

Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática

Edgar G Bautista*

Resumen

Importantes avances en el entendimiento biopatológico de la hipertensión pulmonar arterial han tenido lugar en años recientes. Aunque el evento inicial que desencadena el incremento de la presión pulmonar permanece desconocido, algunos de los mecanismos que perpetúan el proceso de enfermedad han sido identificados. La manipulación farmacológica de estos procesos, producto de los avances biopatológicos ha producido ya beneficios clínicos claros con un impacto en la sobrevida de estos pacientes, sin embargo otros mecanismos como el de la apoptosis y la manipulación genética han sido poco explorados ofreciendo un campo atractivo a la investigación científica y clínica en el futuro.

Summary

BIOPATHOLOGY OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

In recent years, several important outcomes have allowed increasing our understanding in the biopathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Although the triggering event remains unknown, some of the adjacent mechanisms of disease had been identified. Pharmacological manipulation of such mechanisms, due to advances in the biopathology, has produced some clear clinical benefits, related to the survival of these patients. However, little exploration has been done on other pathways such as apoptosis or gene manipulation, which may be of great interest both for scientific and clinical research. (Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 194-197)

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Biopatología de la HAPI. Genómica de la HAPI.
Key words: Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). IPAH biopathology. IPAH genomics.

El conocimiento biopatológico actual de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), se sustenta en los hallazgos patológicos de la enfermedad descritos hace más de 30 años, consistentes con comportamiento y proliferación anormal endotelial y de las células del músculo liso vascular (CMLV) así como alteraciones de la adventicia.

El concepto fisiopatológico de la HAPI centrado en vasoconstricción ha cedido su lugar al de un endotelio vascular como un complejo formador de una innumerable cantidad de sustancias con propiedades vasoactivas, antitrombóticas y antiproliferativas y cuyo desequilibrio favorece la aparición de vasoconstricción, trombosis y proliferación celular anormal. Es en base a estos conceptos que en la actualidad

se considera a la HAPI como una enfermedad con carácter angioproliferativo.

Patología

Reid y cols. describieron anomalías cuantitativas en la estructura de las arterias pulmonares asociadas con hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. Estas alteraciones fueron descritas como: Extensión anormal del músculo liso a arterias periféricas de menor calibre (grado A), hipertrofia de la media en arterias pulmonares e incremento del grosor de la íntima (grado B) y disminución en el número de vasos distales (grado C). Heath y Edwards, dieron a conocer una clasificación de las alteraciones patológicas en el lecho vascular pulmonar (LVP) entre las cuales se encuentran:

* Médico adscrito Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Edgar G. Bautista. Dpto. Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.).

Hipertrofia de la capa media en pequeñas arterias musculares (grado I) proliferación celular progresiva y engrosamiento de la capa íntima con disminución de su calibre (grado II) que afecta arterias de pequeño calibre ($< 200 \mu\text{m}$) en pacientes con HAPI.

Este engrosamiento es secundario a la migración de células de músculo liso de la capa media al subendotelio donde las células toman un fenotipo sintético y producen una extensa red de proteoglicanos en una mezcla de colágena y elastina. El grado III, es la oclusión progresiva e implica fibrosis de la íntima, el grado IV incluye dilatación de arterias musculares y se caracteriza por atrofia de la media y aparición de lesiones plexiformes. El grado V se caracteriza por adelgazamiento y fibrosis de la media superpuesto con numerosas lesiones plexiformes. Finalmente el grado VI es representado por necrosis fibrinoide.

Mecanismos biopatológicos propuestos en la actualidad

1. **La vasoconstricción pulmonar:** Es un componente constante y temprano del proceso patológico de la enfermedad. La vasoconstricción anormal ha sido relacionada a una función o expresión anormal de los canales de potasio así como al desequilibrio de vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio pulmonar principalmente prostaciclina (PGI₂), Óxido nítrico (NO) y endotelina-1 (ET-1).
2. **La proliferación celular:** Contribuye a cambios estructurales asociados con el inicio y progreso de la HAP. La proliferación anormal de las células del músculo liso vascular CMLV que se considera una de las características patológicas de la HAP, ocurre *in vitro* cuando estas células son estimuladas por serotonina o suero pero no por otros factores de crecimiento común. El carácter monoclonal de esta proliferación celular se reconoce como característica clave de la lesión plexiforme.
3. **Algunos cambios fenotípicos en las células endoteliales y las CMLV** en arterias pulmonares en HAP se relacionan a alteraciones genéticas. Las mutaciones del gen BMPR-II y/o del gen ALK-1 así como polimorfismos genéticos del transportador de la serotonina (5-HTT) alteran directamente la hiperplasia de las CMLV pulmonar.

4. **Las proteínas de la matriz extracelular** y el recambio de la matriz juegan un rol en el remodelado vascular, cuyos factores involucrados son la elastasa y las metaloproteinasas, las cuales regulan el remodelado de la matriz extracelular, la migración celular y el crecimiento.

5. **Apoptosis:** VEGF es una sustancia proliferativa, angiogénica, específica de células endoteliales que actúa a través de 2 receptores de tirosina kinasa de alta afinidad VEGFR-1 y VEGFR-2, en HAPI la expresión de VEGFR-1 se encuentra aumentada mientras que dentro de la lesión plexiforme es el VEGFR-2 el que se encuentra aumentado. En ratas se ha demostrado que la combinación de bloqueo crónico de VEGFR-2 e hipoxemia pueden causar disfunción endotelial y apoptosis, permitiendo la selección de un fenotipo endotelial proliferativo resistente a la apoptosis con el desarrollo de remodelado vascular desorganizado y HAP. La muerte celular endotelial, la proliferación celular y el desarrollo de HAP podrían ser bloqueados por un inhibidor de apoptosis, parecería que la selección de un fenotipo celular endotelial resistente a la apoptosis es el evento crucial y responsable de la proliferación celular endotelial desordenada. Por eso es que la apoptosis de células endoteliales sería un factor subyacente a la propensión de enfermedad vascular. Es decir que la apoptosis de células endoteliales conduce a remodelado vascular.

6. **Interacción de los leucocitos, plaquetas, factores de coagulación y citocinas con el endotelio.** El endotelio pulmonar es más que una simple barrera entre la sangre y los espacios aéreos, es capaz de producir sustancias vasoactivas, citocinas y factores reguladores del flujo sanguíneo, proliferación y angiogénesis.

7. **El beneficio derivado de la evolución de la biopatología en HAPI.** Se han agregado al tratamiento antitrombótico y vasodilatador con calcioantagonistas, tratamientos efectivos en la actualidad fundamentados en los conocimientos derivados del entendimiento del endotelio y relacionados al:

- a. Desequilibrio de vasoconstrictores y vasodilatadores. Es decir en la intervención agonista o antagonista de las diferentes vías de síntesis de los vasodilatadores (Mejorando la formación de AMPc y/o

GMPC; Prostaciclina, prostanoïdes, ON, Inhibidores de la PD₅) y/o a través del bloqueo de vasoconstrictores (antagonistas de los receptores de la endotelina, selectivos o no). El tratamiento vasodilatador sigue siendo en la actualidad la opción terapéutica mejor establecida.

b. El entendimiento fundamentado en estudios de **biopatología** donde se ha demostrado exhaustivamente que la mayor parte de las sustancias vasodilatadores tienen además un comportamiento antiproliferativo ha favorecido que se continúen buscando nuevas formas de evitar la progre-

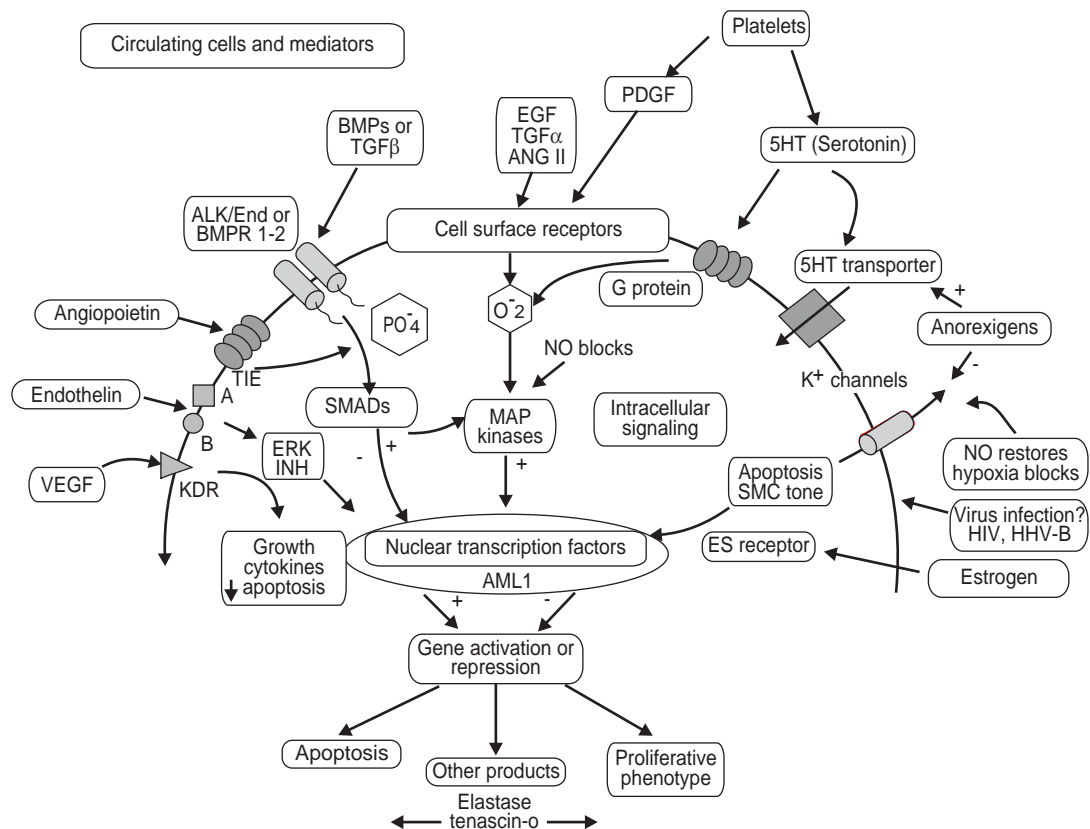


Fig. 1. Patogénesis de la HAP. Algunos de los procesos celulares implicados a diferentes niveles: Membrana extracelular, citosol y núcleo celular. Mediadores extracelulares y plaquetas; receptores celulares de superficie y canales iónicos; señales intracelulares; respuestas nucleares.

VEGF y su receptor KDR. Transductores intracelulares (Interacción pobremente entendida).

Endotelina vasoactiva y mitógena, actúa a través de canales de Ca y kinasas ERK/Jun.

TIE es el receptor de la angiopoietina un sistema sobre-regulado en HAP.

Alk 1 y BMPR1-2 son receptores de la superfamilia TGFβ.

Alk 1. Sus mutaciones causan telangiectasia hereditaria hemorrágica en algunos casos y algunos casos de HAP.

Proliferativos que actúan a través de los receptores de la quina tiorina, parcialmente transducidos por especies oxidativas intracelulares; **EGF** Factor de crecimiento epidérmico, **TNFα** Factor de necrosis tumoral, **ANG II** angiotensina II, **PDGF**; Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

En el dominio intracelular, las **SMADs** son proteínas reguladoras que activan la transcripción nuclear e interactúan con las MAP kinasas. **AML 1** es un factor de transcripción nuclear de importancia potencial. La cascada de la elastasa debajo de la AML 1, ha sido implicada en enfermedad vascular en modelos experimentales.

Proteínas virales han sido encontradas en lesiones vasculares en pulmones de pacientes con HAP, originando la posibilidad de su participación en la patogénesis.

Circulation 2004;109:2947-2952. 2004 American Heart Association, Inc. Future Directions: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop: John H. Newman, MD; Barry L. Fanburg, MD; Stephen L. Archer, MD; David B. Badesch, MD; Robyn J. Barst, MD; Joe G.N. Garcia, MD; Peter N. Kao, MD, PhD; James A. Knowles, MD, PhD; James E. Loyd, MD; Michael D. McGoon, MD; Jane H. Morse, MD; William C. Nichols, PhD; Marlene Rabinovitch, MD; David M. Rodman, MD; Troy Stevens, PhD; Rubin M. Tuder, MD; Norbert F. Voelkel, MD; Dorothy B. Gail, PhD

sión de la enfermedad no sólo a través de este mecanismo sino impidiendo la progresión de la enfermedad a través del bloqueo de la proliferación y la apoptosis como sería el caso de las nuevas formas de tratamiento que involucran a los inhibidores de la tirosina kinasa (Imatinib).

Consideraciones genéticas

LA HAPI se presenta como una enfermedad familiar o esporádica, de acuerdo al registro de la NIH (Institutos Nacionales de Salud) la variedad familiar es responsable del 6% de los casos y el patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta se desarrolla en no más de 20% de las personas en riesgo. Las alteraciones genéticas observadas son mutaciones heterocigóticas que involucran el gen que codifica el receptor 2 de proteínas morfogenéticas (BMPR II; Bone morphogenetic protein receptor), un miembro de la superfamilia de Factores β transformadores del crecimiento (TGF β) gen que se encuentra en el cromosoma 2q31. Mutaciones similares se han encontrado hasta en 26% de pacientes con HAP aparentemente esporádica lo que sugiere que la variedad familiar pudiera ser más común de lo que se pensaba. Sin embargo, los portadores de mutaciones BMPR-II tienen sólo un 10 a 20% de riesgo de desarrollar clínicamente HAP y sólo 60% de los pacientes con variedad familiar tienen mutaciones BMPR-

II detectables. Lo que sugiere heterogeneidad genética y obliga a considerar la existencia de otros genes, polimorfismos genéticos y factores ambientales, involucrados en el inicio de la secuencia patológica que finaliza en el desarrollo de la enfermedad, esta evidencia ha sido recientemente obtenida por la identificación de mutaciones en otro gen de los receptores TGF β .

Receptor de activinas similar a la kinasa **ALK-1** activins receptor like kinasa una mutación observada en pacientes con Telangiectasia hereditaria hemorrágica y/o HAP severa, esta evidencia de qué mutaciones en dos genes diferentes pero mecanísticamente relacionados pueden producir el mismo cuadro clínico fenotípico apunta a que la vía molecular de los **receptores TGF- β** es origen del remodelado vascular anormal (Fig. 1).

Conclusiones

En los años recientes, importantes avances en el entendimiento fisiopatológico de la hipertensión pulmonar arterial han tenido lugar. Aunque el evento inicial que desencadena en un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar permanece desconocido, algunos de los mecanismos que perpetúan el proceso de enfermedad han sido identificados y la manipulación farmacológica de los mismos ha producido beneficios clínicos y en la sobrevida de estos pacientes.