) (C).

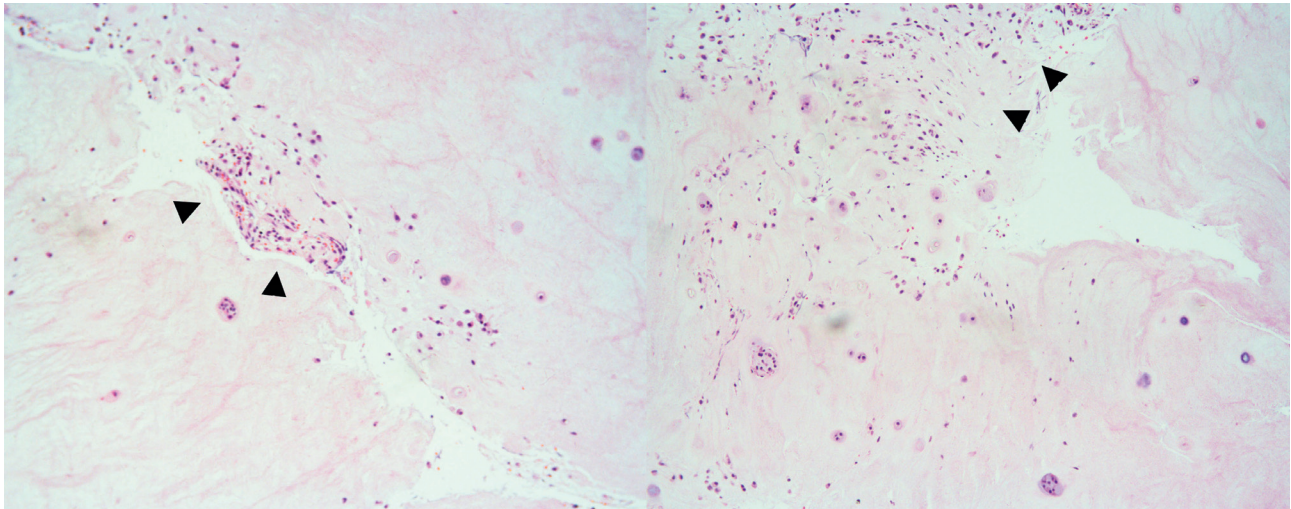


Fig. 2. Infiltración inflamatoria discal en muestras quirúrgicas de pacientes operados por hernias discales lumbares. La presencia de estos infiltrados puede ser aislada o dispersa en el disco.

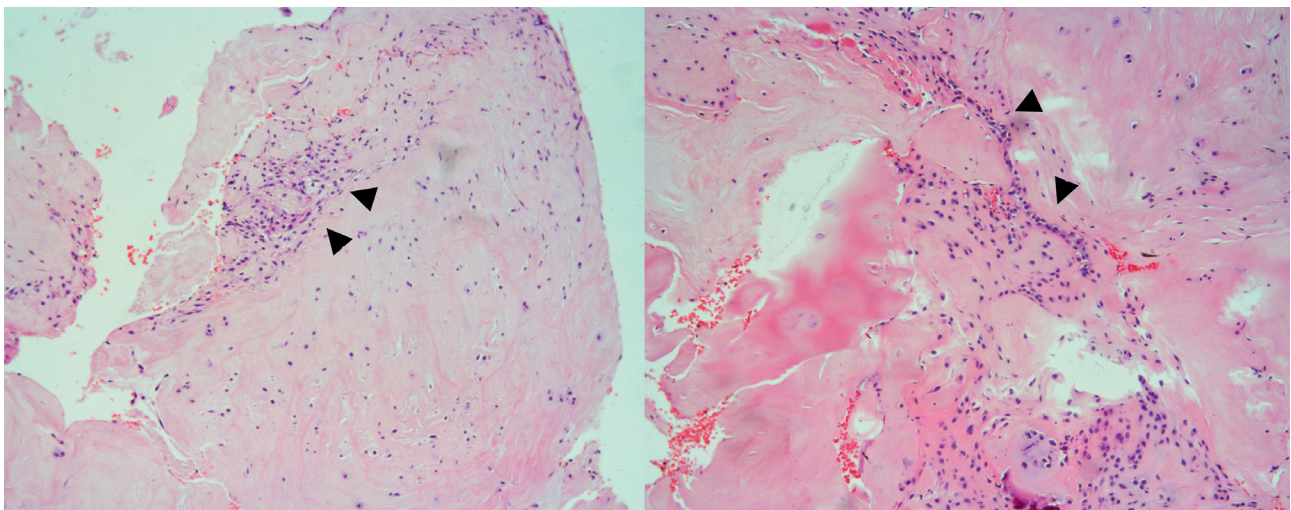


Fig. 3. Presencia de neovasos en el interior del disco en muestras quirúrgicas de pacientes operados por hernias discales. La presencia de infiltrado inflamatorio siempre se asocia a la presencia de neovascularización.

gicas estudiadas. La presencia de inflamación no se relacionó con la gravedad de la clínica (déficit motor o sensitivo) ni tampoco con el carácter extruido del disco operado.

Discusión

El mecanismo por el que la herniación discal produce dolor radicular ha sido objeto de estudio y discusión [2]. La compresión producida por el disco a la raíz dorsal ha sido identificada como una causa de los síntomas [10][11]. Sin embargo, no hay una correlación estricta entre el volumen de la hernia y la intensidad del dolor, y la correlación entre la resolución de la compresión y la resolución del dolor es también pobre [12]. Así pues, deben existir otros factores,

tales como los inflamatorios, que podrían ser responsables de la generación y el mantenimiento del dolor asociado a la compresión mecánica.

Mixter y Barr [13] sugirieron que el tejido del disco herniado en el canal ejercía un efecto de masa sobre la raíz, comprimiéndola y, por lo tanto, irritándola, y esta era la causa del dolor ciático. Aunque este concepto de distorsión mecánica es ampliamente aceptado, para muchos autores la distorsión mecánica por sí misma no explica de forma completa el dolor ciático y la radiculopatía. El hallazgo operatorio de la existencia de signos inflamatorios macroscópicos en la raíz comprimida por una hernia discal y la posible existencia de una reacción inflamatoria sobre el disco her-

niado llevaron a la noción de que la reacción inflamatoria podría determinar el dolor ciático.

Diferentes estudios han intentado demostrar la existencia de una reacción inflamatoria contra el propio disco herniado [1-9][11][14-17]. En la mayor parte de los casos se han realizado estudios sobre series no consecutivas de pacientes y de tipo retrospectivo. En dichos estudios la frecuencia de la presencia de reacción inflamatoria ha oscilado entre el 30% y el 64% de los casos. Se ha comprobado mediante inmunohistoquímica que la mayor parte de la celularidad inflamatoria correspondía a macrófagos (CD 68+) y que la presencia de linfocitos tanto B como T era anecdótica. Además, no se ha podido demostrar la asociación de la presencia de este infiltrado con ninguna característica clínica o radiológica asociada con la herniación.

Groenblad *et al* [18] con inmunohistoquímica estudiaron la presencia de células inflamatorias en 24 pacientes y establecieron relaciones entre la presencia de células inflamatorias y la presencia de clínica en el enfermo. Doita *et al.* [3] hallaron signos compatibles con tejido de granulación hasta en un 66% de pacientes con hernia discal de un total de 21 pacientes. No encontraron ninguna relación entre la duración de los síntomas y la presencia de estos cambios inflamatorios. Virri *et al.* [7], en una serie de 20 pacientes, encontraron infiltrados inflamatorios en el 55% de ellos, aunque sin que se demostrara relación con ninguna variable clínica ni duración de los síntomas. En un estudio mucho más amplio, Woertgen *et al.* [9] tampoco fueron capaces de detectar relación alguna entre la presencia de infiltrado inflamatorio y características clínicas de los pacientes o respuesta al tratamiento quirúrgico. En este estudio de 79 pacientes, solo encontraron que aquellos con ausencia de reacción inflamatoria asociada a la hernia discal tenían con mayor frecuencia paresia e hipoestesia, signos de una afectación radicular mayor en estos pacientes. Estos hallazgos vendrían a potenciar la hipótesis mecánica como causa de afectación radicular, más que el componente químico de este dolor.

La presencia predominante de macrófagos sugiere que los cambios inflamatorios que aparecen relacionados con el disco lumbar son en realidad un epifenómeno y son causados por una reacción de tipo cuerpo extraño, más que una respuesta inmunitaria frente al disco. Aunque se ha relacionado esta reacción con la desaparición en el tiempo de fragmentos de disco extruido, en nuestro trabajo no relacionamos este hallazgo con el tipo de herniación (extruido/contenido). Por otro lado, en algunos estudios se ha intentado correlacionar la presencia de captación de contraste con dicho infiltrado [2]. La captación de contraste es un hallazgo relacionado con la posterior desaparición

del disco lumbar mediante tratamiento conservador. Aunque algunos de los enfermos incluidos en este estudio fueron estudiados con RM lumbar con contraste, en ninguno de los pacientes en los que pudimos objetivar infiltrado inflamatorio se pudo comprobar dicha captación de contraste. Por otro lado, en nuestro trabajo existen muestras discales de muy diversos tiempos de evolución, desde el agudo (11 de los casos fueron operados en el primer mes tras el inicio de los síntomas) hasta el crónico. La aparición de infiltrado inflamatorio fue absolutamente independiente del tiempo de evolución, por lo que no se puede relacionar su presencia con la cronicidad del proceso desencadenado por la presencia de material discal herniado.

Es evidente que los cambios que aparecen en el disco herniado deben tenerse en cuenta a la hora de establecer qué mecanismos pueden estar presentes tanto en la degeneración discal como en la generación del dolor producido por el disco herniado. Boos *et al.* [19] han desarrollado un sistema semicuantitativo que permite clasificar las alteraciones histológicas que aparecen en el material discal. Esta clasificación se ha establecido en una cohorte *post-mortem* y se ha validado en una pequeña cohorte de pacientes operados. Una versión reducida de esta clasificación ha sido utilizada para establecer una relación entre el índice de masa corporal y la degeneración discal en una serie de muestras procedentes de pacientes operados[8]. Por tanto, parece que esta clasificación podría tener un papel a la hora de clasificar los hallazgos histológicos de los pacientes operados y correlacionarlos con la clínica que presentan. Uno de los factores que estudian es la densidad celular o proliferación condrocitaria, factor que también estudiamos nosotros en nuestro trabajo. El no haber encontrado una relación de este parámetro con las variables clínicas o radiológicas estudiadas puede ser debido al tamaño muestral utilizado. Por ello, es intención de los autores continuar con el estudio de las muestras discales procedentes de pacientes intervenidos para poder alcanzar conclusiones más firmes.

El estudio histológico de los discos intervenidos es realizado cada vez con menor frecuencia y existe una cierta carga en la literatura en contra de su realización al no ser coste efectivo. Sin embargo, consideramos que intentar establecer el grado de degeneración discal al mismo tiempo que valorar la presencia de inflamación o no es importante, dado que posiblemente pueda servir para establecer el grado de degeneración discal presente en otros discos del mismo paciente y pueda en el futuro servir de guía en el tratamiento biológico de los factores que predisponen a la degeneración discal o en la reparación de los mismos mediante terapias celulares.

La presencia de infiltrados inflamatorios histológicamente detectables es poco frecuente en las muestras quirúrgicas de pacientes operados de forma consecutiva. Por ello, podemos afirmar que la inflamación aguda sobre el disco lumbar no parece formar parte de los procesos de degeneración discal o tener un papel en la producción del dolor radicular. **I**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aydin MV, Sen O, Kayaselcuk F, Bolat F, Tufan K, Caner H, *et al.* Analysis and prevalence of inflammatory cells in subtypes of lumbar disc herniations under cyclooxygenase-2 inhibitor therapy. *Neurol Res* 2005; 27:609-12.
2. Cayi SR, Kocak A, Alkan A, Kirimlioglu H. Is there a clinical correlate to the histological and radiological evidence of inflammation in trans-ligamentous extruded and sequestered lumbar disc herniation? *Br J Neurosurg* 2004; 18:576-83.
3. Doita M, Kanatani T, Harada T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21:235-41.
4. Gronblad M, Virri J, Seitsalo S, Habtemariam A, Karaharju E. Inflammatory cells, motor weakness, and straight leg raising in transligamentous disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:2803-7.
5. Kawakami M, Tamaki T, Matsumoto T, Kuribayashi K, Takenaka T, Shinozaki M. Role of leukocytes in radicular pain secondary to herniated nucleus pulposus. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 376:268-77.
6. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Rueschoff J, Brawanski A. Is there a clinical correlate to the histologic evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue? *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:1197-200.
7. Virri J, Gronblad M, Seitsalo S, Habtemariam A, Kaapa E, Karaharju E. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:2311-5.
8. Weiler C, López-Ramos M, Mayer HM, Korge A, Siepe CJ, Wuertz K, *et al.* Histological analysis of surgical lumbar intervertebral disc tissue provides evidence for an association between disc degeneration and increased body mass index. *BMC Res Notes* 2011; 4:497.
9. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Influence of macrophage infiltration of herniated lumbar disc tissue on outcome after lumbar disc surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:871-5.
10. Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N, Hashizume H, Nishi H. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 351:241-51.
11. Hou SX, Tang JG, Chen HS, Chen J. Chronic inflammation and compression of the dorsal root contribute to sciatica induced by the intervertebral disc herniation in rats. *Pain* 2003; 105:255-64.
12. Peul WC, Brand R, Thomeer RT, Koes BW. Influence of gender and other prognostic factors on outcome of sciatica. *Pain* 2008; 138:180-91.
13. Mixer W, Barr J. Rupture of intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Eng J Med* 1934; 211:210-5.
14. Habtemariam A, Gronblad M, Virri J, Seitsalo S, Karaharju E. A comparative immunohistochemical study of inflammatory cells in acute-stage and chronic-stage disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:2159-65.
15. Hamamoto H, Miyamoto H, Doita M, Takada T, Nishida K, Kurosaka M. Capability of nondegenerated and degenerated discs in producing inflammatory agents with or without macrophage interaction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:161-7.
16. Kaapa E, Luoma K, Pitkaniemi J, Kerttula L, Gronblad M. Correlation of size and type of modic types 1 and 2 lesions with clinical symptoms: A descriptive study in a subgroup of patients with chronic low back pain on the basis of a university hospital patient sample. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:134-9.
17. Kawaguchi S, Yamashita T, Yokogushi K, Murakami T, Ohwada O, Sato N. Immunophenotypic analysis of the inflammatory infiltrates in herniated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:1209-14.
18. Gronblad M, Virri J, Tolonen J, Seitsalo S, Kaapa E, Kankare J, *et al.* A controlled immunohistochemical study of inflammatory cells in disc herniation tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19:2744-51.
19. Boos N, Rieder R, Schade V, Spratt KF, Semmer N, Aebi M. 1995 Volvo Award in clinical sciences. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, work perception, and psychosocial factors in identifying symptomatic disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20:2613-25.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.