



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA Y SU  
REPERCUSION EN CAVIDAD ORAL**

**TESIS PROFESIONAL**

*QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :*

**CIRUJANO DENTISTA**

*P R E S E N T A :*

**MARIA DEL CARMEN DELGADILLO GUZMAN**

**MEXICO, D. F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE .

-	OBJETIVO	1
I.-	INTRODUCCION Y REFERENCIAS HISTORICAS	7
II.-	EL COLAGENO	9
	1.- Estructura	9
	2.- Biosíntesis	12
III.-	FORMAS CLINICAS	15
	1.- Localizada	15
	2.- General	16
IV.-	EPIDEMIOLOGIA	18
V.-	ETIOPATOGENIA	19
VI.-	CUADRO CLINICO Y PATOLOGIA	26
	1.- Afectación Dérmica y Subcutánea	26
	2.- Sistema Músculo-Esquelético	38
	3.- Aparato Digestivo	41
	4.- Sistema Cardiovascular	44
	5.- Aparato Respiratorio	48
	6.- Sistema Renal	51
	7.- Cavidad Oral	53
VII.-	INMUNOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD PARODONTAL Y GINGIVITIS CRONICA EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	61
	1.- Factores Humorales en la Gingivitis y Pa- rodontitis de la Esclerosis Sistémica Pro- gresiva	61

2.- Hipersensibilidad Mediada por Células en la Gingivitis y Parodontitis de la Esclerosis Sistémica Progresiva	63
3.- Células Cebadas en la Gingivitis y Parodontitis de la Esclerosis Sistémica Progresiva	64
4.- Prostaglandinas en la Gingivitis y Parodontitis de la Esclerosis Sistémica Progresiva	65
VIII.- MECANISMOS DEL DAÑO TISULAR EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA -- PROGRESIVA	70
IX.- ALTERACIONES DEL EPITELIO DE CONJUNCION EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	71
X.- ALTERACIONES EN EL TEJIDO CONECTIVO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	74
XI.- MECANISMOS QUE FAVORECEN LA DESTRUCCION O DEGRADACION DEL COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	76
XII.- SUPRESION DE LA PRODUCCION DE COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	78



XIII.-	ALTERACIONES DEL TIPO DE COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	80
XIV.-	RESORCION OSEA EN LA PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	81
XV.-	TRATAMIENTO MEDICO DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	83
XVI.-	MANEJO DENTAL EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	89
	1.- Manejo Protésico del Paciente con Esclerodermia	90
XVII.-	CONCLUSIONES	95
--	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	97

- OBJETIVO.

El signo que anima a la ciencia en nuestra época es el de un enfoque multidisciplinario y de trabajo de equipo. Bajo -- ese signo, la Odontología sigue con paso firme y renovado su -- marcha ascendente. Tal enfoque es necesario, para esclarecer-- las múltiples dudas e incógnitas que todavía la abruman, y que con el paso del tiempo se han ido multiplicando con ritmo asom-- broso. No es temerario afirmar que la investigación conjura -- mucho más dudas que explicaciones, y es deber nuestro, para me-- recer el título de Odontólogos animados con el más puro espíri-- tu humanista y científico, hacer una pausa en nuestro trabajo-- diario y dar debida perspectiva a nuestras inquietudes, valo-- rar los adelantos habidos y las necesidades inaplazables para, después de un balance realista y esperanzado, retomar nuestra-- actividad con nuevos derroteros y renovada energía. Una actua-- lización como la que intentamos es saludable porque nos obliga a la crítica justa a nosotros mismos y a los demás, para cre-- cer y avanzar.

La medicina intenta en los últimos años una integración -- armoniosa entre la ciencia y el arte, para beneficio real de -- los enfermos. En su afán no sólo de curar sino de prevenir, -- trate de trascender el pasado y el presente, para vivir ya en-- el futuro en que podría ahorrarle al ser humano los estragos y sufrimientos de las enfermedades. En esta corriente, la Odon-- tología no es la excepción.

Sin embargo, para prevenir, debemos saber qué debemos evitar. Surge aquí el primer gran interrogante en relación con las enfermedades reumáticas: ¿Cómo vamos a prevenir algo que desconocemos en gran medida? Se desconoce la etiología de la Esclerosis Sistémica Progresiva; para prevenir, ya no digamos para curar, tendríamos que atacar el elemento causal que por desgracia desconocemos.

Por esta razón, lo primero con lo que topamos son incógnitas y dudas. Pero, las incógnitas tienen la noble virtud de acicatear nuestra curiosidad y ser un reto a nuestra imaginación.

Es frecuente en reuniones científicas oír que estamos todavía lejos de conocer la causa de estos padecimientos. Preferiríamos no hablar de causas en singular, sino causas en plural tal vez factores que al sumarse en forma seriada o simultánea producirían el vector final que conocemos como Esclerosis Sistémica Progresiva. Es posible que la causa o causas sean una combinación de factores endógenos y exógenos; pero es de mayor importancia adelantar desde este momento que es extraordinariamente difícil estructurar un sistema terapéutico si desconocemos la causa o causas de los múltiples padecimientos reumáticos.

En el estudio de la fisiopatogenia de la Esclerosis Sistémica Progresiva, debemos aceptar que las teorías que explicen los fenómenos morbosos deben ser válidas por los datos obtenidos de la investigación; tal vez de la histopatología en pri-

mer término, pero entendida no en una forma estática, sino de un modo dinámico y actual, para que ese estudio se apoye en -- las aportaciones de la histoquímica y la inmunquímica e, in-- cluso, en la patología molecular. Ello nos permitiría enten-- der, a la larga, las alteraciones fundamentales en estos tras-- tornos. Como un solo ejemplo ilustrativo, podríamos mencionar las relaciones patológicas que se dan en la Esclerosis Sistémica Progressive entre tres facetas de la inflamación del tejido conectivo, de las cuales necesitamos explicaciones más preci-- sas. Necesitamos investigar que interrelación guardan: 1) La aparición de polimorfonucleares en el sitio de la lesión y la formación de complejos inmunitarios. 2) La abundancia de mononucleares en la inflamación crónica y 3) El tejido de neoformación muy vascularizado y rico en fibroblastos, con su enorme potencial destructivo. Además, cabría preguntar qué significado, utilidad o finalidad tienen esos procesos en las distintas etapas de desarrollo de las enfermedades, sabiendo de que en el contexto del fenómeno morboso real "significado", "utilidad" y "finalidad" son vocablos relativos, con los que difícilmente podemos encuadrar el hecho de la enfermedad real. Cabría preguntar en qué forma podemos modificar los fenómenos antes descritos, ya sea por supresión o por estimulación, para que la enfermedad se detenga o, en el mejor de los casos, desaparezca. Podríamos preguntarnos también qué pasaría si los polimorfonucleares no acudirían al sitio de la inflamación. En el caso de los linfocitos: Si su tarea a la larga es partici-

par en los mecanismos inmunitarios, al ser eficaces para detener la acción del antígeno, ¿por qué se disparan y siguen produciendo incontrolablemente linfocinas?. Desconocemos el estímulo que desencadena la producción de tejido conectivo de neoformación; pero es posible que se necesite que dicho estímulo active a células capaces de destruir el tejido conectivo por medio de la colagenasa en la interfase célula-colágena únicamente, y no como consecuencia de la acción general de catepsinas. Estas son incógnitas en cuya solución necesitamos que participe el patólogo con criterio extraordinariamente dinámico.

Por otra parte, cabe concebir a las enfermedades reumáticas como trastornos eminentemente funcionales que resultan de la reacción, mediada por células, a un antígeno que en sí no es nocivo, salvo en su carácter extraño, y en este caso, lo que habría que eliminar sería la reacción del cuerpo a él. Y aquí surge la duda: ¿Y si en lugar de suprimir algunos elementos de la reacción, fuera mejor estimular otros para que al final se obtenga el mismo resultado?. Esta es una disyuntiva válida y el inmunólogo nos podría ayudar a esclarecerla.

¿Se deben las enfermedades reumáticas a la acción de virus lentos, según se ha propuesto desde hace algún tiempo en el caso del Lupus Eritematoso Sistémico, o de microorganismos como Mycoplasma, como en el caso de la Artritis Reumatoide?. ¿Cómo interactuarían estos elementos exógenos en un terreno tal vez genéticamente predispuesto?. Las investigaciones so-

bre la interacción del antígeno HLA, sus diversos subtipos y el ataque de algún agente infeccioso harían que nuestro esquema de interrelaciones se ampliase con la participación del genetista y del infectólogo o microbiólogo, como de hecho ha sucedido a últimas fechas.

Dentro del padecimiento que nos ocupa, la Esclerosis Sistémica Progresiva, hace partícipe a la gingiva, ligamento parodontal y hueso, con procesos inflamatorios y degenerativos que alteran la arquitectura y fisiología de la cavidad oral, llegando a la incapacidad total de la misma; por lo anterior quedaría integrado dentro, del equipo multidisciplinario, el Odonólogo quién deberá interrelacionarse con el clínico, para el manejo del paciente con E.S.P.

Poco antes de la cúspide de la pirámide estaría el farmacólogo que nos indicaría, con base a nuestras sugerencias, que medicamento o agentes serían supresores o cuales estimuladores y nos señalarían pautas para su uso eficaz en la práctica, que sería la tarea del clínico, en el extremo del triángulo.

Bacon (\*) decía que: "Quien comienza una investigación -- con verdades acabará con dudas, y quien comienza con dudas, -- terminará con verdades". Esta afirmación a veces nos deje a la mitad del camino. Es por eso que necesitamos revelar con alguna periodicidad nuestra posición y aquilatar lo avanzado, para saber lo que nos queda por recorrer. La duda es alimento existencial y de su utilización trascendente obtendremos algún día la conquista de tierra firme, con pie seguro y espíritu eg

peranzado.

Esta es la tarea del Odontólogo y de quienes colaboran estrechamente con él. El análisis de cada una de las facetas de esa tarea es la razón que nos orilló a la elaboración de esta tesis donde el acúmulo de datos obtenidos nos proporcionarán una verdad, hecha seguramente de grandes dudas y certezas vislumbradas, para que, con una visión más clara de la realidad, al terminar este trabajo, salgamos no solo con un conocimiento más claro y amplio de ésta entidad patológica y de su adecuado manejo, sino con algo ganado en nuestro espíritu y nuestro entendimiento que nos haga fijarnos metas más elevadas e ideas más trascendentes.

\* Francis Bacon (1561-1626): Filósofo y Canciller de Inglaterra: Fue uno de los creadores del método experimental.

## ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA Y SU REPERCUSION EN CAVIDAD ORAL.

### I.- INTRODUCCION Y REFERENCIAS HISTORICAS.

Es una de las enfermedades consideradas entre los padecimientos vasculares del tejido conjuntivo. Se caracteriza por la proliferación y degeneración de las fibras colágenas, inflamación, fibrósis y cambios vasculares en la piel y órganos diversos. La dermis se encuentra afectada en la totalidad de -- los casos ya sea de forma inicial o tardía con localización -- preferente a la porción distal de la misma. Puede acompañarse de participación orgánica en otros sitios fundamentalmente en aparato gastrointestinal, renal, pulmonar y miocardio.

La Esclerosis Sistémica Progresiva (E.S.P.), también deno- minada Esclerodermia, es una enfermedad generalmente, pero no- siempre progresiva y con una elevada incidencia de mortalidad. Su etiología es aún desconocida. El nombre de "Esclerodermia" resultó del proceso de endurecimiento o esclerosis progresiva- del tegumento; sin embargo, las descripciones de compromiso -- visceral y el compromiso cutáneo, determinaron la preferencia- por el término Esclerosis Sistémica Progresiva.

Hipócrates y Galeno tuvieron la oportunidad de observar - algunos casos de E.S.P., pero la enfermedad solo fué descrita en términos razonables en los siglos XVIII y XIX. La determi- nación del compromiso visceral la hicieron en 1892 y en 1895 -



Lewin-Haller y Osler respectivamente; éste último definiendo - el problema del paciente con E.S.P., como: "encerrado en una - piel de acero con encogimiento constante y contracción lenta".

(30)

La interpretación adecuada de las lesiones viscerales se atribuye a Matsui en 1942, y el término Esclerosis Sistémica - Progresiva fué introducido en 1945 por Goetz.

## II.- EL COLÁGENO.

### 1.- ESTRUCTURA.

El colágeno, proteína constituyente de los tejidos conjuntivos, como la piel, tendones y el hueso, es la proteína más abundante del organismo. Se caracteriza fundamentalmente por su notable resistencia (una fibra colágena de 1 mm. de diámetro - puede soportar una carga de 10 a 40 kg.).

El colágeno se encuentra constituido por un conjunto de tres cadenas polipeptídicas (1000 aminoácidos por cadena), agrupadas en una estructura helicoidal. La Glicina constituye la tercera parte de los aminoácidos de cada cadena, situación única entre todas las proteínas del organismo. La repetición de 333 triplete de forma Gli-X-Y preside la estructura de cada una de las cadenas. En posición X se encuentra, en la mayoría de los casos, la Prolina; en posición Y, se encuentra la Hidroxiprolina y la Hidroxilisina, dos aminoácidos que no abundan en la constitución de las otras proteínas del organismo -- (Cuadro I).

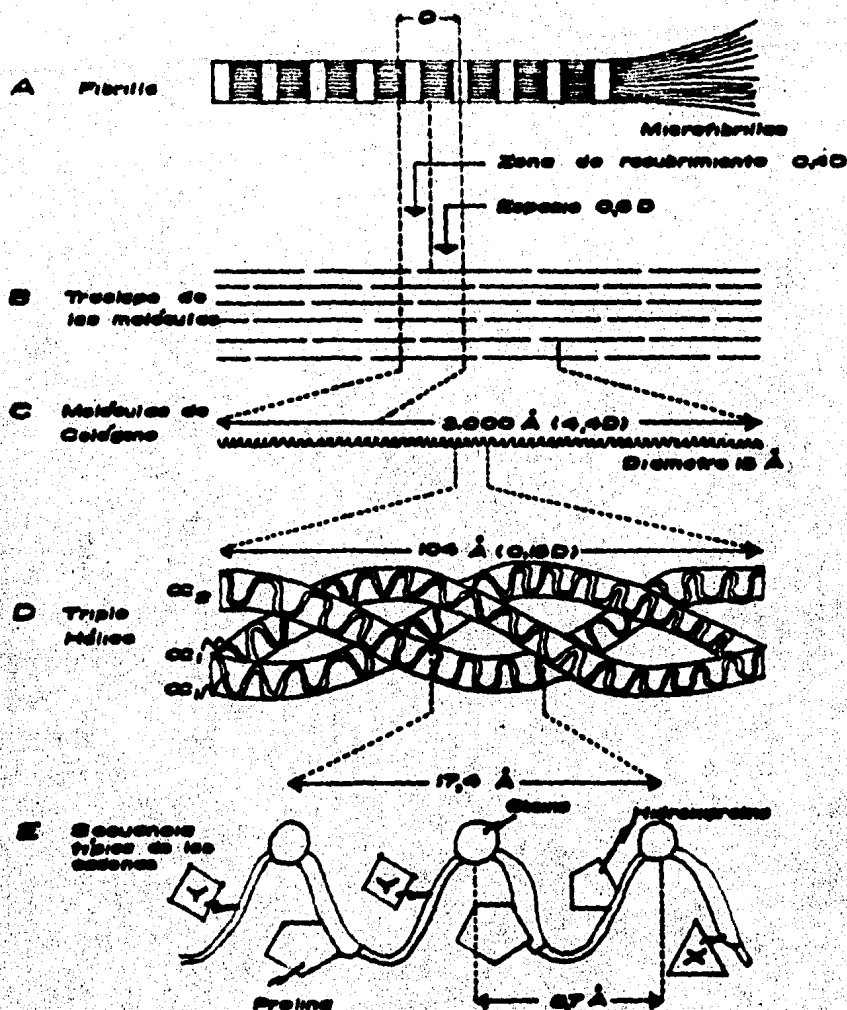
Existen como mínimo cuatro tipos de colágeno genéticamente distintos, en función de la estructura de las cadenas polipeptídicas o cadenas alfa.

La estructura helicoidal, responsable de la rigidez y la resistencia de las fibras, es específica de la molécula de colágeno (Cuadro II).

CUADRO I

DIFERENTES TIPOS DE COLAGENO				
TIPO	DISTRIBUCION	TIBULAR	FORMA MOLECULAR	CARACTERISTICAS
I	Muscos, Tendones, Piel, Dentina, Aponeurosis, Arterias, Utero		$[\alpha_1(I)]_2\beta_1$	Forma predominante en los organismos vertebrados maduros; se componen de dos tipos de cadenas, contiene poco hidroxiprolina e hidroxilisina glucosilada
II	CARTILAGOS HIALINOS		$[\alpha_1(II)]_2$	Contiene relativamente alto de hidroxilisina e hidroxilisina glucosilada
III	Piel, Arterias y Utero		$[\alpha_1(III)]_2$	Contiene alto de hidroxilisina; contiene enlaces disulfuro entre las cadenas
IV	Membranas Serosas		$[\alpha_1(IV)]_2$	Contiene alto de hidroxilisina e hidroxilisina glucosilada; contiene enlaces disulfuro entre las cadenas y puede presentar importantes zonas glucosiladas

ESTRUCTURA DE LA FIBRA COLAGENA



La fibra colágena visible a simple vista este compuesto - por numerosas fibrillas (A) que pueden ponerse de manifiesto - con el microscopio óptico ó electrónico. Los sub-elementos microfibrilares por el contrario son muy difíciles de visualizar - incluso con el microscopio electrónico. Las estricciones trans versales de la Fibrilla se deben al treslepe de las moléculas de colágeno (B). La molécula de colágeno propiamente dicha (C) está compuesta por tres cadenas polipeptídicas que se disponen en forma de triple hélice (D).

Esta secuencia de aminoácidos (E) es la única y en ellas - la glicina constituye la tercera parte de los aminoácidos. La prolina ocupa en general la posición X y la hidroxiprolina la posición Y.

## 2.- BIOSINTESIS.

Una vez que ha sido sintetizada, la molécula de colágeno presenta la característica de experimentar una serie de modificaciones antes de llegar a una estructura definitiva.

La lectura de RNA mensajero por los polirribosomas del retículo endoplásmico constituye la fase inicial de la biosíntesis (Cuadro III).

A continuación, los polisomas se encargan de ensamblar -- los aminoácidos para formar las cadenas polipeptídicas. Estas cadenas, precursoras de las cadenas alfa (cadenas pro-alfa), -- llevan en sus extremos secuencias suplementarias de aminoácidos. Las cadenas pro-alfa van a sufrir una hidroxilación en -- el seno del retículo endoplasmático, mediante la cuál un centenar de grupos peptidilprolina se transforman en Hidroxiprolina y una veintena de grupos peptidil-lisina se convierten en Hidroxilisina.

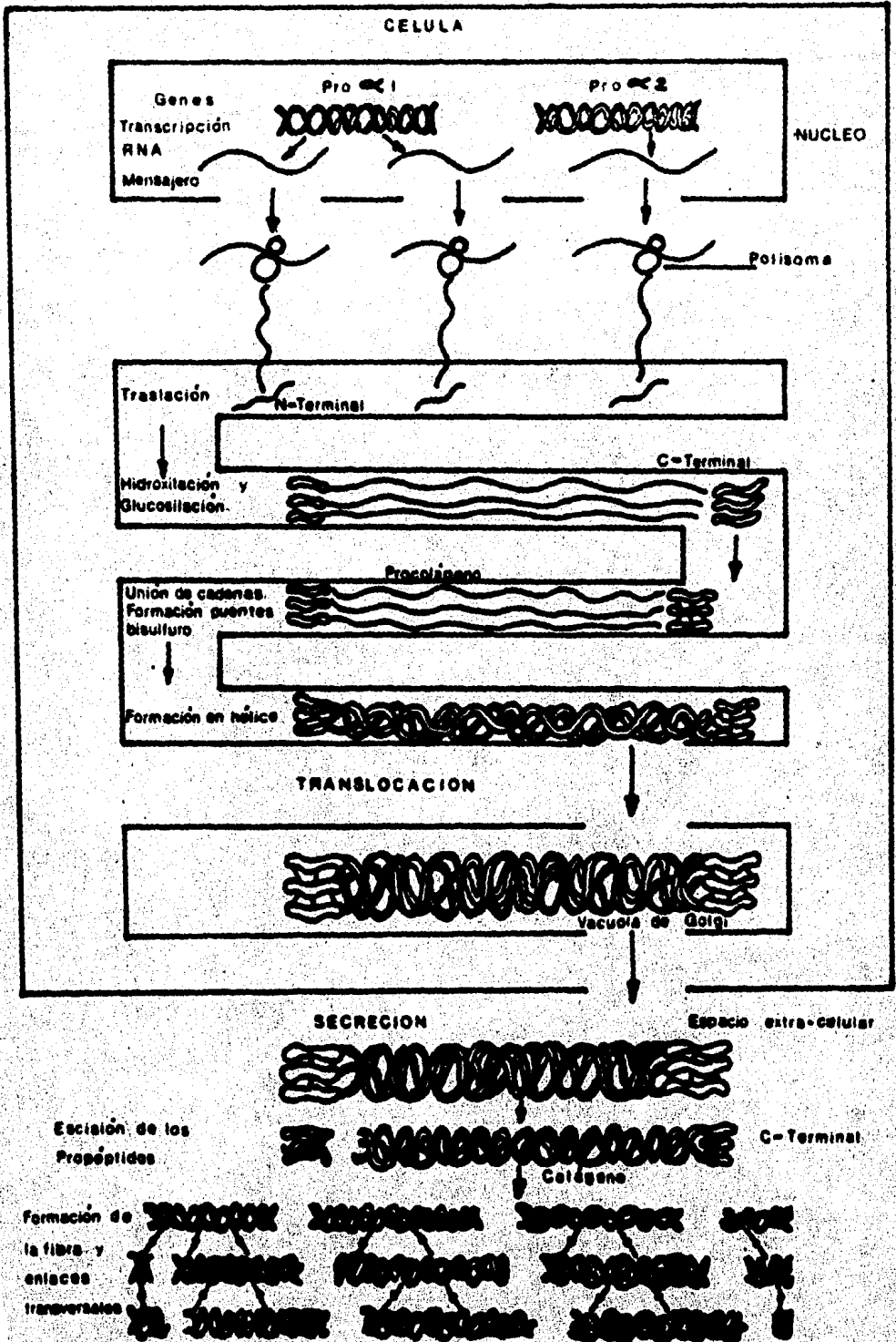
A continuación, se fijan en los grupos Hidroxilisina moléculas de galactosa y glucosa, en tanto que en los grupos terminal de las cadenas se fijan otros azúcares. Por último, se -- crean puentes disulfuro entre las cadenas polipeptídicas, llegando así a la formación de la molécula de procolágeno.

La molécula de pro-colágeno transita por las vesículas de Golgi y pasa al medio extracelular, en el cuál, bajo la acción de las proteasas, sufre una escisión de los grupos N-terminal y C-terminal, después de esta escisión, las moléculas de colágeno se constituyen en fibras.

Se piensa que los grupos terminales desempeñan un papel importante en la formación de la triple hélice. Lo más probable es que intervengan para evitar que la formación de las fibras colágenas se realice antes de la secreción de la proteína. Por último, la creación de enlaces transversales entre las cadenas polipeptídicas asegure la gran solidez de la molécula. (32)

El término Colagenosis es utilizado para aquellas afecciones, en las que participan una alteración molecular del colágeno, como en la Esclerosis Sistémica Progresiva, el Escorbuto, el Síndrome de Ehlers-Danlos, la Dermatos Praxia y el Síndrome de Marfán.

El término Conectivitis incluye todas las otras afecciones inicialmente denominadas Colagenosis por Klemperer, así como -- las Colagenosis tal y como se describió anteriormente. El año de 1942, Klemperer y Cole, englobaron bajo el término de Colagenosis, a diferentes afecciones diseminadas, que se caracterizaban por una alteración de la estructura y el metabolismo del colágeno, denominada "Necrosis Fibrinoide", siendo éstas: El Lupus Eritematoso Sistémico, la Esclerosis Sistémica Progresiva, la Dermatomiositis y la Periartritis Nodosa. (32)



### III.- FORMAS CLINICAS.

Existen varios tipos de Esclerodermia; algunos formando -- parte de una enfermedad sistémica y otras pareciendo afecciones exclusivamente de naturaleza tegumentaria.

#### 1.- LOCALIZADA.

Estas lesiones están limitadas a una o más áreas distintas de la piel, habitualmente no son progresivas y generalmente no están asociadas con alteraciones viscerales. Un ejemplo lo constituye la Morfea, caracterizada por una lesión en placa de coloración marfil, atrófica, circunscrita, que se produce en un sitio único o en sitios múltiples del organismo y en ocasiones se desarrolla en un área de traumatismo reciente.

La Esclerodermia Lineal es otra forma localizada. Aparece como una banda estrecha, larga, de piel afectada en una extremidad, asociada ocasionalmente con musculatura atrófica en esa extremidad (hemiatrofia lineal). También puede presentarse en la frente, donde se denomina en "coup de sabre", pues semeja una herida cicatrizada de espada.

La Esclerodermia Lineal habitualmente se desarrolla en la infancia, en tanto que la Morfea puede iniciarse a cualquier edad. Ambos tipos de lesiones se caracterizan por induración -- (Esclerosis por depósito de colágeno) y pérdida de cabello y -- glándulas sudoríparas. Estas son usualmente de poca significa-



do funcional, pero pueden ser muy desfigurantes.

## 2.- GENERAL.

También denominada Esclerosis Sistémica Progresiva o Esclerodermia Generalizada, constituye una forma más severa que puede afectar cualquier área de la piel, especialmente la de los dedos (esclerodactilia), cara o tronco. Progresiva a una velocidad variable, no predecible, generalmente lenta con el transcurso de los años y frecuentemente, pero no siempre, se acompaña de Esclerodermia Visceral. Cuando la afectación se limita a los dedos, nariz y orejas, se utiliza el término "Acrosclerosis".

Un subgrupo clínico de la Esclerodermia, es el Síndrome de CREST, que incluye calcinosis, fenómeno de Raynaud, Dísmotilidad Esofágica, Esclerodactilia y Telangiectasias. El Síndrome de CREST es una forma común de Esclerosis Sistémica Progresiva, la cuál se considera con un pronóstico relativamente mejor que otras formas generales, puesto que la afectación visceral (corazón, pulmón, riñón) tiende a ocurrir más adelante.

Los términos "Enfermedad Mixta del tejido Conjuntivo" (MCTD) y el "Síndrome de Superposición" se aplican a casos con características concomitantes de Esclerodermia Generalizada, Lupus Eritematoso Sistémico y Polimiositis.

La fascitis de Eosinofilia es un trastorno recientemente descrito con algunas características semejantes a las de Esclerodermia Generalizada.

rodermia; ocurre predominantemente en varones jóvenes, se caracteriza por infiltrados eosinófilos subcutáneos y eosinofilia periférica y se inicia después de la actividad del ejercicio en muchos casos.

La exposición ocupacional al cloruro de polivinilo o el uso del agente quimioterápico Bleomicina (Blenoxane), puede producir alteraciones cutáneas que semejan un tanto las de la Esclerodermia. (22)

#### IV.- EPIDEMIOLOGIA.

La E.S.P. ocurre en todas las áreas geográficas y en todas las razas. Es una enfermedad poco común, sin embargo, el número de casos ha aumentado en función del mejor conocimiento y por el reconocimiento de formas viscerales sin lesiones cutáneas. En la Clínica Mayo han sido diagnosticados 49 casos más por año. (47) Su frecuencia entre las llamadas Colagenosis, muestra menor incidencia que la Artritis Reumatoide, la Fiebre Reumática o el Lupus Eritematoso Sistémico, y mayor que la de la Polimiositis, Poliarteritis Nodosa y Angitis Necrosante.

(34)

Los grupos de edades entre los 30 y los 50 años son los más afectados; no obstante haberse reportado casos que iniciaron a los 80 años de edad. El caso más joven reportado en la literatura, es el de una paciente de 6 meses de edad y existe una publicación respecto a una infante que nació con lesiones esclerodérmicas y cuya madre era portadora de E.S.P..(16)

A pesar de lo anterior, el diagnóstico de la enfermedad antes de la pubertad, es raro. La mayor incidencia se observa en las mujeres en proporción de 4 a 1 en varias estadísticas, y no parece de un modo general haber predisposición racial, aunque se haya mencionado que entre las mujeres negras hay mayor predominio de la enfermedad.

## V.- ETIOPATOGENIA.

Numerosos factores han sido involucrados en el origen de la E.S.P., por la presencia frecuente de Calcinosis Intersticial. Se trató de responsabilizar a las perturbaciones cálcicas del origen de la enfermedad, pero no se demostraron alteraciones del metabolismo del calcio ni en los casos de extrema -- Calcinosis. Las calcificaciones son secundarias a las alteraciones del tejido conjuntivo. De igual manera, el exceso de eliminación urinaria de catabolitos de triptófano en la E.S.P., representa un aspecto secundario y ha sido demostrado en otras enfermedades del tejido conjuntivo. (33)

Fué demostrada la posibilidad de que la serotonina determine inflamación y fibrosis tisular y también se sabe que la serotonina causa hipertensión pulmonar, disminuye el flujo sanguíneo renal y contrae los vasos sanguíneos de la piel y que el empleo de antiserotonínicos bloquearía la fibrosis cutánea, esos estudios en la E.S.P., no se han confirmado. (39)

La inmunoglobulina E se determinó en dos pacientes de E.S.P. y es posible que éste hallazgo pueda representar, una valiosa contribución ya que la IgE conduce a la liberación de serotonina, a través de su fijación en los basófilos y mastocitos. (3)

Un hecho de mayor significado en la E.S.P., es la poca o nula inflamación celular en los diversos sectores del organismo. Tampoco hay evidencias de proliferación fibroblástica que

podiera ser implicada en las alteraciones colágenas. La propia necrosis fibrinoide solo se identifica en determinadas lesiones renales. Admitir que la E.S.P. sea una enfermedad eminentemente reparadora, esto es, la última etapa del proceso inflamatorio, es muy difícil; ya que faltan los elementos anatómicos de las fases iniciales de la reacción inflamatoria, y aun así serían tan fugaces que escaparían al observador más atento. La presencia de alteraciones vasculares en casi todos los sectores del organismo, no solo en la microcirculación cutánea sino también a nivel de los pulmones, riñones y músculos aumenta la posibilidad de que la E.S.P. sea una enfermedad, fundamentalmente vascular y de que la serotonina es té tal vez implicada en su patogénesis. (23)

La comprensión del metabolismo de la colágena y de la sustancia fundamental, podrá contribuir a la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. La existencia de una Colagenosis en la dermis, indicaría que el metabolismo colágeno y su inhibición podría representar importantes factores causales en la enfermedad. Es factible que la Colagenosis se muestre inactiva en la E.S.P.. (10)

La E.S.P. tiene muchas características clínicas en común con otras enfermedades reumáticas (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Polimiositis). La asociación de E.S.P. con el Síndrome de Sjögren y con menor frecuencia con la Tiroiditis y las anomalías serológicas observadas en la mayoría de los enfermos, como la presencia de anticuerpos en-

tinucleares, factor Reumatoide, Hipergamaglobulinemia Policlonal, sugieren alguna aberración inmunitaria. En la actualidad hay escasa evidencia de algún mecanismo humoral en la patogenia de la enfermedad. Las inmunoglobulinas no han sido encontradas sobre la unión dermoepidérmica en la E.S.P., aunque el examen de las lesiones fibrinoideas que se observan en las paredes de las arteriolas renales han revelado la presencia de gamma globulina y de complemento. La capacidad de los linfocitos de los enfermos de E.S.P. para destruir los fibroblastos embrionarios en los cultivos de tejidos, puede indicar una alteración de la Inmunidad Celular en estos enfermos. Sin embargo en contraste con otras enfermedades autoinmunitarias, la infiltración celular en el paciente con Esclerodermis es mínima o falta en todos los órganos, exceptuando las sinoviales, donde reuniones importantes de linfocitos y de células plasmáticas pueden ser hallados. Desafortunadamente, la investigación de la patogenia de la E.S.P. se encuentra gravemente frenada por la falta de un animal que sirva de modelo experimental. (12)

La presencia de anticuerpos específicos contra ácido ribonucleico (RNA), con diferente especificidad antigénica de la de los anticuerpos encontrados en el L.E.S., sugiere que un virus RNA pueda ser causa de la iniciación de la enfermedad. Si un virus RNA penetra en los fibroblastos, podría modificar la información genética que controla la síntesis de fibras colágenas y de esta manera se produciría el colágeno anormal que

es el dato histológico distintivo de la E.S.P.. Los fibroblastos de la piel de estos pacientes tienen una mayor actividad de la enzima procolágena peptidasa, con producción 4 a 5 veces mayor de colágena madura, en comparación con los fibroblastos de piel normal. (28)

Leriche y Lung han demostrado mediante métodos químicos un aumento en el contenido de calcio en la piel esclerodérmica en relación con la piel normal. (25) O sea, que según parece los grandes depósitos de calcio conocidos clínicamente con el nombre de Calcinosis, son una simple exageración de esta tendencia al depósito de calcio en los tejidos esclerodérmicos. Cornbliss y Struch, en una serie detenida de balances cálcicos, empleando comidas apropiadas para reducir la ingesta de calcio durante períodos de tiempo adecuados, observaron una retención de calcio y fósforo en el caso de la Esclerodermia. Llegan a la conclusión de que la colágena lesionada tiene cierta afinidad con el calcio y que no se ha demostrado un trastorno primario del metabolismo del calcio. Apoya además su hipótesis la normalidad de las calcemias y fosfatemias en los casos de Esclerodermia y de Calcinosis, y la conocida afinidad de los geles con el calcio, como han demostrado Amberg y Lansbury. No existe prueba alguna de que existe Hiperparatiroidismo en la Esclerodermia o en la Calcinosis. Las calcificaciones metastásicas debidas al Hiperparatiroidismo tienden a observarse en las visceras más que en la piel y en el aparato locomotor como ocurre en la Esclerodermia.

Por otra parte la producción de lesiones esclerodermatoides en ratas jóvenes, administrando hormona paratiroidea es un dato en favor de un trastorno primario del metabolismo cálcico. Sugieren también esta hipótesis los depósitos masivos de calcio observados después de dosis prolongadas y excesivas de vitamina D. Estos depósitos son radiológicamente indistinguibles de los de la Calcinosis circunscrita, pero desaparecen cuando se suprime la vitamina "D", mientras que por desgracia los debidos a las Calcinosis son permanentes.

Otra explicación posible de estos depósitos de calcio es una retención primaria de calcio y fósforo, o bien una excreción insuficiente, lo que daría lugar al depósito continuado de calcio sobre un foco originalmente microscópico. Se ha insinuado que la combinación de retención de calcio y fósforo -- propiciaría una insuficiencia renal, y es cierto que en la Esclerodermia son frecuentes las lesiones renales. Ahora bien, la insuficiencia renal franca no es una característica de la enfermedad y si los riñones constituyen un factor de la misma es preciso que su función se perturbe de una manera selectiva. Sea como fuere no puede excluirse del todo la posibilidad de una perturbación del metabolismo del calcio como factor primario, más que secundario en la etiología de la Esclerodermia y la Calcinosis. (22)

La similitud con algunos aspectos de otras Colagenosis ha puesto en evidencia la posibilidad de que también factores inmunológicos esten implicados en la enfermedad. Ocasionalmente



se ha descrito el fenómeno de la Célula L.E. en la E.S.P., en los 727 casos de Tuffanelli y Cols., se cita el 5% y otros hasta el 19%. La presencia de una falsa reacción serológica de Lues, ha sido reportada en porcentajes que van del 5% al 13%. En cuanto al factor Reumatoide identificable por la prueba de látex, es hallado muy frecuentemente con posibilidad de 17% a 41% de los casos. (42)

Se ha venido llamando la atención para la identificación de factores antinucleares en términos significativos en la E.S.P. principalmente factores antinucleolares, que serían los más característicos de la enfermedad. El patrón de inmunofluorescencia nuclear más observado en la E.S.P., es el tipo nuclear, y solo ocasionalmente, el patrón homogéneo. El intento de determinación de anticuerpos antimúsculo y antitiroideas ha ofrecido resultados sin mayor significación y llama la atención la ausencia de anticuerpos antipiel. Finalmente la incidencia de hipergamaglobulinemia es grande, aunque existen numerosos casos con cifras normales y hasta con hipogamaglobulinemia.

Las pruebas cutáneas con el DNA se han mostrado negativas y no se ha podido identificar hasta el momento, evidencias claras de anticuerpos fijos en la E.S.P.. Las determinaciones de las diversas inmunoglobulinas nada presentan de especial que pueda ser útil al diagnóstico y al entendimiento fisiopatológico de la enfermedad. (26)

La existencia de E.S.P. en los familiares está reportada, pero carece de mayor significado estadístico; por lo tanto, no

parece haber contenido genético en la enfermedad. Algunos estudios, aún careciendo de mejores análisis críticos, demostraron anormalidades en 33% de los cromosomas en 10 pacientes con E.S.P., admitiéndose que puede ocurrir alguna alteración de naturalidad tóxica en individuos con predisposición genética. (20)

Se ha sugerido una etiología "viral" o un efecto desencadenante en casos en los cuales un exantema viral con distribución dada anuncia la iniciación de Esclerodermia del síndrome-Carcinoide, con exposición de cloruro de polivinilo y toxicidad a la Bleomicina, sugieren que existe una vía final común - para la lesión vascular que puede producir estas alteraciones.

(27)

## VI.- CUADRO CLINICO Y PATOLOGIA.

### 1.- AFECTACION DERMICA Y SUBCUTANEA.

Aunque hay algunos pacientes que mueren debido a esta enfermedad sin presentar demasiadas manifestaciones cutáneas, ello no es la regla, ya que en la mayoría de los pacientes es en la piel donde la enfermedad se manifiesta con mayor intensidad. La primera alteración frecuentemente aparece en los dedos de las manos, que se tornan tirantes y tumefactos; este aspecto es debido al edema en las fases iniciales, y posteriormente a un engrosamiento escleroso de la piel. Conforme evoluciona el curso de la enfermedad, aparecen manifestaciones cutáneas en otras partes del cuerpo, en particular en la cara, --- piel del cuello y en la parte superior del tórax. Los dedos de los pies, al contrario de los de las manos se afectan tarde en el curso de la enfermedad. (Fig. 1) A medida que la enfermedad va progresando aparecen contracturas en flexión de las manos y úlceras recurrentes y refractarias en la punta de los dedos. En esta zona puede ser intensa la atrofia de la piel y tejido subcutáneo, y el pulpejo del dedo puede presentar una gran reducción de tamaño. En esta fase no es rara la disolución de la falange terminal (acro-osteolisis), lo cuál puede contribuir también a la disminución de tamaño del pulpejo. --- (Fig. 2 y 3) La sudoración está disminuida y pueden aparecer calcificaciones subcutáneas que se detectan a la exploración -

clínica o radiológica.

Las lesiones de la cara dan lugar a una inmovilidad notable y característica. Algunos pacientes con esta enfermedad guardan cierto parecido superficial entre ellos. (Fig. 4 y 5) La piel situada alrededor de la nariz se hace tirante, dando lugar a un afilamiento facial típico, (Fig. 6) en tanto que -- las alteraciones cutáneas alrededor de los labios puede dificultar la apertura de la boca y la alimentación. (Fig. 7) La piel que rodea a la boca está frecuentemente fruncida y tirante. Las alteraciones de la piel que recubre el tórax pueden dificultar la respiración.

Las alteraciones cutáneas que frecuentemente se presentan son:

- 1.- Tirantez, engrosamiento y edema.
- 2.- Atrofia de la dermis y tejido subcutáneo.
- 3.- Alteraciones de la pigmentación. Es frecuente hallar un aumento generalizado de la pigmentación. También pueden aparecer zonas de despigmentación (Vitiligo).
- 4.- Ausencia de sudoración, de vello o pelo en la zona afectada.
- 5.- Telangiectasias y arañas vasculares, que pueden ser marcadas en la cara. (Fig. 6)
- 6.- Úlceras cutáneas y gangrena.

En algunos casos la enfermedad puede ser muy severa en los dedos. Puede aparecer una autoamputación de los dedos aislada o asociada a úlceras intensas y gangrena. Estos cambios refle

jan casi siempre la presencia de un fenómeno de Raynaud intenso.

Los estudios radiológicos pueden mostrar una desaparición de los penachos de las falanges terminales y una calcificación de las partes blandas. El hallazgo de ambos signos radiológicos es casi diagnóstico del proceso. (Fig. 8 y 9) Es importante conocer que existen otras causas que dan lugar a esta imagen radiológica: Enfermedad de Raynaud primaria; vasculopatías traumáticas o ateromatosas; lesiones nerviosas sensitivas, centrales o periféricas, de larga evolución, que se ven en condiciones como la Diabetes Mellitus, Tabes Dorsal, Siringomielia y Lepre; Artritis Psoriásica; infecciones piógenas del pulpejo; traumatismos de la falange terminal; Hiperparatiroidismo; Sarcoidosis. Recientemente se ha descrito la Acro-osteolisis como una enfermedad industrial que aparece en hombres expuestos al cloruro de polivinilo; estos sujetos desarrollan un fenómeno de Raynaud y una erupción cutánea de las manos junto con lisis de algunas de las falanges terminales de las manos.

#### 7.- Calcificación de las partes blandas.

(Síndrome de Thibierge-Weissenbach)

La Calcinosis se limita, por definición, a la piel y tejido subcutáneo. En la E.S.P. los depósitos de calcio pueden ser diminutos y hallarse solo mediante el examen radiológico, o bien ser extensos y excretarse por zonas cutáneas ulceradas.

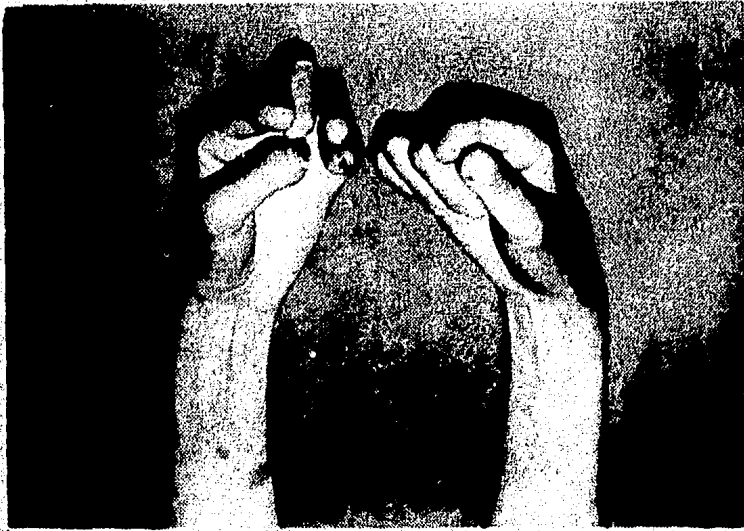
(4) (Fig. 10, 11, 12 y 13)

El mecanismo de los cambios cutáneos no está claro. No -

parece que la cantidad de colágena cutánea esté aumentada, juzgada por la medida de la concentración de Hidroxiprolina. Además, los estudios con difracción de los rayos X y con el microscopio electrónico, junto con el análisis de los aminoácidos sugieren que la colágena dérmica en la Esclerodermia es idéntica a la colágena normal. La anomalía parece estar situada en los complejos proteína polisacáridos no colágenos, los cuales parece ser que están presentes en cantidades aumentadas. Microscópicamente se halla un ligero infiltrado de células inflamatorias crónicas situado entre las haces de fibras colágenas y al rededor de los vasos sanguíneos. Las fibras colágenas pueden aparecer tumefactas, existiendo entre ellas un líquido edematoso. Más adelante la hipertrofia del tejido conjuntivo puede obliterar los folículos pilosos, glándulas sebáceas y vasos sanguíneos. Es importante mencionar, que en muchas ocasiones la biopsia cutánea no ayuda al diagnóstico, incluso cuando existen cambios cutáneos evidentes. También vale la pena señalar que puede existir una afectación visceral intensa con cambios cutáneos mínimos o sin ellos. En realidad ha sido el reconocimiento de las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad lo que ha motivado la preferencia del nombre de Esclerosis Sistémica Progresiva. (32)



Fig. 1 Tirretz, engrosamiento y edema. Telangiectasias, arañas vasculares y úlceras cutáneas, en una paciente con síndrome de CREST.



**Fig. 2** Contracturas en flexión de las manos y úlceras recurrentes en la punta de los dedos, los pulpejos presentan una gran reducción de tamaño.



**Fig. 3** Tirantez, engrosamiento, atrofia de la dermis, aumento de la pigmentación, telangiectasias y contracturas en flexión de las manos.





Fig. 4



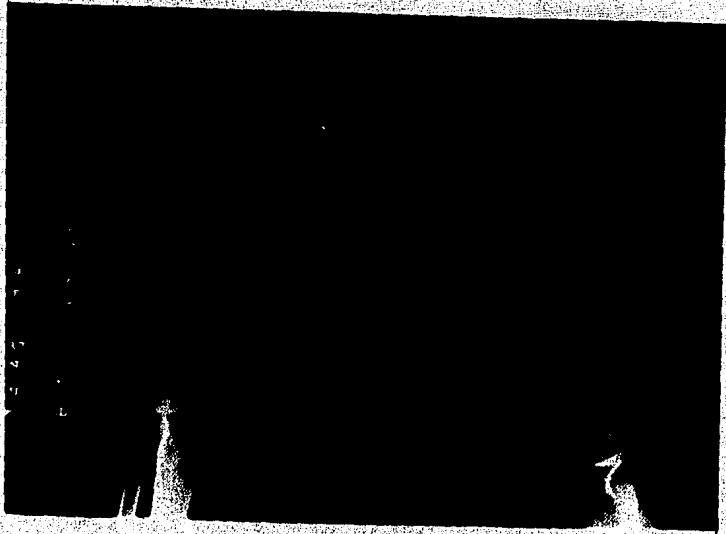
Fig. 5 Los pacientes con Esclerosis Sistémica Progressiva guardan cierto parecido superficial entre ellos.



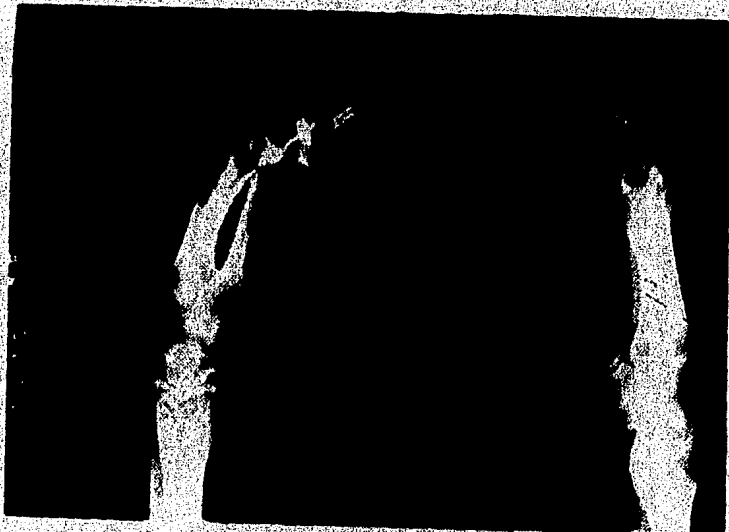
**Fig. 6 Afilamiento facial típico y telangiectasias en una paciente con Esclerosis Sistémica Progresiva.**



**Fig. 7 Dificultad para la apertura de la boca y la alimentación en una paciente adéntula con Esclerosis Sistémica Progresiva.**



**Fig. 8** Estudio radiológico entero-posterior de las manos observándose: Desmineralización ósea generalizada, subluxaciones en articulaciones interfalángicas proximales y desaparición de los penachos de las falanges terminales.



**Fig. 9** Estudio radiológico oblicuo de las manos observándose: Desmineralización ósea generalizada, esclerosis ósea en articulaciones radiocarpianas, subluxación de articulaciones interfalángicas proximales y desaparición de los penachos de las falanges terminales.

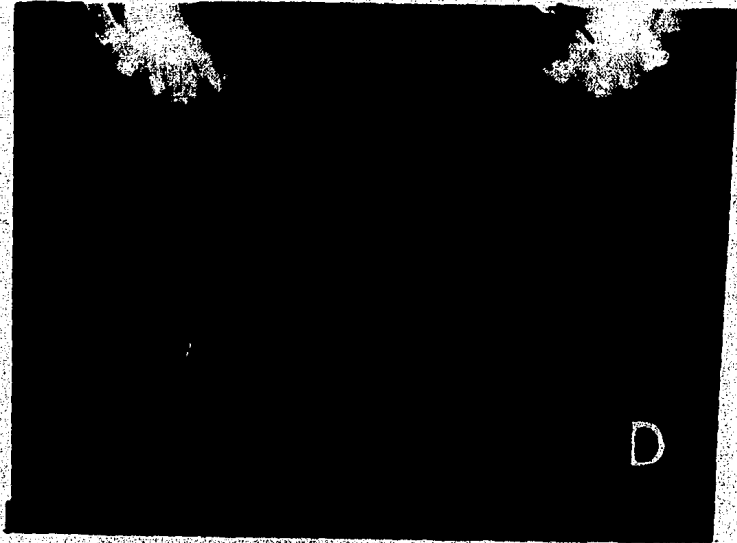


Fig. 10 Estudio radiológico antero-posterior de manos en un paciente con síndrome de Thibierge-Weissenbach, donde se observa desmineralización ósea yuxta-articular y depósitos de calcio en tejido subcutáneo.

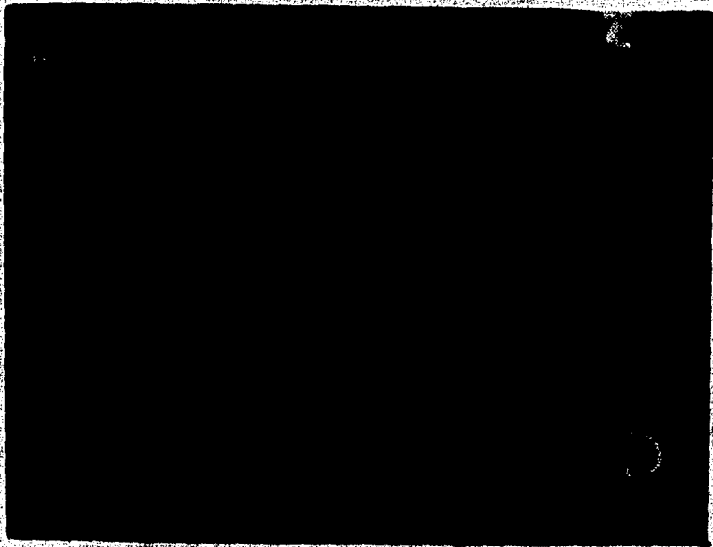


Fig. 11 Estudio radiológico en proyección oblicua de las manos del mismo paciente de la fig. 10



Fig. 12 Ulceración cutánea por depósitos de calcio en región maleolar interna del pie derecho, en una paciente con síndrome de CREST.

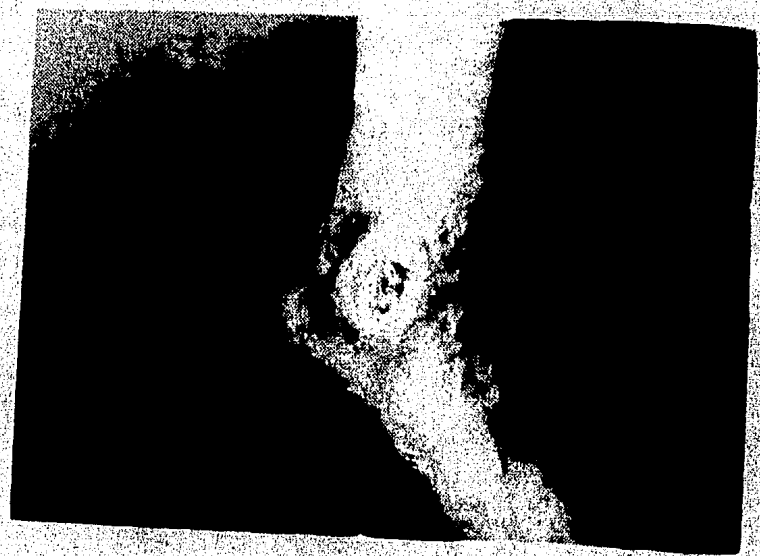


Fig. 13 Ulceración cutánea por depósitos de calcio en región maleolar externa del pie derecho, en una paciente con síndrome de CREST.

## 2.- SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO.

Alrededor del 40% de los pacientes con esta enfermedad -- presentan, inicial o precozmente, dolores articulares fugaces o una verdadera Artritis. La Poliartritis puede ser simétrica y afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de las - manos, muñecas, codos, rodillas y tobillos; a medida que la en - fermedad progresa, la rigidez articular aumenta y la rigidez - matutina puede ser un síntoma prominente. La limitación de mo - vimiento de las manos se debe al engrosamiento y tirantez de - la piel, pero también a la Artritis. En otras articulaciones - pueden existir signos locales de inflamación, y en la rodilla, Rodnan y Medsger., (36) han descrito un tipo especial de crepi - tación correosa que se advierte al palpar la rótula durante -- los movimientos de la pierna. Esta crepitación se debe, a la - fricción entre las superficies coriáceas de la bolsa subcuadri - capital.

En la E.S.P., no se hallan nódulos subcutáneos reumatoi - deos. Los cambios histológicos de la sinovial difieren de los de la Artritis Reumatoide. Lo más característico y llamativo - es la fibrosis sinovial que en algunos pacientes afecta solo a las porciones más superficial de la membrana sinovial, pero -- que en otras convierte a la misma en un tejido hipocelular vi - siblemente denso y homogéneo, que rodea y oblitera a los peque - ños vasos sanguíneos. La superficie de la sinovial puede es - - tar recubierta por una densa capa de fibrina que se adhiere --

fuertemente. En las fases iniciales predomina la infiltración de pequeños agregados focales de células inflamatorias crónicas, esparcidos de forma difusa en la sinovial, y el engrosamiento de las paredes de los pequeños vasos sanguíneos que no han sido obliterados por la fibrósis sinovial.

Los hallazgos radiológicos suelen localizarse en las articulaciones interfalángicas y en las muñecas, y consisten en -- pinzamiento de la interlínea, osteoporosis yuxtaarticular y tumefacción de las partes blandas. No suele haber erosiones.

En la E.S.P., puede haber notable afectación tendinosa. Clínicamente se manifiesta por ruido y crepitaciones coriáceas similares a las que se presentan en las rodillas. Las localizaciones electivas de este fenómeno son las vainas tendinosas de los músculos flexores y extensores por encima de la muñeca y las vainas tendinosas situadas por encima del tobillo, en especial la del tibial anterior. En ocasiones pueden oírse ruidos parecidos en los dedos y en el cuello. Estas crepitaciones se deben, aparentemente a la fibrina depositada sobre la vaina tendinosa.

Es raro que en esta enfermedad existan síntomas clínicos de afectación muscular, aunque algunos pacientes pueden mostrar rasgos de Polimiositis coexistentes. La debilidad muscular puede ser quizás un reflejo de la intensidad del proceso o del desuso muscular local en la zona de las rigideces articulares. Sin embargo, los enfermos con E.S.P. presentan algunas alteraciones que sugieren una afectación muscular subclínica.

En algunos casos hay aumento de las cifras de aldolasa serica y la presencia de creatinuria. Además los estudios electromiográficos indican ligeras alteraciones musculares siendo característico el hallazgo de potenciales de acción disminuidos con una duración más corta que la promedio. En algunos casos se han descrito potenciales de fibrilación espontánea, característicos de los músculos denervados. Al examen microscópico se observa además de la presencia de algunos infiltrados por células inflamatorias crónicas, fibrosis del perimisio y epimisio junto con cambios degenerativos o necróticos de las fibras musculares. El examen con el microscopio electrónico muestra una degeneración granular de las fibras musculares y miolisis parcial.

Radiológicamente, además de la resorción de las falanges terminales y en algunos casos, de las proximales y cabeza del cúbito, se puede apreciar una osteoporosis generalizada. (5)



### 3.- APARATO DIGESTIVO.

Cuando la E.S.P., afecta al conducto gastrointestinal, el esófago es el segmento más alterado. Esta parte es no solo la localización más común, sino que la mayoría de los enfermos con E.S.P. presentan alteraciones esofágicas. El síntoma más frecuente y precoz es la disfagia, en especial para los alimentos sólidos. La Esofagitis por reflujo puede dar lugar a Pirosis, y la Estenosis del tercio inferior del esófago puede producir regurgitación de los alimentos. Estos síntomas pueden estar causados por la atrofia de la musculatura lisa del esófago junto con alteraciones fibrosas de la pared. La falta de ondas peristálticas produce una retención del bolo alimenticio que ha de descender por el esófago merced a la gravedad. Cuando la afectación esofágica es intensa puede ser imposible deglutir en posición supina. Los datos que se poseen en la actualidad indican que el defecto esofágico en la E.S.P., está situado en los músculos más que en los elementos neurales.

Las alteraciones radiológicas esofágicas en la E.S.P., difieren de las de la Acalasia; en el primer caso el esófago jamás está dilatado como puede suceder en la Acalasia; además, la ausencia en la E.S.P. de imágenes radiológicas de espasmo del cardias sirve también para distinguirlo de la Acalasia.

Puede producirse una dilatación gástrica y la estonía duodenal da lugar a una rigidez del marco del duodeno junto con pérdida de los pliegues.

La afectación del intestino grueso y delgado da lugar a diversos cuadros clínicos. Además de una sensación de repleción y distensión abdominales, con dolores y calambres abdominales intermitentes, los pacientes pueden presentar de forma alternante constipación y diarreas, en algunos casos puede haber una esteatorrea pronunciada y una pérdida notable de peso. La etiología de la esteatorrea en esta enfermedad se había considerado que era debida a la superposición de diversos factores tales como la alteración de la motilidad intestinal, la afectación de la pared intestinal por la enfermedad, obstrucción linfática y reducción del aporte sanguíneo arterial del intestino. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la proliferación bacteriana en la luz de la porción superior del intestino delgado puede jugar un papel muy importante en la producción de esteatorreas. La administración de antimicrobianos de amplio espectro da lugar a una mejoría espectacular de la esteatorrea, gracias a la inhibición del aumento de crecimiento bacteriano en las asas cónicas del intestino delgado.

El examen radiológico del intestino delgado puede poner de manifiesto una imagen llamativa de dilatación, alcanzando un tamaño 2 o 3 veces superior al normal y esta dilatación puede persistir durante cierto tiempo.

Patológicamente existe una deposición irregular de tejido fibroso colágeno esclerular, en las capas submucosa, muscular y serosa del intestino.

En el colon pueden observarse 3 alteraciones radiológicas:

Dilatación, rigidez, y pseudodivertículos de boca ancha en especial en el colon transversal o descendente. Estos divertículos pueden retener bario después que el paciente haya evacuado el intestino. La imagen de estos divertículos se distinguen de la diverticulosis verdadera por el tamaño de las bocas, que en la E.S.P. son anchas, en tanto que la diverticulosis tienden a ser estrechas.

Las telangiectasias intestinales pueden producir una pérdida de sangre suficiente para que el paciente presente una anemia significativa. (5)

#### 4.- SISTEMA CARDIOVASCULAR.

El corazón puede afectarse en la E.S.P. siendo difícil el valorar el papel relativo de la afectación cardíaca y pulmonar en la producción de la disnea del paciente.

Pueden presentarse cardiomegalia, pericarditis, arritmias, soplos, insuficiencia miocárdica los cuales pueden preceder a otros síntomas de la enfermedad. Los estudios de cateterización cardíaca pueden mostrar la presencia de una hipertensión pulmonar significativa, incluso en algunos casos sin que exista una fibrosis pulmonar evidente. En el electrocardiograma puede observarse prolongación de los espacios PR, QRS y QT, ligeros cambios en la configuración de los segmentos ST y ondas T, y en algunas derivaciones, depresiones y alteraciones del complejo QRS. Se ha señalado la presencia de un bloqueo auriculoventricular progresivo debido a la deposición de colágeno en el fascículo de His (auriculo-ventricular). En el examen patológico puede encontrarse una fibrosis miocárdica difusa y una pericarditis fibrosa. Los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva responden mal a la digoxina, y presentan con rapidez señales de intoxicación por la misma.

El fenómeno de Raynaud es muy frecuente en esta enfermedad, pudiendo preceder la aparición de otros síntomas clínicos durante varios años. Este fenómeno de Raynaud puede ser responsable en parte, de la oclusión y obliteración de los vasos digitales, de la atrofia y ulceración cutáneas, y de la amputa

ción espontánea ocasional de las puntas de las falanges distales o incluso de todo el dedo. La arteriografía puede mostrar un estrechamiento o un bloqueo de las arterias digitales; las imágenes son parecidas a las de las lesiones arteriales de la Artritis Reumatoide. En la E.S.P., puede verse como las arterias de los dedos están recubiertas por un tejido colágeno denso y se puede apreciar como el proceso Esclerodérmico afecta a la piel, arterias, arteriolas, venas y nervios en grado variable. Se debe aconsejar al paciente que use guantes en las épocas frías y que proteja las manos del frío y de los traumatismos.

El fenómeno de Raynaud es frecuente al inicio y casi constante durante la evolución de la enfermedad, principalmente en el tipo Acroesclerótico. Se ha especulado que las alteraciones vasculares periféricas en la E.S.P., pueden ser secundarias a las lesiones de la piel. Sin embargo ya está establecido que las anomalías vasculares son independientes y pueden ser identificadas no solo a nivel periférico, sino también en el interior de casi todos los órganos. Las modificaciones vasculares son a veces simples problemas vasculares y otras consecuencias de alteraciones orgánicas en su estructura. El examen histológico del tejido de pacientes esclerodérmicos revela frecuentemente hipertrofia de la media y proliferación de la íntima y todo el sistema arteriolar. Pueden surgir fenómenos vasoespásticos de mecanismos conocidos configurando el síndrome de Raynaud en manos y pies. Se admite que los mismos fenó-

menos pueden ocurrir a nivel visceral. Exámenes capilaroscópicos indican que el flujo sanguíneo capilar en la piel se reduce mucho. Tal hecho puede ser resultado de la proliferación de la colágena que produce obliteración arteriolar y/o vasoespaso capilar o arteriolar. Existen algunos estudios, sin embargo, cuyas mediciones del flujo sanguíneo fueron normales en las áreas cutáneas envueltas en los tejidos subcutáneos de los antebrazos. Por tanto, en relación con estos aspectos parecen ocurrir varias contradicciones.

La Esclerodermia puede ser diferenciada de la enfermedad de Raynaud bajo el examen capilaroscópico; el número de tiran- tez capilar esta reducido y se observa marcada irregularidad de los mismos. Ciertos capilares son menores y otros mayores de lo normal. Los casos con fenómeno de Raynaud antiguos y se- veros, son los que ocasionan la resorción ósea de las falanges terminales y pueden llegar a producir gangrena.

Los estudios histopatológicos e histoquímicos de las te- langiectasias en la E.S.P., especialmente aquellos de tipo re- tículo macular, muestran algunos aspectos de la Esclerodermia y de la influencia degenerativa actínica-climática. En el exa- men microscópico de tales anomalías vasculares se observa una- acumulación de áreas relativamente pequeñas de un gran número de capilares alargados con desigualdad en el grosor de sus pa- redes.

Los estudios del flujo sanguíneo cutáneo en la E.S.P., y en el síndrome de Raynaud, utilizando el xenonio 133 y la terg

peutica con guanetidina indican que en los esclerodérmicos, y en menor grado en los individuos con síndrome de Raynaud hay interrupción de la microcirculación cutánea inducida por el frío. Este defecto puede ser importante en la patogénesis de la enfermedad y conducir a una terapéutica más lógica, pues en su caso no se esperaría a la fase de fibrosis irreversible, pudiéndose utilizar la guanetidina en dosis moderadas que ha bloqueado la respuesta al frío. (5)

## 5.- APARATO RESPIRATORIO.

Los síntomas respiratorios son bastante frecuentes en los enfermos con E.S.P., siendo el más común la disnea de esfuerzo. Los enfermos pueden presentar también tos con expectoración variables, hemoptisis, dolor pleurítico y, con menor frecuencia, la afectación respiratoria puede acompañarse de brotes febriles repetidos. Los hallazgos exploratorios son escasos a no ser que exista un derrame pleural, pero esta manifestación es tardía y puede ser debida a la insuficiencia cardíaca congestiva. Lo más común es auscultar algunos estertores crepitantes dispersos en los campos pulmonares; claro que cuando el enfermo tiene una insuficiencia cardíaca izquierda pueden oírse estertores crepitantes gruesos en las bases pulmonares. En los casos con una fibrosis pulmonar de larga duración puede aparecer un hipocretismo digital, pero este hallazgo es menos frecuente en la fibrosis pulmonar de esta enfermedad que en la de otras etiologías. La explicación de esta diferencia puede estribar en la disminución del flujo sanguíneo arterial de los dedos, asociado con el fenómeno de Raynaud y la esclerodactilia.

El tejido intersticial pulmonar es asiento del proceso fibroso de los pulmones. Esta fibrosis puede dar lugar a una limitación de la expansión torácica, un aumento de la frecuencia respiratoria y más tarde, a la aparición de una hipertensión pulmonar.



El hallazgo radiológico más frecuente es un moteado y entrelazado difuso de densidades lineares, localizadas en las bases pulmonares. Gradualmente esta imagen progresa hasta aparecer una fibrosis pulmonar simétrica que tiene su máxima densidad en las bases. Es característico que no se afectan las regiones hiliares y los vertices pulmonares. Es raro que la fibrosis sea unilateral, pero cuando ello sucede el pulmón derecho se afecta con más frecuencia que el izquierdo. En unos pocos casos la fibrosis puede ser de tipo nodular y semejar una neumoconiosis. La segunda imagen producida por los cambios fibrosos son las sombras quísticas, que se observan sobre todo en las áreas subpleural, basal y paravertebral. Estas pequeñas sombras tienen un diámetro aproximado de unos 5 mm. y pueden dar lugar a una imagen de pulmón aplanado. Cuando estos quistes aumentan de tamaño pueden romperse dando lugar a un neumotórax espontáneo. Cualquier paciente con una fibrosis pulmonar o un pulmón aplanado de etiología poco clara, debe ser examinado cuidadosamente buscándose otros signos de Esclerosis Sistémica Progresiva. En ésta enfermedad también pueden darse pleurecías, engrosamiento de la pleura y derrame pleural y cuando hay superpuestos cambios de neumonitis o edema pulmonar, la interpretación de la placa radiográfica puede ser difícil. (5)

- HIPERTENSION PULMONAR.

La Hipertensión puede ser ligera y pasar inadvertida, o bien lo bastante intensa que domine el cuadro clínico de la enfermedad y cause la muerte del paciente. Puede ser resultado del remplazamiento del lecho vascular pulmonar por la fibrosis pulmonar o bien por hipoxemia debida a la alteración de la difusión de oxígeno, o más frecuentemente a cambios de las arterias pulmonares. La afectación de las arterias pulmonares en la E.S.P., se caracteriza por la hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la media. Lesiones arteriales similares pueden darse en la hipertensión pulmonar de causa desconocida. (5)

## 6.- SISTEMA RENAL.

Aunque las estimaciones sobre la frecuencia de muertes -- debidas a la afectación renal en la E.S.P. son variables, no -- hay ninguna duda de que las manifestaciones renales constitu-- yen un componente importante de la misma. La afectación renal suele presentarse después de que el paciente ha mostrado otros síntomas de la enfermedad. Un hecho destacable es la rapidez con que se presenta la hipertensión y el cuadro clínico de insuficiencia renal. Los pacientes pueden morir de forma rápida por hipertensión maligna o por uremia; el tratamiento hipoten-- sor puede ser poco eficaz. En algunos casos la única manifes-- tación de alteración de la función renal puede ser una protei-- nuria aislada, que puede persistir durante muchos años hasta -- que se presenta, de forma rápida e irreversible. En el examen patológico los riñones pueden estar ligeramente agrandados y -- pueden verse áreas de infartos necróticos focales en la corte-- za. Las lesiones vasculares se localizan principalmente en -- las arterias intralobares y en las arteriolas aferentes. La -- fibrosis concentrica de la íntima de las arterias intralobares es similar a la que se ve en los vasos digitales y pulmonares-- en esta enfermedad. La arteriografía en vida o post-mortem, -- pueden mostrar el engrosamiento de las arterias intralobulares y de las arteriolas aferentes. El engrosamiento interno que -- puede presentar estos vasos llega a ser intenso que en algunos casos se produce una obstrucción casi completa, lo cual de lu--

gar a un descenso agudo del rellano glomerular. Un rasgo destacado lo constituye el hallazgo frecuente de una necrosis fibrinoide de las arterias renales. El engrosamiento de la membrana basal de los glomérulos puede apreciarse con el microscopio normal. Es importante conocer que estos cambios no son específicos de la E.S.P., ya que imágenes similares pueden verse en la hipertensión maligna. Alteraciones semejantes a las que aparecen en la E.S.P., pueden verse en el Lupus Eritematoso -- Sistémico, aunque en general, en esta última condición no suelen afectarse las arterias intralobulares, y los glomérulos -- pueden presentar además del engrosamiento de la membrana basal, un aumento de la celularidad. La sustancia fibrinoide en los vasos de la E.S.P. y de la hipertensión maligna contiene - fibrinógeno, mientras que en el Lupus Eritematoso Sistémico se encuentra gamma globulina en estas lesiones. No existe un tratamiento específico para la insuficiencia renal debida a la -- E.S.P.. (5)

## 7.- CAVIDAD ORAL.

En la boca, la colagenización de la piel y músculos puede producir microstomía y dificultad a la masticación. (Fig. 14) Se puede observar modificaciones de la membrana alveolo-dental, sin embargo, no causa síntomas. (11) (40) Estas anomalías son más apreciables y comunes en los dientes posteriores. A pesar de su hallazgo frecuente, pues la literatura señala frecuencia de 7% hasta el 28% de los casos. (11) (42) Su estudio no es de rutina. Verzman y De Paola, en su experiencia señalan el engrosamiento de la membrana alveolo-dental en el 29% de los casos; mencionando que esta alteración es típica de la enfermedad, ya que no encontraron nada similar en otras enfermedades. (43) Su valor diagnóstico tiene elevada significación sobre todo en las formas de E.S.P. sin Esclerodermia. Los autores han tenido cuidado de verificar la relación entre el engrosamiento alveolo-dental y el grado de evolución de la E.S.P., no llegando a obtener ningún paralelismo; esto es, casos incipientes de E.S.P. con gran engrosamiento y viceversa. La frecuente escasez de piezas dentales hace difícil, en la población adulta, el análisis de la membrana alveolo-dental en numerosos pacientes. El engrosamiento de la membrana alveolo-dental puede ser corroborado radiológicamente, traduciéndose en un aumento de la zona radiotransparente que hay alrededor de las raíces de los dientes (Signo de Blackbus). (40) Esta imagen, que aparece especialmente en los molares, se debe a un su

mento de la cantidad de fibras de colágena y oxitalan de la membrana paradontal. (11) (Fig. 15 y 16)

Bianchi y Cols. (4) encontraron engrosada la membrana paradontal en 49 de 136 casos examinados (36%), al igual que Stafne y Austin, que describen 9 de 127 casos de E.S.P., en la Clínica Mayo; Farmer reporta 49 de 136 casos entre 1945 y 1960. Encontrando que el engrosamiento de la membrana paradontal se lleva a cabo a expensas del hueso alveolar con obliteración de la lámina dura. La imagen radiológica de ensanchamiento uniforme de la membrana paradontal se presentó en 49 de 136 casos, siendo en 3 de ellos por otras causas (inflamación pericemental, parodontitis crónica y oclusión traumática). El examen histológico mostró que la membrana paradontal puede estar de 2 a 4 veces más ancha de lo normal con pérdida de la relación de fibras colágenas y obliteración de los vasos sanguíneos. Los dientes posteriores son mayormente afectados que los anteriores pero en 4 de estos pacientes todos los dientes fueron afectados.

Putz y Peppersack. (35) Reportan que los signos dentales encontrados en niños con Esclerodermia son, el ensanchamiento del espacio paradontal y el proceso degenerativo de las fibras colágenas del sistema ligamentario alveolo-dental. Los estudios radiológicos mostraron engrosamiento de la membrana paradontal y resorción alveolar.

La biopsia a nivel de la lesión bucal muestra una proliferación de fibras colágenas, una degeneración fibrinoide de -

vasos sanguíneos con infiltración linfocitaria del endotelio.

Belois y Sugg (43) reportan el caso de una mujer malasiade 54 años de edad con 15 años de historia de Esclerodermia, -- en la cuál un estudio radiológica panorámico reveló multiplesmasas radiopacas en la región mandibular anterior. Una radiografía oclusal mandibular anterior y una exploración clínica -- localizó esas calcificaciones radiopacas en el tejido subcutáneo submental.

La participación de las articulaciones temporomandibulares es una manifestación clínica bien reconocida en Artritis - Reumatoide, así como en la E.S.P., Arakay y Cols. (1) reportaron que 5 de 16 pacientes con E.S.P., presentaban resorción de hueso en el ángulo de la mandíbula. A esos 5 pacientes se agregaron 3 que no tuvieron resorción mandibular pero demostraron cambios en la ATM., con engrosamiento y alargamiento de -- los cóndilos mandibulares.

En un paciente hubo evidencia radiológica de pérdida parcial de hueso alrededor de la cabeza condilar. También Whitte y Cols. (46) examinaron a 35 pacientes con E.S.P., los cuales fueron referidos para un estudio clínico radiológico. Agregándose el engrosamiento de la membrana parodontal en 13 pacientes; 6 pacientes presentaron resorción en la región de los ángulos mandibulares; 2 de estos 6 casos presentaron resorción -- parcial o completa de los procesos coronoides.

Caplan y Benny (7) describieron un paciente con E.S.P., -- en quién hubo resorción completa unilateral de la cabeza del -

cóndilo y procesos coronoides. Otros hallazgos en este paciente incluyeron fenómeno de Raynaud, cambios difusos de la piel (especialmente en la comisura labial) con atrofia subyacente, hipomovilidad esofágica y resorción de falanges distales de las manos.

Zarb y Carlsson (48) tienen también reportado destrucción extensa de los cóndilos mandibulares en pacientes con Esclerodermia grave; así como casos con resorción de cóndilos mandibulares asociados con acrosteolisis idiopática y secundaria al clorhidrato de polivinilo. El engrosamiento de la piel facial ocurrió en 1 de esos 2 casos de acrosteolisis. Se ha propuesto que la resorción mandibular observada en pacientes con E.S.P., puede ser de origen isquémico, parte de una tendencia generalizada a la resorción ósea en este padecimiento, como resultado de la necrosis local debida a la falta de movilidad asociada con cambios esclerodermatosos de la piel. Otra posible explicación de la resorción de los cóndilos mandibulares son las fuerzas mecánicas anormales sobre la articulación temporomandibular relatadas en la tensión crónica de la piel y otros cambios tisulares asociados con mala oclusión. (Fig. 17 y 18)

La erosión del ángulo mandibular estuvo presente en 6 de los 35 casos reportados por Bassett y Cols. (24) estos pacientes fueron examinados con tomografía mandibular panorámica. La resorción mandibular fué asociada con una apertura oral restringida y con fractura patológica. La causa de la resorción mandibular es desconocida, pero éstos autores piensan que una



de los agentes causantes pueden ser la atrofia resultante del engrosamiento de la piel, o quizás la presencia de isquemia ósea.

Hoggins G. S.; Hamilton M. C. (17) reportaron defectos -- dentofaciales asociados a Esclerodermia en un caso de una niña de 8 años de edad, encontrando en el examen oral; que la dentición y oclusión sobre el lado derecho fué normal. La posición superior de los deciduos incisivos centrales no fué afectada. El incisivo lateral izquierdo estaba distalmente inclinado, y hubo falla en el crecimiento del canino descendente y el primer molar con escases de crecimiento alveolar en esa región. La dentición en el maxilar inferior también fué afectada. Hubo una marcada recesión gingival y gingivitis alrededor del lado izquierdo, de los incisivos central, lateral y canino, aunque la erupción de estos dientes no parecía estar afectada.

El estudio radiológico de los maxilares mostraron la apariencia asimétrica de la mandíbula. Las radiografías de los dientes y los maxilares no muestran por ellas mismas ninguna anomalía salvo por la escases de hueso alrededor de la parte superior derecha, incisivos y caninos. Por lo encontrado, los autores esperan en este caso, que habrá escases de desarrollo de la serie de los dientes permanentes en las regiones afectadas, probablemente con acompañamiento escaso de crecimiento normal del hueso alveolar.



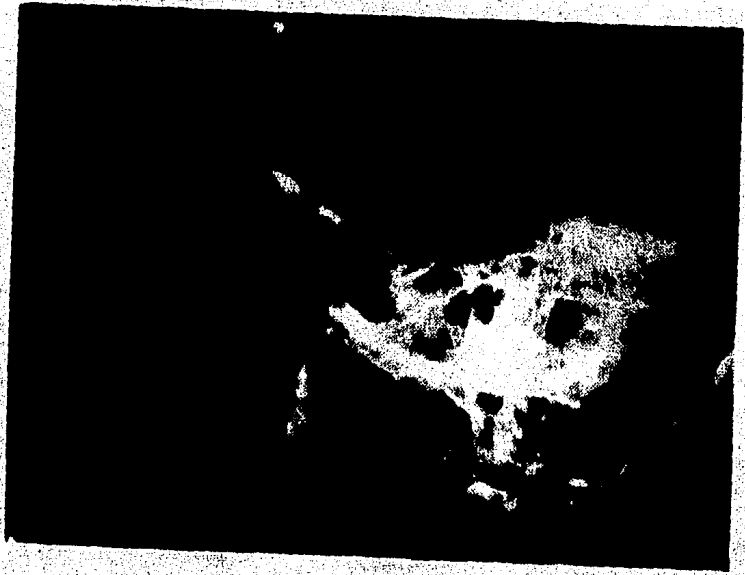
Fig. 14 La Colagenización de la piel y músculos de la boca produce microstomía y dificultad para la masticación.



**Fig. 15** Engrosamiento de la membrana parodontal (flecha) en la Esclerosis Sistémica Progresiva. (Signo de Blackbur).



**Fig. 16** Engrosamiento de la membrana parodontal. (signo de Blackbur).



**Fig. 17** Estudio radiológico en proyección lateral derecha de cráneo, de una paciente con E.S.P. donde se observa aplanamiento del cóndilo mandibular por resorción ósea y ausencia de órganos dentarios.



**Fig. 18** Estudio radiológico en proyección lateral izquierda de cráneo, en la misma paciente de la --- fig. 17, observándose el cóndilo mandibular acuminado por resorción ósea.

VII.- INMUNOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD PARODONTAL Y GINGIVITIS  
CRONICA EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

1.- FACTORES HUMORALES EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE  
LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

La parodontitis y gingivitis crónicas asociadas a E.S.P., inicia como un proceso inflamatorio agudo que evoluciona de una lesión con predominio linfocitario hacia otra donde prevalecen las células plasmáticas maduras, lo que persiste a través del curso de la enfermedad. Los tejidos gingivales normales, como los inflamados se encuentran bañados en inmunoglobulinas producidas por células plasmáticas locales y séricas.

Dichas observaciones apoyan la idea de que los factores humorales pueden ser un factor importante en la patogénesis de la parodontitis crónica en la E.S.P.. A quedado establecido que la identidad de las células plasmáticas que abundan en la gingivitis, así como la naturaleza de la inmunoglobulina implicada. La mayor parte de la población celular esta formada por células plasmáticas productoras de IgG, pero algunas son productoras de IgM y IgA. En estudios histológicos de gingiva inflamada puede encontrarse ocasionalmente células plasmáticas productoras de IgE. Existen patológicamente grandes cantidades de inmunoglobulina en los espacios extravasculares; en realidad la cantidad es tan grande que se requiere un lavado minucioso antes de poder establecer la identidad celular. Una por

ción de esta inmunoglobulina parece estar ligada a las fibras colágenas y no es posible eliminarla por los procedimientos habituales de lavado. La mayor parte de la inmunoglobulina es IgG con cantidades pequeñas de IgM e IgA.

El mecanismo mediante el cual los factores humorales especialmente la inmunoglobulina, puede participar en la patogénesis de la parodontitis y gingivitis en la E.S.P. no es clara todavía. Es probable que la presencia del gran número de células plasmáticas en la encía inflamada así como la producción de anticuerpos específicos puedan ser predominantes protectores. Se anticipa que el anticuerpo sea capaz de opsonizar a los microorganismos para favorecer su fagocitosis y destrucción; además, los antígenos que penetran los tejidos gingivales pueden ser inactivados mediante la formación de complejos inmunes. Si los anticuerpos participan en las alteraciones patológicas de los tejidos que acompañan a la inflamación crónica, es probable que lo hagan a través de la formación de complejos inmunes y reacciones inmunopatológicas de tipo I o del tipo III.

El predominio de células plasmáticas en la lesión periodontal inflamatoria en combinación con la imposibilidad hasta este momento de demostrar un papel importante para los complejos inmunes en su patogénesis, ha conducido a la reevaluación de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos B y las células plasmáticas pueden participar en el daño tisular. -- Se sabe que los linfocitos B estimulados producen y liberan -

linfocinas y que estas son capaces de participar, de manera im-  
portante en la patogénesis. (6)

## 2.- HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CELULAS EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

Ivanji y Lehner en 1940 (21) demostraron que los leucocitos de sangre periférica de pacientes con enfermedad parodontal, conservados in vitro, en presencia de varios antígenos, experimentaron transformación blástica. Estas células sintetizan DNA, liberan linfoquinas y presentan reacciones tóxicas. Así mismo Horton y Cols. (19) demostraron, no sólo que los leucocitos de la sangre periférica de individuos con parodontitis crónica experimentan transformación blástica según se manifiesta por la agregación de precursores de DNA marcadas con elementos radioactivos sino también en que las células sintetizan y liberan linfoquinas. Estas linfoquinas poseen la capacidad de matar fibroblastos y otras células conservadas en cultivo. Actualmente se sabe que tanto los linfocitos B, como los T poseen la capacidad de reaccionar en forma mitogénica y antigénica y ambas células producen linfocinas y desempeñan reacciones citotóxicas. Los datos existentes indican que la producción de algunas linfocinas de considerable importancia potencial en la lesión parodontal, tales como el factor activador de osteoclastos, puede ser el producto exclusivo de los linfocitos B.

### 3.- CELULAS CEBADAS EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

Se han realizado numerosos intentos para evaluar la densidad numérica de las células cebadas en la encía inflamada y en la normal para poder determinar si la desgranulación significativa de estas células acompaña a la inflamación gingival.

Barrett. M. L. (2) utilizando el microscopio electrónico y tejidos humanos ha estudiado el papel de éstas células en la enfermedad inflamatoria. Se encontraron gran número de células cebadas o mastocitos en el epitelio de la bolsa completamente separadas de los tejidos conectivos. Estas células presentaban formas anormales y características morfológicas de altos niveles de actividad sintéticas; frecuentemente se observó evidencia de desgranulación. Por el contrario, en los tejidos conectivos, eventualmente se observó evidencia de liberación de gránulos. Las células frecuentemente estaban asociadas con áreas de destrucción de colágeno, y se observaron contactos entre las microvellosidades de las células cebadas y las fibras colágenas.

Parece ser que existen 3 vías a través de las cuales las sustancias derivadas de las células participarían en las alteraciones tisulares en la gingivitis y parodontitis en la E.S. P.. Fragmentos de tejido expuestos a la heparina in vitro producen más colagenasa que los tejidos libres de heparina, y la enzima presenta un alto nivel de actividad. Por esto, el me--



nos en teoría, la liberación de heparina durante la gingivitis puede propiciar la destrucción de tejido mediante la elevación de los niveles de actividad de la colagenasa. Además, las proteasas neutrales derivadas de los gránulos de las células cebadas podrían dirigir las proteínas no colagenosas de la matriz extracelular así como actuar sobre el colágeno después de su separación inicial por la colagenasa. La heparina posee la capacidad de propiciar la efectividad de numerosas sustancias -- que inducen la resorción ósea in vitro. No se sabe si se alcanzan concentraciones suficientes de heparina en los tejidos gingivales para provocar estos efectos. Las propiedades vasoactivas de la histamina han sido bien establecidas y es claro que esta sustancia es un componente importante en muchas reacciones inflamatorias. (37)

#### 4.- PROSTAGLANDINAS EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

Las prostaglandinas son ácidos grasos, químicamente similares con peso molecular entre 300 y 400 daltons que fueron -- descritos por primera vez por Von Euler. Las prostaglandinas son producidas a partir del ácido prostanoico mediante la sintetasa de prostaglandina. Estas sustancias tienen una gama -- importante de actividades biológicas y actualmente se sabe que pueden ser de considerable importancia en los mecanismos involucrados en la lesión periodontal inflamatoria así como en --

muchas otras formas de inflamación crónica. Las prostaglandinas pueden clasificarse como hormonas locales o celulares. Como son producidas y liberadas localmente en muchos sitios dentro del organismo, tienen una actividad corta, exceptuándose a la prostaglandina A (PGA), pudiendo ser inactivadas rápidamente. Las prostaglandinas parecen ser vías importantes de comunicación intercelular. (8)

Se ha demostrado la producción de prostaglandinas en cultivos de células del bazo, macrófagos, células de fibrosarcoma, fibroblastos y eosinófilos. Las prostaglandinas se encuentran en gran concentración en la encía humana inflamada, y en varios exudados inflamatorios.

Las prostaglandinas han sido involucradas tanto como mediadoras como moduladoras de diversos procesos biológicos, incluyendo la inflamación aguda y crónica, reacciones inmunológicas patológicas y normales, alteraciones de los tejidos conectivos y fibrosis, y la resorción ósea patológica.

El mecanismo básico mediante el cual las prostaglandinas ejercen su acción no es totalmente conocido, aunque parece ser probable que activen el sistema de enzimas de adenilciclasa que conducen a la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), el cual a su vez provoca los fenómenos celulares específicos.

La exposición de la piel de humanos o de animales de laboratorio a las prostaglandinas provoca un eritema prolongado -- con vasodilatación, permeabilidad vascular aumentada, y quimio

taxis de neutrófilos. Además, los eosinófilos responden a --- muchos estímulos liberando prostaglandinas, las cuales, a su vez, inhiben la liberación de histamina de las células ceba--- das, al parecer por la elevación de los niveles de cAMP en las células cebadas. Por lo anterior, las prostaglandinas pueden ser mediadoras de algunas fases de la inflamación aguda y, a la vez, regulan las reacciones inflamatorias alérgicas.

Las prostaglandinas pueden desempeñar un papel importante, en las reacciones inmunológicas. La exposición a la prosta--- glandina reduce la reacción mitogénica inespecífica y la reacción antigénica específica de las células linfoides. En algunos casos, la magnitud de esta supresión es mayor del 90%. -- Tanto en los linfocitos B como en los T son afectados, aunque los efectos sobre las células T parecen ser de mayor magnitud que los de las células B. Los efectos supresores son, al parecer, mediados a través del cAMP. La capacidad de los macrófagos activados para inhibir las reacciones de las células linfoides puede residir en su poder para producir prostaglandinas.

De los efectos biológicos de las prostaglandinas, su papel en la inducción de la resorción ósea es quizás el de mayor importancia para el entendimiento de la lesión periodontal inflamatoria en la Esclerodermia.

El potencial de las prostaglandinas y de otras sustancias como mediadoras de la resorción ósea ha sido investigado utilizando cultivos de huesos fetales marcados in vivo con calcio radioactivo. Este sistema parece proporcionar informes bioló-

gicamente útiles, ya que los cultivos contienen un medio químicamente definido, la morfología de la resorción inducida es similar en la observada in vivo, y la reacción de los cultivos a la hormona paratiroidea, vitamina A, metabolitos de la vitamina D, tirocalcitonina y el difosfonato son comparables a la observadas en hueso. Las concentraciones de prostaglandinas - PGE 1 o PGE 2 en la gamma de  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$  M induce una resorción sorprendente en estos cultivos. Estos efectos son inhibidos por la tirocalcitonina, el cortisol y parecen ser mediados por el cAMP. (15)

Un gran acervo de pruebas apoyan la idea de que las prostaglandinas, particularmente la PGE 1 y PGE 2, están involucradas en la periodontitis crónica de la E.S.P.. Las prostaglandinas poseen la capacidad in vitro para mediar la reacción inflamatoria aguda, regular la reacción inmunológica y suprimir la actividad mitótica, alterando la actividad sintética de varias células y estimulando la resorción ósea. La inyección subdérmica de soluciones de prostaglandinas adyacentes a hueso en la rata durante un período de 7 días provoca la resorción del mismo; por esto, las prostaglandinas parecen ejercer las propiedades demostradas in vitro cuando se les administra localmente - in vivo.

Algunos aspectos de la lesión periodontal en la E.S.P. en los que pueden participar las prostaglandinas son las siguientes:

- 1.- Mediación de la reacción inflamatoria aguda, que es -

la manifestación más temprana de las alteraciones --  
tisulares despues del inicio de la actividad de la -  
E.S.P.

- 2.- Inhibición tanto de la reacción mitogénica como la -  
antigénica de los linfocitos y supresión de la reac-  
ción inmunológica.
- 3.- Inhibición de la mitosis de los fibroblastos con la-  
incapacidad consecuente para reponer las células al-  
teradas en forma citopatológica en la encía marginal.
- 4.- Supresión de la síntesis y recambio de proteínas de  
colégena y no colagenosas de los tejidos conectivos.
- 5.- Inducción de la resorción del hueso alveolar.

### VIII.- MECANISMOS DEL DAÑO TISULAR EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

La lesión paradontal inflamatoria crónica en la E.S.P. -- es complicada en cualquiera de sus etapas y sus características patológicas cambian con el paso del tiempo. Parece improbable que un solo mecanismo sea el causante de todos los aspectos de la enfermedad, así como ningún mecanismo solo puede ser responsable de todas las características observadas. Además, es probable que el agente etiológico que active un mecanismo sea el mismo que active otro. Por lo anterior se discutirán a continuación los mecanismos que pudieren estar relacionados con:

- 1.- El desarrollo de la reacción inflamatoria aguda y alteraciones del epitelio de conjunción.
- 2.- Las alteraciones en los tejidos conectivos paradontales.
- 3.- La resorción ósea.

IX.- ALTERACIONES DEL EPITELIO DE CONJUNCION EN LA GINGIVITIS  
Y PARODONTITIS EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

En el proceso evolutivo de la E.S.P. se desencadena una -  
reacción inflamatoria aguda, y las relaciones anatomicas entre  
el tejido gingival y la superficie dentaria calcificada se al-  
tera. La microcirculación, adyacente al epitelio de unión pro-  
fundo y hacia los lados de la base del surco gingival, presen-  
ta una inflamación exudativa aguda clásica. Existe una salida  
de proteínas seríca; los tejidos se llenan de fibrina e inmu-  
nglobulina, gran número de leucocitos polimorfonucleares salen-  
a los vasos y del tejido de unión y se pierde una gran propor-  
ción del colágeno perivascular. Anormalmente, se observa un -  
gran número de células no epiteliales incluyendo neutrófilos,  
células mononucleares, células cebadas y células plasmáticas,-  
en el epitelio de unión, el epitelio basal comienza a prolife-  
rar y a extenderse hacia el tejido conectivo a lo largo de la  
superficie radicular con formación de las invaginaciones clás-  
icas. Pueden aparecer patrones de maduración anormales en -  
las células del epitelio de unión con queratinización de algu-  
nos casos y muerte celular en otros. Las asas vasculares se  
extienden hacia lo alto del tejido epitelial, apareciendo mi-  
croulceraciones.

Los mecanismos que provocan la inducción de la inflama-  
ción aguda y la alteración del epitelio de unión no han sido-  
explicados. Se piensa en la presencia de pequeños péptidos -

altamente susceptibles a la difusión que son agentes quimiotácticos para los leucocitos polimorfonucleares.

Estas sustancias tienen la capacidad de inducir una inflamación aguda del tipo observado, y la aplicación de estos compuestos a los tejidos gingivales provoca tal reacción. Por lo tanto, estos agentes pueden ser responsables de la migración de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de las proteínas del suero.

La gran población de células no epiteliales que se encuentran en el epitelio de unión durante las primeras etapas de la periodontitis en la E.S.P. también pueden contribuir a las reacciones tóxicas. Grandes cantidades de líquido derivadas del suero y conteniendo inmunoglobulina (el líquido del surco gingival) pasan por los tejidos conectivos y epiteliales, lo que probablemente conduce a la formación de complejos inmunológicos. Los neutrófilos que encuentran estas sustancias pueden liberar sus enzimas lisosómicas y otras proteasas y los macrófagos ser capaces de verse activados debido a la producción, a largo plazo, de diversas hidrolasas. Aproximadamente la mitad de los leucocitos que aparecen en el epitelio de unión, son células mononucleares, y muchas de éstas células, al parecer, se encuentran en vías de transformación. Si éste es el caso, puede haber liberación de linfoquinas. Además, existen pruebas de que las células linfoides pueden estar involucradas en las reacciones citotóxicas con las células epiteliales.

Las células cebadas forman parte de la población de célu-



las no epiteliales en las alteraciones del epitelio de unión y se han sugerido que también desempeñan un papel destructor. -- Los gránulos de las células cebadas contienen proteasas neutras poderosas similares a la tripsina. Se cree también digieren la sustancia extra celular y destruyen las uniones intercelulares.

Actualmente no se conocen los mecanismos ni las sustancias responsables de la iniciación de la proliferación de las células epiteliales de unión así como la extensión de las eses vasculares. (41)

X.- ALTERACIONES EN EL TEJIDO CONECTIVO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

En la encía normal, la mayor parte de la encía marginal está formada por grupos altamente organizados de haces de fibras de colágeno junto con los proteoglucanos de la sustancia fundamental amorfa. Estos haces de fibras proporcionan soporte para la unión entre la encía y la superficie del diente y son responsables del tono del tejido, pueden, a la vez, hacer una malla con el plexo capilar y la microcirculación subyacente al epitelio de unión. Estas fibras son indispensables para el funcionamiento normal de la encía marginal que separa el ambiente externo del tejido conectivo. Durante las primeras etapas de la gingivitis y parodontitis en la E.S.P., los fibroblastos existentes se alteran patológicamente, existiendo cambios en la cantidad y calidad de la sustancia del tejido conectivo. Existe una disminución significativa neta en el contenido total de colágeno. La magnitud de ésta disminución, dentro del tejido infiltrado, es aproximadamente de 60 a 70%. Tanto en la encía como en el ligamento parodontal, las propiedades de solubilidad así como el patrón de entrecruzamiento de las fibras de colágeno son alterados. En las etapas posteriores de la parodontitis, la fibrosis y la formación de cicatrices se convierten en aspectos cada vez más importantes de la enfermedad y son responsables de algunas de las aberraciones funcionales y manifestaciones clínicas.

Los trastornos inflamatorios autoinmunitarios son los responsables de provocar las alteraciones en los tejidos conectivos características de la gingivitis y de la parodontitis en los pacientes afectados con E.S.P.

Se ha demostrado que la colagenasa puede ser producida -- por los tejidos parodontales así como los neutrófilos y macrófagos que se encuentran en las lesiones parodontales.

Como la cantidad total de colágeno existente en un tejido es determinada, al menos en parte, por las tasas relativas de producción y degradación, una alteración en su cantidad puede ser el resultado de una falta de equilibrio en estas tasas relativas. Por esto, los mecanismos que participan en la disminución en el tamaño o cantidad del componente colágeno total de la encía inflamada pueden estar relacionados con una disminución general en la producción de colágeno o en un nivel de degradación de colágeno acelerado. Los mecanismos de este último tipo, frecuentemente llamado destrucción colágeno, se -- pienza que involucran niveles acentuados de actividad de enzimas, tales como la colagenasa y la hidrolasa ácida. Sólo recientemente se han considerado mecanismos relacionados con niveles definidos de producción de colágeno. (31)

XI.- MECANISMOS QUE FAVORECEN LA DESTRUCCION O DEGRADACION DEL COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

La mayor parte de los datos existentes señalan que pueden atribuirse alteraciones en la sustancia del tejido conectivo a las actividades de las células que responden a la interacción de sustancias derivadas de los trastornos inflamatorios autoinmunitarios. La interacción de estas sustancias con las células fagocíticas parece ser especialmente importante.

Constantemente pasan a través del tejido gingival marginal normal pequeñas cantidades de neutrófilos. Sin embargo, - el comenzar el trastorno autoinmunitario, su número aumenta -- considerablemente y junto con otras manifestaciones de la inflamación aguda que caracterizan a la etapa inicial de la enfermedad gingival y parodontal inflamatoria en la E.S.P., pueden aparecer gránulos de lisosomas dentro de los tejidos conectivos extravasculares. Por lo tanto, existe una pérdida de fibras de colágeno perivasculares. No está claro si estos hechos estan relacionados entre sí, aunque los neutrófilos poseen la capacidad de inducir los daños observados. Los neutrófilos llevan potentes hidrolasas ácidas y una colagenasa y otras sustancias de tejido conectivo. Cuando los neutrófilos - ingieren complejos inmunológicos, sus enzimas hidrolíticas son liberadas.

En los tejidos gingivales normales existen macrófagos y -

su población aumenta en las etapas tempranas de la gingivitis y parodontitis en la E.S.P.. Los macrófagos poseen la capacidad de activarse y son participantes en la destrucción tisular que acompaña a la inflamación crónica así como a las reacciones de hipersensibilidad retardada. Los macrófagos cuando se exponen a las linfoquinas, las células se activan y producen y liberan enzimas hidrolíticas, incluyendo las hidrolasas de lisosomas, proteasas neutras y colagenasas. Estas enzimas tienen la capacidad de degradar las fibras colágenas y los proteoglicanos de la matriz del tejido conectivo. Además se sabe -- que los macrófagos, y posiblemente los fibroblastos, poseen la capacidad de reabsorber las fibras colágenas por fagocitosis.

El papel que desempeña la colagenasa en la destrucción de las fibras colágenas en la gingivitis y parodontitis de la E.S.P., así como en las lesiones inflamatorias crónicas es de -- gran importancia. Con excepción de la catepsina, la colagenasa es la única enzima capaz de desdoblar la molécula nativa de colágeno intacta. Además de su presencia en los neutrófilos, y su producción y secreción por macrófagos activados, la enzima puede ser producida por células en hueso, y por la encía -- normal. (45)

## XII.- SUPRESION DE LA PRODUCCION DE COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

La pérdida de sustancias del tejido conectivo en la encía inflamada puede ser una consecuencia de la producción reducida de colágeno y no del aumento de la destrucción del mismo. Aún en adultos, el colágeno gingival se recambia a un nivel excesivamente alto, por esto, bastaría sólo una pequeña disminución en la tasa de producción para provocar, una disminución en el contenido total de colágenos.

Existen por lo menos tres vías mediante las cuales el nivel de producción de colágeno puede disminuir, y todas éstas operan a través del fibroblasto gingival. Se han observado alteraciones citopáticas en estas células en las primeras etapas de la enfermedad inflamatoria. La unión directa de las sustancias producidas probablemente con los fibroblastos puede inducir alteraciones citopáticas e inhibir la síntesis de colágeno. Agentes virales pueden reaccionar in vitro con linfocitos T en forma antigénica para inducir la blastogénesis con la producción de linfocinas y la generación de células citotóxicas. La citotoxicidad de los fibroblastos puede ser el resultado de la acción directa inespecífica de la linfotoxina, o de la interacción directa entre células de los linfocitos T sensibilizados e los antígenos virales o bacterianos existentes en la superficie de los fibroblastos gingivales. El anticuerpo específico puede unirse a los antígenos virales sobre la superficie del -

fibroblasto, activando la secuencia del complemento y la lisis celular o matando mediante las células linfoides dependientes del complejo inmune (células K).

El papel de las prostaglandinas en la inhibición de la síntesis del colágeno en los sitios de inflamación también debe considerarse. La fuente precisa de la prostaglandina en la encía inflamada es conocida, aunque existen concentraciones -- biológicamente significativas. Las prostaglandinas E1, E2 y F<sub>2</sub> afectan la función de los fibroblastos. (19)

XIII.- ALTERACION DEL TIPO DE COLAGENO EN LA GINGIVITIS Y PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

En la progresión de la enfermedad parodontal de la E.S.P., la fibrosis y cicatrización se hacen cada vez más importantes. Estas características son responsables del engrosamiento de la encía y de la arquitectura anormal que requieren de manejo dental adecuado. La naturaleza del material fibrótico que se acumula parece ser colagenoso. Por esto, uno de los mecanismos responsables de las alteraciones del colágeno puede ser la producción de colágenos anormales o la producción de moléculas normales en cantidades anormales. Los colágenos que forman la encía y los tejidos parodontales normales no han sido aún caracterizados, aunque se señala que el principal componente es del tipo I, siendo el componente menor el tipo III. Los fibroblastos derivados de las papilas interdentarias normales de adultos jóvenes y conservadas in vitro sintetizan ambos tipos de colágeno I y III con la proporción de moléculas del tipo III variable entre 5 y 20%. Las células obtenidas de encías parodontalmente enfermas, pueden no sintetizar ninguna molécula del tipo III, por lo que el 20 al 30% del material parece estar formado por una molécula anormal desconocida. (29)



XIV.- RESORCIÓN ÓSEA EN LA PARODONTITIS DE LA ESCLEROSIS SISTE  
MICA PROGRESIVA.

La pérdida de hueso alveolar es la parte más crítica de la enfermedad parodontal inflamatoria en la E.S.P. con respecto a la pérdida de los dientes. En la parodontitis la pérdida ósea puede ser de un tipo horizontal generalizado en que todos los dientes son afectados en proporciones iguales.

Se piensa que la resorción ósea es una consecuencia de la acción de los osteoclastos.

Las sustancias virales o bacterianas pueden afectar al hueso en forma directa, cuando diferencian a osteoclastos y resorción, o estas sustancias pueden inhibir la formación ósea. Además, los efectos de las sustancias microbianas pueden lograrse mediante la activación de otras células como linfocitos y macrófagos, produciendo sustancias que afectan al hueso.

Se han identificado tres sustancias inductoras de la resorción ósea in vitro. Estas incluyen el material microbiano de la placa dental, sustancias extraídas de la encía y factores generados por la activación del sistema inmunológico y de la cascada del complemento. El primer tipo incluye endotoxinas derivadas de bacterias gramnegativas, ácido lipoteicoico de la pared celular de microorganismos grampositivos y un extracto soluble de placa total. La actividad de la endotoxina y del ácido lipoteicoico reside en la porción glucolípide de la molécula. La heparina, un componente de las células caba-

das que es liberada durante una lesión, no posee la capacidad para inducir la resorción ósea directamente, aunque es un potente impulsor de la resorción por endotoxinas y otras sustancias microbianas, otras sustancias asociadas con la reacción inflamatoria aguda incluyen la bradicina, histamina y enzimas lisosómicas, aunque éstas son incapaces de estimular la resorción.

Las prostaglandinas que están presentes en la encía inflamada en altas concentraciones, son potentes inductoras de la resorción ósea.

La activación del complemento conduce a un aumento de los niveles de prostaglandinas en los cultivos óseos que presentan mayor resorción; tanto la producción de prostaglandina como la resorción ósea pueden evitarse por la adición de la indometacina, un inhibidor de la síntesis de la prostaglandina al medio de cultivo.

La activación del sistema inmunológico tiene el potencial de causar resorción ósea. Horton y Cole, demostraron que los leucocitos de la sangre periférica de individuos normales y periodontalmente enfermos, estimulados con el mitógeno de la fito hemaglutinina y los leucocitos tomados de individuos con enfermedad periodontal estimulados con antígenos virales o bacterianos, presentan transformación blástica y producen una linfocina que es un estimulador potente de la resorción ósea, esta sustancia es el factor activador de los osteoclastos. (14)

XV.- TRATAMIENTO MEDICO DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA...

Siendo una enfermedad de etiopatogénia aún oscura, de -- curso crónico, larga duración y sujeta a axacerbaciones y remi-- siones espontáneas, se hace difícil planear su terapéutica y -- comprender el papel representado por numerosas drogas. El em-- pleo de tales o cuales medicamentos es función de las diferen-- tes hipótesis relacionadas con la etiopatogénia y los hallaz-- gos anatomopatológicos. Así se explica la utilización de los más variados tratamientos: Antifibrosentes, colagenolíticos, -- antiinflamatorios, inmunosupresores, vasodilatadores, quelan-- tes, drogas letirogénicas y hasta antibióticos.

Los anti-serotonínicos (methisergide, ciproheptadina y el KB-95), empleados sobre todo por vía parenteral, pueden mejorar las lesiones cutáneas, sobre todo si no están demasiado avanza-- das.

El para-aminobenzoato de potasio (potaba), admitido como-- sustancia antifibrosante, también puede ofrecer algunos benefi-- cios en relación con el tegumento, si se utiliza en dosis de -- 12 gramos diarios y por tiempo suficientemente largo.

La presencia de calcinosis intersticial justifica el em-- pleo de quelantes, como el versenato de sodio (EDTA) que, ofre-- ce buenos resultados. También se demostraron efectos favore-- bles con el EDTA, aún en ausencia de calcinosis. El EDTA debe ser empleado inicialmente por vía venosa, y cada serie terapéu-- tica es de 5 a 7 días, pudiéndose repetir varias series.

La utilización de la reserpina y de la vitamina B6, asociadas a los quelantes, está justificada ya que se admite la existencia de posibles alteraciones primarias del metabolismo del triptófano, junto con espasmo vascular y aumento del nivel de calcio tisular.

El DMSO (dimetilsulfóxido) ha sido indicado en las manifestaciones cutáneas, pues parece que reduce la tensión cutánea y favorece la cicatrización de las úlceras.

El ácido épsilon-aminocaprónico y la relaxina producen efectos poco convincentes, no obstante el reporte de buenos resultados en trabajos preliminares.

Existen varias informaciones con respecto a la utilización del oxígeno hiperbárico en las manifestaciones vasculares periféricas que evolucionan determinando graves alteraciones tróficas. Los resultados satisfactorios y muchos de ellos son plenamente discutibles.

Los corticosteroides ejercen un papel eficaz, aunque muy limitado, en la E.S.P.; determinan atenuación o detención de los dolores articulares, actúan concretamente en la fase edematosa de la enfermedad, en las alteraciones musculares, y mejoran sensiblemente las condiciones generales del paciente. No obstante, no interfieren en el progreso de las manifestaciones viscerales, excepto en la fase inflamatoria del compromiso pulmonar y en la efusión pericárdica, y pueden contribuir para atenuar algunas molestias intestinales. De las Colagenosis, la E.S.P. es la que menos responde a los corticosteroides, por

ser enfermedad altamente fibrosante, poco exudativa y de discutible contenido inmunológico. Es de la mayor importancia mantenerse alerta en cuanto a la ineficacia de esas drogas, a fin de retirarlas del manejo terapéutico en el momento adecuado.

La presencia del fenómeno de Raynaud y los hallazgos de otras alteraciones vasculares viscerales, justifica la prescripción de drogas vasodilatadoras, principalmente los agentes bloqueadores adrenérgicos y los que interfieren en el metabolismo en el reservorio de las catecolaminas. Las drogas de mejor tolerancia son la p henoxibenzamina y la tolazoline 30 a 60 mgs. diarios, administrados en dosis fraccionadas.

El uso de la alfa-metildopa para inhibir el fenómeno de Raynaud, se ha demostrado útil en dosis de 1 a 2 grs. diarios; sin embargo esta dosis, a largo plazo, puede producir efectos indeseables. La referida sustancia actúa inhibiendo la síntesis de las catecolaminas y por lo tanto reduce las heridas tisulares de aminas biogénicas. La reserpina también reduce las catecolaminas; sin embargo, su mecanismo también es desconocido. Últimamente la reserpina ha sido recomendada por vía arterial en dosis de 0.6 mgrs. en el tratamiento no sólo de las manifestaciones vasculares de mayor monta, sino también en la hipertensión pulmonar.

Debido a los efectos indeseables de muchas de las drogas mencionadas, sobre todo en las dosis referidas, se recomienda la utilización conjunta de pequeñas dosis de alfa-metildopa y reserpina, asociadas a un bloqueador alfa adrenérgico. Tales

medicamentos no deben ser prescritos cuando exista grave compromiso cardíaco o pulmonar.

La D-penicilamina también ha sido utilizada, aunque con resultados altamente contradictorios.

Recientemente se han introducido los inmunosupresores en la E.S.P.. La azotopirina fue empleada en 21 enfermos; 8 de ellos se beneficiaron sin presentar ninguna complicación, 2 empeoraron y 7 permanecieron inalterados después de 14 meses de utilizar 150 mg. diarios de la mencionada sustancia. El clorembucil, en dosis que varían de 4 a 12 mg. también fue motivo de un análisis y parece que los resultados iniciales han sido satisfactorios. Tal vez actúen en el metabolismo de la colágena y no propiamente como inmunosupresores. La Beta-amino-propionitrilo, un agente letirogénico empleado en los pacientes con E.S.P. avanzada, y en dosis que varían en torno a 3 gramos diarios, no ocasionó mayores beneficios terapéuticos. Sin embargo, en ratones demostró ser un potente inhibidor del entrelazado de las fibras colágenas.

La disfagia es de difícil tratamiento. Se recomienda la urecolina y el carbonato de betametilcolina, además de dietas blandas, alimentaciones poco abundantes y frecuentes y prevención de la esofagitis de reflujo, recomendando al paciente dormir con la cabeza elevada.

El síndrome de mala absorción responde a veces bien a los antibióticos adecuadamente escogidos. Las tentativas de solución quirúrgica del compromiso intestinal de la Esclerodermia

hacen a la evolución de la enfermedad sumamente tormentosa y por eso mismo, no deben recomendarse.

La insuficiencia respiratoria no es sensible a la terapéutica pero se justifica el empleo de corticosteroides, útiles aún durante el proceso inflamatorio activo. Las medidas clásicas también desempeñan un papel importante. La D-penicilamina puede contribuir a mejorar las alteraciones pulmonares en la E.S.P..

La insuficiencia cardíaca no tiene forma especial de tratamiento, excepto cuando va acompañada de derrame pericárdico que responde a los corticosteroides. El empleo de diuréticos y digitálicos es lo habitual; sin embargo, los resultados son precarios. Cuando la insuficiencia cardíaca es consecuencia de la hipertensión pulmonar súbita y reciente, los corticosteroides en dosis elevadas pueden ser, a veces, útiles, así como el uso de sustancias de elevada potencia en relación con el inotropismo cardíaco.

La insuficiencia renal, con o sin hipertensión arterial, no obedece a ningún tratamiento. Algunos admiten, otros no, que esas anomalías pueden ser precipitadas por los corticosteroides. Se utilizan con pobres resultados, drogas que aumentan el flujo sanguíneo renal, como la spresolina o la metildopa.

Es imperiosa la protección contra traumas e infecciones en las manos, así como contra el resfrío. La presencia de gangrena en los dedos o tobillos, una vez delimitada y en vista -

de que el proceso de amputación espontánea es muy lenta, debe conducir a intervención quirúrgica para evitar la diseminación de la infección. La cicatrización siempre se hace felizmente con estos casos. Las medidas fisioterápicas, tales como ejercicios y baños calientes, y húmedos, son útiles en la prevención y corrección parcial de algunas deformaciones. (9) (22)



## XVI.- MANEJO DENTAL EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

La Esclerodermia como ha quedado establecido, cursa con diversas manifestaciones bucales:

- 1.- Rigidez lingual.
- 2.- Microstomía.
- 3.- Disfagia.
- 4.- Dificultad para abrir y cerrar la boca.

A pesar de que llega a haber algunas remisiones aún no se ha establecido una terapia satisfactoria para esta enfermedad.

Las manifestaciones bucales de la Esclerodermia dificultan mucho los tratamientos dentales en estos pacientes. El odontólogo es quién puede identificar esta alteración aún en etapas incipientes, por la capacidad que tiene el paciente para abrir la boca.

En el paciente esclerodérmico que cuenta aún con sus órganos dentarios, deberá quedar sujeto a revisiones periódicas, con el objeto de valorar el estadio en que se encuentre la gingivitis y perodontitis. El tratamiento adecuado en estos casos, son las extracciones en el momento en que el órgano dentario ya no cuente con un buen soporte óseo. Así mismo en dichas revisiones deberán efectuarse las técnicas de obturación requeridas.

El tratamiento odontológico se complica aún más en pacientes edéntulos, ya que el uso de las dentaduras no es bien tolerado. Además de que su elaboración se dificulta en exceso.

Por lo anterior, si se llega a obtener una buena prótesis total, ésta será usada por el paciente sólo durante cortos períodos o por razones estéticas. Dada la evolución progresiva de la Esclerodermia que incluso llega a afectar diversos Aparatos y Sistemas, debe tratarse de mejorar las condiciones de vida de estos pacientes por medio de rehabilitaciones bucales, tomando en consideración las condiciones de cada paciente en particular y lo que ellos esperan del tratamiento.

#### 1.- MANEJO PROTESICO DEL PACIENTE CON ESCLERODERMIA.

Generalmente el paciente esclerodérmico tiene aspiraciones que superan en mucho el tratamiento que podría instituirse, -- por lo tanto es necesario explicarle las limitaciones y las -- complicaciones del tratamiento planeado. Hecho ésto se eligen los portaimpresiones adecuados para la toma de las impresiones primarias, las cuales se hacen con cierto grado de dificultad y molestias para el paciente. Posteriormente se elaboran los portaimpresiones individuales de acrílico siendo necesario cortar el superior y hacerle puntos de referencia para su colocación posterior; el portaimpresiones se hace en dos partes, cada una de ellas se conforma individualmente. El portaimpresiones inferior se elabora en forma convencional.

La impresión mandibular se registra con materiales de impresión elásticos y posteriormente se procede a hacer la superior. Primero se registra una mitad de la arcada, cortando el

material al raz de la unión con la parte remanente; se reposiciona la parte impresionada en la arcada dentaria y se procede a tomar la impresión de la parte faltante. Ya fraguado el material se coloca una mezcla de yeso sobre las marcas de referencia de cada lado. Se retira la matriz de yeso una vez fraguada, así como las dos partes de la impresión superior que fueron acopladas y corridas en yeso. En el laboratorio se elaboran bases de registro de Graff con calor y la superior se corta sobre la línea media con un disco delgado, partiéndola a la mitad una vez elaborados los modelos fisiológicos.

Se toman los registros mandibulares presuncionales y se lleva a cabo la transferencia con el arco facial; para efectuar este procedimiento sin dificultad se retienen las mitades de la placa superior en su sitio con ayuda de adhesivo para dentaduras. Es necesario colocar una matriz de yeso en el tenedor del arco facial para facilitar la recolocación de la placa superior sobre el modelo de trabajo y el consiguiente montaje en el articulador semiajustable. Después se colocan los dientes sobre los rodillos de cera y se prueban en la boca del paciente, para hacer las correcciones necesarias; hecho esto se procede a dar el festoneado y a terminar la prótesis. Como la placa superior se encuentra partida en dos mitades se coloca sobre el modelo de trabajo y se marca la localización de los editamentos hembra tipo Zest. (Zest Anchor, American Precision Metals, Burlingame, California) (Fig. 19) Los editamentos se colocan paralelos entre sí con ayuda de un paralelismo--

tro y se fijan con acrílico autopolimerizable. Posteriormente se envuelve cada una de las mitades de la placa superior en papel estaño, a través del cual se insertan los aditamentos machos dentro de los hembras previamente colocados. Por último se unen los aditamentos macho con resina acrílica y se procede a terminar y pulir la placa palatina; (Fig. 20 y 21) se colocan las tres partes de la prótesis superior y la prótesis mandibular; se obtienen nuevos registros en relación céntrica y se reajustan las prótesis sobre el articulador. Se le debe proporcionar al paciente un pequeño instrumento que facilite la remoción de la pieza palatina de la placa superior; su manejo se facilita ya que la punta del instrumento se coloca en una ranura anterior diseñada con este fin y sobre la que ejerce un movimiento hacia abajo.

Debido a la rigidez labial existente, es necesario desgastar los rebordes labiales al máximo posible, para poder colocar la prótesis. (13) (38)

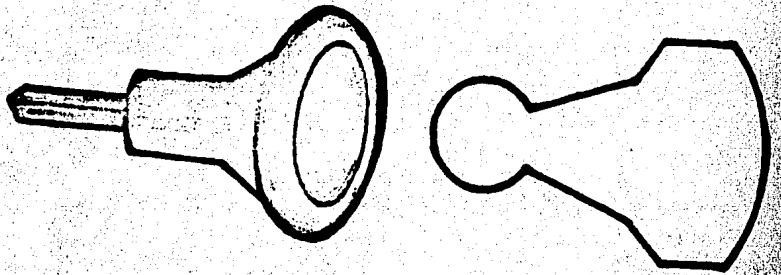
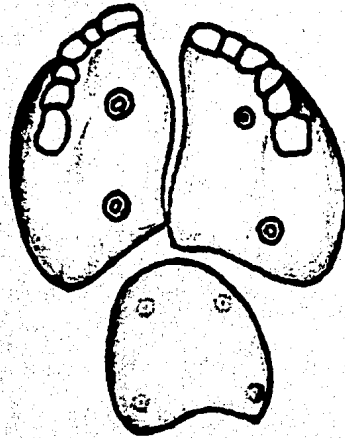
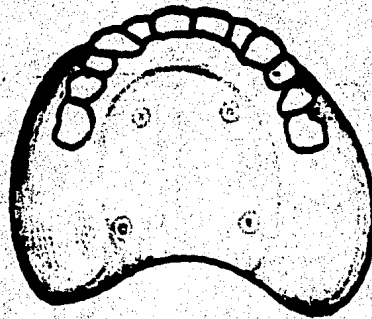


Fig. 19 Sistema de enclaje tipo Zest.



**Fig. 20** Imágen que muestra las tres partes de la prótesis superior.



**Fig. 21** Prótesis maxilar con sus partes ya acopladas.

XVII.- CONCLUSIONES:

Por lo anterior podemos concluir que el término Esclerodermia ha sido aplicado a un grupo heterogéneo de situaciones que incluyen, por una parte, a un conjunto de enfermedades designadas de forma global como Esclerodermia localizada o focal, en las cuales hay una fibrosis circunscrita en algunas zonas cutáneas con afección limitada de la dermis y de los tejidos inmediatamente subyacentes y, por otra, a una alteración generalizada multisistémica del tejido conjuntivo, conocida como Esclerosis Sistémica Progresiva, en la cual hay un engrosamiento simétrico de la piel con fibrosis y cambios degenerativos en la sinovial, arterias digitales y ciertos órganos internos entre los que destacan el esófago, el tracto intestinal, los pulmones, el corazón y los riñones, siendo las alteraciones vasculares, sobre todo de la microcirculación y de los pequeños vasos, característica predominante de la enfermedad. Si bien el conjunto de los estados esclerodérmicos tiene como denominador común la induración cutánea, el espectro de los mismos va desde una afección cutánea extensa con rápida afección visceral (Esclerosis Sistémica Progresiva con Esclerodermia difusa) a una forma con cambios cutáneos mucho más restringidos y desarrollo de lesiones viscerales a lo largo de un período de tiempo prolongado (síndrome CREST). Por otra parte, ciertos componentes de la E.S.P. forman parte de algunos síndromes overlap o de solapamiento, tales como la Enfermedad Mix

ta del Tejido Conjuntivo o la Esclerodermatomiositis.

La Esclerosis Sistémica Progresiva hace partícipe a la cavidad oral con alteraciones anatomopatológicas extraordinariamente importantes como: Gingivitis Crónica; la Paradontitis Crónica; Atrofia gingival por Necrosis Fibrinoide del colágeno; Calcinosis; Resorción Osea y perdida de los órganos dentarios; siendo por esto indispensable que el Odontólogo maneje con un concepto amplio y claro, el proceso integral de esta enfermedad, para que su participación con el manejo dental adecuado, conllave su necesaria integración en el equipo multidisciplinario encargado del tratamiento médico del paciente esclerodérmico.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Arakay Avakian, Sassoumi V; Amrit Agarwal, Thomas Medsger Jr. and Gerald P. Rodman. Resorption of the mandibular -- Condyles and Coronoid Processes in Progressive Systemic - Sclerosis. Arthritis and Rheumatism, Vol. 24 #25 pag. 729 May, 1981.
- 2.- Barrett M.L., Mast Cells in the epithelial layer of human gingiva. J. Ultrastruct res. 43:247., 1973.
- 3.- Berlol. P. -O achado de uma IgE, em dois casos de EGP. -- Congresso Brasileiro de Reumatologia, Recife. Brasis, --- 1970.
- 4.- Bianchi F.A., A.R. Bistau, V.W. Went., Analysis of twenty seven cases of Progressive Systemic Sclerosis. Chron. Dis 1966 Vol. 19 p. 953-977 Pergamon Press LTD. Printed in -- Great Britain.
- 5.- Boyle James A.; W. Watson Buchanan., Clinica Reumatologia. pag. 474-495. 1972.
- 6.- Brendtzaeg P. y Kraus F. W. Autoimmunity and periodontal - disease Odont. Tidskr. 73:281 1975.

- 7.- Caplan and Benny. Total Ostolysus of the Mandibular Condyle in Progressive Systemic Sclerosis. Oral Surgery 46:362-366 1978.
- 8.- Collier, H.O.S.: Introduction to the Actions of kinins -- and Prostaglandins. Proc. R. Soc. Med., 64:1 1971.
- 9.- De Paola Domingos y Luiz Verztman, Enfermedades Difusas del Tejido Conjuntivo. 1973.
- 10.- Eisen, A.Z., Human skin collagenase: localization and distribution in normal human skin. J. Invest. Derm. 52:442, 1969.
- 11.- Fullner, H. M.; Witte, W. E. -Periodontal membrana affected by scleroderma. Arch. Path. 73:184, 1962.
- 12.- Fundenberg, H. H.: Stites Daniel P.: Caldwell, J. L.: Wells J., Inmunología Clínica. 415, 1978.
- 13.- Gay William D., DDS Profesor adjunto y jefe del Depto. de prótesis maxilifacial; Kent Michael D., C.D.T. tecnico y conferencista del laboratorio de prótesis maxilofacial. Universidad de Washington, Escuela de Estomatología, ST. -- Louis Missouri.

- 14.- Goldhader, P.: Tissue culture studies of Bone as a Model - System for Periodontal Research. J. Dent. Res., 50 (Supplement 2):278, 1971.
- 15.- Goodson J.M. Dewhirst F.E. -Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and -- human periodontal disease. Prostaglandins. 6:81 1974.
- 16.- Hanson, V.; Kornreich; H., Systemic Rheumatic disorders in childhood: Lupus Erythematosus, anaphylactoid purpura, der matomyositis and scleroderma. Parts I and II Bull. Rhew -- Dis 17:435, 1967.
- 17.- Hoggins G.S.; Hamilton M.C.; Oral Surg. Med. Oral Pathol. 27(6) 1969 pag. 734-736.
- 18.- Horton, J. W. y Cols. -Bone resorbing activity in superna- tant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes Science 177:183, 1972.
- 19.- Horton J.E., Oppenteim. J. J.: Elaboration of lymphotoxin by cultured human peripheral blood leukocytes simulated - with dental plaque deposits. Clin. Exp. Immunol., 13:383, 1973.

- 20.- Housset, I; Emerit, I., Anomalies chromosomiques dans le sclerodermic genera lissé C. R. Acad. Sei. Paris, 269-413, 1969.
- 21.- Ivanyi and Lehner T.: The significance of sereun factore in stimulation of lymphocytes from patients with periodontal disease. Int. Arch Allergy 41:620 1974.
- 22.- J. Ma. Carty Daniel, and J. Hollander, Arthritis and allied conditions. pag. 762-764, 1979.
- 23.- Kaplan, D.; Lazarus, R., Progressive Systemic Sclerosis. - Arth. Rheum. 13;326. 1970.
- 24.- Lawrence W, Bassett; Kemeth LN.; Skeletal Findings in Progressive Systemic Sclerosis. Am Journal Reum. Jun 1981.
- 25.- Leriche, R., y Jung, A.: Bull. Soc. Franz de Dermat. D. -- Syph. 42,885. 1935.
- 26.- Maini, R. R., Immunología de las Enfermedades Reumaticas.- Editorial El Manual Moderno S. A. 1978.
- 27.- Melon Phillips Jr.; Cody K.E., Esclerodermia. conocimiento actual de su patogenia y tratamiento. Mayo Clin. Proc. --- 46;114, 1981.

- 28.- Mintz, S. Gregorio., Introducción a la Reumatología, 129, 1977.
- 29.- Narayanan, A.S. y Page, R.C.: Biochemical characterization of collagens synthe sized by fibroblasts derived from normal and periodontally diseased human gingiva. J. Biol. --- Chem., 1976.
- 30.- Osler W., The principles and practice of medicine D. B. C. O. New. York 1892. -Cutan Genit. Urin. Dis 49:127, 1898.
- 31.- Page, R.C. Y Schoroeder, H. E.: The Pathogenesis of chronic inflammatory peridontal disease. Lab. Invest., 33:235. 1976.
- 32.- Perez Tamayo Ruy, Pathology of Collagen Degradation. A --- Rewiew. Am Journal of Pathology Vol 92#2 August 1978 pag. 509-515.
- 33.- Perrin, M.F. Cassen, G., Tryptophan metabolism in rheumatic disease. Arth Rheum 7:662, 1964.
- 34.- Pons Pedro: Rozman, C; San Miguel J.; Eidal M. T.; Ciscar, F., Patología y Clínica de las Colagenosis, 1977.

- 35.- Putz et Peppersack, Diagnostic Differentiel des Chutes Prematurees de Dents Chez les Enfants. Bruxelles-Medical 531 Annee#9, Septembre, 1973. pag. 511.
- 36.- Rodnan y Medager (1966) Musculoskeletal involvement in -- progressive systemic sclerosis. Bull rheum. dis. 17, 419.
- 37.- Sakamoto, S., Goldhaber, P.: Mouse bone Collagenase; The -- effect of heparin on the amount of enzyme released in tissue culture and on the activity of the enzyme. Calcif. -- Tissue Res. 12:247 1973.
- 38.- Shafer, W. G.; Hine, M.K, and Levy, B.M. A Textbook, of Oral Pathology. Philadelphia and London, 1974, W.B. Saunders Co. 788-790.
- 39.- Scherbel, A. L., In Inflammation and Disease of Connective Tissue. A. Hahnemann Symposium. Edited. by Mills, L. C. -- 1979.
- 40.- Stafne, E. C.: Austin, L. T. -A Characteristic dental finding in atherosclerosis and diffuse scleroderma. Am. J. Orthodont. 30:25-35, 1944.

- 41.- Tempel, T. R. y Cols. Factors from saliva and oral bacteria, chemostatic for polymorphonuclear leukocytes: Their possible role in gingival inflammation. J. Periodontal, 41:71, 1970.
- 42.- Tuffanelly y Cols., Systemic Scleroderma. A. Clinic. study of 727 cases. arch. dermat. 84:359, 1961.
- 43.- Van Belois H. J. Jr.; W.E. Sugg. Oral Surgery, August, 1978 p. 329.
- 44.- Verztman, L.; Leite, N.; Lederman, R.; Rubinstein, J.; Fereiras, S. -Membrana periodontal na esclerose sistémica progressiva. Congreso Internacional de Odontología, GB, Brasil, -- 1965.
- 45.- Wahl, L.M. y Cols. Collagenase production by endotoxin activated macrophages. Proc. Nat. Acad. Sci. Usa, 71:3598, 1974.
- 46.- Whitte SC, Frey N.W.; Blaschke D.D.; Ross MD., Oral Radiographic Changes in patients with. Progressive Systemic --- Sclerosis. Jam, Dent Assoc. 94:178-182, 1977.
- 47.- Winkelmen R.K., Clasificación and Pathology of Scleroderma. Mayo Clin. Proc. 46:83, 1979.
- 48.- Zarb G.; Carlsson G. Radiology, Temporomandibular Joint -- Function and Dysfunction. St. Louis Mosby 1979, p. 362-365.