

## L'ENVELLIMENT, APROXIMACIÓ A UN PROCÉS COMPLEX I HETEROGENI

ALBERT SELVA I MIQUEL VILARDELL

*Servei de Medicina, Hospital General Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Albert Selva. Servei de Medicina, Hospital General Vall d'Hebron. C. de Siracusa, 12 bis A. 08012 Barcelona.  
Tel.: 686 093 378. Adreça electrònica: [aselva@vhebron.net](mailto:aselva@vhebron.net).

### RESUM

L'envelliment és un procés complex i heterogeni, no tots envellim de la mateixa manera. En els últims anys s'han incorporat nous conceptes clínics i biològics que poden arribar a qüestionar la natura fisiològica del procés. En aquest capítol es defineix el procés i la seva repercussió en la nostra societat, s'incorporen conceptes com ara la fragilitat, la comorbiditat o la discapacitat, que permeten entendre millor i més bé les repercussions de l'envelliment sobre el nostre organisme, i s'analitzen les peculiaritats dels que envelleixen de manera satisfactòria i arriben a centenaris. Es discuteix el concepte *anti-aging* des d'una vessant científica i analitzant altres connotacions del concepte. Finalment, s'intenta relacionar l'envelliment del sistema immunitari (immunosenescència) amb algunes malalties autoimmunitàries sistèmiques com ara l'esclerodèrmia i l'arteritis de cèl·lules gegants, i es comenta la progèria i les síndromes progeroides com a models d'estudi de l'envelliment.

**Paraules clau:** envelliment, antienvelliment, immunosenescència, fragilitat.

### AGING, AN APPROACH TO A COMPLEX AND HETEROGENEOUS PROBLEM

#### SUMMARY

Aging is a complex and heterogeneous process, with relevant differences between subjects. Conceptual, clinic and biological concepts which can challenge the physiologic nature of aging have been incorporated during the last years. In this chapter a proper definition of aging and the social repercussion of the phenomenon is established, and new concepts such as fragility, comorbidity and incapacity which allow a better understanding of aging and related pathology are described. Centenarians and its rationale is also discussed and analyzed, along with the anti-aging phenomenon and its repercussions on ag-

ing. Lastly, a possible relationship between some autoimmune systemic diseases such as systemic sclerosis and giant cell vasculitis (Horton's disease) and immunosenescence, and also the progeroid syndromes as a model of aging are addressed.

**Key words:** aging, anti-aging, immunosenescence, frailty.

## EL PROCÉS DE L'ENVELLIMENT

Els científics de diverses disciplines han experimentat des de sempre una fascinació sobre el pas del temps i la seva repercussió sobre el nostre organisme, és a dir el que seria el procés de l'envelliment. Tot i que amb freqüència s'accepta com un fet irreversible, no és menys cert que des d'àmbits científics i també en el món de la cultura, el cinema, la literatura o el teatre s'ha jugat amb la idea que no necessàriament aquest procés és irreversible i per tant condueix inexorablement a la mort. Pel·lícules com ara *Cocoon*, de Ron Howard (1985), on éssers humans descobren efectes inesperats de rejuveniment en banyar-se en una piscina on havia aterrat una nau extraterrestre, o l'inversemblant fet de l'home que en comptes d'envellir pateix el procés contrari (*The curious case of Benjamin Button*, de David Fisher, 2008) en són un bon exemple. Tanmateix, el setè art també s'ha adreçat a la situació incòmoda que podria comportar reviure cada dia fets coneguts i repetits, cosa que sens dubte tindria lloc en el cas que el fet vital fos persistent, tal com pateix Bill Murray en la pel·lícula *Groundhog day* (*El dia de la marmota*), de Harold Ramis (1993).

Els fets biològics observats en éssers vius menys evolucionats que nosaltres semblen donar suport al fet que es pot incidir sobre el procés de l'envelliment. El model per excel·lència per estudiar aquest aspecte és el cuc *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), i és en aquest nematode que s'ha aconseguit allargar l'expectativa de vida de l'espècie, el que els anglosaxons anomenen *maximum life span*, més del 50 % del que s'espera (Ran-

do *et al.*, 2012). És a dir, extrapolant aquestes dades a l'ésser humà voldria dir que mitjançant la manipulació dels nostres gens es podria aconseguir que el *maximum life span* de l'ésser humà passés dels teòrics cent vint anys que es considera actualment a la no menyspreable xifra de cent vuitanta anys! Amb les conseqüències socioeconòmiques i polítiques que sens dubte tindria, objecte probablement de noves obres de ciència-ficció.

## FRAGILITAT, MALALTIA CRÒNICA I FAILURE TO THRIVE. NOUS CONCEPTES PER ENTENDRE EL PROCÉS DE L'ENVELLIMENT

Als anys noranta, i especialment arran d'un treball publicat per l'equip de la doctora Linda P. Fried, de l'hospital Johns Hopkins, a Baltimore, EUA, es va introduir en la geriatría el concepte de fragilitat (Fried *et al.*, 2001). Va ser aquest un fet decisiu per comprendre millor el malalt gran. El mèrit d'aquest grup d'investigació va ser definir, a partir d'una cohort cardiovascular de malalts més grans de 65 anys, quines eren les característiques que definien el vell fràgil, és a dir, el fenotip de la fragilitat. Van observar que aquells subjectes que presentaven una pèrdua de pes no justificada al llarg de l'últim any, alentiment de la marxa, pèrdua de massa muscular, falta de resistència i disminució de l'activitat física tenien un risc molt més alt de mala evolució, discapacitat i fins i tot de mort durant el seguiment (vegeu la taula 1). Aquest concepte amb posterioritat ha estat útil en altres in-

TAULA 1. Fenotip del vell fràgil (agafat de Journal of Gerontology)

A. Característiques de fragilitat	B. Mesures del Cardiovascular Health Study
Pèrdua de pes (no intencionada)	> 4,5 kg de pèrdua no intencionada el darrer any
Sarcopènia (pèrdua de massa muscular)	
Debilitat	Força de prensió: 20 % més febles
Poca resistència, cansament	Cansament (autopercepció)
Lentitud	Caminar 4,5 m: 20 % més lents
Poca activitat	kcal/setmana: 20 % pitjors
	Homes: < 383 kcal/setmana
	Dones: < 270 kcal/setmana
	C. Presència de fragilitat
	3 criteris: fenotip de fragilitat
	1 o 2 criteris: fragilitat intermèdia o prefragilitat

vestigacions sobre subjectes grans, com ara en malalts amb insuficiència renal crònica o amb deteriorament cognitiu.

Des d'un punt de vista fisiològic, parlem de fragilitat quan es produeix una manca d'adaptació del medi intern, de l'homeòstasi, davant de situacions d'estrès o agressions externes (Selva *et al.*, 2005). És el que alguns autors anomenen «homeostenosi». En aquestes circumstàncies el vell aparentment sa pot presentar una manca d'adaptació a causa d'una disminució de la reserva fisiològica dels seus òrgans i sistemes que el fa més vulnerable a situacions no necessàriament complexes o greus. Un cas il·lustratiu seria el d'un vell sa, sense cap malaltia prèvia, que pateix una grip: l'estrès a què és sotmès el seu organisme fràgil (febre, deshidratació, augment de la freqüència cardíaca...) pot provocar una pèrdua d'adaptabilitat a causa de la seva escassa reserva fisiològica, i això comportar un mal pronòstic o fins i tot la mort.

Cal no confondre la fragilitat amb dos conceptes també molt útils en geriatria, la comorbiditat i la discapacitat. La comorbiditat fa referència a la presència de dues o més malalties en un individu, i és evident que a més comorbiditat, més fragilitat, però, com hem vist en l'exemple anterior, pot haver-hi fragilitat sense malaltia prèvia.

D'altra banda hi ha la discapacitat, que és la pèrdua d'una funció, i en els vells, la funció ho és tot (funció física, cognitiva i fins i tot social), però també podem dir que si bé la discapacitat pot comportar fragilitat, pot haver-hi discapacitat important en absència de fragilitat. Un bon exemple seria aquella malalta jove amb artritis reumatoide i dolors articulars a les mans que la discapaciten (no pot escriure o cosir), però en canvi no és una malalta fràgil.

Finalment, hi ha un altre concepte, el *failure to thrive*, concepte que deriva de la pediatria (aquells nens que no guanyen pes ni creixen) i que podríem traduir com la «síndrome de declinar», i fa referència a aquella situació de fragilitat extrema, ja propera a la mort, en què es considera que tot esforç terapèutic que puguem implementar serà probablement estèril. Concepte conflictiu i discutit per les seves connotacions implícites de nihilisme terapèutic.

## ELS LÍMITS DE LA VIDA: ELS CENTENARIS, EXPLICACIONS DE PER QUÈ ALGUNS SUBJECTES VIUEN MÉS I MILLOR

És possible que Matusalem hagi estat l'ésser humà que més ha viscut al llarg de

la història —si ens creiem les escriptures bíbliques va arribar a nou-cents anys! Però al marge d'aquest fet, a totes llums qüestionable des del punt de vista científic, n'hi ha d'altres experiències. Al llarg del segle passat diversos estudis han estat encaminats a l'anàlisi dels subjectes que viuen més de cent anys, els centenaris (Hagberg *et al.*, 2008; Wilcox *et al.*, 2008; Balistreri *et al.*, 2012). Així, als Andes, a la vall de Vilcabamba, a les muntanyes del Caucas, o a la illa d'Okinawa, al Japó, s'han detectat comunitats d'individus centenaris. L'estil de vida, generalment de tipus rural, el reconeixement social o en alguns casos el tipus d'alimentació —consum de iogurt o quefir en la comunitat del Caucas— han estat arguments que fins a cert punt justificaven aquesta longevitat. També al nostre entorn, a la Mediterrània, a l'illa de Sardenya hi ha comunitats centenàries. No obstant això, la manca de registres fiables fa dubtar fins a cert punt sobre algunes d'aquestes comunitats, ja que aquestes dades no sempre han pogut ser confirmades.

Es cert que des d'un punt de vista científic és del màxim interès esbrinar quines són les condicions, genètiques o ambientals que poden explicar aquest augment de l'expectativa de vida, per tal d'aprofundir en el coneixement del procés de l'envelliment.

L'augment de centenaris al món —es creu que n'hi ha prop de cent mil avui dia— s'ha intentat explicar a partir de dos aspectes fonamentals: la genètica i l'entorn (Murabito *et al.*, 2012). És evident que uns gens apropiats afavoreixen un envelliment amb èxit i perllongat, però estudis portats a terme amb bessons univitel·lins demostren que probablement això només explica un 30 % del procés. S'ha intentat sense èxit trobar quins són els gens més rellevants a partir de l'estudi ampliat del genoma humà en centenaris (GWAS, *genome wide associations*); tan sols el gen de l'apolipoproteïna

E (APOE) implicat en l'envelliment cardiovascular i com a factor de risc de la malaltia d'Alzheimer sembla que hi podria estar relacionat, tot i que fan falta estudis confirmatoris. Quant a l'entorn, cal dir que hi ha estudis adreçats a conèixer quins són els factors mediambientals o relacionats amb la nutrició que poden tenir un paper en l'envelliment. En un ampli estudi sobre vora de mil metges centenaris (Physicians Health Study), es va poder confirmar que els homes que arribaven als setanta anys sense factors de risc cardiovascular, és a dir, no eren diabètics ni hipertensos, no eren fumadors i portaven una vida activa amb exercici físic de manera regular, tenien més del 50 % de possibilitats d'arribar a noranta o cent anys i a més a més en bones condicions físiques i cognitives (Yates *et al.*, 2008). La dieta mediterrània és ideal per aconseguir un risc cardiovascular menor, cosa que donaria suport als resultats de l'estudi. És més, és ben conegut que una de les accions que al llarg de l'estudi filogenètic demostra de manera constant un benefici quant a l'envelliment és la restricció calòrica. Aquest estudi, no obstant això, es va portar a terme només en homes, i sembla que hi ha unes certes diferències entre homes i dones en relació amb l'envelliment i la manera de produir-se, almenys en edats extremes com en els centenaris.

De la coneguda cohort per a estudi del risc cardiovascular del poblet de Framingham a Massachusetts (EUA), l'any 2011 es va poder analitzar el nombre i les característiques del subjectes que havien arribat a centenaris (Murabito *et al.*, 2012). Dels individus que inicialment van ingressar en aquesta cohort al 1948, el 55 % eren dones, però quan es va mirar el nombre dels que havien arribat a centenaris, es va veure que hi havia 43 dones i només 6 homes. És més, sembla que el perfil entre homes i dones és una mica diferent: els homes

solen arribar a centenaris sense haver passat per gaires malalties, mentre que les dones, que com hem vist arriben amb més freqüència a centenàries, ho fan havent passat per més problemes de salut.

## EL FENOMEN ANTI-AGING, ESTEM PARLANT D'UN OXÍMORON?

El *Diccionari de la llengua catalana* (Institut d'Estudis Catalans) defineix *oxímoron* com una figura retòrica, variant de l'antítesi, que consisteix a posar de costat mots o unitats sintàctiques de sentit oposat, com ara, per exemple, *monstre bonic* o *els sons del silenci*. Així doncs, ens preguntem si el fenomen *anti-aging*, és a dir, l'antienvelliment, és un oxímoron, una contradicció, ja que es refereix a un fet biològic aparentment irreversible. El conjunt de mesures encaminades a alentir, aturar i fins i tot revertir els fenòmens biològics associats a l'envelliment, i a perllongar la durada de la vida fins al màxim, podria ser una bona definició d'antienvelliment.

No obstant això, aquest fet no és tan clar, i hi ha suficients investigacions per poder qüestionar-ho. Així doncs, estudis sobre la influència de la restricció calòrica en l'envelliment, o en relació amb el consum de certes substàncies com ara el resveratrol, que es troba en el vi negre i el cava i que sembla activar les sirtuïnes, molècules reguladores d'alguns processos biològics fonamentals, o l'administració d'algunes hormones com ara l'hormona del creixement, han qüestionat amb més o menys encert la irreversibilitat de l'envelliment cel·lular (Gaman *et al.*, 2001).

Tots aquest avanços van portar que l'any 1993 es constituís una associació als Estats Units, encaminada a implementar estudis i intervencions que aparentment millorarien i retardarien l'envelliment, que es va

anomenar el *moviment anti-aging* (Domínguez *et al.*, 2009). Tot i que no va ser reconegut per l'Acadèmia de Ciències Americana, l'impacte sobre la població arreu del món occidental va ser molt gran, i tot i que semblava estar imbuït per un esperit científic, i fins i tot ser una contestació al coneixement gerontològic establert fins ara en universitats, revistes i societats científiques convencionals, va derivar cap a un caire comercial de dubtós rigor científic. Tot això va portar l'any 2002 a la publicació d'un manifest de cinquanta-un metges de reconegut prestigi en el món de la geriatria que qüestionava el model *anti-aging* catalogant-lo com a pseudociència i que defensava l'avenç científic basat en l'evidència i el mètode experimental («The truth about human ageing. No truth to the Fountain of Youth», *Scientific American*, 2002)

Ara bé, hi ha algun motiu per creure que podem parar i fins i tot revertir el rellotge biològic, i per tant aturar i revertir l'envelliment? És cert que des d'un punt de vista estrictament biològic, la reproducció, l'aparició d'un nou ésser viu, és una demostració de «posada a zero» del rellotge biològic, tot i que des d'una perspectiva més individual costi d'entendre o fins i tot d'acceptar. D'altra banda, estudis de clonalitat han demostrat que el nucli cel·lular de qualsevol cel·lula somàtica en un ambient adequat, com ara el citoplasma de l'òcít, pot donar lloc a un ésser viu a temps «zero», fins i tot en animals evolucionats com els mamífers, com és conegut en el cas de l'ovella Dolly. És a dir, aquest nucli cel·lular ha rejuenit, o sens dubte pot fer-ho, i no genera un envelliment prematur en el nou ésser viu (Rando *et al.*, 2012).

En qualsevol cas, sembla que un augment en el coneixement dels processos genètics com ara les mutacions del DNA, o epigenètics, és a dir, en la maquinària que regula l'expressió dels gens a partir de la metilació

dels nucleòtids, la modificació de les histones o de l'RNA de transferència, pot ajudar a entendre encara més el procés de l'envelliment i probablement permetrà una modificació i perllongament de la vida, si és això el que volem com a societat i com a individus. No oblidem, però, que seguint un antic aforisme grec, més que viure indefinidament poder seria més desitjable «morir joves, tant tard com sigui possible», ja que la longevitat sense qualitat de vida perd el seu sentit.

### ALGUNS FETS CURIOSOS SOBRE L'ENVELLIMENT D'ALGUN DELS NOSTRES ÒRGANS I SISTEMES

Un dels fets que més crida l'atenció quan parlem de persones grans és la pèrdua d'alçada, com si aquell individu s'hagués «encongit». Això es pot mesurar de manera objectiva, i per tant podem parlar sense por d'errar que «com més grans ens fem, més petits ens tornem». Quina explicació podem donar a aquest fenomen? Bé, un dels fets que pot contribuir-hi és l'osteoporosi. Especialment en la dona després de la menopausa i en part a causa de la pèrdua d'estrògens i el seu trofisme sobre l'os, es produeix una pèrdua de massa òssia, és a dir, l'osteoporosi. Això també succeeix en l'home, si bé de manera menys acusada, tot i que en edats molt extremes (els anomenats «vells molt vells» o *very old* o *too old* pels anglosaxons) s'equipara amb la dona el risc de fractura o aixafament vertebral, principal complicació de l'osteoporosi. Com a conseqüència de tot això es produeix una pèrdua d'alçada. També la pèrdua d'aigua que inexorablement es dona en envellir fa que el discs intervertebrals se sequin i perdin turgència amb la pèrdua consegüent de volum, i això contribueix, doncs, a fer-nos

més petits. Això fa que la tendència natural de la persona gran sigui envers una pèrdua d'alçada i una certa tendència l'encorbament cap endavant o cifosi.

Ara bé, no tots els ancians que veiem encorbats ho són per un problema estructural de la columna vertebral per osteoporosi o pèrdua de la turgència dels discs intervertebrals, tal com hem comentat, sinó que això pot ser també degut a un problema funcional. Tot sovint, si ens fixem, veiem pel carrer ancians molt encorbats cap endavant, com si el pes dels anys no els deixés mantenir-se drets, i com ara veurem, fins a cert punt és així. Són malalts amb una cifosi dorsal molt important que els impedeix la posició erecta però que d'altra banda no tenen cap dificultat per estirar-se al llit, i quan ho fan desapareix aquesta cifosi (vegeu la figura 1). Això és degut a una alteració de la musculatura paravertebral, que en condicions normals s'encarrega d'aguantar el pes de la columna vertebral, cosa que ens permet mantenir la posició erecta. El fracàs d'aquesta musculatura dona lloc al quadre clínic descrit de cifosi dorsal adquirida o *camptocòrnia* (del grec *kamptós*, 'corbat', i *kormós*, 'tronc') o síndrome de l'esquena doblegada (en anglès, *bent spine syndrome*) (Sel-

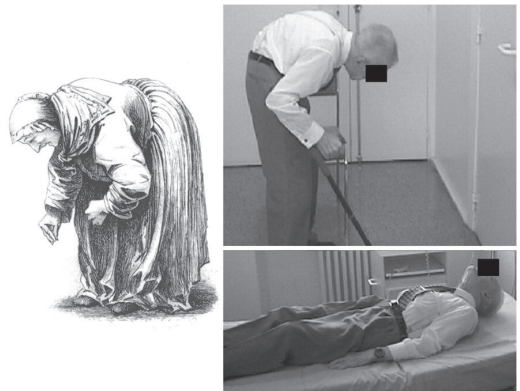


FIGURA 1. Camptocòrnia (*bent spine syndrome*) o síndrome de l'esquena doblegada.

va *et al.*, 2010). Si fem una prova d'imatge, com per exemple una tomografia computada de columna, podrem apreciar que la densitat radiològica d'aquests músculs indica que han degenerat, hi ha atròfia i han estat substituïts per greix. Encara més sorprenent, la pràctica d'una biòpsia dels músculs paravertebrals ens permetrà observar un teixit muscular infiltrat amb greix però també unes infiltracions de cèl·lules rodones i material proteic, com ara l'amiloid, les proteïnes  $\tau$  o altres proteïnes que són pròpies de processos degeneratius. Aquestes proteïnes es troben en els anomenats *coscos d'inclusió*, que també es poden observar en els malalts grans amb *miositis amb coscos d'inclusió*, que és la miopatia adquirida més freqüent a partir de cinquanta anys d'edat, i que alguns autors creuen que es podria considerar com l'Alzheimer del múscul, a causa de la similitud de les proteïnes degeneratives trobades en aquests coscos d'inclusió (com ara l'amiloid  $\beta$ ).

Al mateix temps que les persones grans perden alçada, també es dona un altre fet curiós, i és l'augment dels apèndixs facials, és a dir, el nas i les orelles. Així com el teixit cartilaginós dels ossos es transforma en teixit ossi durant la pubertat i limita el creixement normal dels adolescents, el nas i les orelles de les persones grans, únicament de naturalesa cartilaginosa, creixen sense límits, i és per això que es veuen orelles i nassos molt grans, tant més grans com més vells són els individus. Aquest tret facial és característic dels vells i ha estat recollit també en nombroses pintures i gravats (com el *Retrat de cavaller ancià*, d'El Greco, 1587-1600).

Un altre fet lligat a l'envelliment és l'aparició dels cabells blancs. Sembla que es deu a la pèrdua de pigmentació, és a dir, del contingut de melanina del fol·licle pilós, ja que un excés de radicals d'oxigen lesiona els melanòcits de la zona. Aproximadament

el 50 % dels homes i dones presenten aquesta decoloració dels cabells cap a cinquanta anys, però en situacions d'envelliment prematur com les síndromes progeroides, es produeix de manera prematura, tal vegada durant les primeres dècades de vida. Alguns estudis relacionen l'aparició dels cabells blancs amb malalties cardiovasculars o amb l'osteoporosi, i llavors són considerats un marcador extern de l'envelliment (McDonough *et al.*, 2012).

### LES MALALTIES SISTÈMIQUES AUTOIMMUNITÀRIES COM A PARADIGMA D'INTERACCIÓ INFLAMACIÓ/FIBROSI I ENVELLIMENT

En el si del coneixement mèdic les malalties sistèmiques autoimmunitàries ocupen un lloc propi. Com el seu nom indica, són malalties que poden afectar nombrosos òrgans i sistemes, des d'òrgans tan importants per al manteniment de l'homeòstasi com el ronyó fins a estructures que permeten la interacció amb l'entorn que ens envolta com pot ser la pell; des de destrucció de cèl·lules de la sang com els eritròcits en forma d'anèmia hemolítica fins a lesió d'òrgans nobles i vitals com els òrgans sensorials o el sistema nerviós. I és per tot això que reben el nom de sistèmiques. Però també hi participa el sistema immunitari, d'una manera o altra. Moltes d'aquestes malalties tenen trastorns de la immunitat que es posen de manifest a partir de la detecció en la sang, sèrum o plasma, d'autoanticossos, com poden ser els anticossos contra el DNA propi o contra estructures intranuclears o citoplasmàtiques. És a dir, es produeix una manca de tolerància a les estructures pròpies, cosa que dona lloc a la lesió dels nostres teixits amb les conseqüents manifestacions clíniques.

TAULA 2. Canvis produïts durant l'envelliment en el sistema immunitari (immunosenescència) (agafat d'Arthritis Research and Therapy)

Immunitat adaptativa
Disminució de les cèl·lules T <i>naïve</i> (vol dir 'verges', 'no estimulades')
Increment de les cèl·lules T efectores/memòria
Acumulació de cèl·lules T CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup>
Menys acumulació de cèl·lules T CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup>
Contracció de la diversitat del repertori immunitari
Immunitat innata
Esbiaix de les cèl·lules pluripotencials del sistema hematopoètic cap a la sèrie mielòide
Es manté l'expressió del patró de reconeixement de receptors (per exemple, receptors <i>Toll-like</i> )
Empitjorament de la circulació de les cèl·lules dendrítiques
Disminució de la resposta de les cèl·lules dendrítiques als receptors <i>Toll-like</i>
Factors exògens
Augment de la càrrega infecciosa
Reactivació d'infeccions persistents

També, és ben conegut que amb el pas dels anys amb l'envelliment es produeixen una sèrie de canvis en el sistema immunitari, el que es coneix com a immunosenescència (Pawelec, 2012). Aquestes modificacions, recollides a la taula 2, poden explicar, si més no en part, algunes situacions clíniques freqüents en els ancians, com la incidència més gran de càncer o d'infeccions més greus a causa de menys immunovigilància, una resposta pitjor a les vacunes que de vegades ha portat fins i tot a qüestionar-ne la utilitat, o la detecció de paraproteïnes de significat incert en la sang d'aquests pacients, paraproteïnes produïdes de manera clonal per les cèl·lules plasmàtiques.

Així doncs, la pregunta que es planteja és: pot aquesta immunosenescència tenir un paper en la producció, almenys, d'algunes malalties sistèmiques autoimmunitàries? Entre les diferents malalties conegu-

des, almenys n'hi ha dues que mereixen un comentari: l'arteritis de cèl·lules gegants o de Horton, i l'esclerodèrmia.

L'esclerodèrmia (literalment 'pell dura') o esclerosi sistèmica progressiva és un trastorn autoimmunitari que tradicionalment, almenys durant el segle passat, s'havia catalogat com una malaltia en què semblava que es donava, fins a un cert punt, un envelliment prematur. De fet, s'esmenta com a entitat a tenir en compte en el diagnòstic diferencial amb altres malalties d'envelliment prematur com ara les síndromes progeroides (Bes *et al.*, 2010), entre les quals trobem la malaltia de Werner (semblant a la síndrome de Hutchinson-Gilford).

Tot i que avui dia es coneix molt millor l'etiopatogènia i fisiopatologia d'aquesta entitat, si bé encara de manera insuficient, és cert que el fenotip, l'aspecte extern dels malalts, més aviat malaltes (hi ha una afectació preferent del sexe femení), suggereix un envelliment prematur. La típica fàcies de l'esclerodèrmia (vegeu la figura 2) es caracteritza per la presència d'una pell endurida, envellida i arrugada, que confereix al malalt el típic aspecte d'ocell. L'aparició de plecs al voltant de la boca encara afavoreix més la imatge d'una persona envellida. També, la presència de dipòsits de calci als teixits (calcinosi) o la destrucció de les parts acres de les falanges dels dits (acrosteòlisi) propis d'aquesta malaltia també són fets que es poden observar en l'envelliment prematur com ara en algunes síndromes progeroides.

Dels tres processos que es creu que participen en la fisiopatologia de la malaltia, la lesió vascular i isquèmia (el fenomen de Raynaud o d'isquèmia transitòria de la circulació dels dits n'és característic), el trastorn autoimmunitari vehiculat tant per les cèl·lules T com per les cèl·lules B (la presència d'autoanticossos és un fet freqüent i que ajuda tant al diagnòstic com a la classifi-



cació d'aquests malalts) i l'activació o disfunció dels fibroblasts, cèl·lules que tenen un paper en l'aparició de fibrosi, és aquest últim el que sembla responsable dels canvis externs que confereixen el fenotip esmentat.

No tan sols l'aspecte físic està alterat sinó que també els òrgans interns poden «envellir». La fibrosi pulmonar, primera causa de mort en aquests malalts, l'afectació intestinal, i fins i tot de vegades el cor mateix poden expressar aquesta fibrosi, tal vegada a conseqüència d'un procés inflamatori o isquèmic previ. En aquest sentit s'ha implicat el paper d'algunes citocines, com ara la interleucina-6, molècula llargament involucrada en els processos inflamatoris de baix voltatge però persistents (*inflammaging*) que semblen desenvolupar un paper en el complex procés de l'envelliment. Totes aquestes alteracions de vegades donen lloc a canvis irreversibles que fins i tot poden conduir a la mort.

Acompanyant aquestes anomalies que confereixen el característic aspecte extern

i les ja comentades alteracions dels òrgans interns que es podrien traduir en un envelliment prematur, se n'han descrit d'altres en els fibroblasts de malalts amb esclerodèrmia que posen de manifest una disminució en el seu funcionament i també de la seva vida mitjana, és a dir, el que podríem considerar un envelliment d'aquests fibroblasts. Així mateix, també s'ha trobat que els telòmers dels limfòcits en malalts amb esclerodèrmia estan més escurçats que en la resta de la població (Artlet *et al.*, 1996), i com ja se sap, el telòmers, les seqüències terminals dels cromosomes, tenen les funcions de donar estabilitat a la replicació del cromosoma i protegir de manera natural el DNA cel·lular. L'envelliment cel·lular s'ha relacionat clarament amb una disminució de la longitud dels telòmers, i aquesta és una línia de recerca actual en l'àrea de l'envelliment (Hohensinner *et al.*, 2011).

D'altra banda, la malaltia anomenada *artritis de cèl·lules gegants* és una vasculitis típica de la gent gran, és a dir, una inflamació de tipus immunitari que afecta grans vasos. Com totes les vasculitis, s'inscriu en l'ampli grup de les malalties sistèmiques autoimmunitàries, i per arribar al diagnòstic cal la presència d'unes manifestacions clíniques característiques però també la identificació d'un substrat patològic. És a dir, és una entitat clinicopatològica. Aquesta vasculitis, però, té una peculiaritat ben curiosa, i és que afecta únicament i exclusivament persones grans, i com més grans més elevada n'és la incidència. Aquesta relació directa amb l'envelliment sembla que podria explicar-se en part pels trastorns de la immunitat —especialment a escala de les cèl·lules dendrítiques, cèl·lules presentadores d'antígens, localitzades als vasos sanguinis, més concretament de l'artèria temporal— propis de la immunosenescència, i els canvis produïts en l'endoteli i en la resta de la paret vascular pel procés mateix de l'envelliment



FIGURA 2. Fàcies d'una malalta amb esclerodèrmia.

(Mohan *et al.*, 2011). És, per tant, un bon model de relació entre envelliment i malaltia.

### LLIÇONS D'UNA MALALTIA AFORTUNADAMENT INFREQÜENT: LA PROGÈRIA, UN ENVELLIMENT ACCELERAT

La síndrome de Hutchinson-Gilford o progèria és una síndrome clínica d'herència autosòmica dominant que cursa amb un envelliment prematur dels subjectes afectats (Merideth *et al.*, 2008). Tan sols un canvi d'un nucleòtid (glicina GCC a glicina GGT) al codó 608 de l'exó 11 del gen de la làmina A (es pot considerar una laminopatia) dona lloc a aquest estrany trastorn. Els nens, ja que és una malaltia que apareix a la infància, desenvolupen característiques pròpies de l'envelliment, i així la pell es torna transparent i prima amb els vasos sanguinis molt marcats, especialment les venes, apareix una sordesa neurosensorial similar a la presbiacúcia dels vells, i també artrosi als genolls i als malucs. El fenotip d'aquests malalts recorda, malgrat la seva jove edat,



FIGURA 3. Síndrome de Hutchinson-Gilford (progèria) (agafat de *The New England Journal of Medicine*).

el dels vells més fràgils (vegeu la figura 3). Per desgràcia, aquests malalts moren vora els tretze anys, preferentment de malalties cardiovasculars.

La fisiopatologia d'aquest trastorn es troba en l'anomalia estructural de la làmina A, que és en aquest cas una proteïna mutada, que rep també el nom de *progerina*, la qual, mitjançant l'acció de l'enzim farnesil-transferasa (enzim que normalment té un paper en la interacció membranes-proteïnes) queda «ancorada» a la membrana nuclear interna, cosa que ocasiona una desestructuració nuclear i també una expressió deficient d'altres gens importants. Tot això es creu que és el que es tradueix com a expressió clínica en forma d'envelliment accelerat o prematur, que com ja hem dit acaba portant el nen a la mort. És possible que tractaments encaminats a inhibir l'acció d'aquest enzim (farnesil-transferasa) que manté enganxada la *progerina* a la membrana nuclear interna puguin millorar la situació clínica d'aquests malalts. Hi ha un assaig clínic en curs per explorar aquest tractament.

Tanmateix, arran del coneixement de la síndrome de la progèria, hi ha dos aspectes que mereixen una reflexió. En primer lloc, que la causa de mort dels nens que pateixen aquesta malaltia sigui de tipus cardiovascular, i no neoplàsic. Aquesta dada dona suport al conegut aforisme que diu «tenim l'edat de les nostres artèries», per la qual cosa per tal de mantenir un envelliment saludable hauríem de tenir cura de tots aquells factors modificables que facin patir les nostres artèries, siguin exògens com el tabac, o endògens com la pressió arterial o els valors elevats de colesterol. En segon lloc, no s'escapa que la progèria és un model excel·lent per a l'estudi de l'envelliment sobre el qual es pot poder intervenir, i de fet s'ha vist que l'envelliment usual, el que podríem anomenar envelliment «fisiològic», cursa també amb alteracions de la làmina A, és

a dir, els fibroblasts dels ancians expressen mutacions de la làmina A (*progerina*) de manera significativa amb més freqüència que els joves. Així doncs, un cop més el coneixement bàsic de malalties poc freqüents pot ajudar a comprendre fets molt més generals i fins ara considerats irreversibles o fisiològics com el cas de l'envelliment.

## BIBLIOGRAFIA

- ARTLET, C. M.; BLACK, M. C.; BRIGGS, D. C.; STEVENS, C. O.; WELSH, K. I. (1996). «Telomere reduction in scleroderma patients: A possible cause of chromosome instability». *Br. J. Rheumatol.*, 35: 732-737.
- BALISTRERI, C. R.; CANDORE, G.; ACCARDI, G.; BOVA, M.; BUFFA, S.; BULATI, M.; FORTE, G. I.; LISTI, F.; MARTORANA, A.; PALMERI, M.; PELLICANO, M.; VACCARINO, L.; SCOLA, L.; LIO, D.; COLONNA-ROMANO, G. (2012). «Genetics of longevity. Data from the studies on Sicilian centenarians». *Immun. Aging*, 9: 8.
- BES, C.; VARDI, S.; GÜVEN, M.; SOY, M. (2010). «Werner's syndrome: a quite rare disease for differential diagnosis of scleroderma» *Rheumatol. Int.*, 30: 695-698.
- DOMINGUEZ, L. J.; BARBAGALLO, M.; MORLEY, J. E. (2009). «Anti-aging medicine: pitfalls and hopes». *Aging Male*, 12: 13-20.
- FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALTSON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M. A.; CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (2001). «Frailty in older adults: evidence for a phenotype». *J. Gerontol.*, 56: 146-156.
- GAMAN, L.; STOIAN, I.; ATANASIU, V. (2001). «Can ageing be slowed? Hormetic and redox perspectives». *J. Med. Life*, 4: 346-351.
- HAGBERG, B.; SAMUELSSON, G. (2008). «Survival after 100 years of age: a multivariate model of exceptional survival in Swedish centenarians». *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 63A: 1219-1226.
- HOHENSINER, P. J.; GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. (2011). «Telomere dysfunction, autoimmunity and aging». *Aging and Disease*, 2: 524-537.
- MCDONOUGH, P. H.; SCHWARTZ, R. A. (2012). «Premature hair graying». *Cutis*, 89: 161-165.
- MERIDETH, M. A.; GORDON, L. B.; CLAUSS, S.; SACHDEV, V.; SMITH, A. C. M.; PERRY, M. B.; BREWER, C. C.; ZALEWSKI, C.; KIM, H. J.; SOLOMON, B.; BROOKS, B. P.; GERBER, L. H.; TURNER, M. L.; DOMINGO, D. L.; HART, T. C.; GRAE, J.; REYNOLDS, J. C.; GROPMAN, A.; YANOVSKI, J. A.; GERHARD-HERMAN, M.; COLLINS, F. S.; NABEL, E. G.; CANNON, R. O., 3<sup>rd</sup>; GAHL, W. A.; INTRONE, W. J. (2008). «Phenotype and course of the Hutchinson-Gilford progeria syndrome». *N. Engl. J. Med.* 358: 592-604
- MOHAN, S. V.; LIAO, J. Y.; KIM, J. W.; GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. (2011). «Giant cell arteritis: immune and vascularizing as disease risk factors». *Arthritis Research & Therapy*, 13: 231.
- MURABITO, J. M.; YUAN, R.; LUNETTA, K. L. (2012). «The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals». *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 67A: 470-479.
- PAWELEC, G. (2012). «Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation?». *Immun. Aging*, 9: 15.
- RANDO, T. A.; CHANG, H. Y. (2012). «Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock». *Cell*, 148: 46.
- SELVA, A.; GUAL, N.; ALEGRET, A. (2010). «Miopaties en las personas de edad avanzada». *Año Gerontológico*, 23: 67-80.
- SELVA, A.; VILARDELL, M. (2004). «Fragilidad, actualización de un concepto relevante en la geriatría moderna». *Año Gerontológico*, 18: 53-59.
- WILLCOX, D. C.; WILLCOX, B. J.; WANG, N. C.; HE, Q.; ROSENBAUM, M.; SUZUKI, M. (2008). «Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa». *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 63A: 1201-1208.
- YATES, L.; DJOUSSE, L.; KURTH, T.; BURING, J. E.; GAZIANO, J. M. (2008). «Exceptional longevity in men». *Arch. Intern. Med.*, 168: 284-290.

## SOBRE ELS AUTORS

**Albert Selva** és metge adjunt del Servei de Medicina Interna que dirigeix el professor Miquel Vilardell a l'Hospital General Universitari Vall d'Hebron, especialista en medicina interna des de l'any 1990 per la via MIR i especialista en geriatría des de l'any 2002 pel Ministeri d'Educació. Forma part del comitè editorial de la revista biomèdica *Medicina Clínica*, de la qual és redactor en cap des de l'any 2000, i està acreditat per a la recerca per l'Agència de Qualitat

Catalana (AQU) i per l'ANECA. Professor titular de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona des de l'any 2010.

**Miquel Vilardell** és el cap del Servei de Medicina Interna de l'Hospital General Universitari Vall d'Hebron, especialista

en medicina interna i catedràtic de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Editor de la revista biomèdica *Medicina Clínica* i expresident del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.