

Etiopatogenia de la Esclerosis Sistémica Progresiva

Raquel Aguilera I.,¹ Pilar García C.,² Camila Muñoz B.³

¹Becada de Inmunología Clínica, Hospital Clínico, Universidad de Chile

²Becada de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile

³Médica Cirujana

Resumen

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad autoinmune crónica del tejido conectivo. Se caracteriza por una alteración vascular inicial, una respuesta inmune alterada con producción de autoanticuerpos y un exceso de síntesis y depósito de fibras de colágeno en la piel y tejido conectivo. La activación y el daño endotelial son eventos tempranos en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, el factor gatillante continúa siendo desconocido. Se piensa que el evento principal sería la interacción entre eventos autoinmunes y cambios vasculares tempranos, lo cual resulta en la generación de fibroblastos activados considerados como las células efectoras de la enfermedad.

Se reconocen dos subgrupos clínicos de ESP: la variedad cutánea limitada y la variedad cutánea difusa, las cuales presentan distintos patrones de compromiso orgánico, autoanticuerpos, evolución y sobrevida.

Palabras clave: Esclerosis, esclerodermia, autoinmunidad.

Etiopathogenesis of Systemic Sclerosis

Summary

Progressive systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease of connective tissue. It is characterized by early vascular changes, altered immune response with production of auto-antibodies, and excessive synthesis and deposition of collagen fibers in the skin and connective tissue. Activation and endothelial cell damage are early events in the pathogenesis of the disease, but the precise triggering event(s) remain elusive. The main event would be the interaction between autoimmune events early vascular changes, resulting in the generation of activated fibroblasts, regarded as effector cells of the disease.

There are two major subgroups of SSc, the limited cutaneous and the diffuse cutaneous variety, which have distinct patterns of organ involvement, self-auto-antibodies, evolution and survival.

Key words: Sclerosis, scleroderma, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad autoinmune crónica del tejido conectivo, caracterizada por un exceso de síntesis y depósito de fibras de colágeno tipo I y II en la piel y tejido conectivo, una alteración vascular que resulta en hipoxia tisular, y una respuesta inmune alterada con producción de autoanticuerpos.⁽¹⁾ La relación que existe entre estos tres fenómenos patológicos puede ser muy variable, lo cual se refleja en la heterogeneidad que existe en la presentación clínica de esta enfermedad.^(1, 2)

Si bien las causas de esta enfermedad aún no están aclaradas, se piensa que el evento principal sería la interacción entre eventos inmunológicos tempranos y cambios vasculares, lo cual resulta en la generación de fibroblastos fibrogénicos activados considerados generalmente como las células efectoras de la enfermedad.⁽³⁾

Se reconocen dos tipos de ESP: la ESP cutánea limitada (EScl) y la ESP cutánea difusa (EScd), las cuales presentan distintos patrones de compromiso orgánico, auto-AC, temporalidad y sobrevida.^(1, 4)

La siguiente revisión profundizará en los aspectos inmunopatogénicos de la ESP.

ETIOLOGÍA

La etiología de la ESP es desconocida; sin embargo, se piensa que ésta es una enfermedad multifactorial donde factores genéticos y ambientales estarían contribuyendo en la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad y en su progresión.

1. Factores genéticos

Con respecto a la influencia de los genes en el desa-

Correspondencia: Raquel Aguilera Insunza
E-mail: raquelaguilera@gmail.com
Las Perdices 0123, casa 38, La Reina, Santiago, Chile.
Fono: 09-96197081

rollo de esta enfermedad, se ha visto que sólo un 1,6% de los pacientes con ESP tienen un pariente de primer grado afectado con ESP.⁽⁵⁾ Además, la baja concordancia entre gemelos monocigotos de tan sólo un 5,9% le resta peso a la carga genética de ESP.⁽⁵⁾

Sin embargo, gracias a estudios genéticos de pacientes con ESP se han podido identificar polimorfismos a nivel de ciertos nucleótidos aislados. Una de las relaciones con mayor peso corresponderían a alelos de los genes que codifican el interferón tipo 1 (IFN tipo 1), en especial el gen IRF5 (*IFN-regulatory factor 5*) que codifica el factor de transcripción activado por TLR-5 (*Toll Like Receptor 5*).^(1,6) El IFN tipo 1 (IFN- α e IFN- β) se ha visto que se encuentra implicado en distintas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.⁽⁷⁾ Otro hecho que apoya esta relación patogénica es que existen algunos reportes en la literatura de casos de ESP gatillados por tratamiento con IFN- α .⁽⁸⁾

Otro de los genes estudiados son los del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), donde se ha visto que los haplotipos DRB1*1104, DQA1*0501 y DQB1*0301 tienen una mayor susceptibilidad de desarrollar ESP, mientras que los haplotipos DRB1*0701, DQA1*0201 y DQB1*0202, y DRB1*1501 confieren protección para desarrollar la enfermedad.⁽²⁾

Existen además otros genes que podrían estar implicados, como los que codifican a STAT4 (factor de transcripción 4), que está implicado en la diferenciación de linfocitos T del tipo *helper* 1 (LTh1), y el gen de PTNP22 (proteína tirosina fosfatasa que inhibe señal TCR); sin embargo, faltan estudios con mayor número de pacientes.⁽²⁾

Si bien aún falta esclarecer los principales genes y polimorfismos implicados en la patogenia de la ESP, está claro que es una enfermedad pilogénica. Para aclarar este tópico existe en la actualidad un registro denominado “*the scleroderma family registry and DNA repository*”, fundado por el NIH/NIAMS (*National Institute of Health/National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases*) con el fin de recopilar muestras de pacientes con ESP para encontrar marcadores genéticos comunes.

2. Rol del microquimerismo materno-fetal

El microquimerismo resulta del intercambio celular que existe entre el feto y la madre durante el período de gestación. Se sabe que células fetales pueden persistir en la circulación materna hasta por 27 años; sin embargo, su significado biológico continúa siendo desconocido.⁽⁹⁾ Desde los años 90 se ha implicado este fenómeno con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, dentro de ellas la ESP.⁽¹⁰⁾ Los primeros estudios que apoyaron esta teoría

mostraron que mujeres con ESP tenían una mayor proporción de células fetales en circulación comparado con mujeres sanas (51 vs 31%).⁽¹¹⁾ Estos datos, junto a la similitud clínica que existe entre la ESP y la enfermedad de injerto contra huésped post-trasplante de células troncales alogénicas (*stem cell*), apoyan que este microquimerismo celular podría tener un rol en el inicio de la ESP. Lo que se plantea es que habría una activación alogénica de las células fetales (que persistieron en la circulación y tejidos maternos), contra las células de la madre, lo cual gatillaría respuestas autoinmunes.⁽¹¹⁾ Sin embargo, a lo largo de los años no se ha podido comprobar esta teoría. Además se ha visto que las células fetales inmunes transferidas tendrían la capacidad de atravesar el proceso madurativo normal en el timo, donde estarían expuestas a los procesos de selección positiva y negativa, lo cual resultaría en linfocitos semi-alogénicos sin capacidad aloinmune.⁽¹²⁾ Esto explicaría que tanto mujeres sanas como con ESP presentan microquimerismo fetal, sugiriendo así que éste sería más que todo un fenómeno normal.⁽¹²⁾

3. Rol de infecciones

Se ha propuesto que la infección por ciertos agentes podría tener algún rol en la etiología de la ESP, principalmente a nivel de la injuria vascular inicial y como gatillantes de las respuestas autoinmunes.⁽¹³⁾ Uno de los virus que más se han implicado en la ESP es el citomegalovirus (CMV), ya que se han encontrado títulos elevados de anticuerpos (AC) anti-CMV en pacientes con ESP. Además existen casos descritos de desarrollo de ESP post-infección aguda por CMV.⁽¹⁴⁾ Por otro lado, está demostrado que el CMV presenta un tropismo por células endoteliales y monocitos, lo cual explicaría las lesiones vasculares características de ESP que puede inducir este virus en modelos murinos.⁽¹⁵⁾ Adicionalmente la infección por CMV induce la producción de citoquinas profibróticas, como el factor de crecimiento tisular β (TGF- β), fenómeno fundamental en la patogenia de la ESP.⁽¹⁵⁾ Por último, se ha visto que los AC anti-topoisomerasa I (específicos de ESP) presentan una reactividad cruzada contra un péptido derivado de CMV, la proteína UL-70, lo cual podría estar reflejando que el mimetismo molecular entre este péptido y la topoisomerasa I serían causa de la activación de respuestas autoinmunes gatilladas por el CMV.⁽¹⁶⁾

Otro de los virus implicados es el Parvovirus-B19, ya que se ha encontrado una frecuencia elevada de este virus en biopsias de médula ósea de pacientes con ESP (en hasta un 57% de los pacientes).⁽¹⁷⁾ Además este virus presenta la capacidad de infectar en forma persistente a fibroblastos, una de las células efectoras fundamentales en

la ESP.^(15, 17) Hay también otros virus que se han estudiado, como el virus Epstein-Barr y el HTLV-1; sin embargo, no se ha podido establecer una correlación significativa con la enfermedad.⁽¹⁵⁾

De las bacterias estudiadas, la única con un posible rol en ESP es la *Helicobacter pylori*. Se ha visto una mayor frecuencia de infección por esta bacteria entre pacientes con ESP comparado con personas sanas; además, se ha relacionado su infección con el desarrollo de fenómeno de Raynaud primario.⁽¹⁵⁾ El mecanismo por el cual esta bacteria podría inducir respuestas autoinmunes sería por la homología existente entre la proteína de shock térmico de esta bacteria (HSP65) con la HSP60 humana, lo cual mediante mimetismo molecular gatillaría respuestas autoinmunes.⁽¹⁵⁾

4. Exposición a agentes ambientales

Existe alguna evidencia que relaciona el desarrollo de ESP con exposición a ciertos agentes ambientales, como sílica, clorhidrato de vinilo y solventes orgánicos. La sílica fue el primer agente involucrado con ESP. Un estudio en pacientes australianos hombres con ESP demostró que existía un mayor riesgo de ESP entre los pacientes expuestos a sílica (*odds ratio* = 3,93).⁽¹⁸⁾ Otros agentes ambientales estudiados son los solventes (gasolina, diluyentes de pintura, hidrocarburos, benceno y tolueno), pero sin datos concluyentes. Además en algún momento se pensó que los implantes mamarios de silicona podrían estar relacionados con ESP; sin embargo, metaanálisis recientes han confirmado que no existe tal asociación.⁽¹⁸⁾

INMUNOPATOGENIA

La ESP es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que afecta al tejido conectivo. Años de investigación derivada de pacientes con ESP y de modelos animales han permitido aclarar un poco más los mecanismos inmunopatogénicos implicados en el desarrollo de esta enfermedad.⁽¹⁹⁾ Es así como se ha podido demostrar que son tres los eventos principales (Figura 1):⁽²⁰⁾

- I. Vasculopatía, principalmente a nivel de los vasos sanguíneos pequeños.
- II. Inflamación y fenómenos autoinmunitarios, mediados principalmente por linfocitos T (LT).
- III. Fibrosis intersticial y vascular en la piel y órganos como pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.

No está claro aún cuáles son los factores que inician y perpetúan estos eventos, pero se sabe que es la interacción

de esta triada la que lleva al desarrollo de la enfermedad (Figura 1).⁽²⁰⁾

Con el fin de esquematizar y simplificar los mecanismos patogénicos de la ESP, a continuación se revisarán las características de estos tres pilares inmunopatogénicos. Sin embargo, es importante tener presente que este proceso patológico es dinámico y la mayoría de las veces impredecible, lo que se ve reflejado en la alta heterogeneidad que presenta esta enfermedad, en cuanto al nivel de afectación tisular y manifestaciones clínicas.⁽¹⁹⁾

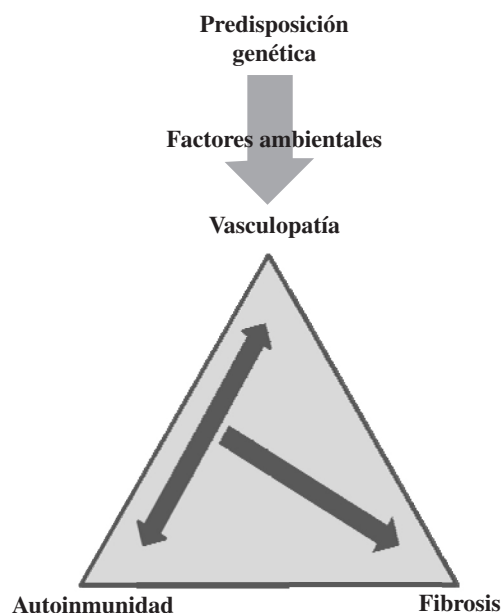


Figura 1. Esquema que muestra la interacción entre los principales eventos patogénicos en la ESP. Modificado de Hügler *et al.*, Int J Adv Rheumatol 2009.

VASCULOPATÍA

Los cambios vasculares afectan generalmente a los vasos de pequeño y mediano calibre, en especial los digitales, pulmonares, cardiacos y del tracto gastrointestinal.⁽²¹⁾

Las alteraciones progresan a través de tres fases: 1) Activación de las células endoteliales (CE), con aumento en la producción de endotelina-1 (ET-1) y disminución de prostaciclina, lo cual resulta en una vasoconstricción inicial reversible; 2) Aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, y 3) Formación de especies reactivas de oxígeno.

De esta forma se produce una remodelación de la pared endotelial, con proliferación de la capa íntima, seguido de agregación plaquetaria y trombosis *in situ*, lo cual resulta en obliteración de los vasos sanguíneos. Como consecuencia se produce hipoxia tisular crónica, la cual por sí sola

induce la síntesis de TGF- β y activación de fibroblastos, con el consiguiente aumento de los procesos fibróticos.^(1, 21)

Estudios recientes han demostrado, además, que pacientes con ESP presentan una incapacidad para responder con neovascularización adecuada ante una injuria vascular. Se ha visto que estos pacientes presentan cantidades disminuidas de precursores de células endoteliales, en comparación a sujetos sanos, lo cual lleva a que no se produzca una neovascularización en respuesta a la pérdida progresiva de vasos sanguíneos.^(1, 21)

Por otro lado, la injuria vascular induce la síntesis de factores de crecimiento tisular, como el factor de crecimiento vascular (VEGF). En condiciones normales el VEGF disminuye paulatinamente a medida que los precursores de CE van llegando al tejido dañado; sin embargo, como se expuso anteriormente, existe una deficiencia en la llegada de precursores de CE en pacientes con ESP, lo cual mantiene en forma sostenida el estímulo para sintetizar VEGF. Esta producción sostenida de VEGF induce la proliferación de las células musculares lisas endoteliales, como también de los fibroblastos de la íntima, con depósitos excesivos de matriz extracelular (MEC).^(3, 21)

La activación de las CE (resultado de la injuria tisular) aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular, como VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) e ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule 1*), lo cual atrae la migración de células inflamatorias al sitio de la injuria. Adicionalmente, la ET-1 (secretada por las CE activadas) aumenta la adhesión leucocitaria a la pared endotelial y estimula la proliferación de células musculares lisas vasculares. Además, se ha visto que pacientes con ESP presentan niveles séricos elevados de ET-1, lo cual estaría corroborando el rol de este factor en la patogenia de la enfermedad.^(3, 21)

Todo este proceso vasculopático puede verse incrementado por activación de los sistemas inflamatorios y de coagulación, estimulados secundariamente por el daño endotelial.⁽¹⁾

El daño vascular se puede evidenciar histopatológicamente en etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes de la aparición de fibrosis.⁽²¹⁾ Es así como manifestaciones clínicas de esta vasculopatía, como el fenómeno de Raynaud, pueden preceder a otras manifestaciones de la enfermedad.⁽²²⁾

Otras manifestaciones clínicas asociadas a la vasculopatía incluyen telangiectasias cutáneas, alteraciones capilares del lecho ungueal, hipertensión arterial pulmonar, ectasia vascular gástrica antral y crisis renal esclerodérmica con hipertensión maligna.⁽¹⁾

En estados avanzados de la enfermedad se ve una disminución importante de vasos sanguíneos a nivel de los

tejidos y órganos afectados, lo cual ocurre por apoptosis de las CE con pérdida de los capilares, sin inflamación.⁽¹⁾

Como se expuso anteriormente, las causas de la injuria vascular inicial aún no están aclaradas. Se cree que podría estar gatillada por granzimas, por AC específicos anti-CE, citoquinas inflamatorias, virus con tropismo vascular (CMV) o producto de radicales reactivos de oxígeno generados por la isquemia-reperfusión.⁽²¹⁾

I. RESPUESTAS DE AUTOINMUNIDAD

Está demostrado que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo cumplen un rol fundamental en la patogenia de la ESP.⁽¹⁾

En estados tempranos de la enfermedad, antes de la aparición histológica de fibrosis, se puede evidenciar un infiltrado celular perivascular de tipo mononuclear, compuesto por LT (predominantemente), macrófagos, mastocitos y algunos linfocitos B (LB).⁽¹⁹⁾ Estos LT son principalmente del tipo CD4⁺, y expresan los marcadores de activación CD69, CD25 (receptor de IL-2) y CD45.⁽²³⁾

1. Rol de LT

La mayor parte de las células infiltrantes de la piel corresponden a LT, con un predominio de CD4⁺ del fenotipo Th2.^(23, 24)

Existe evidencia de que estos LT, así como los aislados de lavado bronco-alveolar de pacientes con ESP, se encuentran expandidos oligoclonalmente. Esta expansión oligoclonal sería antígeno (Ag) dependiente; sin embargo, no se ha podido dilucidar aún cuáles son estos Ag específicos. Algunos candidatos corresponden a Ag derivados de fibroblastos (como la fibrilarina y la proteína centromérica B o CENP-B) y el Ag topoisomerasa-I.⁽²⁵⁾

Los LT de pacientes con ESP pueden inducir la activación de los fibroblastos a través del estímulo con citoquinas y/o por contacto célula a célula con los fibroblastos (Figura 2).⁽²³⁾ La estimulación por contacto célula a célula, del LT y el fibroblasto ocurre por medio de la interacción de los receptores de membrana CD40L y CD40 (respectivamente). Esta interacción resulta en un aumento de síntesis de IL-6 y de la quimioquina CCL2 (*Chemokine C-C motif ligand 2*) por el fibroblasto.^(19, 23)

Una de las principales citoquinas secretadas por el LTCD4⁺ es la IL-4. Ésta es una citoquina profibrótica potente, ya que actúa sobre los fibroblastos induciendo su quimiotaxis, proliferación y síntesis de colágeno y fibronectina. Induce además la síntesis de TGF- β (otra citoquina profibrótica) y la expresión de α -SMA (*α -smooth muscle actine*), marcador de diferenciación del fibroblasto

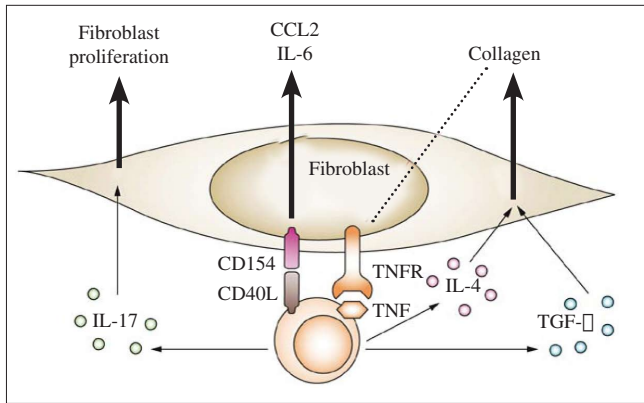


Figura 2. Interacción entre LT y fibroblasto en ESP. Las flechas gruesas indican señales de activación y la línea punteada, de inhibición. TNF: factor de necrosis tumoral- α ; TNFR: receptor del TNF- α ; TGF- β : factor de crecimiento tisular- β ; IL-4: interleuquina-4; IL-6: interleuquina-6; IL-17: interleuquina-17; CCL2: *Chemokine (C-C motif) ligand 2*. Sakkas *et al.*, Nat Clin Pract Rheumatol 2006.

hacia miofibroblasto. La IL-4 actúa también sobre las CE induciendo la expresión de moléculas de adhesión celular.⁽²⁶⁾

Otra citoquina implicada en los fenómenos autoinmunes de la ESP es la IL-13. La secreción de IL-13 induce la producción de TGF- β por parte de los macrófagos. Además, junto a IL-4 inhibe la síntesis MMP-1 y MMP-3 (metaloproteinasas 1 y 3) por los fibroblastos, aumentando simultáneamente la expresión de TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases*), lo cual resulta en inhibición de la degradación de la MEC formada.^(19, 27)

El LT secreta también IL-17, la cual induce la proliferación de los fibroblastos y la secreción de IL-6 por estos mismos.^(19, 27)

La IL-6, por su parte, estimula la infiltración de células mononucleares, ya que induce el aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las CE. Esta citoquina estaría involucrada, además, en la diferenciación de fibroblastos tisulares a miofibroblastos.^(19, 26)

El TGF- β es producido por los fibroblastos, macrófagos y LT e induce la síntesis de colágenos y proteoglicano por parte de los fibroblastos. Asociado a esto inhibe la degradación de la MEC a través de la inhibición de la síntesis de metaloproteinasas de la MEC (MMP).^(19, 28)

Los LT pueden activar también a otras células, como LB, macrófagos y CE, para que produzcan mayor cantidad de factores profibróticos solubles.⁽¹⁹⁾

Por otro lado, los LTh1 son capaces de inhibir la síntesis de colágeno por medio de la interacción de TNF- α de membrana con el receptor de TNF (TNFR) expresado en los fibroblastos. Además, la secreción de IFN- γ , citoquina característica del fenotipo Th1, es capaz de inhibir

la producción de colágeno. Sin embargo, estas señales anti-fibróticas se encuentran disminuidas en pacientes con ESP, lo cual carga la balanza hacia señales que favorecen los eventos fibróticos.⁽¹⁹⁾

2. Rol de LB

En el último tiempo se ha podido demostrar que los LB tienen un rol en la patogenia de la ESP. Es así como se ha visto infiltración de LB en las lesiones cutáneas de estos pacientes. Además, en modelos murinos de ESP, donde se produce depleción de LB, hay supresión de los fenómenos fibróticos.⁽²⁹⁾

Los LB ejercen distintos efectos, principalmente a nivel de la microvasculatura. Por un lado son capaces de secretar citoquinas pro-fibróticas, como la IL-6 (al igual que fibroblastos, macrófagos, CE y LT), la cual induce la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos.⁽²⁹⁾ Por otro lado, son los responsables de producir los auto-AC encontrados en esta enfermedad (Figura 3).⁽²³⁾

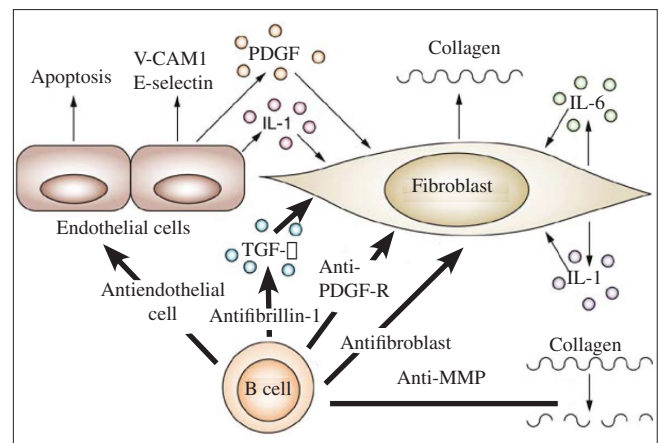


Figura 3. Interacción de LB con CE y fibroblastos a través de la producción de AC. Sakkas *et al.*, Nat Clin Pract Rheumatol 2006.

3. Autoanticuerpos en ESP

Los AC encontrados en pacientes con ESP pueden dividirse en dos grupos: los AC con rol patogénico conocido y los que son específicos de la enfermedad, pero que no tienen rol patogénico conocido.^(30, 31)

AC con rol patogénico conocido

Dentro de este grupo se encuentra el AC antifibrilina-1 (altamente específico de ESP) que activa a los fibroblastos para que éstos se diferencien de un fenotipo profibrótico (miofibroblasto).⁽³²⁾

También se ha visto que se producen AC anti-célula endotelial, los cuales inducen la activación de esta célula con aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular y secreción de IL-1, lo cual aumenta y perpetúa la infiltración de células mononucleares perivasculares.^(30, 32) Además, estos AC anti-célula endotelial pueden inducir la apoptosis de estas células, característica de etapas avanzadas de esta enfermedad.⁽²³⁾

También existen AC contra el receptor de PDGF (factor de crecimiento plaquetario) expresado por los fibroblastos. La unión de estos AC a este receptor induce la activación del fibroblasto, con producción de especies reactivas de oxígeno y activación de la síntesis de colágeno.⁽²³⁾

Por último, la producción de AC anti-fibroblastos ayuda a que éstos se diferencien hacia un fenotipo proinflamatorio, induciendo la secreción de IL-1 e IL-6.^(23, 32)

AC marcadores de ESP

La presencia de AC antinucleares (ANA) es característica de distintas enfermedades autoinmunes, y en ESP se encuentran positivos en un 95% de los pacientes.⁽³³⁾ Existen al menos siete AC específicos de ESP, encontrándose con baja frecuencia en otras enfermedades autoinmunes. Generalmente se encuentran presentes al momento del inicio de los síntomas, y no varían durante el curso de la enfermedad.^(31, 32)

Hasta el momento no se ha podido establecer que estos AC tengan un rol en la patogenia de la enfermedad, por lo que su mayor utilidad se relaciona con el diagnóstico de ESP. Los principales AC asociados a ESP se detallan en la Tabla 1.⁽³⁰⁾

Son tres los AC que se relacionan con ESP propiamente tal sin asociación con el síndrome de superposición. Estos AC son útiles como marcadores diagnósticos específicos de la enfermedad.⁽³⁰⁻³²⁾

- AC anti-centrómero: dirigido contra la proteína centromérica B (CENP-B).
- AC anti-topoisomerasa I (Scl-70): dirigido contra la DNA topoisomerasa I.
- AC anti-RNA polimerasa III: dirigido contra la RNA polimerasa I/III.

Los AC que más se utilizan en el diagnóstico de ESP son el anti-centrómero (por inmunofluorescencia indirecta) y el anti-topoisomerasa-I (por ELISA). La sensibilidad para ESP es de un 31% para el AC anti-centrómero y de un 27% para el anti-topoisomerasa-I. Si bien presentan una baja sensibilidad, la especificidad para ESP es alta, alcanzando un 97% el AC anti-centrómero, con un valor predictivo positivo de 89,5%, mientras que un AC anti-topoisomerasa-I tiene una especificidad de 99,5%, con un valor predictivo positivo de 98%.⁽³⁰⁾

TABLA 1.
AUTO-AC SÉRICOS EN PACIENTES CON ESP.

Antígeno	Patrón ANA*	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Compromiso de órganos
Scl-70 (topoisomerasa-1)	Moteado	9-39	ESP difusa	Fibrosis pulmonar intersticial, "protección" para hipertensión pulmonar aislada
Centrómero	Centrómero	16-39	ESP limitada	Hipertensión pulmonar, compromiso esofágico, "protección" para desarrollo de fibrosis pulmonar y enfermedad renal
RNA I, II y III	Moteado, nucleolar	4-25	ESP difusa	Renal, piel
PM-SCL	Nucleolar	0-6	Síndrome de superposición	Muscular
U1 RNP	Moteado	5-35	ESP limitada, síndrome de superposición con polimiositis	Síndrome de superposición

*Patrón de ANA por inmunofluorescencia indirecta en células Hep-2. Adaptado de Nihtyanova *et al.*, Nat Rev Rheumatol 2010.

4. Rol de macrófagos y células endoteliales

Los macrófagos, las CE y los fibroblastos son capaces de secretar **CCL2** (o MCP-1, *Monocyte chemoattractant protein-1*), quimioquina que se une a su receptor, **CCR2**, el cual se encuentra expresado principalmente por las células mononucleares.^(34, 35)

Esta quimioquina se encuentra aumentada en el suero y en las lesiones cutáneas de pacientes con ESP, donde jugaría diversos roles en la patogenia de esta enfermedad.⁽³⁶⁾

Los fibroblastos secretan **CCL2** en etapas tempranas de la enfermedad, lo cual induce la quimiotaxis de células mononucleares hacia la dermis de estos pacientes. Además, este **CCL2** puede estimular en forma directa la expresión de colágeno por parte de un grupo de fibroblastos.⁽³⁶⁾

Por último, se ha visto que **CCL2** es capaz de inducir una diferenciación de los LT hacia un fenotipo Th2, favoreciendo señales profibróticas mediadas por IL-4.^(35, 36)

FIBROSIS

Fibrosis es el sello patológico de la ESP. El reemplazo progresivo de la arquitectura tisular por fibras de MEC rica en colágeno resulta en una alteración funcional del órgano afectado. Este proceso fibrótico predomina a nivel cutáneo, gastrointestinal, pulmón, corazón, glándulas endocrinas, tendones, ligamentos y perivascular (pero en menor medida).^(3, 37)

La MEC se compone de células residentes y otras infiltrantes, las que se encuentran adheridas a un tejido compuesto por fibras de colágeno, proteoglicanos, fibrilinas y moléculas de adhesión celular. La MEC funciona también como reservorio de algunos factores de crecimiento, como TGF- β y CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo), que en conjunto controlan la diferenciación, supervivencia y función de las células mesenquimales.⁽³⁸⁾

En la ESP la acumulación excesiva de MEC se debe a una sobreproducción de ésta por los fibroblastos y células mesenquimales relacionadas, activados por factores solubles de manera autocrina y paracrina, o mediante interacción célula a célula. Además, la inhibición de la degradación de la MEC por MMP contribuye a perpetuar esta acumulación.^(37, 38)

1. Fibroblastos

Los fibroblastos son los efectores principales de las alteraciones tisulares de los pacientes con ESP. Además, en el último tiempo se ha visto que cumplen un rol fundamental en la activación y perpetuación de las respuestas inmunes inflamatorias, por medio de la secreción de citoquinas, factores de crecimiento tisular y quimioquinas.^(37, 38)

Los fibroblastos son un grupo celular con fenotipo y características funcionales heterogéneas, dependientes del tipo, estado de desarrollo y tejido de origen. Incluso dentro del mismo tejido existen subpoblaciones que difieren en sus marcadores de superficie, receptores, citoquinas y quimioquinas secretadas.

Mediadores solubles generados en el microambiente local por plaquetas, CE, células epiteliales y células inflamatorias, inducen a los fibroblastos a que éstos secreten colágeno y otras macromoléculas de la MEC, citoquinas, factores de crecimiento tisular, y a que éstos se diferencien a miofibroblastos.^(38, 39)

Los miofibroblastos corresponden a fibroblastos diferenciados y especializados, con características estructurales y funcionales intermedias entre fibroblastos y células musculares lisas. Estos fibroblastos diferenciados presentan fibras citoplasmáticas prominentes con α -SMA por lo que pueden contraerse (como los miocitos). Este tipo celular se encuentra involucrado en la cicatrización de heridas, donde gracias a sus propiedades sintéticas, contráctiles y adhesivas producen una cicatriz efectiva. En condiciones fisiológicas esta reparación tisular comprende un proceso autolimitado; sin embargo, en condiciones de respuestas patológicas, como en la ESP, ocurre una activación fibrótica sostenida y amplificada.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Los miofibroblastos sintetizan colágeno y otros componentes de la MEC, además son una fuente importante de TGF- β . En condiciones especiales, como en pacientes con ESP, se ha visto que este pool de fibroblastos activados puede incrementarse gracias a la migración y proliferación de fibroblastos residentes, por diferenciación *in situ* de otras células mensequimales (como pericitos) y por la llegada de progenitores monocíticos de fibroblastos desde la circulación.^(37, 38)

Los pericitos son células que se encuentran en la pared endotelial de pequeños vasos, y son del tipo de las células musculares lisas estructurales de los vasos.⁽⁴¹⁾ Se ha visto que en estados tempranos de ESP estas células se encuentran activadas y expresan receptores de PDGF, lo cual se relacionaría con su rol en los procesos fibróticos de la enfermedad. Además, bajo ciertas condiciones se ha visto que estas células pueden diferenciarse de fibroblastos.^(37, 42)

Por otro lado, células progenitoras de la médula ósea (CD34⁺) son una fuente de progenitores de fibroblastos, los cuales se encuentran circulando en sangre periférica en bajas cantidades para ir repoblando la población residente de fibroblastos como parte de la homeostasis normal. Fibroblastos productores de colágeno presentes en las lesiones de pacientes con ES expresan además CD14 (marcador de monocitos), así como los receptores de quimioquinas

CCR3, CCR5 y CXCR4. Esto estaría indicando que estos fibroblastos provienen probablemente de progenitores hematopoyéticos monocíticos, que son capaces de infiltrar el tejido dañado gracias a la respuesta quimiotáctica a la gradiente de quimioquinas del tejido lesionado^(37, 38)

Es así como en pacientes con ESP se ha podido comprobar la presencia de fibroblastos diferenciados desde estas células mesenquimales como pericitos y precursores monocíticos; sin embargo, su real implicancia patológica aún no está del todo dilucidada.⁽³⁷⁾

2. Citoquinas, factores de crecimiento y quimioquinas

La expresión de los genes de los componentes de la MEC es controlada minuciosamente mediante la acción tanto paracrina como autocrina de mediadores solubles, estímulos de injuria tisular como la hipoxia, el contacto con ciertos componentes de la MEC, así como por la interacción entre célula a célula.^(28, 38)

El TGF- β es considerado como el regulador principal de la fibrogénesis, tanto fisiológica como patológicamente. Esta citoquina tiene además un rol principal en la reparación tisular normal, en la angiogénesis, la regulación inmune y en la diferenciación celular.^(28, 43)

El TGF- β se secreta en forma de complejo latente y luego es secuestrado en la MEC gracias a la interacción con proteínas como la fibrilina-1. La activación hacia su forma biológicamente activa puede ser mediada por integrinas, proteína THY-1 o plasmina. El TGF- β en su forma activa ejerce su función mediante su unión a receptores (TGF β R) expresados por la mayoría de las células.⁽⁴⁴⁾

El tipo de respuesta a TGF- β va a depender del contexto y del tipo celular. A nivel de las células mesenquimales actúa como un inductor potente de fibrinogénesis, aumentando la síntesis de colágeno, la proliferación, migración, adhesión y diferenciación de fibroblastos hacia miofibroblastos.^(26, 44)

La síntesis de TGF- β por los fibroblastos puede ser inducida por la acción de IL-4, IL-13 y probablemente CCL2.^(37, 44)

La unión de TGF- β a su receptor TGF β RII gatilla una cascada de señalización intracelular mediada por proteínas SMAD (proteínas que median la transducción de señales de TGF- β), lo cual termina en la activación de ciertos genes blancos, que en el caso de los fibroblastos incluyen el colágeno tipo I, el inhibidor del activador del plasminógeno-1, α -SMA y CTGF.^(26, 37, 44)

La transducción de señales vía SMAD es controlada por medio de inhibidores endógenos como la proteína SMAD7; sin embargo, se ha visto que los fibroblastos de pacientes con ESP tienen una disregulación en la expresión

de estas proteínas SMAD, lo cual contribuye a las alteraciones profibróticas de estos pacientes.^(37, 44)

Además, se ha visto que fibroblastos aislados de pacientes con ESP mantienen un fenotipo activado al cultivarlos *in vitro*, aun en ausencia de estímulos exógenos. Esto estaría explicado por circuitos autocrinos de activación celular mediados por TGF- β , el cual una vez secretado por los fibroblastos es capaz de inducir un aumento en la expresión del receptor de PDGF (PDGFR) en el propio fibroblasto (acción autocrina).⁽⁴⁵⁾

Por su parte, el PDGF es una glicoproteína dimérica compuesta por dos cadenas polipeptídicas (AA, BB o AB). El PDGF puede ser secretado por plaquetas, macrófagos activados, CE activadas, células musculares lisas y fibroblastos. Cuando el PDGF se une a su receptor (PDGFR- α o β) induce funciones fibrinogénicas en el tejido conectivo, como la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos y la activación de fibroblastos. Su rol en la ESP ha sido confirmada el último tiempo, ya que se ha visto que se encuentra aumentado a nivel de tejido lesionado, particularmente a nivel de la pared endotelial.^(46, 47)

El PDGF puede actuar también en forma autocrina a nivel de fibroblastos de pacientes con ESP, aumentando la secreción de IL-1, la expresión del receptor de IL-1 (IL-1R), la producción de CCL2 (o MCP-1) y de TGF- β . De esta forma PDGF estaría contribuyendo a perpetuar este circuito de auto-activación persistente que presentan los fibroblastos de pacientes con ESP.^(46, 47)

CONCLUSIONES

El conocimiento sobre los mecanismos inmunopatogénicos de la ES ha aumentado considerablemente en el último tiempo; de esta forma se ha podido demostrar que en la patogenia de la ES participa principalmente una triada de eventos, caracterizada por: vasculopatía, principalmente a nivel de los vasos sanguíneos pequeños; inflamación y fenómenos autoinmunitarios, mediados principalmente por LT; y fibrosis intersticial y vascular en la piel, y órganos internos como pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.

Sin embargo, los factores que inician y perpetúan estos eventos patogénicos aún son desconocidos.

Por otro lado, la heterogenicidad de la presentación clínica y evolución, así como la baja incidencia de esta enfermedad, hacen que sea difícil realizar estudios controlados con respecto a la respuesta terapéutica, lo cual ha resultado en que no existen esquemas terapéuticos ideales para su manejo.

El desafío principal radica en la capacidad de diag-

nóstico precoz de la enfermedad y de las complicaciones viscerales asociadas, lo cual requiere probablemente una revisión de los criterios diagnósticos y de clasificación actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gabrielli A, Avedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360(19):1989-2003.
2. Allnore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic Sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine* 2008; 75(6):650-655.
3. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48 (Suppl 3):iii3-7.
4. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology* 2005; 44(10):1212-1216.
5. Allnore Y, Dieude Ph, Boileau C. Updating the genetics of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(6):665-670.
6. Dieude P, Dawidowicz K, Guedj M, Legrain Y, Wipff J, Hachulla E, Diot E, Sibilia J, Mouthon L, Cabane J, Amoura Z, Crakowski JL, Carpentier P, Avouac J, Meyer O, Kahan A, Boileau C, Allnore Y. Phenotype-haplotype correlation of IRF5 in systemic sclerosis: role of 2 haplotypes in disease severity. *J Rheumatol* 2010; 37(5):987-992.
7. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med* 2010; 207(10):2053-2063.
8. Solans R, Bosch JA, Esteban I, Vilardell M. Systemic sclerosis developing in association with the use of interferon alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(5):625-628.
9. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93(2):705-708.
10. Miesch RP. Short Communication. The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3(2):164-168.
11. Nelson JL. Microchimerism and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(6):564-571.
12. Leduc M, Aractingi S, Khosrotehrani K. Fetal-cell microchimerism, lymphopoiesis, and autoimmunity. *Arch Immunol Ther Exp* 2009; 57(5):325-329.
13. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1):36-40.
14. Magro CM, Crowson AN, Ferri C. Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change. *Hum Pathol* 2007; 38(1):42-49.
15. Grossman C, Dovrish Z, Shoenfeld Y, Amital H. Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun Rev* 2010. [Epub ahead of print].
16. Lunardi C, Bason C, Corrocher R, Puccetti A. Induction of endothelial cell damage by hCMV molecular mimicry. *Trends Immunol* 2005; 26(1):19-24.
17. Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A, Ferri C, Azzi A. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology* 2009; 52(5):279-282.
18. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A311-318.
19. Gu S, Kong J, Cheema G, Keen C, Wick G, Gershwin E. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 38(2):132-60.
20. Hügler T, Huijgens ChA, Hogan VE, van Laa JM. Innovative approaches in systemic sclerosis. *Int J Adv Rheumatol* 2009; 7(2):35-43.
21. Kuwana M, Okazaki H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9434):603-10.
22. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45(Suppl 3):iii33-iii35.
23. Sakkas L, Chikanza I, Platsoucas Ch. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(12):679-685.
24. Manetti M, Neumann E, Müller A, Schmeiser T, Saar P, Milia AF, Endlicher E, Roeb E, Messerini L, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L, Müller-Ladner U. Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9):2866-2873.
25. Kreuter A, Höxtermann S, Tigges C, Hahn SA, Altmeyer P, Gambichler T. Clonal T-cell populations are frequent in the skin and blood of patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2009; 161(4):785-790.
26. Sappino A, Masouyé I, Saurat JH, Gabbiani G. Smooth muscle differentiation in scleroderma fibroblastic cells. *Am J Pathol* 1990; 137(3):585-591.
27. Fagundus DM, Leroy EC. Cytokines and systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12(3):407-417.
28. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008; 49(2):103-113.
29. Hasegawa M. B lymphocytes: Shedding new light on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010; 37(1):3-10.
30. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(2):112-116.
31. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010; 37(1):42-53.
32. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1):35-42.
33. Koenig M, Deudé M, Sénécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: The lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8):588-593.
34. Jun JB, Kuechle M, Harlan JM, Elkon KB. Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(6):756-760.
35. Christmann RB, Lafyatis R. The cytokine language of monocytes and macrophages in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5):146-148.
36. Distler J, Akhmetshina A, Schett G, Distler O. Monocyte chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48(2): 98-103.
37. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117(3):557-567.
38. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest* 2007; 87(9):858-870.
39. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 2007; 257:143-179.
40. Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and Pathologic Soft Tissue Remodeling: Role of the Myofibroblast, with Special Emphasis on Liver and Kidney Fibrosis. *Lab Invest* 2003; 83(12):1689-1707.
41. Kutcher ME, Herman IM. The pericyte: cellular regulator of microvascular blood flow. *Microvasc Res* 2009; 77(3):235-246.
42. Varga J. Systemic Sclerosis, an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66(3):198-202.
43. Derk CT. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) and its role in the pathogenesis of systemic sclerosis: a novel target for therapy? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2007; 1(2):142-145.
44. Hyttiäinen M, Penttinen C, Keski-Oja J. Latent TGF-beta binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF-beta activation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(3):233-264.
45. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9(2):136-143.
46. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9):1241-1257.
47. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47 (Suppl 5):v2-v4.