

2º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica
Valladolid, 1999

VASCULITIS SISTEMICAS. MECANISMOS PATOGENETICOS DE LA INFLAMACION VASCULAR

Maria Cinta Cid Xutglà

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Las vasculitis sistémicas comprenden un grupo altamente heterogéneo de entidades clínico-patológicas. Dentro de este grupo de enfermedades se incluyen desde procesos benignos, autolimitados, a enfermedades graves que conllevan todavía una mortalidad y morbilidad considerable. Todas ellas comparten un sustrato histopatológico común: la inflamación de los vasos sanguíneos que puede afectar a vasos de cualquier tamaño a lo largo del árbol vascular (1,2).

Con algunas excepciones, las vasculitis sistémicas pueden aparecer en la edad pediátrica (3-6). Algunas de ellas, como la púrpura de Shönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki son propias de la infancia (3,4). Otras, como la enfermedad de Takayasu, suelen iniciarse en la segunda década de la vida (7). Otros procesos como, la poliarteritis nudosa clásica y la enfermedad de Wegener abarcan un espectro de edades amplio, si bien en la edad pediátrica pueden adoptar algunas características clínicas o evolutivas propias (5, 6).

La patogénesis de las vasculitis es compleja, heterogénea y multifactorial (8). Agentes etiológicos no bien conocidos entre los que cabe considerar virus, fármacos y otros agentes ambientales desencadenan una cascada de mecanismos inmunopatogenéticos que conducen a la inflamación vascular. Además del depósito de complejos inmunes con la consiguiente activación del complemento, en los últimos años se han reconocido nuevos mecanismos patogénéticos capaces de conducir a la inflamación vascular. Entre ellos, cabe destacar la generación de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo, anticuerpos anti-célula endotelial, y una respuesta inmune mediada por células T frente a antígenos presentes en la pared arterial (8). Estos y otros mecanismos patogénéticos no son mutuamente excluyentes sino que, probablemente, actúan de manera combinada con un protagonismo variable en cada enfermedad concreta o según su momento evolutivo.

1. AGENTES ETIOLOGICOS

Clásicamente se conoce que las lesiones causadas por infecciones bacterianas y fúngicas (tuberculosis, aspergilosis) pueden incluir fenómenos vasculíticos (9). La asociación entre la infección por el virus de la hepatitis B y el desarrollo de poliarteritis nudosa clásica se conoce desde hace dos décadas. Recientemente se ha identificado una estrecha asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia mixta (10). Otros virus potencialmente implicados en el desarrollo de vasculitis son el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus, y el parvovirus B19. La identificación de virus como agentes etiológicos en las vasculitis puede conllevar implicaciones terapéuticas importantes (11).

2. MECANISMOS INMUNOPATOGENETICOS

2.1 Depósito de complejos inmunes

Modelos experimentales como el fenómeno de Arthus y la enfermedad del suero proporcionaron una información muy interesante sobre el potencial de los complejos inmunes de producir daño vascular. Según este modelo, los complejos inmunes activarían la cascada del complemento con la generación consiguiente de productos quimiotácticos. Estos atraerían a los neutrófilos que mediante la liberación de radicales libres y enzimas lisosómicas dañarían la pared vascular. El depósito de complejos inmunes juega probablemente un papel importante en la patogénesis de la púrpura de Shönlein-Henoch, las vasculitis por hipersensibilidad, la crioglobulinemia mixta y la poliarteritis nudosa.

2.2 Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo

Uno de los descubrimientos más importantes de los últimos años en el campo de las vasculitis ha sido el reconocimiento de la asociación entre la presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) y el desarrollo de la granulomatosis de Wegener o de la poliangiitis microscópica. Los ANCA tienen dos especificidades fundamentales: la proteinasa 3 (ANCA-PR3) y la mieloperoxidasa (ANCA-MPO). Los ANCA -PR3 se detectan con una elevada sensibilidad y especificidad en la granulomatosis de Wegener y los ANCA-MPO en la poliangiitis microscópica. Los ANCA-MPO son menos sensibles y específicos puesto que, por un lado, en la poliangiitis microscópica pueden detectarse otras especificidades y, por otro, los ANCA-MPO pueden aparecer en otras enfermedades. La identificación de los ANCA ha tenido una gran importancia en la clasificación y definición de las vasculitis y los ANCA tienen un papel substancial en el inmunodiagnóstico de estas enfermedades (12). La experiencia acumulada al respecto revela que los ANCA potencian el daño vascular mediado por neutrofilos, tanto in vitro como en modelos animales (13).

2.3 Anticuerpos anti-célula endotelial

La presencia de anticuerpos anti-célula endotelial (AECA) se ha identificado en una gran variedad de vasculitis sistémicas, así como en otras enfermedades autoinmunes que cursan con afectación vascular. Los AECA ejercen diversas actividades funcionales en las células endoteliales. Algunos son capaces de inducir activación de las células endoteliales. Otros desencadenan lisis celular mediada por el sistema complemento. Los antígenos reconocidos por los AECA parecen ser muy heterogéneos y no se han caracterizado todavía.

2.4 Respuesta inmune mediada por células T

Estudios inmunopatológicos han demostrado que en distintas vasculitis, los infiltrados inflamatorios se hallan constituidos fundamentalmente por linfocitos T activados y macrófagos (14). Incluso en procesos donde los neutrófilos parecen tener un papel primordial como las vasculitis por complejos inmunes o las vasculitis asociadas a ANCA, los infiltrados inflamatorios incluyen una elevada proporción de células mononucleadas. En la arteritis temporal, la identificación de expansiones clonales de linfocitos T sugiere que los infiltrados inflamatorios se producen a consecuencia de una respuesta inmune específica dirigida frente a antígenos presentes en la pared arterial (15).

3. RESPUESTA VASCULAR A LA INFLAMACION

Los componentes de la pared vascular, especialmente las células endoteliales, responden de manera activa y dinámica a los productos liberados por los linfocitos infiltrantes. En los últimos años se ha hecho evidente que la respuesta endotelial a citocinas y factores de crecimiento amplifica la respuesta inflamatoria a través de tres mecanismos fundamentales: expresión de moléculas de adhesión para los leucocitos, producción adicional de citocinas y factores de crecimiento y generación de nuevos vasos (8). La angiogénesis inducida por la inflamación es un fenómeno importante en las vasculitis y los vasos neoformados constituyen los puntos fundamentales donde se expresan las moléculas de adhesión para los leucocitos (16). De este modo, los vasos neoformados contribuyen al desarrollo de infiltrados inflamatorios vasculares al reclutar más leucocitos. Por otro lado, la neovascularización puede prevenir la isquemia al incrementar la irrigación de los tejidos afectados (17).

La respuesta vascular a la inflamación conduce finalmente a la oclusión de los vasos con el desarrollo consiguiente de isquemia de los tejidos irrigados por los vasos afectados. La isquemia es la causa principal de disfunción orgánica y de las complicaciones más graves de las vasculitis. La oclusión vascular se desarrolla a consecuencia de vasospasmo, trombosis o, con mayor frecuencia, hiperplasia de la íntima. En las lesiones vasculíticas se ha demostrado la producción de varias citocinas y factores de crecimiento con actividad vasoactiva, pro-trombótica y fibrosante y su presencia se correlaciona con la aparición de complicaciones isquémicas (17).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1.- Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Clin Dis North Am* 1995; 21: 883-909.
- 2.- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
- 3.-Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:859-864.
- 4.- Barron KS. Kawasaki disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 29-37.
- 5.- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern med* 1992; 116: 488-498.
- 6.- Dillon MJ, Ansell BM. Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1115-1136.
- 7.- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929.
- 8.- Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:1-11.
- 9.- Lie JT. Vasculitis associated with infectious agents. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:26-29.
- 10.- Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum Clin Dis North Am* 1996;22:1-21.
- 11.- Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:31-36.
- 12.- Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1521-1537.

- 13.- Heeringa P, Brouwer E, Cohen Tervaert JW, Weening JJ, Kallenberg CGM. Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53:253-263.
- 14.- Cid MC, Grau JM, Casademont J, Campo E, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsies from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1055- 1061.
- 15.- Weyand CM, Schonberger J, Oppitz U, Hunder GG, Hicok KC, Goronzy JJ. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 1994; 179: 951-960.
- 16.- Coll-Vinent B, Cebrián C, Cid MC, Font C, Esparza J, Juan M et al. Dynamic pattern of endothelial cell adhesion molecule expression in muscle and perineural vessels from patients with classica polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 435-444.
- 17.- Cid MC, Font C, Coll-Vinent B, Grau JM. Large vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 18-28.