

Revista del
Centro Dermatológico Pascua

Volumen
Volume **14**

Número
Number **1**

Enero-Abril
January-April **2005**

Artículo:

Educación médica continua
Esclerosis sistémica progresiva

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Centro Dermatológico Pascua

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Educación médica continua

Esclerosis sistémica progresiva

Dra. Virginia Martínez Estrada,* Dra. Diana Medina Castillo,* Dra. Paula Priscila Cantú Chapa*

RESUMEN

La esclerosis sistémica progresiva, también conocida como esclerodermia generalizada, es una enfermedad con participación de la piel y órganos internos que contienen tejido conectivo. Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento eficaz para el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, esclerodermia, morfea.

ABSTRACT

Progressive systemic sclerosis, also known as scleroderma, is a generalized disease with involvement of the skin and internal organs that contain connective tissue. Up till today there isn't an effective treatment found against the disease.

Key words: Systemic sclerosis, scleroderma, morphea.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad generalizada que afecta la piel y otros órganos que contienen tejido conectivo. La primera descripción detallada de una enfermedad tipo esclerodermia provino de Curzio, en Nápoles, Italia en 1753 quien comunicó endurecimiento y tensión de la piel en una mujer joven. Casi 100 años después en 1847 se introdujo el nombre esclerodermia por Gintrac.¹

Desde un punto de vista clínico se ha hecho claro que la esclerodermia representa un espectro de diferentes enfermedades que abarcan desde esclerodermia localizada hasta síndromes sobreposición (*overlap*) tales como la enfermedad mixta de tejido conectivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Comparada con otras enfermedades sistémicas, la esclerosis sistémica progresiva es relativamente rara. La mortalidad promedio anual en EUA se reporta entre 2.1 a 2.8/1,000,000. La frecuencia es mayor en mujeres que hombres 3:1 y significativamente mayor en gente caucásica. La forma difusa es más común en la población negra.²

La incidencia en la población adulta es aproximadamente 17 por millón, con una prevalencia de 240 por millón.³ Representa alrededor del 0.9% de la consulta dermatológica.² Los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, después del momento del diagnóstico tienen una supervivencia a 7 años en aproximadamente 75%.

El inicio de síntomas ocurre generalmente entre los 40 y 50 años de edad; en las mujeres la edad promedio de inicio se encuentra entre los 30 y 39 años. Se ha reportado una supervivencia a 5 años de 34 a 73% en el caso de mujeres. Para los hombres y pacientes de la tercera edad con esclerosis sistémica se ha reportado un rango menor de supervivencia y por lo tanto un peor pronóstico que en mujeres y pacientes jóvenes. Sólo el 10% de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 20 años. Se han realizado varios estudios que indican que un cierto tipo de genotipo familiar puede tener una predisposición para el desarrollo de esclerosis sistémica.

CLASIFICACIÓN

La Asociación Americana de Reumatismo ha establecido criterios para el diagnóstico de esclerodermia, los cuales son 97% sensitivos y 98% específicos. Sin embargo, es una enfermedad muy heterogénea con una gran variación de manifestaciones clínicas en pacientes individuales, por lo que se han realizado varios intentos para clasificarla (*Cuadro I*).

* Dermatóloga, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

| | |
|--|---|
| A. Criterios diagnósticos de esclerodermia Asociación Americana de Reumatismo | Criterios mayores: esclerodermia proximal Criterios menores: esclerodactilia, fibrosis pulmonar, cicatrices, hoyuelos digitales (El paciente requiere todos los criterios mayores o de 2 a 3 de los menores para establecer el diagnóstico) |
| B. Clasificación Jablonska | Acroesclerodermia, esclerodermia difusa, síndrome de Thibière-Weissenbach, síndrome de CREST, esclerodermia visceral sin involucro cutáneo. |
| Winkelmann | Esclerodermia vascular y esclerodermia inflamatoria |
| Barnett | Tres tipos (I, II, III) de acuerdo a la participación temprana de la piel. |
| Rodnan et al. síndrome sobreposición. | Síndrome de CREST (= acroesclerodermia), esclerodermia difusa, |
| Giordano et al. | Sclerosis <i>sine</i> esclerodermia, esclerodactilia, Acroesclerosis <i>strictu sensu</i> , síndrome intermediario y esclerodermia aguda difusa. |

CUADRO II. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

| |
|--|
| Morfea (esclerosis localizada) |
| Esclerodermia de Buschke |
| Enfermedad mixta de tejido conectivo |
| Síndrome de Shulman |
| Síndrome de hombro-mano |
| Síndromes esclerodermiformes; porfiria cutánea tarda, enfermedad por cloruro de polivinil, síndrome de aceite tóxico, escleromixedema y síndrome de Werner (<i>desorden genético recesivo caracterizado por un "envejecimiento temprano"</i>). |

Así mismo, existen varias enfermedades y/o síndromes con características clínicas similares, las cuales hay que descartar (*Cuadro II*).

Su variedad localizada, llamada morfea, no se acompaña de afección sistémica y por esto se le considera benigna.

Varias formas clínicas de esta variedad incluyen morfea, morfea generalizada, morfea guttata (la cual puede ser una variante de liquen escleroso y atrófico), morfea nodular (queloidea), morfea subcutánea y esclerodermia lineal. El tipo más común de esclerodermia localizada es la morfea, en la cual las lesiones son generalmente únicas o muy pocas. En la forma generalizada de morfea, puede haber lesiones simétricas y bilaterales. La ausencia del fenómeno de Raynaud, acroesclerosis y participación de órganos internos diferencia la morfea generalizada de la esclerodermia sistémica. En la esclerodermia lineal, las lesiones se agrupan en forma de una banda de distribución lineal y puede involucrar a capas más

profundas de la piel y estructuras subyacentes. Las deformidades, tales como la hemiatrofia, puede estar asociada con la esclerodermia lineal.³

La esclerosis sistémica se presenta en forma difusa en un 20% y en forma limitada en 80%, estos últimos presentan frecuentemente calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (síndrome CREST). Estos pacientes difieren de los que padecen esclerosis sistémica difusa en el engrosamiento de la piel que se limita a manos y cara, un riesgo menor de afección renal, mayor riesgo de hipertensión pulmonar y mejor pronóstico en general.²

La mayoría de los autores dividen a la esclerosis sistémica en acroesclerodermia o esclerodermia difusa. La acroesclerodermia se caracteriza principalmente por alteraciones vasculares y por esclerosis de la piel, la cual usualmente se limita a las áreas acrales, mientras que la esclerodermia difusa también tiene alteraciones vasculares y puede involucrar a ambos, el tronco y extremidades y muestra una progresión más rápida con síntomas inflamatorios pronunciados. Sin embargo, ya que la acroesclerodermia puede estar limitada a los dedos por muchos años o también puede diseminarse rápidamente sobre el tronco, se ha propuesto otra clasificación, la cual combina los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo con la clasificación de Barnett y diferencia tres tipos de esclerodermia sistémica según la extensión de la afectación de la piel.

Tipo I: Participación de los dedos de la mano y muñeca.

Tipo II: Esclerosis ascendente proximal que incluye el antebrazo.

Tipo III: Desarrollo de esclerosis en el tronco.

En los últimos 10 años la mayoría de los investigadores han utilizado la clasificación de acuerdo a LeRoy et al³ (*Cuadro III*).

PATOGÉNESIS

Se han propuesto tres vías involucradas en la patogénesis de esclerodermia. Éstas incluyen alteraciones vasculares, una activación de una respuesta inmune anormal y alteraciones en la regulación del metabolismo de tejido conectivo que en conjunto llevan a la fibrosis, un proceso difícil de revertir.⁴

CUADRO III. CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA.

"Pre-esclerodermia"

- Fenómeno de Raynaud más cambios en los capilares ungueales
- Anticuerpos antinucleares específicos circulantes (anticentrómera (ACA) o nucleolar)
- Cambios isquémicos en dedos

Esclerodermia cutánea difusa

- Inicio de cambios en piel después de 1 año del inicio del fenómeno Raynaud
- Afección de piel del tronco y acral
- Fricciones y roces tendinosos
- Enfermedad intersticial pulmonar temprana y significativa, falla renal oligúrica
- Enfermedad gastrointestinal difusa
- Afección del miocardio
- Dilatación de capilares ungueales
- Anticuerpos Scl-70 (30% de los pacientes)

Esclerodermia cutánea limitada

- Fenómeno de Raynaud por años (ocasionalmente décadas)
- Afección cutánea limitado a manos, cara, pies y antebrazos (acral)
- Incidencia tardía significativa de hipertensión pulmonar (10-15%), con o sin enfermedad pulmonar intersticial, calcificación de piel, telangiectasias, involucre gastrointestinal
- Alta prevalencia de ACA (70-80%)
- Capilares ungueales dilatados.

Esclerodermia sine esclerodermia

- Fenómeno de Raynaud
- No afección de piel
- Presentación con fibrosis pulmonar, esclerodermia, crisis renal, enfermedad cardíaca o gastrointestinal
- Puede haber anticuerpos presentes (Scl-70, ACA, nucleolares)

Papel de la pared de los vasos sanguíneos

La mayor parte de estas alteraciones se refieren a alteraciones del endotelio de los capilares que conlleva a ruptura y obstrucción de la luz. Se cree que los anticuerpos son dirigidos contra ciertas proteínas, así como el colágeno tipo IV, sin embargo su patogenia aún no es esclarecida. Otras alteraciones a las células del endotelio incluyen: vacuolización, inflamación y ruptura. El daño a las células endoteliales conlleva frecuentemente a la agregación plaquetaria, lo cual a su vez puede ocasionar el desarrollo de una reacción fibrótica, ya que las plaquetas contienen varios mediadores para la modulación de las funciones de los fibroblastos.

Papel del sistema inmune

Mientras que los leucocitos son ligeramente más elevados en pacientes con esclerosis sistémica, presenta una linfopenia absoluta que afecta principalmente a las células T8.

Citocinas y factores de crecimiento

Numerosas citocinas y factores de crecimiento, tales como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF β , PDGF, TNF α , interferón (IFN)- γ y particularmente el receptor de alta afinidad para IL-2 pueden encontrarse de manera elevada en el suero de los pacientes con esclerodermia sistémica y hasta cierto punto correlacionarse con el grado de afectación de órganos y actividad de la enfermedad.⁴

Activación del metabolismo de tejido conectivo

La activación del metabolismo del tejido conectivo es el último paso en la patogénesis de esclerodermia.

Papel del fibroblasto

La fibrosis se puede definir como el depósito anormal de tejido conectivo el cual no se remodela ni se reabsorbe por el cuerpo. Comparte semejanzas mecánicas con la cicatrización de heridas y puede verse como una forma irregular e inapropiada de cicatrización. Los tipos de células capaces de la producción de matriz substancial son los fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales, tal vez pericitos, células gliales del sistema nervioso central y posiblemente células Ito del hígado, aquí llamadas células de tejido conectivo.⁴ La presencia de distintivos fibroblastos activados en el tejido de esclerodermia de los pacientes propone que hay una alta síntesis de colágena, sobre todo los tipos I y III.^{1,4} Se ha demostrado que la acumulación de fibro-

blastos puede ser el resultado de factores quimiotácticos, los cuales incluyen: fibronectina, fragmentos de colágena, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de epidermis, y eicosanoides. También la activación del sistema de complemento al generar el fragmento C5a atrae fibroblastos.¹

Papel de la matriz extracelular

La principal característica de la esclerodermia es la excesiva disposición de tejido conectivo, generalmente colágena, en los órganos afectados. El tejido conectivo está compuesto de proteínas estructurales como por ejemplo el colágeno y fibronectina y por componentes no estructurales como los proteoglicanos, los cuales pueden estar acumulados en forma descontrolada en la matriz situada entre las fibras de colágena.

Factores ocupacionales o extrínsecos

Dentro de los factores externos causantes de síndromes esclerodermiformes más comunes se encuentra el contacto con sílice, silicona, L-triptófano, cloruro de vinilo y solventes orgánicos.² También es más común en mineros. En un estudio con 48 pacientes que presentaban esclerosis sistémica, se encontró que el fenómeno de Raynaud era la indicación predominante inicial de esclerosis sistémica, y en más del 50% de los pacientes, la severidad del signo fue mayor en la mano derecha que en la izquierda. Todos los pacientes masculinos (7 en total) trabajaban en ocupaciones que utilizaban herramientas que vibran (construcción, martillo, turbina dental, taladro, etc.).⁵ La asociación de esclerodermia con pacientes con implantes de silicona en mamas aún no es claro, pero se ha encontrado que al momento de retirar los implantes, la enfermedad disminuye o desaparece.³

Síntomas clínicos

La morfea localizada se caracteriza por placas escleróticas circunscritas con centros blanquecinos y, en caso que la enfermedad se encuentre en estado activo, bordes violáceos. La lesión generalmente inicia como un área enrojecida o violácea que puede tener algo de edema duro. El centro gradualmente se vuelve blanco o amarillento. Las placas suelen estar levemente elevadas o deprimidas e induradas pero no se encuentran adheridas a estructuras profundas. La morfea generalizada es una forma severa de la enfermedad localizada, en donde la afectación de la piel es diseminada, con

múltiples placas induradas e hiperpigmentación. Se encuentra sobre todo en parte superior del tronco, abdomen, glúteos y piernas. La morfea generalizada no se asocia a enfermedad sistémica.³

Los anticuerpos antinucleares (ANA), niveles elevados de inmunoglobulinas y factor reumatoide se han comunicado en todas las formas de esclerodermia localizada. El pronóstico es bueno; la enfermedad frecuentemente se vuelve inactiva en 3 a 5 años. Leve atrofia, generalmente con hiperpigmentación, puede ser la única secuela persistente de cualquier forma de morfea. Sin embargo, la discapacidad por atrofia muscular puede ser una secuela de una morfea severa.

La *morfea guttata*, variante de la morfea localizada, se caracteriza por pequeñas lesiones puntiformes blanquecinas que carecen de induración, e involucran primordialmente al cuello y parte superior de tronco.

La *morfea nodular* (queloidea) es una forma rara de morfea que se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares que asemejan queloides. La coexistencia de lesiones típicas de lesiones localizadas de morfea pueden ayudar en el diagnóstico.

La *morfea subcutánea* (morfea profunda) se caracteriza por placas induradas profundas.

La *esclerodermia lineal* es una forma que aparece como una banda lineal, generalmente unilateral. Afecta a las extremidades inferiores, seguido en frecuencia por extremidades superiores, región frontal de la cabeza, y región anterior de tórax. La calcinosis dentro de la lesión lineal ocurre raramente. La esclerodermia frontal o frontoparietal, conocida como golpe de sable, se caracteriza por atrofia y hundimiento de la piel, la cual puede ser extensa y causar hemiatrofia facial, algunas veces con atrofia de la lengua del mismo lado.

Puede haber eosinofilia en la esclerodermia localizada, significando enfermedad activa.³

Manifestaciones cutáneas

Los síntomas cutáneos, generalmente asociados o precedidos por el fenómeno de Raynaud y artralgias de los dedos, son generalmente signos tempranos en el curso de la esclerodermia sistémica y por lo tanto útiles para establecer el diagnóstico y tratamiento.

El *fenómeno de Raynaud* se refiere a isquemia episódica de los dígitos provocada por el frío o emociones. Se caracteriza por 3 fases: 1) palidez por vasoespasmo, 2) cianosis debido a isquemia y 3) rubor debido a hiperemia reactiva. Este fenómeno puede verse en 3-4% de la población general y como una condición benigna transitoria en mujeres en 20-30%. Sin embargo,

se le asocia más con enfermedad de tejido conectivo y se observa hasta en un 98% de los pacientes con esclerodermia sistémica.

La afectación cutánea es la característica principal de la esclerosis sistémica y puede ser dividida entre fase edematosa temprana, una fase esclerótica, y fase atrófica tardía. En las etapas iniciales de la enfermedad la piel parece estar engrosada, edematosa y frecuentemente muestra un eritema leve que indica inflamación.

En casi todos los casos las alteraciones empiezan en las regiones acrales y afectan primero a los dedos de las manos, luego la cara, y frecuentemente el frenillo de la lengua. Los dedos y manos aparecen inflamados, entumecidos y no pueden extenderse por completo (*Figura 1*). La esclerosis se desarrolla gradualmente, con endurecimiento de la piel seguido de ulceraciones, telangiectasias y atrofia. La pérdida de cabello y la anhidrosis en las áreas afectadas son signos comunes que reflejan la degeneración de los apéndices debido a la fibrosis circunscrita. Pueden desarrollarse úlceras dolorosas alrededor de las yemas de los dedos, o en áreas con calcinosis subyacente y sobre los nudillos. Las infecciones secundarias en estas áreas pueden algunas veces llevar a la gangrena, la cual junto con la reabsorción ósea, puede causar severas deformidades articulares de las manos e incluso disolución completa de las falanges terminales. La afección de los pies puede ser muy similar pero usualmente menos frecuente. La esclerosis de la cara resulta en la apariencia típica de nariz picuda, microstomía, arrugas radiales alrededor de los labios (rágades) (*Figura 2*), y una abertura estrecha de la boca (cara de pajarito) (*Figura 3*). Frecuentemente se desarrollan telangiectasias en la cara y tronco y puede, en algunos pacientes, volverse la característica más prominente. La telangiectasia periungueal refleja capilares dilatados. El subgrupo de pacientes que presentan telangiectasias ampliamente diseminadas asociadas con calcinosis extensa (*Figura 4*), afección del esófago y el fenómeno de Raynaud constituyen los criterios clínicos para el síndrome de CREST, el cual se había descrito anteriormente como el síndrome de Thibierge-Weissenbach. Acompañando a los cambios escleróticos de la piel, se pueden desarrollar hiperpigmentaciones cutáneas marcadas, ya sea de manera moteada (poiquilodermia) (*Figura 5*) o difusa, semejando a la enfermedad de Addison.¹

Los pacientes con características combinadas de esclerodermia, lupus eritematoso y miositis han sido agrupados en lo que se conoce como enfermedad mixta de tejido conectivo.³

En algunos pacientes las manifestaciones de la piel permanecen confinados a las áreas acrales por varios

años. En otros, sin embargo, la esclerosis progresa de manera proximal en los antebrazos y muslos hacia la parte superior del tronco y finalmente incluye todo el tegumento. En raras ocasiones los cambios escleromatosos de la piel aparecen primero en el tronco y luego se diseminan sobre el tegumento dentro de un periodo relativamente corto de tiempo. Estos son pacientes que padecen de manifestaciones internas severas y tienen un pobre pronóstico.

Histopatología

Cualquier hipótesis de la enfermedad debe considerar los mecanismos de: acumulación de matriz extracelular (colágenas, fibronectina, tenascina, glicosaminoglucanos), activación de células inmunológicas y sus consecuencias y daño vascular endotelial.⁶

La acumulación excesiva de matriz extracelular en la dermis, principalmente por colágenas I y III es la clave histopatológica de la esclerosis sistémica y esto lleva a las manifestaciones clínicas de piel dura y su denominación esclerodermia. La fibrosis se debe a la presencia de fibras colágenas homogeneizadas dispuestas en la dermis reticular con adelgazamiento de la dermis papilar. Además hay depósitos asociados de los componentes de tejido conectivo como fibronectina, glicosaminoglucanos y tenascina. Las alteraciones histopatológicas de esclerodermia no son muy características y son similares en la esclerosis sistémica que en la localizada, lo que las diferencia es el cuadro clínico. En las lesiones tempranas se observa un infiltrado inflamatorio leve que consiste en linfocitos, monocitos e histiocitos, el cual está presente principalmente en la vecindad de los pequeños vasos sanguíneos y entre la dermis y el tejido celular subcutáneo. Estos infiltrados se reducen y desaparecen completamente en etapas tardías de la enfermedad. En éstas lo que se observa son cúmulos de colágena esclerótica, homogeneizada, hialinizada que se extienden desde la dermis reticular hasta el tejido celular subcutáneo. Éstos pueden estar engrosados, empaquetados y se tiñen más eosinofílicos. Las glándulas sudoríparas se ven marcadamente atróficas por la fibrosis circunscrita y típicamente se localizan en la dermis papilar. Los vasos sanguíneos de la dermis pueden mostrar engrosamiento y hialinización de las paredes vasculares.

Órganos internos

Dependiendo de la expresión individual de la enfermedad, la esclerodermia muestra manifestaciones en di-

versos órganos internos. Los órganos involucrados más frecuentemente son pulmones, corazón, y riñones. La alteración de los órganos internos frecuentemente determina el pronóstico de la esclerodermia.

Tracto gastrointestinal

La mayoría de los pacientes con esclerodermia sistémica (85%) sufren de alteraciones del esófago con hipomotilidad, reflujo y estenosis. Las alteraciones del esófago pueden diagnosticarse por radiografía convencional (con bario) y por manometría. La hipomotilidad no se limita al esófago, también puede estar presente en la parte baja del tracto gastrointestinal. La constipación crónica que lleva a prolapso rectal y disminución de la motilidad anorrectal ha sido descrita en pacientes con esclerodermia. Otras manifestaciones incluyen: megacolon, vólvulos, estenosis y ulceraciones diverticulares y en algunos casos síndrome de malabsorción. Puede haber sangrado gastrointestinal en pacientes con esclerodermia difusa o síndrome de CREST, que puede ser causado por múltiples telangiectasias en la parte superior del tracto gastrointestinal.

Hígado y páncreas

Las alteraciones de estos órganos son raras. Se han descrito algunos casos de hiperplasia nodular hepática e hipertensión portal idiopática asociada a esclerodermia sistémica. En el caso del páncreas es mucho más raro y se puede relacionar con síndrome de malabsorción.

Corazón

La participación del corazón en la esclerodermia sistémica es muy común, sin embargo clínicamente se manifiesta sólo en el 20-25% y más bien es hallazgo en autopsias en 80% de los casos. Las alteraciones del corazón indican un pobre pronóstico y resultan de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio y muerte súbita. Los síntomas incluyen: dolor torácico, disnea, síncope y angina de pecho. Probablemente sean causados ya sea por daño endotelial de las pequeñas coronarias o fibrosis miocárdica.

Pulmones

La enfermedad pulmonar es una de las características clínicas más importantes de la esclerodermia sistémica. Puede afectar desde el 40 al 90% de los pacientes con esclerodermia sistémica. Las alteraciones pulmonares se caracterizan por cambios restrictivos con reducción del volumen respiratorio y por pobre capacidad de difu-

sión. Puede haber, además, datos de obstrucción que incluyen ambas vías aéreas grandes y pequeñas. La hipertensión pulmonar ocurre más frecuentemente en la forma limitada de esclerodermia sistémica, mientras que las alteraciones fibróticas restrictivas son más comunes en la forma difusa. El pronóstico es peor en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva, aunque la muerte no sea usualmente debido a problemas respiratorios.

Riñones

La participación renal en la esclerodermia es vista como una de las características asociadas con el peor pronóstico. Clínicamente se manifiesta en un 10-40% de los casos, pero es hallazgo de autopsia hasta en un 80%. Los criterios clínicos de crisis o falla renal en esclerodermia incluyen proteinuria persistente (> 500 mg/24 h), hipertensión (>140/90 mmHg) y azoemia (BUN > 25 mg/100 mL).

Huesos y articulaciones

La participación de huesos y articulaciones en esclerodermia es frecuente y puede semejarse a la artritis reumatoide, aunque es menos destructiva. El dolor y signos inflamatorios con eritema, calor y derrames sinoviales ocurren más frecuentemente en dedos, muñecas, rodillas y tobillos en hasta el 30% de los casos. Las contracturas se deben generalmente a cambios escleróticos en la piel suprayacente.¹ En un caso publicado se encontraron quistes mucinosos en un paciente con esclerodermia sistémica en el dorso de los dedos, y algunos entre la articulación interfalángica distal. Los quistes mucinosos son particularmente comunes en una variedad de enfermedades reumáticas, tales como la artritis reumatoide, y también pueden ocurrir en otras enfermedades degenerativas.⁷ La afectación ósea ocurre en un 6% de los casos y las anomalías más comunes son: reabsorción ósea de las falanges terminales, osteoporosis yuxta-articular, erosiones óseas periarticulares (comúnmente aso-

CUADRO IV. ANTICUERPOS EN LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

| Técnica | Sustrato | Porcentaje de ANA |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Inmunofluorescencia indirecta | Hígado rata Riñón ratón | 30-60 |
| Inmunofluorescencia indirecta | HEp-2 Célula tumoral KB | 90 |

ciados con calcicosis subcutánea) y disminución del espacio interauricular. Sólo el 20% de los pacientes con esclerodermia demuestran cambios radiográficos con evidencia de artritis inflamatoria, los cuales no se asocian a factor reumatoide. La calcificación periauricular subcutánea ocurre alrededor de la cresta iliaca, protuberancias de médula espinal, rodillas y codos y pueden complicarse con ulceraciones dolorosas de depósitos superficiales. Se pueden ver en el 40% de los casos por medio de radiografía.⁸ Los cambios fibróticos en los tendones articulares de los antebrazos, piernas, dedos y cuello ocasionalmente causan fricciones audibles, las cuales son una característica clínica de esclerodermia.

Síndrome de Sjögren y polimiositis

Además de los cambios específicos de esclerodermia de la piel y órganos internos, muchos pacientes con esclerosis sistémica muestran características clínicas tales como la polimiositis y el síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren se reporta del 5 al 90% de los pacientes con esclerosis sistémica. En pacientes con esclerodermia y polimiositis el desgaste muscular y debilidad involucran más frecuentemente a los músculos proximales, tales como los pectorales, flexores de antebrazo y pequeños músculos de las manos. En un subgrupo de pacientes, sin embargo, la polimiositis puede ser la característica clínica más prominente. Pueden encon-

trarse cambios electromiográficos en aproximadamente 25 a 40% de los pacientes con esclerodermia sistémica, comparado con aquéllos con polimiositis.

Nervios

Las manifestaciones neurológicas incluyen neuropatía periférica con reducción de la velocidad de conducción. La neuralgia del trigémino se encuentra en aproximadamente 4% de los casos, y el síndrome del túnel del carpo ocurre en 3% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

La presencia de malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso o artralgiás sugiere esclerosis sistémica. Las artralgiás usualmente no se asocian a artritis franca. La presencia de artritis franca significativa sugiere una sobreposición de esclerosis sistémica tal como la artritis reumatoide.⁹ Debe de interrogarse al paciente para darse una idea de la severidad de involucro de órganos internos, esto incluye preguntar sobre fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, disnea, palpitaciones, reflujo esofágico, disfagia, distensión abdominal posprandial, constipación, pérdida de peso y diarrea. También debe preguntarse sobre enfermedades autoinmunes tiroideas ya que se exacerban con la presencia de esclerodermia sistémica.

Debe realizarse una biometría hemática completa, examen general de orina, química sanguínea y pruebas de función hepática, pedir niveles de *creatinin fosfoquinasa* (CPK), hormona estimulante del tiroides, anticuerpos anti-nucleares y anticentrómera y Scl-70. Una anemia importante y leucocitos elevados pueden ser indicadores de pronóstico malo. Debe así mismo realizarse pruebas de función pulmonar así como un ecocardiograma.

Anticuerpos circulantes

Al igual que en otras enfermedades de tejido conectivo, los anticuerpos circulantes han sido detectados en los

CUADRO V. ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

| Especificidad | Patrón de inmunofluorescencia indirecta |
|--------------------------|---|
| Centrómero | Moteado fino |
| Scl-70 (topoisomerasa I) | Moteado difuso |
| Nucleolares | Nucleolar |
| PM-Scl | Homogéneo |
| Fibrilarina | <i>Clumpy</i> |
| ARN-polimerasa I | Moteado |

CUADRO VI. CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

| | Difusa | Limitada |
|---------------------|-----------------|----------------------|
| Fenómeno de Raynaud | < 1 año | > 1 año |
| Esclerosis | Truncal y acral | Acral o ausente |
| Afección visceral | Precoz y grave | Tardía |
| Anti Sc-I 70 | 20-66% | 4-39% |
| ACA | 0-8% | 32-71% |
| Capilaroscopia | Destrucción | Dilatación capilares |

pacientes con esclerodermia sistémica. La identificación y caracterización de los anticuerpos circulantes se ha vuelto extremadamente útil para establecer diagnóstico, clasificación y pronóstico de la enfermedad.¹⁰

En casi todos los pacientes con esclerodermia sistémica, es factible detectar en sangre periférica anticuerpos antinucleares (ANA). Dentro de este grupo de ANA se han logrado identificar tres tipos de anticuerpos que resultan específicos para la ES: anticentrómero (ACA), anti Scl-70 o antitopoisomerasa I, y un grupo de anticuerpos antinucleolares (*Cuadros IV, V y VI*).

Los ACA (anticuerpos anticentrómero) se dirigen contra cuatro proteínas centroméricas localizadas en la porción central de cada cromosoma. El patrón de IFI (inmunofluorescencia indirecta) característico de este anticuerpo es de moteado fino.

El anticuerpo anti Scl-70 se dirige contra un producto de degradación de la enzima ADN-topoisomerasa I. Los sueros que contienen este anticuerpo pueden ocasionar un patrón nuclear, moteado y difuso bastante característico mediante IFI.

Entre los hallazgos serológicos destaca la mayor frecuencia de ACA en la forma limitada de la enfermedad, mientras que el anticuerpo anti Scl-70 se asocia a una más extensa y grave afección visceral y peor pronóstico.

Un tercer grupo de autoanticuerpos que resultan relativamente específicos de esclerodermia es el de los anticuerpos antinucleolares. Estos anticuerpos van dirigidos frente a distintos componentes proteicos del nucléolo. Si bien este anticuerpo puede identificarse, en ocasiones, en el suero de pacientes con esclerodermia o polimiositis/dermatomiositis, con mayor frecuencia (50%) se asocia a un cuadro sobreposición entre esclerodermia y dermatomiositis denominado escleromiositis, el cual es más frecuente en niños.

Por inmunofluorescencia directa se pueden encontrar anticuerpos antinucleares (ANA) en más del 95% de los pacientes con esclerodermia sistémica. Los títulos de anticuerpo pueden estar muy elevados pero en general no muestran correlación con la actividad de la enfermedad, por lo tanto, el significado patogénico de estos anticuerpos es cuestionable y se piensa representan un fenómeno secundario.

Los anticuerpos antinucleolares se ven más frecuentemente en pacientes con esclerodermia difusa y raramente en otras enfermedades de tejido conectivo. Se han caracterizado varios de estos anticuerpos como el 4-6 S ácido ribonucleico de bajo peso molecular (RNA), un nuevo nucleolar 7-2 ribonucleoproteína y una proteína básica denominada "fibrilarina", la cual es asociada a un nucleolar U3 RNA. Estos anticuerpos producen un

patrón nucleolar punteado y se localizan en las regiones fibrilares de los nucléolos.

Los anticuerpos anticentrómero pueden ser detectados en 12 a 43% de todos los pacientes con esclerodermia sistémica, pero principalmente en pacientes con la variante de esclerodermia CREST. En otras enfermedades de tejido conectivo, este anticuerpo es muy raro. Están presentes, sin embargo, en por lo menos 20% de los pacientes con enfermedad de Raynaud idiopática o síndrome de esclerodermia sistémica, en donde pueden ser detectados varios años antes del inicio de otros síntomas de esclerodermia.

Los anticuerpos anti Scl-70 pueden ser detectados en 20 a 30% de los pacientes con esclerodermia. Estos anticuerpos son altamente específicos para esclerodermia sistémica y sólo se encuentran ocasionalmente en pacientes con polimiositis o síndrome de Raynaud. Son más frecuentes en pacientes con esclerodermia difusa donde se pueden encontrar en 60% de los casos. Los pacientes con anticuerpos anti Scl-70 positivos pueden contener también otros anticuerpos antinucleares o antinucleolares, pero es raro encontrarse con anticuerpos anticentrómero.

Otros anticuerpos

Anti Ro se pueden detectar en 9% y son indicativos de una enfermedad severa y rápidamente progresiva, incluyendo falla renal e hipertensión pulmonar.

Anti U1-RNP se encuentran en un 6% y se asocian con la presencia de lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome sobreposición o enfermedad mixta de tejido conectivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia sistémica es multidisciplinario, ya que no hay tratamiento específico. La principal meta de los médicos es mejorar la calidad de vida del paciente. Esto es combinando la terapia física y nutrición, sobre todo en aquéllos con alteraciones gastrointestinales. Las terapias son dirigidas a mejorar la circulación sanguínea periférica con vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, prevenir la síntesis y liberación de citocinas dañinas con fármacos inmunosupresores, así como inhibir o reducir la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o aumentan la producción de colagenasa (*Cuadro VII*).

Agentes vasodilatadores

Los bloqueadores de canales de calcio se ha encontrado que tienen un efecto positivo. El captopril se utiliza

para el tratamiento de las crisis renales. La ketanserina, un bloqueador de receptores de serotonina, se ha demostrado ser efectivo para reducir el número y severidad de los ataques de Raynaud.



Figura 1. Fases iniciales de esclerodactilia.



Figura 2. Microstomía y ragadies en paciente con esclerodermia sistémica progresiva.



Figura 3. "Fascies de pajarito", telangiectasias faciales y microstomía en fases avanzadas de esclerodermia.



Figura 4. Calcicosis en ambas rodillas.



Figura 5. Poiquilotermia en región frontal.

Agentes antiinflamatorios

Se ha utilizado el tratamiento con antiinflamatorios ampliamente en los pacientes con esclerodermia que muestran reacciones inflamatorias tales como la miositis o enfermedad pulmonar intersticial. Frecuentemente hay mejoría en cuanto a los síntomas, pero no se ha demostrado que la piel y órganos internos o incluso el pronóstico de la enfermedad sean mejorados o presenten involución.^{1,11}

De los medicamentos que han sido utilizados son los corticoesteroides, metotrexate, azatioprina y ciclofosfamida con moderado éxito. Los antiinflamatorios se utilizan principalmente para mejorar la calidad de vida, sobre todo en aquellos pacientes con miositis, serositis o artritis.

Agentes antifibróticos

La más importante es la D-penicilamina, la cual reduce la participación cutánea y mejora la supervivencia a 5 años si se empieza el tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, también presenta varios efectos secundarios.

CUADRO VII. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA).

| |
|----------------------------------|
| Vasodilatadores |
| Fenómeno de Raynaud |
| Nifedipino, verapamilo |
| Losartan |
| Iloprost |
| Hipertensión pulmonar |
| Epoprostenol |
| Iloprost (carboprostaciclina) |
| Captopril |
| Crisis renal |
| Captopril |
| Enalapril |
| Diálisis renal |
| Trasplante renal |
| Inmunosupresores |
| Endurecimiento de la piel |
| Metotrexate |
| Ciclosporina |
| Enfermedad pulmonar intersticial |
| Ciclofosfamida |
| Antifibróticos |
| Endurecimiento de la piel |
| D-penicilamina |
| Colchicina |
| Interferón gamma |
| Relaxina |

En un estudio se utilizó interferón- γ recombinante para el tratamiento de esclerosis sistémica. El interferón- γ es una citosina pleiotrópica que tiene un efecto inhibitorio importante en la síntesis de colágena por los fibroblastos normales, así como los fibroblastos de esclerodermia. El estudio encontró que el tratamiento con interferón- γ , 50 μ g subcutáneos 3 veces a la semana, se asocia con estabilización de la piel y ausencia de empeoramiento o afectación visceral.¹²

Fotoféresis

En un estudio realizado a 5 pacientes con esclerodermia sistémica, se utilizó la fotoféresis, que es una terapia inmunomoduladora y que puede revertir parcialmente el proceso de esclerosis cutánea en la esclerodermia sistémica después de meses de tratamiento, en este caso durante 59 meses. Se encontró que el engrosamiento de la piel mejoró en 2 de los 5 pacientes. La mejoría fue más evidente en el cuello, hombros, brazos y muslos. No hubo progresión de la enfermedad en el resto de los pacientes. Aunque no es aceptada universalmente, la fotoféresis puede representar una terapia inmunomoduladora eficaz para el tratamiento de esclerosis progresiva.¹³

Las opciones de tratamiento para la esclerodermia localizada incluyen el uso de corticoesteroides, análogos de vitamina D (calcitriol, calcipotriene), UV-A, y metotrexate. Comunicaciones de nuevos tratamientos para la esclerosis sistémica incluyen el uso de minociclina, psoraleno-UV-A, dimetilsulfóxido, trasplante pulmonar, etanercept y talidomida.¹⁴

Actualmente, el mayor éxito en el manejo de esclerodermia, así como la mejoría de la calidad de vida es secundario a la terapia órgano específica, tal como el manejo de la crisis renal con bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), tratamiento del fenómeno de Raynaud con bloqueadores de canales de calcio, o control del reflujo esofágico con inhibidores de bomba de protones.¹⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma; Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Derm* 1988; 18: 457-481
2. Rodríguez AM, Ponce SH. Esclerosis sistémica progresiva, breve revisión de la literatura y presentación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1999; 8: 16-20.
3. Fitzpatrick T. *Scleroderma. Dermatology in General Medicine* 5th edition 1999; 174: 2023-2027.
4. Carwile LE. The control of fibrosis in systemic sclerosis: a strategy involving extracellular matrix, cytokines, and growth factors. *J Derm* 1994; 21: 1-4.
5. Maeda M, Mori S. Occupational or extrinsic stimulation factors and initial signs of progressive systemic sclerosis. *Int J Derm* 1992; 31: 257-259.
6. Klippel. *Systemic sclerosis; etiology and pathogenesis. Textbook of Rheumatology*, Editorial Mosby, 1998; 7: 10.1-10.9.
7. Marzano AV, Berti E. Unique digital skin lesions associated with systemic sclerosis. *Br J Derm* 1997; 136: 598-600.
8. Cribier B. Calcinosis, osificaciones y lesiones cartilaginosas cutáneas; *Enciclopedia Médico Quirúrgica; Dermatología* 2002; 98: 730-10.
9. White B. *Clinical approach to scleroderma Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1998; 17: 213-218.
10. Bielsa I. Autoanticuerpos específicos de esclerodermia sistémica. Correlación clínica y significado biológico. *Piel* 1995; 10: 285-287.
11. Sathish PB. Efficacy of dexamethasone pulse therapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Derm* 1995; 34: 726-727.
12. Hunzelmann N, Anders S. Systemic scleroderma multicenter trial of 1 year of treatment with recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 609-613.
13. Schwartz J, González J. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Derm* 1997; 36: 380-385.
14. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 99-195.
15. Wigley FM, Sule SD. Novel therapy in the treatment of scleroderma. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 31-48.