

Artículo de revisión

Endotelio y Escleroderma

Juan Carlos Londoño B.*

Mario Peña C.**

Humberto Lizarazo R.***

Antonio Iglesias-Gamarra****

La esclerosis sistémica o escleroderma es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, caracterizada por esclerosis y fibrosis de la piel con compromiso de órganos internos tales como riñón, corazón, aparato gastrointestinal. Un signo cardinal de la enfermedad es el compromiso vascular, caracterizado por disfunción principalmente a nivel de la microvasculatura y evidenciado por la presencia casi invariable de fenómeno de Raynaud (98% de los pacientes)³ que precede el desarrollo de las manifestaciones en el 70.0% de los casos.¹ Esto demuestra la alteración vascular como evento temprano en la progresión de la enfermedad.

En 1975, Campbell y LeRoy,² basados en cuidadosas observaciones histológicas y funcionales proponen la "hipótesis vascular" para explicar la patogénesis de la escleroderma. En esta, se considera la lesión y disfunción de la célula endotelial, como el evento central en la fisiopatología, produciendo un estado de isquemia crónica y desvascularización de los órganos comprometidos.

Desde la aparición de la hipótesis vascular, grandes avances se han hecho en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la célula endotelial y su eventual participación en la fisiopatología de muchas enfermedades. Se ha pasado entonces del concepto simplista de la membrana endotelial como una "barrera semipermeable" al concepto actual de un verdadero

sistema que participa activamente en la regulación y control del tono y permeabilidad vascular, de la hemostasia y trombosis, de la respuesta inmune a través de interacción con leucocitos y con diversas moléculas proinflamatorias.

Control del tono y permeabilidad vascular

Son ya clásicos los estudios de Furchgott y Zawadsky,³ en los cuales demostraron que la acetil-colina, para ejercer su efecto de relajación del músculo liso vascular, dependía de la presencia de células endoteliales intactas, deduciendo que existía un factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). Fue sólo hasta 1987 cuando Palmer y Moncada⁴ identificaron al óxido nítrico como el EDRF, el cual es sintetizado activamente por la célula endotelial a partir de L-Arginina.

Por medio de estudios con análogos de la L-Arginina, que inhiben la formación de EDRF, se demostró que el endotelio participa activamente en el control del flujo y la presión sanguínea a nivel de la microvasculatura, a través de la síntesis y liberación continua de óxido nítrico.⁵

Más recientemente Yanagisawa en 1988⁶ describió la Endotelina-1, péptido sintetizado y secretado por la célula endotelial, con potente acción vasoconstrictora que antagonizaba los efectos del óxido nítrico a nivel de la microvasculatura. Se deduce que cualquier alteración a nivel del balance de estas sustancias puede llevar a un estado de alteración del tono vascular, produciendo una vasoconstricción patológica. Además el endotelio participa activamente en el control de la permeabilidad vascular respondiendo en los procesos

Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios. Santa Fé de Bogotá, DC. Colombia. * Médico internista, Residente de Reumatología; ** Coordinador de la Unidad de Reumatología; *** Profesor Asociado, Unidad de Reumatología; **** Profesor Asistente, Unidad de Reumatología.

inflamatorios a mediadores tales como histamina y bradiquinina, mediante receptores de membrana,⁷ aumentando así la permeabilidad y permitiendo la salida de moléculas hacia el espacio extravascular. Actualmente se conoce que la interacción de neutrófilos con la célula endotelial, incrementa también la permeabilidad vascular.⁸

Hemostasia y trombosis

Por naturaleza, el endotelio es normalmente antitrombótico y anticoagulante. Sus características físicas de membrana lisa y regular y la expresión a nivel de la superficie de la célula endotelial de proteoglicanos "hepatitis-like"⁹ le permiten dichas propiedades.

Además, la célula endotelial también expresa trombosmodulina en su superficie, la cual une ávidamente la trombina y activa la proteína C, un anticoagulante natural que inactiva los factores V y VIII.⁹

La célula endotelial también participa en el control local de la fibrinólisis a través de la secreción de activador tisular del plasminógeno en respuesta a la trombina y vasopresina.¹⁰ Produce también prostaciclina (prostaglandina 1-2), que además de ser un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, tiene prominente acción vasodilatadora y actúa sinérgicamente con el óxido nítrico.¹¹

Por otra parte, la célula endotelial produce el factor de Von Willebrand, que actúa como transportador del factor VIII de la coagulación y cofactor de la adhesión plaquetaria.¹²

Interacción célula endotelial-leucocitos

Durante los procesos de inflamación y respuesta inmune, el endotelio es un paso obligado para las células inmunocompetentes e inflamatorias. Se produce entonces una interacción específica entre leucocitos y célula endotelial. Durante la respuesta inflamatoria el interferon gamma (IFN-GAMMA) induce la expresión de adresinas a nivel de la célula endotelial, las cuales actúan como ligandos para los "homing receptor" de los linfocitos, permitiendo así una interacción específica a nivel del sitio de la inflamación.¹³

Las moléculas de adhesión inmune permiten la especificidad de la interacción leucocito-célula endotelial. Moléculas de adhesión de la familia de las selectinas como el GMP-140 y el ELAM-1, permiten la interacción con neutrófilos, mientras que moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas como el

ICAM-1 y el V-CAM-1 permiten la interacción con linfocitos.¹⁴

Alteración vascular en escleroderma. Fenómeno de Raynaud.

Como ya se mencionó, un signo cardinal de la enfermedad es la disfunción vascular. El fenómeno de Raynaud es una de las características más prominentes, no sólo por su alta prevalencia (98%) sino también por su presentación temprana en la mayoría de los pacientes antes del desarrollo de los signos cutáneos. Se presenta como una respuesta vasoconstrictora excesiva a diferentes estímulos, principalmente al frío.

La prevalencia del fenómeno de Raynaud en la población general es alta, alrededor de un 10%,¹⁵ pero alcanza cifras en determinados subgrupos poblacionales hasta del 30% (mujeres jóvenes).¹⁶ Sin embargo la prevalencia de diversas enfermedades del tejido conectivo, particularmente escleroderma, es baja (0.1 a 13.8 por 100,000).¹⁷ Como podemos deducir, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con fenómeno de Raynaud, desarrollará escleroderma.

Se debe hacer énfasis en que el fenómeno de Raynaud no sólo ocurre en tejidos periféricos sino también en corazón, pulmón, riñón, aparato digestivo. El compromiso de dichos órganos determina el verdadero pronóstico de la enfermedad.

Hallazgos histológicos

El compromiso vascular afecta principalmente la microvasculatura. Se encuentra estenosis del 75% de la luz, en el 80% de las arterias digitales de pacientes con escleroderma.¹⁸ El hallazgo histológico más precoz y característico es la proliferación de la íntima, de tipo concéntrico con células miointimales, lo cual precede a la fibrosis. Otros hallazgos son trombosis reciente, vacuolización de células endoteliales con formación de brechas entre estas células y duplicación de la membrana basal.¹⁹

Otro hallazgo histopatológico de importancia es la presencia de infiltrado perivascular.²⁰ Fleischmajer en 1977 encontró infiltrados tanto perivascular como difuso consistente en células plasmáticas, linfocitos y macrófagos en el 4% de pacientes con escleroderma sistémica y en el 84% de pacientes con esclerosis lineal, sugiriendo un importante papel patogénico de dichos infiltrados en el mecanismo de la fibrosis.²⁰ Más recientemente Ishikawa, utilizando anticuerpos monoclonales, identificó la prominencia de los macrófagos en dichos infiltrados sugiriendo la

importancia de dichas células en la patogénesis de la escleroderma.

Capilaroscopia

La visualización directa del lecho capilar periungueal adquiere su mayor importancia en la escleroderma, donde los hallazgos tienen valor predictivo para el desarrollo de la enfermedad.²²

Las alteraciones del lecho vascular no son otra cosa que la expresión morfológica del disturbio funcional de la microvasculatura. Los hallazgos más característicos son la presencia de zonas avasculares y dilataciones, que conforman el denominado patrón SD (escleroderma).²³ También se encuentran vasos tortuosos, formas anormales, disminución del número de capilares y lentificación del flujo capilar (patrón inespecífico).²³

En el Hospital San Juan de Dios de Bogotá se realizó capilaroscopia a un total de 60 pacientes con diagnóstico comprobado de esclerosis sistémica de acuerdo a los criterios de la ARA. Todos presentaban fenómeno de Raynaud. Treinta y nueve pacientes presentaban la variedad limitada de la enfermedad y 21 con la variedad difusa. El 100% de las capilaroscopias fueron anormales con predominio del patrón SD en el 85% (51/60) de todos los pacientes. El 15% (9/60) fue clasificado como patrón inespecífico.

Entre los 39 pacientes con la forma limitada, el 90% evidenciaba patrón SD (35/39), mientras que en el grupo con enfermedad difusa dicho patrón representó el 76% (16/21) (Cuadro 1).

Cuadro 1
PATRONES DE CAPILAROSCOPIA EN 60 PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. SANTA FE DE BOGOTA, COLOMBIA

Patrón	Esclerosis sistémica				Total	
	Limitada No.	%	Difusa No.	%	No.	%
SD	35	90	16	76	51	85
Inespecífico	4	10	5	24	9	15
Total	39	100	21	100	60	100

Aunque el patrón SD no es específico de la enfermedad, su presencia correlacionada con los hallazgos clínicos, apoyan el diagnóstico de esclerosis sistémica y se correlaciona positivamente con la presencia de fenómeno de Raynaud. La anormalidad consiste de la capilaroscopia en esclerosis sistémica

nos demuestra la magnitud del compromiso de la microvasculatura en la enfermedad.

Lesión y disfunción de la célula endotelial

Los diferentes hallazgos histológicos y funcionales en la escleroderma indican la presencia de lesión y disfunción de la célula endotelial. Dada la gran potencia biológica de dicha célula, capacitada para producir moléculas con acciones antagonistas tales como vasodilatadores y vasoconstrictores, antitrombóticos y protrombóticos, factores de crecimiento y citoquinas, cualquier alteración en su función que ocasione un desbalance de dichas sustancias tendrá probablemente una expresión patológica. La disfunción de la célula endotelial puede contribuir al desarrollo de fibrosis por varios mecanismos tales como la hipoxia tisular, la inducción de síntesis de factores de crecimiento, el aumento de la permeabilidad vascular permitiendo el acceso de factores de crecimiento y proteínas plasmáticas al intersticio y la producción de vasoconstricción patológica.

La interacción en el balance de factores vasoactivos, como EDRF y endotelina-1, conlleva a un estado de vasoconstricción patológica e isquemia crónica. Varias sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio, tales como acetilcolina, en ausencia de EDRF causan vasoconstricción directa a nivel de la microvasculatura.²⁴

Existe evidencia creciente de la lesión de la célula endotelial en la escleroderma. En 1981 Kahaleh y cols.²⁵ encontraron altas concentraciones de factor de Vonwillebrand (VWB-F)²⁶ en el suero de pacientes con escleroderma. Aunque diversas condiciones que causen lesión endotelial tales como las vasculitis, producen incremento de los niveles de VWB-F, esta fue la primera evidencia concreta de lesión endotelial en escleroderma. Posteriormente se demostró una disminución de los niveles del activador tisular del plasminógeno en pacientes con escleroderma, lo que induciría la tendencia protrombótica de la enfermedad.

En 1983 el mismo Kahaleh encuentra que el suero de pacientes con escleroderma tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales.²⁸ En 1985 Drenk y cols.²⁹ purifican parcialmente una fracción de aproximadamente 5 KD del suero de pacientes con escleroderma, con actividad citotóxica sobre la célula endotelial. Posteriormente corroboran su actividad in vitro e in-vivo, demostrando que produce cambios morfológicos a nivel de la célula endotelial, hiperplasia endotelial y dilatación de capilares, sugiriendo que dicho factor citotóxico, inicia

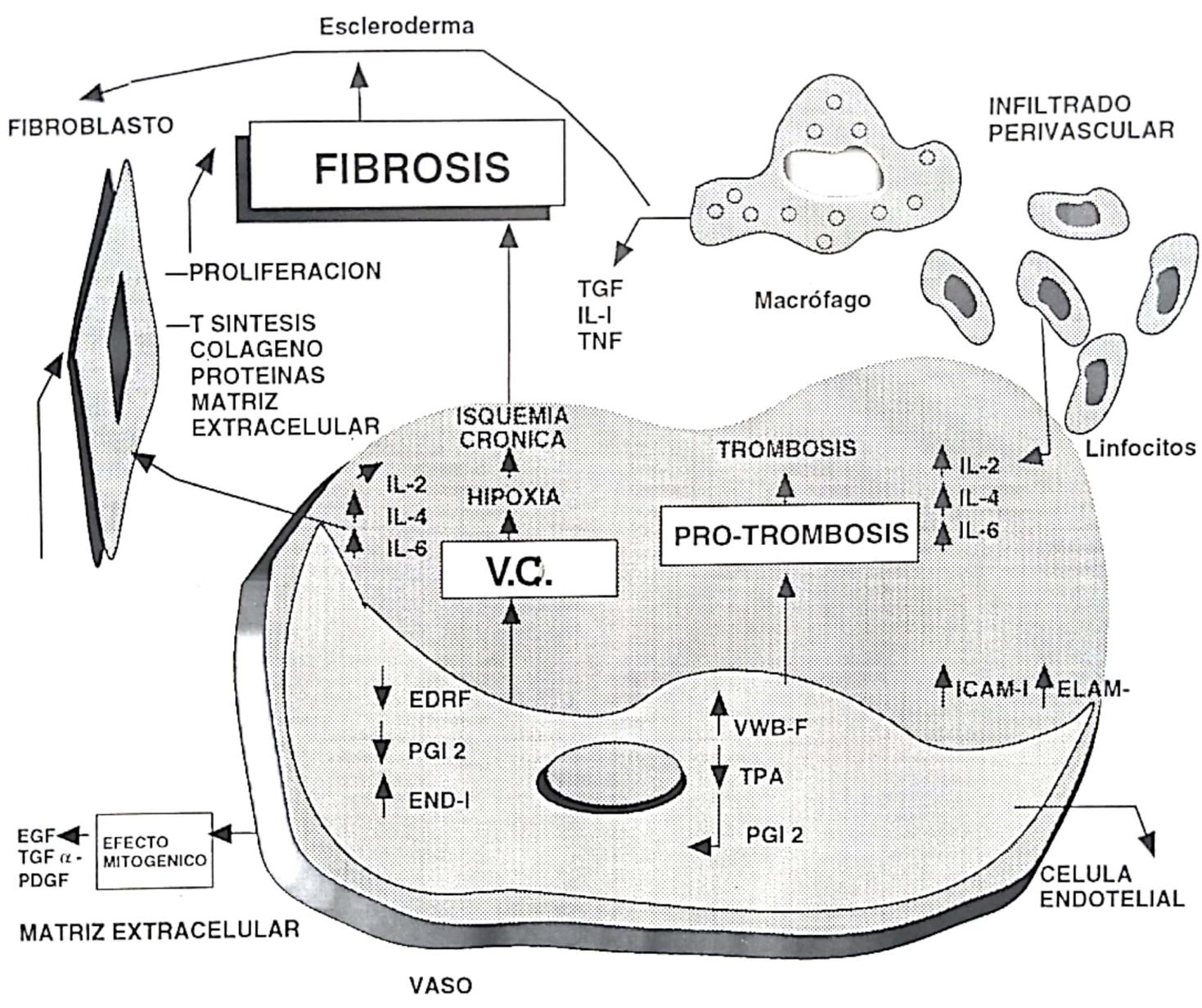


Figura 1. Endotelio / Escleroderma

la vasculopatía obstructiva, por daño crónico a nivel de la célula endotelial.³⁰

En una reciente e interesante publicación, Kahaleh demuestra la importancia de la endotelina en la patogénesis de la escleroderma.³¹ Encuentra en primer lugar niveles plasmáticos elevados de endotelina en pacientes con escleroderma, comparados con controles sanos. Posteriormente demuestra un efecto mitogénico de la endotelina tipo dosis-dependiente, sobre diferentes líneas de fibroblastos. Además, demuestra que la endotelina induce un incremento en la síntesis de colágeno y proteínas por parte de los fibroblastos, de una forma dosis dependiente. Estos hallazgos sugieren que una producción aumentada de endotelina por parte de la célula endotelial predispone al vasoespasmo patológico y tiene un potente efecto mitogénico sobre fibroblastos, con aumento de su actividad metabólica produciendo cantidades incrementadas de componentes de la matriz extracelular. Por lo tanto la endotelina, sola o en sinergismo con citocinas, puede explicar la conexión que existe entre el fenómeno de Raynaud, la patología vascular y el depósito de tejido conectivo patológico, con la producción de fibrosis observadas en la escleroderma.³¹

Otros hallazgos a favor de una lesión endotelial en la escleroderma, son la presencia de anticuerpos contra células endoteliales,³² la expresión aumentada de moléculas de adhesión a nivel endotelial tales como el ICAM-1³³ y los niveles incrementados de determinaciones citóquinas como IL-2, IL-4, IL-6 en pacientes con la enfermedad, comparativamente con sujetos sanos.³⁴

En conclusión, si bien, la disfunción de la célula endotelial puede o no ser el evento primario en el desarrollo de la escleroderma, queda claro que es un evento central y prominente dentro de la patogénesis de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Belch JFF. Raynaud's Phenomenon: It's relevance to scleroderma. *An Rheum Dis* 1991; 50: 839-845.
2. Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4: 351-368.
3. Furchgott RF, Zawadzski J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
4. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium derived relaxin factor. *NATURE* 1987; 327: 524-6.
5. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *CIRC Res* 1990; 66: 1561-75.
6. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *NATURE* 1988; 332: 411-5.
7. Majno G, Shea SM, Leventhal M. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators: an electron-microscopic study. *J Cell Biol* 1969; 42: 647-72.
8. Harlan JM. Leucocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 65: 513-25.
9. Estess NL. Thrombomodulin. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 454-63.
10. Van Hinsbergh VWM. Regulation of the synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells. *Haemostasis* 1988; 18: 307-27.
11. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 1482-9.
12. Handin RI, Wagner DD. Molecular and cellular biology of Von Willebrand factor. In: Collier BS, ed. *Progress in hemostasis and thrombosis*. Vol. 9. Philadelphia. Saunders, 1989; 233-59.
13. Streeter PR, Ronse BTN, Butcher EC. Immunohistologic and functional characterisation of a vascular addressin involved in lymphocyte homing interperipheral Lymph Nodes. *J Cell Biol* 1988; 107: 1853-62.
14. Spincer TA. Adhesion receptors of the immune. *NATURE* 1990; 346: 425-434.
15. Maricq HR, Weintich MC, Keil JE, Le Roy CE. Prevalence of Raynaud's phenomenon in the general population. *J. CHRONIC DIS* 1986; 39: 423-7.
16. Olsen N, Neilsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scard J Clin Invest* 1978; 37: 761-4.
17. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of south Carolina *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998-1006.
18. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393-408.
19. Fleischmajer R, Perlsh JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 161-170.
20. Fleischmajer R, Perlsh JS, Reeves JRT. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 975-984.
21. Ishikawa O, Ishikawa H. Macrophage infiltration in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1202-6.
22. Fitzgerald O, Hess E, O'connor G, Spencer Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's. Phenomenon. *Am J Med* 1988; 84: 718-26.
23. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
24. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
25. Kahaleh MB, Osborn J, Le Roy EC. Increased factor VIII/VON Willebrand factor antigen and Von Willebrand factor activity in scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1981; 94: 482-4.
26. Gordon JL, Pottinger BE, Woo P, Rosenbaum J, Black CM. Plasma VON Willebrand factor in connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 491-2.
27. Holland CD, Keegan AL, Wood K, et al. The fibrinolytic response to DDAVP in systemic sclerosis controls. *Progress in fibrinolysis* 1983; 6: 107-10.
28. Kahaleh MB, Le Roy EC. Endothelial injury in scleroderma. A protease mechanism. *J Clin Invest* 1983; 26: 170-8.
29. Drenk F, Mensing H, Serbin A, et al. Studies on endothelial cell cytotoxic activity in sera of patients with progressive systemic sclerosis, Raynaud syndrome, Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1985; 5: 259-263.
30. Drenk F, Deicher HRG. Pathophysiological effects of theial cytotoxic activity derived from sera of patients with progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15: 568-74.
31. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-Dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 978-983.
32. Rosenbaum JR, Pottinger BE, Woo P et al. Measurement and characterisation of circulating anti-endothelial cell IgG in connective tissue diseases. *Clin exp immunol* 1988; 72: 450-6.
33. Sollberg S, Peltonen J, Vitto J, Jiménez S. Elevated expression of B and B2 integrins, ICAM-1, and ELAM-1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 290-298.
34. Needleman BW, Wigley F, Stair R. Interleukin 1, Interleukin 2, Interleukin 4, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 67-72.