

MONOGRAFIA

ETIOPATOGENESIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA. REVISION DE LA LITERATURA

Melendez Ramírez, Esperanza
López Fajardo, Angela Susana

RESUMEN

Se realiza una revisión sobre los diferentes factores que están comprometidos en la patogénesis de la Esclerosis Sistémica. Se analizan tres eventos fisiopatogénicos: alteraciones vasculares, respuesta inmune anormal y trastornos en la regulación del metabolismo del tejido conectivo.

Las anormalidades de capilares y arteriolas halladas en numerosos tejidos, sugieren que los cambios vasculares son primarios en la patogénesis, y capaces de inducir fibrosis; a lo anterior se suman linfocinas y monocinas que estimulan o inhiben el movimiento del fibroblasto, la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos.

Finalmente, otra célula comprometida es el mastocito, el cual es estimulado por los IL-3 e IL-4 e induce proliferación de células mesenquimales y activación de la célula endotelial.

(Palabras clave: Esclerosis, célula endotelial, fibroblasto.)

La esclerosis sistémica (ES) es un desorden generalizado de pequeñas arterias, microvasos y del tejido conectivo, caracterizado por fibrosis y obliteración vascular en piel y órganos internos¹. Esta enfermedad enigmática, es de etiología incierta (Cuadro Nº. 1), y su patogénesis permanece oscura.

Presenta una incidencia de 1 a 20/1000000, una prevalencia de 126/100000 y la relación por sexos es de 3-4 mujeres por 1 hombre.

PATOGENESIS

Los eventos iniciales son pobremente entendidos y entre los cuales destacaremos:

- a) Alteraciones vasculares
- b) Respuesta inmune anormal

Esperanza Melendez Ramirez, MD, Residente III Dermatología
Angela Susana López Fajardo MD, Residente II Dermatología
Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta"
Santafé de Bogotá.

c) Trastorno en la regulación del metabolismo del tejido conectivo.

Alteraciones vasculares:

El encontrar alteraciones de capilares y arteriolas en numerosos tejidos sugiere que las anormalidades vasculares son cambios primarios de la patogénesis. Clínicamente las manifestaciones de la injuria endotelial se pueden observar así:

- Fenómeno de Raynaud: Presente en el 95% de los pacientes con ES, es visto en el 10% de la población, especialmente en mujeres quienes nunca desarrollarán enfermedad del tejido conectivo. Es producido por la obstrucción parcial del lumen arterial por fibrosis de la íntima^{6,8}.

- Infarto digital.

- Telangiectásias: Consisten en dilataciones de asas capilares y venas post-capilares que se encuentran en el 91% de los pacientes con ES limitada y en el 64% de los pacientes con esclerosis difusa.

- Cambios en los capilares de la uña: Apreciados a través de la capilaroscopia, nos muestra alteraciones cuali y cuantitativas: reducción del número de capilares y una heterogeneidad en su forma, tamaño, densidad y color⁷.

Las alteraciones anatómicas del sistema vascular incluyen⁸:

- Reducción en el número de capilares (Devascularización).

- Reduplicación de la membrana basal lo cual impide el paso de nutrientes desde la circulación a los tejidos.

- Alteraciones de la célula endotelial: Vacuolización celular, edema, disrupción con presencia de grandes lagunas entre estas células, degeneración granular del núcleo, grandes espacios entre las células endoteliales que permiten la salida del liquido plasmático hacia el espacio extracelular produciendo edema perivascular.

Estos cambios pueden ser vistos en los pequeños vasos en todas las vísceras, piel, tejido celular subcutáneo y músculo. La lesión proliferativa de la íntima se considera la evidencia histológica más temprana, vista a menudo en pacientes con fenómeno de Raynaud, que están destinados a desarrollar esclerosis sistémica. Es concéntrica, mucoides y edematosa. La típica vasculopatía obliterativa se manifiesta en pequeñas arterias, arteriolas inicialmente y puede ser vista como el resultado de la injuria crónica sobre la célula endotelial lo cual

causa su desaparición y el mecanismo de reparación consiste en una proliferación de las células de la mioíntima, con reemplazo del endotelio que conduce a la obliteración de los vasos sanguíneos y devascularización tisular.

Las alteraciones vasculares funcionales incluyen:

La destrucción difusa vascular y microvascular en la esclerosis produce un estado de hipoperfusión y una isquemia crónica de los órganos comprometidos, manifestaciones de una reducción de flujo por:

-Hiperviscosidad: debida a la presencia de crioglobulinas y anticuerpos anticardiolipina.

-Anomalías funcionales de las plaquetas y metabolismo de las prostaglandinas.

-Hiperplasia de la íntima.

Otra alteración vascular funcional es la inestabilidad vasomotora con interrupción amplia, transitoria y repetida de la transfusión tisular⁹⁻¹⁰.

Alteraciones de la célula endotelial:

Sobre la célula endotelial se ven en estudios morfológicos cambios de la membrana plasmática, arrugamiento de su superficie, vacuolización, edema y necrosis.

Que daña la célula endotelial ?

Para dar más sustentación a la teoría vascular, se habla de un factor específico circulante tóxico para la célula endotelial, cuya naturaleza aún no ha sido aclarada. Este factor citotóxico causa un desarreglo del metabolismo del DNA en las células endoteliales humanas y para tal efecto se requiere su persistencia. La alteración origina una separación irreversible de las células en cultivo, incapacitándolas para regenerar la pared vascular, ya que no tiene ni migración ni adecuada reparación celular.

SE CREE QUE EL FACTOR CITOTOXICO PODRIA SER:

-Un mecanismo proteolítico, asociado con una falla funcional de los inhibidores de proteasa serica, para neutralizar proteasas adicionales. Se ha encontrado aumento de las hidrolasas ácidas lisosomales en esclerodermia, que se correlaciona significativamente con actividad de la enfermedad.

-Leucotrieno B₄: Los leucotrienos son mediadores derivados de membrana formados localmente en procesos inflamatorios. La presencia de LT B₄ circulante en la esclerosis sistémica, indica excesiva generación o inadecuada inactivación, donde su principal efecto, es ser mitogénica para la célula endotelial¹¹.

-Citotoxicidad celular dependiente de Anticuerpos (CCDA): La presencia de anticuerpos circulantes anti célula endotelial se ha descrito en una variedad de enfermedades del tejido conectivo (LES, Síndrome de Sjögren y Artritis reumatoidea); estos anticuerpos se unen tanto a fibroblastos como a células endoteliales. Se ha encontrado en el suero de estos pacientes aumento significativo en el número de linfocitos "asesinos", células que median la CCDA; también están aumentados en

la piel de pacientes con esclerosis sistémica. Se ha demostrado que los sueros citotóxicos para la célula endotelial son los que tienen IgG.

La tendencia para la citotoxicidad endotelial se asocia con complejos inmunes circulantes y anticuerpos que precipitan antígenos nucleares, en pacientes generalmente con enfermedad severa y extensa. El daño endotelial inducido por anticuerpos permitiría la hiperplasia de la íntima y el desarrollo de lesiones arteriales características de ésta enfermedad^{13, 14}.

- Lipoproteína de baja densidad oxidada.

-Citocinas: La identificación de IL-1, IL-2, FNT y Linfotoxinas séricas en esclerodermia sugiere fuertemente la posibilidad de que una citocina o combinación de ellas puedan ser las responsables del daño a la célula endotelial¹¹⁻¹⁵.

-Anticuerpo anticardiolipina: se lo asocia con varias manifestaciones clínicas caracterizadas por oclusión vascular, la cual se cree debida a desordenes homeostáticos y/o daño endotelial. Estos Ac inhiben la producción de prostaciclina actuando como Ac anti-endotelial, interactúan con diferentes factores de coagulación y finalmente reaccionan con fosfolípidos de la membrana plaquetaria, favoreciendo la activación, agregación y/o destrucción de plaquetas¹⁵.

Recientes estudios demuestran que la injuria de la célula endotelial es promotora de la fibrosis dérmica. En la piel normal, de pacientes con esclerosis sistémica establecida, la célula endotelial reveló un metabolismo anómalo y alteración de su ultraestructura⁵¹.

AMBIENTE MICROVASCULAR:

El ambiente intravascular de la esclerosis sistémica se caracteriza por un aumento de la activación plaquetaria *in vivo*, lo que permite una elevación de los niveles plasmáticos de proteínas específicas plaquetarias más un alza en la concentración del factor VIII; una disfunción mecánica del glóbulo rojo y, un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de la utilización de fibrinógeno.

ACTIVACION PLAQUETARIA:

El incremento de la activación plaquetaria se ha demostrado *in vivo* por un aumento de las respuestas agregatorias a adenosina difosfato, adrenalina, colágeno y serotonina y por mayor adhesividad plaquetaria al colágeno. La activación endotelial y la injuria; sin embargo es probable que la activación plaquetaria juegue un papel principal en el desarrollo de la lesión proliferativa de la íntima.

La activación de la plaqueta puede jugar un papel temprano en la progresión de la enfermedad lo que es sugerido por los niveles plasmáticos elevados de Beta-tromboglobulina en pacientes con síndrome de Raynaud en transición a esclerosis, antes del desarrollo de fibrosis dérmica o compromiso visceral¹⁵.

Otras sustancias liberadas por las plaquetas son el factor de crecimiento liberado de plaquetas (FGDP), factor del crecimiento Beta (TGF B), los cuales junto con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) pueden causar fibrosis.

ANTIGENO DEL FACTOR VIII-VON WILLEBRAND.

Un aumento de los niveles circulantes del factor VIII se ha reportado en la esclerosis que se sintetiza y libera por la célula endotelial. Datos experimentales indican que la injuria aguda a esta es seguida por un marcado incremento en los niveles del factor VIII; como este aumenta la adherencia de plaquetas al subendotelio, es probable que facilite el desarrollo de una lesión proliferativa de la íntima, así que sus consecuencias plasmáticas pueden ser un marcador útil en la enfermedad¹¹.

DEFORMABILIDAD DEL GLOBULO ROJO:

Hay disminución de la deformabilidad del eritrocito en la esclerosis lo que se cree debido a una disminución del ácido siálico de la superficie del glóbulo rojo.

FIBRINOLISIS

Frecuentemente se observan depósitos de fibrina en los espacios intra y extravasculares en la esclerosis sistémica. La fibrinólisis desordenada en ésta entidad puede estar relacionada con la injuria endotelial y disfunción de ésta.

La célula endotelial secreta activadores del plasminógeno y una variedad de factores pro y anticoagulantes. Se ha visto que el factor de necrosis tumoral y la IL-1 inducen la síntesis de los inhibidores de los activadores del plasminógeno por la célula endotelial, produciendo una disminución del potencial fibrinolítico; tales citocinas pueden también aumentar la síntesis de factores tisulares asociados con la supresión de la vía de la proteína C anticoagulante. Este efecto dual de las citocinas permite un ambiente microvascular pro-trombótico¹¹.

RESPUESTA INMUNE ANORMAL:

El papel del sistema inmune en la patogénesis de la esclerosis sistémica es evidente por los síntomas clínicos y la presencia de auto-Acs dirigidos contra antígenos celulares y nucleares; no se ha comprobado que algunos de éstos anticuerpos estén comprometidos en la patogénesis de la enfermedad. Así que el estudio de la respuesta inmune mediada por células y su papel en el proceso fibrótico local ha traído la atención durante años recientes. Los sistemas humorales y celulares son anormales en individuos con esclerosis sistémica. Las reacciones autoinmunes son características prominentes de esta enfermedad y pueden ser epifenómenos o parte central en su patogénesis.

SISTEMA INMUNE HUMORAL:

La mayoría de las alteraciones serológicas en pacientes con esclerosis sistémica son Auto Ac antinucleares o antinucleares en niveles usualmente bajos, comparados con los vistos en pacientes con LES¹⁶.

Encontramos:

Hipergamaglobulinemia: 30%

Factor reumatoideo: 30-50%

AA n a éstos Ag: más del 90%

DNA Topoisomerasa I (Scl-70)
DNA complejo histona
RNA Nucleolar

RNA Polimerasa I

PM-Scl

Scl-4

Scl-6

Ac anti mitocondrial: 8%

Ac anticardiolipina: 25%

Ac anticolágeno I: 86%

Ac anticolágeno IV: 44%

Complejos inmunes circulantes: 55%

C3d y C4d elevados: 47%

Ac asociados al centrómero DNA

Es posible que estos Ac específicos dañen la célula endotelial directa (Factor citotóxico) o indirectamente (Introducción de células citotóxicas o "Asesinas") y contribuyan a la irregularidad del metabolismo del fibroblasto.

Recientemente Alarcon-Segovia ha demostrado los efectos disregulatorios de los ANAs sobre el ciclo del linfocito T (LT) activado lo cual lo hace perder su función.

Podemos encontrar Ac anti colágeno I, III, IV, fibroblastos y células musculares lisas, aunque éstos fenómenos ocurran inconstantemente, lo que sugiere una actividad hiperérgica temporal.

Los complejos inmunes circulantes (CIC) se encuentran aumentados en el 50% de los casos, pero su elevación en la fase edematosa aguda señala su intervención en la inducción de la enfermedad. Estos CIC están en contacto directo con el endotelio y se hayan constituidos por IgM, complemento, y en algunos casos fibrina, en vasos renales y glomérulos, pero es dudosa su presencia en capilares cutáneos.

SISTEMA INMUNE CELULAR:

Su participación es evidente por la acumulación de LT y monocitos, en etapas tempranas de la enfermedad; además hay disfunción de monocitos, LT y células "asesinas" o "asesinas naturales".

Una permeabilidad alterada de los vasos puede permitir el paso de células mononucleares hacia el tejido, lo que da lugar a la formación de los infiltrados perivasculares vistos inicialmente.

INFILTRADOS CELULARES:

El infiltrado celular alrededor de los vasos, glándulas sudoríparas y nervios, en la dérmis o el tejido subcutáneo, consiste en LT ayudadores o monocitos. Estos infiltrados ocurren en la mitad de los sujetos y entre más corta la duración de la enfermedad, más grande la frecuencia del infiltrado celular.

El grado de infiltrado celular se correlaciona con la extensión y progresión del engrosamiento cutáneo.

Los linfocitos B (LB) rara vez son observados en los infiltrados y la mayoría de los LT vistos están activados.

ALTERACION LINFOCITICA:

Las células CD4 tienden a estar en número normal en la mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica, pero localmente hay un aumento en su función, lo cual estimularía la producción de factores solubles, liberados en lesiones inflamatorias cutáneas o sistémicas, lo que junto con mediadores liberados por monocitos o macrófagos puede regular la quimioatracción, mitosis y síntesis del colágeno por parte del fibroblasto.

Se ha observado que, en pacientes con esclerosis sistémica menor de 6 años de evolución, hay reducción del número porcentual de células CD8, lo que lleva a que la relación CD4/CD8 aumente. Se cree que el decremento de LT-CD8 puede ser debido a que disminuyan los LT "asesinas naturales" (y su actividad, ya que tienen pobre respuesta a la IL-2), porque éstas células expresan CD8 en su superficie.

Un aumento en la síntesis de Igs por mitógenos que estimulan al LB cocultivado con LT, también se ha reportado y se piensa que está actividad aumentada es debida al incremento de la actividad de los LT ayudadores.

Se reporta igualmente que la reacción leucocitaria mixta está disminuida como los LT circulantes.

ANORMALIDADES DE MONOCITOS:

Se ha encontrado que los monocitos de pacientes con esclerosis sistémica generalmente producen cantidades importantes de IL-1.

CITOCINAS Y LINFOCINAS:

La identificación de IL-1, IL-2, factor de necrosis tumoral (FNT) y linfotóxica séricas en la esclerosis, sugiere fuertemente la posibilidad de que una citocina o combinación de ellas, pueda ser la responsable del daño a la célula endotelial. Elevados niveles de IL-2 se encuentran en suero de pacientes y se correlacionan directamente con la progresión de la enfermedad, especialmente si hay fibrosis pulmonar. Se ha visto que las células CD4 producen cantidades significativas de IL-2 después del estímulo con colágeno I humano, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad¹⁷.

La producción de interferon gama (INF), por linfocitos de sangre periférica estimulados por IL-2, está disminuida.

El LT activado produce y libera TGF Beta, el cual a su vez tiene un efecto inhibitorio sobre el crecimiento del LT, lo que podría servir como una retroalimentación negativa del sistema inmune. Esta citocina puede jugar un papel en el daño vascular, ya que en cultivo inhibe rápidamente la proliferación de la célula endotelial, un efecto que persiste después de remover el TGF beta. También recluta y activa células inflamatorias, induce la expresión de IL-1 en ellas y facilita la liberación de otros mediadores proinflamatorios producidos por los monocitos: PDGF, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de necrosis tumoral (FNT). Finalmente el TGF beta es quimiotáctico para el fibroblasto y es la citocina más potente inductora de colágeno I, III y fibronectina e inhibe la célula endotelial *in vitro*, posiblemente por reducir el número de receptores de alta afinidad para el FGE¹⁹⁻²⁰.

IL-1:

La IL-1 aumenta los niveles de RNAm, colágeno I y III e induce la expresión de FDGP.

FNT:

Induce cambios morfológicos de la célula endotelial, aumenta la expresión de ICAM-1 e induce síntesis de IL-1 por la célula endotelial. La infusión intravenosa de éste factor produce daño endotelial severo.

TRASTORNO EN LA REGULACION DEL FIBROBLASTO:

Este es el paso final en la patogénesis de la esclerodermia, cuyos pacientes tienen alteraciones en la fisiología del fibroblasto tales como:

- Aumento en la producción de la matriz extracélular incluyendo colágenos, proteoglicanos y fibronectina en la piel y órganos internos. En la fase edematosa se encuentra aumento del colágeno III en la dérmis reticular y se invierte la relación colágeno III/I. Los niveles de colágeno elevado se identifican por la concentración elevada de RNAm procolágeno. En la etapa tardía, la relación es igual III/I. Se ha visto que existe una subpoblación de fibroblastos que expresan altos niveles de RNAm para colágeno tipo VI. Histológicamente se encuentra aumento de éste colágeno, el cual reemplaza al tejido subcutáneo y con estudios de microscopía electrónica se aprecia que el colágeno muestra una periodicidad de 64 nm pero el diámetro es menor de 20 nm cuando lo normal es de 90-110 nm.

- Buckinham et al. mostraron que los fibroblastos aislados de los estratos más bajos, sintetizan más colágeno que los de estratos superiores, lo que hace énfasis en la presencia de subpoblaciones en piel esclerodermatosa. Se ha visto que los fibroblastos dérmicos y subcutáneos adyacentes a vasos capilares contienen altas cantidades de MRNA-colágeno y procolágeno I en las etapas iniciales y tardías de la enfermedad, sugiriendo que la fibrosis se puede iniciar alrededor de los capilares.

- Se ha reportado aumento en la actividad de la polihidroxilasa y lisilhidroxilasa en pacientes con esclerosis sistémica, lo que se correlaciona con elevación en la producción de colágeno; la ocurrencia de una subnormal hidroxilación y/o glicosilación del colágeno podrían afectar la retroalimentación de la síntesis de colágeno, porque no opere bien el péptido N-terminal.

- La degradación del colágeno también está aumentada por los niveles altos en orina de hidroxiprolina e hidroxilisina y sorpresivamente la colagenasa está normal o disminuida.

Las bases moleculares del desarrollo de fibrosis serían así:

- Selección y acúmulo de diferentes subpoblaciones de fibroblastos por factores de crecimiento;

- Una actividad quimiotáctica que permite la invasión por fibroblastos del tejido lesionado y,

- La activación específica de la síntesis de colágeno. Entre los factores quimiotácticos tenemos el colágeno, FGDP, FGE, eicosanoides, fibronectina y C5a^{21,22,23}.

EL MASTOCITO Y ESCLEROSIS SISTEMICA:

El estímulo de los mastocitos dérmicos provoca la proliferación de células mesenquimales vecinas y activación de la célula endotelial. Bajo ciertas condiciones experimentales, mediadores del mastocito como la histamina, pueden incitar la síntesis de colágeno y la heparina puede estimular, estabilizar y potenciar los factores de crecimiento derivados de la célula endotelial y el FGF. Los mastocitos cutáneos están aumentados en la piel esclerodermatosa de pacientes con menos de 3 años de evolución; estos mastocitos son más activos y tienen una mayor secreción. Recientemente se descubrió, con estudios de doble inmunofluorescencia, que la piel aún no comprometida en pacientes con esclerodermia, tenía aumentado el número de mastocitos totales y degranulados. Estudios de la degranulación del mastocito reportan que su activación (estimada por el porcentaje de mastocitos degranulados) parece paralela al comportamiento clínico del engrosamiento cutáneo en la esclerosis sistémica. No es claro por que los mastocitos activados en esclerosis inducen acumulación o degradación del tejido conectivo o si es un inocente espectador activado por citocinas inespecíficas^{24,25}.

TEORIA UNIFICADORA

La actividad del mastocito, la célula endotelial y el fibroblasto está aumentada probablemente por la acción de células inmigrantes: LT, macrófagos y plaquetas. No conocemos que disparador rompe inicialmente la homeostasis. Es imperativo considerar que un evento perturbador temprano compromete la célula endotelial. Sabemos ahora que el tono vascular es parcialmente regulado por factores constrictores y relajadores de la célula endotelial, algunos de ellos derivados de la misma y que pueden actuar localmente sobre la musculatura lisa vascular. Los vasos con daño endotelial fallan en liberar relaxina y pueden mostrar una respuesta constrictiva paradójica; esta puede ser la explicación del fenómeno de Raynaud. Recientemente se conoció la Endotelina, péptido dependiente del endotelio, que juega un importante papel en la regulación del flujo sanguíneo del lecho microvascular; es vasoconstrictor en altas dosis. Existen receptores específicos para endotelina en las células del músculo liso; su activación produce influjo de iones de calcio, con la correspondiente vasoconstricción. Trabaja sinérgicamente con el FGE y TGF alfa.

El fenómeno vascular sería por factores del plasma o plaquetas que van a inducir la fibrosis. Además a esto se suman linfocinas y monocinas que estimulan o inhiben el movimiento del fibroblasto, crecimiento y síntesis de proteínas incluyendo colágeno y glicosaminoglicanos. Recordemos que las plaquetas producen TGF Beta, el cual sería responsable de la fibrosis. El daño de la célula endotelial puede causar su activación y la liberación de dicho factor que estimula al fibroblasto.

La activación y la injuria endotelial pueden contribuir al desarrollo de fibrosis por múltiples mecanismos: Hipoxia tisular, inducción de síntesis de factores de crecimiento por la célula endotelial, aumento de la permeabilidad vascular que permite acceso de factores de crecimiento y proteínas celulares al intersticio²⁶.

El LT que se encuentra activado produce IL-3 e IL-4 que van a activar al mastocito para que participe en la patogénesis de la esclerodermia. (Cuadro N°2).

SUMMARY

A review was made about factors involved in the pathogenesis of Systemic Sclerosis. Three physiopathogenic events are reviewed: vascular alterations, abnormal immune response, and disturbances in connective tissue methabolic regulation.

The changes found in capilars and arteriols in multiple tissues suggest that vascular alterations are a primary change of the pathogenesis. This vascular phenomenon could induce fibrosis. To the later there is an aggregation of lymphokines and monokines that stimulate o inhibit fibroblast movement and collagenous and glycosaminoglycanes synthesis.

Finally the mastocyte is also involved. It is activated by IL-3 and IL-4 and produce mesenchymal celular proliferation and activation of the endotelial cell.

(Key words: Sclerosis, endotelial cell, fibroblast.)

CUADRO No. 1 ETIOLOGIA	
Genética	HLA-I HLA-B8 HLA-DR3 HLA-DR5
Agentes ocupacionales	Cloruro de Vinilo Carbón de Hulla Tolueno y Benceno Tricloroetileno Pesticidas
Agentes latrogénicos	Silicona Bleomicina-cis-platino Pentazocina Ethosuximida
Drogas no prescritas	Cocaína

BIBLIOGRAFIA

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis. *Rheumatol* 1988; 15(2): 202-205.
2. Steen VP and Medsger TA. Epidemiology and Natural History of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990; 16(1): 1-10.
3. Wolff DJ, Needleman BW, Wasserman SS et al. Spontaneous and Clastogen Induced Chromosomal Breakage in Scleroderma. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 837-840.
4. Fishman SJ, Russo GG. The Toxic Pseudosclerodermas *Int J Dermatol* 1991; 30(12): 837-842.
5. Rustin MH, Bull HA, Ziegler V et al. Silica-associated Systemic Sclerosis is Clinically, Serologically, and Immunological indistinguishable from Idiopathic Systemic Sclerosis *Br J Dermatol* 1990; 123(6): 725-734.
6. Hausteil UF, Herrmann K, Bohme HJ. Pathogenesis of progressive Systemic Sclerosis. *Int J Dermatol* 1986; 25(5): 286-293.
7. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990; 16(1): 75-91.
8. Studer A, Hunziker T, Lutolf O et al. Quantitative Nailfold Capillary Microscopy in Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus and Localized Systemic Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(6 Pt 1): 941-945.
9. Kallenberg CG. Early Detection of Connective Tissue Disease in Patients with Raynaud's Phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1): 11-30.
10. Krieg T, Meurer M. Systemic Scleroderma. Clinical and Pathophysiological Aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(3): 457-481.
11. Kahaleh MB. Vascular Disease in Scleroderma Endothelial T Lymphocyte-Fibroblast Interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1): 53-73.

12. Penning C, Cunningham J, French MA et al. Antibody dependent Cellular Cytotoxicity of Human Vascular Endothelium in Systemic Sclerosis. Clin Exp Immunol 1984; 53(3): 548-556.
 13. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P et al. Studies of the Microvascular endothelium in Uninvolved Skin of Patients with Systemic Sclerosis: Direct Evidence for a Generalized Microangiopathy. Br J Dermatol 1992; 126(6): 561-568.
 14. Gonzalez-Amaro R, Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Natural Killer Cell Activity in the Systemic Connective Tissue Disease. J Rheumatol 1988; 15(8): 1223-1228.
 15. Lima J, Fonollosa V, Fernandez-Cortijo J et al. Platelet Activation, Endothelial Cell Dysfunction in the Absence of Anticardiolipin Antibodies in Systemic Sclerosis. J Rheumatol 1991; 18(12): 1833-1836.
 16. Postlethwaite AE. Early Immune Events in Scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16(1): 125-131.
 17. Hawrylko E, Spertus A, Mele CA et al. Increased IL-2 Production in Response to Human Type I Collagen Stimulation in Patients with Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum 1991; 34(5): 580-587.

18. Gruschwitz M, Muller PU, Sepp N et al. Transcription and Expression of TGF-β in the Skin of Progressive Systemic Sclerosis. A Mediator of Fibrosis? J Invest Dermatol 1990; 94(2): 197-203.
 19. Smith EA, LeRoy EC. A Possible Role for TGF-β in Systemic Sclerosis. J Invest Dermatol (Suppl) 1990; 95(6): 125s-127s.
 20. Vouri T, Kahari VM, Black C et al. Expression of Osteonectin, Decorin, TGF-β1 Genes in Fibroblasts Cultured from Patients with Systemic Sclerosis and Morphea. J Rheumatol 1991; 18(2): 247-251.
 21. Perlish JS, Lemlich G, Fleischmajer R. Identification of Collagen Fibrils in Scleroderma Skin. J Invest Dermatol 1988; 90(1): 48-54.
 22. Veli-Mati K, Sandberg M. Identification of Fibroblast Response for Increased Collagen Production in Localized Scleroderma by in situ Hybridization. J Invest Dermatol. 1991; 664-670.
 23. Frances C, Branchet MC, Bletry O et al. Skin Collagen from Scleroderma Patients Before and After Cyclosporin A Treatment. Clin Exp Dermatol 1988; 13(1): 1-3.
 24. Claman HN. Mast Cell Change in a Case of Rapidly Progressive Scleroderma-ultrastructural Analysis. J Invest Dermatol. 1989; 92(2): 290-295.

Cuadro No. 2

ESQUEMA DE LA PATOGENESIS

