

La sclerodermia (prima parte)

GIORGIO BARTOLOZZI

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La **sclerodermia** fa parte delle **malattie reumatologiche**, insieme all'artrite reumatoide, al lupus eritematoso sistemico, alla dermatomiosite e a tante altre. E' relativamente rara in età pediatrica, nella quale predomina la forma limitata alla cute. La malattia presenta spesso notevoli difficoltà diagnostiche, anche perché è poco conosciuta nei suoi aspetti fondamentali.

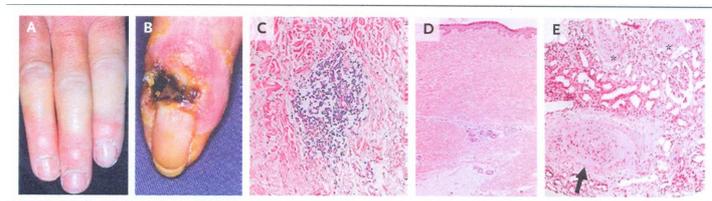
Di recente sul *NEJM* ne è comparsa una revisione completa, eseguita da due autori Italiani (dell'Università di Ancona il primo e dell'Università di Napoli il secondo), e da un autore tedesco dell'Università di Colonia, (Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Sclerodermia. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003) : un clinico medico, un ricercatore e un dermatologo, a testimonianza dei diversi aspetti della malattia e della sua multidisciplinarietà. Penso possa essere utile percorrere insieme i vari aspetti della malattia, con riferimento particolare ai meccanismi che ne sono alla base.

La sclerodermia ("scleroderma" per gli anglosassoni) è una malattia complessa, caratterizzata da **3 componenti essenziali**:

1. Estesa fibrosi
2. Alterazioni vascolari
3. Autoanticorpi verso numerosi antigeni cellulari (vedi [Figura 1](#) e Figura 2).

Figura 1. Segni clinici e aspetti istologici in pazienti con sclerodermia

Nella figura A si nota l'ipercheratosi delle pieghe ungueali di un paziente in fase edematosa di una sclerodermia cutanea limitata. La figura B mostra un'ulcerazione sulla punta di un dito in un paziente con una limitata sclerodermia cutanea. La figura C mostra un'infiltrato linfo-istiocitario intorno a un vaso sanguigno in un frammento di cute (colorazione ematossilina eosina). Nella figura D una biopsia cutanea di un paziente, con una forma diffusa iniziale di sclerodermia, mostra un'intensa deposizione di matrice collagena nel derma, che si estende fino al grasso sottocutaneo (colorazione ematossilina eosina). La figura E mostra un ispessimento dell'intima e della media di un'arteria interlobare (freccia) e di due arterie arcuate (asterisco) nel rene di un paziente con sclerodermia. Il glomerulo è parzialmente collassato e l'epitelio tubulare è atrofico. E' presente fibrosi con infiltrazione di cellule mononucleate nell'interstizio (colorazione ematossilina eosina).



Nella sclerodermia sono riconosciuti due fondamentali sottogruppi:

- **Sclerodermia cutanea limitata**, nella quale la fibrosi è limitata essenzialmente alle mani, alle braccia e alla faccia; il fenomeno di Raynaud è presente da molti anni, prima della fibrosi; è frequente un'ipertensione polmonare e si ritrovano anticorpi anticentromero nel 50-90% dei pazienti;
- **Sclerodermia cutanea diffusa**, un'affezione rapidamente progressiva che colpisce larghe aree della cute e comprende uno o più organi interni.

Gli Autori pensano che l'acronimo CREST (calcinosi + Reynaud fenomeno + esofagea alterata motilità + sclerodattilia + teleangectasia) sia da abbandonare, perché non indica il complesso dell'interessamento cutaneo e degli organi interni: rare volte i pazienti con sclerodermia non hanno interessamento cutaneo.

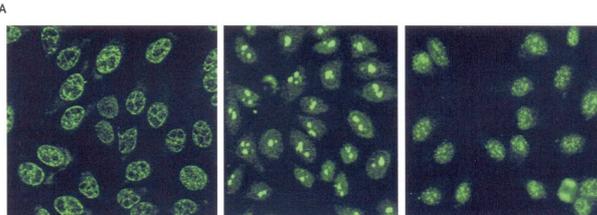
A volte è presente una sindrome da sovrapposizione di sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite e sindrome di Sjogren.

Nessuna delle classificazioni proposte riflette a sufficienza l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche della sclerodermia.

E' questa la ragione principale delle riconosciute difficoltà diagnostiche, e della multidisciplinarietà.

Figura 2. Autoanticorpi nella sclerodermia

A.



B.

Autoanticorpi classici	Aspetti clinici	Nuovi autoanticorpi	Ruolo
Anti-topoisomerasi I	Sclerodermia cutanea diffusa	Cellula endoteliale	Induce apoptosi delle cellule endoteliali
Proteine anticentromero	Sclerodermia cutanea limitata	Anti-FBN 1	Attivazione dei fibroblasti umani normali
Polimerasi anti-RNA I/II	Sclerodermia cutanea diffusa, interessamento renale	Anti-MMP 1 e 3	Previene la degradazione delle proteine ECM
Antipolmiosite, sclerosi	Poliomiosite, calcinosi	Anti-PDGFR	Stimola i fibroblasti umani normali, attraverso Ha-Ras-ERK 1/2-ROS
Antifibrillarina (U3RNP)	Sclerodermia cutanea diffusa, interessamento degli organi interni	Anti-Nag-2	Induce apoptosi delle cellule endoteliali
Anti-Th/To	Sclerodermia cutanea limitata, fibrosi polmonare		

La [figura 2 \(parte A\)](#) a sinistra mostra la colorazione degli anticorpi antinucleo. Questo quadro di colorazione nucleare punteggiata si ritrova nel 30% dei pazienti con sclerodermia diffusa e suggerisce la presenza di anticorpi anti-topoisomerasi I. La colorazione omogenea del nucleo si ritrova nella figura al centro nel 25-50% dei pazienti con sindrome sovrapposta miosite-sclerodermia. Una colorazione omogenea che interessi il nucleolo (non presente nelle figure) si ritrova in modo specifico nella sclerodermia diffusa (5% dei pazienti). Gli antigeni nucleolari sono l'RNA polimerasi, la fibrillina, Th/TO o pm-scl. Il quadro di colorazione anticorpo-anticentromero (parte destra) può essere associato a ipertensione polmonare: 70-95% dei pazienti con sclerodermia cutanea limitata. Gli antigeni sono proteine cinetocore delle regioni dei centromeri dei cromosomi. La [parte B](#) della Figura 2 mostra gli autoanticorpi classici e scoperti da poco della

sclerodermia. ECM indica la matrice proteica extracellulare. ERK ½ indica la chinasi 1, regolatrice del segnale extracellulare: FBN-1 indica la fibrillina 1. MMP 1 e 3 della matrice sono delle metalloproteinasi 1 e 3. Nag-2 indica il gene attivato dai farmaci non-steroidi anti-infiammatori. PDGFR indica il recettore del fattore di crescita delle piastrine; ROS = specie reattive all'ossigeno.

La sclerodermia può portare a gravi disfunzioni e ad insufficienze di quasi tutti gli organi interni. Esiste comunque una grande eterogeneità, come si vede nella [Tabella 1](#). L'interessamento dei visceri è il fattore principale nel determinare la prognosi. I reni, l'esofago, il cuore e i polmoni sono i più colpiti. L'interessamento renale può essere controllato con l'uso degli inibitori dell'enzima convertente. La disfunzione esofagea, fortemente debilitante, è la complicazione viscerale più comune e l'interessamento polmonare è la causa principale di morte. I meccanismi che stanno alla base dell'interessamento viscerale non sono chiari, nonostante i progressi ottenuti nel trattamento di queste complicazioni.

Tabella 1. Reperti clinici in pazienti con sclerodermia in 4 Paesi+

Reperto	Sclerodermia cutanea diffusa				Sclerodermia cutanea limitata			
	Stati Uniti (n. 119)	Francia (n. 30)	Germania (n. 484)	Italia (n. 177)	Stati Uniti (n. 128)	Francia (n. 97)	Germania (n. 674)	Italia (n. 565)
	Percentuale di pazienti				Percentuale di pazienti			
Calcinosi	23	16	Non rilevato	20	42	36	Non rilevato	22
Fenomeno di Raynaud	97	100	94,2	94	99	99	96,3	96
Interessamento articolare	98	70	56,6++	22	78	65	44,9++	16
Dismotilità esofagea	67	79	69,3	69	67	63	59,2	55
Fibrosi polmonare	30	57	56,1	71+++	37	30	20,8	53+++
Ipertensione art. polmonare isolata	2	12	27,7	Non rilevata	31	9	60	Non rilevata
Interessamento cardiaco	11§	10§	23§§	32§§§	19§	14§	12§§	23§§§
Ridotto LVEF#	20°	15°	Non rilevato	Non rilevato	6°	12°°	Non rilevato	Non rilevato
Crisi renali	17	7	15,9	12	2	0	9,1	6

+Lo studio italiano comprende un terzo gruppo di pazienti che avrebbero una forma intermedia di sclerodermia cutanea: questi dati non sono riportati in tabella

++Questo gruppo include pazienti con interessamento muscolare e articolare

+++Questo valore include pazienti che hanno ipertensione polmonare isolata

§ In questo gruppo l'interessamento cardiaco viene definito come la presenza di aritmia, che richiede trattamento

§§ Questo valore include pazienti con uno dei seguenti quadri: palpitazione, disturbi della conduzione, disfunzione della diastole

§§§ Questo valore include pazienti con uno dei seguenti quadri: pericardite, insufficienza cardiaca congestizia, grave aritmia o disturbi della conduzione

° Il LVEF (frazione di eiezione del ventricolo sinistro) è inferiore al 50% all'ecocardiografia o è presente una disfunzione diastolica

EPIDEMIOLOGIA E PREDISPOSIZIONE GENETICA

Gli studi di prevalenza e d'incidenza della sclerodermia sono contraddittori, sia per le variazioni metodologiche sia per le differenze geografiche.

I dati disponibili indicano una prevalenza da 50 a 300 casi/1 milione di persone e un'incidenza da 2,3 a 22,8 casi per milione di persone per anno. Le donne sono a rischio di sclerodermia più degli

uomini, con un rapporto da 3:1 a 14:1. Fra i neri c'è un lieve aumento della suscettibilità. La concentrazione nelle famiglie, l'alta frequenza di altre malattie autoimmunitarie (nel nucleo familiare), la differenza dei fenotipi a seconda dei gruppi etnici, tutto suggerisce che fattori genetici contribuiscano alla sclerodermia. C'è una forte evidenza di un legame fra alcune molecole HLA di classe II con fenotipi clinici e particolari autoanticorpi. Tutto concorre a far ritenere che la sclerodermia non sia una malattia ben definita, ma una sindrome che comprende vari fenotipi. Componenti ambientali (come virus, farmaci, cloruro di vinile e silicio) possono indurre fenotipi clinici, che sono simili o identici alla sclerodermia. Molte descrizioni indicano che, durante la gravidanza, i linfociti fetali e materni possono attraversare la placenta e iniziare una reazione trapianto contro ospite che culmina nella sclerodermia. Ci sono somiglianze cliniche, sierologiche e isto-patologiche fra sclerodermia e malattia trapianto contro ospite: cellule allogeniche sono state trovate nel sangue periferico e in biopsie cutanee, ottenute da pazienti con sclerodermia. Mancano tuttavia prove certe che queste cellule partecipino alla patogenesi della sclerodermia.

Lesioni precoci e tardive

Lesioni vascolari sono un evento precoce nella sclerodermia.

Alterazioni precoci vascolari e infiammatorie

Esse precedono la fibrosi e interessano i piccoli vasi, particolarmente le arteriole. Le lesioni vascolari, che interessano virtualmente tutti gli organi, consistono di ampie aperture fra le cellule endoteliali, perdita d'integrità del rivestimento endoteliale e vacuolizzazione del citoplasma delle cellule endoteliali. Ci sono inoltre molti strati laminari, infiltrati perivascolari di cellule immunitarie mononucleate (con rari linfociti) nella parete dei vasi, lesioni ostruttive microvascolari e rarefazione dei capillari. Una notevole povertà dei piccoli vasi è un aspetto caratteristico degli ultimi stadi della sclerodermia.

Esiste un difetto nella vasculogenesi, nonostante la perdita progressiva dei vasi sanguigni e gli alti livelli del fattore di crescita degli endoteli vascolari, causati dalla risposta adattiva all'ipossia. Il perché di questo paradosso non è chiaro. Citochine infiammatorie, come il tumor necrosis factor α , possono stimolare e inibire l'angiogenesi, a seconda della durata dello stimolo.

Fibrosi

La fibrosi gradualmente rimpiazza la fase infiammatoria della sclerodermia e rompe l'architettura del tessuto colpito. Essa è la causa dei principali sintomi della malattia. La fibrosi cutanea inizia dagli strati più profondi del derma e più superficiali del sottocutaneo; essa avviene contemporaneamente alle lesioni dei microvasi, alla riduzione delle appendici e alla perdita delle strutture reticolari della rete. La composizione della matrice accumulata varia con lo stadio della malattia. Una miscelanza di diversi tipi di collagene, proteoglicani e fibre elastiche, compresa la fibrillina, sono tipici dei primi stadi, mentre il collagene tipo I si accumula negli stadi tardivi.

TIPI CELLULARI NELLE LESIONI

Cellule endoteliali

Le cellule endoteliali sono colpite per prime nella sclerodermia. Nelle lesioni precoci c'è una apoptosi delle cellule endoteliali o cambiamenti del fenotipo endoteliale in assenza di proliferazione endoteliale o di differenziazione dei precursori. La mobilitazione dei precursori endoteliali dal midollo osseo è in relazione alla gravità della malattia. L'interazione dei progenitori delle cellule endoteliali con le piastrine e con il fattore di crescita, derivato-dalle piastrine (PDGF) è essenziale per la maturazione e il reclutamento dei precursori endoteliali. Lo spazio perivascolare è una sede preferita per le lesioni precoci della sclerodermia. L'ispessimento progressivo della parete e gli infiltrati perivascolari sono aspetti delle lesioni vascolari in questo compartimento, indicando l'interessamento delle cellule vascolari del muscolo liscio e dei periciti.

Periciti e cellule del muscolo liscio

I piccoli vasi contengono cellule muscolari lisce e periciti. I periciti hanno la potenzialità di differenziarsi in cellule della muscolatura liscia dei vasi, fibroblasti, e miofibroblasti (cellule contrattili specializzate, esprimenti α -actina del muscolo liscio e la variante ED-A di aggancio della fibronectina) e d'influenzare la proliferazione delle cellule endoteliali.

L'aumentato spessore della parete vascolare, causato dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, indica che queste cellule stanno rispondendo all'insulto che porta alla sclerodermia. I periciti nelle lesioni iperesprimono numerosi recettori delle citochine, incluso il recettore per il fattore di crescita, derivato-dalle piastrine (PDGF), ma questo avviene solo nelle lesioni precoci e in pazienti con fenomeno di Reynaud e anticorpi antinucleo. Queste cellule proliferano e

contribuiscono ad aumentare lo spessore della parete. Complessivamente le modificazioni cellulari delle lesioni precoci sono a danno delle cellule endoteliali, dei periciti proliferanti, delle cellule muscolari lisce e delle cellule immuni dello spazio perivascolare. Le cellule endoteliali sono il solo tipo di cellule mesenchimali che è sottoposto alla apoptosi nella sclerodermia precoce, mentre le cellule muscolari lisce e i periciti proliferano vigorosamente.

Fibroblasti

I fibroblasti concorrono alla produzione, deposizione e rimodellamento del collagene e degli altri componenti della matrice extracellulare. I fibroblasti nella sclerodermia sono eterogenei per quanto riguarda la sintesi del collagene: l'iperproduzione del collagene è dovuta all'aumentata trascrizione o alla aumentata stabilità dell'RNA messaggero specifico del collagene. L'aumentata trascrizione dei geni del collagene nelle cellule della sclerodermia è autonoma e mantenuta in vitro da molti passaggi. I fibroblasti nella sclerodermia possono convertirsi in miofibroblasti e possono iperesprimere numerose citochine (cioè fattore di crescita β trasformante (TGF- β), proteina 1 chemioattraente i monociti) e recettori del fattore di crescita β trasformante (TGF- β). Questi reperti sottolineano il ruolo delle anse autocrine nel sostenere la reazione fibrotica. Inoltre i fibroblasti in pazienti con sclerodermia contengono un eccesso di ossigeno reattivo. L'origine dei fibroblasti attivati nella cute e negli organi interni dei pazienti con sclerodermia è ancora oggetto di dibattito. I fibroblasti possono essere sottoposti a un'attivazione locale od originare dai periciti locali, dalle cellule staminali mesenchimali o dalle cellule progenitrici (cioè dai fibrociti), reclutati dalla circolazione.

Cellule mononucleate

Gli infiltrati cellulari nelle lesioni precoci della sclerodermia consistono principalmente di cellule T, macrofagi, cellule B e mastociti. Le cellule T nelle lesioni cutanee sono soprattutto cellule CD4+: esse mostrano indicatori di attivazione ed espansione monoclonale e sono soprattutto cellule T2 helper (Th2). Queste caratteristiche sono parallele all'aumento dei livelli serici delle citochine, derivate dalle cellule Th2. Nella cute si trovano anche cellule CD20+, che possono contribuire alla patogenesi della fibrosi, attraverso la secrezione d'interleuchina 6 e di TGF- β , e la produzione di autoanticorpi.

Mediatori solubili

Citochine e fattori di crescita

Lo studio dei profili di trascrizione del genoma dei campioni di cute, ottenuti da pazienti con sclerodermia, hanno fornito delle prove dirette sull'azione delle citochine nell'attivazione dei fibroblasti.

TGF- β

La TGF- β è una potente citochina profibrotica. Un gruppo di geni TGF- β -dipendenti sono iperespressi nei campioni bioptici, prelevati dalle lesioni della sclerodermia. Il TGF- β è anche il più forte induttore dei miofibroblasti: esso modula l'espressione dei recettori di diverse citochine, inclusi i recettori per il TGF- β e il PDGR. Nei fibroblasti della sclerodermia, il TGF- β stimola inoltre il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), una proteina ricca di cisteina, appartenente alla famiglia CCN del fattore di crescita della matrice cellulare (CYR61, CTGF e NOV (nefroblastoma iperespresso)) che ha attività biologiche simili a quelle del TGF- β . Il TGF- β ha altre importanti caratteristiche, essenziali per la genesi della sclerodermia.

PDGF

Il fattore di crescita delle piastrine (PDGF), legato alla guarigione e alla fibrosi delle piastrine, può avere un ruolo nella sclerodermia. La presenza di anticorpi stimolatori il PDGF nel siero di pazienti con sclerodermia, il forte stimolo del PDGF sul passaggio da pericito a fibroblasti, la presenza di alti livelli di PDGF e del suo recettore β nelle lesioni dei pazienti con sclerodermia, e i benefici effetti degli inibitori selettivi del PDGF, tutto indica l'importanza del PDGF nella sclerodermia. Infatti gli inibitori del PDGF possono avere un effetto favorevole nella sclerodermia.

Altre citochine e sostanze attive biologicamente

L'endotelina-1 agisce insieme al TGF- β nel convertire i fibroblasti in miofibroblasti. L'effetto benefico degli inibitori del recettore dell'endotelina-1 in pazienti con sclerodermia indica che l'endotelina-1 è un'importante molecola in questa malattia. L'inibizione dell'endotelina può attenuare l'iperstimolazione del TGF- β nella sclerodermia. Molte altre citochine sono state implicate nella angiogenesi, angiostasi, fibrosi e infiammazione localizzata nella sclerodermia. A oggi non ci sono prove convincenti che colleghino i livelli e l'attività di queste citochine con uno o più eventi

patologici in questa malattia (vedi [Tabella 2](#)).

Componenti della matrice extracellulare e loro recettori

La caratteristica della sclerodermia è l'eccessiva deposizione dei componenti della matrice extracellulare, causata dall'iperproduzione di collagene e di altre glicoproteine (fibronectina e fibrillina). La disposizione macromolecolare del collagene è alterata dai legami che si vedono normalmente nelle ossa, ma non nella matrice del collagene della cute; questi legami sono formati da lisil-idrossilasi 2, aumentata nella sclerodermia.

Le molecole della matrice extracellulare modulano le risposte cellulari regolando l'attività delle citochine e dei fattori di crescita. Ci sono molte prove che l'interferenza fra diverse integrine e la molecole della matrice extracellulare determini l'attivazione della maggior parte delle citochine e dei fattori di crescita che interagiscono direttamente con le cellule bersaglio. Complessivamente la matrice extracellulare alterata nella sclerodermia determina un ambiente che amplifica l'attivazione di cellule mediata dai recettori.

Autoanticorpi

La sclerodermia è associata a molti anticorpi, alcuni dei quali sono importanti come indicatori diagnostici. Le prove per gli anticorpi contro la topoisomerasi I (Scl-70), le proteine associate ai centromeri e gli antigeni nucleari possono essere utili nella diagnosi e nel formulare la prognosi. Sebbene gli anticorpi si correlino con la gravità della malattia e il rischio di complicazioni organo-specifiche, la loro rilevanza patogenetica non è chiara. Recentemente sono stati descritti autoanticorpi diretti verso antigeni non nucleari (vedi [Figura 2](#)), inclusi gli anticorpi contro antigeni della superficie cellulare. Gli anticorpi con i recettori PDGF sembrano essere agonisti, perché essi stimolano una specifica cascata di segnalazione. tuttavia la specificità di questi autoanticorpi stimolatori rimane ancora da essere stabilita. Lo stesso tipo di autoanticorpi diretti contro il PDGF è stata trovata nelle immunoglobuline, ottenute dal siero di pazienti con malattia trapianto contro ospite di tipo sclerodermatoso; un significativo benefico effetto degli inibitori del recettore PDGF è stato riportato in casi di malattia trapianto contro ospite di tipo sclerodermatoso.

Figura 3. Attivazione dei fibroblasti nella sclerodermia.

Fattori esterni, come le interleuchine, le chemochine, la trombina, l'endotelina-1, i fattori di crescita, l'ossigeno reattivo (ROS), e gli anticorpi attivanti provocano la cascata dei fibroblasti. Per esempio, la fosforilazione dello Smad2 provoca la cascata da Smag-3 a Smag-1, che interagisce con lo Smag 4 e regola la trascrizione del gene nel nucleo. L'attivazione dei recettori del fattore di crescita β trasformante (TGF- β R) porta all'attivazione di vie che non interessano gli Smad e che modulano i fattori di trascrizione. Queste vie s'intersecano con le vie indotte dall'attivazione dei recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), che portano a una complessa rete di segnalazione intracellulare. E' stimolata la produzione di proteina della matrice extracellulare, citoscheletro, citochine e recettori delle citochine, che partecipano in molte anse regolatorie all'attivazione prolungata dei fibroblasti. CTGF = fattore di crescita del tessuto connettivo. ERK1/2 = chinasi 1 e 2 regolanti il segnale extracellulare, α -SMA, α -attina del muscolo liscio ed elemento sierico SRE di risposta.

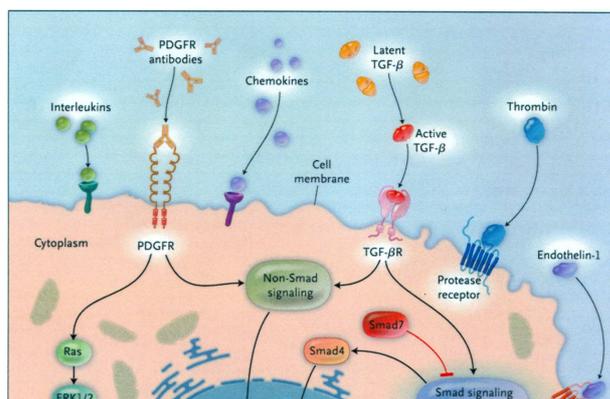


Tabella 2. Citochine, fattori di crescita e sostanze biologicamente attive, interessate nella patogenesi della sclerodermia

Fattori	Cellule interessate	Importanza patogenetica	Effetti nella sclerodermia
Interleuchina-1	Macrofagi, monociti	Ha un ruolo nella produzione d'interleuchina 6 e di PDGF- α da parte dei fibroblasti	Soprattutto espressa nei fibroblasti della cute
Interleuchina 4	Linfociti Th2	Stimola la proliferazione di fibroblasti, la chemiotassi e la sintesi del collagene; stimola la produzione di TGF- β , CTGF e TIMP-1<, aumenta l'espressione delle molecole di adesione delle cellule endoteliali	Aumentati livelli nel siero; aumento delle proteine e dell'espressione dei geni nella cute e nei fibroblasti in Cultura; aumenta il numero dei linfociti T che producono interleuchina 4
Interleuchina 6	Fibroblasti, macrofagi, cellule endoteliali, cellule B, cellule T	Stimola il collagene e la sintesi di TIMP-1; promuove una risposta immune polarizzata sui Th2	Livelli aumentati nei tessuti e nel siero; > produzione in vitro da parte dei PBMC e dei fibroblasti in coltura
Interleuchina 8	Macrofagi alveolari, fibroblasti polmonari, fibroblasti della cute	Serve come potente chemoattrattivo e attivatore dei neutrofili; promuove la chemiotassi dei fibroblasti	Elevati livelli nel siero, nella cute e nel liquido di lavaggio bronco-alveolare
Interleuchina 10	Cellule B attivate, monociti	Promuove una risposta immune predominante Th2, che induce sintesi del collagene	Livelli aumentati nel siero
Interleuchina 13	Linfociti Th2	Induce fibrosi attraverso un meccanismo TGF- β -dipendente e TGF- β -indipendente	Livelli aumentati nel siero
Interleuchina 17	Linfociti Th1 e Th2	Induce proliferazione di fibroblasti; stimola i fibroblasti a produrre collagene, interleuchina 6 e PDGF, stimolando i macrofagi a produrre TNF- α e interleuchina 1; induce la produzione da parte delle cellule endoteliali di interleuchina 1 e aumenta l'espressione dell'interleuchina 6, ICAM-1 e VICAM-1	Livelli aumentati nel siero; iperespressione nella cute
TGF- β	Macrofagi, fibroblasti, cellule T, cellule B, piastrine, cellule endoteliali	Induce proliferazioni di fibroblasti e produzione di CTGF ed endotelina-1; stimola la sintesi del collagene, fibronectina, proteoglicani; inibisce la degradazione della matrice extracellulare per la ricorra sintesi di MMP e l'induzione di TIMP-1; stimola l'espressione dei recettori di TGF- β e di PDGF	Elevati livelli di T β RI in vivo; elevati livelli di TGF- β nella cute in alcuni sedi; elevata espressione ed elevati livelli di fosforilazione di effettori Smad2 i Smad3 della via di segnalazione TGF- β
CTGF (CCN2)	Fibroblasti, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce	Indotto dal TGF- β , interleuchina 4 e VEGF; induce proliferazione chemiotassi dei fibroblasti e stimola la produzione di matrice extracellulare	Livelli elevati nel siero; aumentata espressione del gene nella cute e nei fibroblasti in vitro
TNF- α	Macrofagi, cellule T, cellule B, cellule endoteliali, fibroblasti, cellule muscolari lisce dei vasi	Stimola risposte fibrotiche o antifibrotiche, dipendendo da condizioni sperimentali	Prognosi contraddittoria in pazienti con sclerodermia trattati con antagonista del TNF- α
MPC-1	Macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali	Stimola la produzione di collagene in parte attraverso il TGF- β ; regola la migrazione dei monociti e delle cellule Th2	Elevati livelli nel siero; aumenta spontaneamente la produzione di PBMC; aumenta l'espressione nelle lesioni cutanee.
MCP-3	Cellule mononucleate, fibroblasti cutanei	Promuove i movimenti dei leucociti; attiva il promotore del collagene proa2(I)-gene reporter	Aumenta l'espressione nelle biopsie cutanee di pazienti con sclerodermia iniziale e nelle culture di fibroblasti, ottenuti da biopsie cutanee

PDGF	Piastrine, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti	Serve come mitogeno e chemioattraente per i fibroblasti; induce la sintesi di collagene, fibronectina, proteoglicani; stimola la secrezione di TGF- β tipo I, MCP-1, interleuchina-6	Eleva l'espressione del PDGF e del PDGF nella cute; aumento i livelli nei liquidi biologici con il lavaggio bronco alveolare
Endotelina-1	Cellule endoteliali, fibroblasti, cellule muscolari lisce.	Attiva le cellule muscolari lisce; induce la proliferazione e la chemiotassi dei macrofagi e delle cellule muscolari lisce dei vasi; differenzia i fibroblasti in mio fibroblasti; aumenta la produzione della matrice extracellulare da parte dei fibroblasti	Aumenta i livelli nel siero e nei liquidi di lavaggio bronco alveolari; aumenta l'espressione nei tessuti
IGF-II	Cellule fetali	Stimola in vitro la produzione di collagene tipo I e fibronectina nei fibroblasti polmonari di soggetti con sclerodermia	Aumenta il gene e l'espressione delle proteine nei fibroblasti polmonari; aumenta l'immunocolorazione nella malattia polmonare, legata alla sclerodermia
Angiotensina II	Fibroblasti cutanei	Aumenta la produzione di collagene tipo I	Aumenta i livelli nel siero, aumenta l'espressione del gene nelle colture di fibroblasti; aumenta l'espressione nelle biopsie cutanee di pazienti con sclerodermia cutanea limitata

CCL2 = indica la chemochina legante 2; CTGF = fattore di crescita del tessuto connettivo (conosciuto anche come CCN2); ICAM-1 = molecola 1 di adesione intracellulare; IGF-II = fattore II di crescita, insulino-simile; MCP ! = proteina I chemoattraente mi monociti; MCP-3 = proteina 3 attraente i monociti; MMP = metallo proteinasi della matrice; PBMC = cellule mononucleate del sangue periferico; PDGF = fattore di crescita, derivato dalle piastrine; T β RI = fattore β di crescita di trasformazione del recettore tipo I; Th1 = cellule T helper, tipo I; Th2 = cellule T helper tipo 2; TIMP-1 = inibitore tissutale dell'MMP 1; TNF- α = tumor necrosis factor α ; VCAM-1 = molecola 1 di adesione cellulare dei casi; VEGF = fattore di crescita endoteliale dei casi.

Vuoi citare questo contributo?

G. Bartolozzi. LA SCLERODERMIA (PRIMA PARTE). *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2009; 12(7) http://www.medicoebambino.com/?id=OS0907_10.html