



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



SECCIÓN MEDICINA VASCULAR. MESA REDONDA: ASPECTOS MÉDICOS DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL

Etiopatogenia de los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal

B. Álvarez, X. Yugueros, E. Fernández, F. Luccini, A. Gené, D. Sisa y M. Matas

Servicio de Angiología, Cirugía Vasculat y Endovascular, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Introducción

Los aneurismas arteriales se pueden clasificar en función de la etiología en degenerativos, infecciosos, congénitos y traumáticos. Los que afectan a la aorta abdominal infrarrenal son, en la mayor parte de los casos, de causa degenerativa y nos centraremos en esta entidad. El proceso fisiopatológico primario que conduce a la formación de los aneurismas de aorta abdominal (AAA) aún está por clarificar. Parece que su desarrollo estaría mediado por una respuesta inflamatoria crónica en la que los macrófagos y linfocitos T juegan un papel predominante. Y parece que es el mismo proceso que tiene lugar en la arteriosclerosis obliterante, aunque en el caso de los aneurismas las capas arteriales afectadas son la media y la adventicia, y en el caso de la patología estenosante se afectan, sobre todo, la íntima y la media arteriales. Podría considerarse, por tanto, que ambos procesos son una "respuesta al daño" que se desarrolla en 2 direcciones distintas, la arteriosclerosis condiciona una reducción de la luz arterial mientras que en los aneurismas se produce un expansión de ésta, atenuada en parte por el depósito de trombo mural.

En los AAA parece que la infiltración celular inflamatoria crónica en la luz arterial activa una cascada de coenzimas y mediadores de la inflamación, y se induce la expresión y activación de enzimas implicadas en la remodelación y metabolismo de la matriz extracelular en particular las metaloproteasas (MMP) y sus inhibidores.

En íntima relación con el sistema proteolítico se encuentra el sistema fibrinolítico. En presencia de fibrina, el activador tisular del plasminógeno (tPA) es capaz de convertir el plasminógeno del trombo en plasmina, lo que resulta en un aumento del nivel proteolítico y de la actividad fibrinolítica.

En esta línea, la hipótesis sería que el sistema fibrinolítico (mediado por el tPA) podría también jugar un papel importante en la patogenia de los AAA.

Hay hipótesis que relacionan la formación de aneurismas con la presencia de determinados agentes infecciosos, con lo que también existe una teoría infecciosa para explicar la génesis de los aneurismas.

Sea cual sea el proceso que desencadena la formación de un aneurisma parece que hay una importante carga genética que podría condicionar su formación: se han definido distintos polimorfismos genéticos que están íntimamente relacionados con el desarrollo de la enfermedad que nos ocupa.

Aneurismas de aorta abdominal y metaloproteasas

Las MMP de la matriz constituyen una familia de endopeptidasas dependientes de cinc y calcio que, actuando en pH neutros, tienen como principal finalidad la degradación de la mayoría de los componentes de la matriz extracelular. Están implicadas en casi todos los procesos fisiológicos que requieren el recambio de ésta y tienen un papel bien definido en diversos fenómenos celulares como la proliferación, la apoptosis y la morfogénesis tisular. Además de esta finalidad reparadora y remodeladora, también se han relacionado con distintos estados patológicos como la diseminación de metástasis tumorales, la artritis, el enfisema pulmonar y la aterosclerosis.

Se han identificado 26 MMP en humanos mediante técnicas de clonación y secuenciación de ADN y la clasificación de esta familia de enzimas ha estado sometida a distintos cri-

terios siendo el más utilizado el que las divide en función del sustrato sobre el que actúan. Así las MMP se pueden dividir funcionalmente en 6 grupos: colagenasas (MMP-1, 8, 13 y 18), gelatinasas (MMP-2 y 9), estromalinas (MMP-3, 10 y 11), matrilisinas (MMP-7 y 26) y MMP membrana-matriz (MT-MMP; MMP-14 a 17, 24 y 25). Las MMP se producen en muchos tipos celulares que incluyen las células musculares lisas y fibroblastos, todas son inicialmente sintetizadas como zimógenos enzimáticamente inactivos (pro-MMP) y se pueden activar siguiendo 2 vías: por escisión proteolítica del dominio inhibitorio de otras proteasas o por perturbación de la unión de la cisteína con el cinc provocada por distintos agentes.

Una rigurosa regulación de la expresión de las MMP y de su actividad es crucial para mantener la homeostasis de la matriz extracelular. Esta regulación ocurre a distintos niveles: expresión de distintos genes, secreción de pro-MMP, localización extracelular, activación de los zimógenos e inhibición enzimática mediante la interacción con inhibidores endógenos (TIMP)¹.

Las 2 gelatinasas que parecen estar implicadas en la patogenia de los aneurismas de aorta abdominal son la 2 y la 9, cuyos sustratos fundamentales son el colágeno desnaturalizado, los colágenos IV, V, VII, X y XI y la elastina.

El papel de las enzimas elastolíticas y colagenolíticas ha sido objeto de importantes estudios. Cannon y Read², en 1982, fueron los primeros autores que señalaron un aumento de la actividad elastolítica en los pacientes con AAA. Varios estudios posteriores han demostrado un aumento en la actividad de la MMP-9 en las aortas aneurismáticas comparada con sujetos sanos y con aortas con patología aterosclerótica oclusiva^{3,4}. Respecto a la MMP-2, también parece estar relacionada con la patogenia de los aneurismas como lo demuestran los trabajos de Sakalihan et al⁵ y de Patel et al¹⁴. La interacción específica de las gelatinasas A y B (MMP-2 y 9, respectivamente) en las diferentes fases de destrucción de la matriz extracelular permanece incierto: los estudios de Freestone et al⁶ apuntan que la MMP-2 es la enzima proteolítica que actúa en los aneurismas de menor diámetro (3-5 cm), mientras que la MMP-9 actuaría en los de diámetro > 5,5 cm. Estos hechos sugieren que la MMP-2 estaría implicada en la elastólisis inicial mientras que la MMP-9 contribuye a la expansión del aneurisma a partir de un diámetro concreto. En la misma línea, en los resultados del metaanálisis llevado a cabo por Takagi et al⁷ se ha visto que las concentraciones de MMP-9 en pacientes con AAA son más altas que en los pacientes que no presentan esta patología, y que los valores plasmáticos de dicha proteasa podrían tener un papel importante en el diagnóstico de los AAA.

Se ha postulado que la medición de biomarcadores para el diagnóstico o durante el seguimiento de los pacientes con AAA podría ser de utilidad en su manejo e incluso establecer factores pronósticos para esta patología. Hackman et al⁸ demostraron una correlación positiva entre el máximo diámetro aórtico y los valores de MMP plasmática. Lindholt et al⁹ también comprobaron que los valores plasmáticos de MMP-9 estaban significativamente asociados con el tamaño y crecimiento de los aneurismas. Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre las concentraciones de MMP y el diámetro de los AAA¹⁰⁻¹² o la expansión¹⁰.

Son menos frecuentes los estudios sobre AAA rotos, pero parece que las concentraciones plasmáticas serían superio-

res en los pacientes con AAA complicados. En el trabajo de Wilson et al¹³ no sólo se objetiva aumento significativamente superior de MMP-9 en los pacientes con AAA rotos, sino que, además, demuestra que la elevación de dicha proteasa se relaciona con la mortalidad a los 30 días siendo un marcador de supervivencia en este grupo.

Aneurismas de aorta abdominal y activador tisular del plasminógeno

En el trabajo de Wanhainen et al¹⁴ se analizan las concentraciones plasmáticas de activador tisular del plasminógeno y su inhibidor en 42 pacientes con AAA y en 100 controles sanos, y se demuestra una elevación significativa de este marcador en pacientes con AAA, lo que apoya la hipótesis de la implicación del sistema fibrinolítico en la patogenia de los AAA. Sin embargo, el trabajo de Skagius et al¹⁵ que realizan un estudio prospectivo en 95 pacientes con AAA (rotos y no rotos) y 41 voluntarios sanos demuestran que no hay diferencias significativas en los valores de tPA entre el grupo control y los pacientes con AAA. Para paliar esta controversia, Tagaki et al¹⁶ llevaron a cabo un metaanálisis con 5 estudios^{14,15,17-19} de casos-control que comparaban las concentraciones de tPA en sujetos sanos y en sujetos con AAA con una muestra de 234 casos con AAA y 459 controles. Sus resultados sugieren que los valores plasmáticos de tPA no están más elevados en los pacientes con AAA que en los pacientes control. Sin embargo, los estudios de Lindholt et al^{20,21}, en el que se estudia mediante tomografía computarizada anualmente (1-5 años, media 2,5 años) a 70 pacientes varones con AAA pequeños (> 3 cm) y se relacionan con las concentraciones plasmáticas de tPA se objetivó que los valores elevados de este marcador se relacionan con tasas de crecimiento > 2 mm/año y que para aneurismas > 5 cm en los primeros 5 años la sensibilidad y especificidad fueron del 73 y el 71%, respectivamente (p = 0,015).

Los resultados sugieren que los valores plasmáticos de tPA se asocian con la progresión de los AAA.

Aneurismas de aorta abdominal, fibrinógeno y D-dímero

Basándose en una revisión sistémica y metaanálisis realizado por Takagi et al²², las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y D-dímero es probable que estén más altas en pacientes con AAA que en sujetos control. Los valores elevados de fibrinógeno podrían reflejar un proceso inflamatorio subyacente, parece que la interleucina-6, que también se ha demostrado elevada en pacientes con AAA, podría ser un estimulante en la secreción de los reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la proteína C-reactiva²³.

Aneurismas de aorta abdominal y agentes infecciosos

Estudios seroepidemiológicos han demostrado cierta relación entre *Chlamydia pneumoniae*, una bacteria intracelular responsable de cuadros infecciosos de vías respiratorias, y la presencia de AAA²⁴. En la misma línea y mediante prue-

bas de reacción en cadena de la polimerasa también se ha aislado este germen en la pared de aneurismas aórticos²⁵. Otro microorganismo también relacionado con la posible etiología de los AAA es el citomegalovirus, que sería capaz de inducir una respuesta inflamatoria en la pared aórtica y desencadenar los procesos expuestos más arriba²⁶.

Aneurismas de aorta abdominal y genética

La naturaleza familiar de los AAA fue reportado por primera vez en 1977²⁷, en un trabajo en el que 3 hermanos presentaban esta patología. Estudios posteriores en familias en las que un mínimo de 2 miembros presentaban la enfermedad demostraron que el riesgo de desarrollar un AAA es 8 veces mayor en parientes de primer grado que en la población general²⁸. Desde hace más de 20 años se realizan estudios genéticos en pacientes con AAA y se han podido demostrar más de 100 polimorfismos en genes biológicamente relevantes en pacientes con AAA.

Se ha encontrado asociación significativa en el gen llamado *contactin-3*, localizado en el cromosoma 3p12.3 y otros 2 polimorfismos simples que se encuentran en los cromosomas 9p21 y 9q33. Los 2 genes con mayor evidencia de relación con los AAA son el *CDKN2BAS*, también conocido como Anril, que regula la expresión de los inhibidores de cinasa y el gen *DAB2IP*, que codifica un inhibidor del crecimiento celular²⁹. Sería pertinente, por tanto, que los cirujanos vasculares tengamos presente estos hallazgos en la historia clínica habitual de los pacientes con AAA.

Aneurismas de aorta abdominal inflamatorios

Desde que en 1972 Walker³⁰ acuñara el término aneurisma inflamatorio para referirse a los aneurismas caracterizados por engrosamiento difuso de la pared arterial y extensa fibrosis que engloba a los tejidos adyacentes, se han propuesto distintas hipótesis para explicar la patogenia de esta entidad diferenciada de los AAA degenerativos, tanto desde el punto de vista clínico, analítico como epidemiológico. Algunos autores postulan que los AAAI representan el extremo del proceso inflamatorio presente en todos los AAA³¹. Otros relacionan esta entidad con procesos autoinmunes³² o con una respuesta exagerada a agentes infecciosos²⁴⁻²⁶ y, recientemente, se ha descrito³³ una relación estrecha entre las inmunoglobulinas G4 (Ig G4) y los AAAI.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, ninguno de los biomarcadores citados tiene una especificidad y sensibilidad apropiadas para ser utilizado como test diagnóstico, y tampoco se ha podido identificar un marcador pronóstico de AAA. Los marcadores genéticos podrían ser utilizados para detectar poblaciones de riesgo en las que realizar una prueba de imagen.

Experiencia en el Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular del Hospital Universitario Vall d'Hebron

En nuestro centro hemos investigado la posible relación entre AAA y MMP. A continuación explicamos brevemente un

estudio referente a AAA y expresión de MMP-2 y 9 en la pared de los AAA.

Objetivos

1. Determinación de los valores de MMP-2 y 9 (proformas y formas activas) en la pared de AAA de 3 grupos clínicos: asintomáticos, sintomáticos y rotos, con el fin de establecer si hay asociación entre alguna de las formas de gelatinasa y la complicación de éstos.
2. Analizar la posible relación de formas latentes y activas de las gelatinasas con las variables morfológicas del AAA.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en 55 pacientes intervenidos de AAA infrarrenal mediante cirugía convencional en nuestro centro. El plan de trabajo consistió en recogida de variables clínicas y paraclínicas previo a la cirugía, extracción de pared aórtica, conservación de ésta en nitrógeno líquido a -80°C y posterior análisis de las muestras obtenidas. El análisis de gelatinasas en pared aórtica se llevó a cabo mediante zimografía convencional en geles de gelatina, que separan las formas latentes y activas por peso molecular. Además, para valorar y localizar la actividad gelatinasa se llevaron a cabo zimografías in situ que se analizaron con microscopía de fluorescencia. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos clínicos: asintomáticos, sintomáticos y rotos, y las variables anatómicas consideradas fueron: diámetro, calcificación y trombo mural. Como controles se utilizaron 6 muestras de pared aórtica infrarrenal sana. Se compararon gelatinasas totales, proformas de MMP-2y 9, formas activas de MMP-2 y 9 con las distintas formas clínicas y con las variables morfológicas descritas más arriba.

Resultados

La expresión de gelatinasa total (MMP-9 + MMP-2) fue superior en pared aneurismática que en controles ($p = 0,04$). Cuando comparamos la expresión de gelatinasa en las paredes de los 3 grupos clínicos observamos que eran superiores en AAA sintomáticos y rotos que en asintomáticos, con tendencia a la significación estadística. En cuanto a la MMP-9 en sus 2 formas —latente y activa— observamos los siguientes resultados: en la pared de los aneurismas sintomáticos y rotos hubo una clara sobreexpresión en la proforma frente a la pared de los AAA asintomáticos; sin embargo, al analizar la forma activa de la gelatinasa B no hubo diferencias entre los grupos. Al comparar la expresión en la proforma de la MMP-2 encontramos resultados similares en los 3 grupos clínicos: la sobreexpresión de esta proteasa no dio diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, la forma activa de la MMP-2 presentó una clara sobreexpresión en el grupo de AAA rotos. Al analizar la expresión de MMP y su relación con las distintas variables anatómicas del aneurisma no encontramos asociaciones, ni las gelatinasas totales, ni las formas latentes y activas de las MMP se asociaron con diámetro del aneurisma, con el trombo mural ni con la presencia o ausencia de calcio.

Conclusiones

Los resultados apoyan el mecanismo de la degradación proteolítica en la patogenia de los AAA. Entre las distintas formas de gelatinasas, la forma latente de la MMP-9 y la MMP-2 activa exhiben una clara sobreexpresión en aneurismas sintomáticos y rotos, lo que apunta a una posible implicación más de estas formas de gelatinasas en los fenómenos que tienen lugar en la evolución de los AAA hacia la rotura.

Bibliografía

- Zhang X, Shen YH, LeMaire SA. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases involved? *Vascular*. 2009;17:147-57.
- Cannon DJ, Read RC. Blood elastolytic activity in patients with aortic aneurysms. *Ann Thoracic Surg*. 1982;34:10-5.
- Thompson RW, Holmes DR, Mertens RA, Liao S, Botney MD, Mecham RP. Production and localization of 92 Kilodalton gelatinasa en abdominal aneurysms: An elastolytic metalloproteinasa expressed by aneurysms-infiltrating macrophages. *J Clin Invest*. 1995;96:318-26.
- Patel MJ, Melrose J, Ghosh P, Appleberg J. Increased synthesis of matrix metalloproteinases by aortic smooth muscle cells is implicated in the etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1996;24:82-92.
- Sakalihasan N, Delvenne P, Nusgens BV, Limet R, Lapière CM. Activated forms of MMP-2 and MMP-9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1996;24:127-33.
- Freestone T, Turner NJJ, Coadi A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1145-51.
- Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a meta-analysis. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2009;9:437-40.
- Hackmann AE, Rubin BG, Sánchez LA, Geraghty PA, Thompson RW, Curci JA. A randomized, placebo-controlled trial of doxycycline after endoluminal aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2008;48:519-26.
- Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:281-5.
- Watanabe T, Sato A, Sawai T, Uzuki M, Goto H, Yamashita H, et al. The elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms decreased to levels equal to those of healthy controls after an aortic repair. *Ann Vasc Surg*. 2006;20:317-21.
- Eugster T, Huber A, Obeid T, Schwegler I, Gürke L, Stierli P. Aminoterminal propeptide of type III procollagen and matrix metalloproteinases-2 and -9 failed to serve as serum markers for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:378-82.
- Van Laake LW, Vainas T, Dammers R, Kitslaar PJ, Hoeks AP, Schurink GW. Systemic dilation diathesis in patients with abdominal aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase-9? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:371-7.
- Wilson WR, Anderton M, Choke EC, Dawson J, Loftus IM, Thompson MM. Elevated plasma MMP1 and MMP9 are associated with abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:580-4.
- Wanhainen A, Nilsson TK, Bergqvist D, Boman K, Björck M. Elevated tissue plasminogen activator in patients with screening-detected abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2007;45:1109-13.
- Skagius E, Siegbahn A, Bergqvist D, Henriksson AE. Fibrinolysis in patients with an abdominal aortic aneurysm with special emphasis on rupture and shock. *J Thromb Haemost*. 2008;6:147-50.
- Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Plasma tissue plasminogen activator and abdominal aortic aneurysm presence: a systematic review and meta-analysis. *Annals Vasc Surg*. 2010;24:686-9.
- Fowkes FG, Anandan CL, Lee AJ, Smith FB, Tzoulaki I, Rumley A. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease. *J Vasc Surg*. 2006;43:474-80.
- Holmberg A, Bergqvist D, Siegbahn A. Coagulation and fibrinolysis after open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair in a long-term perspective. *Thromb Res*. 1999;96:99-105.
- Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A. Haemostatic factors, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:695-701.
- Lindholt JS, Jørgensen B, Shi GP, Henneberg EW. Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:546-51.
- Lindholt JS. Activators of plasminogen and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1085:139-50.
- Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Plasma fibrinogen and D-dimer concentrations are associated with the presence of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis [Review]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:273-7.
- Jones KG, Brull DJ, Brown LC, Sian M, Greenhalgh RM, Humphries SE, et al. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2001;103:2260-5.
- Karlsson L, Björck M, Pärsson H, Wanhainen A. The association between serological markers for *Chlamydia pneumoniae* and the development of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011;25:322-6.
- Karlsson L, Gnarp J, Nääs J, Olsson G, Lindholm J, Steen B, et al. Detection of viable *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19:630-5.
- Tanaka S, Komori K, Okadome K, Sugimachi K, Mori R. Detection of active cytomegalovirus infection in inflammatory aortic aneurysms with RNA polymerase chain reaction. *J Vasc Surg*. 1994;20:235-43.
- Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 1977;64:765-6.
- Ogata T, MacKean GL, Cole CW, Arthur C, Andreou P, Tromp G. The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia, Canada. *J Vasc Surg*. 2005;42:891-7.
- Hinterseher I, Tromp G, Kuivaniemi H. Genes and abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011;25:388-412.
- Walker DI, Bloor K, Williams G, Gillie I. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg*. 1972;59:609-14.
- Rose AG, Dent DM. Inflammatory variant of abdominal atherosclerotic aneurysm. *Arch Pathol Lab Med*. 1981;105:409-13.
- Ramshaw AL, Parums DV. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells associated with advanced atherosclerosis. *Histopathology*. 1990;17:543-52.
- Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009;49:1264-71.