

Esclerodermia

- Armando Gabrielli, MD, Enrico V. Avvedimento, MD, Thomas Krieg, MD
N Engl J Med 2009; 360: 1989-2003

Figura 1. Signos clínicos y características histológicas en pacientes con esclerodermia.

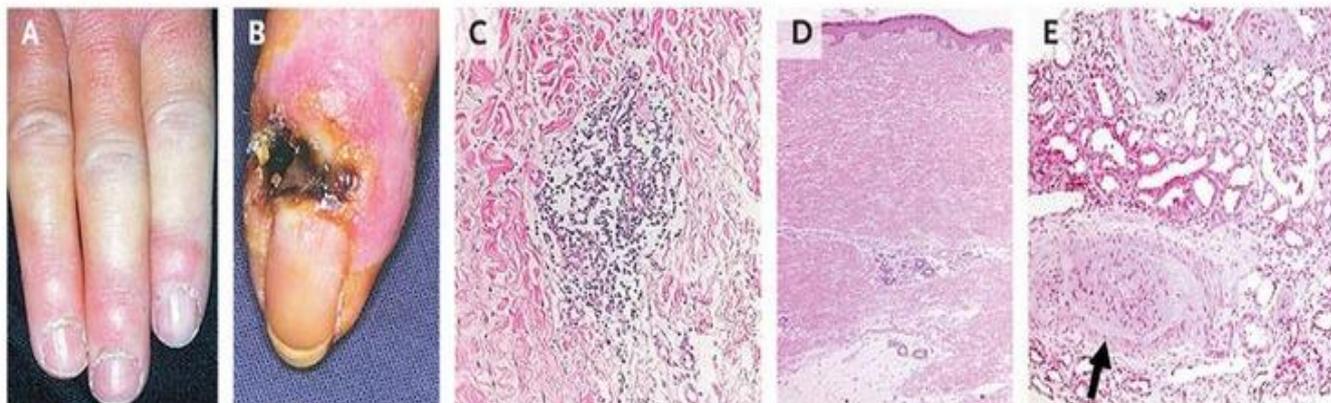


Figura 2. Autoanticuerpos en esclerodermia.

Classic Autoantibodies	Clinical Features	New Autoantibodies	Role
Anti-topoisomerase I	Diffuse cutaneous scleroderma	Anti-endothelial cell	Induce apoptosis of endothelial cells
Anticentromere proteins	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary hypertension	Anti-FBN 1	Activate normal human fibroblasts
Anti-RNA polymerase I/II	Diffuse cutaneous scleroderma, renal involvement	Anti-MMP 1 and 3	Prevent degradation of ECM proteins
Antipolymeritis, sclerosis	Polymyositis, calcinosis	Anti-PDGFR	Stimulate normal human fibroblasts through Ha-Ras-ERK1/2-ROS
Antifibrillar (U3RNP)	Diffuse cutaneous scleroderma, internal-organ involvement	Anti-Nag-2	Induce endothelial-cell apoptosis
Anti-Th/To	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary fibrosis		

La esclerodermia (esclerosis sistémica) es una enfermedad compleja en la que la fibrosis extensa, las alteraciones vasculares y los autoanticuerpos contra diversos antígenos celulares se encuentran entre las características principales ([Figura 1](#) y [Figura 2](#)).¹ En la clasificación comúnmente aceptada de esclerodermia hay dos subgrupos principales: esclerodermia cutánea limitada y esclerodermia cutánea difusa.² En la esclerodermia cutánea limitada, la fibrosis se limita principalmente a las manos, los brazos y la cara. El fenómeno de Raynaud está presente durante varios años antes de que aparezca la fibrosis, la hipertensión pulmonar es

frecuente y se producen anticuerpos anticentrómeros en 50 a 90% de los pacientes. La esclerodermia cutánea difusa es un trastorno que progresa rápidamente y afecta a una gran área de la piel y compromete uno o más órganos internos.

Creemos que el acrónimo CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia) está obsoleto, ya que no se puede asignar a un solo subgrupo de pacientes con la enfermedad y no indica suficientemente la carga de la participación de órganos internos. En casos raros, los pacientes con esclerodermia no tienen una afectación evidente de la piel. Se considera que los pacientes con esclerodermia más evidencia de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis o síndrome de Sjögren tienen un síndrome de superposición. Esta clasificación puede ser útil, pero ninguna de las clasificaciones propuestas refleja suficientemente la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la esclerodermia.

Tabla 1. Hallazgos clínicos en pacientes con esclerodermia en cuatro países.

Table 1. Clinical Findings in Patients with Scleroderma in Four Countries. ^a								
Finding	Diffuse Cutaneous Scleroderma				Limited Cutaneous Scleroderma			
	United States (N=119)	France (N=30)	Germany (N=484)	Italy (N=177)	United States (N=128)	France (N=97)	Germany (N=674)	Italy (N=565)
	<i>percentage of patients</i>				<i>percentage of patients</i>			
Calcinosis	23	16	NR	20	42	36	NR	22
Raynaud's phenomenon	97	100	94.2	94	99	99	96.3	96
Articular involvement	98	70	56.6†	22	78	65	44.9†	16
Esophageal dysmotility	67	79	69.3	69	67	63	59.2	55
Lung fibrosis	30	57	56.1	71‡	37	30	20.8	53‡
Isolated pulmonary arterial hypertension	2	12	27.7	NR	31	9	60.0	NR
Heart involvement	11§	10§	23.0¶	32	19§	14§	12.0¶	23
Reduced LVEF	20**	15**	NR	NR	6**	12**	NR	NR
Renal crisis	17	7	15.9	12	2	0	9.1	6

^a Data are from Meyer et al.,³ Hunzelmann et al.,⁴ and Ferri et al.⁵ The study in Italy included a third subgroup of patients who were said to have intermediate cutaneous scleroderma; data on these patients are not shown in the table. LVEF denotes left ventricular ejection fraction, and NR not reported.

† This value includes patients with both muscle and articular involvement.

‡ This value includes patients who also had isolated pulmonary hypertension.

§ In the country listed, heart involvement was defined by the presence of arrhythmia requiring treatment.

¶ This value includes patients with one of the following: palpitations, a conduction disturbance, or diastolic dysfunction.

| This value includes patients with one of the following: pericarditis, congestive heart failure, severe arrhythmia, or a conduction disturbance.

** The LVEF was less than 50% on echocardiography or there was diastolic dysfunction.

La esclerodermia puede provocar una disfunción grave y fallo de casi cualquier órgano interno. Aquí, también, hay una considerable heterogeneidad ([Tabla 1](#)). La participación de los órganos viscerales es un factor importante para determinar el pronóstico. Los riñones, el esófago, el corazón y los pulmones son los objetivos más frecuentes. La participación renal puede ser controlada por los inhibidores de la enzima que convierten la angiotensina. La disfunción esofágica más debilitante es la complicación visceral más común, y la afectación pulmonar es la causa principal de muerte.

Los mecanismos que subyacen a la participación visceral en la esclerodermia no están claros, a pesar de los avances en el tratamiento de estas complicaciones. Los datos relevantes sobre los mecanismos son limitados, ya que la mayor parte de la información disponible se deriva de estudios transversales y de pacientes en diversas etapas de la enfermedad, a menudo después del tratamiento; Además, no hay modelos animales satisfactorios de esclerodermia. Sin embargo, una evaluación crítica de los datos experimentales y clínicos disponibles ayudará a reducir la ambigüedad y puede proporcionar la base para futuros estudios de esclerodermia.

Epidemiología y susceptibilidad genética.

Los resultados de los estudios de prevalencia e incidencia de esclerodermia son contradictorios debido a las variaciones metodológicas en el caso de la detección y las diferencias geográficas en estas mediciones. Los datos disponibles indican una prevalencia que oscila entre 50 y 300 casos por 1 millón de personas y una incidencia que oscila entre 2.3 y 22.8 casos por 1 millón de personas por año. ⁶ Las mujeres tienen un riesgo mucho mayor de contraer esclerodermia que los hombres, con una proporción de 3: 1 a 14: 1. Se ha reportado una susceptibilidad ligeramente mayor a la esclerodermia entre los negros. ^{7,8} Agrupamiento familiar de la enfermedad, la alta frecuencia de otros trastornos autoinmunes en familias de pacientes con esclerodermia y las diferencias en los fenotipos entre la raza y los grupos étnicos ^{8,9} Todos sugieren que los factores genéticos contribuyen a la esclerodermia. Se han descrito polimorfismos asociados a la esclerodermia de genes que codifican citoquinas, receptores de citoquinas, quimiocinas y proteínas extracelulares. ¹⁰ Muchas de estas variantes se han vinculado a cohortes de pacientes, pero pocas se han confirmado de forma independiente. Por el contrario, existe una fuerte evidencia de la vinculación de ciertas moléculas de HLA de clase II a fenotipos clínicos y autoanticuerpos particulares. ¹¹ Los datos respaldan la idea de que la esclerodermia no es una enfermedad claramente definida, sino un síndrome que abarca varios fenotipos.

Los desafíos ambientales (por ejemplo, virus, medicamentos, cloruro de vinilo y sílice) pueden inducir fenotipos clínicos que son similares o idénticos a la esclerodermia. ¹² Además, varios informes indican que durante el embarazo, los linfocitos fetales o maternos pueden cruzar la placenta e iniciar una reacción de injerto contra huésped que culmina en la esclerodermia. Existen similitudes clínicas, serológicas e histopatológicas entre la esclerodermia y la enfermedad crónica de injerto contra huésped (GVHD), y se han detectado células alogénicas en muestras de sangre periférica y biopsia de piel obtenidas de pacientes con esclerodermia. ^{13,14} Sin embargo, falta evidencia rigurosa de que estas células participen en la patogénesis de la esclerodermia.

Lesiones tempranas y tardías

Las características importantes de las lesiones tisulares en varias etapas de la esclerodermia son el daño microvascular temprano, los infiltrados de células mononucleares y la fibrosis que se desarrolla lentamente ([Figura 1](#)). En etapas posteriores de la esclerodermia, los hallazgos principales son el colágeno muy denso en la dermis, la pérdida de células y la atrofia.

ALTERACIONES VASCULARES E INFLAMATORIAS TEMPRANAS

La lesión vascular es un evento temprano en la esclerodermia. Precede a la fibrosis e involucra pequeños vasos, particularmente las arteriolas. ^{15,16} El daño vascular, que se produce en prácticamente todos los órganos, ^{17,18} consiste en grandes brechas entre las células endoteliales, la pérdida de integridad del revestimiento endotelial y la vacuolización del citoplasma de células endoteliales. Además, hay varias capas basales similares a la lámina, infiltrados perivascuales de células inmunes mononucleares (con linfocitos raros) en la pared del vaso, lesiones microvasculares obliterantes y rarefacción de los capilares. ^{15,16,19,20} La notable escasez de pequeños vasos sanguíneos es un hallazgo característico en etapas posteriores de la esclerodermia.

A pesar de la pérdida progresiva de vasos sanguíneos y los altos niveles plasmáticos de factor de crecimiento endotelial vascular ^{21,22} causado por la respuesta adaptativa a la hipoxia, existe un defecto en la vasculogénesis. ^{20,23,24} Se ^{desconoce} el mecanismo (o mecanismos) subyacentes a esta paradoja: tanto los factores angiogénicos ^{21,22} como los ^{20,25,26} angiostáticos se detectaron en la esclerodermia temprana. En particular, las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α pueden estimular o inhibir la angiogénesis dependiendo de la duración del estímulo. ²⁷

FIBROSIS

La fibrosis reemplaza gradualmente la fase inflamatoria vascular de la esclerodermia y, en última instancia, interrumpe la arquitectura del tejido afectado. Es la causa de los principales síntomas de la enfermedad. La fibrosis en la piel comienza en la dermis inferior y en la capa subcutánea superior y se presenta junto con la pérdida de microvasculatura, la reducción de los apéndices y la pérdida de la estructura reticular y las crestas reticulares. La composición de la matriz acumulada varía con la etapa de la enfermedad. Una mezcla de diferentes tipos de colágeno, proteoglicanos y fibras elásticas, incluida la fibrilina, es típica de las etapas iniciales, mientras que el colágeno de tipo I se acumula en las etapas posteriores. ^{28,29}

Tipos de células en las lesiones

CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales se afectan temprano en la esclerodermia. ³⁰ En las lesiones tempranas hay apoptosis de células endoteliales, o cambios del fenotipo endotelial en ausencia de proliferación de células endoteliales o diferenciación de precursores. ^{20,31,32} La movilización de los precursores endoteliales de la médula ósea está relacionada con la gravedad de la enfermedad, pero no se ha demostrado el reclutamiento de dichas células en la vasculatura periférica. ³³ La interacción de las células progenitoras endoteliales con las plaquetas y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es esencial para la maduración y el reclutamiento de precursores endoteliales. ^{34,35} El espacio perivascular es un sitio preferido de lesiones tempranas en la esclerodermia. El engrosamiento progresivo de la pared y los infiltrados perivascuales son características de las lesiones vasculares en este compartimiento, lo que indica la participación de células vasculares del músculo liso y pericitos.

PERICITOS Y CÉLULAS DE MÚSCULO LISO

Los vasos pequeños contienen células vasculares del músculo liso y pericitos. Los pericitos tienen el potencial de diferenciarse en células vasculares del músculo liso, fibroblastos y miofibroblastos (células contráctiles especializadas que expresan actina del músculo liso α y la variante de empalme ED-A de la fibronectina) ³⁶⁻³⁸ e influyen en la proliferación de células endoteliales. ³⁹

El aumento del grosor de la pared vascular, causado por la proliferación de células vasculares del músculo liso, indica que estas células están respondiendo a la lesión inducida por la esclerodermia. Los pericitos en la lesión sobreexpresan varios receptores de citoquinas, incluido el receptor PDGF (PDGFR) ⁴⁰, pero esto solo ocurre en lesiones tempranas y en pacientes con el fenómeno de Raynaud y los anticuerpos antinucleares. Estas células proliferan y contribuyen a aumentar el grosor de la pared. ⁴¹En conjunto, los cambios celulares en las lesiones tempranas son la pérdida de células endoteliales, pericitos proliferantes y células vasculares del músculo liso y células inmunes en el espacio perivascular. Las células endoteliales son el único tipo de células mesenquimales que sufren apoptosis en la esclerodermia temprana, mientras que las células de músculo liso vascular y los pericitos proliferan vigorosamente.

FIBROBLASTOS

Los fibroblastos parecen orquestar la producción, deposición y remodelación de colágenos y otros componentes de la matriz extracelular. Los fibroblastos en la esclerodermia son heterogéneos en términos de síntesis de colágeno. ⁴² La sobreproducción de colágeno se debe a una transcripción mejorada o a una mayor estabilidad del ARN mensajero específico de colágeno. ⁴³ La transcripción regulada por incremento de genes de colágeno en células de esclerodermia es autónoma y se mantiene in vitro a lo largo de varios pasajes. ⁴⁴ Los fibroblastos en la esclerodermia se pueden convertir en miofibroblastos, ³⁸ y sobreexpresan varias citoquinas (por ejemplo, factor de crecimiento transformante β [TGF- β] y proteína de quimioatrayente de monocitos 1) y receptores de TGF- β . ⁴⁵ Estos hallazgos subrayan el papel de los bucles autocrinos en el mantenimiento de la reacción fibrótica. Además, los fibroblastos en pacientes con esclerodermia contienen un exceso de especies reactivas de oxígeno. El origen de los fibroblastos activados en la piel y los órganos internos de los pacientes con esclerodermia aún se debate. Los fibroblastos pueden experimentar activación local u originarse a partir de pericitos residentes, células madre mesenquimales o células progenitoras (p. Ej., Fibrocitos) reclutados de la circulación. ⁴⁶

CÉLULAS MONONUCLEARES

Los infiltrados celulares en las lesiones tempranas de la esclerodermia consisten principalmente en células T, macrófagos, células B y mastocitos. ⁴⁷⁻⁴⁹ Las células T en las lesiones cutáneas son predominantemente células CD4+, ⁴⁹ muestran marcadores de activación, ⁵⁰ exhiben expansión oligoclonal, ⁵¹ y son predominantemente células T (Th2) auxiliares de tipo 2. ⁵² Estas características son paralelas al aumento de los niveles séricos de citoquinas derivadas de células Th2 en la esclerodermia. En las lesiones cutáneas también se encuentran ^{53,54} células B positivas para CD20. ⁴⁸ Pueden contribuir a la patogenia de la fibrosis a través de la secreción de interleucina-6 y TGF- β ^{55,56} y la producción de autoanticuerpos.

Mediadores solubles

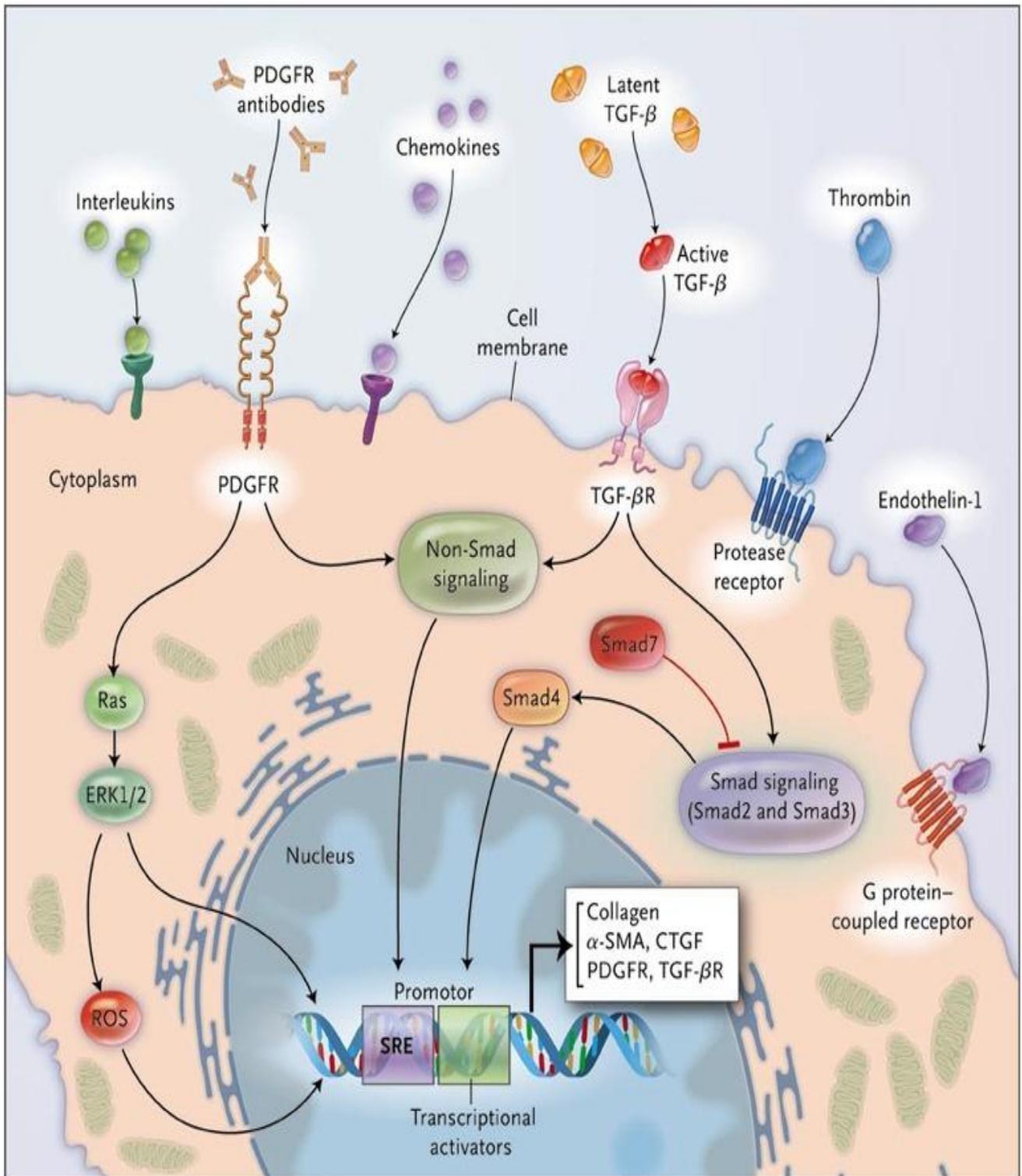
CITOQUINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Los perfiles de transcripción genómica de muestras de biopsia de piel obtenidas de pacientes con esclerodermia han proporcionado evidencia directa de la participación de las citoquinas en la activación de los fibroblastos. Dentro de las limitaciones de dicho enfoque (p. Ej., Variaciones según el sitio de la biopsia, poblaciones de células mixtas y regulación postranscripcional), los datos indican cambios sistémicos de la transcripción de genes en células endoteliales, fibroblastos y linfocitos B y T en esclerodermia. Estos estudios han demostrado cambios en la transcripción de la piel clínicamente afectada y no afectada. ⁴⁸

TGF- β

TGF- β es una potente citoquina profibrótica.⁵⁷ El análisis de microarrays de ADN indica que un grupo de genes dependientes de TGF- β se sobreexpresan en muestras de biopsia de lesiones de la piel en pacientes con escleroderma.⁴⁸ TGF- β también es el inductor más fuerte de los miofibroblastos, y modula la expresión de varios receptores de citoquinas, incluidos los receptores de TGF- β y PDGF.^{45,58} En los fibroblastos de esclerodermia, el TGF- β regula aún más el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), una proteína modular rica en cisteína que pertenece a la familia de CCN de factores de crecimiento matricelular (CYR61, CTGF y NOV [sobreexpresado de nefroblastoma])⁵⁹ que tiene actividades biológicas similares a las del TGF- β . Se ha detectado una expresión mejorada de TGF- β y CTGF en lesiones de esclerodermia, y la señalización mejorada de TGF- β en fibroblastos causa fibrosis de la piel en un modelo de ratón que parece recapitular las características clínicas e histológicas de la esclerodermia.⁶⁰

Figura 3. Activación de fibroblastos en esclerodermia.



La señalización dependiente de Smad o independiente de Smad en sentido descendente de TGF-β se ha caracterizado ampliamente en células de esclerodermia (Figura 3).⁶¹ La inhibición de la proteína quinasa C delta, geranyl transferasa 1, o la proteína quinasa p38 activada por estrés elimina la expresión de colágeno I y III en células de esclerodermia.^{62,63} TGF-β, producido como precursor inactivo, puede ser activado por la trombospodina y por la integrina $\alpha_v \beta_3$, lo que subraya la interacción entre las citoquinas, la matriz extracelular y las integrinas. La expresión de todas estas moléculas se induce en la esclerodermia.^{64,65}

PDGF

El PDGF, que está relacionado con la cicatrización de heridas y la fibrosis, puede tener un papel en la esclerodermia. La presencia de anticuerpos estimulantes para PDGFR en el suero de pacientes con esclerodermia, la fuerte estimulación por PDGF de la

transición pericito a fibroblasto ³⁸, la presencia de altos niveles de PDGF y su receptor beta en lesiones de la piel de pacientes con escleroderma, ^{66,67} y los efectos beneficiosos de los inhibidores selectivos de la señalización de PDGF en la fibrosis dérmica ⁶⁸ indican la importancia de PDGF en la esclerodermia. Los inhibidores de PDGF pueden tener un beneficio terapéutico en la fibrosis.

Otras citocinas y sustancias biológicamente activas

Tabla 2. Citoquinas, factores de crecimiento y sustancias biológicamente activas involucradas en la patogénesis de la esclerodermia.

Variable	Main Cell Source	Pathogenic Relevance	Effect in Scleroderma
Interleukin-1	Macrophages, monocytes	Has a role in production of interleukin-6 and PDGF- α by fibroblasts	Constitutively expressed in skin fibroblasts
Interleukin-4	Th2 lymphocytes	Stimulates fibroblast proliferation, chemotaxis, and collagen synthesis; stimulates production of TGF- β , CTGF, and TIMP-1; up-regulates expression of adhesion molecules by endothelial cells	Increased levels in serum; increased protein and gene expression in skin and in cultured fibroblasts; increased number of interleukin-4-producing T lymphocytes
Interleukin-6	Fibroblasts, macrophages, endothelial cells, B cells, T cells	Stimulates collagen and TIMP-1 synthesis; promotes a Th2-polarized immune response	Increased levels in tissue and serum; enhanced production in vitro by PBMC and cultured fibroblasts
Interleukin-8	Alveolar macrophages, lung fibroblasts, skin fibroblasts	Serves as a potent chemoattractant and activator of neutrophils; promotes fibroblast chemotaxis	Elevated levels in serum, skin specimens, and bronchoalveolar-lavage fluids
Interleukin-10	Activated B cells, monocytes	Promotes a predominant Th2 immune response that induces collagen synthesis	Increased levels in serum
Interleukin-13	Th2 lymphocytes	Induces fibrosis through a TGF- β -dependent and TGF- β -independent mechanism	Increased levels in serum
Interleukin-17	Th1 and Th2 lymphocytes	Induces proliferation of fibroblasts; stimulates fibroblast production of collagen, interleukin-6, and PDGF by stimulating macrophage production of TNF- α and interleukin-1; induces endothelial-cell production of interleukin-1 and increased expression of interleukin-6, ICAM-1, and VCAM-1	Increased levels in serum; overexpressed in skin
TGF- β	Macrophages, fibroblasts, T cells, B cells, platelets, endothelial cells	Induces proliferation of fibroblasts and production of CTGF and endothelin-1; stimulates synthesis of collagens, fibronectin, proteoglycans; inhibits extracellular-matrix degradation by reduced synthesis of MMP and induction of TIMP-1; stimulates expression of TGF- β and PDGF receptors	Elevated levels of T β RI in vivo; increased levels of TGF- β in skin in some studies; elevated expression and phosphorylation levels of Smad2 or Smad3 effectors of TGF- β -signaling pathway
CTGF (CCN2)	Fibroblasts, endothelial cells, smooth-muscle cells	Induced by TGF- β , interleukin-4, and VEGF; induces proliferation and chemotaxis of fibroblasts and stimulates production of extracellular matrix	Elevated levels in serum; increased gene expression in skin and in fibroblasts in vitro
TNF- α	Macrophages, T cells, B cells, endothelial cells, fibroblasts, vascular smooth-muscle cells	Stimulates a profibrotic or antifibrotic response, depending on experimental conditions	Contradictory outcomes in patients with scleroderma treated with TNF- α antagonists
MCP-1/CCL2	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	Stimulates collagen production in part through TGF- β ; regulates migration of monocytes and Th2 cells	Elevated levels in serum; increased spontaneous production by PBMC; increased expression in lesional skin
MCP-3	Mononuclear cells, skin fibroblasts	Promotes leukocyte movement; activates pro α 2(I) collagen promoter-reporter gene constructs	Increased expression in skin-biopsy specimens from patients with early scleroderma and in fibroblasts cultured from skin-biopsy specimens
PDGF	Platelets, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	Serves as mitogen and chemoattractant for fibroblasts; induces synthesis of collagen, fibronectin, proteoglycans; stimulates secretion of TGF- β type I, MCP-1, interleukin-6	Elevated expression of PDGF and PDGF in skin; increased levels in bronchoalveolar-lavage biologic fluids
Endothelin-1	Endothelial cells, fibroblasts, vascular smooth-muscle cells	Activates vascular smooth-muscle cells; induces proliferation and chemotaxis of macrophages and vascular smooth-muscle cells; differentiates fibroblasts into myofibroblasts; increases extracellular-matrix production by fibroblasts	Increased levels in serum and bronchoalveolar-lavage biologic fluids; increased expression in tissues
IGF-II	Fetal cells	Stimulates production of type I collagen and fibronectin in scleroderma lung fibroblasts in vitro	Increased gene and protein expression in lung fibroblasts; increased immunostaining in scleroderma-related lung disease
Angiotensin II	Skin fibroblasts	Increases production of type I collagen	Increased levels in serum; increased gene expression in cultured fibroblasts; increased expression in skin-biopsy specimens from patients with limited cutaneous scleroderma

* CCL2 denotes chemokine ligand 2, CTGF connective-tissue growth factor (also known as CCN2), ICAM-1 intercellular adhesion molecule 1, IGF-II insulin-like growth factor II, MCP-1 monocyte chemoattractant protein 1, MCP-3 monocyte chemoattractant protein 3, MMP matrix metalloproteinases, PBMC peripheral-blood mononuclear cells, PDGF platelet-derived growth factor, T β RI transforming growth factor β (TGF- β) receptor type I, Th1 type 1 helper T cells, Th2 type 2 helper T cells, TIMP-1 tissue inhibitor of MMP 1, TNF- α tumor necrosis factor α , VCAM-1 vascular-cell adhesion molecule 1, and VEGF vascular endothelial growth factor.

La endotelina-1 actúa junto con el TGF- β para convertir los fibroblastos en miofibroblastos. ⁶⁹El efecto beneficioso de los inhibidores del receptor de endotelina 1 en la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia indica que la endotelina 1 es una molécula de señalización importante en esta enfermedad. La inhibición de la señalización de la endotelina puede aliviar la sobreestimulación de TGF- β en la esclerodermia. ⁷⁰ Muchas otras citoquinas se han relacionado con la angiogénesis, la angiostasis, la fibrosis y la inflamación localizada en la esclerodermia. Hasta la fecha, no hay evidencia convincente que vincule los niveles y la actividad de estas citoquinas a uno o más eventos patógenos específicos en esta condición ([Tabla 2](#)).

COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR Y SUS RECEPTORES

El sello distintivo de la esclerodermia es la deposición excesiva de los componentes de la matriz extracelular, causada por la sobreproducción de colágeno y otras glicoproteínas (por ejemplo, fibronectina y fibrilina). ^{42,43} La disposición macromolecular de

los colágenos en la esclerodermia se ve alterada por enlaces cruzados que normalmente se ven en el hueso pero no en la matriz de colágeno de la piel; estas reticulaciones están formadas por la lisil hidroxilasa 2, cuyo nivel aumenta en la esclerodermia.⁷¹ Las moléculas de la matriz extracelular modulan las respuestas celulares al regular la actividad de las citoquinas y los factores de crecimiento. Por ejemplo, la interacción TGF- β -fibrilina es necesaria para la activación de los fibroblastos en la esclerodermia. La matriz extracelular también proporciona puntos de adhesión, que están unidos por integrinas, receptores transmembrana que conectan el entorno de la matriz extracelular al citoesqueleto, mediando así la señalización de entrada y salida.⁷² La integrina $\alpha_1\beta_1$ produce señales para regular a la baja la síntesis de colágeno por los fibroblastos; Los ratones knock-out $\alpha_1\beta_1$ han mejorado la síntesis de colágeno en las heridas.⁷³ Los fibroblastos en pacientes con esclerodermia han reducido los niveles de superficie de $\alpha_1\beta_1$ integrina, que resulta en el fracaso de la integrina para regular a la baja la síntesis de colágeno.⁷⁴ El deterioro de la señalización de la integrina puede amplificar la fibrosis en la esclerodermia. Existe evidencia acumulada de que la interferencia entre diferentes integrinas y moléculas de matriz extracelular determina la actividad de muchas citoquinas y factores de crecimiento que interactúan directamente con las células diana que responden.^{64,65} En general, la matriz extracelular alterada en la esclerodermia probablemente proporciona un entorno que amplifica la activación celular mediada por el receptor.

AUTOANTICUERPOS

La esclerodermia se asocia con varios autoanticuerpos, algunos de los cuales son importantes marcadores de diagnóstico. Las pruebas de autoanticuerpos contra la topoisomerasa I (Scl-70), las proteínas asociadas a los centrómeros y los antígenos nucleolares pueden ser útiles para facilitar el diagnóstico y formular un pronóstico. Aunque los autoanticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones específicas de los órganos, su relevancia patógena no está clara. Recientemente, se han descrito autoanticuerpos contra antígenos no nucleares ([Figura 2](#)), que incluyen anticuerpos contra antígenos de la superficie celular. Los anticuerpos contra PDGFR parecen ser agonistas, ya que estimulan una cascada de señalización específica.⁷⁵ Sin embargo, la especificidad de estos autoanticuerpos estimulantes aún no se ha establecido. El mismo tipo de autoanticuerpos con actividad agonista de PDGF se ha detectado en inmunoglobulina bruta derivada del suero de pacientes con GVHD esclerodérmica, y se ha informado un efecto beneficioso significativo de los inhibidores de la señalización de PDGFR en casos resistentes de GVHD esclerodérmica.⁷⁶

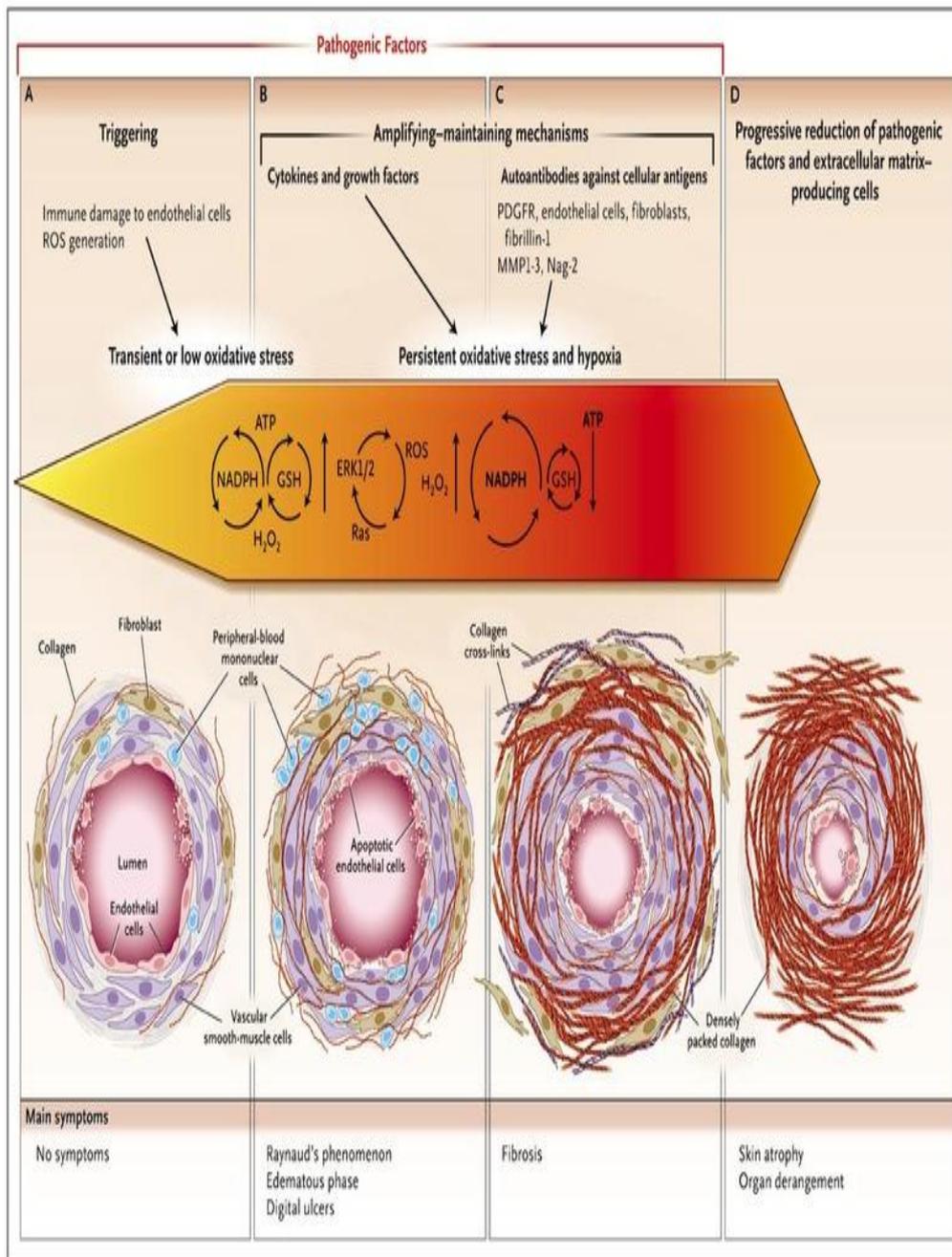
Especies de oxígeno reactivas

Los altos niveles de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo se han implicado directa o indirectamente en la esclerodermia.⁷⁷⁻⁷⁹ El origen y la perturbación de las especies de oxígeno reactivo celular parecen ser específicos para la esclerodermia. En casi todas las enfermedades inflamatorias, el aumento en los niveles de las especies de oxígeno reactivo celular es una consecuencia directa de la activación de las células sanguíneas mononucleares.⁸⁰ En la esclerodermia, los altos niveles de especies reactivas de oxígeno en las células mesenquimales son relativamente independientes del estado inflamatorio; persisten in vitro en ausencia de factores de crecimiento y citoquinas, hacen que las células sean sensibles al estrés e inducen daños en el ADN.⁸¹ La fuente de las especies de oxígeno reactivas es el sistema de membrana NADPH oxidasa, que se estimula en todos los tipos de células dentro o alrededor de la pared del vaso en respuesta a una lesión.⁸²⁻⁸⁴ Además, los radicales libres tienen efectos profibrogénicos directos sobre los fibroblastos,⁷⁷⁻⁸⁵ y contribuyen a la liberación de mediadores implicados en la fibrosis.^{86,87}

El sistema inmunológico, el estrés oxidativo y la fibrosis

La jerarquía y la relevancia de las células y los mediadores solubles descritos anteriormente en la patogénesis de la esclerodermia no están claros. Presentamos una serie plausible de eventos que conducen a la esclerodermia, basada en vínculos entre el sistema inmunológico, el estrés oxidativo y la fibrosis.

Figura 4. Lesiones en diferentes etapas de la esclerodermia.



No conocemos el evento desencadenante primario en la esclerodermia. Probablemente es un proceso autoinmune contra las células mesenquimales.⁸⁸ Cualquiera que sea el desencadenante primario, a nivel celular, un ligero aumento en las especies reactivas de oxígeno genera un leve estrés oxidativo temprano en la enfermedad, coincidiendo con anomalías de las células endoteliales y la inflamación perivascular inicial.^{15,16,89} Estas anomalías, que probablemente sean leves, son responsables de una disfunción vascular sutil que no se manifiesta clínicamente (Figura 4A). Los niveles bajos y persistentes de superóxido, convertidos en peróxido de hidrógeno, pueden atravesar las membranas lipídicas. Los altos niveles de peróxido de hidrógeno en una sola célula son suficientes para activar las células normales vecinas y para generar un foco inflamatorio que libera una gran variedad de mediadores (Figura 4). Los niveles bajos de especies reactivas de oxígeno son responsables de la regulación a la baja de la actividad del proteasoma en las células primarias, imitando la disminución lenta de la actividad del proteasoma observada en las

células senescentes.⁹² Varias proteínas están estabilizadas por la función alterada del proteasoma,^{81,93} y el aumento en los niveles de proteína Ras explica la sensibilidad de las células a los factores de crecimiento.^{81,93} Las especies reactivas de oxígeno también inhiben las tirosina fosfatasa⁹⁴ y mantener MEK (MAP-quinasa regulada por señal extracelular [ERK]) 1 y ERK 2 (ERK1 / 2) (proteína quinasas que son importantes en la proliferación celular) en el estado activo fosforilado. Las subunidades p67 y p47 de NADPH oxidasa se someten a la fosforilación por ERK1 / 2 y estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno.⁹⁵ Estos eventos generan un circuito de autoamplificación que vincula a Ras con ERK1 / 2 y especies reactivas de oxígeno,⁸¹ que a su vez amplifica y mantiene las citoquinas y los factores de crecimiento y sus receptores afines en un circuito autocrino ([Figura 4B](#)).⁹⁴ Estos eventos se han detectado en fibroblastos de esclerodermia primaria, que generan especies reactivas de oxígeno: Ras-ERK1 / 2 cuando se cultivan en suero bajo y después de varios pases in vitro. La inhibición de cualquier componente de este bucle eliminó las especies reactivas de oxígeno, el daño al ADN y la síntesis de colágeno.⁸¹ En condiciones normales, la sobreestimación de receptores y la desensibilización evitan la sobreestimulación de los receptores. En la esclerodermia, la señal inicial es de larga duración, persistente y no está sujeta a regulación descendente, porque es menos intensa que en condiciones normales y continua.

In vivo, el oxígeno reactivo especie-Ras-ERK1 / 2 circuitos puede ser inducida y mantenidas en células y fibroblastos musculares lisas vasculares por la difusión de peróxido de hidrógeno a partir de fibroblastos,⁷⁷ migración de monocitos a través de huecos de células endoteliales,^{47,78} y Exposición de anticuerpos unidos a la membrana en linfocitos a antígenos celulares específicos ([Figura 4A](#)). En este contexto, las células endoteliales pueden sucumbir al estrés inducido por las especies reactivas del oxígeno que son producidas por las interacciones linfocito-mesenquimales-células, mientras que en la misma área proliferan los pericitos, los fibroblastos y las células del músculo liso de manera dependiente de Ras Llevando al engrosamiento de la pared del vaso.⁹⁶ Este evento crucial exagera la hipoxia en condiciones de estrés (por ejemplo, frío) y agota el ATP. En condiciones normales, en presencia de ATP, el sistema NADPH-oxidasa se acopla a la síntesis de glutatión (GSH). Incluso la pérdida parcial de ATP desacopla el sistema y reduce el GSH celular ([Figura 4B y 4C](#)).⁹⁷ En estas condiciones, las especies reactivas de oxígeno no pueden ser amortiguadas y causan daños adicionales a las células endoteliales y la activación persistente de células vasculares del músculo liso, pericitos y fibroblastos. El proceso se amplifica aún más por la estabilización inespecífica de varios receptores de citoquinas por especies reactivas de oxígeno.⁹²

Este paso probablemente corresponde al primer síntoma de la esclerodermia. El fenómeno recurrente de Raynaud podría ser la consecuencia directa de los cambios estructurales del vaso y el control perturbado del tono vascular debido a un desequilibrio entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores. En esta etapa, el paciente puede tener signos tempranos de fibrosis cutánea y visceral ([Figura 4B](#)).

Las células mesenquimáticas se vuelven progresivamente hipersensibles a las citoquinas inducidas por especies de oxígeno reactivas locales.⁹⁸ Las citocinas activan las células precursoras mesenquimáticas y conducen a la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos.

La síntesis continua de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular causa fibrosis en la piel y los órganos viscerales. La profunda alteración de la arquitectura del órgano visceral y las importantes alteraciones microvasculares son responsables de la hipoxia tisular, que se convierte en el mecanismo principal para mantener la producción de especies reactivas de oxígeno,⁹⁹ y del proceso fibrótico, que se produce a través de algunos mecanismos que dependen de otros y que son independientes de la isoforma 1 α del factor inducible por hipoxia ([Figura 4C](#)).¹⁰⁰⁻¹⁰²

Una vez que la reacción inflamatoria cede, la enfermedad se extingue. La atrofia es ahora la principal característica dermatológica, y la extensión del trastorno interno de los órganos determina el pronóstico final ([Figura 4D](#)). La remodelación a largo plazo que involucra perfiles modificados de matriz-metaloproteínasa estimulados por linfocitos T ¹⁰³ puede resolver la fibrosis tisular.

Conclusiones

Varios aspectos de la patogenia de la esclerodermia aún esperan su aclaración. El perfil de transcripción ha revelado una firma sistémica de la enfermedad que es la misma tanto en las áreas afectadas como en las no afectadas. Muchos genes pueden ser inducidos por TGF- β , Ras y especies reactivas de oxígeno, y se ha encontrado un bucle de amplificación que une los receptores de tirosina quinasa (Ras, especies reactivas de oxígeno y ERK1 / 2) con receptores de TGF- β y CTGF. Estos circuitos activan los fibroblastos. [81.90](#)

La inhibición dirigida de las vías de señalización por los inhibidores de la tirosina quinasa, como el PDGFR, los inhibidores de la serina-treonina quinasa, como los receptores del TGF- β , y los inhibidores de la farnesil tranferasa, como Ras, podrían interferir en el proceso de la enfermedad. Si los autoanticuerpos resultan ser de relevancia funcional en algunos pacientes, también pueden ser factibles los ensayos combinatorios con anticuerpos que agotan las células B. La identificación de biomarcadores de la gravedad de la enfermedad, como los patrones de transcripción, las especies de oxígeno reactivo celular, las firmas de daño en el ADN y los niveles de colágeno y actina de músculo liso α en monocitos periféricos o fibroblastos biópticos allanará el camino hacia el desarrollo de enfermedades específicas. y terapias dirigidas específicas para cada etapa y la identificación de puntos finales bien definidos para los ensayos clínicos.

Apoiado en parte por subvenciones de la Asociación Italiana para la Ricerca sul Cancro, Asociación Italiana para la Lotta alla Sclerodermia, Ministero Italiano para la Universidad y la Reserva Científica, Fondazione Cariverona, el Ministerio Federal Alemán de Educación e Investigación y Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 829, al Dr. Krieg).

La Dra. Gabrielli informa haber recibido honorarios por conferencias de Actelion; y el Dr. Krieg, honorarios de conferencias y subvenciones de Actelion y DIGNA. No se informó ningún otro conflicto de intereses potencial relacionado con este artículo.

Agradecemos a la Dra. Beate Eckes, Departamento de Dermatología de la Universidad de Colonia, Alemania, a la Dra. Monique Aumailley, al Institut für Biochemie, Universidad de Colonia, Alemania, y al Dr. Oliver Distler, Departamento de Reumatología, Hospital Universitario, Zurich, Suiza, por revisando una versión anterior del manuscrito y para sugerencias útiles.

afiliaciones de autor

Del Departamento de Ciencia Médica y Cirugía, Sección de Medicina Clínica, Università Politecnica delle Marche y Ospedali Riuniti - ambas en Ancona (AG); y el Departamento de Biología y Patología Molecular y Celular, Instituto de Endocrinología y Oncología Experimental, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles (EVA), todo en Italia; y el Departamento de Dermatología, Universidad de Colonia, Colonia, Alemania (TK).

Dirija las solicitudes de reimpresión al Dr. Gabrielli en el Departamento de Ciencia Médica y Cirugía, Sección de Medicina Clínica, Polo Didattico, Via Tronto, 10, Ancona, Italia, o a a.gabrielli@univpm.it .

Referencias (103)

1. Medsger TA. Esclerosis sistémica (esclerodermia): aspectos clínicos. En: Koopman WJ, ed. Artritis y afecciones afines: un libro de texto de reumatología. Filadelfia: Williams y Wilkins, 1997: 1433-65.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Esclerodermia (esclerosis sistémica): clasificación, subconjuntos y patogénesis. *J Rheumatol* 1988 ; 15: 202 - 205.
3. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Subgrupos de enfermedades, perfil de anticuerpos antinucleares y características clínicas en 127 pacientes adultos franceses y 247 estadounidenses con esclerosis sistémica. *J Rheumatol* 2007 ; 34: 104 - 109.
4. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. El registro de la Red alemana para la esclerodermia sistémica: frecuencia de los subconjuntos de enfermedades y patrones de participación. *Reumatología (Oxford)* 2008 ; 47: 1185 - 1192
5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Esclerosis sistémica: características demográficas, clínicas y serológicas y supervivencia en 1.012 pacientes italianos. *Medicina (Baltimore)* 2002 ; 81: 139 - 153
6. Chiffot H, Fautzi B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis sistémica: una revisión sistemática de la literatura. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 37: 223 - 235
7. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalencia, incidencia, supervivencia y características de la enfermedad de la esclerosis sistémica en una gran población de EE. UU. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48: 2246 - 2255
8. Reveille JD. Etnicidad y raza en la esclerosis sistémica: cómo afecta la susceptibilidad, la gravedad, la genética de los anticuerpos y las manifestaciones clínicas. *Curr Rheumatol Rep* 2003 ; 5: 160 - 167
9. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, et al. Estimación del riesgo familiar en la esclerosis sistémica. *Aust NZJ Med* 1999 ; 29: 36 - 41
10. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genética y estudios genómicos en la esclerodermia (esclerosis sistémica). *Rheum Dis Clin North Am* 2008 ; 34: 17 - 40
11. Loubiere LS, Lambert NC, Madeleine MM, et al. Variantes alélicas de HLA que codifican DR11 en esclerosis sistémica difusa y limitada en mujeres caucásicas. *Reumatología (Oxford)* 2005 ; 44: 318 - 322
12. Nietert PJ, Silver RM. Esclerosis sistémica: factores de riesgo ambiental y laboral. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12: 520 - 526
13. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerismo y relaciones de embarazo compatibles con HLA en la esclerodermia. *Lancet* 1998 ; 351: 559 - 562
14. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identificación de ADN fetal y células en lesiones cutáneas de mujeres con esclerosis sistémica. *N Engl J Med* 1998 ; 338: 1186 - 1191
15. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Cambios microvasculares y perivasculares dérmicos secuenciales en el desarrollo de la esclerodermia. *J Pathol* 1992 ; 166: 255 - 263
16. Fleischmajer R, Perlish JS. Alteraciones capilares en la esclerodermia. *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 2: 161 - 170.
17. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Características estructurales de la enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144: 706 - 713
18. Hoskins LC, Norris HT, Gottlieb LS, Zamcheck N. Alteraciones funcionales y morfológicas del tracto gastrointestinal en la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia). *Am J Med* 1962 ; 33: 459 - 470
19. Fleischmajer R, Perlish JS, West WP. Ultraestructura de los infiltrados celulares cutáneos en la esclerodermia. *Arch Dermatol* 1977 ; 113: 1661 - 1666
20. Fleming JN, Nash RA, McLoad DO, et al. Regeneración capilar en la esclerodermia: ¿la terapia con células madre invierte el fenotipo? *PLoS One* 2008 ; 3: e1452 - e1452
21. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al. La expresión incontrolada del factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores conduce a una angiogénesis de la piel insuficiente en pacientes con esclerosis sistémica. *Circ Res* 2004 ; 95: 109 - 116

- 22.**Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. La expresión diferencial de las proteínas VEGF, VEGFR-2 y GLUT-1 en los subtipos de enfermedad de la esclerosis sistémica. *Hum Pathol* 2006 ; 37: 190 - 197
- 23.**Kuwana M, Okazki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Vasculogénesis defectuosa en la esclerosis sistémica. *Lancet* 2004 ; 364: 603 - 610
- 24.**Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, et al. Deterioro de la diferenciación endotelial de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea: nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la esclerosis sistémica. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56: 1994 - 2004
- 25.**Scheja A, Wildt M, Wollheim FA, et al. Metabolitos del colágeno circulantes en la esclerosis sistémica: diferencias entre la forma limitada y difusa y la relación con la afectación pulmonar. *Reumatología (Oxford)* 2000 ; 39: 1110 - 1113
- 26.**Hebbar M, Peyrat JP, Hornez L, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B. Aumento de las concentraciones de endostatina, inhibidor de la angiogénesis circulante, en pacientes con esclerosis sistémica. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43: 889 - 893
- 27.**Sainson RC, Johnston DA, Chu HC, et al. El TNF ceba las células endoteliales para el brote angiogénico mediante la inducción de un fenotipo de células de la punta. *Blood* 2008 ; 111: 4997 - 5007
- 28.**Perlish JS, Lemlich G, Fleischmajer R. Identificación de fibrillas de colágeno en la piel de la esclerodermia. *J Invest Dermatol* 1988 ; 90: 48 - 54
- 29.**Fleischmajer R, Jacobs L, Schwartz E, Sakai LY. Las microfibrillas extracelulares aumentan en la esclerodermia localizada y sistémica. *Lab Invest* 1991 ; 64: 791 - 798
- 30.**Kahaleh B. Enfermedad vascular en la esclerodermia: mecanismos de lesión vascular. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 ; 34: 57 - 71
- 31.**Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G. La apoptosis de células endoteliales es un evento patogénico primario que subyace en las lesiones de la piel en la esclerodermia aviar y humana. *J Clin Invest* 1996 ; 98: 785 - 792
- 32.**Allanore Y, Batteux F, Avouac J, Assous N, Weill B, Kahan A. Niveles de células progenitoras endoteliales circulantes en la esclerosis sistémica. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25: 60 - 66
- 33.**Avouac J, Juin F, Wipff J, et al. Células progenitoras endoteliales circulantes en la esclerosis sistémica: asociación con la gravedad de la enfermedad. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67: 1455 - 1460
- 34.**Stellos K, Gnerlich S, Kraemer B, Lindemann S, Gawaz M. Interacción plaquetaria con células progenitoras: ¿regeneración vascular o indagación? *Pharmacol Rep* 2008 ; 60: 101 - 108
- 35.**Stellos K, Langer H, Daub K, et al. El factor 1 derivado de células estromales derivadas de plaquetas regula la adhesión y promueve la diferenciación de células CD34 + humanas a células progenitoras endoteliales. *Circulation* 2008 ; 117: 206 - 215
- 36.**Hirschi KK, D'Amore PA. Pericitos en la microvasculatura. *Cardiovasc Res* 1996 ; 32: 687 - 698
- 37.**Sundberg C, Ivarsson M, Gerdin B, Rubin K. Pericitos como células productoras de colágeno en la cicatrización dérmica excesiva. *Lab Invest* 1996 ; 74: 452 - 466
- 38.**Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, Denton CP, Black CM, Abraham DJ. La expresión compartida de marcadores fenotípicos en la esclerosis sistémica indica una convergencia de pericitos y fibroblastos a un linaje de miofibroblastos en la fibrosis. *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7: R1113 - R1123
- 39.**Orlidge A, D'Amore PA. Inhibición del crecimiento de células endoteliales capilares por pericitos y células del músculo liso. *J Cell Biol* 1987 ; 105: 1455 - 1462
- 40.**Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, Rubin K, Black CM. Activación de los pericitos microvasculares en el fenómeno de Raynaud autoinmune y en la esclerosis sistémica. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42: 930 - 941
- 41.**Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WC. Hiperplasia de pericitos microvasculares dérmicos en esclerodermia. *J Cutan Pathol* 2004 ; 31: 431 - 440
- 42.**LeRoy EC. Aumento de la síntesis de colágeno mediante fibroblastos cutáneos de esclerodermia in vitro: un posible defecto en la regulación o activación del fibroblasto de esclerodermia. *J Clin Invest* 1974 ; 54: 880 - 889
- 43.**Eckes B, Mauch C, Huppe G, Krieg T. Regulación diferencial de la transcripción y estabilidad de la transcripción de pro-alfa1 (I) colágeno y fibronectina en fibroblastos activados derivados de pacientes con esclerodermia sistémica. *Biochem J* 1996 ; 315: 549 - 554
- 44.**Derk CT, Jimenez SA. Esclerosis sistémica: visiones actuales de su patogénesis. *Autoimmun Rev* 2003 ; 2: 181 - 191

45. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Aumento de la expresión de receptores de TGF-beta por fibroblastos de escleroderma: evidencia de la contribución de la señalización autocrina de TGF-beta al fenotipo de escleroderma. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110: 47 - 51
46. Bellini A, Mattoli S. El papel del fibrocito, un progenitor mesenquimal derivado de la médula ósea, en las fibrosas reactivas y reparadoras. *Lab Invest* 2007 ; 87: 858 - 870
47. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Los infiltrados de células mononucleares en la piel clínicamente afectada de pacientes con esclerosis sistémica de reciente aparición consisten predominantemente de monocitos / macrófagos. *Pathobiology* 1995 ; 63: 48 - 56
48. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, et al. Patrones de expresión génica sistémicos y específicos de tipo celular en la piel de esclerodermia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100: 12319 - 12324
49. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Linfocitos en la piel de pacientes con esclerosis sistémica progresiva: cuantificación, subtipo y correlaciones clínicas. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27: 645 - 653
50. Sondergaard K, Stengaard-Pedersen K, Zachariae H, Heickendorff L, Deleuran M, Deleuran B. Molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM-1) y receptores de interleucina 2 solubles (sIL-2R) en la piel de esclerodermia. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37: 304 - 310
51. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Expansión de células T oligoclonales en la piel de pacientes con esclerosis sistémica. *J Immunol* 2002 ; 168: 3649 - 3659
52. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, et al. Predominio de células T auxiliares tipo 2 y alta expresión de CD30 en la esclerosis sistémica. *Am J Pathol* 1997 ; 151: 1751 - 1758
53. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Niveles séricos elevados de interleucina 4 (IL-4), IL 10 e IL-13 en pacientes con esclerosis sistémica. *J Rheumatol* 1997 ; 24: 328 - 332
54. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Niveles séricos de interleucina 6 (IL-6), oncostatina M, receptor de IL-6 soluble y gp130 soluble en pacientes con esclerosis sistémica. *J Rheumatol* 1998 ; 25: 308 - 313
55. Duncan MR, Berman B. Estimulación de la producción de colágeno y glicosaminoglicano en fibroblastos dérmicos adultos en cultivo mediante interleucina humana recombinante 6. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97: 686 - 692
56. Snapper CM, Waegell W, Bernink H, Dasch JR. El factor de crecimiento transformante beta 1 es necesario para la secreción de IgG de todas las subclases por células B murinas activadas por LPS in vitro. *J Immunol* 1993 ; 151: 4625 - 4636
57. Correa A, Abraham DJ. Señalización TGF-beta y la respuesta fibrótica. *FASEB J* 2004 ; 18: 816 - 827
58. Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, LeRoy EC, Trojanowska M. Regulación selectiva de receptores alfa del factor de crecimiento derivados de plaquetas mediante la transformación del factor de crecimiento beta en fibroblastos de esclerodermia. *J Exp Med* 1992 ; 175: 1227 - 1234
59. Correa A, Abraham DJ. El papel del factor de crecimiento del tejido conectivo, una proteína matricelular multifuncional, en la biología de los fibroblastos. *Biochem Cell Biol* 2003 ; 81: 355 - 363
60. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, et al. La inducción postnatal de la señalización del factor de crecimiento transformante beta en fibroblastos de ratones recapitula las características clínicas, histológicas y bioquímicas de la escleroderma. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56: 334 - 344
61. Varga J, Abraham D. La esclerosis sistémica: un trastorno fibrótico multisistémico prototípico. *J Clin Invest* 2007 ; 117: 557 - 567
62. Rosenbloom J, Saitta B, Gaidarova S, et al. Inhibición de la expresión génica de colágeno tipo I en fibroblastos de esclerosis normal y sistémica por un inhibidor específico de geranilgeranil transferasa I. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43: 1624 - 1632
63. Hayashida T, Wu MH, Pierce A, Poucelet AC, Varga J, Schnaper HW. La actividad de la MAP-quinasa necesaria para la expresión del colágeno de células mesangiales tipo I estimuladas con TGFbeta1 requiere la fosforilación dependiente de la adhesión de la tirosina FAK 397. *J Cell Sci* 2007 ; 120: 4230 - 4240
64. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Jinnin M, Mimura Y, Tamaki K. El aumento de la expresión de la integrina alfa (v) beta3 contribuye al establecimiento de la señalización autocrina de TGF-beta en fibroblastos de esclerodermia. *J Immunol* 2005 ; 175: 7708 - 7718
65. Lasobreexpresión de trombospondina-1 constitutiva de Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. contribuye a la señalización autocrina del factor de crecimiento-beta en los fibroblastos de esclerodermia cultivada. *Am J Pathol* 2005 ; 166: 1451 - 1463

- 66.**Gay S, Jones RE Jr, Huang GQ, Gay RE. Demostración inmunohistológica del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y expresión de sis-oncogén en la esclerodermia. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92: 301 - 303
- 67.**Klareskog L, Gustafsson R, Scheynius A, Hallgren R. Aumento de la expresión de los receptores de tipo B derivados del factor de crecimiento plaquetario en la piel de pacientes con esclerosis sistémica. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33: 1534 - 1541
- 68.**Akhmetshina A, Dees C, Pileckyte M, et al. Inhibición dual de c-abl y señalización del receptor de PDGF por dasatinib y nilotinib para el tratamiento de la fibrosis dérmica. *FASEB J* 2008 ; 22: 2214 - 2222
- 69.**Shephard P, Hinz B, Smola-Hess S, Meister JJ, Krieg T, Smola H. La disección de los roles de endotelina, TGF-beta y GM-CSF en la diferenciación de miofibroblastos por queratinocitos. *Thromb Haemost* 2004 ; 92: 262 - 274
- 70.**Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni EA, et al. La endotelina es un mediador descendente de las respuestas profibróticas a la transformación del factor de crecimiento beta en los fibroblastos de pulmón humano. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56: 4189 - 4194
- 71.**Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, et al. Diferentes patrones de enlaces cruzados de colágeno en dos enfermedades cutáneas escleróticas: lipodermatosclerosis y esclerodermia circunscrita. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117: 269 - 273
- 72.**Hynes RO. Integrinas: máquinas de señalización alostérica, bidireccionales. *Cell* 2002 ; 110: 673 - 687
- 73.**Gardner H, Broberg A, Pozzi A, Laato M, Heino J. La ausencia de integrina alfa1beta1 en el ratón provoca la pérdida de la regulación por retroalimentación de la síntesis de colágeno en la dermis normal y herida. *J Cell Sci* 1999 ; 112: 263 - 272
- 74.**Ivarsson M, McWhirter A, Black CM, Rubin K. La regulación deteriorada del ARNm de pro-alfa 1 (I) y el cambio en el patrón de las integrinas de unión a colágeno en los fibroblastos de esclerodermia. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101: 216 - 221
- 75.**Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Autoanticuerpos estimuladores del receptor de PDGF en la esclerosis sistémica. *N Engl J Med* 2006 ; 354: 2667 - 2676
- 76.**Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet JP, Yakoub-Agha I. Eficacia del mesilato de imatinib en el tratamiento de la GVHD crónica esclerodérmica refractaria. *Trasplante de médula ósea* 2008 ; 42: 757 - 760
- 77.**Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, et al. Estrés oxidativo en la esclerodermia: mantenimiento del fenotipo del fibroblasto de la esclerodermia por la regulación positiva constitutiva de la generación de especies reactivas de oxígeno a través de la vía del complejo NADPH oxidasa. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44: 2653 - 2664
- 78.**Sambo P, Jannino L, Candela M, et al. Los monocitos de pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) liberan espontáneamente cantidades aumentadas in vitro de anión superóxido. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112: 78 - 84
- 79.**Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, et al. La producción de especies de oxígeno radical inducida por productos de proteínas de oxidación avanzada predice la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en la esclerosis sistémica. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66: 1202 - 1209
- 80.**Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Inflamación relacionada con el cáncer. *Nature* 2008 ; 454: 436 - 444
- 81.**Svegliati S, R Canello, Sambo P, et al. El factor de crecimiento derivado de plaquetas y las especies reactivas de oxígeno (ROS) regulan los niveles de proteína Ras en fibroblastos humanos primarios a través de ERK1 / 2: amplificación de ROS y Ras en fibroblastos de esclerosis sistémica. *J Biol Chem* 2005 ; 280: 36474 - 36482
- 82.**Lassegue B, Sorescu D, Szocs K, et al. Nuevos homólogos de gp91 (phox) en células del músculo liso vascular: nox1 media la formación de superóxido inducida por angiotensina II y vías de señalización sensibles a redox. *Circ Res* 2001 ; 88: 888 - 894
- 83.**Sturrock A, Cahill B, Norman K, et al. El factor de crecimiento transformante-beta1 induce Nox4 NAD (P) H oxidasa y la proliferación dependiente de especies reactivas del oxígeno en las células musculares lisas de la arteria pulmonar humana. *Am J Physiol Células pulmonares Mol Physiol* 2005 ; 290: L661 - L673
- 84.**Holland JA, Meyer JW, Chang MM, O'Donnell RW, Johnson DK, Ziegler LM. La trombina estimuló la producción de especies reactivas de oxígeno en células endoteliales cultivadas. *Endothelium* 1998 ; 6: 113 - 121
- 85.**Murrell GAC, Francis MJ, Bromley L. Modulación de la proliferación de fibroblastos por radicales libres de oxígeno. *Biochem J* 1990 ; 265: 659 - 665
- 86.**Bellocq A, Azoulay E, Marullo S, et al. Las especies reactivas de oxígeno y los compuestos intermedios de nitrógeno aumentan la liberación del factor de crecimiento transformante beta1 de las células alveolares epiteliales humanas a través de dos

- mecanismos diferentes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 ; 21: 128 - 136
- 87.**Barcellos-Hoff MH, Dix TA. Activación Redox mediada de crecimiento transformante latente del factor-beta 1. *Mol Endocrinol* 1996 ; 10: 1,077 mil - 1,083
- 88.**Gilliam AC. Esclerodermia *Curr Dir Autoimmun* 2008 ; 10: 258 - 279
- 89.**Cracowski JL, Marpeau C, Carpentier RH, et al. Mejora de la peroxidación lipídica in vivo en trastornos del espectro de la esclerodermia. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44: 1143 - 1148
- 90.**Varga JA, Trojanowska M. Fibrosis en la esclerosis sistémica. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 ; 34: 115 - 143
- 91.**Silverstein JL, Steen VD, Medsger TA Jr, Falanca V. Hipoxia cutánea en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia). *Arch Dermatol* 1988 ; 124: 1379 - 1382
- 92.**Das R, Ponnappan S, Ponnappan U. Regulación redox del proteasoma en linfocitos T durante el envejecimiento. *Free Radic Biol Med* 2007 ; 42: 541 - 551
- 93.**Kim YK, Bae GU, Kang JK, y otros. Cooperación de la activación de ERK mediada por H₂O₂ con la vía Smad en la inducción de TGF-beta1 de p21WAF1 / Cip1. *Cell Signal* 2006 ; 18: 236 - 243
- 94.**Meng TC, Fukada T, Tonks NK. Oxidación reversible e inactivación de la proteína tirosina fosfatasa in vivo. *Mol Cell* 2002 ; 9: 387 - 399
- 95.**Seru R, Mondola P, Damiano S, et al. HaRas activa el complejo NADPH oxidasa en células de neuroblastoma humano a través de la vía de quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares. *J Neurochem* 2004 ; 91: 613 - 622
- 96.**Indolfi C, Chiariello M, Avvedimento EV. Terapia génica selectiva para trastornos proliferativos: sentido y antisentido. *Nat Med* 1996 ; 2: 634 - 635
- 97.**Haddad JJ. Los mecanismos de detección de oxígeno y la regulación de los factores de transcripción redox sensibles en el desarrollo y la fisiopatología. *Respir Res* 2002 ; 3: 26 - 52
- 98.**Sullivan DE, Ferris M, Pociask D, Brody AR. La forma latente de TGFbeta (1) es inducida por TNFalpha a través de una vía específica de ERK y es activada por especies de oxígeno reactivas derivadas del asbesto in vitro e in vivo. *J Immunotoxicol* 2008 ; 5: 145 - 149
- 99.**Marshall C, Marmay AJ, Verhoeven AJ, Marshall BE. La arteria pulmonar NADPH-oxidasa se activa en la vasoconstricción pulmonar hipóxica. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996 ; 15: 633 - 644
- 100.**Distler JH, Jungel A, Pilecky M, et al. Aumento inducido por la hipoxia en la producción de proteínas de la matriz extracelular en la esclerosis sistémica. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56: 4203 - 4215
- 101.**Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. La hipoxia promueve la fibrogenesis in vivo a través de la estimulación HIF-1 de la transición epitelial a mesenquimal. *J Clin Invest* 2007 ; 117: 3810 - 3820
- 102.**Goyal P, Weissmann N, Grimminger F, et al. La regulación positiva de la NAD (P) H oxidasa 1 en la hipoxia activa el factor 1 inducible por la hipoxia a través del aumento de las especies reactivas de oxígeno. *Free Radic Biol Med* 2004 ; 36: 1279 - 1288
- 103.**Mikko M, Fredriksson K, Wahlstrom J, Eriksson P, Grunewald J, Skold CM. Las células T humanas estimulan la degradación mediada por fibroblastos de la matriz extracelular in vitro. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 151: 317 - 325