

CASO CLÍNICO

Betatalasemia en un niño de una necrópolis del Imperio Nuevo (Luxor, Egipto). Estudio macroscópico y radiológico

Jesús Herrerin^{a,*}, Joaquim Baxarias^b, Elena Garcia-Guixé^b, Milton Núñez^c
y Rosa Dinarés^d

^aDepartamento de Antropología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^bLaboratori de Paleopatologia i Paleoantropologia, Museu d'Arqueologia de Catalunya, Barcelona, España

^cUniversidad de Oulu, Oulu, Finlandia

^dHospital General de Catalunya, Barcelona, España

Recibido el 6 de mayo de 2010; aceptado el 22 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Betatalasemia;
Cráneo en cepillo;
Egipto;
Hiperostosis porótica;
Cribra orbitalia

Resumen

Objetivo: Presentar un caso probable de betatalasemia en un cráneo de un niño egipcio de unos 3.000 años de antigüedad.

Material y métodos: En la zona de las tumbas de nobles tebanos, dentro de la antigua necrópolis de Tebas (Luxor, Egipto), se encontró un cráneo aislado semimomificado de un niño datado en el periodo del Imperio Nuevo (Dinastías 18-21; 1550-945 a.C.). Se realizó estudio macroscópico y radiográfico con un BV portátil de pulsera Philips.

Resultados: El cráneo muestra signos macroscópicos y radiológicos compatibles con un diagnóstico de betatalasemia. Los signos estimados como indicativos de la enfermedad son: una marcada hiperostosis porótica simétrica que afecta a ambos parietales de forma muy aparente, un crecimiento del diploe generalizado en toda la calota, la sinostosis de las suturas coronal y sagital y, sobre todo, una imagen radiográfica típica de cráneo en cepillo (*hair-on-end appearance*). Es de destacar que no se aprecia *cribra orbitalia* en ninguno de los dos techos orbitales.

Conclusiones: El área geográfica donde fue exhumado se encuentra en la zona endémica de alta frecuencia de talasemia, dentro de los países de la cuenca mediterránea. La edad a la muerte estimada para este niño (entre 6 y 8 años) coincide con la esperanza de vida de los individuos afectados por esta enfermedad cuando no se someten a una terapia de continuas transfusiones sanguíneas.

© 2010 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jherreri@olmo.pntic.mec.es (J. Herrerin López).

KEYWORDS

Beta-thalassemia;
Hair on end
appearance;
Egypt;
Porotic hiperostosis;
Cribrá orbitalia

Beta-thalassemia in a child from a New Empire necropolis (Luxor, Egypt). Macroscopical and radiographic study

Abstract

Objective: To present a probable case of beta-thalassemia found in the skull of an Egyptian child of about 3000 years of antiquity.

Material and methods: A partially mummified skull of a child was found in the area of the Theban nobles' tombs, inside the necropolis of Deir-El-Bahari (Luxor, Egypt). The skull is well preserved and was archaeologically ascribed to the 18th-21st Dynasties, c. 1550-945 years B.C. Macroscopical and radiographic study was done, using a BV portable pulsera from Philips.

Results: The skull shows macroscopical and radiographical features compatibles with the diagnostic of beta-thalassemia. The main pathological traits can be summarized as follows: important symmetrical porotic hyperostosis, affecting both parietals; generalized growth of the diploe all over the calvaria; premature synostosis of both the coronal and sagittal sutures; and, above all, a typical radiographical image with hair-on-end appearance. It is remarkable that *cribra orbitalia* was not observed in the orbital roofs.

Conclusions: The skull comes from a geographical region where the beta-thalassemia is endemic and presents high frequencies (countries around the Mediterranean area). The age at death was estimated around 6-8 years old, and it fits well with the life expectancy observed for this pathological condition in children without access to continuous blood transfusions.

© 2010 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Descripción del caso

Durante la campaña de 2009 del Proyecto Monthemhat en las tumbas de los nobles tebanos en la necrópolis de Luxor (Egipto), se descubrió un importante número de momias enterradas en un pozo de 4 × 4 m de apertura y más de 10 m de profundidad. Los individuos se encontraron mezclados con fragmentos de vasijas, restos de rocas, material utilizado en momificaciones e incluso algún animal momificado, que habían pertenecido a tumbas adyacentes al pozo. La cronología de este conjunto funerario fue determinada por diversas piezas de ajuar encontradas, y se situó en el Imperio Nuevo (Dinastías 18-21, 1550-945 a.C.). Estos individuos momificados se encontraban en un estado de conservación muy precario; la mayoría de ellos, fragmentados e incompletos. Entre estos restos recuperados, se localizó un cráneo aislado y parcialmente momificado de un niño, que es el motivo de este trabajo.

Descripción del cráneo

El cráneo se encontraba parcialmente momificado, ya que conservaba una parte importante de piel, por lo que no se pudo tomar medidas antropométricas sin incurrir en error. Además, la premura de tiempo, la gran cantidad de restos que tuvimos que analizar en pocos días y las condiciones de trabajo precarias no nos permitieron tomar datos antropológicos como nos hubiera gustado.

Norma anterior (fig. 1): presenta un abombamiento muy importante en la zona del frontal y de los parietales, con una frente más grande y ancha de lo normal y una altura del cráneo muy elevada.

Norma lateral: se aprecia con mayor claridad el abombamiento del frontal y su proyección hacia delante, lo que le



Figura 1 Vista anterior del cráneo.

da un aspecto que recuerda a cráneos infantiles con hidrocefalia. También se observa un crecimiento muy aparente de ambos parietales.



Figura 2 Vista superior del cráneo.

Norma superior (fig. 2): las suturas coronal y sagital han desaparecido (craneosinostosis secundaria).

Norma posterior: se aprecia un cráneo muy alto, con una proyección lateral muy pronunciada de ambas eminencias parietales; la anchura máxima del cráneo se sitúa en un plano muy elevado. La sutura lambda se mantiene en su totalidad.

Norma inferior: el occipital no se pudo estudiar completamente, ya que había restos momificados de piel desde el inion hasta el *foramen magnum*, incluyendo gran parte de los *pars lateralis*.

Forma del cráneo: es casi esferoide, la anchura máxima se sitúa en una posición muy posterior y muestra un estrechamiento muy patente a la altura de la sutura coronal (fig. 2) y de la sagital. Esto es debido a un fuerte incremento del dipleo, sobre todo en la zona de las eminencias parietales, que no pudo ser del mismo grado en las zonas suturales coronal y sagital debido a su cierre prematuro.

Determinación de la edad de muerte

A pesar de la pérdida del maxilar derecho y la mala conservación del izquierdo, se estimó la edad de muerte del individuo según la erupción dental reflejada en el hueso alveolar recuperado¹, aunque había perdido todas las piezas dentales post mórtem (fig. 1), y a la persistencia de la sincondrosis *intraoccipitalis* anterior, tal y como se aprecia en el cráneo en norma inferior. Esta sincondrosis comienza a fusionarse a los 3 o 4 años² y su completa fusión se produce entre los 5 y 7 años³. En este caso, todavía no se había producido su completa fusión, y quedan huellas aparentes de su presencia, sobre todo en el cóndilo derecho. Valorando ambos factores, la estimación de la edad de muerte de este niño se podría situar entre los 6 y 7 años.



Figura 3 Detalle de las lesiones observadas en ambos parietales.

Descripción de las lesiones

Se aprecian severas lesiones poróticas simétricas muy aparentes en ambos parietales (fig. 3), que se concentran en las zonas más laterales y posteriores, y que se proyectan hacia adelante, paralelas a la línea temporal, aunque alejadas de la sutura temporal debido al gran crecimiento en altura del cráneo. Estas lesiones poróticas son de tipo criboso, y se pueden observar regiones con una porosidad muy fina y de contorno redondeado (tipo B de Knip, en Baxarias et al⁴) y otras con lesiones en forma de surco (tipo D), mucho más profundas que las anteriores y situadas en las zonas de mayor afectación. El frontal también presenta signos poróticos, pero mucho más leves y más aislados (tipo A), sin llegar a mostrar el aspecto criboso de los parietales. Estos signos son de forma redondeada y se encuentran, sobre todo, en la zona más cercana a la sutura coronal. Es de anotar la ausencia de *cribra orbitalia* en ambos techos orbitales. No se aprecian signos poróticos en las zonas observables de la escama occipital, del foramen mágnum, ni de los parietales. También se consideran normales y sin huellas de afectación el esfenoides (*pterion*) y el zigomático y el maxilar izquierdos. Es de lamentar que no se recuperaran en su totalidad los huesos faciales, ya que las manifestaciones odontofaciales son raramente observadas en otras anemias, pero son muy claras en los afectados por talasemia y se consideran muy importantes para su diagnóstico⁵, sobre todo cuando vienen acompañadas de un gran crecimiento diploico en el neurocráneo.

Hay que tener en cuenta que la ampliación del espacio medular diploico en los niños afectados de talasemia es mayor alrededor de los centros de osificación y que, en el caso de los parietales, hay un centro de osificación⁶ o dos que se fusionan rápidamente en uno solo⁷, que se encuentra en el lugar de la futura eminencia parietal³, donde el crecimiento observado en este niño es mayor. Este angostamiento también se puede apreciar, aunque en menor medida, en la zona de la sutura metópica (fig. 2), donde el importante incremento en grosor de cada hemifrontal a partir de su centro de osificación³ no ha ocurrido con la misma intensi-



Figura 4 Radiografía anteroposterior del cráneo.

dad en esta zona metópica. Este ligero surco en el plano sagital del frontal permite apreciar con mayor claridad una ligera asimetría en el hipercrecimiento de las dos eminencias frontales, y aparece un crecimiento mayor, más apuntado, en el hemifrontal izquierdo (fig. 2), que causa una ligera plagiocefalia debida, muy posiblemente, al cierre prematuro de la sutura coronal de forma asimétrica en el tiempo, y al posterior crecimiento de los dos hemifrontales en grosor.

Hallazgos de imagen

El aparato de rayos X, BV portátil de pulsera Philips, se transportó al lugar de la excavación para hacer posible la toma de radiografías de los individuos exhumados en el pozo. Se realizaron radiografías del cráneo en plano frontal, lateral y axial (figs. 4-6).

Lo más destacable es la apariencia de cráneo en cepillo (*hair on end appearance*) que se observa en todos los planos radiográficos. Este rasgo se caracteriza por la presencia de unas densas estriaciones, muy patentes, que se dirigen en sentido radial y que atraviesan todo el ancho del diploe. Estas estriaciones están formadas por las trabéculas del diploe que no han desaparecido (el número de trabéculas se reduce mucho en estos casos) y que se ensanchan y colocan en este sentido radial⁸. Estos cambios generan la aparición, en los casos más severos como este, de estrías perpendiculares a la superficie craneal en forma de peine que crean esta apariencia de cráneo en cepillo⁹.

Se aprecia claramente que la tabla externa se encuentra erosionada e incluso ha quedado casi completamente destrozada en algunos sitios, mientras que la tabla interna,

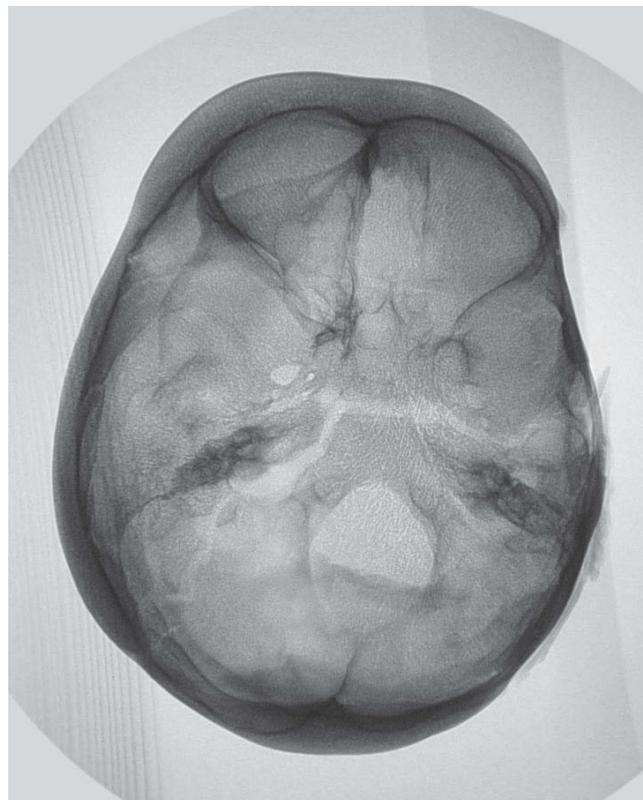


Figura 5 Radiografía axial del cráneo.

cuya destrucción comienza mucho más tarde y es siempre mucho más limitada que la de la externa⁸, se ha mantenido en este caso prácticamente intacta.

En todas las radiografías se puede observar un espectacular crecimiento del espacio diploico. Estos cambios en espesor del diploe suelen comenzar en la zona superior del frontal y se extienden por el resto del cráneo en menor o mayor medida según los requerimientos y la hipertrofia de la médula. En este caso, el ensanchamiento del diploe ha sido mucho más importante en el frontal (figs. 5 y 6) y en los parietales (figs. 4-6), y en mayor medida en la zona superior de los parietales que forman la bóveda craneana. El occipital y los temporales no presentan un ensanchamiento tan aparente (fig. 5).

Discusión

El estudio macroscópico del cráneo desveló una gran hiperostosis porótica (también denominada espongio hiperostosis u osteoporosis simétrica), que afectaba de una forma más aguda a ambos parietales y de forma más leve al frontal, sin signos de *cribra orbitalia*.

La hiperostosis porótica se identifica por la apariencia esponjosa y porosa de la bóveda craneal como resultado del engrosamiento del diploe, acompañado de un adelgazamiento de la lámina externa. Generalmente, afecta a la bóveda craneana, en especial el frontal, los parietales y el occipital, así como los techos orbitarios. En el estudio macroscópico, se identifica por pequeñas perforaciones que



Figura 6 Radiografía lateral del cráneo.

penetran la tabla externa y varían en tamaño y distribución. En el microscopio se aprecia un espacio intertrabecular amplio y alargado que penetra en la superficie ósea.

Esta expansión del diploe puede darse como respuesta a una hipertrofia de la médula (debido a una hiperfunción que requiere de un lugar más ancho donde albergarse, lo que se traduce en una ampliación muy aparente del tamaño del diploe) o a infecciones crónicas del cuero cabelludo, escorbuto o raquitismo¹⁰.

La hiperostosis porótica es un fenómeno muy conocido en el estudio de poblaciones del pasado y su etiología tradicionalmente se ha relacionado con estados anémicos, ya sean anemias hemolíticas hereditarias (como la talasemia o la *sicklemia*) o anemias adquiridas producidas por déficit de hierro (por hemorragias, menstruaciones, multiparidad, aporte nutricional deficiente, etc.). Las anemias adquiridas son más frecuentes que las genéticas.

No obstante, nosotros pensamos que su etiología debe estar relacionada solamente con las anemias que produzcan una hiperfunción de la médula ósea¹⁰, ya que la gran expansión del diploe y la porosidad que se observa están directamente relacionadas con unos valores muy altos de eritropoyesis como respuesta a la insuficiencia de hemoglobina^{11,12}. En el caso de los niños y adolescentes, la eritropoyesis se produce, sobre todo, en los huesos craneales y en las cavidades medulares de los huesos largos, mientras que en los adultos se localiza mayormente en vértebras, esternón, costillas y esqueleto axial¹³.

Con este mismo razonamiento, nosotros pensamos que no se puede achacar la aparición de hiperostosis porótica en niños a un déficit de hierro, aunque ha sido una de las causas que históricamente han propuesto los paleopatólogos para explicar su presencia en infantes. El hierro forma parte fundamental de la molécula de hemoglobina y un descenso en sus reservas puede producir una reducción en la producción de glóbulos rojos. Las vitaminas B₁₂ (Cianocoba-

lamina) y B₉ (ácido fólico) son fundamentales para completar una correcta eritropoyesis y su déficit es la causa más común de anemia megaloblástica¹⁰. Los niños nacen con una reserva de hierro que dura unos 6 meses y que sirve para compensar el déficit en el aporte de hierro de la leche materna¹⁴. Si el niño es alimentado con una dieta baja en hierro o que contiene elementos que interfieren en su absorción, como los fitatos¹⁵, puede producirse una anemia.

Con todo ello, podemos concluir que una dieta deficiente en hierro o en vitaminas B₁₂ y B₉ puede producir anemia por una eritropoyesis inferior a los requerimientos normales, pero, por esta misma razón, no puede generar una mayor eritropoyesis de lo normal, que es la causa de la hipertrofia de la médula y lo que produce los signos de hiperostosis porótica y de cráneo en cepillo. Por otro lado, estudios de pacientes actuales que presentan cambios en el diploe craneal y deficiencia de hierro relatan una frecuencia muy baja del fenómeno de cráneo en cepillo^{16,17}.

También consideramos como de gran interés la ausencia de *cribra orbitalia* en ambos techos orbitales, ya que no se observa ningún signo de actividad medular en esta zona, hecho muy significativo si se considera que la mayoría del cráneo estaba sufriendo un sobrecrecimiento medular para combatir la enfermedad. Tradicionalmente se ha relacionado la aparición de *cribra orbitalia* en los niños como un indicativo de estados anémicos, aunque actualmente muchos autores han puesto en duda esta relación⁴. Nosotros pensamos que un caso tan patente de hiperostosis porótica y de cráneo en cepillo como el de este niño, en el que no aparecen signos de *cribra orbitalia*, es una prueba más de la dudosa relación entre anemia y la aparición de porosis en los techos de las órbitas.

Los individuos con hemoglobinopatías, que se caracterizan por una eritropoyesis no efectiva, o con anemias hemolíticas son los que más frecuentemente desarrollan el fenómeno de cráneo en cepillo^{9,18}, aunque varias enfermedades pueden producir esta imagen radiográfica.

Por lo tanto, debemos realizar el diagnóstico diferencial con distintos grupos de enfermedades que también pueden producir esta imagen radiográfica. Aunque la frecuencia de casos con cráneo en cepillo es más elevada en la talasemia que en las demás enfermedades, por orden de aparición (de mayor a menor frecuencia, siempre después de las talasemias) tenemos que nombrar al grupo de anemias congénitas hemolíticas; en primer lugar, las anemias falciformes, la esferocitosis hereditaria y la eliptocitosis hereditaria. En segundo lugar, se encontrarían las enfermedades cardíacas cianóticas congénitas con policitemia secundaria. En tercer lugar, las leucemias y los linfomas. También la policitemia vera en niños, el mieloma múltiple y las metástasis, aunque este grupo con frecuencias mucho más bajas.

Vogt et al¹⁹ opinan que en casos con una tabla externa muy estrecha y casi invisible y con un crecimiento del diploe tan aparente como el de este niño, el cráneo en cepillo sería causa de un estado avanzado de anemia. Sin embargo, como suele ocurrir en muchas ocasiones en paleopatología, donde la información del individuo siempre es incompleta y, por supuesto, menor que en clínica, no hay unanimidad en este punto, ya que autores como Caffey²⁰ hacen hincapié en que no hay una correlación tan estrecha entre talasemia y esta apariencia radiográfica de pelos de punta en clínica

actual en niños de una edad similar a este caso, por lo que señala que “la afectación solamente del cráneo no es suficiente para asignar un diagnóstico de talasemia, y es necesario observar la afectación del resto del esqueleto poscranial”. En este caso, no es posible comprobar la afectación del resto del esqueleto ya que no fue recuperado.

Asimismo, la estimación de la edad a la muerte de este individuo también debe revisarse atendiendo a la enfermedad que sufrió. Hay que tener en cuenta que la edad ósea se retrasa un mínimo de 2 o 3 años con respecto a la edad cronológica en niños afectados por talasemia^{8,9,20} con lo que la edad a la muerte de este niño podría situarse en unos 7-8 años.

Por último, no conviene olvidar la situación geográfica donde fue encontrado este niño, en una zona endémica de alta frecuencia de talasemia, dentro de los países de la cuenca mediterránea. La talasemia también es conocida como la “anemia del Mediterráneo”. Aunque la primera descripción correspondió a Cooley et al²¹ en 1925 (de ahí que también se la denomine “anemia de Cooley”), fueron Whiple et al²² quienes asociaron esta enfermedad a la cuenca mediterránea, área a la cual creyeron que estaba restringida, y la denominaron por esa razón *thalassemia*, derivada de la palabra griega *thalassa*, que significa mar. Rucknagel²³, en su estudio sobre la distribución mundial de la talasemia, estima la prevalencia de betatalasemia en un 0,3% en la población indígena egipcia, mientras la frecuencia de alfatalasemia es del 0%.

Diagnóstico

La presencia de un importante crecimiento en volumen del diploe, generalizado en toda la bóveda craneal (especialmente frontal y parietales), la aparición de hiperostosis porótica simétrica y el aspecto radiográfico de cráneo en cepillo nos inducen a pensar en una anemia hemolítica como la causa del crecimiento hipertrófico de la médula ósea craneal, causante de la hiperostosis porótica, y descartar la anemia por deficiencia en hierro como el agente etiológico de estos cambios. Dentro de las anemias hemolíticas, teniendo en cuenta la edad de muerte del niño (entre 6 y 8 años) y el hipercrecimiento en grosor tan aparente del diploe craneal, consideramos una anemia de origen genético como la más probable. Y, por último, dentro del conjunto de anemias hemolíticas de origen genético, pensamos en la talasemia como el diagnóstico más plausible.

Diferenciar los diversos tipos de talasemia atendiendo exclusivamente a los cambios observados en el cráneo es prácticamente imposible, ya que los signos patológicos que producen en el esqueleto son muy similares. Sin embargo, si tenemos en cuenta los parámetros de edad de muerte y el lugar donde fue encontrado (cuenca mediterránea), nos decantamos hacia un diagnóstico probable de betatalasemia.

La edad de muerte se sitúa en el intervalo de supervivencia para los afectados por betatalasemia en la era anterior a las terapias basadas en periódicas transfusiones sanguíneas, ya desde la lactancia. Sin este tratamiento, los niños

afectados sufren infecciones frecuentes y tienen importantes problemas cardíacos, que suelen ser la causa principal de muerte dentro de los primeros 10 años de vida.

Bibliografía

- Schour I, Massler M. The development of the human dentition. *The Journal of the American Dental Association*. 1941;28:1153-60.
- Tillmann B, Lorenz R. The stress at the human atlanto-occipital joint. *Anatomy and Embryology*. 1978;153:269-77.
- Scheuer L, Black S. *Developmental Juvenile Osteology*. San Diego; Academic Press; 2000.
- Baxarias J, Herrerin J. *The handbook atlas of Paleopathology*. Zaragoza: Pórtico; 2008.
- Moseley JE. Hematologic disorders. En: Newton TH, Potts DG, editores. *Radiology of the skull and the brain*. St. Louis: CV Mosby; 1971. p. 697-715.
- Rambaud A, Renault C. *Origine et Développement des Os*. Paris: Librairie de F. Chamerot; 1864.
- Frazer JE. *The Anatomy of the Human Skeleton*. 4.ª ed. London: Churchill; 1948.
- Lagia A, Eliopoulos C, Manolis S. Thalassemia: macroscopic and radiological study of a case. *International Journal of Osteoarchaeology*. 2007;17:269-85.
- Caffey J. Cooley's anemia: A review of the roentgenographic findings in the skeleton: Hickey lecture. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuc Med*. 1957;78:381-91.
- Walker PL, Bathurst RR, Richman R, Gjerdrum T, Andrushko VA. The causes of porotic hyperostosis and cribra orbitalia: a reappraisal of the iron-deficiency-anemia hypothesis. *Am J Phys Anthropol*. 2009;139:109-25.
- Moseley JE. 1974. Skeletal changes in the anemias. *Seminars in Roentgenology*. 1974;9:169-84.
- Schultz M. Paleohistopathology of bone: A new approach to the study of ancient diseases. *Yearbook of Physical Anthropology*. 2001;44:106-47.
- Hoffbrand A, Lewis S. *Postgraduate haematology*. London: William Heinemann Medical Books; 1981.
- Cornero S, Puche R. Criba orbitalia (hiperostosis porótica) en una población prehistórica del Paraná medio. *Medicina (Buenos Aires)*. 2002;62:169-72.
- Baynes RD, Bothwell TH. Iron deficiency. *Annual Review of Nutrition*. 1990;10:133-48.
- Eng LI. Chronic iron deficiency anemia with bone changes resembling Cooley's anemia. *Acta Hematol*. 1958;19:263-8.
- Lanzkowsky P. Radiologic features of iron deficiency anemia. *Amer J Dis Child*. 1968;116:16-29.
- Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
- Vogt EC, Diamond LK. Congenital anemias, roentgenographically considered. *Am J Roentgenol Rad Ther*. 1930;23:625-7.
- Caffey J. The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias (erythroblastic anemia, sickle cell anemia and chronic hemolytic icterus). *Am J Roentgenol Rad Ther*. 1937;37:293-324.
- Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Transactions of the American Pediatric Society*. 1925;37:29-30.
- Whiple GH, Bradford WL. Mediterranean disease-thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley). *J Pediatrics*. 1935;9:279-311.
- Rucknagel DL. On the Geographical distribution and ethnic origin of thalassaemia. *N Z Med J*. 1966;65:826-32.