



TEMA 6-2013: ESCLEROSIS SISTÉMICA



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 01/03/2013
Aceptado: 24/04/2013

Alexis Méndez Rodríguez ¹

¹Médico Especialista en Reumatología. Unidad de Reumatología. Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios.

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una conectivopatía crónica, multisistémica, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y cuya morbimortalidad está determinada por el grado de compromiso visceral. La patogenia es desconocida, pero se plantea una interacción entre factores genéticos predisponentes y desencadenantes ambientales. Su presentación clínica más frecuente es la conocida como Síndrome de CREST, acrónimo de calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastorno de motilidad esofágica, esclerodactilia y teleangiectasias (según sus siglas en inglés), pero también puede tener complicaciones a nivel renal, pulmonar y endocrinológico, por citar algunos. Finalmente, debido a que no hay una terapia curativa, el tratamiento va orientado a inmunomoduladores y manejo de las complicaciones.

PALABRAS CLAVE

Esclerodermia. Esclerosis sistémica. CREST. Terapia inmunomoduladora.

ABSTRACT

Systemic sclerosis is a chronic and multisystemic connective tissue disease, with a broad spectrum of clinical manifestations and its morbidity is determined by its deep organ involvement. The pathogenic process of this disease is not well known, but it is proposed an interaction between genetic factors and environmental triggers. The most common clinical form of presentation is the CREST syndrome, characterized by Raynaud phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly and telangiectasia but it can also have other complications as renal disease, lung disease and endocrine disease, just for mention a few. Finally, since there is no curative treatment, the general management of this condition is tended to prevent the most harmful manifestations and immunomodulatory therapy is the first choice and those strategies to treat its complications.

KEY WORDS

Scleroderma. Systemic sclerosis. CREST. Immunomodulatory therapy.



ABREVIATURAS

- ES: Esclerosis Sistémica.
- ACR: Colegio Americano de Reumatología.
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico.
- AR: Artritis Reumatoide.
- ANA: Anticuerpos Antinucleares
- MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- HLA: Antígeno Leucocitario Humano.
- IL: Interleucinas.

DISCUSIÓN

Generalidades

La esclerosis sistémica es un trastorno del tejido conjuntivo que se caracteriza clínicamente por engrosamiento y fibrosis de la piel, así como por afectación de órganos internos como el corazón, los pulmones, los riñones y el tracto gastrointestinal. La afectación visceral es la determinante de la morbilidad y mortalidad⁽²⁴⁾.

Es una enfermedad multisistémica crónica de causa desconocida, con gran variación de manifestaciones clínicas en la que existe un desorden autoinmune inflamatorio de etiología aún no dilucidada^(1,4).

El término esclerodermia deriva del griego *skleros* (duro) y *derma* (piel) describiendo de esta manera el hallazgo clínico más evidente a la valoración del paciente⁽²⁴⁾.

Desde el punto de visto fisiopatológico, la enfermedad presenta tres características clínicas fundamentales⁽²⁾:

- Excesiva producción y depósito de colágeno
- Daño vascular.
- Anormalidades de la inmunidad celular y humoral.

Clasificación

Se ha realizado varios intentos para clasificarla en forma clara. Carwile Leroy publicó en 1988 una propuesta de subdivisión entre dos grandes grupos: una variante difusa y otra limitada⁽⁵⁾.

En 1980, los criterios del *ACR* se basaban en la presencia de un criterio mayor, como es la esclerosis de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o dos de tres criterios menores, tales como pérdida de las cicatrices digitales, esclerodactilia y fibrosis pulmonar bibasal. El uso de estos criterios tiene una sensibilidad de 97% y especificidad del 98%⁽⁵⁾.

Tabla1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la ES, según su compromiso difuso o limitado.

	Difusa	Limitada
Fenómeno Raynaud	Aparición en el primer año, con lesiones piel	Precede en años a la lesión piel.
Esclerosis cutánea	Parte proximal y distal de miembros, cara y tronco	Regiones distales al codo y rodilla, pero también cara y cuello.
Afectación Visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar: fibrosis. • Renal: crisis hipertensiva • Gastrointestinal • Cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Hipertensión pulmonar: >10 años evolución, 10% de prevalencia. • Cirrosis biliar. • Hipotiroidismo.
Capilares lecho ungueal	Dilatación y desaparición	Dilatación.
ANA	Anticuerpos contra topoisomerasa I	Anticentrómero

ANA: anticuerpos antinucleares.
Fuente: modificado de (2,5)

La Esclerodermia limitada a la piel representa un 80% de todos los casos⁽³⁾ y se caracteriza por un engrosamiento cutáneo simétrico limitado a las zonas distales de las extremidades y la cara.

La presentación más frecuente es la conocida como Síndrome de CREST, cuyas iniciales describen sus principales características.



- Calcinosis.
- Raynaud.
- Esofágo: alteraciones en la motilidad.
- Sclerodactilia (Esclerodactilia).
- Telangiectasias.

Usualmente cursan con mejor pronóstico y con larga evolución durante muchos años.

Por otro lado, los pacientes con la variante difusa presentan rápido engrosamiento cutáneo simétrico en las regiones proximales y distales de las extremidades, tronco y cara.

Se reconoce también un grupo de pacientes que desarrolla manifestaciones en órganos internos y anomalías vasculares y serológicas, pero sin

alteración cutánea. Otro grupo de pacientes se presenta como una enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, con la presencia de Fenómeno de Raynaud y hallazgos serológicos de ES, pero sin engrosamiento cutáneo o anomalías de los órganos internos⁽²⁴⁾.

Lorinda Chung en su publicación en *Clinics in Dermatology* de 2006, realiza una de las clasificaciones más completas a juicio del autor. En dicha clasificación se enumera las principales diferencias clínicas y serológicas de la ES, además se incluye a aquellos pacientes que se encuentran en síndromes de traslape con otras patologías del tejido conjuntivo, como LES y miopatías inflamatorias⁽⁷⁾.

Tabla 2. Clasificación de la ES según patrones clínicos y serológicos

ES limitada a piel	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis simétrica restringida a la piel, que afecta región distal de las extremidades (frecuentemente confinado a los dedos) y la cara. • Retraso prolongado en el inicio de manifestaciones orgánicas internas distintivas, como HTAP. • Prominencia de calcinosis y teleangiectasias
ES cutánea difusa	<ul style="list-style-type: none"> • Extensión simétrica de fibrosis cutánea, que afecta región distal y proximal de las extremidades y frecuentemente tronco y cara. • Lesiones tendinosas por fricción, palpables. • Artritis con contracturas articulares • Miopatía • Acs séricos anti-Topoisomerasa I (Anti Scleroderma-70 o Anti Scl-70) • Acs anti ARN-Polimerasa • Tendencia a rápida progresión de los cambios cutáneos y aparición temprana de compromiso de órganos internos
Síndromes de Traslape	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso cutáneo limitado o difuso, con características típicas de una o más de otras enfermedades del tejido conectivo, como polimiositis, dermatomiositis o LES • Anti U1-RNP • Anti polimiositis-escleroderma • Anti U3-RNP

HTAP: hipertensión arterial pulmonar. Acs: anticuerpos.
Fuente: modificado de (7).

La ES es una patología que a lo largo de los años ha presentado serios problemas de nomenclatura y clasificación, quizás por el hecho de que existen pacientes que pueden presentar únicamente compromiso cutáneo y otros afectación vascular y de órganos internos, pero sin compromiso dérmico.

En el año 2001, en el Seminario de Medicina Cutánea y Cirugía se estableció la presencia de Esclerosis Cutánea Primaria y Secundaria. En los casos de esclerosis primaria se incluyen la esclerodermia localizada y la sistémica. Dentro

de la sistémica se ubica a los pacientes ya conocidos con la variante difusa y la limitada como el CREST⁽³⁾.

Epidemiología

Con respecto a la epidemiología, se anotan los siguientes datos^(3,7):

- Distribución mundial.
- Afecta a todas las razas.
- La incidencia aumenta con la edad.



- Incidencia máxima entre los 30 y 50 años.
- Más frecuente en mujeres 3:1.
- Incidencia anual de 19 casos por millón de habitantes.
- Prevalencia entre 19 y 35 casos por 100.000 habitantes.

Los datos sugieren que la prevalencia real puede ser más de cuatro veces la prevalencia aceptada, con tasas de supervivencia a los 7 años del 81% en la limitada y de 72 % en la difusa, lo que hace pensar que sólo en los Estados Unidos existen entre 75.000 y 100.000 casos de esclerosis sistémica⁽²⁴⁾.

Patogénesis

La patogénesis es desconocida, sin embargo se plantea la interrelación de factores vasculares e inmunitarios, en un huésped con predisposición genética; en el que también influyen procesos infecciosos y ambientales como probables desencadenantes⁽²⁻⁴⁾.

La lesión vascular conduce a vasoconstricción e hipoxia crónica, la cual a su vez provoca una hiperactividad inmunológica con activación de macrófagos y células T, lo que lleva a producción de citoquinas⁽⁶⁾. Por otro lado además se ha demostrado la participación de la inmunidad humoral, con la producción de autoanticuerpos específicos como los dirigidos contra el centrómero.

El desenlace es la activación y proliferación de fibroblastos, que culmina con una excesiva producción y depósito de tejido colágeno en los diferentes tejidos.

A continuación un esquema que representa los diferentes elementos que participan en este proceso, que finaliza con la proliferación de fibroblastos, depósito de tejido colágeno y daño tisular.

Después de varios años de estudios, la enfermedad se puede clasificar en una variante difusa, una limitada, sin esclerodermia, en superposición y en enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo^(2,3,5,24).

En la revista Lancet en 2006 se realizó una revisión de la patogenia de esta enfermedad, dirigida a buscar pautas de tratamiento. Los

avances que esta revisión muestra son pocos, con respecto a estudios previos, postulando de la misma manera la interrelación entre diferentes aspectos, como la susceptibilidad genética, aspectos ambientales y daño vascular que confluyen para producir proliferación de fibroblastos y daño celular⁽⁶⁾.

El aspecto que aún no queda lo suficientemente claro es cuál de éstos es el factor iniciador de toda esta cascada de eventos?, por lo que se prefiere el análisis individual de cada uno de estos factores.

Factores genéticos

Se considera que la contribución de los factores genéticos en el desarrollo y expresión de la ES es alta, justificada por los siguientes hallazgos^(2,18):

- Agregación familiar en el 1.5% de las familias con ES.
- Alta frecuencia de otras enfermedades autoinmunes (LES, AR) así como ANA en los familiares de pacientes con ES.
- Diferencias en la prevalencia y en manifestaciones clínicas en los diferentes grupos étnicos.
- Relación con algunos alelos del MHC y HLA en algunos grupos étnicos.

El índice de concordancia de la ES en gemelos homocigóticos es de 5.9%, unas 300 veces mayor que el atribuible al azar^(2,24).

Otra fuerte evidencia de la contribución de los factores genéticos son los estudios de ocurrencia de la enfermedad en los Indios Americanos Choctaw de Oklahoma, que muestran una prevalencia de 469 casos por millón habitantes, mientras que la prevalencia general en US es de 242-286 casos por millón habitante⁽²⁾.

La alta prevalencia de ES en los indios Choctaw está asociada a diferentes alelos del MHC y HLA. Dentro de los haplotipos encontrados en esta población se encuentran: DRB1*1602, DQA1*0501 y DQB1*0301, mientras que los encontrados en la población caucásica de USA y en Europa son DRB1*1101, DRB1*1104 y DQA1*1501⁽²⁾.

Además, se ha logrado identificar diferentes patrones de la enfermedad en los grupos étnicos. Por ejemplo los pacientes afro-americanos



cursan con ES de peor pronóstico, con expresión de anticuerpos antipoisomerasa I y mayor compromiso de órganos internos. Por el contrario, los anticuerpos anticentrómero son vistos con más frecuencia en los pacientes de origen caucásico y cursan con una enfermedad limitada con menos manifestaciones sistémicas⁽²⁾.

Factores infecciosos:

Los agentes infecciosos son relacionados con varios desordenes autoinmunes, entre ellos LES y ES. Se ha descrito la presencia de un cuadro similar a ES en los vasos sanguíneos de ratones después de ser irradiados e infectados con citomegalovirus, por lo que se ha planteado el posible rol de una infección latente⁽²⁾. Otro de los virus postulados es el parvovirus B-19. Existe un incremento en la prevalencia de ADN de parvovirus en la piel de los pacientes con ES.

La hipótesis se basa en la observación de producción de autoanticuerpos específicos, estimulada por la exposición antigénica^(2,6).

Factores ambientales.

Existe una notable asociación epidemiológica entre ciertos pesticidas, los mineros del carbón y del oro (polvo de la sílice) y el desarrollo de ES. Algunos estudios han mostrado la habilidad de la sílice para estimular a las células endoteliales, células mono nucleares de sangre periférica y fibroblastos, utilizando una vía de acción similar a la propuesta como mecanismo patológico en la Esclerosis Sistémica⁽⁶⁾.

Por otro lado, se ha descrito Fenómeno de Raynaud en los trabajadores expuestos al cloruro de polivinilo y a los hidrocarburos aromáticos. De la misma forma, se ha descrito que la bleomicina produce nódulos fibrosos en la piel. En los últimos años, los implantes mamarios de silicón han sido relacionados con la aparición de ES, sin embargo aún no existe un solo estudio epidemiológico que logre demostrar causalidad.

Varios son los estudios que reportan un cuadro similar a ES después de un trasplante de médula ósea, tipo injerto *versus* huésped, lo que sugiere la presencia de un fenómeno de microquimerismo o la presencia de células fetales persistentes en circulación periférica, como un evento capaz de desarrollar ES^(2,6).

Lesión Vascular

Uno de los factores determinantes en la fisiopatología es la lesión vascular. Las principales características de dicha lesión vascular son^(2,6,25):

- Precede a la fibrosis.
- Afecta pequeñas arterias, arteriolas y capilares de la piel, aparato digestivo, riñones, corazón y pulmones.
- Fenómeno de Raynaud, que expresa la regulación anormal del flujo sanguíneo.
- El daño precoz de las células endoteliales y de la lámina basal llevan a engrosamiento de la capa íntima, estrechamiento de la luz y obliteración de los vasos.
- El fenómeno final es una isquemia crónica.
- Las lesiones vasculares se pueden observar en los pliegues ungueales por medio de una técnica llamada capiloscopia (microscopia de campo amplio), que puede mostrar las alteraciones arquitectónicas de la microvasculatura como son la desaparición, dilatación y tortuosidad del lecho capilar en el pliegue ungueal.
- Presencia de telangiectasias.
- Elevación del factor VIII o de von Willebrand.

La lesión vascular inicial puede perpetuar una variedad de respuestas tisulares locales importantes, entre ellas se incluye la activación de las plaquetas y la liberación consiguiente de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y sustancias vasoconstrictoras.

Se ha postulado diferentes mecanismos de lesión endotelial, dentro de los más destacados se encuentran^(2,6):

- Factor citotóxico para el endotelio. Este factor es secretado por las células T activadas.
- Degradación de la lámina basal, formación de colágeno tipo IV y laminina, los que inducen una respuesta inmunitaria frente a la lámina basal.
- Anticuerpos contra las células endoteliales (AECA), los cuales están presentes en el 21 a 85 % pacientes.



- Los AECA se asocian a cuadros de infartos de dedos, hipertensión pulmonar y alteración de la difusión alveolocapilar. Además inducen apoptosis. También favorecen la expresión de moléculas de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1), de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) y estimulan la producción de factores de quimiotaxis como IL-1 e IL-8.
- El endotelio dañado produce cantidades menores de prostaciclina.
- El entorno es el de un estado crónico de isquemia y vasoconstricción.
- La activación plaquetaria conduce a liberación de tromboxano.
- Las plaquetas activadas liberan:
 - PDGF que es quimiotáctico y mitogénico.
 - Factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) que estimula la síntesis de colágeno.
- Se ha documentado aumento de los niveles de endotelina-1, favoreciendo así la vasoconstricción.
- En el daño endotelial hipóxico por vasoconstricción, el intento de reparación induce la liberación de radicales libres de oxígeno.

Mecanismos inmunitarios.

La participación del sistema inmunológico es vital para el desarrollo y perpetuación de la fibrosis. Existe una interacción compleja entre células T, macrófagos, células endoteliales, citoquinas y factores de crecimiento⁽²⁾. En las fases iniciales en la dermis se observa infiltrado celular mononuclear a base de linfocitos T.

En sangre periférica hay aumento en los niveles séricos de linfocitos CD4 y de citoquinas inflamatorias como IL-2 e IL-4⁽⁶⁾. Dentro de la génesis de la fibrosis, la IL-2 juega un rol principal, estimulando la quimiotaxis y la proliferación de fibroblastos⁽²⁾.

Como parte de un proceso de equilibrio inmunológico, existe la participación del Interferón gamma (IFN- γ), una citoquina producida por las células T activadas, con propiedades de inhibir la síntesis de colágeno. En la ES algunos pacientes muestran disminución de los niveles de IFN- γ ⁽²⁾.

Otras células importantes en este proceso son los macrófagos, que secretan IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), TGF- β y PDGF. Un hallazgo histológico que ayuda a entender la causa del edema con el que cursan en las etapas iniciales estos pacientes, es la presencia de un mayor número de células cebadas en la dermis⁽⁶⁾.

Los fibroblastos de los pacientes con ES poseen una regulación anormal del crecimiento y se comportan como si estuvieran en un estado de activación permanente⁽²⁾.

El TGF- β constituye un elemento clave en ES, estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, es sintetizado por los fibroblastos, células endoteliales y células inflamatorias. Los fibroblastos de pacientes con ES poseen mayor expresión de receptores de TGF- β ^(2,6).

Por otro lado, se ha postulado un importante papel de la inmunidad humoral con la producción de una serie de autoanticuerpos específicos, que desencadenan y/o perpetúan la respuesta inflamatoria⁽²⁾.

A continuación se describe los elementos más importantes de la participación de la inmunidad humoral^(2,6).

- Presencia de autoanticuerpos específicos.
- El 90% de los pacientes tienen anticuerpos antinúcleo.
- Algunos de estos anticuerpos antinúcleo son específicos de ES. Otros están asociados a diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- El anticuerpo Anti-Scl 70 reconoce a la ADN Topoisomerasa I y es exclusivo de la ES difusa. Se encuentra presente en un 30 a 40% de los pacientes.
- Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero están usualmente presentes en los pacientes con ES limitada tipo CREST y se encuentra en el 80 a 96% de los pacientes. También está presente en el 10% de pacientes ES difusa.

En la siguiente tabla se describe los principales autoanticuerpos, específicos y no específicos que tienen alguna participación en la fisiopatología de la ES⁽²⁾. En la misma se describe los



autoanticuerpos, los antígenos blanco y la asociación clínica de cada uno de ellos.

Tabla 3. Principales autoanticuerpos en Esclerosis sistémica, sus ligandos y expresión clínica.

Autoanticuerpo	Antígeno Ligando	Asociación clínica
Anti-Scl-70	ADN Topoisomerasa I	Esclerosis Sistémica Difusa
Anti-Centrómero	Proteínas <i>Kinetochore</i> CENP A (17 kDa) CENP B (80 kDa) CENP C (140 kDa)	Esclerosis Sistémica Limitada
Anti-ARN Polimerasa I/III	Complejo de proteínas de 210-14 kDa	Esclerosis Sistémica Progresiva con compromiso orgánico
Anti-fibrilarina	Proteína nucleolar de 34 kDa, componente de U3-RNP	Esclerosis Sistémica Difusa
Anti-PM-Scl	Complejo de proteínas nucleolares y nucleares de 110-20 kDa	Polimiositis/Esclerosis Sistémica Traslapo
Anti-nRNP	Ribonucleoproteína Nuclear	Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
Anti-7-2-RNP	Complejo de proteínas nucleolares de 40 kDa, con 7-2 y 8-2 ARNs	Esclerosis Sistémica Limitada
Anti-NOR-90	Proteína de 90 kDa localizada en la región organizadora nucleolar	Compromiso pulmonar
Anti-mitocondrial	Complejo M2 de proteínas de 70 y 40 kDa	Esclerosis Sistémica Limitada, asociada con Cirrosis Biliar Primaria
Anti-Ku	Heterodímero nucleolar de cadenas polipeptídicas de 70 y 80 kDa	Polimiositis/Esclerosis Sistémica Traslapo
Anti-Th/To	Complejos ribonucleoproteínicos RNAsc MRP y RNAsc P	

CENP: Proteínas del Centrómero.

Fuente: modificado de (2)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas. El componente inflamatorio en la fase inicial puede ser clínicamente indetectable y se caracteriza por engrosamiento de la piel^(7,24). El compromiso cutáneo se puede dividir en tres fases características^(7,22): edematosa, indurativa y atrófica.

En las primeras etapas de la enfermedad se presenta edema de los dedos de las manos, antebrazos y cara, en relación con la liberación de histamina. Usualmente respeta miembros inferiores y puede durar semanas, meses o más. La afectación comienza distalmente y progresa en forma proximal, paulatinamente la piel se vuelve dura, gruesa y se adhiere al tejido subcutáneo subyacente (fase indurativa).

En la ES limitada, la afectación de la piel progresa en forma lenta (años) afectando principalmente a dedos de las manos y cara. Al cabo de muchos años la piel puede reblandecerse, recuperar su grosor normal o volverse atrófica.

Los pacientes cursan con limitación para los movimientos de extensión y con contracturas en flexión; además aparecen úlceras en pulpejos y en prominencias óseas. La piel pierde el vello, la grasa y las glándulas sudoríparas. La afectación de la cara produce desaparición de los pliegues o arrugas cutáneas, que llevan a pérdida de la expresión facial y microstomía.

Otra de las manifestaciones frecuentes en CREST y otras enfermedades reumáticas como dermatomiositis es la calcinosis^(8,22).

Calcinosis:

Se caracteriza por depósitos calcáneos en la piel y tejido subcutáneo. Es predominantemente en los pacientes con la forma limitada.

Los sitios más afectados son:

- Tejidos periarticulares.
- Pulpejos de los dedos.
- Bolsas olecraneana y prerotulina.



- Piel de la superficie de extensión de los antebrazos.

Las telangiectasias aunque no son exclusivas de esta patología, son ampliamente asociadas al CREST, cuando se acompañan de Raynaud, Calcinosis, Esclerodactilia^(9,22,24).

Telangiectasias:

Se pueden presentar en los dedos de las manos, la cara, los labios, la lengua y la mucosa bucal. Representan la evidencia del daño vascular. Aunque se menciona que es más frecuente en la forma limitada, Anita Akesson en el Hospital Universitario de Suecia en 1989, demostró que la diferencia estadística en cuanto a prevalencia de las diferentes manifestaciones de la ES es menor entre la variante difusa y la limitada⁽¹⁾.

Con respecto a la valoración, aunque sea de manera indirecta, en los últimos años se ha avanzado con la introducción de la capilaroscopia, dentro de los procedimientos rutinarios a realizar por los médicos reumatólogos en la práctica diaria.

Actualmente, la capilaroscopia ha pasado a ser una herramienta útil, no solamente para diagnosticar la enfermedad, sino también para el seguimiento⁽²⁵⁾. En este campo, se proponen tres nuevos patrones capilaroscópicos: el precoz, el activo y el tardío⁽²⁵⁾. Estos patrones se correlacionan con la edad del paciente, la duración de la enfermedad y del fenómeno de Raynaud, pero no se ha encontrado diferencias con respecto a la variante difusa o la limitada⁽²⁵⁾.

Fenómeno de Raynaud:

Es una vasoconstricción paroxística en respuesta a la exposición al frío o emociones (estrés). Dentro de las principales características se encuentran^(6,7):

- Presente en el 95% de los pacientes.
- Afecta manos, pies, nariz, lóbulos de las orejas.
- Presencia de palidez y cianosis (frialidad y entumecimiento) que al calentarse la extremidad va seguida de enrojecimiento (dolor y hormigueo).

Tradicionalmente se ha dividido en primario (en ausencia de otra patología orgánica sistémica) y secundario a otra entidad clínica.

Existen varias condiciones asociadas a Raynaud secundario, dentro de las más frecuentes son⁽²³⁾:

- Enfermedades tejido conectivo: ES, LES, arteritis de células gigantes, Sjögren, vasculitis sistémicas, polimiositis y dermatomiositis.
- Enfermedades hematológicas: policitemia, macroglobulinemia de Waldenström y aglutininas frías.
- Drogas: β -bloqueadores, ergotamina, cisplatino y bleomicina.
- Ocupacional.
- Otros: hipotiroidismo, hipertensión pulmonar.

Manifestaciones gastrointestinales.

Las complicaciones a nivel del aparato gastrointestinal son ampliamente conocidas en el CREST, ya que frecuentemente son causa de morbilidad que limita la calidad de vida de los pacientes. Las mismas se dan en el 75 al 90% de los pacientes y la afectación del esófago se presenta en forma temprana en el 80%^(7,24).

La disminución en la presión del esfínter esofágico inferior es causa de reflujo gastroesofágico, disfagia y esofagitis péptica que puede llevar a estenosis del esófago inferior y a metaplasia de Barrett⁽⁷⁾. Dentro de los estudios diagnósticos que deben realizarse a los pacientes portadores de CREST, para la detección y control de estas complicaciones se encuentra además de la gastroscopia, la manometría de esófago y el esofagograma.

La ES, puede afectar otros segmentos del tracto gastrointestinal. Los pacientes se quejan de distensión y dolor abdominal difuso, secundario a hipomotilidad del intestino delgado.

El Síndrome de Mala Absorción con pérdida de peso, diarrea y anemia también puede presentarse, así como la afectación del intestino grueso, que puede causar estreñimiento crónico⁽⁷⁾.

Una complicación infrecuente, pero que se debe considerar, es la presencia de telangiectasias en el estómago y el intestino, que pueden provocar sangrado digestivo^(7,9).



Otro elemento importante a considerar es la presencia de síndromes de traslape entre las diferentes patologías reumáticas, entre ellas el de CREST con cirrosis biliar primaria, entidad descrita como cuadro solapado a la ES, principalmente en la variante limitada de larga evolución^(19,24).

Manifestaciones pulmonares:

Existen diferencias entre la ES difusa y localizada, tanto en el patrón de afectación cutánea como en el riesgo y severidad de compromiso de órganos o sistemas internos, como el compromiso pulmonar^(7,10,11).

Los principales elementos que caracterizan el compromiso pulmonar son^(20,21):

- Se encuentra presente en más del 70% de los pacientes. Es la principal causa de muerte.
- El síntoma más frecuente es la disnea de esfuerzo y dentro de los signos radiológicos encontramos la fibrosis pulmonar.
- Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo, con disminución en la capacidad de difusión y descenso de pO₂ durante el ejercicio.
- En forma precoz, se puede detectar con tomografía computarizada de alta resolución, que muestra imagen “*en cristal esmerilado*” y lavado bronquioloalveolar, que clásicamente posee gran cantidad de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos.
- Es más frecuente en los pacientes con ES difusa, que presentan anticuerpos contra topoisomerasa I.

Los hallazgos clínicos y de gabinete compatibles con hipertensión pulmonar están presentes en el 10 a 15% de los pacientes. Por ecocardiograma o cateterismo, se encuentra en el 20 a 40% de los casos, a pesar de que muchos de estos pacientes cursan asintomáticos.

Manifestaciones renales.

Aunque las manifestaciones renales no dominan el cuadro clínico, generan alta morbilidad y mortalidad, razón por la cual siempre deben ser objeto de cuidado y análisis con el fin de identificarlas tempranamente y de esta manera

poder ofrecer al paciente un tratamiento oportuno, que pueda evitar complicaciones serias a corto y mediano plazo.

Los pacientes pueden presentarse con un inicio súbito de hipertensión arterial acelerada o maligna, insuficiencia renal rápidamente progresiva, hiperreninemia y hemólisis microangiopática^(13,15).

La complicación renal ocurre en el 15-20 % de pacientes con la variedad difusa, en estadio temprano de la enfermedad y que cursan con rápida progresión de afectación cutánea. Ocurre más frecuente en meses fríos y en pacientes con más de 15 mg/d de prednisona (13).

Los principales factores de riesgo de desarrollar una crisis renal de esclerodermia son los siguientes:

- Sexo masculino
- Raza negra
- Rápida progresión de la afectación cutánea.
- Etapas tempranas de variante difusa.
- Uso de esteroides.

Histológicamente, los pacientes cursan con⁽¹⁵⁾:

- Proliferación de la íntima.
- Necrosis fibrinoide media.
- Principalmente en arterias interlobulares y arqueadas.
- Escasos depósitos de complemento.

Como consecuencia de la proliferación de la íntima, se presenta elevación marcada de la actividad de renina en todos los pacientes.

Algunos autores consideran que el vasoespasmo funcional sobrepuesto a la lesión proliferativa de la íntima, conduce a una hipoperfusión cortical y que la angiotensina II perpetúa la isquemia cortical renal y la hipertensión acelerada.

Manifestaciones endocrinológicas.

Se ha reportado indicios histológicos de fibrosis de tiroides hasta en el 14% de necropsias de pacientes portadores de esclerodermia. Además, la presencia de anticuerpos séricos contra la tiroides, la infiltración linfocítica de la glándula y



las presentaciones clínicas de tiroiditis autoinmune aguda son infrecuentes⁽²⁴⁾.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, no existe cura para la enfermedad, por lo que el tratamiento está orientado a las complicaciones que se presenten en el curso de la misma⁽⁷⁾.

El grupo de Niamh Quillinan y Christopher Denton publicó recientemente una actualización de las recomendaciones del grupo EULAR/EUSTAR para el manejo del CREST⁽¹⁴⁾. Dentro de las recomendaciones más importantes están el abandono de la D-penicilamina, el uso del metotrexate y la ciclofosfamida para la afección cutánea, así como el empleo de prostaglandinas para el fenómeno de Raynaud. El uso de esteroides está reservado a bajas dosis para pacientes que presentan artritis⁽²²⁾.

La terapia con agentes supresores de inmunidad es una de las opciones terapéuticas que ha generado mucha expectativa, sin embargo en términos generales los resultados son conservadores y dicha terapia se reserva para pacientes que presentan complicaciones serias como alveolitis pulmonar.

La terapia inmunomoduladora utilizada incluye⁽¹⁴⁾:

- Ciclofosfamida
- Micofenolato Mofetilo (MM)
- Metotrexate
- Azatioprina
- Tolerancia colágeno humano tipo I
- Trasplante autólogo de células hematopoyéticas
- Inmunoglobulinas IV
- Plasmaferesis

Ciclofosfamida:

Es un agente alquilante utilizado en el tratamiento del cáncer y de muchas enfermedades reumatológicas, con beneficio sobre todo en los pacientes con compromiso pulmonar secundario a CREST⁽¹¹⁾. Ha mostrado beneficio en los pacientes con alveolitis activa, principalmente mejorando la función pulmonar y los síntomas respiratorios^(11,14).

Los principales efectos adversos reportados son leucopenia, infecciones, cistitis hemorrágica, esterilidad y cáncer vesical⁽²⁴⁾.

Philip J Clements en su estudio *Scleroderma Lung Study* no encontró diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a la ciclofosfamida entre la variante limitada y la difusa de ES, demostrando que la ciclofosfamida disminuye la declinación de los volúmenes pulmonares y mejora de la disnea en ambos grupos de pacientes⁽¹⁰⁾.

Una alternativa de manejo para pacientes que requieren inmunosupresión es la utilización de MM.

El estudio de *S.N.C Liopsis* enroló a cinco pacientes con el diagnóstico de Esclerosis Sistémica Progresiva difusa y alveolitis reciente. Dichos pacientes recibieron MM y dosis de menos de 10 mg de prednisona por día. Después de 4 a 6 meses de tratamiento, los pacientes presentaron una significativa mejoría en la difusión de monóxido de carbono y en la capacidad vital forzada, así como mejoría en las imágenes radiológicas de vidrio esmerilado⁽¹⁶⁾. Por tratarse de un con un número pequeño de participantes, en la actualidad el MM y la azatioprina se reservan para la terapia de mantenimiento, pero siempre constituye una alternativa interesante para aquellos pacientes que por alguna razón en particular no pueden recibir ciclofosfamida⁽¹⁴⁾.

El Rituximab, un fármaco anti CD20, utilizado para el tratamiento de linfomas, LES y AR, ha sido utilizado para el tratamiento de la Esclerosis Sistémica Progresiva. Los resultados son prometedores en el sentido que se ha demostrado una mejoría de la capacidad vital forzada y de la capacidad de difusión al monóxido de carbono, sin embargo, al igual que el MM y la azatioprina, aún requiere de mayores estudios que justifiquen su uso como terapia de primera línea para la inducción de remisión^(14,17).

Actualmente se encuentra en fase de investigación la utilización de nuevas terapias; dentro de ellas las que pretenden reducir la actividad profibrótica como son la relaxina y el antagonista del receptor de endotelina (Bosentan). La relaxina es una hormona secretada durante el embarazo que tiene propiedad antiinflamatoria y



antifibrótica⁽¹⁴⁾. Hasta el momento los estudios de fase III no han demostrado beneficio.

Además hay estudios que evalúan el beneficio de fármacos dirigidos contra el TGF- β ; dentro de ellos el Imatinib y el CAT 192, que bloquean la actividad tirosina quinasa y constituyen un anticuerpo recombinante contra dicho factor⁽¹⁴⁾.

Drogas para evitar el daño vascular:

Desde el punto de vista de la fisiopatología, está claro que el daño vascular es una de los elementos claves. Por tal motivo en los últimos años muchos de los estudios están dirigidos a buscar fármacos que mejoren las condiciones del vaso sanguíneo o incluso que eviten el daño.

Existe evidencia del beneficio de utilizar inhibidores de la 5 fosfodiesterasa tanto para el manejo del fenómeno de Raynaud como de la hipertensión pulmonar⁽¹²⁾.

Otros de los productos utilizados en este sentido son:

- Análogos de la Prostaciclina: Epoprostenol.
- Antagonista receptor endotelina: Bosentan.
- Inhibidor de la 5 fosfodiesterasa: Sildenafil.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Glucocorticoides.

Desafortunadamente, ninguno de estos fármacos ha logrado demostrar que frenen el avance de la enfermedad, aunque es clara la mejoría de la calidad de vida del paciente, extendiendo la productividad del mismo y ayudando a manejar adecuadamente los síntomas^(10,12).

CONCLUSIONES

La Esclerosis Sistémica es una de las enfermedades del colágeno, con repercusiones en todos los órganos del individuo que la padece. Por otro lado, su pronóstico vital dependerá del grado de compromiso visceral.

Su etiología es desconocida, pero en su patogenia se plantea una interacción de factores genéticos, ambientales, infecciosos y lesión vascular.

La presentación más frecuente es la conocida como Síndrome de CREST, cuyas iniciales describen sus principales características: **C**alcinosis, **R**aynaud, **E**sofágo: alteraciones en la motilidad, **S**clerodactilia (Esclerodactilia) y **T**elangiectasias.

No hay tratamiento curativo, sin embargo, existen terapias disponibles para el manejo de las complicaciones, como por ejemplo la ciclofosfamida y fármacos inmunomoduladores, que pretenden reducir su impacto en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akesson A Wollheim FA. *Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis*. British Journal of Rheumatology 1989;28:281-286.
2. Derk C Jiménez S. *Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis*. Autoimmunity reviews. 2003;2:181-191.
3. Hawk A English J. *Localized and Systemic Scleroderma*. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001;20(1):27-37.
4. Takehara K Sato S. *Localized scleroderma is an autoimmune disorder*. Rheumatology 2005;44:274-279.
5. Wollheim FA. *Classification of systemic sclerosis. Visions and reality*. Rheumatology 2005;44:1212-1216.
6. Charles C Clements P Furst D. *Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies*. Lancet 2006;367:1683-1691.
7. Chung L Lin J Furst DE Fiorentino D. *Systemic and Localized scleroderma*. Clinics in Dermatology 2006;24:374-392.
8. Boulman N Slobodin G Rozenbaum M Rosner I. *Calcinosis in Rheumatic Diseases*. Semin Arthritis Rheum 2005;34: 805-812.
9. Lee JB Ben Aviv D Covello SP. *The diagnostic quandary of hereditary haemorrhagic telangiectasia vs CREST syndrome*. British Journal of Dermatology 2001;145:646-649.
10. Clements PJ Roth MD Elashoff R *et al*. *Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis 2007;66(12):1641-1647.
11. Tashkin D Elashoff R Clements P *et al*. *Cyclophosphamide versus placebo in Scleroderma Lung Study*. Ann Rheum Dis 2006;65(12):1301-1307.



- roderma Lung Disease*. N Engl J Med 2006;354(25):2655-2665.
12. Fries R Shariat K von Wilmowsky H Bohm M. *Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy*. Circulation 2005;112:2980-2985.
 13. Korzets Z Schneider M Savin H *et al*. *Intriguing presentation of scleroderma renal crisis*. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2953-2956.
 14. Quillinan N Denton C. *Disease modifying treatment in systemic sclerosis: current status*. Current Opinion in Rheumatology 2009;21:636-641.
 15. Lee SC Lee S Sharma K. *The Pathogenesis of fibrosis and Renal Disease in Scleroderma*. Current Rheumatology Reports 2004;6: 141-148.
 16. Liossis S Bounas A Andonopoulos A. *Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease*. Rheumatology 2006;45:1005-1008.
 17. Daoussis D Liossis S Tsamandas A *et al*. *Experience with Rituximab in scleroderma: results from a 1 year, proof-of principle study*. Rheumatology 2010;49:271-280.
 18. Allanore Y Dieude P Boileau C. *Genetic background of systemic sclerosis*. Rheumatology 2010;49:203-210.
 19. Kaplan M Gershwin M. *Primary Biliary Cirrhosis*. N Engl J Med 2005;353:1261-1273.
 20. Runo J Loyd J. *Primary pulmonary hypertension*. Lancet 2003;361:1533-1544.
 21. Denton C Black C. *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Rheum Dis Clin N Am 2003;29:335-349.
 22. Pope J. *Musculoskeletal involvement in Scleroderma*. Rheum Dis Clin N Am 2003;29:391-408.
 23. Wigley F. *Raynauds Phenomenon*. N Eng J Med 2002;347(13):1001-1007.
 24. Harris E Kelley R Firestein G *et al*. *Kelley Tratado de Reumatología*. Vol II. Elsevier. Séptima edición 2006;1293-1317.
 25. García de la Peña P. *Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia*. Reumatol Clin. 2008;4(1):45-49.