

**DERMATOLOGÍA****ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA**

Melissa Herrera\*

Pablo Monge\*\*

**SUMMARY**

The Systemic Cutaneous Sclerosis is a disease associated with autoimmune vasculopathy and fibrosis; for a better understanding it's subdivided into two groups: limited cutaneous and diffuse cutaneous. These groups are classified, depending on the following symptoms: skin patron, affection on internal organs, and the antibody production. The new classification is more suitable to utilize in reality, due to its simplicity and preciseness for clinical application; which includes principal signs, symptoms, and specific autoantibodies. The

**Capillaroscopy is an eminent tool for diagnosis and ongoing, continuing assessments. If the treatment occurs or begins during the window period, complications decrease within internal organs, which alleviate the main causes of mortality, including pulmonary arterial hypertension, interstitial lung disease and renal crisis. For these reasons, the earlier the approach, the extention of survival increases.**

**GENERALIDADES**

La esclerosis sistémica cutánea (ESc) es una enfermedad

sistémica asociada a vasculopatía, fibrosis y autoinmunidad, con la participación de autoanticuerpos.<sup>(1,8)</sup> La etiología es desconocida, se define como una enfermedad esporádica adquirida, con influencia genética, ambiental y ocupacional. La influencia genética sigue un perfil no mendeliano de herencia, las investigaciones más recientes explican polimorfismos de genes "elegibles".<sup>(1,8)</sup> Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva con un pico de incidencia entre los 30-50 años, la raza negra se relaciona con una evolución más agresiva y asociada al subtipo difuso<sup>(2)</sup>. Las causas de muerte

\* Médico general, Clínica de Pavas. Reumatólogo, Hospital México, Servicio de Reumatología.

\*\* Médico general, Clínica de Pavas. Reumatólogo, Hospital México, Servicio de Reumatología.

son la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar<sup>(6,4)</sup>. Se clasifica en una forma localizada a la piel sin complicaciones sistémicas ni participación de autoanticuerpos, entre las cuales se encuentran: morfea limitada (placa morfea, mofea guttata, antrofodermia de Pasini y Pierini), morfea generalizada (panesclerótica, fasceítis eosinofílica), morfea lineal (*coup de sabre*, síndrome de Parry Romberg) y la forma morfea profunda; sin embargo éste no es el motivo de la presente revisión, corresponde a dermatología.<sup>(6)</sup>

Según el desarrollo de la ESc se ha clasificado en dos subgrupos: ESc difusa y ESc limitada, los cuales son de utilidad diagnóstica y pronóstica, donde el compromiso de órganos internos es el factor pronóstico más importante.<sup>(4,12)</sup> Tal como lo podemos visualizar en el cuadro número 1.

## ETIOPATOGENIA

Los mecanismos fisiopatológicos son:

**VASCULOPATÍA:** Es un evento temprano, que envuelve predominantemente pequeños y medianos vasos, principalmente las arteriolas. Consiste en pérdida de la integridad basal endotelial, vacuolización citoplasmática endotelial, infiltración de células mononucleares en la pared vascular, con lesiones microvasculares obliterativas, revascularización deficiente y capilares anómalos.<sup>(2,4,7)</sup>

**FIBROSIS:** reemplazo gradual de la fase inflamatoria vascular, donde las células epiteliales, pericitos y mononucleares se diferencian en fibroblastos, por medio de la interacción de mediadores solubles como citocinas y factores de crecimiento en el espacio

perivascular. Los fibroblastos sincronizan la producción, el depósito y remodelación del colágeno, aumentando sus niveles considerablemente.<sup>(2,4,7)</sup>

**AUTOANTICUERPOS:** Los autoanticuerpos funcionales tienen utilidad diagnóstica y pronóstica, éstos se correlacionan con la severidad y el riesgo de presentar complicaciones de órganos internos. Además guardan relación con la intensidad de la enfermedad y sus títulos fluctúan con la actividad de la misma.<sup>(2,4,7)</sup> Entre los cuales están: Anticentrómero, Antitopoisomerasa I, AntiARN polimerasa III, Anti- Th/t0, Anti-U3RNP/fibrilarina, Anti- Pm/Scl.<sup>(2)</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

*Fenómeno de raynaud:* 95%<sup>(6,3)</sup>, precipitado por frío o estrés,

Cuadro 1. Subgrupos clínicos de Esclerosis Sistémica Cutánea (ESc)

Manifestaciones	Cutánea limitada	Cutánea difusa
Afectación de la piel	Comienzo indolente, circunscrita a dedos de las manos, zonas distales de codos, cara; evolución lenta	Comienzo rápido. Afectación difusa: dedos de manos, extremidades, cara, tronco; evolución rápida
Fenómeno de Raynaud	Surge antes de las manifestaciones cutáneas; se acompaña de isquemia crítica	Comienza coincide con la afectación de la piel y puede ser poco intenso
Musculoesqueléticas	Artralgias tempranas y fatigas	Artralgias intensas, síndrome túnel carpal, frotes tendinosos
Fibrosis pulmonar	Ocasional, moderada	Frecuente, temprana e intensa
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía y puede aparecer sola	Puede aparecer a menudo junto con fibrosis pulmonar
Crisis renal por esclerodermia	Rarísima	Aparece en un 15% en fase temprana
Carcinosis de piel	Frecuente y notable	Puede aparecer y tener poca intensidad
Autoanticuerpos característicos	Anticentrómero	Antitopoisomerasa I (SCL-70) y anti-ARNpolimerasa III

cambia de blanco a azul a rojo (vasoespasmo – isquemia - hiperemia)<sup>(9)</sup>. En algunos pacientes se han descrito alteraciones capilares tipo ESc hasta 6 meses antes de la primera manifestación clínica de la enfermedad, durante la capilaroscopía, la cual analizaremos más adelante.<sup>(2)</sup>

*Manifestaciones de la piel:* engrosamiento, edema de manos, piel brillante, cambios en la pigmentación de la piel, dificultad de apertura bucal, pérdida de cabello, telangiectasias, ulceraciones sobre articulaciones, úlceras digitales y contracturas en flexión de los dedos, muñecas y codos<sup>(6,9)</sup>.

*Manifestaciones musculoesqueléticas:* dificultad para cerrar el puño, mialgias, artralgias, frote tendinoso<sup>(6)</sup>.

*Manifestaciones gastrointestinales:* anormalidad en la motilidad, puede presentar reflujo gastroesofágico (RGE), disfagia, cambios en hábitos intestinales, síndrome de asa ciega, anemia, estómago en sandía, entre otras<sup>(6)</sup>. La disminución de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) es el primer signo de la disfunción esofágica.<sup>(11)</sup>

*Manifestaciones neuromusculares:* poco común, pero la más frecuente es neuropatía sensorial del nervio trigémino y disfunción eréctil.<sup>(6)</sup>

## DIAGNÓSTICO

La capilaroscopía y los autoanticuerpos específicos, son marcadores pronósticos de la progresión a ESc definida, así como también tienen valor predictivo diagnóstico.<sup>(2)</sup>

## CAPILAROSCOPÍA

Es una técnica que permite la visualización de las asas capilares del lecho ungual mediante estereomicroscopio, visualiza la microvasculatura, se realiza usualmente en el cuarto y quinto dedo<sup>(2)</sup>. Existen 3 tipos de patrones:<sup>(5)</sup>

- Precoz: pocos capilares dilatados o megacapilares (menos de 4), pocas hemorragias capilares, distribución capilar bien conservada, sin disminución del número de capilares.
- Activo: frecuentes capilares dilatados o megacapilares (más de 6), frecuentes hemorragias, distribución capilar levemente alterada, disminución moderada del número de capilares (20-30%)
- Lento o tardío: dilataciones irregulares de los capilares, ausencia de megacapilares y hemorragias, disminución del número de capilares (50-70%) con zonas avasculares.

Los anticuerpos antitopoisomerasa se relacionan

con la aparición más temprana de los patrones activo y tardío; y los anticuerpos anticentrómero retrasa la aparición del patrón tardío.<sup>(5)</sup>

## DATOS DE LABORATORIO

Existen anticuerpos no específicos como los anticuerpos antinucleares (ANA) los cuales están presentes en un 95% de los casos<sup>(2)</sup>, y existen anticuerpos específicos los cuales nos indican el cuadro clínico más probable, como lo muestra el cuadro 2.<sup>(2,7)</sup>

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La nueva clasificación para ESc incluye los 3 pilares patogénicos: vasculopatía, producción de autoanticuerpos y fibrosis de la piel y/o órganos internos. Además incluye los 4 ítems propuestos en la clasificación inicial en el año 1980; e incluye los ítems de los criterios impuestos por LeRoy and Medsger<sup>(2,12)</sup> en el año 2001. Estos son criterios de clasificación, no son diagnósticos, los cuales tienen gran sensibilidad y especificidad.

<sup>(12)</sup> Como se explica en el cuadro 3, donde se demuestra la importancia de la esclerodactilia como criterio suficiente, la capilaroscopía y anticuerpos para definir el subtipo clínico.

Cuadro 2. Anticuerpos específicos:<sup>(2,7)</sup>

Anticentrómero	Asociada a ESc limitada. Vinculada a fenómeno de Raynaud severo, hipertensión pulmonar, úlceras digitales, síndrome de CREST (calcinosis, raynaud, esófago dismotilidad, esclerodactilia y telangiectasias)
Antitopoisomerasa I	asociado a ESc difusa. Vinculado a engrosamiento difuso de piel rápidamente progresivo, frote tendinoso, neumopatía intersticial, crisis renal.
AntiARN polimerasa III	asociado a ESc difusa. Vinculado a frotis tendinoso, crisis renal y reacción extensa de la piel.
Anti- Th/t0	asociado a ESc limitada, pero con HTP y fibrosis pulmonar. Vinculado a calcinosis y miositis.
Anti- U3RNP/fibrilarina	asociado a ES difusa. Vinculado con patología pulmonar severa, como HTP y fibrosis pulmonar.
Anti- Pm/Scl	pocos comunes, asociado a esclerodermatomiositis, fibrosis pulmonar.
Crisis renal por esclerodermia	Rarísima
Carcinosis de piel	Frecuente y notable
Autoanticuerpos característicos	Anticentrómero

Cuadro 3. Criterios de Clasificación de Esclerosis Sistémica Cutánea<sup>(7)</sup>

Criterio	Especificaciones	Puntuación
Engrosamiento de piel de los dedos de ambas manos de proximal a articulaciones metacarpofalangicas.	CRITERIO SUFICIENTE	9
Engrosamiento de piel de los dedos	Edema de dedos	2
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalangicas, pero proximal a las articulaciones proximales)	4
Lesiones de las puntas de los dedos	Ulceras digitales	2
	Picaduras, cicatrices	3
Telangiectasias		2
Alteraciones en los capilares del lecho ungual		2
Patología pulmonar	Hipertensión pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos	Anticentrómero	3
	Antitopoisomerasa I	
	Anti ARN polimerasa III	

Interpretación: El máximo puntaje posible es 19 los pacientes con una puntuación mayor o igual a 9 son clasificados con ESc.

## COMPLICACIONES

La morbimortalidad de la ESc está definida por sus complicaciones a nivel pulmonar y renal, como se mencionó previamente. Las complicaciones son comunes en pacientes con ESc, pero raramente son sintomáticos, hasta estadios

avanzados de la enfermedad<sup>(6)</sup>.

a) *Pulmonar*: como manifestación tardía presentan disnea y tos no productiva, la cuál es muy común<sup>(6)</sup>. El porcentaje promedio de presentación es de un 25%.<sup>(10)</sup> La reducción del intercambio del monóxido de carbono (DL CO) es el primer

signo de disfunción pulmonar.

<sup>(10)</sup> Por ello la importancia de realizar estudios de detección de complicaciones como la espirometría y la medición del DLco. Se recomienda, si ambas pruebas son normales realizarlas anualmente. En caso de que el DLco es menor a 80%, se

repite la prueba, si vuelve a salir anormal, está indicado realizar el péptido natriurético pro cerebral (ProBNP), ecocardiograma y tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Si la espirometría y el DLco son menores del 80%, se pide TACAR y se repite la DLco cada 3 meses.

- *Enfermedad intersticial:* La alteración pulmonar es de tipo restrictivo.<sup>(6)</sup>

- *Hipertensión pulmonar arterial:* se define como una presión arterial de la arteria pulmonar mayor a 25mmHg. Pueden ser asintomáticos, pero pueden presentar como complicación más severa el cor pulmonale, donde una vez instaurado, el tratamiento es menos efectivo.<sup>(10)</sup>

b) *Renal:* La incidencia aumenta en la ESc difusa. Se da en un 3-10% de los casos. (10). Como factor de riesgo más importante están las dosis altas de corticoesteroides, entre los otros factores de riesgo se citan los siguientes: frote tendinoso, efusión pericárdica, anemia de reciente diagnóstico, edad avanzada y embarazo. Estos pacientes presentan súbitamente el desarrollo de HTA con fallo oligúrico renal con proteinura, anemia microangiopática y hematuria microscópica<sup>(6,3)</sup>.

c) *Cardíaca:* incluye miocardiopatía, arritmias, fallos en el sistema de conducción y

enfermedad pericárdica. El daño en el llenado ventricular izquierdo es el primer signo de disfunción miocárdica.<sup>(11)</sup>

## TRATAMIENTO

Hasta la fecha, ningún tratamiento modifica la evolución natural de la ESc, lo que se ha logrado, según cada paciente, es aplacar o alargar la evolución del daño acumulativo de la enfermedad. Recordar que a pesar de ser una enfermedad mediada inmunológicamente, los glucocorticoides a dosis >15mg/día aumentan el riesgo de complicaciones renales.

Manejo según las complicaciones médicas:

1. Fenómeno de raynaud: bloqueadores de canales de calcio (nifedipina o amlodipina), antagonistas receptores de angiotensina 2 (losartan). En pacientes con úlceras isquémicas recurrentes de nueva formación se podrían beneficiar de inhibidores de receptores de endotelina 1 (bosentan)<sup>(6)</sup>.
2. Complicaciones gastrointestinales: terapia conductual, inhibidores de la bomba de protones, endoscopía, laparoscopía, antibióticos cíclicos, soporte nutricional, agentes promotilidad<sup>(6,7)</sup>.
3. Complicaciones pulmonares:
  - Enfermedad intersticial
4. Complicaciones renales: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y inhibidores de los receptores de angiotensina (ARA), con el objetivo de lograr la normalización de la presión arterial rápido<sup>(6,7)</sup>.
5. Piel: en la afectación temprana de la piel, se pueden utilizar antihistamínicos, pomadas hidrofilas, aceites. El metotrexate ejerce efectos en la induración cutánea.<sup>(7)</sup>

pulmonar difusa: se ha descrito que la ciclofosfamida si presenta mejoría en cuanto a capacidad vital forzada, capacidad pulmonar total, disnea y afección cutánea.<sup>(6,5)</sup>

- Hipertensión pulmonar (HTP): Los análogos de prostaciclin (Epoprostenol, trepostinilo), inhibidores de endotelina-1 ( bosentán), Inhibidores de Fosfodiesterasa (sildenafil), utilizados en HTP clase III.<sup>(6,5)</sup>

4. Complicaciones renales: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y inhibidores de los receptores de angiotensina (ARA), con el objetivo de lograr la normalización de la presión arterial rápido<sup>(6,7)</sup>.
5. Piel: en la afectación temprana de la piel, se pueden utilizar antihistamínicos, pomadas hidrofilas, aceites. El metotrexate ejerce efectos en la induración cutánea.<sup>(7)</sup>

Dentro de los Tratamientos futuros están los siguientes fármacos: inhibidores de la tirosicinasa (imatinib) los cuales interfieren en la producción de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento tisular B (TFGb).<sup>(5)</sup>

## CONCLUSIONES

La esclerosis sistémica cutánea es una patología multisistémica

mediada por vasculopatía, fibrosis y autoinmunidad. La capilaroscopía nos ayuda a establecer el diagnóstico temprano por medio de la exposición de los capilares en el lecho ungual antes de la presentación clínica. El buen manejo de la esclerosis sistémica depende del diagnóstico temprano para poder evitar complicaciones y/o daño irreversible de los órganos internos, los cuales corresponden a las principales causas de mortalidad. Para llevar al mínimo el daño irreversible de los órganos, se deben realizar medidas de detección sistemática como el ecocardiograma, espirometría o pruebas de la función pulmonar y valoración de los exámenes de laboratorio (función renal, general de orina y hemograma), con el fin de intervenir tempranamente. El tratamiento farmacológico está dirigido en prolongar la aparición de las complicaciones o las manifestaciones más graves de la enfermedad.

## RESUMEN

La esclerosis sistémica cutánea (ESc) es una enfermedad sistémica asociada a vasculopatía, fibrosis y autoinmunidad. Para su mejor comprensión diagnóstica y pronóstica se ha subdividido en 2 grupos: Esclerosis sistémica

cutánea limitada y esclerosis sistémica cutánea difusa, según el patrón de piel, la afección de órganos internos, la producción de anticuerpos y la sobrevida de los pacientes. La nueva clasificación es la más adaptada a la realidad, mejor en especificidad y en simplicidad para la aplicación clínica ya que incluye los principales signos, síntomas y autoanticuerpos específicos. La capilaroscopía es una herramienta importante para el diagnóstico y seguimiento. El tratamiento durante el periodo de ventana disminuye las complicaciones de órganos internos, lo que constituye las principales causas de mortalidad, las cuales son Hipertensión Arterial Pulmonar (HTP), Enfermedad intersticial (EIP) y crisis renales, por lo tanto un abordaje temprano ayuda a la prolongar la sobrevida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Balbir-Guzman A, Braun-Moscovici Y. New aspects in pathogenesis and treatment. Best practice and research clinical rheumatology. 2012; 26: 13-24.
2. Bustabad S, Rodriguez B, Bethercourt J y Delgado E. Preesclerodermia. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología, España. 2011; 12 (4): 123-127.
3. Campos P, et Col. PRESENTACIÓN DE CASO: Esclerosis sistémica y daño renal. Revista Cubana de Medicina. 2013;52(3): 209-213
4. Gabrielli A, Avvedimento E and Krieg T. Mechanisms of disease Scleroderma. The New England Journal of Medicine. 2009; 360: 1989-2003.
5. García de la Pena Lefebvre P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. Reumatología clínica, España. 2008; 4 supl 1:S45-9.
6. Hinchclife M and Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: a treatable Multisystem Disease. NW University, Chicago, Illinois. American family physician. 2008; 78 (8), 961-969.
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18<sup>a</sup> edición. Editorial Mc GrawHill. Volumen 2. Página.2758.
8. Laborde H, García P, Munoz C. Etiopatogenia de la esclerosis sistémica progresiva. Revista Chilena de Reumatología. 2011; 27 (1): 5-13.
9. Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. Reumatología clínica. 2012; 8 (5): 270-277.
10. Silvarino R, et col. Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. Revista Médica del Uruguay 2009; 25: 84-91
11. Valentini G et al. Early systemic sclerosis: short term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. Arthritis research and therapy. 2012; 14: R188
12. Van Der Hoogen F, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. Arthritis and rheumatism. 2013; 65: 2737-47