

NUEVOS ASPECTOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

JULIETA GENTILETTI*

Fellow, Department of Rheumatology, Thomas Jefferson University; Philadelphia, EUA.

Resumen

La Esclerosis Sistémica (ES) o Esclerodermia es un trastorno generalizado del tejido conectivo caracterizado por fibrosis cutánea, enfermedad oclusiva de los pequeños vasos, alteraciones proliferativas en las pequeñas arterias y compromiso de órganos internos. Esta enfermedad se acompaña de: 1) un trastorno del sistema inmune que se manifiesta principalmente por la producción de autoanticuerpos circulantes, infiltrado celular de tipo linfocitario, estimulación de citoquinas como la interleuquina 4, y factores de crecimiento como el factor de transformación de crecimiento β 1 y el factor de crecimiento del tejido conectivo, y presencia de células microquiméricas; 2) alteraciones endoteliales cuyas manifestaciones son fenómeno de Raynaud, apoptosis, alteraciones en el tono vascular y disminución del flujo capilar; y 3) trastornos en los fibroblastos, que se ponen de manifiesto por la típica fibrosis cutánea y en órganos internos como resultado de un aumento de la síntesis y depósito de proteínas de la matriz extracelular.

Palabras clave: esclerosis sistémica; esclerodermia; patogenia.

NEW ASPECTS OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATHOGENESIS

Summary

Systemic Sclerosis or Scleroderma is a generalized disorder of the connective tissue characterized by cutaneous fibrosis, structural alterations of the small arteries and macrovasculature, and visceral fibrosis. This disease is characterized by: 1) abnormalities in the immune system, such as autoantibody production, T-cell infiltrates, stimulation of different cytokines such as Interleukin 4 and growth factors including Transforming Growth Factor β 1 and Connective Tissue Growth Factor, and the presence of microchimeric cells; 2) endothelial abnormalities characterized by Raynaud's phenomenon, apoptosis, abnormalities in the vascular tone and capillary dropout; and 3) fibroblast dysfunction, manifested as fibrosis of the skin and internal organs as the result of increased synthesis and deposition of extracellular matrix proteins.

Key words: Systemic Sclerosis; Scleroderma; Pathogenesis.

* Dirección postal: 9 de julio 1215, 4º piso, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: julieta_gentiletti@yahoo.com

La Esclerosis Sistémica (ES), también llamada Esclerodermia, es un trastorno generalizado del tejido conectivo caracterizado por fibrosis cutánea, enfermedad oclusiva de los pequeños vasos, alteraciones proliferativas de las pequeñas arterias y compromiso de órganos internos.^{1,2}

Puede ser definida como una enfermedad tripartita en la cual hay un trastorno del sistema inmune que se manifiesta principalmente por la producción de autoanticuerpos circulantes y alteraciones en el endotelio, con apoptosis y cambios en el tono vascular y disminución del flujo capilar, lo que causa fenómeno de Raynaud; además hay trastornos en los fibroblastos, que llevan a fibrosis cutánea y en órganos internos como resultado de un aumento de la síntesis y depósito de proteínas de la matriz extracelular. Todos estos trastornos le dan a la ES un fenotipo heterogéneo, caracterizado principalmente por fibrosis.³⁻⁷

Sus formas clínicas varían desde compromiso cutáneo limitado con alteraciones sistémicas mínimas (Esclerosis Sistémica Cutánea Limitada), hasta formas con compromiso difuso de la piel y enfermedad severa de órganos internos (Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa) y ocasionalmente un curso fulminante (Esclerosis Sistémica Fulminante).^{8,9}

Los factores genéticos parecen jugar un rol en las alteraciones de estos componentes afectando la susceptibilidad del huésped a la enfermedad o modificando la presentación clínica y el daño orgánico.³

A pesar de que hay varias opciones para el tratamiento sintomático del paciente con ES, hasta la fecha no se conoce ningún tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.¹

Definición y Clasificación

A continuación se enumeran los criterios de clasificación propuestos por el *American College of Rheumatology* (ACR):

Criterio Mayor:

Esclerodermia proximal en las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas

Criterios Menores (tiene que haber uno o más de los mismos):

Esclerodactilia

Lesiones puntiformes digitales

Fibrosis pulmonar bibasal

El diagnóstico se hace con la presencia de un criterio mayor o con la presencia de dos criterios menores. Estos criterios no incluyen a los pacientes con ES localizada.^{2, 10}

Clasificación de esclerodermia

Esclerosis Sistémica:

Difusa: Presencia de fibrosis cutánea en tronco, cara y extremidades superiores e inferiores con compromiso sistémico y una mayor incidencia de anticuerpos anti-topoisomerasa-1 (Scl70).

Localizada: Presencia de fibrosis cutánea limitada a manos, cara, cuello, antebrazos, pies. También llamada Síndrome CREST (Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Esofagitis, Esclerodactilia y Telangiectasias). Alta incidencia de anticuerpos anti-centrómero.¹⁰

Incidencia y Epidemiología

Es predominante en las mujeres con un cociente mujer/hombre que varía de 3:1 a 8:1, siendo mayor en la edad fértil. El pico de presentación varía: está en los 45-54 años en mujeres de raza blanca y en los 35-44 años en las de raza negra. Es rara en niños y hombres menores de 30 años.²

Patogenia

La patogenia de la ES es extremadamente compleja. Hasta el momento no hay ninguna hipótesis que explique todos los aspectos de la misma. En las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad entran en juego alteraciones de tres líneas celulares: 1) los fibroblastos, que inducen fibrosis cutánea y visceral, 2) las células endoteliales, que llevan a la obliteración de pequeñas arterias y arteriolas, y 3) las células del sistema inmune, en particular linfocitos T –los cuales producen un infiltrado celular, estimulación de citoquinas y factores de crecimiento–, y linfocitos B, que inducen la producción de autoanticuerpos. Hasta la fecha se desconoce cuál de estas alteraciones es la más importante o cómo se interrelacionan para causar el proceso fibrótico de la enfermedad.¹¹

Factores genéticos

La contribución de los factores genéticos en el desarrollo y expresión de la enfermedad está basada en la observación de grupos familiares con la enfermedad, la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes y autoanticuerpos en los familiares de pacientes con esclerodermia, mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en hermanos gemelos, diferencias en la prevalencia y las manifestaciones clínicas en diversos grupos étnicos, el aumento de la prevalencia de ciertos alelos HLA y MHC entre pacientes de distinta raza y entre pacientes con distintos subgrupos de la enfermedad o con diferentes patrones de autoanticuerpos, y detección de una prevalencia aumentada de algunos de los polimorfismos genéticos como fibrilarina 1, gene de fibronectina, interleukina 4 (IL4), factores de necrosis tumoral (TNF α y TNF β).^{2, 12, 13}

La expresión de la enfermedad también parece ser diferente entre las distintas razas. Los pacientes de raza negra tienen más predisposición por los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 y mayor compromiso visceral, incluyendo una mayor frecuencia de fibrosis pulmonar. Por el contrario los pacientes de raza blanca tienen mayor frecuencia de anticuerpos anticentrómero, y de enfermedad limitada con menos complicaciones sistémicas.¹⁴

Infecciones

Uno de los mecanismos postulados como inductor de enfermedades autoinmunes es el mimetismo molecular. Este concepto propone que se generan anticuerpos contra antígenos propios, porque éstos contienen epítopos que comparten similitudes estructurales con proteínas bacterianas o virales. Entonces este agente infeccioso induciría una enfermedad autoinmune en un paciente predispuesto genéticamente.^{3, 11, 15} Algunos de los agentes infecciosos implicados en su patogenia son retrovirus, parvovirus B19, herpesvirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (EBV).¹⁶⁻¹⁸

Factores ambientales

Hay una gran variedad de productos químicos asociados con Esclerodermia, entre ellos el sílice, solventes orgánicos como tricloroetileno, tolueno, benceno, y cloruro de vinilo.² Los agentes químicos pueden jugar un rol importante en el desarrollo de SSc sobre todo en los pacientes predispuestos genéticamente. El rol de estos agentes en la patogenia de la enfermedad aún no se conoce.^{2, 3, 19}

Microquimerismo

Es una hipótesis relativamente nueva sobre la causa de la ES. Sugiere que durante los embarazos, células alógenas –tanto fetales como maternas– atraviesan la placenta de forma bidireccional y persisten en la circulación y tejidos de la madre y el hijo, como resultado de una compatibilidad HLA II (DRB1) entre la madre y el feto. Estas células extrañas se pueden activar por un evento secundario y así provocar una reacción injerto- contra huésped, que se manifestaría como ES.²⁰⁻²² Esta hipótesis está basada en las similitudes clínicas, histopatológicas y serológicas entre ES y la enfermedad injerto-contra-huésped, incluyendo los compromisos esofágicos, pulmonares y cutáneos, el infiltrado linfocitario, la fibrosis de los órganos afectados y la producción de autoanticuerpos.¹¹

Las células T microquiméricas de origen fetal se encontraron en una mujer 27 años después del embarazo, y se ha demostrado que son más comunes en las mujeres con SSc que en mujeres sanas.²³ El rol patogéni-

co de estas células es desconocido, pero estas células microquiméricas también se encontraron en los infiltrados celulares en biopsias cutáneas de pacientes con SSc.²⁰ Las células microquiméricas de origen materno también se encontraron en la circulación de los hijos. Estos hallazgos pueden explicar la presencia de la enfermedad en hombres y en mujeres núlparas.²⁴

Alteraciones del sistema inmune

Una de las manifestaciones más comunes de ES es la presencia de autoanticuerpos específicos. Más del 90% de los pacientes tienen estos autoanticuerpos en suero.²⁵

Los anticuerpos anticentrómero se encuentran en 80-90% de los pacientes con la forma limitada de ES, y sólo en un 10% de los que tienen la forma difusa. La presencia de estos autoanticuerpos generalmente indica un mejor pronóstico de la enfermedad y están asociados con manifestaciones cutáneas y cardiopulmonares.²⁵ Los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 (Scl70) se encuentran en 30-40% de los pacientes con la forma difusa de la enfermedad. Se los ha asociado con la presencia de fibrosis pulmonar intersticial.²⁵

Otros de los autoanticuerpos que se encuentran en estos pacientes son anti-RNA polimerasas I y III, sobre todo en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y gran compromiso de órganos internos. También se han descrito anticuerpos anti-fibrilarina, que se encuentran en la forma difusa de la enfermedad, y anti-PM-Scl, que aparecen en los pacientes que agregan una miopatía inflamatoria.¹¹

A pesar de que los autoanticuerpos son una manifestación común de la enfermedad, no están relacionados directamente con las manifestaciones clínicas de la misma. Sin embargo, debido a su alta frecuencia y especificidad para ciertos subgrupos, son muy útiles para establecer el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.²⁵

Rol del factor de transformación del crecimiento (TGFβ1), y del factor de crecimiento del tejido conectivo

Hasta el presente no se sabe si la producción exagerada de tejido conectivo por los fibroblastos se produce como respuesta a un daño, como consecuencia de una regulación anormal de procesos fisiológicos, o si la causa primaria es una alteración en la regulación de la expresión de genes relevantes de proteínas de la matriz extracelular.¹¹ Se ha postulado que ciertas citoquinas y factores de crecimiento, liberados por las células inflamatorias que infiltran los tejidos, podrían inducir alteraciones en la regulación de la expresión de genes de la matriz extracelular. En los pacientes con ES se han demostrado numerosas alteraciones en la expresión de citoquinas y factores de crecimiento con efectos potentes en la síntesis de colágeno, las

funciones de las células endoteliales y las respuestas de los linfocitos T.²⁶ Uno de los factores que parece tener un rol crucial en la fibrosis que acompaña a la ES es el TGF- β . Este factor de crecimiento juega un papel muy importante en el desarrollo embrionario, las respuestas inmunes y la regulación de la reparación del tejido luego de una lesión.²⁷ Uno de los efectos más importantes del TGF- β es la estimulación de la síntesis de la matriz extracelular mediante la estimulación de la producción de varios tipos de colágenos y otras proteínas de la matriz, incluyendo la fibronectina.²⁸ Pequeñas cantidades de TGF- β parecen sensibilizar a los fibroblastos y mantenerlos activados permanentemente, mediante un *feedback* positivo que causa una mayor producción de TGF- β y así mayor fibrosis. Los fibroblastos en la ES parecen expresar niveles aumentados de los receptores del TGF- β en su superficie. Esto podría ser la causa del aumento de la señal del TGF- β y de la producción aumentada de colágeno por parte de los fibroblastos.²⁹ Además de los efectos estimulantes en la síntesis de matriz extracelular, el TGF- β también disminuye la producción de metaloproteinasas que degradan el colágeno y estimula la producción de inhibidores de las proteasas, como las metaloproteinasas-1, que previenen la ruptura de la matriz extracelular.³⁰

El factor de crecimiento del tejido conectivo también parece jugar un papel muy importante en el desarrollo de fibrosis.³¹ Participa en la angiogénesis, el desarrollo axial del sistema musculoesquelético, la organización estructural del tejido conectivo y la implantación embrionaria. El TGF- β estimula la síntesis del factor de crecimiento del tejido conectivo en los fibroblastos, células vasculares del músculo liso y células endoteliales. El factor de crecimiento del tejido conectivo también parece estar comprometido en un *loop* autocrino que estimula su propia producción y así mantiene un ciclo continuo y prolongado de excesiva fibrosis. Los estudios de investigación en el rol de este factor de crecimiento recién están apareciendo; parecería que este factor juega un papel muy importante en la patogenia de ES.¹¹

Células endoteliales

Las alteraciones en la función vascular son una manifestación muy precoz de la ES, y podrían representar el factor desencadenante en la patogenia de la misma.³² Las alteraciones severas de los pequeños vasos de la piel y los órganos internos, incluyendo fibrosis e infiltrados perivasculares con células T activadas, están casi siempre presentes en esta enfermedad.¹¹

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más comunes y universales de la ES están relacionadas con el engrosamiento progresivo y la fibrosis de la piel.³³ La piel afectada está indu-

rada y adherida al tejido subcutáneo, con atrofia de los folículos pilosos y glándulas sebáceas. La piel de la cara y manos es la más frecuentemente comprometida; a medida que la enfermedad progresa los cambios fibróticos se extienden y pueden tomar el cuerpo entero. En muchos casos el compromiso cutáneo sólo abarca los dedos y el dorso de las manos y pies (acroesclerosis), y la progresión del proceso es relativamente lenta. Ésta es la forma de enfermedad que previamente fue llamada síndrome CREST.³⁴ Otras manifestaciones cutáneas son úlceras en los dedos, cambios pigmentarios, calcinosis en la punta de los dedos y tejido periarticular, edema indoloro de dedos y manos.^{1,11} El fenómeno de Raynaud es una de las primeras manifestaciones, presentándose en más del 70% de los pacientes.^{1,35} Los pacientes se quejan de intolerancia al frío. Hay vasoconstricción periférica que se manifiesta por palidez seguida de cianosis. Se puede acompañar de parestesias y adormecimiento. Con el retorno del flujo sanguíneo se reactiva el eritema. Algunos casos presentan necrosis isquémica cuando hay compromiso de grandes vasos.¹¹

Los síntomas musculoesqueléticos varían desde poliartalgias a artritis franca, acompañadas de rigidez matinal.^{1,36} Raramente se encuentra sinovitis con líquido intraarticular moderadamente inflamatorio. En estadios avanzados de la enfermedad el engrosamiento y fibrosis de los tejidos periarticulares llevan a flexión por contractura y reabsorción de las interfalángicas distales. Otras manifestaciones son debilidad muscular tanto proximal como distal; en algunos pacientes hay evidencia de miopatía inflamatoria o dolor no inflamatorio producido por infiltración del músculo con tejido fibroso.^{10, 37, 38}

El sistema digestivo es uno de los más comúnmente comprometidos.³⁹ Los síntomas esofágicos incluyen reflujo gatroesofágico, ardor retroesternal, y disfagia selectiva a sólidos; estos síntomas se producen porque hay una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, y alteraciones en la motilidad del tercio inferior del esófago que llevan a dilatación y atonía del mismo. En los casos severos la esofagitis crónica puede llevar a un esófago de Barrett.

Otros síntomas gastrointestinales son distensión abdominal, flatulencia, náuseas, dolor, diarreas, malabsorción y pérdida de peso, todo ello como consecuencia del enlentecimiento del vaciado gástrico, compromiso del intestino delgado y sobrecrecimiento bacteriano.¹¹

El compromiso pulmonar es uno de los más graves porque no hay un tratamiento efectivo; lleva a insuficiencia respiratoria severa y muerte.⁴⁰ Los síntomas son taquipnea y disnea secundaria a fibrosis o hipertensión pulmonar. Muchos pacientes son asintomáticos a pesar de tener compromiso del parénquima pulmonar. En muchos casos puede haber muerte por hipertensión pulmonar fulminante.⁴¹

El compromiso cardíaco no es tan común. Se puede manifestar como arritmias, dolor de pecho, o bloqueos de distinto grado. Como resultado de la fibrosis del miocardio puede haber una miocardiopatía con insuficiencia ventricular izquierda o biventricular. Estas alteraciones ocurren sólo en los pacientes con ES difusa. Los pacientes con hipertensión pulmonar pueden desarrollar un *cor pulmonale*. El compromiso pericárdico generalmente es asintomático; se lo encuentra por ecocardiografía o en aproximadamente la mitad de las biopsias de los pacientes con ES.¹¹

El compromiso renal se conoce como “crisis renal”, y hasta hace muy poco era el trastorno visceral más grave. Se caracteriza por una presentación aguda de hipertensión renal maligna y rápida progresión a insuficiencia renal.⁴² Los síntomas premonitorios son cefalea severa, síntomas visuales propios de la retinopatía hipertensiva, mareos, isquemia miocárdica, infarto agudo de

miocardio, o insuficiencia cardíaca izquierda. El cuadro es reversible con tratamiento rápido.¹¹

Otras manifestaciones clínicas son hipotiroidismo, impotencia sexual, Síndrome Seco que se manifiesta por queratoconjuntivitis *sicca*, y xeroftalmia, y es causado por fibrosis e infiltración linfocitaria de las glándulas salivales y lagrimales.⁴³⁻⁴⁵

En los últimos años el concepto de la patogenia de la ES ha evolucionado desde la simple producción aumentada de colágeno hasta el estado actual, en el cual es posible postular distintos procesos complejos durante las fases iniciales. Estos nuevos aspectos podrían llevar al desarrollo de otras opciones terapéuticas para esta enfermedad.

(Recibido: febrero de 2005. Aceptado: marzo de 2005)

REFERENCIAS

1. Seibold J: *Scleroderma*. En: “Kelley Textbook of Rheumatology”, 7th Edition. Elsevier Saunders; Philadelphia, 2005. Vol II, pp 1279-308.
2. Valentini G, Black CM: *Systemic sclerosis. Best practice and research*. Clin Rheumatol 16:807-16, 2002.
3. Filemon K: *Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment)*. Rheum Dis Clin North Am 29:211-37, 2003.
4. Arnett FC: *HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis)*. Int Rev Immunol 12:107-28, 1995.
5. Kahaleh MB: *The role of vascular endothelium in fibroblast activation and tissue fibrosis, particularly in scleroderma (systemic sclerosis) and pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy)*. Clin Exp Rheumatol 10:51-6, 1992.
6. Mauch C, Eckes B, Hunzelmann N, y col: *Control of fibrosis in systemic scleroderma*. J Invest Dermatol 100:92S-96S, 1993.
7. Varga J, Bashey RI: *Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis*. Int Rev Immunol 12:187-99, 1995.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, y col: *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol 15:202-5, 1998.
9. Lally EV, Jimenez SA, Kaplan SR: *Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients*. Sem Arthritis Rheum 18:1-13, 1988.
10. Collier D: *Systemic sclerosis*. En: “Rheumatology Secrets”, 2nd Edition. Sterling West; Philadelphia, 2002. Pp 151-60.
11. Jimenez SA, Derk CT: *Following the molecular pathways towards an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis*. Ann Intern Med 140:37-50, 2004.
12. Silman AJ, Black CM, Welsh K: *Epidemiology, demographic, genetics*. En: “Systemic Sclerosis”. Clemens PJ, Furst DE (eds). Williams & Wilkins; Baltimore, 1996. Pp 23-49.
13. Johnson RW, Tew MB, Arnett FC: *The genetics of systemic sclerosis*. Curr Rheumatol Rep 4:99-107, 2002.
14. Reville JD: *Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations*. Curr Rheumatol Rep 5:160-7, 2003.
15. Baum H, Davies H, Peakman M: *Molecular mimicry in the MHC: hidden clues to autoimmunity*. Immunol Today 17:64-70, 1996.
16. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, y col: *Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients*. Clin Exper Rheumatol 17:718-20, 1999.
17. Lunardi C, Bason C, Navone R, y col: *Systemic*

- sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells.* Nature Medicine 6:1183-6, 2000.
18. Hamamdzc D, Kasman L, LeRoy C: *Role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis.* Curr Opin Rheumatol 14:694-8, 2002.
 19. Rustin MH, Bull HA, Ziegler V, y col: *Silica-associated systemic sclerosis is clinically, serologically and immunologically indistinguishable from idiopathic systemic sclerosis.* Brit J Dermatol 123:725-34, 1990.
 20. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA: *Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis.* N Engl J Med 338:1186-91, 1998.
 21. Artlett CM: *Microchimerism and scleroderma: an update.* Curr Rheumatol Rep 5:154-9, 2003.
 22. Nelson JL: *Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases.* Curr Rheumatol Rep 3:222-9, 2001.
 23. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA: *Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens.* Arthritis Rheum 43:1062-7, 2000.
 24. Burastero SE, Galbiati S, Vasallo A, y col: *Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women: an immunologic basis for its amplification in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum 48:1109-16, 2003.
 25. Ho KT, Reveille JD: *The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma.* Arthritis Res Ther 5:80-93, 2003.
 26. White B: *Immunopathogenesis of systemic sclerosis.* Rheum Dis Clin North Am 22:250-3, 1996.
 27. Roberts AB: *Molecular and cell biology of TGF-beta.* Miner Electrolyte Metab 24:111-9, 1998.
 28. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA: *Transforming growth factor beta (TGF-?) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts.* Biochem J 247:597-60, 1987.
 29. Ihn H, Yamane K, Kubo M, y col: *Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors.* Arthritis Rheum 44:474-80, 2001.
 30. Postlethwaite AE: *Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis.* Int Rev Immunol 12:247-58, 1995.
 31. Leask A, Holmes A, Abraham DJ: *Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis.* Curr Rheumatol Rep 4:136-42, 2002.
 32. Campbell PM, LeRoy EC: *Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis.* Sem Arthritis Rheum 4:351-68, 1975.
 33. Rodnan GP: *Progressive systemic sclerosis: clinical features and pathogenesis of cutaneous involvement (scleroderma).* Clin Rheum Dis 5:49-79, 1979.
 34. Fritzler MJ, Kinsella TD: *The CREST syndrome: a distinct serologic entity with centromere antibodies.* Am J Med 69:520-6, 1980.
 35. Block JA, Sequeira W: *Raynaud's phenomenon.* Lancet 357:2042-8, 2001.
 36. Pope JE: *Musculoskeletal involvement in scleroderma.* Rheum Dis Clin North Am 29:391-408, 2003.
 37. Clements PJ, Furst DE, Champion DS, y col: *Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations.* Arthritis Rheum 21:62-71, 1978.
 38. Medsger TA, Rodnan GP, Moosy J, y col: *Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma).* Arthritis Rheum 11:554-68, 1988.
 39. Rose S, Young MA, Reynolds JC: *Gastrointestinal manifestations of scleroderma.* Gastroenterol Clin North Am 27:563-94, 1998.
 40. Co HT, Block JA, Sequeira W: *Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy.* Am J Ther 7:321-4, 2000.
 41. Coghlan JG, Mukerjee D: *The heart and pulmonary vasculature in scleroderma: clinical features and pathobiology.* Curr Opin Rheumatol 13:495-9, 2001.
 42. Steen VD: *Scleroderma renal crisis.* Rheum Dis Clin North Am 29:315-33, 2003.
 43. Gordon MB, Klein I, Dekker A, y col: *Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism.*
 44. Lally EV, Jimenez SA: *Impotence in progressively systemic sclerosis.* Ann Intern Med 95:150-3, 1981.
 45. Cipoletti JF, Buckingham RB, Barnes EL, y col: *Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis.* Ann Intern Med 87:535-41, 1977.