



## Esclerosis sistémica

Olga Lidia Vera Lastra\*

### RESUMEN

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como por daño del endotelio de los vasos pequeños con isquemia tisular y por alteraciones inmunológicas. La patogénesis comienza con un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente; éste activa al sistema inmunitario, con liberación de mediadores inmunológicos (citocinas), que producen daño endotelial, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de citocinas endoteliales promueve la mayor activación del sistema inmunológico. La esclerosis sistémica se clasifica en esclerosis sistémica difusa, sistémica limitada y esclerodermia sin esclerodermia. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el endurecimiento generalizado de la piel y la sistémica limitada, por el endurecimiento de la piel que afecta las extremidades distales, la cara y el cuello, el síndrome de CREST es una forma limitada de esta enfermedad; en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está afectada, sólo existe daño de los órganos. La esclerosis sistémica se distingue por tener afectación multisistémica y crónica. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas. La piel es el órgano blanco implicado en esta enfermedad y su afección se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica. El tubo digestivo es otro de los sistemas más afectados, y de éste el esófago. El daño musculoesquelético se manifiesta por dolores articulares, contracturas en flexión por fibrosis de los tendones y otras. La lesión pulmonar más característica es la fibrosis pulmonar, aunque puede existir hipertensión arterial pulmonar; el corazón también se daña y puede haber arritmias, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, entre otras. El riñón también se ve afectado y puede ocasionar crisis renal y daño tubulointersticial. Los criterios diagnósticos son la esclerodermia proximal más dos de los siguientes criterios menores: esclerodactilia, cicatrices digitales, pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal. Para su tratamiento se han administrado varios medicamentos, cuyos resultados han sido desalentadores. La D-penicilamina es un antifibrótico efectivo en el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, hay algunos adelantos en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, como los antagonistas del calcio (nifedipina); los procinéticos e inhibidores de la bomba de protones para las manifestaciones gastrointestinales; los pulsos de metilprednisolona y la ciclofosfamida para la fibrosis pulmonar, y los pulsos de ciclofosfamida y el antagonista de los receptores de la endotelina, bosentán, para la hipertensión arterial pulmonar.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica, epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas, clasificación, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Systemic sclerosis or scleroderma is a connective tissue disease whose cause is unknown. It is characterized by excessive production of extracellular matrix (collagen) by fibroblasts in the skin and some internal organs, as well as by damage of endothelium of small vessels with subsequent intimal hyperplasia and tissue ischemia, together with activation of the immune system. The pathogenesis of systemic sclerosis begins with an environmental stimulus in a genetically susceptible individual; this stimulus activates the immune system, with delivery of immunologic mediators (cytokines) that produce endothelial damage, proliferation of fibroblasts and synthesis of collagen. Delivering endothelial cytokines produces more activation of the immune system. Systemic sclerosis is divided into: diffuse systemic sclerosis, limited systemic sclerosis, and scleroderma without scleroderma. Diffuse systemic sclerosis is characterized by generalized thickening, limited systemic sclerosis affects only face and distal extremities (arms, forearms), CREST syndrome is a form of limited systemic sclerosis; and in the scleroderma without scleroderma the skin is not affected, it only presents organs involvement. Systemic sclerosis is characterized by chronic multiorgan involvement. The earliest clinical and more frequent manifestations are Raynaud's phenomenon, weakness, and musculoskeletal disorders. Skin is the target organ affected in the systemic sclerosis; the involvement of the skin has three forms: edematous form, hardening form and atrophic form. The gastrointestinal tract is one of the most affected organs and the esophagus is involved very frequently. Musculoskeletal manifestations are joint pain, flexion contractures, particularly of the digits by fibrosis of tendon sheaths. Lung affection is characterized by interstitial fibrosis, and pulmonary arterial hypertension; the heart is also affected, there are arrhythmias, diastolic dysfunction of left ventricle, cardiac failure, and others. Kidney is affected and there can be renal crisis. Criteria for classification are proximal scleroderma and two more of the following: sclerodactyly, digital pitting scars of fingertips or loss of substance of the distal finger pad, and bibasilar pulmonary fibrosis. In the treatment of systemic sclerosis there have been used several drugs, whose results have been discouraging. D-penicillamine as antifibrotic is effective in the treatment of the disease. However, there are some advances for the treatment of Raynaud's phenomenon as calcium antagonists (nifedipine) and prostaglandin analogues (iloprost); prokinetics, proton pump inhibitors for gastrointestinal manifestations; methylprednisolone and cyclophosphamide pulses for pulmonary fibrosis, and cyclophosphamide pulses and endothelin-receptor antagonist, bosentan, in the pulmonary arterial hypertension.

**Key words:** systemic sclerosis, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

**L**a esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmunitaria sistémica del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como por alteraciones vasculares y del sistema inmunitario.<sup>1-3</sup> Afecta sobre todo la piel, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y el corazón.

## EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis sistémica es una enfermedad relativamente rara, cuya incidencia varía según las series informadas, desde 0.6 a 19% por millón/año en la población general. Sin embargo, su verdadera incidencia se desconoce porque muchos de los estudios se han realizado en pacientes hospitalizados y no en la población general.<sup>4</sup> Algunos estudios han reportado incremento de la prevalencia de cuatro habitantes por millón de 1947 a 1952 y de 126 a 250 por millón de 1977 a 1980. La prevalencia y la gravedad varían entre las razas; en Japón se ha informado una prevalencia de siete por millón de habitantes, mientras que en los nativos Choctaw americanos es de 472 por millón. Una encuesta nacional de Islandia mostró 3.8 casos por millón de habitantes.<sup>5</sup>

La esclerosis sistémica predomina en el género femenino, con una relación mujer:hombre de 3:1; esta diferencia es mayor de 7:1 en los grupos de edad menores de 50 años. Por lo general, la edad de inicio de esta enfermedad es alrededor de los 45 y 65 años.<sup>6</sup> Es un padecimiento raro en los niños y en los hombres menores de 30 años. Su frecuencia es mayor en las mujeres en edad reproductiva y los factores hormonales pueden desempeñar un papel importante en su inicio.<sup>7</sup> En un estudio reciente realizado en Detroit se incluyeron 707 pacientes con esclerosis sistémica

y se encontró prevalencia de 242 casos por millón de habitantes e incidencia de 19.3 nuevos casos por año. Las mujeres y la raza negra tuvieron mayor prevalencia que los hombres y los pacientes de raza blanca. El promedio de supervivencia fue de 11 años.<sup>8</sup>

## FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

Se ha demostrado mayor frecuencia de esclerosis sistémica en los familiares de primer grado. Un estudio informó 11 casos de ésta entre hermanos y seis casos entre padres e hijos. Sin embargo, ha sido muy común observar que los pacientes con esclerosis sistémica tienen uno o más familiares de primer grado con otra enfermedad del tejido conjuntivo, como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y fenómeno de Raynaud. Los estudios con HLA no han demostrado una relación consistente entre éste y la esclerosis sistémica, de manera que los estudios genéticos y familiares tienen una débil asociación con la enfermedad.<sup>9</sup> Algunos estudios de agregación familiar sugieren que múltiples genes interactúan para influir en la susceptibilidad de la esclerosis sistémica y en su manifestación clínica.<sup>10</sup> Se considera que los factores ambientales,<sup>11-17</sup> como el cloruro de polivinilo, resinas de epóxido y solventes orgánicos (tricloroetileno), sílice, implantes de silicón, bleomicina, aceite adulterado (síndrome de aceite tóxico), entre otros, pueden tener un papel importante en la génesis de la esclerosis sistémica en los individuos genéticamente predispuestos después de la exposición a dichas sustancias. Varios estudios experimentales indican que el polvo de sílice activa las células endoteliales de la microcirculación, las células mononucleares de la sangre periférica y los fibroblastos de la dermis.<sup>18</sup>

## PATOGÉNESIS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

De acuerdo con la hipótesis propuesta por Furst y Clemente<sup>19</sup> para explicar la patogénesis de la esclerosis sistémica se considera que un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente activa al sistema inmunológico con la liberación de mediadores inmunológicos (citocinas), que producen daño del endotelio, proliferación de los fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de citocinas

\* Médica internista y reumatóloga. Jefa del Departamento de Medicina Interna, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Olga Lidia Vera Lastra. Medicina Interna, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Seris y Saachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. E-mail [olgavera62@yahoo.com.mx](mailto:olgavera62@yahoo.com.mx)  
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

endoteliales promueve mayor activación del sistema inmunológico.

### **Activación del sistema inmunológico**

En las fases tempranas de la esclerosis sistémica existe migración de los linfocitos T CD4+ y CD8+, con mayor predominio de las CD4+ en la piel y de las CD8+ en el lavado broncoalveolar de los pacientes con afección pulmonar.<sup>20,21</sup>

Se ha demostrado que en la esclerosis sistémica existen varias citocinas, como la IL-2, IL-4, IL-6 y el TNF $\alpha$ , así como autoanticuerpos, como los antipoisomerasa 1 (SCI-70), anti-RNA polimerasa III y los anticentrómeros, éstos son específicos de la esclerosis sistémica. Dichas citocinas y autoanticuerpos pueden activar el sistema inmunológico.<sup>21,22</sup>

### **La liberación de mediadores inmunitarios promueve la proliferación de los fibroblastos**

En 1985 Potter y sus colaboradores<sup>23</sup> demostraron que los sueros de los pacientes con esclerosis sistémica podían estimular la proliferación de los fibroblastos. La IL-4, secretada por los linfocitos T, se encuentra incrementada en los pacientes con dicho padecimiento. Ésta estimula la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo 1 y 3. El TNF $\alpha$  liberado por la activación de los linfocitos T puede resultar en la proliferación de los fibroblastos.<sup>24,25</sup>

### **La activación inmunitaria aumenta la síntesis de colágeno**

El incremento del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) aumenta la fibrosis al estimular los componentes de la matriz extracelular e inhibir las metaloproteinasas que degradan a la misma; en modelos animales produce fibrosis. Además, el TGF- $\beta$  aumenta las concentraciones del ARNm del colágeno en los fibroblastos y en las células del lavado bronquioalveolar de los pacientes con afección pulmonar. En estudios in vitro las plaquetas y los fibroblastos de la piel de los pacientes con esclerosis sistémica expresan TGF- $\beta$ , además el ARNm del TGF- $\beta$  se detecta en las células que infiltran la dermis de los pacientes con la afección, así como en los fibroblastos.<sup>26,27</sup>

El interferón- $\gamma$  es un potente inhibidor de la producción de colágeno; es secretado en menor cantidad por

las células mononucleares periféricas de los pacientes con esclerosis sistémica. La falta de esta citocina incrementa la producción de colágeno.<sup>28</sup>

### **La liberación de mediadores inmunitarios causa lesión endotelial**

En un estudio in vitro realizado en 1979 por Kahaleh y Le Roy se demostró que el suero de los pacientes con esclerosis sistémica puede dañar a las células endoteliales de la vena umbilical.<sup>29</sup> Otros autores demostraron esta citotoxicidad en estudios in vivo en pacientes con esclerosis sistémica.<sup>30</sup> Los estudios sugieren que la interacción entre las células mononucleares y endoteliales puede ser mediada por los anticuerpos contra las células endoteliales. La granzima A, secretada por los linfocitos T, se ha encontrado en la piel de los pacientes con esclerosis sistémica y puede representar el factor sérico que es citotóxico para la célula endotelial.<sup>31</sup>

El daño endotelial se documenta por el aumento de las concentraciones del factor von Willebrand en la esclerosis sistémica. Además, la activación de las plaquetas, frecuentemente encontrada cuando hay daño endotelial, se demuestra por el aumento de las concentraciones de  $\beta$  tromboglobulina, factor IV plaquetario y agregantes plaquetarios circulantes.

### **La liberación de los mediadores inmunitarios induce daño vascular y causa activación y proliferación de los fibroblastos**

Es necesario que la lesión vascular induzca la liberación de mediadores inmunitarios, con proliferación de fibroblastos y lesión vascular. Los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica producen de 6 a 30 veces más IL-6 que los fibroblastos controles. La IL-6 activa los linfocitos T y B, esto constituye una retroalimentación que estimula la activación del sistema inmunológico.<sup>32</sup>

La IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son productos de las células endoteliales y activan al endotelio para expresar moléculas de adhesión, moléculas de adhesión intracelular y moléculas de adhesión endotelial. Estas moléculas pueden inducir adhesión de los linfocitos al endotelio, así como aumentar la activación del sistema inmunológico y la liberación de mediadores. La endotelina-1, producida por el endotelio vascular, induce la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágeno.

### CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica se divide en esclerosis sistémica difusa, sistémica limitada y esclerodermia sin esclerodermia. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el endurecimiento generalizado de la piel y la sistémica limitada, por el endurecimiento de la piel que afecta las extremidades distales, la cara y el cuello; en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está dañada, sólo hay afectación de los órganos (cuadro 1).<sup>9</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis sistémica se distingue por tener afectación multisistémica y crónica. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas, las cuales pueden persistir semanas o meses antes de que aparezcan otros signos. Uno de los primeros signos clínicos que sugieren el diagnóstico de esclerosis sistémica son las alteraciones de la piel, que comienzan como edemas no dolorosos en las manos; luego aparecen las manifestaciones del tubo digestivo, las pulmonares, las cardíacas y las renales. Los pacientes con la forma limitada de la enfermedad tienen endurecimiento de la piel de las extremidades, sin afectar el tronco. El síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) es una forma limitada de la esclerosis sistémica. Los sujetos con la forma difusa tienen endu-

recimiento de las extremidades, la cara y el tronco. Los individuos con esclerosis sistémica limitada pueden manifestar el fenómeno de Raynaud mucho tiempo<sup>5-7</sup> antes que aparezca el resto de las manifestaciones sistémicas, además, con menor gravedad de afectación pulmonar, cardíaca y renal. Muchos pacientes con este tipo de esclerosis cursan con manifestaciones del síndrome de CREST. La calcinosis se manifiesta como pequeñas placas duras en los dedos y los antebrazos. Las telangiectasias aparecen principalmente en la cara, las mucosas y las manos. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el corto tiempo que hay entre el inicio del fenómeno de Raynaud y la afectación de los órganos internos. Los cambios en la piel aparecen de forma rápidamente progresiva en los primeros meses de evolución y continúan durante dos a tres años; la fibrosis produce cambios atróficos e irreversibles.

El curso de la enfermedad es variable y su actividad es difícil de medir. La esclerosis sistémica difusa es la forma más grave de la enfermedad; tiene el peor pronóstico, con supervivencia a 10 años de aproximadamente 40 a 60% en comparación con la esclerosis sistémica limitada, con más del 70% de supervivencia. La enfermedad cardiopulmonar es la principal causa de muerte en la esclerosis sistémica difusa.<sup>5</sup>

### FENÓMENO DE RAYNAUD

La esclerosis sistémica se distingue por disfunción grave en los mecanismos de regulación vascular. Se manifiesta en forma inicial como vasoconstricción o ac-

**Cuadro 1.** Formas clínicas de la esclerosis sistémica

	<i>Esclerosis sistémica difusa</i>	<i>Esclerosis sistémica limitada</i>
Afectación de la piel	Cara, cuello, tronco, extremidades	Cara, cuello, extremidades con afectación limitada a manos, antebrazos, pies y piernas.
Fenómeno de Raynaud	Un año o menos de evolución antes de la afectación cutánea	Fenómeno de Raynaud de muchos años de evolución
Endurecimiento de la piel	Rápido	Lento
Capilaroscopias	Pérdida capilar	Dilataciones
Articulaciones, tendones	Contracturas, roces tendinosos	Se afectan poco
Calcinosis	Infrecuente	Muy frecuente
Afectación visceral	Renal, miocárdica	Hipertensión arterial pulmonar
Anticuerpos	Anti Scl-70	Anticentrómero

tividad vasoespástica que progresa a la degeneración estructural o a la vasculopatía de la microcirculación.<sup>33</sup> El fenómeno de Raynaud se aprecia en más del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica; el endotelio desempeña un papel muy importante en el estado activo. Hay aumento de las concentraciones del factor de von Willebrand, del activador tisular del plasminógeno, de la E-selectina, P-selectina, VCAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) y de las endotelinas.<sup>34</sup> Los estudios histológicos de las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica demuestran hiperplasia grave de la íntima y fibrosis con mínima hipertrofia de la arteria muscular. Las consecuencias estructurales de la enfermedad en las arterias producen disminución del flujo sanguíneo a los dedos y a la piel. Los pacientes con esclerosis sistémica tienen hipoxia cutánea debida al engrosamiento de la piel y al daño vascular de los vasos de la piel. Ante estímulos como el frío, el estrés emocional y los agentes vasoconstrictores hay vasoconstricción. Los pacientes con esclerosis sistémica tienen menor flujo sanguíneo, reacción más notoria a los cambios de temperatura y más prolongada que en los pacientes con fenómeno de Raynaud primario. El fenómeno de Raynaud que se observa en los vasos que irrigan la piel también se encuentra en las arterias terminales que irrigan el riñón, el pulmón, el corazón y el aparato gastrointestinal.<sup>35</sup> Dicho fenómeno se distingue por el enfriamiento de las manos y de los pies, con cambios de coloración; es trifásico. Estas manifestaciones aparecen de manera súbita y se aprecian como palidez, cianosis e hiperemia o enrojecimiento. Las alteraciones en la capilaroscopia, con pérdida de las asas capilares y de la morfología normal de los capilares en las uñas, distinguen a la esclerosis sistémica del fenómeno de Raynaud primario. En más del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica el fenómeno de Raynaud se asocia con fibrosis de los dedos, pérdida de los pulpejos, úlceras digitales y amputación digital.

### AFECTACIÓN DE LA PIEL

La afectación de la piel se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica.<sup>36</sup>

La fase edematosa se debe al depósito en la dermis de glucosaminoglucanos (figura 1).<sup>37</sup> Los pacientes se

quejan de hinchazón o edema de las manos, con disminución de la elasticidad de la piel, principalmente en los antebrazos, los brazos, las manos, los pies, las piernas y los muslos; estos síntomas pueden acompañarse de prurito. Esta fase puede durar meses, luego aparece el endurecimiento de la piel. Los dedos de las manos se encuentran edematosos (dedos en salchicha), con pérdida de los pliegues y anexos, hay sequedad de la piel, fisuras y paroniquia; la pérdida de los pulpejos se debe a la isquemia y es frecuente en esta fase. La cara puede observarse ligeramente tensa. En esta fase el diagnóstico es difícil (figura 2), a pesar de que muchos pacientes manifiestan fenómeno de Raynaud.

La fase de induración aparece durante la evolución de la esclerosis sistémica. En esta fase la mayoría de los pacientes acuden al médico, la piel tiene una textura dura, firme, tensa y acartonada (figura 3), con imposibilidad de pellizcarse. Está adherida a planos profundos (tendones y articulaciones), lo que ocasiona una marcada limitación de los movimientos y contracturas. Disminuye la apertura bucal, se observa la esclerodactilia, la facie es inexpresiva y se aprecian pliegues peribucles (figura 4). Esta fase se distingue por fibrosis y esclerosis de la piel; también hay seque-



**Figura 1.** Paciente con esclerosis sistémica difusa en fase edematosa. La piel se observa turgente, lisa y brillante.



dad de la piel y prurito. Esta fase puede persistir y progresar de uno a tres años o más. La inflamación y la fibrosis pueden cesar y aparecer la fase atrófica.

En la fase atrófica o adelgazamiento epidérmico la piel vuelve a observarse delgada y suave, el vello no crece; la piel puede tener un aspecto normal.<sup>8</sup>

La extensión de la afección de la piel sirve como parámetro para clasificar la esclerosis sistémica en limitada o difusa.



**Figura 2.** Paciente con esclerosis sistémica difusa en fase de induración, con múltiples manchas acrómicas en el tronco y la cara; la facie es inexpressiva. La piel está endurecida en forma generalizada.



**Figura 3.** Paciente en fase de endurecimiento grave, con piel de aspecto acartonado y úlceras en las articulaciones interfalángicas proximales.

Otras manifestaciones cutáneas son las úlceras dolorosas en las puntas de los dedos y pueden aparecer en sitios de contracturas en flexión. La calcinosis subcutánea compuesta por cristales de hidroxipatita es más frecuente en la forma limitada. Ésta se manifiesta en las zonas periarticulares de las manos y la región olecraneana, entre otras. Los sitios de la piel con calcinosis pueden ulcerarse e infectarse. Otras lesiones son las fisuras y la paroniquia. Existen otras alteraciones de



**Figura 4.** Pacientes de la séptima década de la vida con esclerosis sistémica difusa en fase de endurecimiento, con pliegues peribucales característicos de la enfermedad generalizada.



**Figura 5.** Paciente con esclerosis sistémica difusa, con telangiectasias generalizadas, facies características con labios adelgazados, en fase de atrofia.

la piel, como las manchas hipocrómicas o acrómicas, la hiperpigmentación de la piel, las telangiectasias (figura 5) y las lesiones asociadas con vasculitis.

### ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Las alteraciones musculoesqueléticas incluyen artralgias y artritis inflamatoria, que puede ser erosiva o no erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales (figura 6). Las artralgias y las mialgias son algunos de los síntomas más tempranos de la esclerosis sistémica. También puede observarse artritis; sin embargo, es frecuente el dolor, la rigidez articular y el dolor en los tendones. La movilización de las articulaciones puede ser dolorosa y acompañarse de fricción o roces causados por la fibrosis e inflamación de las vainas tendinosas. Este frote casi siempre se observa en la forma difusa de la enfermedad y tiene mal pronóstico. La movilidad articular puede afectarse, principalmente en los dedos de las manos, debido a las contracturas (figura 7). La afectación muscular consiste en miopatía o miositis; los tendones y las bursas también se afectan.<sup>38</sup>

Uno de los problemas principales es la atrofia y la debilidad muscular, condicionada, en parte, por el reposo prolongado y la inactividad causada por las contracturas por fibrosis. Esta fibrosis muscular puede asociarse con elevación de las enzimas musculares.<sup>39</sup>



**Figura 6.** Paciente con esclerosis sistémica, reabsorción ósea de las falanges distales y manchas hipocrómicas en las manos.



**Figura 7.** Paciente con esclerosis sistémica en fase de endurecimiento y afectación articular con deformidades por contracturas en flexión de las articulaciones interfalángicas proximales, que limitan la movilidad de las manos.

Los síntomas musculares de debilidad se manifiestan en cerca del 80% de los casos y pueden ser leves o de menor importancia, en comparación con otros síntomas.<sup>39,40</sup>

### AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Las alteraciones del aparato digestivo pueden observarse hasta en 90% de los casos<sup>41</sup> (cuadro 2), con daño en la boca, por dificultad para la apertura oral, y enfermedad periodontal, que dificulta la masticación con pérdida de los dientes y desnutrición. El esófago es el órgano más afectado (80 a 90% de los casos) y se distingue por disfagia, en especial a los sólidos. También existen manifestaciones de reflujo gastroesofágico. Este último y la esofagitis pueden expresarse como esclerosis sistémica difusa o sistémica limitada. Las complicaciones esofágicas son: aspiración, tos inexplicable, disfonía, dolor torácico atípico, entre otros.<sup>41</sup> La esofagitis puede ocasionar erosiones, sangrado, estenosis y esófago de Barret.<sup>42</sup>

La afectación del estómago se distingue por retardo en el vaciamiento gástrico; éste retiene los alimentos sólidos, lo cual agrava el reflujo y es causa frecuente de náuseas, vómito, saciedad temprana y sensación de distensión abdominal. El sangrado del tubo digestivo puede ser causado por esofagitis, gastritis o por las telangiectasias del mismo. La ectasia vascular

antral (estómago en sandía) puede ser una causa de sangrado del tubo digestivo en pacientes con esclerosis sistémica.<sup>43,44</sup>

En el intestino delgado la dismotilidad puede ser asintomática o, bien, causar pseudoobstrucción con dolor abdominal, distensión y vómito. Los problemas de la motilidad se manifiestan como: dolor abdominal leve, diarrea, pérdida de peso y desnutrición. La desnutrición y la diarrea son consecuencia de la malabsorción causada por el sobrecrecimiento bacteriano por estasis de alimentos; también puede haber pneumatosis intestinal.<sup>43,44</sup>

También hay afectación del intestino grueso y el recto, y se distingue por la disminución de la distensibilidad del colon. El estreñimiento intestinal y la distensión abdominal son las manifestaciones más frecuentes.<sup>43,44</sup>

## AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar se manifiesta en casi todos los pacientes y, junto con el daño cardíaco, es una de las principales causas de muerte. Las manifestaciones pulmonares son diversas (cuadro 3), pero las más importantes son la fibrosis intersticial pulmonar y la afección vascular manifestada por hipertensión arterial pulmonar.<sup>45,46</sup> La disnea de esfuerzos y la tos seca son las manifestaciones más frecuentes. La fibrosis intersticial pulmonar es más común en la variedad

difusa y los estertores finos basales son característicos a la auscultación. La hipertensión arterial pulmonar aparece en 15% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa y tiene alta mortalidad. Puede aparecer como una manifestación aislada o deberse a la fibrosis pulmonar.<sup>46</sup>

La fibrosis intersticial pulmonar es más grave en la esclerosis sistémica difusa y la hipertensión arterial pulmonar puede manifestarse en 35 a 80% de los pacientes con síndrome de CREST. El dolor torácico generalmente no es causado por la enfermedad pulmonar y puede explicarse por otros procesos, como: dolor musculoesquelético, esofagitis por reflujo, pleuresía o pericarditis. Cuando hay fibrosis intersticial pulmonar las pruebas de función pulmonar se distinguen por un patrón restrictivo y la capacidad de difusión del CO se encuentra disminuida.<sup>47,48</sup> La radiografía de tórax muestra un típico patrón reticulonodular bibasal. La fibrosis intersticial pulmonar se detecta mejor en una tomografía computada de pulmón de alta resolución y mediante el lavado bronquioalveolar. Con la tomografía computada de alta resolución puede observarse un patrón en vidrio esmerilado, como expresión de alveolitis, y un patrón reticular que traduce la manifestación de fibrosis intersticial.<sup>49,50</sup> El curso de la enfermedad pulmonar es variable y aproximadamente una tercera parte de los pacientes tiene una forma progresiva y grave de la enfermedad.

**Cuadro 2.** Manifestaciones gastrointestinales de la esclerosis sistémica

Esófago	Colon
Ø Anormalidades en la motilidad	Ø Estreñimiento
Ø Reflujo gastroesofágico	Ø Disminución de la motilidad
Ø Esófago de Barret	Ø Telangiectasias
Ø Esofagitis	
Ø Hernia hiatal	
Estómago	Ano rectal
Ø Gastroparesia	Ø Insuficiencia del esfínter anal interno
Ø Gastritis por medicamentos	Ø Prolapso rectal
Ø Telangiectasias	
Ø Sangrado del tubo digestivo	
Intestino delgado	Hepático
Ø Pseudoobstrucción intestinal	Ø Cirrosis biliar primaria
Ø Sobrecrecimiento bacteriano (diarrea)	Ø Hepatitis autoinmunitaria
Ø Telangiectasias	Ø Hepatitis por medicamentos
Ø Pneumatosis intestinal	
Ø SAID (diarrea)	



**Cuadro 3.** Manifestaciones pulmonares en la esclerosis sistémica

<i>Manifestación clínica</i>	<i>Hipertensión arterial pulmonar</i>	<i>Fibrosis intersticial pulmonar</i>
Variedad de esclerosis sistémica	ES limitada (CREST)	ES difusa
Frecuencia	10%	75% (estudios <i>postmortem</i> )
Síntomas	Disnea, síncope	Disnea, tos
Signos	Segundo ruido pulmonar intenso	Estertores bibasales
Capilaroscopia	Asas dilatadas	Asas perdidas, asas dilatadas
Pruebas de función pulmonar	↓ DLco aislada	↓CVF, ↓VEF1, ↓DLco, ↓CPT
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos anticentrómero	Anti-Scl70
HLA	DRw6, DRw52	DR3/DR52
Radiografía de tórax	Arteria pulmonar agrandada, cardio-megalia	Patrón reticulonodular
Tomografía de alta resolución	Parénquima pulmonar normal, arteria pulmonar dilatada	Líneas subpleurales y septales. Opacidades en vidrio despolido, quistes subpleurales
Cinco años de supervivencia	<10% de diagnóstico de HP	~45% forma inicial de PFT

ES: esclerosis sistémica; CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, dismotilidad esofágica, telangiectasias; CVT: capacidad vital forzada; VEF: volumen espiratorio forzado al final de un segundo; DLco: capacidad de difusión del monóxido de carbono; CPT: capacidad pulmonar total.

### AFECTACIÓN CARDIACA

La afectación cardiaca por esclerosis sistémica se distingue por una amplia gama de manifestaciones; sin embargo, estas alteraciones se hacen evidentes hasta las fases tardías de la enfermedad y los síntomas son de mal pronóstico.<sup>51</sup>

Las manifestaciones más habituales son: disnea, dolor torácico anginoso y trastornos del ritmo, que pueden ser expresión de la fibrosis miocárdica. La pericarditis, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión pulmonar también son manifestaciones de la enfermedad cardiaca.<sup>52</sup> La afectación miocárdica es más frecuente en los pacientes con esclerosis sistémica difusa que cursan con miopatía. En algunos estudios de necropsia la pericarditis se ha informado en 30 a 70% de los casos. Los estudios de perfusión con talio han demostrado la existencia de la enfermedad vascular. A pesar de esto, el dolor precordial isquémico no es muy frecuente. La inducción del fenómeno de Raynaud produce anomalías tempranas en la movilidad ventricular en el estudio con talio, lo que sustenta que hay un fenómeno de vasoespasma coronario. La cardiomiopatía puede ser causada por miocarditis inflamatoria. Es probable que los pacientes con miopatía resulten con insuficiencia cardiaca y muerte cardiaca súbita. Los estudios con ecocardiograma sugieren disfunción diastólica del ventrículo derecho e izquierdo, pero es común la disfunción diastólica y sistólica. El electrocardiograma muestra trastornos del sistema de conducción y

arritmias; estos hallazgos son más comunes cuando se realiza el monitoreo Holter.<sup>53</sup> Las arritmias y los trastornos de la conducción son más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica difusa y se asocian con mal pronóstico.

### AFECTACIÓN RENAL

La crisis renal se manifiesta, sobre todo, en los pacientes con esclerosis sistémica difusa de evolución rápidamente progresiva. Su característica sobresaliente es la hipertensión maligna con encefalopatía, hiperreninemia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal de rápido progreso;<sup>54</sup> es la manifestación renal más importante.<sup>54</sup>

El 10% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen crisis renal y en 80% de ellos se desencadena durante los primeros cuatro años de la enfermedad. Los pacientes con crisis renal resultan con: hipertensión arterial, cefalea, alteraciones visuales, insuficiencia cardiaca, trastornos neurológicos, como convulsiones y aumento de la tensión arterial mayor a 150/90 mmHg. Sin embargo, la crisis renal también puede manifestarse en pacientes con normotensión. Los exámenes de laboratorio muestran aumento de creatinina, proteinuria, hematuria microscópica, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Una de las alteraciones renales que se observa durante la evolución de la enfermedad es la afectación tubulointersticial, o puede haber pro-

teinuria asociada con la utilización de dosis altas de D-penicilamina.<sup>55</sup>

## OTRAS MANIFESTACIONES

En la esclerosis sistémica también existen varias alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo<sup>56</sup> y la tiroiditis de Hashimoto,<sup>57</sup> además de hiperprolactinemia,<sup>58,59</sup> adenomas hipofisiarios,<sup>60</sup> osteoporosis,<sup>61,62</sup> alteraciones neuropsiquiátricas, como la depresión,<sup>63</sup> neuropatía periférica y síndrome del túnel del carpo.<sup>64</sup> Asimismo, hay alteraciones hepáticas, como cirrosis biliar primaria o hepatitis autoinmunitaria.<sup>65</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica<sup>66</sup>

#### A) Criterios mayores

Esclerodermia proximal: endurecimiento simétrico de la piel de los dedos y en forma proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Los cambios pueden afectar toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco.

#### B) Criterios menores

1) Esclerodactilia: endurecimiento de la piel de los dedos (figura 8).

2) Cicatrices digitales o pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos.

3) Fibrosis pulmonar bibasal: patrón reticulonodular.

Para el diagnóstico se requiere un criterio mayor y dos criterios menores.

### Exámenes de laboratorio

Cerca del 90% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen anticuerpos antinucleares, con un patrón moteado, homogéneo o antinucleolar. En 20% de ellos se encuentran anticuerpos contra las ribonucleoproteínas (anti-RNP) y el factor reumatoide puede encontrarse positivo en 30%. Los anticuerpos antitopoisomerasa I o anti-Scl 70 se encuentran en 30% de los pacientes, en particular en la forma difusa. En los pacientes con la variedad CREST son frecuentes los anticuerpos anticentrómeros; se encuentran en 70 a 80% y corresponden a la esclerosis sistémica limitada.<sup>67</sup>

La capilaroscopia es una técnica útil que consiste en utilizar un microscopio estereoscópico para observar los capilares del lecho periungueal. En la esclerosis sistémica se han encontrado anomalías hasta en 90% de los casos y se han identificado dos patrones: en el tipo difuso existe pérdida de los capilares y algunas dilataciones o hemorragias, mientras que en el tipo limitado predomina la dilatación capilar difusa.

## TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

El Colegio Americano de Reumatología ha elaborado guías para diseñar ensayos terapéuticos del tratamiento de la esclerosis sistémica, con el objetivo de disminuir la afectación de los órganos y la muerte en estos pacientes. Hasta el momento, los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad han sido desalentadores.<sup>68</sup> Éste se ha enfocado en mejorar las alteraciones vasculares, como el fenómeno de Raynaud con vasodilatadores, la inhibición de la síntesis y liberación de citocinas con fármacos inmunosupresores, y la inhibición de la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o que aumentan la producción de colagenasas.<sup>69</sup>



**Figura 8.** Paciente con esclerosis sistémica en fase de endurecimiento, con esclerodactilia y cambios en la coloración de la piel, con hiperpigmentación y manchas acróicas.

Para tratar la fibrosis se han administrado antifibróticos e inmunosupresores, como los corticosteroides, la D-penicilamina, el interferón gamma, la ciclosporina A, el metotrexato, la ciclofosfamida, el calcitriol, la colchicina, entre otros, con poco éxito.<sup>70-76</sup> Sin embargo, se han logrado algunos adelantos en el tratamiento de la afectación específica de algunos órganos, como el tratamiento con procinéticos en las alteraciones del esófago y gastrointestinales. En el tratamiento de la esofagitis ha sido de gran utilidad el uso de los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, el esomeprazol, etc. En el tratamiento del fenómeno de Raynaud los antagonistas del calcio, como la nifedipina, la felodipina y los inhibidores de los receptores de angiotensina, como el losartán y el iloprost, han tenido un papel importante. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han disminuido la frecuencia y la mortalidad de las crisis renales.<sup>69-72,77</sup>

#### Fármacos modificadores de la enfermedad

Debido a la participación de mecanismos inmunológicos en la patogenia de la esclerosis sistémica (infiltración linfocitaria, estimulación de linfocinas y producción de autoanticuerpos) se ha considerado que algunos fármacos inmunosupresores podrían ser útiles. Sin embargo, con algunos de ellos los resultados han sido insatisfactorios, como con el clorambucil,<sup>70,60</sup> el 5-fluorouracilo<sup>71</sup> y el metotrexato.<sup>75,76</sup> Se ha demostrado que la ciclosporina A<sup>71</sup> disminuye la fibrosis en estos pacientes.

En la actualidad no hay un tratamiento curativo para la esclerosis sistémica; sin embargo, el enfoque terapéutico debería iniciarse desde las etapas muy tempranas de la enfermedad. Se ha propuesto el uso de ciclofosfamida y esteroides en las etapas iniciales de la misma, antes que se establezca la fibrosis, y se ha demostrado que pueden ser de gran utilidad. En la fibrosis intersticial pulmonar el tratamiento con ciclofosfamida puede mejorar la inflamación que se manifiesta antes de que se desencadene la fibrosis.<sup>78</sup>

La D-penicilamina es un agente inmunomodulador que interfiere con el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. Es el medicamento más prescrito y con mejores resultados para tratar la fibrosis en la esclerosis sistémica. Su administración ha sido controvertida;

sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que tiene un papel favorable en la historia natural de la enfermedad, en especial en la afectación de la piel, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección de la esclerosis sistémica.<sup>74,79</sup>

El interferón gamma es otro medicamento que puede ser útil, ya que inhibe la síntesis de colágeno.<sup>75</sup> Otros agentes, como la colchicina, han demostrado resultados no consistentes en cuanto a disminución del endurecimiento de la piel.<sup>70,71</sup> El calcitriol se ha utilizado principalmente en la esclerodermia localizada y en algunos pacientes con esclerosis sistémica los resultados han sido inconsistentes.<sup>70,71</sup>

#### Tratamiento del fenómeno de Raynaud

En la patogenia de la esclerosis sistémica las alteraciones vasculares son muy importantes. La aspirina y el dipiridamol, que alteran la función plaquetaria, no han sido de gran utilidad. La ketanserina, un antagonista de la serotonina, disminuye la frecuencia y la gravedad de dicho fenómeno y promueve la curación de las úlceras digitales; no obstante, no tiene efecto benéfico en el endurecimiento de la piel y en la afectación de los órganos. Los análogos de las prostaglandinas, como el iloprost, pueden disminuir el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales.<sup>79,80</sup>

Los antagonistas del calcio son los medicamentos de elección, en especial la nifedipina, a dosis de 10 mg cada 12 u 8 horas. Disminuyen la frecuencia y la gravedad del fenómeno de Raynaud;<sup>80-82</sup> sin embargo, los antagonistas del calcio de acción prolongada también son de gran utilidad, como la amlodipina, el diltiazem, el prazosin, la nitroglicerina, en parches o tópica, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas AT-1, como el losartán.<sup>80,83</sup> En la actualidad, el antagonista de receptores de la endotelina, bosentán, a dosis de 125 mg cada 12 horas por vía oral alivia el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales.<sup>75</sup>

En el tratamiento del fenómeno de Raynaud es importante evitar la exposición al frío y no tomar medicamentos que puedan exacerbarlo, como los betabloqueadores, la bromocriptina, entre otros.

#### Afectación del esófago y gastrointestinal

Los procinéticos son la piedra angular en el tratamiento de los síntomas esofágicos debidos a la enfermedad

por reflujo gastroesofágico, a las gastroparesias y a las afecciones intestinales. Los fármacos más prescritos son la metoclopramida, la cisaprida, la domperidona y la eritromicina.<sup>83,84-88</sup> El omeprazol y los bloqueadores  $H_2$  disminuyen los síntomas esófago-gástricos causados por la gastritis y la esofagitis. En casos graves de estenosis las dilataciones esofágicas son de utilidad. Para el tratamiento de la diarrea, como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano, están indicados los antibióticos, como el metronidazol, la ciprofloxacina, la eritromicina, las tetraciclinas, la ampicilina, y el trimetoprim con sulfametoxazol, entre otros, así como la administración de antidiarreicos, como la loperamida.<sup>84-88</sup>

### Afectación cardiopulmonar

Para tratar la fibrosis pulmonar avanzada no existe un tratamiento satisfactorio; sin embargo, en las fases iniciales, cuando hay alveolitis inflamatoria, los esteroides y los inmunosupresores, como la ciclofosfamida, pueden ser útiles. Para la hipertensión arterial pulmonar tampoco existe un tratamiento efectivo, en algunos casos se ha usado la nifedipina y la ciclofosfamida. Esta última ha demostrado ser efectiva en pacientes con alveolitis, con mejoría en las pruebas de función respiratoria.<sup>88-90</sup>

El bosentán también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.<sup>91-99</sup>

### Afectación renal: crisis renal

La crisis renal es una de las complicaciones más graves; no obstante, los IECA son útiles debido a su capacidad de inhibir la hiperreninemia subyacente y de controlar la hipertensión arterial. Los IECA han mejorado la supervivencia de estos pacientes y han disminuido los requerimientos de diálisis. El diagnóstico debe hacerse oportunamente y el tratamiento con IECA iniciarse de manera inmediata.<sup>95,96</sup>

### PRONÓSTICO

La esclerosis sistémica difusa tiene peor pronóstico debido a que existe mayor afectación visceral, que se manifiesta en los primeros tres a cinco años de la enfermedad.<sup>97,98</sup> Puede haber reblandecimiento de la piel en

cerca del 70% de los pacientes con este tipo de esclerosis y se relaciona con mejor pronóstico.<sup>99</sup> En un pequeño porcentaje de estos pacientes puede haber una evolución rápidamente progresiva que origina la muerte.

La esclerosis sistémica limitada tiene mejor pronóstico, salvo en los casos que hay hipertensión arterial pulmonar (10 a 15%).<sup>98</sup> En la forma difusa de la enfermedad, durante los tres primeros años de la misma, hay afectación extensa y rápida de la piel, con poliartralgias, polimialgias, frotos tendinosos y disfagia; además puede haber afectación visceral, como neumopatía y crisis renal. Después de este periodo la afectación de la piel se estabiliza o regresa, es decir, adquiere un aspecto suave, aunque persisten las contracturas en flexión y las deformidades articulares. Se reduce el riesgo de afectación visceral, aunque si algún órgano está dañado las lesiones fibróticas pueden progresar. En la forma limitada la primera etapa se observa en los primeros 10 años después del inicio de la enfermedad. Al principio, el fenómeno de Raynaud es intenso, la lesión de la piel está limitada a la cara y las manos, hay telangiectasias, la afectación esofágica es común, y en general no hay daño visceral. Después de 10 años de evolución el fenómeno de Raynaud persiste y la isquemia ocasiona úlceras digitales, calcinosis y contracturas en flexión, la afectación esofágica se acentúa y puede haber fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.<sup>9</sup>

La supervivencia en la esclerosis sistémica limitada a 15 años es del 70%, mientras que en la sistémica difusa es del 50%. Las principales causas de mortalidad son la pulmonar y la renal.<sup>97,98</sup>

### REFERENCIAS

1. Jiménez SA, Htraya E, Vargas J. Pathogenesis of scleroderma: collagen. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:647-74.
2. Le Roy C. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
3. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:695-708.
4. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;12:207-16.
5. Mariq HR, Kel JE, Sith EA, Harper FE. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
6. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
7. Masi AT. Clinical-epidemiological perspective of systemic

- sclerosis (scleroderma). In: Jayson MIV, Black CM, editors. *Systemic sclerosis: scleroderma*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1988;pp:7-31.
8. Mayes ND, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristic of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
  9. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;1:1-10.
  10. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetic and environment). *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:211-37.
  11. Silman AJ, Hochberg MC. Occupational and environmental influences on scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:737-49.
  12. Schaefferbeke T, Halle O, Moride V. Systemic sclerosis (Ssc) and prolonged exposure to toxic (PET). *Arthritis Rheum* 1995;3(Suppl):332-
  13. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miner's pneumoconiosis and other form of silicosis. *Ann Intern Med* 1967;66:323-34.
  14. Hausteiner UF, Andereg U. Silica induced scleroderma. Clinical and experimental aspect. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
  15. Veltman G, Large CE, Juhe S. Clinical manifestation and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci* 1975;246:6-17.
  16. Lockett JE, Kelly CR, Cannon GW. Progressive systemic sclerosis associated with exposure to trichloroethylene. *J Occup Environ Med* 1987;29:493-6.
  17. Van Nunen SA, Gatenby PA, Basten A. Post-mammoplasty connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:694-7.
  18. Hausteiner UF, Andereg U. Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspect. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
  19. Prescott RJ, Freemont PW, Jones CJ. Sequential dermal microvasculature and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63.
  20. Yurowsky VV, Wigley FM, Wise RA, White B. T cell repertoire in the lung of patients with systemic sclerosis (abstract). *Arthritis Rheum* 1997;(Suppl 38):S252.
  21. Needleman B, Wigley F, Stair R. Interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:67-72.
  22. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, et al. Diversity of antinuclear antibodies in PSS. *Arthritis Rheum* 1980;23:617-25.
  23. Potter SR, Bienenstock J, Goldstein S, Buchanan WW. Fibroblast growth factors in scleroderma. *J Rheumatol* 1985;12:1129-35.
  24. Postlewaite A, Eyer J. Fibroblast chemotaxis induction by human recombinant interleukin-4. *Clin Invest* 1991;87:2147.
  25. Postlewaite A, Holness M, Katia H, et al. Human fibroblast synthesize elevated levels of extracellular matrix protein in response to interleukin-4. *J Clin Invest* 1992;90:1479-85.
  26. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez S. Transforming growth factor beta causes a persistent increase in steady state amount of type I and III collagen and fibronectin mRNA in normal human dermal fibroblast. *Biochem J* 1987;247:597-604.
  27. LeRoy E, Smith E, Kahaleh M, Trojanowka M, Silver RM. A strategy for determining the pathogenesis of scleroderma; is transforming growth factor-beta the answer. *Arthritis Rheum* 1989;32:817-25.
  28. Kahaleh MB, Fan P-S. Impaired gamma interferon production in scleroderma: possible role for interleukin-10 (abstract). *Arthritis Rheum* 1993;36:S50.
  29. Kahaleh B, Sherer GK, LeRoy EC. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med* 1979;149:1326-35.
  30. Holt CM, Lindsey N, Moulton J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium. Characterization and pathogenic association in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1989;78:359-65.
  31. Kahaleh MB, Yin T. The molecular mechanisms of endothelial cell (EC) injury in scleroderma. Identification of Grazime I (a product of cytolytic T cell) in SSc sera (abstract). *Arthritis Rheum* 1990;33:S21.
  32. Ito A, Itoh Y, Sasaguri. Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components in rheumatoid synovial fibroblast. *Arthritis Rheum* 1992;35:1197-201.
  33. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:275-91.
  34. Wigley F, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:765-81.
  35. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Maxwell M, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic-sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum* 1994;37:67-74.
  36. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892-6.
  37. Buckinhan RB, Prince RK, Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis (PSS, scleroderma) dermal fibroblasts synthesize increased amounts of glycosaminoglycan. *J Lab Clin Med* 1983;101:659.
  38. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:391-408.
  39. Misra R, Darton K, Jewkes RF. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34:831-7.
  40. Olsen NJ, King LE. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783-96.
  41. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797-832.
  42. Garret JM, Winkelmann RK, Schlegel JF. Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1992;46:92.
  43. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestation of progressive systemic sclerosis based on a review of 364 cases. *Am J Gastroenterol* 1972;38:30.
  44. Cohen S, Laufer I, Snape WJ Jr. The gastrointestinal manifestation of scleroderma: pathogenesis management. *Gastroenterology* 1980;79:115-66.
  45. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371-90.
  46. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:335-49.
  47. Silver R. Clinical problems. The lung. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:825-40.
  48. Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestation of CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21:467-74.
  49. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99m TC-DTPA clearance. *Respir Med* 1989;83:403-14.
  50. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI. High-resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991;18:1520-8.



51. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Stertz MG. Cardiac score. A semi quantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1371-80.
52. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841-60.
53. Follansbee WP, Miller TR, Curtis EI. A controlled clinicopathological study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;17:657-
54. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
55. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78.
56. Kuchardz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: a review. *Clin Rheumatol* 1993;12:159-61.
57. Farzati B, Mazziotti G, Guomo G, Ressa M, Sorvillo F. Hashimoto's thyroiditis associated with peripheral lymphocyte activation in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:43-49.
58. Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestation and activity. *Z Rheumatol* 2002;61:703-9.
59. LaMontagna G, Meli R, Criscuolo T, D'Angelo S, Valentini G. Bioactivity of prolactin in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:145-50.
60. Vera-Lastra O, Jara LJ, Rojas JL, Medina G, et al. Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenomas in systemic sclerosis. *J Rheumatol* (en prensa).
61. Loucks Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:678-82.
62. da Silva HC, Szejnfeld VL, Assi LS, Sato EI. Study of density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43:40-46.
63. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003;28:330-5.
64. Matssura E, Ohta A, Kanegae F, Hanida Y, et al. Frequency and analysis of factors closely associated with development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003;30:1782-7.
65. Koaraklis G, Glinavoo A, Karatzaa G. Primary biliary cirrhosis accompanied by CREST syndrome. *South Med J* 2002;95:1058-9.
66. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Subcommittee for scleroderma criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
67. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709-35.
68. White B, Baver EA, Goldsmith LA, Hochberg MC, et al. Guidelines for clinical trial in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1995;38:351-60.
69. Sapidin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105.
70. Wigley FM. Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;4:878-96.
71. Torres MA, Furst DE. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:217-24.
72. Pope JE. Treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:893-907.
73. Sharada B, Kumar A, Kakke R. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994;14:91-94.
74. Steen VD, Medsger TA, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis. A retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97:652-9.
75. Hein R, Behr J, Hundgen M. Treatment of systemic sclerosis and gamma interferon. *Br J Dermatol* 1992;126:496-501.
76. Seibold JR, McCloskey DA, Furst DE. Pilot trial of methotrexate in treatment of early diffuse scleroderma (abstract). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl 16):S35.
77. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407-14.
78. White B, Moore W, Wigley F, Hui Q. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947-54.
79. Medsger TA Jr, Lucas M, Wildy KS, Balker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol* 2001;30:192-4.
80. Lin ATH, Clements PJ, Furst DE. Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:409-26.
81. Finch MB, Dawson J, Johnston GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double-blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986;5:493-8.
82. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
83. Zeni S, Ingengnoli F. Raynaud's phenomenon. *Reumatismo* 2004;56:77-81.
84. Johnson D. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 1997;147:1597-601.
85. Horowitz M, Maddern GJ, Madox A, Wishart J, et al. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-5.
86. Dull J, Rautman JP, Zakai D, Strashun A, Straus E. Successful treatment of gastroparesis with erythromycin. *Am J Med* 1990;89:528-30.
87. Vera Lastra O, Rodríguez LE, Normandia A, Lira CE, et al. Utilidad de la eritromicina en la gastroparesia por esclerodermia. Estudio comparativo con metoclopramida. *Rev Mex Reumatol* 2001;16:316-66.
88. Gente E. Evidence therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2001;60:464-8.
89. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20:838-44.
90. Griffiths B, Miles S, Moss H. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-8.
91. Rubens C, Ewert R, Halank M. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1562-9.
92. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:335-49.

93. Galie N, Hinderliter A, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;16:1380-6.
94. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
95. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-7.
96. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcome of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;17:600-3.
97. Simeón CP, Armadans LL, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:723-8.
98. Simeón CP, Armadans LL, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;42:71-75.
99. Scussel-Lonzetti L, Loyal F, Raynaud JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002;43:444-51.

medigraphic.com