

# Aproximación inmunológica a las vasculitis sistémicas y pulmonares

J. Ancochea Bermúdez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

## Definición y clasificación

El término vasculitis engloba a distintas entidades clinicopatológicas, que tienen como característica común una inflamación de los vasos sanguíneos que puede llevar a la destrucción de los mismos y a lesiones isquémicas en los tejidos irrigados. Estas alteraciones pueden atribuirse, en ocasiones, a agentes etiológicos conocidos (infecciones, tóxicos exógenos, agentes endógenos), si bien su origen es habitualmente desconocido; pueden no estar relacionadas (vasculitis primaria o idiopática) o acompañar a una enfermedad subyacente definida (vasculitis secundaria); y pueden tener una expresión sistémica o aislada (limitada a un órgano o sistema). Las vasculitis son, de hecho, dada su naturaleza, un grupo extraordinariamente heterogéneo de enfermedades con diversidad y superposición de manifestaciones clínicas, así como del tipo y tamaño de los vasos sanguíneos implicados<sup>1-4</sup>. En la tabla I, modificada de Jennette et al<sup>5</sup> se propone una clasificación de las vasculitis sistémicas (VS) basándose en los principales mecanismos patogénicos conocidos presumiblemente implicados.

El pulmón se ve afectado frecuentemente en este tipo de procesos y existen razones obvias que lo justifican<sup>6,7</sup>: su extensa red vascular, el gran número de células vasoactivas existentes en el pulmón, y el hecho de que, siendo una puerta abierta al exterior, diferentes antígenos sensibilizantes puedan acceder al mismo a través del tracto respiratorio. El pulmón es, de hecho, el principal órgano diana en la granulomatosis de Wegener (GW) y en la angitis y granulomatosis alérgica de Churg-Strauss (SCS), y se estima que pueden existir manifestaciones pulmonares en alrededor del 30% de las VS<sup>7,8</sup>. En la tabla II se clasifican las vasculitis pulmonares (VP), siguiendo el esquema propuesto por Rosenow y Lie<sup>9</sup>. Quedan excluidas de esta clasifi-

cación, en relación a trabajos más clásicos, la granulomatosis linfomatoide (GL) y la granulomatosis broncocéntrica (GB). La GL ha sido reclasificada como un linfoma de células T angiocéntrico y angiodestructivo<sup>10,11</sup>. La GB es primariamente una enfermedad de los bronquios en la que el componente inflamatorio vascular es un hecho secundario<sup>9</sup>.

TABLA I  
Vasculitis: propuesta de clasificación según el mecanismo patogénico predominante

<i>Mecanismo inmunológico</i>
Mediado por inmunocomplejos
Púrpura de Schönlein-Henoch
Crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis lúpica
Vasculitis asociada a artritis reumatoide
Enfermedad del suero
Vasculitis inducida por infección
Vírica
Bacteriana
Vasculitis paraneoplásica
Ciertas vasculitis inducidas por fármacos
Enfermedad de Behçet
Mediado directamente por anticuerpos
Síndrome de Goodpasture (mediado por anticuerpos antimembrana basal)
Enfermedad de Kawasaki (posiblemente mediada por anticuerpos antiendoteliales)
Asociado a ANCA y posiblemente mediado por ANCA
Granulomatosis de Wegener
Poliangitis microscópica (poliarteritis microscópica)
Síndrome de Churg-Strauss
Ciertas vasculitis inducidas por fármacos
Formas de superposición (síndrome de <i>overlap</i> o vasculitis intermedia)
<i>Infección directa de los vasos</i>
Bacterias
Rickettsias
Micobacterias
Espiroquetas
Hongos
Virus
<i>Mecanismo controvertido</i>
Arteritis de la temporal
Arteritis de Takayasu
Poliarteritis nudosa

Correspondencia: Dr. J. Ancochea Bermúdez.  
Servicio de Neumología.  
Hospital de La Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid.

Recibido: 14-12-94; aceptado para su publicación: 14-2-95.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 350-361

TABLA II  
Clasificación de las vasculitis pulmonares

<p><i>Vasculitis pulmonar de causa conocida</i>                  Infecciosa (hongos, bacterias y micobacterias, parásitos)                  Reactiva a material embólico (talco, algodón, grasa, tumor)                  Hipertensión pulmonar primaria o secundaria (vasculopatía)                  Inducida por fármacos (p. ej., L-triptófano)</p> <p><i>Vasculitis de causa desconocida (probable mecanismo inmunológico) en las que el pulmón es el principal órgano diana</i>                  Granulomatosis de Wegener                  Síndrome de Churg-Strauss                  Granulomatosis sarcoidea necrosante</p> <p><i>Vasculitis y enfermedades sistémicas con afectación pulmonar inconstante u ocasional</i>                  Vasculitis por hipersensibilidad                  Poliangeitis microscópica                  Vasculitis intermedia (síndrome <i>overlap</i>)                  Enfermedad de Behçet                  Síndrome de Hughes-Stovin                  Arteritis de células gigantes                  Arteritis de Takayasu                  Enfermedades del tejido conectivo                  Artritis reumatoide                  Lupus eritematoso sistémico                  Esclerosis sistémica progresiva</p>
--

En la actualidad, la granulomatosis linfomatoidea y la granulomatosis bronco-céntrica no son conceptualmente aceptadas como vasculitis.

### Inmunopatogenia

En general, se acepta que la mayoría de las vasculitis están provocadas, al menos en parte, por mecanismos inmunológicos (tabla I). Clásicamente una serie de argumentos han sustentado esta idea:

1) La asociación de ciertas VS con procesos mediados por inmunocomplejos.

2) La presencia de vasculitis en ciertas enfermedades del tejido conectivo, cuya inmunopatogénesis es comúnmente aceptada.

3) La frecuente asociación de distintas formas de vasculitis de etiología desconocida a marcadores serológicos de enfermedad inmune (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, crioglobulinemia, inmunocomplejos circulantes, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia).

4) El hecho de que la mayoría de las vasculitis respondan, al menos transitoriamente, a una terapia inmunosupresora y citotóxica.

En los últimos años, una serie de hechos como la descripción e implicación en el sistema de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA), y el reconocimiento del papel jugado por las moléculas de adhesión y de la participación directa o indirecta de ciertas citocinas en la inducción de daño vascular, han permitido profundizar, de forma parcial pero sustancial, en las bases inmunológicas de las vasculitis.

Tal como se muestra en la tabla I, distintos mecanismos mediados por anticuerpos (AC) parecen impli-

cados en diversas VS no infecciosas. La vía final común de la inflamación vascular mediada por AC incluye activación de neutrófilos y monocitos con adherencia a las células endoteliales, infiltración de la pared vascular, degranulación y liberación de enzimas líticas y generación de radicales de oxígeno<sup>12</sup>. Actualmente se piensa que esto puede ser desencadenado por, al menos, 3 mecanismos diferentes<sup>5</sup>:

1) Formación in situ o depósito de inmunocomplejos (IC) en la pared de los vasos.

2) Daño mediado por unión directa de AC con antígenos (AG) de la pared vascular, como ocurre en el síndrome de Goodpasture (AC antimembrana basal de los capilares alveolares y glomerulares) y, quizás, en la enfermedad de Kawasaki (AC antiendoteliales dirigidos frente a AG de las células endoteliales activadas).

3) Activación de leucocitos por AC con especificidad para AG leucocitarios como son, por ejemplo, los ANCA.

Por otra parte, hoy se sabe que el endotelio vascular tiene un papel central y activo en la patogénesis de las vasculitis<sup>13,14</sup>. Las células endoteliales pueden ser el objetivo de componentes humorales y celulares del sistema inmune e interactuar con neutrófilos y monocitos a través de receptores específicos. La inflamación resultante podría ser mediada por citocinas, productos de la coagulación, etc.

### Teoría patogénica clásica

Uno de los mecanismos mejor estudiados en la patogenia de ciertas vasculitis (tabla I) es el depósito de inmunocomplejos (IC) (reacción inmunológica tipo III o reacción de Arthus) en la pared de los vasos sanguíneos<sup>6,7,15-21</sup>. El examen inmunohistológico puede evidenciar la presencia de depósitos vasculares de IC, como IC IgA-dominantes en la púrpura de Schönlein-Henoch y depósitos conteniendo crioglobulinas en la vasculitis crioglobulinémica<sup>5,7,13</sup>. De igual manera, se ha objetivado factor reumatoide en las lesiones vasculíticas asociadas a artritis reumatoide (AR)<sup>7,16</sup>. En la pared de los vasos de pacientes con poliarteritis nudosa (PAN) y antigenemia por el virus de la hepatitis B se ha hallado HBsAg, IgM y C3, lo que sugiere que el depósito de IC puede ser un mecanismo fisiopatológico importante<sup>21</sup>. Estudios de inmunofluorescencia han mostrado también depósito de inmunoglobulinas y complemento en algunos pacientes con GW y SCS<sup>16,22,23</sup>.

Básicamente, en la génesis de vasculitis mediada por IC se producen los siguientes hechos<sup>7,15,16,20,21</sup>:

1. Síntesis de AC que reaccionan con un AG específico y forman IC circulantes (con ligero exceso de AG y un tamaño intermedio de 19S), que si no son aclarados por el sistema reticuloendotelial se depositan en las paredes de los vasos. Los AC son generalmente IgG e IgM. En ciertas circunstancias, los IC pueden formarse in situ en la pared vascular, al unirse AC circulantes con AG allí depositados previamente.



2. Aumento de la permeabilidad vascular y depósito de los IC, lo que requiere necesariamente la liberación de sustancias vasoactivas por agregados plaquetarios y basófilos para facilitar este depósito.

3. Activación del complemento por los IC depositados en la pared de los vasos, generando potentes factores quimiotácticos de polimorfonucleares (PMN), como C5a.

4. Infiltración de la pared del vaso por neutrófilos que liberan enzimas proteolíticas como elastasa y colagenasa, causando daño y necrosis de la pared vascular, que puede acompañarse de trombosis, obstrucción y hemorragia, y cambios isquémicos en los tejidos circundantes.

5. En etapas más avanzadas de la evolución de las lesiones se acumulan monocitos, células T y células B, en respuesta a factores quimiotácticos específicos.

La presencia de granulomas en ciertos síndromes vasculíticos puede explicarse por la fagocitosis de IC por macrófagos, por activación macrofágica al interaccionar sus receptores Fc con IC y/o por reacciones de hipersensibilidad celular, activándose los macrófagos por linfocinas liberadas por linfocitos T sensibilizados. Estos mecanismos pueden iniciar la cadena de acontecimientos que conduce a la formación de granulomas.

### Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Los ANCA son autoanticuerpos de isotipo fundamentalmente IgG dirigidos contra determinantes antigénicos de los gránulos azurófilos primarios de los neutrófilos y los lisosomas de los monocitos.

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre granulocitos fijados con etanol es el método de detección más ampliamente aceptado. Mediante ella se pueden detectar dos patrones principales de inmunotinción: a) citoplásmico (C-ANCA) (classical ANCA), que produce una fluorescencia granular fina y difusa en el citoplasma, y b) perinuclear (P-ANCA), con tinción perinuclear que adopta el aspecto de un halo alrededor del núcleo<sup>24,25</sup>. En cuanto a su especificidad antigénica, la gran mayoría de los C-ANCA reaccionan con una serinproteasa de 29 kD localizada en los gránulos primarios de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos, la proteinasa 3 (PR3), también conocida como mieloblastina, autoantígeno de Wegener y proteasa 7 de los gránulos azurófilos (AGP7). Por el contrario, la mayoría de los P-ANCA identifican a la mieloperoxidasa (MPO), también localizada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, si bien pueden reconocer otros antígenos, como elastasa, lactoferrina, lisozima y catepsina G<sup>26,27</sup>.

TABLA III  
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): patrones de inmunofluorescencia (IFI), especificidad antigénica y enfermedades asociadas

Patrón IFI	Antígeno diana	Enfermedad asociada	Sensibilidad*	
C-ANCA	PR3	Granulomatosis de Wegener	De 50 a > 90% (mayor en enfermedad activa) (alta especificidad)	
		Otras vasculitis:		
		Poliangitis microscópica	40-50%	
		Glomerulonefritis idiopática con formación de medias lunas	20-30%	
		Síndrome de Churg-Strauss	5-10%	
P-ANCA	MPO	Poliarteritis nudosa	5%	
		Glomerulonefritis idiopática con formación de medias lunas	60-80%	
		Síndrome de Churg-Strauss	5-60%	
		Poliangitis microscópica	45-50%	
		Poliarteritis nudosa	5-15%	
Granulomatosis de Wegener	5%			
			<b>Prevalencia</b>	
P-ANCA y ANCA atípicos	Lactoferrina, catepsina G, otros	Colitis ulcerosa	40-80%	
		Enfermedad de Crohn	5-35%	
		Hepatitis crónica activa autoinmune	60-70%	
		Cirrosis biliar primaria	30-40%	
	Lactoferrina, otras proteínas mieloides	Colangitis esclerosante primaria	60-85%	
		Artritis reumatoide (AR)	20-50%	
		AR + Síndrome de Felty	50-100%	
		AR + Vasculitis	40-70%	
	Incierto	Otras: VIH, fibrosis quística, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Sweet, etc.		(¿ ?)

C-ANCA: patrón citoplásmico. P-ANCA: patrón perinuclear. PR3: proteinasa 3. MPO: Mieloperoxidasa.

\*La frecuencia de P-ANCA y C-ANCA en pacientes con vasculitis puede variar ampliamente en función de los criterios utilizados para la clasificación de los mismos.

El patrón C-ANCA o la detección por ELISA de anti-PR3 tienen un alto valor para el diagnóstico y el seguimiento evolutivo de la GW<sup>28</sup>. El patrón perinuclear de ANCA, que debe ser diferenciado del producido por los ANA, representa a un grupo heterogéneo de auto-AC que pueden estar presentes en una amplia variedad de enfermedades. En la tabla III, modificada de Kallenberg et al<sup>29,30</sup>, se tratan de sumarizar los datos extraídos de las diferentes series revisadas. El subgrupo de P-ANCA que reconoce MPO se asocia habitualmente a síndromes caracterizados por vasculitis de pequeños vasos, tales como poliangeitis microscópica, SCS, y glomerulonefritis idiopática<sup>24,25,30</sup>. Sin embargo, P-ANCA y AC que producen un patrón de fluorescencia citoplásmico "atípico", cuyos antígenos han sido sólo parcialmente caracterizados e incluyen lactoferrina, cathepsina G y otras proteínas mieloides, son también detectados con frecuencia en el suero de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias, como colitis ulcerosa, artritis reumatoide (AR), enfermedades hepáticas autoinmunes, etc. (tabla III). Es interesante señalar también que hasta en el 30% de los casos de enfermedad por AC antimembrana basal glomerular (anti-MBG) se detectan ANCA, generalmente con especificidad para MPO<sup>28</sup>.

Existe en la actualidad cierta controversia sobre la verdadera utilidad clínica del test de ANCA y su aplicación práctica, especialmente cuando se observa un patrón de tinción perinuclear. En este sentido, y tal como señalan Jennette y Falk en un reciente editorial<sup>31</sup>, los tests de ANCA están adquiriendo su mayoría de edad. Tras una primera fase de aceptación optimista, que siguió a su descripción hace aproximadamente una década, nos encontramos ahora en un período de reacción negativa que está permitiendo definir mejor no sólo la utilidad clínica del test, sino también sus limitaciones, y abre el camino a una tercera fase de aplicación inteligente en un contexto clínico definido que permitirá establecer una adecuada conclusión. Por otra parte, el estudio de los ANCA ha mejorado nuestro conocimiento de la posible relación existente entre distintas VS. Así, por ejemplo, la GW, la poliangeitis microscópica (PAM) y el SCS son "vasculitis asociadas a ANCA" con características clínicas (tabla IV) y patológicas diferenciales, pero que podrían estar patogénicamente relacionadas. De la misma manera, la baja frecuencia de ANCA en la PAN clásica y su alta prevalencia en la PAM podrían sugerir que estos dos patrones de vasculitis necrosante sistémica no granulomatosa, con afección de vasos de diferente calibre (arterias y arteriolas) y con distinta expresividad clínica (p. ej., en cuanto a la existencia de afectación pulmonar) puedan ser procesos diferentes<sup>31</sup>, aunque existe también controversia sobre este particular<sup>28</sup>. Además, entre las vasculitis asociadas a ANCA, la especificidad antigénica se correlaciona con ciertas manifestaciones clinicopatológicas. Así, por ejemplo, la enfermedad pulmonar en pacientes con AC anti-MPO se manifiesta usualmente por hemorragia pulmonar secundaria a capilaritis alveolar sin inflamación granulomatosa, mientras que en pacientes

TABLA IV  
Características clínicas de la granulomatosis de Wegener (GW), poliangeitis microscópica (PAM) y síndrome de Churg-Strauss (SCS): cuadro comparativo

	GW	PAM	SCS
Asma	-	-	++++
Eosinofilia (sanguínea, tisular)	+/-	-	++++
Historia de alergia	-	-	++++
Tracto respiratorio superior	+++	+	++
Tracto respiratorio inferior	+++	+	+++
Glomerulonefritis	++	++++	+
Tracto gastrointestinal	+/-	++	+++
Lesiones cutáneas	++	++	+++
Mononeuritis múltiple	++	+	+++
Lesiones oculares	++	+	-
Síntomas articulares	++	++	++
Enfermedad cardíaca	+/-	+/-	++

con un patrón C-ANCA y AC anti-PR3 suele mostrar la típica inflamación granulomatosa de la GW<sup>31</sup>.

La frecuencia de afectación del tracto respiratorio en las enfermedades asociadas con P-ANCA (31% en la serie de De Remee et al<sup>32</sup>) difiere ampliamente de la observada en las asociadas a C-ANCA (100% en el estudio de Specks et al<sup>33</sup>). De Remee et al destacan que, efectivamente, la hemorragia alveolar (capilaritis) fue la manifestación pulmonar más común en su población de pacientes con positividad para P-ANCA y que todos los pacientes de este grupo con esta manifestación clínica inicial presentaban AC anti-MPO<sup>32</sup>.

Por otra parte, los ANCA pueden ser producidos localmente a nivel pulmonar<sup>34,35</sup>. Se ha señalado que el análisis del lavado broncoalveolar (BAL) en pacientes con GW activa no tratada presenta un marcado aumento en el porcentaje de neutrófilos y en menor medida del de eosinófilos (42 y 4%, respectivamente, en el trabajo de Hoffman et al<sup>34</sup>), en comparación con controles y pacientes con GW en remisión. Así mismo, el análisis del BAL en enfermos con GW ha demostrado la presencia de ANCA de clase IgG con el mismo patrón de tinción neutrofilica que el observado en suero, evidenciándose títulos más altos en suero y BAL en pacientes con enfermedad activa. Por último, en el análisis de las proteínas del BAL en pacientes con GW activa no tratada se ha objetivado un aumento desproporcionado en el cociente IgG/albumina en relación al observado en suero (índice IgG)<sup>35</sup>.

*¿Cuáles son los argumentos que avalan un protagonismo de los ANCA en la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA?*

Si bien no existe un consenso sobre el potencial patogénico de los ANCA, considerados por unos como un "epifenómeno", como un factor patogénico necesario pero no suficiente por otros, y como un elemento esencial en la producción de las lesiones inflamatorias y necrosantes de la pared vascular por otros, distintas líneas de evidencia, basadas en experimentos in vitro, sugieren un papel directo de los ANCA en el desarrollo de estas formas de vasculitis<sup>28,29,36-38</sup>:



1. La MPO purificada se puede unir directamente de forma no covalente a la superficie de las células endoteliales humanas en cultivo y conservar su antigenicidad, incrementando la citotoxicidad mediada por complemento en presencia de sueros P-ANCA(+).

2. La estimulación de células endoteliales con TNF-alfa induce una translocación tiempo-dependiente de PR3 a la superficie celular. La incubación de células endoteliales estimuladas con TNF-alfa con sueros C-ANCA(+) aumenta la actividad procoagulante y la adhesión de los neutrófilos.

3. Los ANCA pueden activar a los neutrófilos y actuar como mediadores proinflamatorios, favoreciendo su degranulación y quimiotaxis y la liberación de radicales de O<sub>2</sub>, efectos que se ven incrementados en neutrófilos preestimulados con TNF-alfa.

4. Los AC anti-PR3 pueden inhibir la inactivación de PR3 por su inhibidor natural alfa-antritripsina.

5. Los linfocitos T de pacientes con GW pueden proliferar en respuesta a PR3.

Varios investigadores han propuesto la siguiente hipótesis de trabajo para explicar la posible implicación de los ANCA en la génesis de vasculitis<sup>26,39,40</sup>: 1) inducción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-8, por un agente infeccioso u otro factor o factores no definidos; 2) translocación de PR3 o MPO a la superficie celular en respuesta a estas citocinas; 3) inducción de la expresión de moléculas de adhesión como LFA-1 e ICAM-1 sobre las células endoteliales por estas mismas citocinas, lo que permite una íntima conexión entre neutrófilos y células endoteliales, y 4) unión intravascular de los ANCA a la superficie de los neutrófilos, estimulando la interacción neutrófilo-célula endotelial y la activación neutrofílica con degranulación y liberación de radicales tóxicos de O<sub>2</sub> y el consiguiente daño tisular.

El reciente desarrollo de un modelo animal de glomerulonefritis necrosante y vasculitis en ratas inmunizadas con MPO tras perfusión renal con extractos lisosomales<sup>41</sup> puede permitir profundizar en el estudio del papel de los ANCA en la patogénesis de estas enfermedades.

### Anticuerpos anticélula endotelial

Los anticuerpos anticélula endotelial (AECA) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos localizados en la membrana de las células endoteliales<sup>42</sup>. Su presencia ha sido descrita en diversos síndromes vasculíticos, incluyendo GW, poliangeitis microscópica, vasculitis retinal y enfermedad de Kawasaki<sup>43-47</sup>, y en enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, fundamentalmente en el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR), en las que se ha observado una asociación entre la positividad de los AECA y la presencia de vasculitis<sup>48-53</sup>. La incidencia de AECA en sujetos con VS es variable en las diferentes series revisadas. Así, por ejemplo, Brasile et al<sup>43</sup> encuentran estos AC en el suero de 18 de 21 pacientes (86%) con diagnóstico confirmado de VS. Del Papa et al<sup>44</sup> obser-

van la presencia de AECA en el 45% de sus pacientes con GW y poliangeitis microscópica. Por el contrario, Varagunam et al<sup>54</sup> señalan que esta asociación es infrecuente. En nuestro medio, Cervera et al<sup>51</sup> detectan títulos positivos de AECA en el 58% de sus enfermos con LES, y encuentran una asociación entre esta positividad y la presencia de afección vascular y renal, así como con la detección de anticuerpos antifosfolípidos. Para D'Cruz et al la frecuente presencia de AECA en el suero de pacientes con vasculitis parece reflejar un proceso patogénico común a diferentes formas de VS, aunque puede así mismo representar una respuesta inespecífica al daño vascular<sup>55</sup>.

Se sabe que los AECA se unen a la membrana de las células endoteliales a través del fragmento F (ab')<sup>2</sup> y no de la porción Fc de sus moléculas, y que son predominantemente de los isotipos IgG e IgM. De la misma manera, se ha destacado que poseen escasa reactividad cruzada con otros tipos de células y que no se correlacionan con la presencia de ANA, anti-ENA, anti-ADN, factor reumatoide, IC o ANCA<sup>56</sup>. No obstante, y a pesar del creciente interés que su estudio ha despertado, no se ha llegado a un consenso que permita concretar la participación de los AECA en la etiopatogenia de las lesiones de las vasculitis. Así, se ha observado que los AECA de algunos pacientes pueden mediar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células endoteliales por vía de las células mononucleares de sangre periférica<sup>44</sup>, y que los AECA de otros pacientes pueden activar al complemento y causar citólisis de las células endoteliales. Efectivamente, estudios in vitro han mostrado que los AECA tienen actividad citotóxica sobre las células endoteliales mediada por complemento en pacientes con VS y enfermedad de Kawasaki<sup>43,57,58</sup> aunque existen trabajos que contradicen esta observación<sup>59,60</sup>. En la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, Leung et al<sup>57,58</sup> mostraron que los AECA pueden mediar citotoxicidad dependiente del complemento contra células endoteliales preestimuladas con IL-1, TNF-alfa o interferón-gamma, pero no contra células endoteliales en reposo. Utilizando un ELISA (*enzyme-linked-immunosorbent assay*), Tizard et al<sup>61</sup> también detectaron autoanticuerpos frente a células endoteliales no estimuladas.

Los determinantes antigénicos de los AECA son heterogéneos y no están bien caracterizados, requiriéndose el desarrollo de nuevos estudios que permitan definir mejor esta especificidad antigénica<sup>56</sup>.

Se ha señalado también que los AECA reconocen antígenos en la matriz subendotelial (ECM) que pueden haber sido secretados por el endotelio. Algunas enfermedades relacionadas con reactividad antiendotelial, tales como LES, AR, escleroderma, dermatomiositis y enfermedad de Kawasaki, han sido también asociadas con AC frente a distintos componentes de la matriz extracelular<sup>62-64</sup> que, como es sabido, contiene diversas glucoproteínas de alto peso molecular y proteoglicanos, incluyendo colágeno tipos I-IV, laminina, fibronectina y heparano sulfato. Recientemente se ha destacado que en pacientes con VS existe una

respuesta humoral frente a componentes de la ECM, además de frente a las propias células endoteliales, que puede ser relevante en la inducción de daño vascular<sup>47</sup>.

Es interesante también la asociación observada por Cervera et al<sup>51</sup> y otros autores entre la presencia de AECA y anticuerpos antifosfolípido (aFL). Los aFL constituyen un grupo diverso que incluye los AC anti-cardiolipina (aCL) y el anticoagulante lúpico (LAC) que reaccionan predominantemente con fosfolípidos cargados negativamente y se asocian con trombosis, tanto venosa como arterial, que puede afectar a vasos de cualquier tamaño. El abanico de posibles mecanismos trombóticos incluye los efectos de aFL sobre las células endoteliales, la membrana plaquetaria y componentes de la coagulación como protrombina, proteína C y proteína S, precisando un cofactor sérico, la beta<sub>2</sub>-glucoproteína I<sup>65</sup>. Si bien las interacciones entre AECA, aFL, endotelio y enfermedad vascular son complejas y requieren nuevos estudios para su mejor comprensión, algunos trabajos como el de Vismara et al<sup>66</sup> sugieren, al analizar el suero de pacientes con LES, que los AC dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente podrían considerarse como un subgrupo de AECA, participando en la producción de trombosis a través de su unión con las células endoteliales.

#### Interacciones entre el endotelio y los leucocitos: moléculas de adhesión

El desarrollo de cualquier tipo de vasculitis supone interacciones complejas entre las células endoteliales y los leucocitos. Estas interacciones se llevan a cabo a través de dos tipos de "lenguajes": las moléculas de adhesión presentes en la superficie celular y los mediadores solubles, tales como citocinas, factores de coagulación y componentes del complemento.

Las moléculas implicadas en adhesión pertenecen en su mayoría a una de las tres familias siguientes: inmunoglobulinas, integrinas y selectinas. Parecen también implicadas en fenómenos de adhesión el receptor de hialuronato (CD44), y la sialoforina (CD43).

**Inmunoglobulinas.** Todos sus miembros constan de un número variable de dominios que guardan homología con los dominios de las inmunoglobulinas. Esta familia está implicada en fenómenos de adhesión de linfocitos entre sí, con otros leucocitos y con células endoteliales. Son moléculas claves en la migración de leucocitos al foco inflamatorio, en el proceso de reconocimiento del antígeno, interacción con células efectoras y citotoxicidad<sup>67-69</sup>. En la tabla V se detallan las moléculas de esta superfamilia relevantes en adhesión.

**Integrinas.** Se denominaron así por conectar ("integrar") las proteínas del citoesqueleto con las proteínas de la matriz extracelular y muchas de ellas son receptores para dichas proteínas. Son heterodímeros consti-

TABLA V  
Superfamilia de las inmunoglobulinas

Nombre	Célula	Ligandos	Función
TCR	Linfocitos	Antígeno	Reconocimiento antigénico
CD4	Linfocitos	MHC-II*	Cooperación
CD8	Linfocitos	MHC-I*	Citotoxicidad/supresión
CD2	Linfocitos	LFA-3	Vía alternativa activación
LFA-3	Linfocitos	CD2	Ídem
MHC-1	Universal**	TCR, CD8	Diversidad***
MHC-II	Leucocitos	TCR, CD4	Ídem
	Otras células		
ICAM-1	Diversas	LFA-1	Extravasación de leucocitos, agregación
		MO-1	
ICAM-2	Diversas	LFA-1	Ídem
ICAM-3	Leucocitos	LFA-1	Desconocida
VCAM	Endotelio	VLA-4	Extravasación de linfocitos y monocitos
CD31	Endotelio	CD31	Extravasación, interacción
	Leucocitos	(¿ ?)	homo y heteroatípica

\*Porción constante de la molécula. \*\*Excepto eritrocitos. \*\*\*Probablemente generación de diversidad inter e intraespecies. TCR: receptor de la célula T. CD: cluster (grupo) de diferenciación. MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. LFA: lymphocyte function-related antigen. ICAM: intercellular cell adhesion molecule; MO-1: monocyte antigen-1 VCAM: vascular adhesion molecule; VLA: very late activation antigen.

tuidos por una subunidad alfa y otra beta unidas de forma no covalente. La interacción con el ligando es dependiente de calcio y magnesio. Se clasifican en subfamilias en virtud de la cadena beta que posean. En procesos inflamatorios son relevantes 2 de estas subfamilias: las integrinas  $\beta$ -1 o VLA y las integrinas  $\beta$ -2 o leucocitarias<sup>70-72</sup>. En la tabla VI se muestran los componentes mejor conocidos de las mismas y sus ligandos.

**Selectinas.** Esta familia está formada por tres miembros implicados en la adhesión inicial de leucocitos y plaquetas al endotelio, así como en la migración específica de linfocitos a los ganglios linfáticos. Cada uno de sus miembros consta de un extremo aminoterminal similar a las lectinas tipo C de mamíferos, un dominio similar al EGF (*epidermal growth factor*) y uno o varios dominios similares a las proteínas reguladoras del complemento. Se completa su estructura con un segmento transmembrana y un tallo citoplasmático. Reconocen como ligandos a macromoléculas que portan los grupos antigénicos Lewis x (CD15) y Lewis a. Los tres componentes de esta familia de moléculas son: selectina L o LAM-1, denominada así por expresarse en leucocitos, selectina E o ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*), expresada en células endoteliales activadas y, por último, selectina P (CD62 o GMP-140), presente en plaquetas y células endoteliales activadas<sup>73,74</sup>.

#### Célula endotelial activada: su papel en el reclutamiento de leucocitos

La investigación de la célula endotelial ha puesto de manifiesto que es mucho más activa de lo que se

pensaba y que desempeña un papel fundamental en procesos tales como la inflamación y las respuestas inmunes, al participar de forma activa y determinante en un fenómeno básico: la adhesión y extravasación de todos los leucocitos. La participación de la célula endotelial en la adhesión y migración leucocitaria abarca varios aspectos que comprenden en primer lugar la activación de la propia célula endotelial y, en segundo lugar, los cambios que dicha activación produce en la expresión y función de sus moléculas de adhesión y su papel como liberadora y presentadora de factores de activación y quimiotaxis para los diferentes tipos de leucocitos. La célula endotelial puede ser activada por agentes tales como la trombina y la histamina, que inducen la adhesión de los leucocitos en minutos, pero de forma transitoria, o por sustancias como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) o lipopolisacáridos de paredes bacterianas (LPS), que inducen adhesión de forma más tardía, pero sostenida en el tiempo. Otros agentes, como el leucotrieno C4 inducen adhesión en minutos pero se mantiene durante más tiempo que la inducida por histamina o trombina, solapándose con la producida por citocinas o LPS. La activación de la célula endotelial tiene dos tipos de consecuencias: la modificación de sus moléculas de adhesión y la síntesis y presentación en la membrana de agentes que favorecen la activación y adherencia leucocitarias. La histamina y la trombina inducen la rápida expresión de la selectina P que es trasladada desde los gránulos de Weibel-Palade hasta la membrana plasmática en segundos, siendo después rápidamente internalizada, lo que resulta en expresión transitoria. IL-1, TNF- $\alpha$  y LPS inducen la expresión de ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule-1*) y de selectina E, si bien su cinética es ligeramente diferente. La selectina E empieza a expresarse al poco tiempo tras la activación, alcanzando su máximo nivel a las 4-6 horas y volviendo a sus niveles basales a las 24 horas tras la activación. ICAM-1 empieza a expresarse más tardíamente, alcanza su máxima expresión a las 12 horas y se mantiene en el tiempo hasta 48-72 horas. Hay otra diferencia más en cuanto a la inducción: mientras que IFN-gamma es capaz de inducir la síntesis de ICAM-1, no puede inducir la expresión de la selectina E. La expresión endotelial de ICAM-2 no se modifica con la activación de la célula endotelial. Un tercer aspecto de la activación de la célula endotelial es su capacidad para sintetizar y presentar moléculas que inducen activación y adhesión en los leucocitos. Estas células son capaces de sintetizar, entre otros mediadores, factor activador de las plaquetas (PAF) e IL-8, conocida previamente como NAF (*neutrophil activating factor*) o NAP-1 (*neutrophil attracting peptide-1*); esta citocina es un potente factor quimiotáctico y activador de neutrófilos. Como se verá en el apartado siguiente, los fenómenos de adhesión y extravasación de linfocitos y monocitos tienen fenómenos coincidentes con los que se producen en el reclutamiento de neutrófilos, aunque se conocen con menor profundidad<sup>75,76</sup>.

TABLA VI  
Integrinas VLA mejor conocidas e integrinas leucocitarias

Integrinas beta-1 o VLA	Ligandos
(Alfa-1-beta-1) VLA-1	Colágeno y laminina
(Alfa-2-beta-1) VLA-2	Colágeno y laminina
(Alfa-3-beta-1) VLA-3	Colágeno, laminina y fibronectina (RGD)
(Alfa-4-beta-1) VLA-4	Fibronectina (CS), VCAM-1
(Alfa-5-beta-1) VLA-5	Fibronectina (RGD)
(Alfa-6-beta-1) VLA-6	Laminina
(Alfa-7-beta-1) VLA-7	Laminina
(Alfa-8-beta-1) VLA-8	(¿ ?)
Integrinas beta-2 o leucocitarias	Ligandos
(Alfa-L-beta-2)	ICAM-1, 2, 3
CD11a/CD18, LFA-1	
(Alfa-M-beta-2)	ICAM-1, C3bi, factor X, fibrinógeno
CED11b/CD18, MO-1/MAC-1	
(Alfa-X-beta-2)	C3bi, factor de fibrinógeno (¿ ?)
CD11c/CD18, P150,95	

VLA: *very late activation antigen*.  
CS: segmento CS-1.  
RGD: arginina-glicina-asparagina.  
CD: *cluster* (grupo) de diferenciación.  
VCAM: *vascular cell adhesion molecule*.  
LFA: *lymphocyte function-associated antigen*.  
ICAM: *intercellular cell adhesion molecule*.  
MO-1/MAC-1: *monocyte antigen-1/macrophage antigen-1*.  
C3bi: receptor de complemento (C3).  
Factor X: factor X de la coagulación.

#### Reclutamiento de células al foco inflamatorio

En esencia, se lleva a cabo de la siguiente manera<sup>75-77</sup>:

**Linfocitos.** Realizan una unión inicial débil independiente de integrinas. Parecen estar implicadas las selectinas P y E, el receptor de hialuronato y la molécula CD31 por parte del endotelio, desconociéndose en gran medida los ligandos en el linfocito. Es posible que existan determinados *homing receptors* que dirijan a ciertos linfocitos a los tejidos específicos, en este caso, el pulmón. Posteriormente viene una unión firme dependiente fundamentalmente de la interacción VLA-4 (*very late activation antigen-4*)/VCAM (*vascular adhesion molecule*) y en menor medida LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*)/ICAM-1.

**Monocitos.** Realizan una unión inicial o *rolling* mediada por selectina L y sus ligandos en la célula endotelial. Posteriormente se unen firmemente al endotelio mediante las interacciones LFA-1/ICAM-1 y en menor medida VLA-4/VCAM.

**Neutrófilos.** Realizan una unión inicial o *rolling* igual que los monocitos y posteriormente se unen firmemente al endotelio por la interacción LFA-1/ICAM-1 y 2.

En resumen, un paso imprescindible para que los leucocitos circulantes abandonen el torrente sanguíneo y sean reclutables en el interior de un tejido,

como, por ejemplo, a nivel pulmonar, es su adhesión al endotelio y posterior migración a través del mismo. En este proceso participan moléculas o receptores de adhesión expresados tanto en la superficie de los leucocitos como en las células endoteliales, y sus cambios cualitativos y cuantitativos constituirán la base de los finos mecanismos que regulan la migración leucocitaria<sup>78</sup>. Como se ha señalado recientemente, la regulación a la alta o a la baja de la expresión y función de estas moléculas de adhesión parece influir de forma decisiva en el tipo, grado y, posiblemente, en la localización de las lesiones vasculíticas<sup>79</sup>.

### Citocinas y endotelio vascular

El endotelio vascular participa activamente en importantes funciones homeostásicas como son la tromborresistencia, el mantenimiento del tono vascular, la angiogénesis, el "tráfico" leucocitario, la permeabilidad selectiva y la regulación de las reacciones inflamatorias e inmunes<sup>14,80</sup>, estando las células endoteliales estratégicamente localizadas en la interfase entre las células sanguíneas circulantes y los tejidos. Dentro de este escenario las citocinas (tabla VII) representan "señales de comunicación" en la compleja interacción bidireccional entre los leucocitos y las células endoteliales. Éstas son, por un lado, una fuente conocida de citocinas y, por otro, células diana para la acción de estos mediadores. Ello hace que las citocinas producidas por las células endoteliales puedan regular no sólo el reclutamiento de leucocitos, su proliferación y diferenciación, sino también la función de las propias células endoteliales ejerciendo su acción en circuitos autocrinos<sup>81,82</sup>.

Se sabe que las células endoteliales expuestas a estímulos inflamatorios producen diversas citocinas como IL-1, IL-6, IL-8; factores estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF), macrofágicas (M-CSF) y granulocítico-macrofágicas (GM-CSF), que están implicadas en la diferenciación celular; factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento (TGF-beta), comprometidos en la proliferación de células mesenquimales y en la angiogénesis; y otros productos, como la proteína quimiotáctica de monocitos o factor de activación y quimiotaxis de monocitos (MCP/MCAF)<sup>79-81,83</sup>. Además, las células endoteliales secretan otras sustancias reguladoras implicadas en el sistema, como son el factor de activación plaquetaria (PAF), el óxido nítrico (NO) y la endotelina<sup>84-86</sup>.

En pacientes con VS se han observado niveles incrementados de IL-1 beta, TNF-alfa, IL-2 e IFN-gamma<sup>80</sup>, así como una sobreexpresión de IL-6, IL-8 y TGF-beta<sup>87</sup>, y parece evidente que distintas citocinas participan en la inducción de lesión vascular, al actuar directa o indirectamente sobre las células inflamatorias y las células endoteliales.

Numerosas células son capaces de secretar IL-1, incluidas las células endoteliales, si bien los macrófagos constituyen su principal fuente celular. Como ocurre con otras citocinas inflamatorias, la gran mayoría

TABLA VII  
Citocinas

Citocinas inflamatorias
Interleucina 1 (IL-1)
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )
Interleucina 6 (IL-6)
Interleucina 8 (IL-8) y otras intercrinas
Interleucina 12 (IL-12)
Citocinas hemopoyéticas
Interleucina 3 (IL-3)
Interleucina 7 (IL-7)
Interleucina 9 (IL-9)
Interleucina 11 (IL-11)
Factores estimuladores de colonias (CSF)
Factor estimulador de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF)
Factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF)
Factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF)
Eritropoyetina (EPO)
Factor de crecimiento hemolinfopoyético-1 ( <i>Stem cell factor</i> ) (SCM)
Citocinas que modulan y regulan la activación y efectos linfocitarios
Citocinas producidas por linfocitos T colaboradores tipo 1 (TH-1)
Interleucina 2 (IL-2)
Interferón gamma (IFN- $\gamma$ )
Linfotoxina o factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ )
Interleucina 13 (IL-13)
Citocinas producidas por linfocitos T colaboradores tipo 2 (TH-2)
Interleucina 4 (IL-4)
Interleucina 5 (IL-5)
Interleucina 10 (IL-10)
Interleucina 13 (IL-13)
Factores de crecimiento
Factor de crecimiento epitelial (EGF)
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
Factor transformador del crecimiento (TGF)
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
Factor de crecimiento endotelial (ECGF)
Factor de crecimiento <i>insulin-like</i> (IGF)

de las células no producen IL-1 de manera constitutiva, requiriendo un estímulo exógeno o endógeno (antígenos, otras citocinas, etc.) para transcribir su gen y secretarla<sup>88-91</sup>. La IL-1 es, junto con el TNF-alfa, el paradigma de citocina proinflamatoria, actuando ambas a menudo de forma sinérgica, y mostrando un gran pleiotropismo. La IL-1 estimula la producción de PAF, prostaglandina 1, y NO por el endotelio<sup>80</sup>. Además, las propiedades antitrombóticas de las células endoteliales están profundamente alteradas por exposición a IL-1 o TNF- $\alpha$  que ejercen actividad procoagulante y aumentan la producción de un inhibidor del activador del plasminógeno, inhibiendo la disolución de los polímeros de fibrina<sup>80,81</sup>. La expresión de ICAM-1 (pero no de ICAM-2) se induce por exposición de las células endoteliales a IL-1 y TNF- $\alpha$  (IFN- $\gamma$  también causa un aumento paulatino en la expresión de ICAM-1). Pero además de aumentar ICAM-1 sobre las células endoteliales, IL-1 y TNF- $\alpha$  inducen tam-



bién la expresión de novo de otras estructuras de adhesión, incluyendo selectina E (ELAM-1) y VCAM-1<sup>81</sup>. Por otra parte, la IL-1 es un coestimulante de la activación linfocitaria T, induciendo la síntesis de IL-2, y es un factor inicial en la proliferación de linfocitos B. También estimula la fibrogénesis y, por tanto, la reparación de las lesiones. Es importante señalar también que la IL-1 ejerce otras acciones a través de su capacidad para inducir la síntesis de otras citocinas como TNF-alfa, GM-CSF, M-CSF, IL-6, IL-8 o la propia IL-1, por lo que probablemente constituya un factor esencial en la perpetuación de la enfermedad, mediante el establecimiento de circuitos autocrinos y paracrinos de secreción de citocinas<sup>88-91</sup>. Por último, además de sus acciones locales a nivel del endotelio, la IL-1 y el TNF-alfa actúan como verdaderas hormonas, al pasar al torrente sanguíneo y contribuir a la aparición de síntomas sistémicos como el cansancio, mialgias y fiebre, frecuentemente observados en pacientes con VS<sup>80</sup>.

Distintos factores pueden estimular la síntesis y secreción de TNF- $\alpha$ , siendo el más potente el LPS. Tras estos estímulos se traduce un precursor de 26 kD localizado en la membrana plasmática que posteriormente es transformado en la forma extracelular activa de 17 kD. Es una citocina secretada fundamentalmente por monocitos y macrófagos activados, aunque otras células como linfocitos, células *natural-killer* (NK) o mastocitos, pueden también producirla. Las acciones del TNF-alfa se ejercen a través de la interacción con dos tipos de receptores específicos (p60 y p80). Como ya se ha comentado, sus efectos proinflamatorios, similares a los de IL-1, son los que le confieren especial relevancia<sup>91</sup>. La linfotóxina (TNF- $\beta$ ) es un producto de células T que tiene con el TNF- $\alpha$  una homología del 32% en lo que a aminoácidos se refiere (46% en nucleótidos), compartiendo con él múltiples acciones biológicas y utilizando el mismo receptor<sup>88-92</sup>. En esencia, entre otros efectos, estas citocinas inducen actividad procoagulante en las células endoteliales, la expresión de las moléculas de adhesión ELAM-1, ICAM-1, y VCAM-1, y la expresión de antígenos de clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), acciones que comparten en gran medida con otra citocina que afecta al endotelio, el IFN- $\gamma$ <sup>79,80</sup>. Esta es una linfocina que posee una potente acción activadora de macrófagos maduros y células NK, induce la expresión de ICAM-1 sobre las células endoteliales, incrementa la expresión de moléculas de clase II del MHC, activa la función accesoria de las células endoteliales y estimula la producción de factores de crecimiento como FGF y TGF- $\gamma$ <sup>81,93</sup>.

La IL-6 es una glucoproteína producida por una gran variedad de células (monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, mesangiales, células T y B, etc.) que induce la proliferación celular T y es un factor estimulador del crecimiento y diferenciación de células B y de la producción de inmunoglobulinas. Para que se produzcan estas acciones se requiere habitualmente un estímulo adicional como puede ser el que aportan otras citocinas, como IL-1, IL-2 o IL-

4<sup>89,91,94,95</sup>. De hecho, la IL-6 no altera las células endoteliales normales<sup>80</sup>. Por otra parte, y al igual que IL-1 y TNF- $\alpha$ , que a su vez son potentes estimuladores de su producción y acción, la IL-6 ejerce efectos endocrinos como la inducción de fiebre y síntesis de reactantes de fase aguda por los hepatocitos, siendo la IL-6 la única que da lugar al espectro completo de respuesta hepatocitaria<sup>91,95</sup>.

Las intercrinas o quimiocinas son un nuevo grupo de citocinas de bajo peso molecular (8-10 kD) que poseen funciones proinflamatorias y reparadoras y que se clasifican en dos familias (alfa y beta) en función de su estructura y homología. La más interesante de las intercrinas alfa es la IL-8 o NAP-1 y dentro de las intercrinas beta, las mejor caracterizadas son la proteína quimiotáctica de monocitos de tipo 1 (MCP-1), la proteína inflamatoria macrofágica de tipo 1 (MIP-1) y la molécula RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*). Los monocitos son los principales productores de IL-8, pero otras células como fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos y células T pueden también secretarla. La IL-8 es una quimiocina alfa, de 8 kD, que ejerce su efecto fundamentalmente sobre los neutrófilos (induciendo la quimiotaxis de estas células, la expresión de receptores de membrana CD11b/CD18, la exocitosis de gránulos y el estallido respiratorio) y en menor medida sobre linfocitos, siendo la IL-1 y el TNF- $\alpha$  potentes inductores de su producción<sup>96-98</sup>. La IL-8, aparte de su función de quimiotaxis y activación de neutrófilos, en fase soluble es un inhibidor de determinadas interacciones entre las células endoteliales y los leucocitos (interacciones entre ELAM-1 y el antígeno Lewis x o CD15 sialilado)<sup>79,80</sup>.

El papel biológico de la IL-12, molécula recientemente caracterizada y producida fundamentalmente por monocitos y células B, parece ser doble: inducción de la producción de IFN-gamma por células T y NK, y de la diferenciación de los linfocitos T colaboradores tipo 1 (TH1) con inhibición paralela de la de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (TH2)<sup>99</sup>.

Estudios de clones celulares T CD4+ han permitido, al menos en ratones, diferenciar estos dos tipos de células T helper (TH): linfocitos TH1 que producen IL-2, IFN-gamma y linfotóxina, y linfocitos TH2, que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10<sup>100</sup>. Recientemente se ha descrito la IL-13, que en humanos puede ser producida por ambos tipos de linfocitos TH<sup>101</sup>. Las células TH1 inducen respuestas de hipersensibilidad retardada y favorecen la activación de linfocitos CD8 específicos y células NK. Las células TH2 inducen una marcada diferenciación y proliferación de células B. IL-4 favorece la producción de IgE, que es bloqueada por los IFN de las células TH1. IL-5 induce proliferación y diferenciación de eosinófilos, en parte favorecida también por IL-3, IL-4 y GM-CSF y es también, junto con el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y el PAF, quimiotáctica para eosinófilos. Parece existir una regulación mutua entre los linfocitos TH1 y TH2<sup>81</sup>.

El TGF-beta puede ser secretado por diferentes es-  
tirpes celulares, incluyendo las células endoteliales.



Además de la proliferación de células mesenquimales y ciertas acciones proinflamatorias, esta citocina es secretada tardíamente en el proceso de activación T, siendo un potente inhibidor de estas células y de la producción de IL-2 y TNF- $\alpha$ , por lo que podría desempeñar un papel regulador negativo<sup>91</sup>.

El GM-CSF, aparte de sus efectos hemopoyéticos, es un inmunomodulador de la función de macrófagos y granulocitos maduros, por lo que ha asumido un protagonismo creciente en el estudio de fenómenos inflamatorios. Entre otras funciones induce la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y de antígenos de clase II del MHC, tiene una importante acción quimiotáctica directa para neutrófilos y es capaz de inducir, además de quimiotaxis, fagocitosis, metabolismo oxidativo y citotoxicidad dependiente de anticuerpo por granulocitos<sup>91,102,103</sup>.

Otros factores reguladores participan también en la inducción del daño vascular. La endotelina induce vasoconstricción, formación de coágulos y oclusión vascular, especialmente cuando la célula endotelial está dañada, situación en la que la producción de endotelina está incrementada<sup>86</sup>. Por el contrario, el NO, también de origen endotelial, favorece la vasodilatación y previene la formación de coágulos<sup>85</sup>. El PAF, que puede ser secretado por diversas estirpes celulares, incluyendo plaquetas, células endoteliales, monocitos/macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, parece también comprometido en la patogenia de diversas vasculitis al producir activación neutrofílica. El PAF induce a los neutrófilos a liberar enzimas lisosómicas cuando se unen a IC, y estimula directamente la producción de radicales superóxido y la liberación de enzimas proteolíticas por los neutrófilos<sup>84</sup>. Por último, la sustancia P, de origen neuronal, induce la expresión de ELAM-1 sobre las células endoteliales y la producción de IL-1 por los macrófagos<sup>79</sup>.

## Conclusión

El estudio de la etiopatogenia de las VS y pulmonares constituye un área apasionante de investigación. Si bien aún estamos comenzando a precisar las claves de las complejas interacciones entre células endoteliales, leucocitos, moléculas de superficie y mediadores solubles, que conducen a la destrucción de la pared vascular, nuestro conocimiento del papel desempeñado por diferentes autoanticuerpos, citocinas y moléculas de adhesión se ha incrementado considerablemente en los últimos años. Este hecho puede contribuir de forma decisiva al desarrollo de nuevas estrategias que permitan una intervención terapéutica más selectiva y eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lie JT. The classification and diagnosis of vasculitis in large and medi-sized blood vessels. *Pathol Annu* 1987; 22 (part. 1): 125-162.
- Lie JT. Systemic and isolated vasculitis: a rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Pathol Annu* 1989; 24 (part. 1): 25-114.
- Churg J, Churg A. Idiopathic and secondary vasculitis: a review. *Mod Pathol* 1989; 2: 144-160.
- Lie JT. Vasculitis, 1815 to 1991: classification and diagnostic specificity (Dunlop-Dottridge lecture). *J Rheumatol* 1991; 19: 83-89.
- Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. *Arh Dermatol* 1994; 130: 899-906.
- McCombs RP. Diseases due to immunologic reactions in the lung. *N Engl J Med* 1972; 286: 1.186-1.194, 1.245-1.252.
- Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 149-166.
- McCombs RP. Systemic allergic vasculitis: clinical and pathological relationships. *JAMA* 1965; 194: 1.059-1.064.
- Rosenow III, Lie JT. The pulmonary vasculitidis. En: Fischman AP, editor. *Update: Pulmonary diseases and disorders*. Nueva York: McGraw-Hill 1992; 465-474.
- Gaulard P, Henni T, Marolleau JP et al. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis. Evidence of a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer* 1988; 62: 705-710.
- Jaffe ES, Lipford EH, Margolick JB. Lymphomatoid granulomatosis and angiocentric lymphoma: a spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Semin Respir Med* 1989; 10: 167-172.
- Jennette JC, Charles LA, Falk RJ. The neutrophil and its role in systemic vasculitis. En: LeRoy EC, editor. *The biologic basis of systemic vasculitis*. Nueva York: Marcel Dekker Inc., 1992; 65-92.
- Heurkens AHM, Hiemstra PS, Lafeber GJM, Daha MR, Breedveld FC. Anti-endothelial cell antibodies, in patients with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1.191-1.192.
- Savage COS, Cooke SP. The role of endothelium in systemic vasculitis. *J Autoimmunity* 1993; 6: 237-249.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676.
- McCluskey RT, Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides. *granulomatoses and connective tissue diseases*. *Hum Pathol* 1983; 14: 305-315.
- Schatz M, Patterson R, Fink J. Immunologic lung disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1.310-1.320.
- Fulmer JD, Kaltreider HB. The pulmonary vasculitides. *Chest* 1982; 82: 615-624.
- Dreisin RB. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med* 1982; 3: 607-618.
- Applebaum ML, Hunninghake GW. The lung in the systemic vasculitides. En: Daniele RP, editor. *Immunology and immunologic diseases of the lung*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Scientific Publications, 1988; 411-427.
- Vilardell M, Bosch JA. Las vasculitis. En: Rodríguez de la Serna A, Blanch J, Benito P, eds. *Temas actuales de Reumatología*. Barcelona: Espaxs S.A., 1990; 283-322.
- Hu CH, O'Loughlin S, Winkelman RK. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 175-182.
- Shasby DM, Schwarz MI, Forstot JZ, Theofilopoulos AN, Kasan SS. Pulmonary immune complex deposition in Wegener's granulomatosis. *Chest* 1982; 81: 338-340.
- Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.651-1.657.
- Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135: 921-930.
- Gross WL, Csernok E, Flesch BK. "Classic" anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (cANCA), "Wegener's autoantigen" and their immunopathogenic role in Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun* 1993; 6: 171-184.
- Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 1991; 2: 159-163.
- Bosch X, Font J, Mirapeix E. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 348-354.
- Kallenberg CGM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): current perspectives. *Rheumatol Eur* 1994; 23 Supl 2: 5-6.

30. Kallenberg CGM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of auto-antibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93: 675-682.
31. Jennette JC, Falk RJ. The coming of age of serologic testing for anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 908-910.
32. De Remeé RA, Homburger HA, Specks U. Lesions of the respiratory tract associated with the finding of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 819-824.
33. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, De Remeé RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 28-36.
34. Hoffman GS, Sechler JMG, Gallin JI et al. Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's Granulomatosis. A method to study disease pathogenesis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 401-407.
35. Baltaro RJ, Hoffman GS, Sechler JMG et al. Immunoglobulin G antineutrophil cytoplasmic antibodies are produced in the respiratory tract of patients with Wegener's Granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 275-278.
36. Hagen EC, Ballieux BEPB, Van ES LA, Daha MR, Van der Wonde FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood* 1993; 81: 1.996-2.002.
37. Beer DJ. ANCA's aweigh. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.128-1.130.
38. Dreisin RB. New perspectives in Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1993; 48: 97-99.
39. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 1-12.
40. Jennette JC, Ewert BH, Falk RJ. Do Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies cause Wegener's granulomatosis and other forms of necrotizing vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 1-14.
41. Brouwer E, Huitema MG, Flok PA et al. Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J Exp Med* 1993; 177: 905-914.
42. Cervera R, Montalbán J, Khamashta MA. Anticuerpos anticélula endotelial. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 712-715.
43. Brasile L, Kremer JM, Clarke JL, Cerilli J. Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1989; 87: 74-80.
44. Del Papa N, Meroni PL, Barcellini W et al. Antibodies to endothelial cells in primary vasculitides mediate in vitro endothelial cytotoxicity in the presence of normal peripheral blood mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 267-274.
45. Edelsten C, D'Cruz D, Hughes GRV, Graham EM. Anti-endothelial cell antibodies in retinal vasculitis. *Curr Eye Res* 1992; 11: 203-208.
46. Meroni PL, Del Papa N, Gambini D, Barcellini W, McCarty GA, Lister KA. Endothelium as a target for the immune injury in systemic vasculitis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 1-6.
47. Direskeneli H, D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GRV. Autoantibodies against endothelial cells, extracellular matrix, and human collagen type IV in patients with systemic vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70: 206-210.
48. Shingu M, Hurd ER. Sera from patients with systemic lupus erythematosus reactive with human endothelial cells. *J Rheumatol* 1981; 8: 581-586.
49. Cines DB, Lyss AP, Reeber M, Bina M, Dehoratus RJ. Presence of complement fixing antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1984; 73: 611-625.
50. Van der Zee JM, Siegert CEH, De Vreede TA, Daha MR, Breedveld FC. Characterization of antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 238-244.
51. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Anticuerpos anticélula endotelial en el lupus eritematoso sistémico: asociación con lesiones vasculares y renales. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 605-608.
52. Heurkens AHM, Hiemstra PS, Lafeber GJM, Daha MR, Breedveld FC. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 7-12.
53. Van der Zee JM, Heurkens AHM, Van der Voort EAM, Daha MR, Breedveld FC. Characterization of antiendothelial antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 589-594.
54. Varagunam M, Nwosu Z, Adu D et al. Little evidence for anti-endothelial cell antibodies in microscopic polyarteritis and Wegener's Granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 8: 113-117.
55. D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiendothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: S268.
56. D'Cruz D. Anti-endothelial cell antibodies, antiphospholipid antibodies and vascular disease. *Rheumatol Eur* 1994; 23 Supl 2: 6-7.
57. Leung DYM, Geha RS, Newberger JW et al. Two monokines interleukine-1 and tumor necrosis factor render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating in Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 1986; 164: 1.958-1.972.
58. Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, Geha RS, Pober JS. Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986; 77: 1.428-1.435.
59. Ferraro G, Meroni PL, Tincani A et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and microvascularitis. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 47-53.
60. Savage COS, Pottinger BE, Gaskin G, Lockwood CM, Pusey CD, Pearson JD. Vascular damage in Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis: presence of antyendothelial cell antibodies and their relation to antineutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 14-19.
61. Tizard EJ, Baguley E, Hughes HRV, Dillon MJ. Anti-endothelial cell antibodies detected by a cellular based ELISA in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 189-192.
62. Petty RE, Hunt DWC, Rosenberg AM. Antibodies to type IV collagen in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1986; 13: 246-256.
63. Moreland LW, Gay RE, Gay S. Collagen autoantibodies in patients with vasculitis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 412-418.
64. Kobayashi S, Wada N, Kubo M. Antibodies to native type III collagen in the serum of patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 183-187.
65. Hughes GRV. El síndrome antifosfolípido: 10 años de estudio. *Lancet (ed. esp.)* 1994; 24: 24-27.
66. Vismara A, Meroni PL, Tincani A et al. Relationship between anti-cardiolipin and anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 247-253.
67. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
68. Stauton DE, Dustin ML, Springer TA. Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* 1989; 339: 61-64.
69. Fawcett J, Holness CLL, Needham LA et al. Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature* 1992; 360: 481-484.
70. Humbría A, García de Vicuña R, Díaz-González F, Sánchez-Madrid F, Laffón A. Integrinas: importancia de la adhesión celular. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 630-635.
71. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
72. Sánchez-Madrid F, Corbí AL. Leukocyte integrins: structure, function and regulation of their activity. *Semin Cell Biol* 1992; 3: 199-210.
73. Kishimoto TK. The selectins. En: Lipsky PE, Rothlein R, Kishimoto TK, Faanes RB, Wayne Smith C, editores. *Structure, function and regulation of molecules involved in leukocyte adhesion*. Berlín, Editorial Springer-Verlag, 1992; 107-133.
74. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B et al. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991; 67: 233.
75. Lewinsohn DM, Bargatze RF, Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: evidence of a common molecular mecha-



- nism shared by neutrophils, lymphocytes and other leukocytes. *J Immunol* 1987; 138: 4.313-4.325.
76. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.
  77. Butcher EC. Leukocyte endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; 67: 1.033-1.036.
  78. García de Vicuña R, Humbría Mendiola A, Díaz González F, Laffón A. Adhesión leucocitaria al endotelio vascular: bases para la migración a la membrana sinovial inflamada. *Rev Esp Reumatol* 1992; 19: 338-398.
  79. Haynes BF. Pathogenic mechanisms of vessel damage. En: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editores. Nueva York. Raven Press, 1992; 921-941.
  80. Robertson CR, McCallum RM. Changing concepts in pathophysiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 3-10.
  81. Nicod LP. Cytokines: overview. *Thorax* 1993; 48: 660-667.
  82. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P et al. Granulocyte - and granulocyte - macrophage - colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989, 337: 471-473.
  83. Swerlick RA, Lawley TJ. Role of microvascular endothelial cell in inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 111-115.
  84. Whatley RE, Zimmerman GA, McIntyre TM, Taylor R, Prescott SM. Production of platelet-activating factor by endothelial cells. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 445-453.
  85. Conn DL. Update on systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 535-543.
  86. Lerman A, Hildebran FL, Margulies KB et al. Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1.441-1.455.
  87. Kekow J, Szymkowiak CH, Sticherling M, Schroder JM, Christophers E, Gross WL. Pro-and anti-inflammatory cytokines in primary systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 341-344.
  88. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989; 10: 299-304.
  89. Mizel SB. The interleukins. *FASEB J* 1989; 3: 2.379-2.388.
  90. Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113: 981-986.
  91. Álvaro-Gracia JM. Citocinas en la membrana sinovial de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1992; 19: 378-387.
  92. Ruddle NH. Tumor necrosis factor and related cytokines. *Immunol Today* 1987; 8: 129-130.
  93. Trinchieri G, Perussia B. Immune interferon: a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today* 1985; 6: 131-136.
  94. Kishimoto T, Hirano T. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Ann Rev Immunol* 1988; 6: 485-512.
  95. Van Snick J. Interleukin-6. An overview. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 253-278.
  96. Oppenheim JJ, Matsushima K, Yoshimura T, Leonard EJ, Neta R. Relationship between interleukin 1, tumour necrosis factor and a neutrophil attracting peptide (NAP-1). *Agents Actions* 1989; 26: 134-140.
  97. Seitz M, Dewald B, Gerber N, Baggiolini M. Enhanced production of neutrophil-activating factor/interleukin-8 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1991; 87: 463-469.
  98. Rot A. Endothelial cell binding of NAP-1/IL8: role in neutrophil emigration. *Immunol Today* 1992; 13: 291-294.
  99. Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today* 1993; 14: 335-338.
  100. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2.348-2.357.
  101. Zurawski G, De Vries JE. Interleukin 13, and interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
  102. Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony stimulating factors. *Science* 1985; 229: 16-22.
  103. Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 1987; 236: 1.229-1.237.