



Revisión

Vasculopatía de grandes vasos en la esclerosis sistémica



Beatriz Tejera Segura* e Iván Ferraz-Amaro

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2014

Aceptado el 11 de diciembre de 2014

On-line el 26 de febrero de 2015

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Vasculopatía

Gran vaso

RESUMEN

La vasculopatía en la esclerosis sistémica es una manifestación grave, y en muchas ocasiones irreversible, que puede llevar a la amputación. Si bien las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad tienen que ver con la afectación de la microcirculación, también los vasos proximales de extremidades superiores e inferiores pueden afectarse. Esta afectación de grandes vasos puede tener un origen relacionado con la esclerosis sistémica, vasculítico o arteriosclerótico por lo que llegar al diagnóstico no es fácil pero sí fundamental para empezar cuanto antes un tratamiento adecuado. En esta revisión repasamos la afectación de los grandes vasos en la esclerosis sistémica, manifestación poco estudiada y con importantes repercusiones pronósticas y terapéuticas.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Large vessels vasculopathy in systemic sclerosis

ABSTRACT

Vasculopathy in systemic sclerosis is a severe, in many cases irreversible, manifestation that can lead to amputation. While the classical clinical manifestations of the disease have to do with the involvement of microcirculation, proximal vessels of upper and lower limbs can also be affected. This involvement of large vessels may be related to systemic sclerosis, vasculitis or atherosclerotic, and the differential diagnosis is not easy. To conduct a proper and early diagnosis, it is essential to start prompt appropriate treatment. In this review, we examine the involvement of large vessels in scleroderma, an understudied manifestation with important prognostic and therapeutic implications.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Systemic sclerosis

Vasculopathy

Large vessels

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por el depósito excesivo de colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular en diferentes órganos. En general, en la patogenia de la ES intervienen 3 componentes: el vascular, en el que el endotelio desempeña un papel principal; el fibrótico, dependiente de los fibroblastos y miofibroblastos; y el inmunitario, en el que los protagonistas son los linfocitos y sus mediadores. De alguna forma, estos 3 componentes están interconectados y son los responsables de que se desarrolle la enfermedad^{1,2}.

La afectación vascular en la ES es un reto para los clínicos por su elevada morbimortalidad y por la escasez de opciones terapéuticas efectivas cuando la vasculopatía está instaurada. Es importante diferenciar el concepto de vasculopatía y vasculitis: la vasculopatía engloba cualquier enfermedad que afecte a un vaso, mientras que la vasculitis es la enfermedad inflamatoria de un vaso por alteración del sistema inmunitario. En esta revisión nos centraremos fundamentalmente en 2 manifestaciones infrecuentes de la esclerodermia como son la afectación de grandes vasos y las úlceras no digitales. Lo inusual de esta afectación de grandes vasos y la importancia de un diagnóstico diferencial correcto justifica esta revisión.

Patogenia de la afectación vascular en la esclerosis sistémica

Actualmente no se conoce con exactitud cuál es el estímulo desencadenante de la vasculopatía en la ES. Se piensa que podrían

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: btejerasegura@gmail.com (B. Tejera Segura).

estar implicados diferentes agentes infecciosos, radicales libres relacionados con el óxido nítrico, células T citotóxicas o anticuerpos anticélula endotelial. La cuestión es que a partir de un *factor precipitante* se activan una serie de procesos que producen cambios que se inician en la microcirculación y que finalmente acabarán en fibrosis¹⁻³.

Esta serie de alteraciones se pueden resumir en las siguientes: afectación de la microcirculación, disfunción endotelial y afectación de los pericitos, alteración de la angiogénesis y vasculogénesis, activación crónica de plaquetas y vasoconstricción mantenida.

Afectación de la microcirculación

Las manifestaciones clínicas más precoces, frecuentes, con mayor morbimortalidad y más graves de la ES son consecuencia de los cambios en la microcirculación. Se produce una pérdida de capilares y una alteración de su estructura: la membrana basal se engruesa, las células endoteliales de la pared del capilar aumentan de tamaño y hay una pérdida de uniones intercelulares por lo que se forman lagunas, se produce una vacuolización del citoplasma y se pierden las vesículas del plasmalema. Paralelamente a todo este proceso, se produce una proliferación de la íntima por acúmulo de proteoglicanos en arteriolas y arterias³⁻⁷.

Disfunción endotelial y alteración de los pericitos

El daño endotelial ocurre de forma precoz en la ES. La disfunción endotelial desencadena un desequilibrio de moléculas vasoactivas de tal forma que aumentan los agentes vasoconstrictores y disminuyen los vasodilatadores. Un indicador de que existe disfunción endotelial es el aumento del factor von Willebrand en el plasma así como de endotelina-1. El aumento de ambos favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, y se produce una continua adherencia de plaquetas y acúmulo de fibrina². De esta manera, se va desarrollando el trombo intravascular^{1,8-10}. Por otro lado, no está claro que añadido a este proceso la célula endotelial sufra un fenómeno apoptótico y fuera fagocitada por las células presentadoras de antígeno y expuesta a los linfocitos T citotóxicos. De esta forma, se activaría una vía alternativa del complemento y de la coagulación que favorecería la formación de trombos¹⁰⁻¹².

Los pericitos son células contráctiles que se envuelven alrededor de las células endoteliales de los capilares y vénulas. Regulan la maduración y estabilización vascular durante la angiogénesis. Expresan *citocinas* como el receptor β de factor de crecimiento derivado de plaquetas y el antígeno asociado a melanoma de elevado peso molecular. Estas *citocinas* se han visto elevadas en pacientes con ES, fenómeno de Raynaud y lesiones vasculares. Además, los pericitos se pueden diferenciar a células musculares lisas, fibroblastos y miofibroblastos, contribuyendo a aumentar el espesor del capilar^{13,14}.

Alteración de la angiogénesis y vasculogénesis

La angiogénesis es la formación de vasos nuevos a partir de vasos preexistentes. Depende de la activación, proliferación y migración de las células endoteliales. Se produce por un estímulo que induce enzimas proteolíticas que rompen la matriz extracelular. La pérdida de capilares y de pequeños vasos en pacientes con esclerodermia sugiere un defecto en el proceso de angiogénesis, debido al aumento de los agentes proangiogénicos y antiangiogénicos^{1,15}.

La vasculogénesis es la formación de un vaso a partir de las células progenitoras y su papel en la ES no está tan claro. Las células progenitoras migran hacia el lugar donde se ha producido el daño

endotelial pero no hay un mecanismo de diferenciación óptimo de estas a nuevas células endoteliales para poder reparar el daño¹⁶⁻¹⁹. Este hecho muestra que puede existir un defecto de la vasculogénesis en estos pacientes.

Activación crónica de plaquetas y alteración en la agregación plaquetaria

Se produce una liberación de agentes vasoactivos que inducen vasoconstricción permanente. Esto conduce a una proliferación de células musculares lisas y de la íntima y finalmente a la fibrosis²⁰. En resumen, en la ES se produce una vasculopatía obliterante combinada con una fibrosis progresiva. Puede afectar a capilares, arteriolas y, de forma menos frecuente, a vasos de mediano y gran calibre.

Formas de presentación de la vasculopatía en la esclerosis sistémica

Síndrome de Raynaud y úlceras digitales

La expresión clínica típica de la alteración de la microcirculación engloba el fenómeno de Raynaud, las telangiectasias, las hemorragias subungueales lineales o hemorragias «en astilla» y la úlcera como manifestación más grave.

El fenómeno de Raynaud es un vasoespasmo transitorio, reversible, desencadenado por el frío, el estrés o que aparece de forma espontánea. Se caracteriza por 3 fases: palidez, cianosis e hiperemia. Afecta a las partes acras y puede ser asimétrico. Su prevalencia en la población general es de menos de un 10%, sin embargo, en los pacientes con ES la prevalencia aumenta a un 90%². Si el fenómeno de Raynaud se mantiene en el tiempo, aparecerá la úlcera digital.

La úlcera digital en la ES se define como una lesión isquémico-necrótica con pérdida de sustancia del tejido dermoepidérmico localizada en la superficie volar de los dedos, distal a la articulación interfalángica proximal^{21,22}. Estas úlceras pueden ser activas (menos de 6 meses de evolución) o crónicas (más de 6 meses de evolución). Es fundamental tener en cuenta ciertos aspectos como los bordes, el tamaño, el lecho, la exposición de tejidos y la presencia de calcinosis subcutánea. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es el Raynaud mantenido y refractario a tratamiento². En los diferentes estudios con cohortes de pacientes con ES se ha objetivado que otros factores de riesgo para el desarrollo de úlceras digitales son: el sexo masculino, presencia de hipertensión pulmonar y/o disminución de la difusión, esclerodermia sistémica de tipo difusa, larga evolución de la enfermedad, presencia de anticuerpo scl-70 y el tabaco^{23,24}.

Se ha investigado la asociación entre los anticuerpos anticardiolipinas y la isquemia digital pero los datos existentes son contradictorios. Herrick et al.²⁵ no encontraron diferencias en la prevalencia de los anticuerpos anticardiolipinas de pacientes con ES y úlceras isquémicas (11/31) en comparación con aquellos que no las presentaban (16/31).

Tampoco las encontraron entre los pacientes que requirieron amputación (5/13) y los que no (22/55). Sin embargo, en el estudio de Boin et al.²⁶ se objetivó una correlación positiva entre los anticuerpos anti-beta2-glucoproteína (concretamente el subtipo IgA) y la isquemia digital.

Casi un 60% de los pacientes con ES desarrolla una úlcera a lo largo de su enfermedad. En el 30% de los casos corresponden a úlceras con pérdida de tejido blando u óseo y un 11% de los casos presenta gangrena digital a los 7 años de seguimiento. Llama la atención que un 25% de los pacientes con ES presentan 2 o más úlceras digitales en la primera visita, es decir, incluso antes de ser diagnosticados^{2,27-29}.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798813>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798813>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)