

Inmunopatogenia de la Esclerosis Sistémica

Carolina Díaz G.,¹ M. Antonieta Guzmán²

¹ Residente de Alergia e Inmunología Clínica, sección Inmunología y Alergias, Hospital Clínico, Universidad de Chile

² Médica inmunóloga, Jefa de la sección Inmunología y Alergias, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

La esclerosis sistémica corresponde a una compleja enfermedad autoinmune, caracterizada por anormalidades en la vasculatura así como por remodelación anormal del tejido conectivo. La sobreproducción de matriz extracelular por los fibroblastos resulta de la interacción anormal entre las células endoteliales, mononucleares (linfocitos y monocitos) y fibroblastos, en un ambiente de hiperreactividad vascular e hipoxia vascular. Muchos autoanticuerpos han sido identificados en el suero de estos pacientes; algunos de ellos son específicos de la enfermedad, como los anticuerpos anti-centrómeros en la esclerodermia limitada, y los anti-topoisomerasa I y anti-RNA polimerasa I y III en la de tipo difusa. El rol patogénico de éstos permanece aún incierto. Sin embargo, factores genéticos, ambientales y posiblemente alorreactivos pueden contribuir a la susceptibilidad de la enfermedad.

Palabras clave: Inmunopatogenia, esclerosis sistémica, autoanticuerpos, microquimerismo, fibrosis, vasculopatía, sistema inmune.

Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a complex autoimmune disease characterized by vascular abnormalities and pathological remodelling of connective tissues. Extracellular matrix overproduction by fibroblasts results from abnormal interactions among endothelial cells, mononuclear cells (lymphocytes and monocytes) and fibroblasts, in a setting of vascular hyperreactivity and tissue hypoxia. Many autoantibodies have been identified in the sera of SSc patients; some of them are specific to the disease, such as anti-centromere antibodies in limited SSc, and anti-topoisomerase I and anti-RNA polymerase I and III antibodies in diffuse SSc. Their pathogenetic role(s) remain(s) uncertain. However, genetic, environmental and, possibly, allereactive factors might also contribute to disease susceptibility.

Key words: Immunopathology, systemic sclerosis, autoantibodies, microchimerism, fibrosis, vasculopathy, immune system.

Correspondencia: Dra. Carolina Díaz Gallardo
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile
Fono: 07-8787068

La esclerodermia es una enfermedad poco frecuente, cuya prevalencia fluctúa entre 65-265 casos por millón de habitantes; afecta predominantemente a mujeres (relación 9:1), siendo una patología potencialmente devastadora.⁽¹⁾ Su nombre deriva de la palabra griega “skleros”, que significa dura, y derma, que significa piel, es decir, esta denominación describe la característica física principal de esta enfermedad.^(2, 3)

Clínicamente es posible dividirla en dos formas de presentación: una de tipo **localizada** y otra de tipo **sistémica** (Figura 1). En la primera, el compromiso se restringe a la piel y tejidos subcutáneos e incluye desórdenes tales como la morfea, la esclerodermia linear y otros síndromes relacionados.⁽⁴⁾ Por su parte, la esclerodermia sistémica, llamada más apropiadamente **esclerosis sistémica** (SSc), afecta no sólo la piel, sino diferentes vísceras, como el corazón, los pulmones, riñones y el tracto gastrointestinal.^(5, 6) A su vez, dependiendo de la extensión del compromiso cutáneo, ésta se subdivide en dos categorías: la **esclerosis cutánea limitada** se caracteriza por engrosamiento cutáneo en distintas áreas distales, aisladas, como en rodillas, codos, manos, con compromiso facial o sin él. El síndrome de CREST se caracteriza por la presencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias; actualmente éste es un término en desuso, ya que equivale a la esclerosis limitada. Por su parte, en la **esclerosis cutánea difusa** el engrosamiento cutáneo abarca tanto las regiones proximales como distales, con compromiso facial o troncal o sin él.

Los síntomas iniciales de la SSc (independiente del subtipo) son inespecíficos e incluyen fatiga, molestias musculoesqueléticas, fenómeno de Raynaud y aumento de volumen de ambas manos. La disfunción esofágica, manifestada frecuentemente como reflujo gastroesofágico y/o disfagia, es también una manifestación temprana. El signo clínico más confiable al momento del diagnóstico es la presencia de inducción cutánea, la que típicamente comienza como aumento de volumen de dedos y manos. En la Tabla 1 se especifican los criterios diagnósticos para esta enfermedad.⁽⁷⁾

El curso clínico puede variar ostensiblemente, dependiendo del tipo de esclerosis desarrollada. Lógicamente, la SSc con compromiso cutáneo difuso es la forma más severa⁽¹⁾ y se caracteriza por una mayor extensión del compromiso visceral. En la Tabla 2 se resumen las diferentes complicaciones asociadas a esta enfermedad.

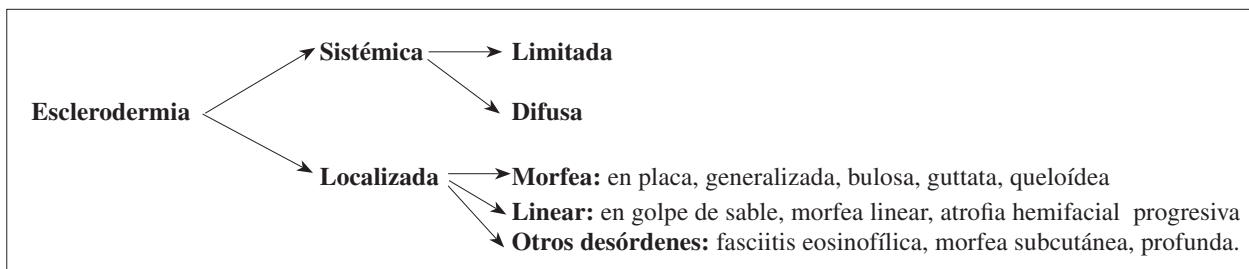


Figura 1. Clasificación de la esclerodermia.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA SEGÚN LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE REUMATOLOGÍA (ARA). EL DIAGNÓSTICO SE REALIZA CON EL CRITERIO MAYOR O AL MENOS DOS MENORES	
Criterio mayor	Esclerodermia proximal
Criterios menores	Esclerodactilia Cicatrices digitales o pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos Fibrosis pulmonar bibasal.

TABLA 2. ÓRGANOS Y SISTEMAS COMPROMETIDOS EN LA SSc
Órganos/ Sistemas Piel Calcificaciones subcutáneas Ulceraciones Fenómeno de Raynaud
Sistema músculo-esquelético Artritis/ Artralgia Debilidad muscular
Tracto gastrointestinal Anormalidades de la motilidad esofágica, gástrica e intestinal
Pulmonar Difusión anormal Capacidad vital anormal Fibrosis intersticial Hipertensión pulmonar 2 ^{ria}
Corazón Anormalidades electrocardiográficas Insuficiencia cardiaca congestiva
Renal Proteinuria Hipertensión arterial (maligna) Insuficiencia renal - Crisis renal.

INMUNOPATOGENIA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

A grandes rasgos podemos decir que en la inmunopatogenia de la SSc existen tres componentes centrales: 1) **Fibrosis** extensa de piel y vísceras, 2) **Vasculopatía** y 3) **Activación del sistema inmune**, con altos niveles de **autoanticuerpos** séricos circulantes. La vasculopatía incluye la proliferación fibrointimal de los vasos pequeños y episodios vasoespásticos (Raynaud), que pueden conducir a isquemia local. Estos episodios se relacionan con la exposición al frío o secundarios a periodos de estrés y pueden aparecer años antes que la fibrosis cutánea. Por su parte, la fibrosis y vasculopatía en las distintas vísceras, de mayor relevancia a nivel pulmonar, es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con SSc.

La evidencia sugiere que la activación del sistema inmune (SI), particularmente de los linfocitos T (LT), en respuesta a uno o más antígenos específicos, tiene un papel central en la fisiopatología de la SSc.⁽⁸⁾

A continuación describiremos cada uno de los tres procesos implicados en la patogénesis de la SSc.

1) Fibrosis excesiva y extensa

Por muchos años se ha considerado la **activación excesiva de los fibroblastos** como el principal fenómeno implicado en la patogenia de la SSc. Para que se pro-

duzca depósito de proteínas en la matriz extracelular y fibrosis secundaria se requiere la activación inicial de los fibroblastos, lo cual parece ser no intrínseco de este tipo celular, sino orquestada por otras células.⁽⁹⁾ Análisis por microarray han revelado que los genes de los fibroblastos no se expresan diferencialmente en los pacientes con SSc en relación a los individuos sanos;⁽¹⁰⁾ por lo tanto, la activación exógena de estas células es la hipótesis más probable y sería causada por las células y mediadores del SI.

La activación extrínseca determina la sobreproducción de colágeno tipo I, III, V, VI y VII, proteoglicanos, fibronectina, laminina y fibrilina-1.^(11, 12) Diversos tipos celulares, como las *stem cells* circulantes, los pericitos de la microvasculatura y los fibroblastos residentes en los tejidos, pueden diferenciarse en fibroblastos con características contráctiles en presencia de distintos factores humorales, siendo estas células responsables de la síntesis de colágeno.⁽¹³⁾

En la SSc no sólo existe un aumento en la producción de colágeno y otros elementos de la matriz extracelular, sino que potentes **factores profibróticos** se encuentran up-regulados, dentro de los cuales destacan el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la interleuquina-4 (IL-4), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).⁽¹⁴⁾

Últimamente se ha reportado que los **mastocitos** se localizan junto con los miofibroblastos en la etapa temprana de la lesión cutánea, degranulándose frecuentemente,⁽¹⁵⁾ lo que determina, a través de la liberación de histamina y triptasa, la proliferación de los fibroblastos y la diferenciación de los miofibroblastos, incrementándose aún más la síntesis de colágeno.⁽¹⁶⁾

Los **macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y otras células accesorias** juegan un rol fundamental en la producción de factores profibróticos potentes, dentro de los que se incluyen la IL-6, el TGF- β , la CCL-2, PDGF, endotelina y el CTGF.⁽⁸⁾

2) Activación del sistema inmune

Por años el rol del SI fue ignorado en la patogenia de la SSc; sin embargo, actualmente existen evidencias de la **activación** tanto de los **LT** como de los **LB** en esta enfermedad. Se ha logrado establecer que durante las etapas iniciales de las lesiones cutáneas existe **infiltración de LT, macrófagos, mastocitos y algunos LB**,⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ lo que sucede antes que exista cualquier evidencia histológica de fibrosis.⁽¹⁸⁾ Posteriormente, cuando la fibrosis aumenta, el infiltrado inflamatorio tiende a disminuir, y la fibrosis decrece hasta llegar a la atrofia cutánea.⁽¹⁹⁾

a) Linfocitos T

Dos de los tres sellos patológicos de SSc, la fibrosis y la vasculopatía, se pueden atribuir a la activación de las células inmunes. En la fase inflamatoria de la SSc, los LT son activados, lo cual se evidencia por la proporción creciente de marcadores de activación, tales como el **receptor de IL-2 y citoquinas derivadas de los LT**, como la IL-4, el TGF- β y la IL-13 y 17.⁽¹⁴⁾ Como se desprende de este patrón secretorio, en la SSc predominan los **LT helper tipo Th2**.

Presentan en la superficie un TCR del tipo $\alpha\beta$, existiendo en la periferia una proporción normal de LT $\gamma\delta$, pero éstos se acumulan preferencialmente en las lesiones cutáneas.⁽⁸⁾

El TGF- β aumenta la síntesis de colágeno y proteoglicanos e inhibe la degradación de la matriz extracelular, ya que disminuye la síntesis de metaloproteinasas (MMP) y aumenta la de su inhibidor,^(20, 21) iniciándose de este modo el proceso fibrótico. El TGF- β media su efecto uniéndose a su receptor de membrana (TGF- β R1) y traduciendo las señales al núcleo vía fosforilación de los factores Smad2 y Smad3. Se ha comprobado, en un modelo animal de SSc, que la expresión de **SMAD3** se encuentra **aumentada** en pacientes con esta patología y que la interrupción de su fosforilación determina la reducción de la fibrosis.^(11, 22) **SMAD7** inhibe la señalización intracelular desencadenada por el TGF- β , al formar un complejo con algunas ligasas (Smurfs), lo cual determina la degradación del TGF- β R1.⁽²³⁾ En la SSc la **función inhibitoria de Smad7** se encuentra disminuida,⁽²⁴⁾ con el consecuente incremento del proceso fibrótico.⁽²⁵⁾

La **IL-4** es una citoquina profibrótica potente, existiendo evidencia tanto *in vitro* como *in vivo* de que es capaz de incrementar la producción de colágeno.^(26, 27) También se ha observado que la neutralización de ésta con anticuerpos monoclonales anti-IL-4 previene la enfermedad injerto contra huésped (GVHD) en distintos modelos animales, con la concomitante disminución de la fibrosis hepática.⁽²⁸⁾

La **IL-13** induce producción de TGF- β por los macrófagos, además de causar fibrosis por mecanismos TGF- β independientes.⁽⁸⁾ La **IL-17** contribuye a la infiltración mononuclear, ya que induce la producción de IL-1 por parte de las células endoteliales y la expresión de ICAM-1 y VCAM-1.⁽²⁹⁾ Además, posee efectos directos sobre los fibroblastos, desencadenando su proliferación⁽²⁹⁾ y la expresión de IL-6.^(8, 30)

El **PDGF**, detectado en las células endoteliales y macrófagos perivasculares,⁽³¹⁾ estimula la proliferación fibroblástica⁽²¹⁾ y la síntesis de **MCP-1** por los fibroblastos. Éste posee también características profibróticas,⁽³²⁾

ya que activa la síntesis de colágeno tipo I, estimulando la migración de las células mononucleares.⁽³³⁾ La evidencia actual demuestra que no sólo existe un **aumento en las cantidades de PDGF circulante**, sino una **sobreexpresión de su receptor**, probablemente como resultado de defectos en la vía de señalización del TGF- β esto determina una mayor sensibilidad de los fibroblastos a esta citoquina.⁽³⁴⁾ Sambo y cols.⁽³⁵⁾ demostraron que los fibroblastos producen de manera constitutiva grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de la NADPH-oxidasa. Las ROS median la apoptosis y activan al factor NF- κ B, con la consecuente síntesis de citoquinas y moléculas de adhesión.

En los fibroblastos normales se describe un *loop*, en el cual el PDGF gatilla el aumento de la producción de ROS por activación de la NADPH-oxidasa, que activarán a las quinasas ERK1/2, lo que finalmente desencadena la transcripción de genes relacionados con la inflamación y la fibrosis. En pacientes con SSc, este *loop* se encuentra amplificado y la disrupción de éste, por diversos agentes farmacológicos, reduce la transcripción de genes relacionados con la síntesis de colágeno.⁽³⁴⁾

Por su parte, el **CTGF**, sintetizado por las células endoteliales y fibroblastos en la fase final de la SSc, también estimula la producción del colágeno.⁽³⁶⁾

Los LT interactúan con los fibroblastos no sólo a través de distintos mediadores, sino también vía moléculas de coestimulación, específicamente vía **CD40/CD40-ligando**, determinando un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 y MCP-1.^(8, 37) En contraposición, los LTh1, y en menor grado los LTh2, son capaces de inhibir la producción de colágeno vía contacto directo con los fibroblastos, a través del TNF- α de membrana (TNFR).⁽³⁸⁾

b) Linfocitos B

Los LB también se encuentran activados en la SSc, lo que se refleja en la **hipergammaglobulinemia**, la presencia de **autoanticuerpos** y la sobreexpresión de la molécula de traducción específica del LB, CD19.⁽³⁹⁾

i) Anormalidades intrínsecas del LB

En la SSc la homeostasis de los LB se encuentra alterada,⁽⁴⁰⁾ observándose un **aumento en el número de LB totales**, dado principalmente por el **incremento de los LB vírgenes**, mientras que los de **memoria y las células plasmáticas** están **disminuidos**.⁽⁴⁰⁾

Por otra parte, las **células de memoria** en individuos con SSc, aunque cuantitativamente disminuidas, se encuentran **crónicamente activadas**, presentando una mayor densidad de las moléculas **CD80** y **CD86** en la

membrana, al igual que **CD95** (Fas); en consecuencia con lo anterior, estas células son muchísimo más sensibles a la **apoptosis espontánea**, lo que disminuye aún más el número en circulación.⁽⁴⁰⁾ Lógicamente, la constante merma de los LB de memoria y células plasmáticas determina el aumento de los LB vírgenes circulantes (*feedback* positivo).

La activación crónica de los LB de memoria explica la hipergammaglobulinemia característica de los pacientes con SSc.⁽⁴⁰⁾

ii) Expresión de CD19

Normalmente la expresión de CD19 es regulada estrechamente durante el proceso de activación del LB; se ha sugerido que los niveles de expresión de esta molécula determinan una predisposición genética a la autoinmunidad.⁽⁴⁰⁾ En los pacientes con SSc, la **densidad de esta molécula** y de **CD21** está incrementada en aproximadamente un 20% en comparación con individuos sanos, mientras que CD20 y CD40 se mantienen dentro de los rangos esperados.⁽⁴¹⁾ Se desconoce cómo ocurre la up-regulación de CD19; sin embargo, estudios recientes han revelado que ciertos polimorfismos en ésta se asocian con susceptibilidad genética para esta enfermedad.⁽⁴²⁾

Nuevos estudios han demostrado que tanto CD19 como CD22 son moléculas de coestimulación con rol regulador de la intensidad, duración y calidad de las señales derivadas de la activación del BCR, existiendo un *loop* regulatorio entre estos dos componentes, el que parece estar relacionado con diferentes desórdenes inmunológicos.⁽⁴³⁾ En un modelo murino denominado *me^u/me^v*, las mutaciones en la molécula SHP-1 determinan la producción espontánea de elevados niveles de autoanticuerpos, desencadenando hipergammaglobulinemia y depósitos de complejos inmunes.⁽⁴⁴⁾

iii) LB y anticuerpos

Tres de los autoanticuerpos son específicos de la enfermedad y mutuamente excluyentes: a) anticuerpos **anti-centrómeros**, b) **anti-topoisomerasa I** y c) **anti-RNA-polimerasa III** (anti-RNAP). Otros autoanticuerpos han sido identificados en estos pacientes, dirigidos contra los nucléolos, el citoplasma celular, componentes de la matriz extracelular, fibroblastos y/o células endoteliales.⁽¹¹⁾

– Anticuerpos específicos

La topoisomerasa I es una proteína nuclear, tipo no-histona, involucrada en la regulación del enrollamiento del DNA. Los **anticuerpos anti-topoisomerasa I** se encuentran presentes en un 30%-70% de los pacientes con SSc⁽⁴⁵⁾ y están fuertemente asociados al riesgo de desarrollar neu-

mopatía infiltrativa difusa;⁽⁴⁶⁾ es el único anticuerpo cuyo título se asocia con el pronóstico de la enfermedad. Por su parte, los **anticuerpos anti-centrómeros**, que se unen principalmente a las proteínas centroméricas CENP-A, B y C, se detectan en el 22%-40% de los pacientes, asociándose más a menudo con la enfermedad limitada,⁽⁴⁷⁾ mientras que los **anticuerpos anti-RNAP** se unen a RNAP I y III, las cuales están involucradas en la transcripción del DNA; se asocian a compromiso renal y son considerados un marcador de mal pronóstico (Tabla 2).⁽⁴⁸⁾

-Anticuerpos no específicos

La fibrilina es una proteína básica nucleolar localizada en la ribonucleoproteína U3, un complejo proteico involucrado en la síntesis de RNA ribosomal. Los **anticuerpos anti-fibrilina** se asocian con compromiso cutáneo difuso, hipertensión pulmonar y compromiso del tracto gastrointestinal.⁽⁴⁹⁾ Desencadenan también la diferenciación de los fibroblastos con fenotipo normal hacia uno de tipo profibrótico, a través de un mecanismo TGF-β dependiente.⁽⁵⁰⁾

Los **anticuerpos anti-Th/To**, dirigidos directamente contra proteínas nucleolares que interactúan con el RNA, se detectan sólo en el 4% de los pacientes y se asocian con compromiso cutáneo limitado, compromiso pulmonar y gastrointestinal. Sin embargo, éstos no son específicos, encontrándose también en individuos con fenómeno de Raynaud sin SSc.⁽⁵¹⁾

Es importante recordar que cerca de la totalidad de los pacientes poseen anticuerpos antinucleares positivos.⁽⁴⁰⁾

En la Tabla 3 se sintetizan los anticuerpos específicos e inespecíficos presentes en SSc.^(52, 53)

3) Vasculopatía

En la SSc, el **endotelio** es el **target** de la respuesta inmune e inflamatoria y determina la **disregulación del control del tono vascular y la desorganización progresiva de la arquitectura vascular**, teniendo un rol fundamental en la patogenia de la hipertensión pulmonar y del daño renal asociado.

Se caracteriza por la **proliferación fibrosa y el engrosamiento secundario de la íntima**, acompañado de **episodios vasoespásticos**, que conducen a **isquemia local**. Afecta principalmente a **capilares y arteriolas**, en las cuales se observa además un **aumento de la permeabilidad, disminución de la oxigenación tisular**, con activación de la cascada de la coagulación y fibrinolítica, culminando en la formación local de trombos, que disminuyen aún más la oxigenación local.⁽⁵⁴⁾

La proliferación fibrointimal es causada probablemente por las distintas citoquinas profibróticas circulantes. Se ha evidenciado que la expresión de TGF-β y de PDGF determina la hiperplasia fibrótica de la íntima en las arterias del cerdo.⁽²¹⁾

Si bien la isquemia, al igual que el incremento de los diversos factores angiogénicos circulantes, como el VEGF, fomentan la neoangiogénesis, esto se contrapone con las grandes áreas cutáneas avasculares, lo que se atribuye a a) la presencia de autoanticuerpos contra las células endoteliales, que condicionan la apoptosis celular, y b) a la escasez de precursores de células endoteliales, los que además tienen un bajo potencial de diferenciación.⁽⁹⁾

A su vez, los **episodios vasoespásticos** pueden también ser mediados por los diversos factores solubles circulantes. La **endotelina-1**, expresada durante la fase

TABLA 3.
ASOCIACIÓN ENTRE AUTOANTICUERPOS Y FENOTIPO DE LA ESCLERODERMIA

Antígeno	Subtipo	Fenotipo
Topoisomerasa I (Scl-70)	Difuso	Fibrosis pulmonar, compromiso cardíaco, cáncer
RNA-polimerasa III	Difuso	Compromiso cutáneo severo, crisis renal
Proteínas centroméricas A, B, C	Limitado (CREST)	Isquemia digital severa, síndrome sicca
Ribonucleoproteína U3	Difuso o limitado	HT pulmonar 1 ^{ra} , compromiso cardíaco y músculo-esquelético
B23	Difuso o limitado	HT pulmonar, enfermedad pulmonar
Th/To- RNP	Limitado	Enfermedad pulmonar, compromiso intestino delgado, crisis renal
PM/Scl	Sobreposición	Miositis
U1-RNP	Sobreposición	LES

inicial de la SSc en las células endoteliales y fibroblastos, media cambios vasculares, ya que a) es un vasoconstrictor potente, b) induce síntesis de colágeno e inhibe la de MMP y c) participa en la infiltración tisular por células mononucleares, mediante la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1) en los fibroblastos.⁽⁹⁾

La **angiotensina II** también se encuentra sobreexpresada en pacientes con SSc y determina gran vasoconstricción y depósito de proteínas en la matriz extracelular, a través de la inducción del TGF- β . Esto se acompaña de una **disminución en la producción de una prostaciclina vasodilatadora** derivada del endotelio, como también del óxido nítrico.⁽¹¹⁾

ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Hallazgos recientes dan algunas luces de la causa de la activación de los LT en la SSc. Normalmente, estas células pueden ser activadas de forma no específica por citoquinas o específicamente por diferentes antígenos. Cuando son activados por antígenos, los LT proliferan y la progenie posee el mismo receptor de superficie, es decir, son mono/oligoclonales. Es así como se ha evidenciado que a nivel de las lesiones cutáneas esclerodérmicas existe **expansión oligoclonal de los LT**, hallazgo que sugiere una **respuesta T desencadenada por antígenos** y no por estímulos inespecíficos.⁽⁵⁵⁾ Si bien los antígenos son aún desconocidos, existen algunos candidatos probables.

Es posible que la SSc sea un subtipo de **enfermedad injerto contra huésped** (GVHD), dadas las semejanzas clínicas y serológicas existentes entre ambas patologías.⁽⁸⁾ De modo general, la GVHD ocurre cuando las células inmunocompetentes presentes en la médula ósea u otro órgano trasplantado reconocen como extraños a antígenos celulares superficiales del huésped.

Los requisitos para la inducción de GVHD son: 1) el injerto debe contener células inmunológicamente competentes, 2) el huésped debe ser considerado extraño para estas células y 3) el huésped debe ser incapaz de montar una RI efectiva contra las células del donante.⁽⁵³⁾

El hallazgo de un número importante de **células fetales en sangre periférica y en tejidos** de mujeres con SSc (**microquimerismo**) hasta 27 años postparto, refuerza esta hipótesis.^(56, 57)

Sin embargo, la demostración de células microquiméricas en individuos sanos indica que su mera presencia no es suficiente para causar SSc. Varios autores han postulado que las células microquiméricas deben ser primero activadas (por **virus, agentes químicos, factores ambientales**, etc.) y, sólo si están en un huésped

permisivo, se desencadenará la enfermedad.⁽⁵³⁾ Estos LT extraños reaccionarían con las moléculas de histocompatibilidad (MHC) del paciente; la topoisomerasa I es otro antígeno candidato.⁽⁹⁾

Entre los **agentes ambientales** relacionados con la patogenia de esta enfermedad destacan el **Parvovirus B19**, la **exposición crónica a pesticidas, derivados de benceno, carbón, oro, uranio y sílice**.⁽¹⁾ Está comprobado que el citomegalovirus (**CMV**) puede causar vasculopatía, la que se asemeja mucho a la de la SSc; se ha reportado que los anticuerpos anti-CMV se encuentran aumentados en pacientes con SSc.⁽⁹⁾

Predisposición genética

Como existe escasa evidencia que apoye la etiología ambiental, se ha enfocado la atención en el rol de los factores genéticos en la patogenia de la SSc. Aunque diversos estudios en gemelos no han logrado demostrar asociación, resultados recientes indican la existencia de una **predisposición genética**, ya que a) los hijos de individuos con SSc tienen un riesgo mayor, aunque pequeño, de desarrollar esta patología,⁽⁵⁸⁾ b) los indios americanos Choctaw tienen una alta prevalencia de esta enfermedad (469 vs 100 casos por millón hab. en el resto de Estados Unidos).⁽¹⁾ Así, los antecedentes familiares positivos son el factor de riesgo más fuerte con todo identificado para SSc.⁽¹¹⁾

Se han descrito asociaciones entre ciertos **HLA** y patrones definidos de autoanticuerpos,⁽⁵⁴⁾ sobre todo en relación a determinadas etnias; sin embargo, esta enfermedad se relaciona más estrechamente con **polimorfismos de nucleótidos específicos** en diversos genes, como los codificantes de factores reguladores vasomotores (endotelina, enzima convertidora de angiotensina), CD19, IL-1 α , TNF- α , TGF- β , quimioquinas, etc.⁽⁵⁴⁾

Conclusiones

La activación de los LT y LB tempranamente en el curso de la enfermedad, incluso antes que exista evidencia microscópica de fibrosis, en asociación a sus acciones profibróticas sobre los fibroblastos, sugieren que las células T y B tienen un rol importante en la inmunopatogenia de la SSc. El hecho que la activación celular sea guiada por antígenos avala esta hipótesis y sugiere que los LT son los impulsores de la RI y no meros receptores pasivos de los mediadores inflamatorios. Aunque no se ha logrado la comprensión exacta de los mecanismos celulares y moleculares que desencadenan y promueven el daño, se han logrado importantes progresos en los últimos años. Si bien es cierto que existen nuevos estudios y modelos

experimentales, éstos se han centrado en las fases definidas de la enfermedad y no en las interacciones existentes entre éstas; probablemente las nuevas investigaciones tengan como eje central estas interacciones.

Nuevas terapias están siendo implementadas, cada vez más eficaces en el control de la enfermedad; sin embargo, aún está pendiente el descubrimiento de un medicamento que sea capaz de actuar sobre las bases inmunopatológicas de la enfermedad, impidiendo la progresión de ésta y no sólo sobre los daños viscerales secundarios. Datos de estudios animales demuestran que la manipulación del equilibrio Th1/Th2 y de los LB puede aminorar el proceso fibrótico. La futura aplicación de esta aproximación en individuos con SSc, así como las estrategias que tienen como *target* las citoquinas profibróticas, como el TGF- β y CTGF, parecen promisorias y podrían cambiar el pronóstico de los pacientes con enfermedad devastadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Charles C, Clements P, Furst E. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367:1683-91.
- Black CM. Scleroderma – clinical aspects. *J Intern Med* 1993; 234:115.
- Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, (Ed.). *Arthritis and allied conditions*, 14th edn. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1590-624.
- Zulian F. Scleroderma in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:521-545.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202.
- Medsger TA Jr. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, (Eds.). *Systemic sclerosis*, 2nd edn. New York, NY, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 129-50.
- Kaal S, van den Hoogen F, de Jong E, Viëtor H. Systemic Sclerosis: New insight in Autoimmunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222(1):1-8.
- Sakkas L, Chikanza I, Platsoucas C. Mechanism of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature Clin Practice Rheum* 2006; 2 (12):679-85.
- Sakkas L. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38 (2):113-116.
- Kornreich HK, King KK, Bernstein BH, et al. Scleroderma in childhood. *Arthritis Rheum* 1977; 20:343-50.
- Tamby M, Chanseaud Y, Guivellevin L, Mouthon L. New insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity Rev* 2003; 2:152-57.
- Varga J, Bashey RI. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995; 12:187-99.
- Bogatkevich GS, Tourkina E, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Thrombin differentiates normal lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype via the proteolytically activated receptor-1 and a protein kinase C-dependent pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 45184-92.
- Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004; 50:1721-1733.
- Akimoto S, Ishikawa O, Igarashi Y, Kurosawa M, Miyachi Y. Dermal mast cells in scleroderma: their skin density, tryptase/chymase phenotypes and degranulation. *Br J Dermatol* 1998; 138:399-406.
- Gallit J, Marchese MJ, Kew RR, Gruber BL. The differentiation and function of myofibroblasts is regulated by mast cell mediators. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1113-9.
- Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, Troyanskaya OG, Chi J-T, Pergamenschikov A, McCalmont TH, Brown PO, Botstein D, Connolly MK. Systemic and cell-cycle specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:12319-12324.
- Prescot RJ, Freemont AJ, Jones CJP, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166:255-263.
- Kalogirou A, Gelou E, Zafiriou E, Mountantonakis S, Sakkas LI. Early T cell activation antigen in skin lesions in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 1):104.
- Massague J. Transforming growth factor- β family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:597-641.
- Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, Yang Z, San H, Shu HB, Liptay S, Gold L, Gordon D, Derynck R, Nabel GJ. Direct transfer of transforming growth factor β 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10759-10763.
- Lakos G, Takagawa S, Chen SJ, Ferreira AM, Han G, Masuda K, Wang XJ, DiPietro LA, Varga J. Targeted disruption of TGF- β /Smad3 signaling modulates skin fibrosis in a mouse model of scleroderma. *Am J Pathol* 2004; 165:203-217.
- Ebisawa T, Fukuchi M, Murakami G, Chiba T, Tanaka K, Imamura T. Smurf1 interacts with transforming growth factor- β type I receptor through Smad7 and induces receptor degradation. *J Biol Chem* 2001; 276:12477-12480.
- Asano Y, Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation of TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest* 2004; 113:253-264.
- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117(3):557-567.
- Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghov R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest* 1992; 90:1479-1485.
- Mueller R, Krahl T, Sarvetnick N. Tissue-specific expression of interleukin-4 induces extracellular matrix accumulation and extravasation of β cells. *Lab Invest* 1997; 76:117-128.
- Ushiyama C, Hirano T, Miyajima H, Okumura K, Ovary Z, Hashimoto H. Anti-IL-4 antibody prevents graft-versus-host disease in mice after bone marrow transplantation. The IgE allotype is an important marker of graft-versus-host disease. *J Immunol* 1995; 154: 2687-2696.
- Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Saeland S, Blanchard D, Gaillard C, Das Mahapatra B, Rouvier E, Goldstein P, Banchereau J, Lebecque S. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce pro-inflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183:2593-2603.
- Fukasawa C, Kawaguchi Y, Harigai M, Sugiura T, Takagi K, Kawamoto M, Hara M, Kamatani N. Increased CD40 expression in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis (SSc): Role of CD40-CD154 in the phenotype of SSc fibroblasts. *Eur J Immunol* 2003; 33:2792-2800.
- Gay S, Jones RE, Jr, Huang GQ, Gay RE. Immunohistologic demonstration of platelet-derived growth factor (PDGF) and sis-oncogene expression in scleroderma. *J Invest Dermatol* 1989; 92:301-303.
- Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor β 1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996; 271:17779-17784.
- Mouthon L, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boisier MC, Guillemin L. Pathogenie de la sclerodermie: aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002; 153:167-78.
- Tan F. Autoantibodies against PDGF receptor in Scleroderma. *NEJM* 2006; 354 (25):2709-11.
- Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:2667-76.
- Shi-wen X, Pennington D, Holmes A, Leask A, Bradham D, Beauchamp JR, Fonseca L, du Bois RM, Martin GR, Black CM, Abraham DJ. Autocrine

- overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. *Exp Cell Res* 2000; 259:213-224.
37. Fukasawa C, Kawaguchi Y, Harigai M, Sugiura T, Takagi K, Kawamoto M, Hara M, Kamatani N. Increased CD40 expression in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis (SSc): Role of CD40-CD154 in the phenotype of SSc fibroblasts. *Eur J Immunol* 2003; 33:2792-2800.
 38. Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, Dayer JM. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2593-2604.
 39. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918-1927.
 40. Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 2005; 17:746-51.
 41. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol* 2000; 165:6635-6643.
 42. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:4002-4007.
 43. Tedder TF, Poe JC, Fujimoto M, et al. The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: systemic sclerosis as a model system. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:55-90.
 44. Painter CJ, Monestier M, Chew A, et al. Specificities and V genes encoding monoclonal autoantibodies from viable motheaten mice. *J Exp Med* 1988; 167:1137-1153.
 45. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:196-203.
 46. Diot E, Giraudeau B, Diot P, et al. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? *Chest* 1999; 116:715-20.
 47. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:139-53.
 48. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Int Med* 1993; 119:1005-13.
 49. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:95-100.
 50. Zhou X, et al. Autoantibodies to fibrillin-1 activate normal human fibroblasts in culture through the TGF-beta pathway to recapitulate the "scleroderma phenotype". *J Immunol* 2005; 175:4555-4560.
 51. Falkner D, Wilson J, Medsger TA Jr., Morel PA. HLA and clinical associations in systemic sclerosis patients with anti-ThyTo antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:74-80.
 52. Harris M, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:778-84.
 53. Jimenez S, Arlett C. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 17:86-90.
 54. Abraham D, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanism to disease models. *Trends in Immunol* 2005; 26(11):587-95.
 55. Sakkas LI, Xu B, Arlett CA, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal, T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 2002; 168:3649-3659.
 56. Arlett C, Smith BR, Jimenez SA. New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1186-1189.
 57. Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999; 93:2033-2037.
 58. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis in three US cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1359-62.
 59. Denton C, Black C. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends in Immunol* 2005; 26 (11): 596-602.
 60. Derk C, Jimenez S. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: Potential therapeutic agents? *Autoimmunity Rev* 2006; 5:25-32.
 61. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin of N Am* 1996; 22 (4):695-708.