



PATOLOGÍA INTRÍNSECA DE LA FIBRA MUSCULAR LISA**INTRINSIC PATHOLOGY OF THE PLAIN MUSCLE FIBER**

Dr. Juan M. Guzmán*

Las fibras musculares lisas constituyen los elementos fundamentales de la actividad dinámica de los sistemas vascular y excretores del organismo.

Con esta capacidad regulan la perfusión de los tejidos y el almacenamiento y excreción de la orina, la materia fecal y los productos de la secreción genital.

1. PROPIEDADES DINÁMICAS DE LA FIBRA MUSCULAR LISA

Las fibras musculares tienen propiedades mecánicas como la elasticidad y la viscosidad y propiedades dinámicas como el tono y la contractilidad.

El **tono** y la **contractilidad** se ponen en juego como respuesta al desajuste de la estabilidad de los miofilamentos proteicos, la actina y la miosina, ubicados dentro del sarcolema.

La contracción muscular se inicia con el deslizamiento de los finos filamentos de actina sobre los más gruesos de miosina.

La energía necesaria para que esto suceda, nace de la transformación por hidrólisis del adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato (AMPc) de la miosina intracelular que ocurre cuando la célula se estira. Este proceso se acompaña de un aumento del Ca^{++} iónico y formación de calcio/calmodulina que actúan como catalizadores del proceso.

La contracción puede ponerse en marcha no sólo como respuesta al estiramiento celular, sino también a

través de sustancias generadas en las terminales nerviosas que funcionan como neurotransmisores. Esto sólo es posible si la célula muscular está sana y se encuentra en un estado de contracción isométrica previa (tono muscular).

Existen varios tipos de células musculares lisas y aunque son morfológicamente similares, difieren en la respuesta a la neuroestimulación vegetativa de acuerdo con el tipo y disponibilidad de estructuras ubicadas en la membrana celular que actúan como receptores específicos. Las células musculares lisas están adaptadas para el acortamiento unidireccional, de allí su forma fusiforme de 50 a 500 micrones de longitud por 2 a 10 micrones de diámetro. El citoplasma está limitado por una membrana formada por lipoproteínas cuyos núcleos proteicos reciben y seleccionan los iones y moléculas de la neurotransmisión.

Las células musculares lisas están conectadas entre sí por cadenas proteicas brotadas del sarcolema (conexinas gamma) a través de las que la actividad de una célula se propaga a las vecinas.

Es posible que algunas de ellas mantengan un "tono de vigilancia" sobre las aledañas actuando a manera de "marcapaso" en forma independiente de toda estimulación nerviosa.

El estímulo necesario para este tipo de respuesta parece ser la sola distensión de la pared de la víscera de la que forman parte.

Dentro de ciertos límites, el "tono de reposo" es de origen puramente local y no depende de ninguna influencia nerviosa.

De acuerdo con esta teoría, el estímulo de distensión mecánica sería capaz de poner en marcha un estado celular de "semicontracción" conseguido por el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de

*Vicente López 1857 (1128) Buenos Aires, Argentina
Tel.: 4801-2801*

miosina fosforilada (*cross-bridge*). En este proceso el ion Ca^{++} intracelular actúa como inductor del proceso.

La propiedad fundamental del músculo liso es la de mantener el tono de reposo en forma permanente con las características de una contracción isométrica sostenida que sólo requiere un gasto mínimo de energía y escaso consumo de ATP.

A diferencia de la fibra muscular estriada, que dispone de placas motoras, no todas las fibras musculares lisas tienen terminales nerviosas y las que las tienen, lo son altamente imperfectas. Gracias a la conformación músculo-sincicial y la participación de centros ganglionares intraparietales las fibras musculares lisas pueden coordinar y unificar la actividad contráctil de una víscera en forma helicoidal.

El estímulo para la contracción muscular, puede emerger del mismo endotelio de los vasos o vísceras por la producción de endotelinas locales y/o a través de neurotransmisores adrenérgicos, no adrenérgicos, colinérgicos y no colinérgicos nacidos de la actividad nerviosa.

Cuando un estímulo alcanza a una célula desencadena una sucesión de fenómenos que llevan a la contracción o relajación muscular de acuerdo con los receptores alcanzados y disponibles en las membranas celulares.

En las fibras musculares lisas, esta estimulación se transmite rápidamente de célula en célula por medio de la difusión de potenciales eléctricos generados por el movimiento de iones y segundos mensajeros como el K^+ , Ca^{++} , NO^- , AMPc, GMPc, y el inositol trifosfato (IP3) entre otros⁽¹⁾.

2. PATOLOGÍA DE LAS FIBRAS MUSCULARES LISAS

La alteración funcional de la fibra muscular lisa puede tener un origen **congénito**, primitivamente intrínseco, específico de su estructura e independiente de cualquier otro factor; o ser **adquirido**, mecánico, inflamatorio, por radiaciones, neurogénico o metabólico⁽²⁾.

La mayor parte de la información obtenida en la patología muscular de las vías genitourinarias, ha sido conseguida a través de modelos experimentales o con piezas de cistectomías de vejigas humanas sin obstrucción ni lesiones neurológicas.

Es muy posible que algunos cuadros de disfunción genitourinaria de etiología imprecisa, sean debidos a causas musculares intrínsecas en ausencia de inflamación u obstrucción.

Las anomalías musculares pueden estar localizadas exclusivamente en los órganos urinarios, genitales y/o digestivos, o pueden formar parte de cuadros clínicos más complejos en los que otros aparatos y sistemas también están comprometidos⁽³⁻⁴⁾.

Los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes,

son la atrofia o hipertrofia muscular, la fibrosis, la vacuolización y la presencia anormal de inclusiones intracelulares⁽⁵⁻⁶⁾.

Las enfermedades de las fibras musculares lisas pueden ser:

a) Primarias

- 1) miopatías con inclusiones intracelulares
 - con inclusión de cuerpos densos
 - con inclusión de polyglicosan
 - con inclusión de lípidos
- 2) miopatías asociadas con atrofia y fibrosis
 - hereditaria (¿genética?)
 - esporádica
 - degenerativa

b) Secundarias

- 1) por obstrucción
- 2) por radiación

c) Sistémicas

- 1) Distrofia miotónica
- 2) Alteraciones metabólicas (diabetes)
- 3) Amiloidosis
- 4) Enfermedades del colágeno vascular
- 5) Esclerosis sistémica progresiva
- 6) Otros tipos de origen indeterminado

a) Miopatías primarias

1) Con inclusiones celulares

Independiente de artificios de laboratorio, han sido encontradas algunas anomalías estructurales sin causa aparente, como: inclusiones intracelulares de cuerpos densos, inclusión de lípidos y vacuolización celular.

Estas modificaciones también se observan en las fibras musculares de la vejiga crónicamente distendida, luego de infecciones virales⁽⁷⁾, en la polisacaridosis del adulto⁽⁸⁾, en la enfermedad de *Lafora*⁽⁹⁾ y en la enfermedad de *Batten*⁽¹⁰⁾.

En la **Miopatía hereditaria**, se han encontrado inclusiones intracelulares en el esfínter interno del ano y de la uretra muy similares a las encontradas en las fibras musculares intestinales de perros de edad avanzada.

Ha sido descrito un solo caso de miopatía con inclusión de lípidos en las células musculares lisas del detrusor asociada a fibrosis de la pared vesical en un paciente sin síntomas neurológicos ni obstructivos⁽¹¹⁾.

2) Con atrofia celular y fibrosis

La denominada pseudo-obstrucción intestinal crónica primaria, se caracteriza por trastornos de la motilidad intestinal que puede estar asociada con inactividad o hipoactividad contráctil de la vejiga, sin alteración nerviosa⁽²⁾.

En estos casos, las fibras musculares suelen estar

rodeadas de fibrosis y tener vacuolas perinucleares, desorientación y disolución de los miofilamentos, hiperlucencia del sarcolema y engrosamiento de las mitocondrias. Ninguna de ellas tiene inclusiones de corpúsculos intracelulares.

Este cuadro puede ser visto también en las fibras musculares del aparato urinario de mujeres del mismo grupo genético con vejigas y/o uretras hipo o inactivas y asociación frecuente con constipación persistente e incontinencia de orina de esfuerzo^(12, 13).

Lesiones similares han sido encontradas en cistectomías parciales de vejigas acontractiles sin obstrucción e incluso en aquellas hipoactivas y/o hipersensibles.

En estas miopatías congénitas los fibroblastos no tiene preferencia en rodear a las células musculares como en la fibrosis intersticial sino que están dispersos en el intersticio como células separadas, parecidas a las fibras musculares, pero teniendo algunas características similares a los fibroblastos (miofibroblastos).

A diferencia de los fibroblastos del tejido conjuntivo normal los **miofibroblastos** tienen núcleos alargados y deformados.

El sarcolema muestra proliferación del retículo endoplasmático, es hiperluciente y con filamentos densos de 6 a 10 nanomicros y pueden tener microvesículas picnóticas adosadas a la cara interna de la membrana celular (picnocitos). Estas células son alargadas y están rodeadas por fibras colágenas maduras.

Es posible que estos miofibroblastos se originen en una diferenciación de los fibroblastos naturales del mesénquima, ya que células de esas mismas características, han podido ser detectadas en otros órganos como el cordón umbilical, los pulmones y el colon⁽¹⁴⁾.

La presencia de miofibroblastos ha sido explicada como una forma de reacción del estroma frente a estímulos muy variados y se ha teorizado que pueden derivar tanto de los fibroblastos, de las células musculares lisas, de los pericitos celulares o de células de los vasos sanguíneos⁽¹⁴⁾.

La experimentación animal en útero de ratas, ha mostrado que la estimulación con estrógenos provoca, en el tejido uterino, la aparición de células con características intermedias entre las fibras musculares y los fibroblastos. Esto ha hecho sospechar la existencia de algún tipo de intermediador químico capacitado para provocar este fenómeno independiente de la obstrucción o de algún tipo de modificación de la neurotransmisión⁽¹⁵⁾.

En ciertos grupos étnicos africanos, se ha detectado una miopatía de las fibras lisas intestinales y vesicales caracterizada por edema intracelular, vacuolización muscular, atrofia muscular y fibrosis y se ha sugerido que estas alteraciones son secundarias a toxinas derivadas de la ingesta de ciertas hierbas usadas como agentes medicinales⁽¹⁶⁾.

b) Miopatías secundarias

1) Por obstrucción

La obstrucción infravesical puede provocar cambios estructurales en el detrusor caracterizados fundamentalmente por hipertrofia muscular.

Se ha pensado que este aumento de densidad muscular, objetivable endoscópicamente como trabeculación parietal, es secundaria a una inestabilidad motora del detrusor. Sin embargo, a pesar de que la hipertrofia muscular puede estar asociada a inestabilidad motora o a hiperreflexia esto no es constante y aunque pareciera paradójico, la hipertrofia puede estar asociada a hipoaactividad del detrusor.

El origen real de la hipertrofia muscular secundaria a una obstrucción, no ha sido totalmente aclarado, ya que puede estar presente entre el 25 al 50% de las vejigas de los varones de mayor edad y en el 11% de las mujeres adultas, sin evidencia de obstrucción ni enfermedad nerviosa. La hipertrofia muscular con trabeculación, es frecuente en las obstrucciones crónicas y más intensa cuanto mayor sea la duración y la intensidad de la misma.

Experimentalmente, se ha demostrado que a la hipertrofia y trabeculación muscular secundaria a la obstrucción, se le asocian lesiones nerviosas con aumento del número de fibroblastos y de la densidad del tejido colágeno. El aumento de fibroblastos que puede verse en el estroma de la pared de las vejigas obstruidas no ha sido explicado todavía, aunque es posible que esto sea una consecuencia de la transformación fenotípica de las fibras musculares lisas secundaria al mayor esfuerzo requerido en la obstrucción⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

2) Por radiaciones

Una de las complicaciones más desagradables del tratamiento radiante es la retracción con fibrosis de la vejiga y de otros órganos sometidos a su influencia.

Las radiaciones alteran la cromatina celular provocando la liberación de radicales libres que actúan sobre las células musculares y los vasos del intersticio.

Como consecuencia de la acción ionizante directa y de la hipoxia, muchas células mueren y son reemplazadas por fibrosis. En este proceso todos los tejidos están comprometidos, vasos, nervios, células musculares y tejido estromal.

Los agentes promotores de la regeneración de las células normales y patológicas, parecen ser ciertos péptidos que se liberan localmente consecuentes al agente agresivo, los que, tomando contacto con receptores celulares específicos ubicados en los fibroblastos, inician respuestas de crecimiento y proliferación y diferenciación celular.

Estos factores de crecimiento celular son capaces de provocar no sólo diferenciación celular, sino también proliferación y/o muerte prematura de las células. Entre estos factores han sido identificados la interleu-

kina 6 y el factor de crecimiento de los fibroblastos (bFGF y aFGF).

Los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs) han sido descriptos como elementos que intervienen en la formación de fibroblastos y células endoteliales, mesodérmicas y neuroblásticas.

Los neuropéptidos relacionados con el crecimiento de los fibroblastos tienen la capacidad de unirse a la heparina con la que pueden actuar sobre los glicosaminoglicanos del intersticio estabilizando su efecto sobre los fibroblastos⁽¹⁹⁾.

c) Miopatías sistémicas

El compromiso de las fibras musculares lisas en enfermedades sistémicas como la diabetes, la amiloidosis y la esclerosis difusa no es frecuente.

La miopatía debe ser sospechada en pacientes retencionistas crónicos y constipados sin una causa neurológica ni obstructiva evidente en los que el diagnóstico de certeza sólo es posible a través de la biopsia.

Clínicamente, son pacientes con vejigas hipo o inactivas, con impotencia sexual y retención de orina o mujeres con incontinencia de esfuerzo tipo III sin lesiones nerviosas evidentes. Se ha comprobado que la diabetes se acompaña de atrofia de las células musculares de la vejiga. Si este proceso es primitivamente muscular o es secundario a la neuropatía o vasculopatía no ha sido totalmente aclarado⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

La dinámica del sistema vascular y genitourinario se basa en la dinámica de sus fibras musculares.

La función sexual y vesicouretral pueden estar comprometidas si sus estructuras musculares están alteradas. Existen cuadros en los que las causas de la disfunción no son detectables y en los que una patología muscular se hace sospechosa. En estos casos el diagnóstico etiológico de certeza sólo es posible a través de la biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steers, W. S.: Physiology and Pharmacology of the bladder and urethra. *Campbell's Urology*, Walsh, Retik, Vaughan, Wein, 7ª ed.; W. B. Saunders & Co.; Cap. 26, 872-915, 1998.
2. Christensen, J.; Dent, J.; Malagelada, J. R.; Wingate, D. I.: Pseudoobstruction. *Gastroenterol. Int.*; 3: 107-119, 1990.
3. Mitros, F. A.; Schuffler, M. D.; Teja, K.; Anuras S.: Pathological features of familiar visceral myopathy. *Hum. Pathol.*; 13: 825-833, 1982.
4. Schuffler, M. D.; Lowe, M. C.; Bill, A. H.: Studies of idiopathic intestinal pseudoobstruction. I) Hereditary "hollow visceral myopathy". Clinical and pathological studies. *Gastroenterology*, 73: 327-338, 1977.
5. Schuffler, M. D.; Pope, C. E.: Studies of idiopathic intestinal pseudoobstruction. II) Hereditary "hollow visceral myopathy", familiar studies. *Gastroenterology*, 73, 339-344, 1977.
6. Mori, S.; Tanaka, R.; Minakawa, T.: Pathological features of familiar visceral myopathy. *Human Pathology* 13: 825-833, 1982.
7. Doyle, P. W.; Gibson, G.; Dolman, C. L.: Herpes Zoster Ophthalmicus with contralateral Hemiplegia: identification of cause. *Ann. Neurol.*, 14: 84-85, 1983.
8. Peress, N. S.; Di Mauro, S.; Roxburgh, A.: Adult polysaccharidosis. Clinico-pathological ultrastructural and biochemical features. *Arch. Neurol.*, 36: 840-845, 1979.
9. Susuki, K.; David E.; Kutschman B.: Presenile dementia with "Lafora-like" intraneuronal inclusions. *Arch. Neurol.*, 25: 69-80, 1971.
10. Lake, B. D.: Lysosomal and peroxisomal disorders. En: Hume Adams. S. J.; Duchen, L. W. eds., *Greenfield Neuropathology*, 5th ed. Londres, Edward Arnold, 709-811, 1992.
11. Barnard, R. J.; Dixon, J. S.; Gosling, J. A.: Myopathy of detrusor muscle. *Br. J. Urol.*, 50: 595-596, 1987.
12. Martin, J. E.; Sobeh, M.; Swash, M.; Nickols, C. C.; Bait-hun, S. I.; Jenkins, B. J.: Detrusor myopathy: a cause of detrusor weakness with retention. *Br. J. Urol.*, 71: 237-237, 1993.
13. Krishnamur, H. Y.; Schuffler, M. D.: Pathology of neuromuscular disorders of the small intestinal and colon. *Gastroenterology*, 93: 610-639, 1987.
14. Schurch, W.; Seemayer, T. A.; Gabbiani, G.: "Myofibroblast" en: Sternberg, S. S. ed. *Histology for pathologist*. New York Raven Press, 109-144, 1992.
15. Wilkinson, D. G.; Peters, G.; Dickson, C.; Mc Mahon A. P.: Expression of the FGF-related proto oncogene int-2 during gastrulation and neurulation in the mouse. *EMBO J.*, 7: 691-694, 1988.
16. Rode, H.; Moore, S. W.; Kaschula Brown, R. A.; Cywes, S.: Degenerative leiomyopathy in children. A clinico-pathological study. *Pediatr. Surg. Int.*, 7: 23-29, 1992.
17. Jensen, K. M.; Bruskwitz, C.; Madsen, P. O.: Urodynamics findings in elderly males without prostatic complaints. *Urology*, 24: 211-214, 1984.
18. Jones, K. W.; Schoenberg, H. W.: Comparison of the incidence of bladder hyperreflexia in benign prostatic hypertrophy and aged-matched female controls. *J. Urol.*, 133: 425-427, 1985.
19. Munaim, S. I.; Klagsbrun, M.; Toole, B.: Development changes in fibroblast growth factor in the chicken embryo limb bud. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 85: 8091-8093, 1988.
20. Lenard, H. G.; Goebel, H. H.; Weigel, W.: Smooth muscle involvement in congenital myotonic dystrophy. *Neuropediatric*, 8: 42-52, 1977.