

□□

**DAÑO ENDOTELIAL EN LA PIEL DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA**

**DRA MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ**

**DRA.□ MARIA DE LOS ANGELES□ CORTES CEPEDA**

MEXICO, D.F. 2010

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como daño endotelial en los vasos pequeños con isquemia tisular y por alteraciones inmunológicas.

La piel es el órgano blanco implicado en esta enfermedad y su afección se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica. La fase edematosa se debe al depósito en la dermis de glucosaminoglucanos, los pacientes se quejan de hinchazón, con disminución de la elasticidad de la piel, principalmente antebrazos, los, brazos, las manos, los pies, las piernas y los muslos; estos síntomas pueden acompañarse de prurito. Esta fase

puede durar meses, luego aparece el endurecimiento de la piel. Los dedos de las manos se encuentran edematosos (dedos en salchicha), con pérdida de los pliegues y anexos, hay sequedad de la piel fisuras; la pérdida de los pulpejos es por isquemia y es frecuente en esta fase. La fase de induración aparece durante la evolución de la esclerosis sistémica, la piel tiene una textura dura, firme, tensa y acartonada, con imposibilidad de pellizcarse. Esta adherida a planos profundos (tendones y articulaciones), lo que ocasiona una marcada limitación de los movimientos y contracturas. Disminuye la apertura bucal, se observa la esclerodactilia, la facies es inexpresiva y se aprecian pliegues peribucales. Esta fase se distingue por fibrosis y esclerosis de la piel; también hay sequedad de piel y prurito. Esta fase puede persistir y progresar de uno a tres años, o más. La inflamación y la fibrosis pueden cesar y aparecer la fase atrófica. La extensión de afección de la piel sirve como parámetro para clasificar la esclerosis sistémica en limitada o difusa (1).

La patogenia de la esclerosis sistémica (ES) es extremadamente compleja y, a pesar de numerosos estudios que han examinado varios y diferentes aspectos, los mecanismos precisos involucrados no han sido bien aclarados. La patogénesis inicia con un estímulo ambiental. El daño celular endotelial puede dispararse por autoanticuerpos específicos para estas células, virus, citocinas inflamatorias o radicales reactivos de oxígeno que se generan durante la isquemia. Sobre un individuo predispuesto genéticamente, se activa el sistema inmunitario con liberación de mediadores inmunológicos que producen daño endotelial, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno. No está claro cual de estos procesos es el más importante.

La secuencia de eventos postulada en la patogenia de la ES es un proceso iniciado por lesiones vasculares que inducen inflamación crónica, con la participación de macrófagos y linfocitos T, además de la activación de linfocitos B, lo cual resulta en la generación de anticuerpos (2,3). Los productos secretados por parte de las células inflamatorias conllevan a la activación del fibroblasto y a su conversión fenotípica en miofibroblastos, un evento crucial en el desarrollo de la fibrosis.

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de fenómeno de Raynaud en la esclerosis sistémica. Al dañarse inicia la liberación de precursores endoteliales, también aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM, 2VCAM 1 y E-selectina) aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la producción de prostaciclina, producción elevada de moléculas de oxígeno y péptidos protrombóticos (4,5). Toda esta expresión conlleva a, mayor reclutamiento de células inflamatorias, y a la producción de factor de crecimiento transformante beta y endotelina-1 que causan cambios vasculoproliferativos severos. Estos cambios incluyen la proliferación elevada de células músculo liso, marcada acumulación de tejido fibroso en las capas de la pared vascular agrupación de plaquetas y trombosis intravascular.

Las lesiones vasculares fibroproliferativas y la trombosis intravascular de la ES, inevitablemente resultan en la obliteración progresiva de los vasos sanguíneos y en hipoxia en los tejidos afectados lo cual causa aún más fibrosis en los tejidos (6-10).

La vasodilatación también parece estar afectada en pacientes con ES por deficiencia relativa de moléculas vasodilatadoras (prostaciclina, monóxido de nitrógeno, y péptidos de efecto vasodilatador relacionados con la calcitonina) y un aumento marcado en la producción y liberación de endotelina-1, el cual es un potente vasoconstrictor. En la patogenia también se ha relacionado al sistema nervioso simpático, sin embargo hay episodios de vasoespasmo que se desarrollan sin la participación de nervios simpáticos eferentes, por lo que se supone la participación de diversas sustancias vasoactivas.

Se han planteado mecanismos patogénicos como la participación vasomotora por disminución en la actividad de serotonina, aumento de la actividad de la angiotensina II y disminución de prostaglandinas vasodilatadoras. Participación del calcio porque se ha observado aumento del flujo intracelular de calcio, lo que produce hiperactividad vascular y vasoconstricción. Se han descrito también exagerada liberación de endotelinas y disminución de la sustancia P.

Los pacientes con ES presentan anomalías importantes del componente celular del sistema inmunitario. Biopsias obtenidas de la piel afectada en pacientes con ES, muestran un gran número de infiltrados perivasculares con macrófagos y linfocitos T, y unas pocas células B. La expansión de células T dentro de tejidos afectados parece ser oligoclonal, se ha demostrado tendencia Th2, población de células que, producen citocinas que promueven la fibrosis (11,12).

Cada uno de estos efectos han sido relacionados a estrés oxidativo, que deriva de especies reactivas de oxígeno (radicales libres, óxido nítrico (ON) peróxido de hidrógeno) y de la incapacidad de los sistemas antioxidantes intrínsecos para contrarrestarlas de tal manera que causan daño oxidativo a los tejidos. El ON es radical libre importante por su función vasodilatadora y como mensajero regulando la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión endotelial de los neutrófilos, además de que se ha postulado como el principal antioxidante lipofílico endógeno, por su capacidad de difundir a medios hidrofóbicos y terminar reacciones de propagación de la lipoperoxidación, actuando con el alfa tocoferol para eliminar radicales lipídicos, preservando al resto de antioxidantes del daño oxidativo.

El ON esta formado por la sintasa de oxido nítrico (NOS), enzima que se encuentra en el sistema nervioso central, plaquetas y endotelio y que utiliza N-arginina como sustrato y cofactores como la tetrahidrobiopterina (THB) para formarlo, si la concentración de L-arginina es baja o la THB esta oxidada, la NOS genera cantidades significativas de anión superoxido que es una especie reactiva de oxígeno. Las formas más conocidas de la NOS son la endotelial (eNOS) dependiente de calcio y la inducible (iNOS) independiente de calcio, de acción prolongada, afectada por esteroides e involucrada en procesos patológicos como la ES.

El ON en exceso puede producir daño celular, debido a que tiene propiedades depresoras miocárdicas y también puede producir apoptosis. El comportamiento del ON como pro o antioxidante depende de la concentración de oxígeno, cuando es elevada, aumentan las reacciones oxidativas. La inhibición del ON en pacientes con ES induce activación del gen de la colagena tipo I, así como disfunción vascular (13-14).

El fenómeno de Raynaud y las principales manifestaciones de la ES esta asociado a disfunción endotelial con alteraciones estructurales dadas por hiperplasia de la intima, y por alteraciones funcionales dadas por reducción en la producción de oxido nítrico 3 endotelial así como incremento en la producción de endotelina 1.

En pacientes con ES se ha podido determinar que los niveles de la forma constitutiva, la eNOS están disminuidos, en contraste a la forma inducible iNOS la cual se incrementa cuando existen lesiones en piel (15), y la nNOS disminuye su regulación(16). En el daño endotelial al parecer reduce la actividad de eNOS y aumenta la de iNOS generando así un ambiente proinflamatorio asociado a daño tisular (17-19).

La fibrosis dérmica es la manifestación clínica más evidente y con mayor impacto psicológico para las pacientes con esclerosis sistémica. Al inicio se manifiesta como edema y después progresa a fibrosis de extensión variable, pudiendo llegar a restringir los movimientos faciales, articulares y de expansión torácica. Esta fibrosis parece ser una consecuencia de daño vascular e inflamación crónica.

Precediendo a la esclerosis dérmica, se identifican dos fenómenos directamente ligados a la

sin tasis de óxido nítrico: funcionalmente hay vasoreactividad exagerada que ocasiona isquemia digital y estructuralmente hay ensanchamiento y desaparición de los lechos capilares ungueales por hiperplasia endotelial.

Cuando la afección a piel se presenta sin manifestaciones severas pulmonares, renales o cardíacas no se justifica plenamente el uso de fármacos con riesgos de toxicidad, por lo que el tratamiento encaminado específicamente a limitar la progresión de la fibrosis dérmica en estas pacientes es limitado. Hasta ahora los fármacos destinados a tratarlo han dado resultados más bien desalentadores por lo que es imprescindible ahondar en el conocimiento de la fisiopatología de la esclerosis de la piel de las pacientes con esclerodermia, para comprenderla mejor y poder sugerir nuevas opciones terapéuticas.

### Referencias Bibliográficas

1. Vera Lastra OL. Esclerosis Sistémica. *Med Int Mex* 2006; 22: 231-45
2. Leroy EC. systemic sclerosis. A vascular perspective *rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94
3. Kahaleh BM, Sherer GK, and LeRoy EC. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med* 149:1326-1335, 1979.
4. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D Angelo S, Cuomo G, Fenu L et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-95
5. Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, Chereau C, Hercend C, Nicco C, et al. radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1202-9
6. Kahaleh MB Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; suppl 33:S19-23
7. Herrick AL. vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:527-33

8. Fleming JN, Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:41-55
9. Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clin rev Allergy Immunol* 2009; 36(2-3): 150-75
  
10. Kahaleh B. vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:57-71
  
11. Kraaling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes macrophages. *Pathobiology* 1995; 63:48-56
  
12. Prescott RJ, freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63
  
13. Dooley A, Gao B, Bradley N, Abraham DJ, Black CM, Jacobs M and Bruckdorfer KR. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology* 2006;45:676-684
  
14. Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N. serum nitric oxide levels in systemic sclerosis patients: correlation between ON levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 2003 ;134:538-44
  
15. Clancy MR, Amin RA, Abramson BS. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis&Rheumatism* 2000;41:7 1141-1151
  
16. Ibba-Manneschi L, Niislao S, Milia AF, Allanore Y, Del Rosso A, pacini A, Manetti M, Toscano A, Cipriano P, Liakouli V, Giacomelli R, Kahan A, Konttinen YT, Matucci-Cerinic M. Variations of Neuronal Nitric Oxide Synthase in Systemic sclerosis Skin. *Arthritis&Rheumatism* 2006;54:202-213

17. Kahaleh BM, Fan P. Down regulation of nitric oxide synthase gene in microvascular endothelial cells from lesional scleroderma: assessment by quantitative RT-PCR and possible role for cytotoxic T cells. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):1469
  
18. Romero Li, Zhang DN, Cooke JP, Ho HK, Avalos E, Herrera R. Differential expression of nitric oxide by termal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma. *Vasc Med* 2000;5:147-158
  
19. Freedman RR, Girgis R, Mayes M. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol* 1999;26:2386-2388