

# Esclerodermia: Hechos y teorías acerca de su patogénesis

Lucy García Rodríguez

## RESUMEN

**L**A ESCLERODERMIA ES una de las enfermedades del tejido conectivo sobre cuyos mecanismos patogénicos existe mayor desconocimiento. Debido a que su característica fundamental es la fibrosis de la piel con compromiso interno o sin él, las investigaciones recientes tienden a explicar la fibrosis, y los resultados de numerosos estudios nos inducen a pensar que es una enfermedad heterogénea, en donde se conjugan anomalías en el sistema inmune, en el endotelio, en el fibroblasto y en los componentes de la matriz extracelular. Este artículo pretende revisar algunas de las teorías más relevantes para el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad, pasando por la teoría vascular, el papel de las citoquinas y los factores de crecimiento, hasta la teoría del microquimerismo como un factor de riesgo para desarrollar esclerodermia.

**Palabras clave:** esclerodermia, esclerosis, patogénesis de esclerosis.

## INTRODUCCIÓN

En la patogénesis de la esclerodermia se conjugan factores genéticos y factores medioambientales que provocan alteraciones tanto inmunológicas como vasculares, que tienen como consecuencia una desregulación del tejido conectivo, cuya expresión final es la síntesis excesiva y la acumulación progresiva de moléculas de tejido conectivo,

responsables de las manifestaciones cutáneas y viscerales. El o los mecanismos por los cuales el fibroblasto adquiere este fenotipo en la esclerodermia permanecen aún sin dilucidar.

Basados en estudios *in vitro* e *in vivo* se han planteado diversas teorías<sup>1</sup> que involucran cambios moleculares en el endotelio, el fibroblasto, alteraciones en el sistema inmunológico e incluso microquimerismo. En esta revisión nos enfocaremos a los aspectos patogénicos que teóricamente dan origen a la fibrosis en esclerodermia.

### 1. Cambios vasculares

Existen evidencias que sugieren que el daño vascular en la esclerodermia ocurre de forma temprana. El endotelio es un tejido con mucha actividad metabólica, que de manera continua cumple funciones homeostáticas, transporta nutrientes, permite la migración de células sanguíneas, y mantiene un equilibrio en la coagulación. Para todas estas funciones utiliza una gran cantidad de moléculas que incluyen óxido nítrico, prostaciclina, endotelina 1(ET-1), factor activador de plaquetas, y moléculas de adhesión como selectinas e integrinas, entre otras.

En la esclerodermia la pérdida del equilibrio en estas funciones metabólicas se produce por daño o activación de las células endoteliales (CE), por una razón desconocida hasta el momento, pero podría causarse teóricamente por infecciones con agentes como citomegalovirus, herpes o *Helicobacter pylori*,<sup>1</sup> factores inmunológicos,<sup>2</sup> isquemia o por fenómenos apoptóticos. La activación de la célula endotelial altera el balance intravascular coagulación/fibrinólisis a favor de la coagulación, demostrado en la esclerodermia

Lucy García Rodríguez. MD, Dermatóloga  
Docente, Universidad del Valle, Dermatología  
Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia:

Lucy García R., Docente Dermatología Universidad del Valle, Cali.  
Calle 31 No. 31-63 cons. 205, Palmira, Colombia.  
Teléfono 092-275 6132 Fax: 092-272 8318  
E-mail: lucyga@latinmail.com

<sup>1</sup> Entendiendo como teoría el término proveniente del griego *thea*; alguna cosa vista u observada, pasando por *theoros* el observador inteligente que genera preguntas y se plantea un reto; para finalmente dar origen a la *theoria* como el acto o procedimiento de búsqueda para entender un evento dado.

## Esclerodermia: Hechos y teorías acerca de su patogénesis

por niveles elevados de fibrinógeno y liberación defectuosa de activador del plasminógeno (FAP).

El incremento en la producción de endotelina-1 (ET-1) y la disminución en la liberación de la prostaciclina contribuyen a la inestabilidad vascular en esclerodermia. La ET-1, un potente vasoconstrictor liberado por la célula endotelial, es un péptido de 21 aminoácidos que se une a receptores en la misma célula endotelial, células de músculo liso y fibroblastos, y con ello provoca hipoxia y estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Los fibroblastos así generados son similares en su fenotipo a los fibroblastos de las lesiones de esclerodermia.

Como consecuencia de la generación de autoantígenos o del daño a la célula endotelial (o de ambos), se provoca una cascada de eventos como: (1) Un vasoespasmo que lleva a hipoxia y a la producción de radicales libres de oxígeno. (2) Un incremento inherente en la actividad basal del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) en los fibroblastos de los pacientes con esclerodermia. El CTGF es una glicoproteína de 38 kilodalton (kD) que funciona como un mediador del depósito de colágeno inducido por el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta). El CTGF aumenta la producción de colágeno y de otras proteínas de la matriz extracelular. (3) Liberación de citoquinas, como moléculas de adhesión intracelular (ICAM), moléculas de adhesión linfocito endotelial (ELAM), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y ET-1, lo cual resulta en activación inmune y proliferación de los fibroblastos. La proliferación y activación del fibroblasto lleva a acumulación de colágeno y daño del órgano o tejido, lo que constituye la expresión fenotípica de la esclerodermia (Figura 1).<sup>3</sup>

En modelos animales para esclerodermia (pollos UCD-200/206), Herrick AI y colaboradores demostraron apoptosis de las células endoteliales, expresión del factor de Von Willebrand, característico de daño vascular, y apoptosis de linfocitos y fibroblastos; estos hallazgos en animales coinciden con el aumento del factor de Von Willebrand en pacientes con esclerodermia.

Cuando los fibroblastos de pacientes con esclerodermia se exponen a ET-1 exógena muestran una respuesta de proliferación y producción de matriz extracelular reducida, lo que sugiere que el daño en la esclerodermia involucra el receptor de ET-1.

En modelos animales para esclerodermia y en humanos están presentes anticuerpos anticélula endotelial (AECA). El suero de pacientes con esclerodermia inhibe el

crecimiento de la célula endotelial, debido probablemente a la acción de la granzyma B de 60kD, una proteasa serina inductora de apoptosis, que se encuentra presente en las biopsias de pacientes con esclerodermia.<sup>4</sup>

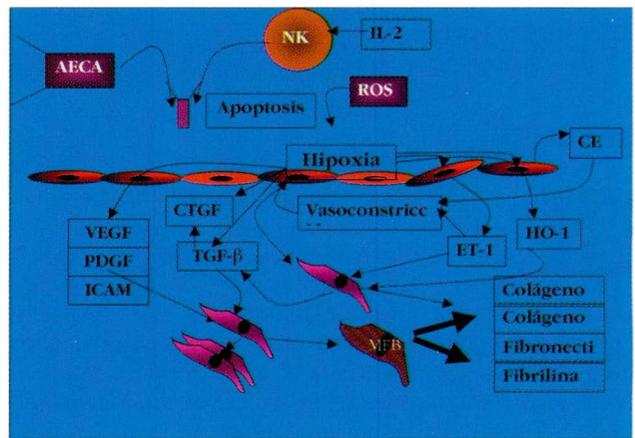


Figura 1. Teoría vascular en esclerodermia: AECA (anticuerpos anticélula endotelial, CE (célula endotelial), ET-1 (Endotelina-1), HO-1 (hemooxigenasa-1) IL-2 (interleuquina -2) NK (natural killer); PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).<sup>3</sup>

### 2. El TGF- beta en esclerodermia

La fibrosis puede presentarse por un aumento en el depósito de tejido extracelular, o disminución en su eliminación o degradación, o por pérdida o anomalía de señales de equilibrio. Estudios tempranos<sup>5</sup> han demostrado que los fibroblastos derivados de la piel de pacientes con esclerodermia sintetizan niveles incrementados de proteínas de la matriz extracelular y del colágeno.

La fibrosis es un proceso biológico regulado por una variedad de citoquinas producidas por células involucradas en la inflamación, como plaquetas, monocitos, linfocitos T y otras. Estudios *in vitro* sugieren que algunas citoquinas tales como TGF- alfa y beta, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico, interleuquina-1 alfa (IL-1 alfa) y beta, factor de necrosis tumoral alfa y beta, IL-4, IL-6 y oncostatin M (OSM) regulan la proliferación del fibroblasto dérmico y el depósito de matriz extracelular que involucran una respuesta inflamatoria aguda.<sup>6</sup> Los fibroblastos de pacientes con esclerodermia están en activación persistente como resultado de la exposición crónica a varias citoquinas, tales como TGF-beta, potente estímulo profibrótico y PDGF.<sup>7</sup>

## Esclerodermia: Hechos y teorías acerca de su patogénesis

El TGF- beta es un homodímero de 25 kD, sintetizado por una variedad de células que incluyen linfocitos T, macrófagos y fibroblastos, y participa en múltiples funciones celulares, como inhibición y estimulación del crecimiento celular, muerte celular o apoptosis, y diferenciación celular; además, es mediador clave en la fibrinogénesis tanto en condiciones normales como patológicas.<sup>8</sup> Induce la producción de CTGF y modula el crecimiento de los fibroblastos y la secreción de la matriz extracelular. Se ha demostrado en la fibrosis un incremento en la expresión de los receptores de TGF-beta.<sup>9,10</sup>

Para entender mejor estos eventos debemos remontarnos a la respuesta normal frente a la injuria tisular. El primer día se da un influjo de células inflamatorias como macrófagos, linfocitos y plaquetas las cuales producen TGF-beta, que a su vez provoca producción de proteínas de la matriz extracelular, inhibición de metaloproteinasas, disminución de apoptosis y selección de fibroblastos. En los siguientes tres a cinco días los fibroblastos, en su proceso de reparación, se diferencian a miofibroblastos productores de grandes cantidades de proteínas de la matriz extracelular y de fibras de colágeno capaces de contraer y cerrar la herida; pero a las dos semanas, en un proceso normal, disminuyen los receptores para el TGF- beta, los miofibroblastos sufren apoptosis, decrece la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y disminuye la transcripción de los genes para colágeno. Si en algunos de estos pasos ocurre un desequilibrio se perpetúa la producción de colágeno y de proteínas de la matriz extracelular. El TGF- beta inhibe la apoptosis mediada por Fas y esto es clave en la proliferación de fibroblastos y en su transformación a miofibroblastos en respuesta a Fas.<sup>11</sup>

Los nuevos conocimientos en la señalización intracelular sobre lo que ocurre cuando el TGF-beta se une a sus receptores, nos permiten entender mejor los mecanismos moleculares en la activación de los genes productores de colágeno. Con la reciente identificación de los smads, una familia de proteínas transductoras de señales, denominadas así por analogía con las proteínas identificadas originalmente en la drosophila y denominadas proteínas Mad, se ha logrado dilucidar cómo funciona el TGF-beta.

Una vez el TGF-beta se une a sus receptores, los smad 2 y 3 son fosforilados y forman un complejo con el smad 4, que lleva a la transcripción de los genes para la síntesis de colágeno. Como todo proceso biológico tiene su control, cuando el TGF-beta aumenta se produce la expresión del smad 7, el cual inhibe la fosforilación de los

smads 2 y 3 y disminuye así la síntesis de colágeno (Figura 2).<sup>12</sup>

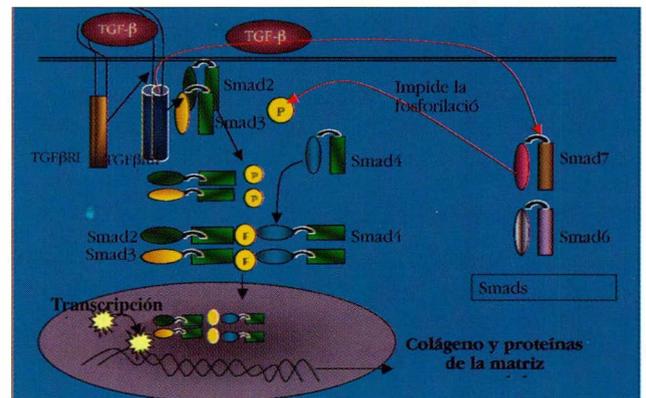


Figura 2. Vías de señalización del TGF-beta en el fibroblasto para la producción de colágeno.

En pacientes con esclerodermia se ha evidenciado un incremento en la concentración de los niveles de TGF-beta,<sup>13</sup> disminución en la fosforilación de los smad 2 y 3 y disminución de smad 7 en los fibroblastos, por lo tanto se induce formación de colágeno. Estos fibroblastos *in vitro* son menos susceptibles a apoptosis vía Fas.<sup>14</sup> Finalmente, la cepa de ratones resistentes a fibrosis inducida por bleomicina presenta aumento en los niveles de smad 7.<sup>15</sup> Dong C. y colaboradores encontraron marcada deficiencia de smad 7 e incremento de smad 3, en fibroblastos *in vivo e in vitro* de pacientes con esclerodermia.<sup>16</sup> Sin embargo, en esclerodermia lineal, Restrepo JF<sup>17</sup> no encontró diferencia significativa entre los marcadores de actividad de los fibroblastos (TGF-beta y PDGF) de los controles, comparados con los fibroblastos de piel de pacientes con esclerodermia lineal.

La interacción del TGF-beta con su receptor (TGFBR1/II) lleva a la fosforilación del complejo smad 2/3. Este complejo activado transloca al núcleo donde promueve la transcripción de los genes para la producción de proteínas de la matriz extracelular y de colágeno. Simultáneamente, el exceso de TGF-beta estimula su receptor para activar los smads inhibitorios, especialmente el smad 7, para impedir la activación del complejo smad y la transcripción de los genes.<sup>18</sup>

Los fibroblastos de pacientes con esclerodermia sintetizan más colágeno y más proteínas de la matriz extracelular, como la fibrilina, una proteína implicada en la fibrosis dérmica que se encuentra incrementada en la dermis reticular de esclerodermia.<sup>19</sup> Los fibroblastos de esclerodermia *in*

## Esclerodermia: Hechos y teorías acerca de su patogénesis

*in vitro* presentan microfibrilas inestables con fibrilina -1.<sup>20</sup> En suero y piel de pacientes con esclerodermia se evidencia un incremento en la concentración de citoquinas promotoras de proliferación de fibroblastos y aumento de los factores de crecimiento.<sup>21</sup>

En la fibrosis dérmica de la esclerodermia también se emplea el CTGF; sin embargo, su papel aún no está claro y se necesitan más estudios para dilucidarlo.

### 3. Disfunción inmune

Los mecanismos inmunes ocupan un lugar importante en la patogénesis aún desconocida de la esclerodermia.<sup>22</sup> A la histopatología se observa un infiltrado de células mononucleares, y un incremento en la población de macrófagos, productores de TGF-beta. En piel el infiltrado es predominantemente de linfocitos T CD4+ y en alvéolos de linfocitos T CD8+. En pacientes con esclerodermia hay un aumento en la expresión de moléculas de adhesión como integrinas, selectinas, ICAM-1, VCAM 1, como también de citoquinas quimiotácticas que incluyen MCP-1, MIP-1a y b; y citoquinas que favorecen la activación de los fibroblastos tales como IL-4, IL-13, IL-17 TGF-β, CTGF, PDGF, IL-6, IL-1, IL-2 (Figuras 3 y 4 ).<sup>23-26</sup>

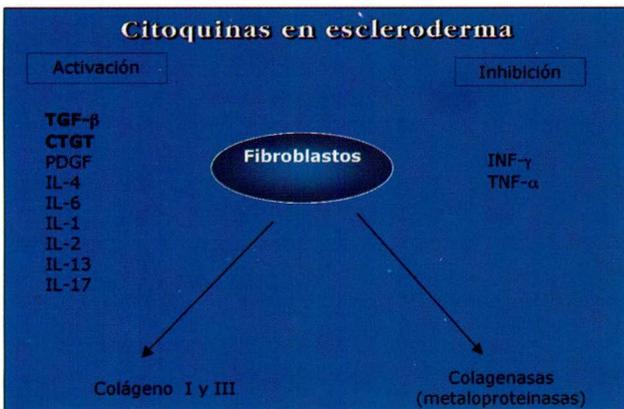


Figura 3. Balance entre las citoquinas que activan o inhiben al fibroblasto para la producción de colágeno y proteínas de la matriz extracelular.

### 4. Autoanticuerpos

La hipergamaglobulinemia policlonal es común en la esclerodermia, con la presencia de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antiendoteliales.<sup>27</sup> Los anticuerpos se utilizan para establecer el diagnóstico y el pronóstico.<sup>28</sup> Se plantea como hipótesis que los anticuerpos se dan como conse-

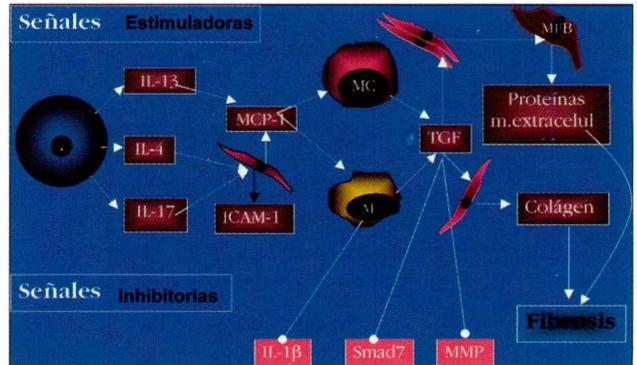


Figura 4. Señales estimuladoras e inhibitorias para la fibrosis en esclerodermia .

cuencia de la imitación molecular de la topo-isomerasa y el citomegalovirus, por activación policlonal de células B por IL-4 y/o por fragmentación de autoantígenos. Aproximadamente el 80% de los pacientes tiene ANA en un patrón anticentrómero o nucleolar. Un patrón moteado sugiere enfermedad indiferenciada de tejido conectivo. Los anticuerpos anticentrómero (ACA) se asocian fuertemente con enfermedad limitada. El antiescleroderma 70 (Anti- Scl 70) es más común en enfermedad difusa. (Cuadro 1)

**Señales estimuladoras:** La proteína quimiotáctica del macrófago-1 (MCP-1), una proteína de 99 aminoácidos de la familia de C-C quemoquinas, es un potente atrayente para células mononucleares y se expresa especialmente por fibroblastos dérmicos. Distler *et al* encontraron expresión de MCP-1 en fibroblastos dérmicos, queratinocitos e infiltrado perivascular en especímenes de biopsia de piel de pacientes con esclerodermia, pero no en controles sanos. La estimulación por PDGF de los fibroblastos de esclerodermia resulta en un incremento de MCP-1 e IL-4, una citoquina profibrótica.

En el modelo de ratón de piel gruesa (modelo para esclerosis sistémica, debido a una mutación en el gen de la fibrilina), cuando se impide la expresión de IL-4 se inhibe el fenotipo dérmico de la fibrosis. Tanto la IL-4 como el TGF-beta parecen ser importantes en la patogénesis de la fibrosis que caracteriza al ratón de piel gruesa.

Otra citoquina profibrótica que comparte funciones y el mismo receptor sobre los fibroblastos que la IL-4 es la IL-13.

**Señales inhibitorias:** La IL-1beta, expresada principalmente por los monocitos y macrófagos, desempeña un papel importante en la contrarregulación de TGF-beta.

**Esclerodermia: Hechos y teorías acerca de su patogénesis****Cuadro 1.** Anticuerpos en esclerodermia

Anticuerpo	Característica
Anti-topoisomerasa 1 (Anti- Scl-70)	95% especificidad 30% – 70% Esclerodermia sistémica difusa
Anti-centrómero	40% Esclerodermia limitada Enfermedad de Raynaud
Anti- RNA polimerasa	4 %- 33% en escleroderma sistémica difusa Daño renal, cardíaco
AECA	40% Enfermedad difusa 13.8% Enfermedad limitada
Anti-snRNP	Enfermedad mixta del colágeno
Anti-fibrilarina (U3snRNP)	4% Enfermedad grave
Anti-fibrilina-1	Étnica (Choctaw)
Anti receptor- Fcg	66% Enfermedad difusa 34% Enfermedad localizada
Anti- PM/Scl	Esclerodermia y enfermedad muscular inflamatoria
Anti-Th/T0 Anti-colágeno Anti-mitocondria	2%- 4% Esclerodermia sistémica limitada

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) degradan el exceso de colágeno producido.

El smad7 inhibe la trascrición de genes para colágeno.

### 5. Microquimerismo

Se define el microquimerismo como la presencia de un pequeño número de células extrañas en un individuo dado.<sup>29</sup> Puede ser microquimerismo fetal si se presentan células fetales en la madre. La persistencia de células fetales se ha detectado en sangre periférica materna hasta 27 años después del parto. El fenómeno contrario, de la madre al feto, se ha descrito desde 1960.<sup>30</sup> En timo, hígado, pulmón y corazón de ratones se han encontrado células maternas, y en humanos en sangre del cordón umbilical desde la semana 13 de gestación. La esclerodermia sistémica tiene similitudes tanto clínicas como serológicas con la enfermedad de injerto versus huésped. Las células T están presentes en el infiltrado inflamatorio de las dos enfermedades, y estos linfocitos producen un patrón de citoquinas tipo Th2 en ambas. Recientemente se ha demostrado que en esclerodermia sistémica las células T microquiméricas reaccionan con los HLA maternos y son capaces de producir citoquinas tipo

Th2.<sup>31</sup> Se encontró microquimerismo celular de origen materno o fetal en 65% de pacientes con SSc, 28% en controles sanos y 33% en pacientes con otras enfermedades.<sup>32</sup>

### ABSTRACT

Scleroderma is a connective tissue disease with pathogenesis still unknown. Due to the fact that its fundamental characteristic is skin fibrosis with or without internal compromise, the most recent investigations are guided to explain the fibrosis, and the results of numerous studies induces us to think that it is and heterogeneous disease where abnormalities in the immune system, in the endothelium, in the fibroblast and in the components of the extracellular matrix are conjugated. This article pretends to review some of the most outstanding theories to understand the pathogenesis of the disease, including the vascular theory, the role of growth factors and cytokines, and the theory of microchimerism as a risk factor to develop scleroderma.

**Key words:** sclerosis pathogenesis, scleroderma, sclerosis.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Hamamdžić D, Kasman L, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14(6):694-98.
2. Gavanescu D, Vazquez-Abad J, Mccauley J.L, Senecal, Doxsey S. Centrosome Proteins: A major class of autoantigens in Scleroderma. *J Clinical Immunology.* 1999; (19) 3: 166-71.
3. Kissin EY, Korn JH. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin of North Am.* 2003; 29(2): 351-69.
4. Navratil JS. Apoptosis and immune responses to self. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(1): 193-212.
5. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- $\beta$  and CTGF. *Current Opinion in Rheumatology.* 2002; 14(6):681-85.
6. Clark RA. Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1985, 13:701-25.
7. LeRoy EC, Smith EA, Kahaleh MB, et al. A strategy for determining the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989, 32:817-25.
8. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1286-92.
9. Ihn H, Yamane K, Kubo M, et al. Blockade of endogenous transforming growth factor  $\beta$  signaling prevent upregulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor  $\beta$  receptors. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:474-80.
10. Kubo M, Ihn H, Yamane K, et al. Upregulated expression of transforming growth factor  $\beta$  receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:731-34.
11. Jelaska A, Korn JH. Role of apoptosis and transforming growth factor  $\beta$ 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:2230-31.
12. Hironobu I. Pathogenesis of fibrosis role of TGF  $\beta$  and CTGF. *Curr Op Rheumatol.* 2002; 14(6), 681-85.
13. Denton C P, Abraham D J. Transforming growth factor  $\beta$  and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Op Rheumatol.* 2001; 13(6):505-11.
14. Mori Y, Chen, Shu-Jen, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis and rheumatism.* 2003; 48(7):1964-78.
15. Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C, Krieg T, Solberg S. Expression of TGF- $\beta$  1, - $\beta$  2 and - $\beta$  3 in localized and systemic scleroderma. *J Dermatol Sci.* 1999; 21:13-22.
16. Dong C. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(6): 3908-13.
17. Restrepo JF. Expression of transforming growth factor- $\beta$  and platelet-derived growth factor in linear scleroderma. *Biomedica.* 2003; 23(4): 408-15.
18. Heldin C H, Miyazono K, Dijke P. TGF  $\beta$  signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390(6659) 465-71.
19. Fleischmajer R, Perlis JS, Krieg T, Timpl R. Variability in collagen and fibronectin synthesis by scleroderma fibroblasts in primary culture. *J Invest Dermatol.* 1981; 76: 400-3.
20. Takeda K. Decreased collagenase expression in scleroderma. *J Invest Dermatol.* 1994; 103: 359-63.
21. Wallis DD. Abnormalities in fibrillin 1-containing microfibrils in dermal fibroblast cultures from patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 2001; 44(8): 1855-64.
22. Brasington RD Jr. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S593-601.
23. Postlethwaite AE. Early immune events in scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1990; 16: 125-39.
24. Gruschwitz M, Peters KP, Heese A, Stosiek N, Kosh HU, Hornstein UP. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 169-77.
25. Chen K et al. Epidemiology and pathogenesis of scleroderma. *Aust J Dermatol.* 2003; 44 : 1-9.
26. Kissin EY. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 351-69.
27. Mouthon L, Seea, Shumack S. Pathogenie de la sclerodermie systemique. *Ann Med Int Paris.* 2002;153:67.
28. Gelber AC. Disease severity as a predictor of outcome in scleroderma. *Lancet.* 2002; 359(26): 277-79.
29. 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.* 2000; 43:1062-7.
30. Srivatsa B. Maternal cell microchimerism in newborn tissues. *J Pediatr.* 2003; 142(1): 31-5.
31. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet.* 1998;351:559-62.
32. Nelson JL. Microchimerism in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998, 10:564-71.