

11212
23
2es.

ESCLERODERMIA

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGIA, MICOLOGIA Y LEPROLOGIA**

PRESENTA:

MARIA TERESA ORTIZ YAFAR

258179

**ASESOR
DRA. SILVIA ORTIZ CARRANCO**



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

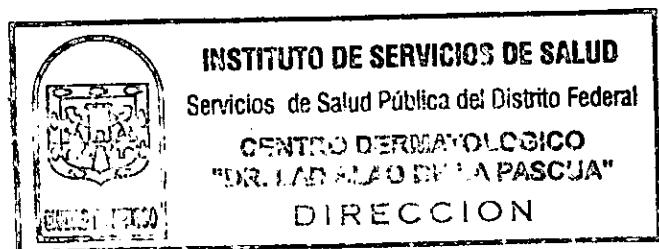
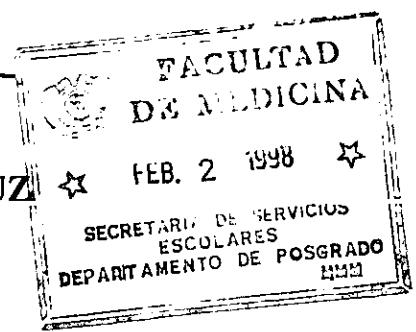
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Vo. Bo.

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CENTRO**

Vo. Bo.

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR ADJUNTO**



INDICE

DEFINICIÓN	5
HISTORIA:	5
CLASIFICACIÓN	8
EPIDEMIOLOGÍA	13
ETIOPATOGENIA	16
1. Factores genéticos:	16
2. Anormalidades de la microvasculatura:	19
3. Factor(s) citotóxico(s) que causa(n) daño vascular:	22
4. Anormalidades en las moléculas de adhesión	27
5. Anormalidades del sistema inmune	34
a) <i>Infiltrado celular</i>	36
b) <i>Autoinmunidad medida por células</i>	37
c) <i>Citocinas y linfocinas</i>	39
6. Interacciones fibroblasto-matriz extracelular.	49
BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA:	50
CONTROL DE FIBROSIS EN LA ESCLERODERMIA	57
1) <i>Reclutamiento y proliferación de fibroblastos:</i>	57
2) <i>Estimulación de la síntesis de colágena y matriz extracelular:</i>	62
3) <i>Disminución en la secreción de colágenasa y otras proteínas extracelulares:</i>	64
4) <i>Incremento en la actividad de inhibidores para proteasa:</i>	64
MANIFESTACIONES CLINICAS:	65
ESCLERODERMIA LOCALIZADA O FORMA MORFEA:	65
a) <i>Morfea en placas:</i>	66
b) <i>Morfea en banda:</i>	66
c) <i>Morfea generalizada:</i>	67
Diagnóstico:	68
Histopatología:	68
Laboratorio:	68
Enfermedades asociadas:	69
Consecuencias:	70
Pronóstico:	70
ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA:	72
a) <i>Acroesclerosis:</i>	72

<i>b) Esclerodermia difusa:</i>	75
MANIFESTACIONES VISCERALES	77
Tubo digestivo:	77
Aparato respiratorio:	78
Alteraciones en corazón:	80
Alteración renal:	81
Crisis renal:	83
Alteraciones musculo-esqueléticas:	84
Alteraciones neurológicas:	85
Alteraciones hematológicas:	86
ENFERMEDADES ASOCIADAS:	87
Fenómeno de raynaud:	87
Fenómeno de raynaud- like o visceral:	88
Otras enfermedades asociadas:	89
Pronostico	89
Diagnóstico:	91
Capilaroscopia:	92
Autoanticuerpos:	93
1. Antígenos mayores:	98
<i>a) Anticuerpos Anti-Centromero o ACA:</i>	99
2. Antígenos menores:	100
Otros anticuerpos asociados	102
Inmunofluorescencia:	103
Histología:	105
Histología en otros órganos:	107
Serie esofago-gastro-duodenal y colon por enema:	108
Radiología del sistema musculo-esquelético:	109
Teleradiografía de torax:	109
Angiografía renal:	110
Prueba cardiaca de perfusion con talio:	110
Electrocardiograma:	110
Ecocardiograma:	111
Electromiografía:	111
TRATAMIENTO	111
1. Drogas antifibroticas	112

2. <i>Inmunoterapia</i>	113
3. <i>Agentes vasoactivos</i>	114
OBJETIVO GENERAL:	125
OBJETIVO ESPECIFICO:	125
JUSTIFICACION:	125
DISEÑO:	125
VARIABLES:	126
DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	126
RESULTADOS:	127
DISCUSION	129
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA.	153

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por ser los pilares de lo que soy

HERMANOS:

Por su gran apoyo y confianza

PROFESORES:

Por compartir su gran experiencia y conocimientos

Dr. Alvaro Peñaloza Martínez. --

Dr. Martín Medina Flores. --

Por su gran calidad profesional y humana, por brindarme su amistad y apoyo, que me ayudaron a librar los obstáculos en mi formación académica.

Compañeros de generación:

Por compartir esos momentos tan especiales de triunfo y tristeza

Y MUY ESPECIALMENTE:

A todas aquellas personas que fueron un obstaculo en mi camino, ya que gracias a ellas; pude valorar a todos estos seres tan maravillosos y especiales que Dios puso en mi camino.

RASGOS EPIDEMIOLOGICOS DE ESCLERODERMIA

DEFINICIÓN

La esclerodermia es un desorden que comprende un espectro de enfermedades del tejido conectivo adquirida y caracterizada por una irreversible e incontrolada proliferación de la colágena, que se manifiesta por la induración y condensación de la piel (Scleros - duro, Derma - piel); involucra los pequeños vasos sanguíneos y su etiología es desconocida, pero con fuerte implicación inmunológica, alta morbilidad y en algunos casos puede ser mortal. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

HISTORIA:

Posiblemente la esclerodermia se presenta desde los inicios de la humanidad, los reportes más antiguos son de Hipócrates (460 - 370 A.C.), quien describe pacientes con una enfermedad que se caracterizaba por "endurecimiento de la piel, obstrucción de los poros, pigmentación y ausencia de glándulas sudoríparas". ⁸

Continúan reportes aislados como los de Zacutus (1634), Curzio (1753), Watson (1754) y Thirial (1845), quizá de estos el más sobresaliente fue Carlos Curzio, quien es el primero en proporcionar una descripción detallada de la esclerodermia- like; en 1847 Gintrac introduce el término de la esclerodermia y enfatiza que la piel es el órgano más evidentemente afectado. ^{7, 8}

Esta enfermedad es olvidada hasta que Maurice Raynaud (1862) postula su teoría sobre la "asfixia local ", fenómeno que presentan en extremidades los pacientes portadores de esclerodermia, pudiendo ésta ser tan severa que lleva al enfermo a la gangrena simétrica; Weber y Swiss (1878) mencionan los depósitos de calcio y Osler (1898) describe varios casos de la forma sistémica, puntualizando la severidad y lo dramática que esta enfermedad puede ser ⁹ , es en este mismo año que Steven reporta cambios histopatológicos a nivel vascular, intestinal, renal e incluso en médula espinal. ⁸

Durante este siglo la esclerodermia ha sido más estudiada, se inician investigaciones a nivel inmunológico, del metabolismo de la colágena y se trata de obtener datos más precisos sobre la fisiopatología e histopatología; se intenta conseguir unificación de criterios y se inicia el uso de numerosos remedios (principalmente sobre una base empírica) en un intento de obtener un tratamiento efectivo.⁸

Brown y O'leary (1925) mencionan los aspectos fisiopatológicos de las anomalías vasculares y son los primeros en describir los cambios a nivel de capilaroscopia, " existe una disminución de asas y la presencia de algunas asas gigantes, lo que ocasiona que el flujo capilar se entorpezca ", es el mismo Brown quien en 1930 destaca que la disminución de la temperatura es la causante del fenómeno de Raynaud, señalando al factor oclusivo estructural como el desencadenante del vaso espasmo, dato que fue corroborado un año después por Lewis y Landis; en 1962 Born establece la mayor agregación plaquetaria en los pacientes con fenómeno de Raynaud^{8, 10}.

En 1924 Matsui describe la histopatología de las lesiones de esclerodermia como zonas con un incremento de colágena y engrosamiento de las paredes de los pequeños vasos, datos que se repetían en todos los sitios afectados⁸.

Se continúan las observaciones clínicas y con la ayuda de estudios de gabinete, en 1944 Waisman y O'leary reconocen alteraciones en el tracto gastrointestinal. Kemp Harper y Meszaros (1959) describen "saculaciones" en el colon transverso y descendente, ya en 1945 Goetz enfatizaba que pacientes con lesiones cutáneas podían presentar involucro intestinal, y hace notar la importancia de las lesiones viscerales, sugiriendo el nombre de esclerosis sistémica progresiva para este subtipo¹¹; 1964 Miyushi reconoce que algunos casos de esclerodermia pueden ser ocasionados por la aplicación de sustancias extrañas al cuerpo¹²

La clasificación de los tipos de esclerodermia continúa siendo un problema, así en 1930 O'leary y Normaland distinguieron entre la forma difusa (generalizada) y circunscrita (morfea), concluyendo que la "esclerodermia generalizada es una manifestación cutánea de una enfermedad sistémica, en la cual los cambios

vasculares juegan el papel principal". Sillei(1931) distingue dos tipos de dermatoesclerosis, laacroesclerosis y el verum esclerodermia, término aplicado a varios tipos de esclerodermia, con rasgos puramente cutáneos, en 1911 Thibièrge - Weissen Bach hacen notar la presencia de calcinosis en pacientes con esclerodermia sistémica. 1964 Winte Bauer describe los primeros casos que, además de calcinosis eran acompañados por fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectacias, llamando a este conjunto de signos síndrome CRST; es en 1968 que Rowel destaca el involucro orgánico de estos pacientes, del que sobresale, la dismotilidad esofágica integrándose así el síndrome de CREST que conocemos hoy en día. ^{8,13,20}

En 1968 el subcomité de la American Rheumatism Association (ARA) describe los criterios diagnósticos y terapéuticos en un intento de organizar los datos ya recopilados hasta el momento, sin lograrse una aceptación completa ¹.

Después de numerosos estudios fue claro que existían dos tipos de la enfermedad; una puramente cutánea y una condición asociada con múltiples disturbios tales como: daño vascular, articular y visceral ⁸.

Ya en los 70's se comienzan a obtener datos sobre la evolución de esta entidad y así en 1971 Medsger y Masi reportan a la falla renal y/o el subtipo difuso como dato que ensombrece el pronóstico, al mismo tiempo Bennett asocia con mala evolución la presencia de esclerosis en tronco ¹⁴. Las observaciones continúan y diez años después se propone por Maricq a la esclerodermia como una entidad espectral, ampliando de esta manera el concepto existente hasta ese momento; los estudios se prolongan, sin lograr identificar la etiología o poder establecer un tratamiento adecuado.

CLASIFICACIÓN

El tratar de clasificar a la esclerodermia ha sido hasta la fecha un verdadero reto, esto por tratarse de una enfermedad poco comprendida, espectral y en donde cada autor propone términos que solo confunden y retrasan el progreso.

El intento de clasificación se inicia en 1927 - 28 por Spillaman que junto con Darier, Saboreaud y Gogerot se refieren a esta enfermedad como dermatoesclerosis:²⁶

D E R M A T O E S C L E R O S I S	Esclerodermias Generalizadas	1) La del recién nacido	
		2) La generalizada ó escleredema de los adultos (esclerodermia adematosa de Hardy)	
		3) Progresiva y esclerodactilia	
	Esclerodermias Parciales	1) Placas ó morfea	• Alba o plana
			• Landacea
			• Tuberosa
	2) Banda o lineal	• Golpe de sable	
	3) Gotas		

Uno de los más notables esfuerzos fue hecho por Sellei en 1931 - 34, donde distingue entre el verun escleroderma (enfermedad puramente cutánea) y laacroesclerosis (entidad con implicación sistémica).

E
S
C
L
E
R
O
D
E
R
M
I
A

Acroesclerosis

Se caracteriza por fenómeno de Raynaud, esclerosis de los dedos, cara y frecuentemente se acompaña de compromiso aórtico

Esclerodermia Verum

- 1) Circunscrito.- cambios asimétricos con formas semicirculares.
- 2) Banda.- Cambios semejantes a una línea.
- 3) Difusa.- lesiones irregulares
- 4) Morfea.- placas redondas con borde violáceo.
- 5) Papiraceum.- placas duras semejantes al cartón

Al mismo tiempo, otros autores se percatan de un tipo de escleroderma que afecta predominante el tronco así como extremidades y se asocia con disturbios internos, a la cual llamaron "Esclerodermia Sistémica Difusa", confundiendo con la forma difusa de Selle;⁸

Posteriormente Degos en 1953 publica su nueva clasificación:²⁶

I. Esclerodermias edematosas:

- Escleredema de Buschke o Adultorum
- Escleredema edematoso del recién nacido

Escleredema génito - suprapúbico

II. Esclerodermias generalizadas:

- Tipo I aguda con fase edematosa
- Tipo II aguda sin fase edematosa
- Tipo III escleroderma progresiva y escleroderma de lenta evolución

III. Esclerodermias regionales:

- Escleroderma distal (esclerodactilia).
- Escleroatrófia extensiva de los miembros.
- Fibrosis esclerodermiforme regional.
- Hipodermatitis esclerodermiforme por vitamina K.

IV. Esclerodermias circunscritas:

- Esclerodermia en placas o morfea
- Esclerodermia en banda o lineal
 - Golpe de sable
 - Atrofia post - cortisona
- Esclerodermia en gotas
- Esclerodermia anular (Ainhum)

En 1959 Jablonska publica que laacroesclerosis es una variedad de esclerodermia difusa, que se acompaña de fenómeno de Raynaud, datos que fueron apoyados por las largas series estudiadas por Tuffanelli y Winkelmann.^{8,25}

Para este tiempo ya existía bastante confusión con los términos, pero se había logrado distinguir dos tipos principales de la enfermedad:

- I. Esclerodermia sistémica
- II. Esclerodermia localizada o cutánea

Al finalizar esta era, Barnett, Coventry, Crown y otros adoptaron una nueva clasificación:^{8,15,20,21}

A. Esclerodermia con involucro sistémico (esclerosis sistémica progresiva)

- Tipo I Fenómeno de Raynaud y esclerodactilia
- Tipo II Acroesclerosis, síndrome de CREST
- Tipo III Esclerodermia sistémica con cambios difusos en piel

B. Esclerodermia sin involucro sistémico (escleroderma Verum o tipo morfea)^{3,24}

- Escleroderma circunscrito (placas)
- Escleroderma en banda (semejante a una línea)
- Escleroderma diseminada (grandes área y de aspecto irregular)
- Variantes

Los intentos continúan y son ahora los norteamericanos quienes comienzan a realizar sus clasificaciones, entre estas una bastante utilizada en los casos cutáneos es:²⁶

ESCLERODERMIAS
LOCALIZADAS

- 1) Morfea localizada en placas
- 2) Morfea en gotas
- 3) Esclerodermia lineal (golpe de sable)
- 4) Síndrome de Parry - Romberg
- 5) Morfea generalizada

Otras muchas ha seguido apareciendo por ejemplo el de espectro de esclerodermia y síndromes semejantes: ⁵

- | | |
|---|---|
| I. Esclerodermia Localizada | <ul style="list-style-type: none">• Morfea (placas, gotas, generalizada)• Lineal• Golpe de sable |
| II. Fenómeno Raynaud | <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad de Raynaud (idiopática)• Síndrome de Raynaud (secundario) |
| III. Esclerodermia sistémica | <ul style="list-style-type: none">• Esclerosis sistémica cutánea limitada• Esclerosis sistémica cutánea difusa• Esclerodermia sin esclerodermia |
| IV. Escleroderma juvenil | <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad localizada (morfea, lineal ó golpe de sable)• Esclerosis sistémica cutánea limitada• Esclerosis sistémica cutánea difusa |
| V. Esclerodermia químicamente inducida | <ul style="list-style-type: none">• Medio ambiente / ocupacional• Exposición sílice, cloruro de vinil, resinas de epóxidos |
| VI. Semejante a esclerodermia inmunológico / inflamatoria | <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad crónica de injerto sobre huésped• Facitis eosinofílica• Síndrome de sobreposición (como la esclerodermia sistémica con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico etc. |
| VII. Síndromes semejantes a escleroderma metabólico/hereditario | <ul style="list-style-type: none">• Fenilcetonuria |
| VIII. Esclerosis sistémica localizada y enfermedad visceral | <ul style="list-style-type: none">• Amiloidosis• Fibrosis pulmonar idiopática• Cardiomiopatía infiltrativa |

O la de subgrupos de esclerosis sistémica. ^{5,7,15,20}

**ESCLERODERMIA
SISTÉMICA CUTÁNEA
DIFUSA**

- Con fenómeno de Raynaud dentro de 1 año con cambios en piel (limitada como cuero)
- Involucro de piel acral y en tronco
- Presencia de frote ó fricción de tendones
- Temprana y significativa incidencia de enfermedad pulmonar intersticial. Falla renal, enfermedad gastrointestinal e involucro miocárdico
- Ausencia de anticuerpos anticentromero (ACA)
- Dilatación capilar de los lechos ungueales y su destrucción.
- Anticuerpos antitopoisomerasa (30% pacientes)

**ESCLERODERMIA
SISTÉMICA CUTÁNEA
LIMITADA
ACROESCLEROSIS**

- Fenómeno de Raynaud por décadas
- Involucro limitado de la piel de manos, cara, pies y antebrazos (acral) ó ausente.
- Importante incidencia de hipertensión pulmonar con ó sin involucro intersticial, neurología del trigémino, calcinosis de piel, telangiectasias
- Alta incidencia de ACA (70 - 80%)
- Dilatación capilar de los lechos ungueales usualmente sin ruptura capilar

Es ya para los 90s en que se comienza a enfatizar la importancia de incluir datos serológicos en el sistema de clasificación.¹⁶

Como podemos darnos cuenta la clasificación de la escleroderma no es cosa fácil y casi a los 70 años de iniciar los intentos, estos han sido fallidos, para lograr satisfacer plenamente a todas las variantes existentes y a las que siguen "apareciendo".

EPIDEMIOLOGÍA

Múltiples descripciones de la esclerodermia han sido publicadas en todas partes del mundo, Europa encabeza la lista, esto por su gran interés en la medicina clínica, más adelante la literatura es saturada por reportes de los Estados Unidos de Norteamérica (U.S.).⁷

Aunque la esclerodermia tiende a ser considerada de distribución universal, sin fuerte incidencia de variación local en su presentación, algunos reportes recientes sugieren que diferencias regionales pueden existir (como la alta frecuencia presentada en el norte de los U.S. y la baja al oeste de Italia).¹⁹ Estudios realizados en el sur de California soportan la hipótesis de que personas con un espectro no definido de esclerodermia son más frecuentes en la población general, que en estos casos de esclerodermia bien definidos; se considera que U.S. hay 300,000 pacientes con esclerodermia y 5,000 casos nuevos por año.^{7,19}

Es difícil establecer la incidencia (nuevos casos detectados / población de riesgo / período de tiempo) y la prevalencia (número de casos de una enfermedad en un tiempo en particular) de una enfermedad poco frecuente. La incidencia de la esclerodermia se ha incrementado en las últimas tres décadas en los U.S., los japoneses estiman que su incidencia es de 2.5 nuevos casos por millón de población de riesgo,^{17,18} (existen varios reportes sobre la incidencia y prevalencia de esta entidad la cual podemos ver en la tabla A.)

Estudios epidemiológicos indican que ciertos patrones genéticos son requeridos para el desarrollo de la enfermedad; es muy rara en sitios como Singapur, China, Taiwan, India, Calcuta, Egipto y toda África negra, se puede decir que, en general la esclerodermia se considera rara en el continente Asiático y Africano y un poco más frecuente en el Europeo y Americano.^{1,15}

El sitio geográfico puede afectar de forma aun no comprendida los patrones genéticos raciales tornando algunos sujetos más susceptibles al desarrollo de la enfermedad, Esta hipótesis parece aplicarse a la población de raza negra residente

* Formas "no clásicas"

en América, ya que la incidencia de esclerodermia es más frecuente que en la raza negra Africana. La mayor susceptibilidad de la raza afroamericana también se refleja cuando es comparado con población caucásica con una proporción 1.2:1, en Memphis y Shelby County, Tennessee la incidencia es 8.4:6.7, y así mientras algunas publicaciones mencionan diferencias mínimas.^{4,7,8,16} Se enfatiza un incremento en el riesgo para las mujeres de raza negra y aun más si se encuentran entre los 15 y 24 años (23.2 nuevos casos/millón/año), este incremento no se observa en varones negros pero si presentan la enfermedad al igual que los ancianos su pronóstico es muy sombrío^{5,15,17} se puede decir que la mortalidad en esta raza es 2 - 3 veces mayor que en blancos, dentro de un rango de muerte entre los 45 y 64 años en comparación con los blancos que es de 55 a 74 años¹⁶.

Tabla A: Promedio de incidencia y prevalencia de la esclerosis sistémica por millón de población.

Referencias	Población estudiada	Período de estudio	Incidencia	Prevalencia
Medsgger*	Shely County, TN	1947 - 1952	0.6	4
		1953 - 1958	1.5	7
		1958 - 1962	4.1	21
		1963 - 1968	2.3	28
Wigley*	New Zealand	1950 - 1973	4.5	-
Michet*	Rochester, MN	1950 - 1979	10	253
Bosmansky*	USSR	1961 - 1969	7	-
Medsgger*	US male veterans	1963 - 1972	10	-
Eason ²	Auckland, New Zealand	1970 - 1979	7	-
Asboe - Hansen*	Denmark	1977 - 1979	-	126
Haustein*	Leipzig, G.D.R.	1980 - 1981	-	20
Silman*	West Midlands, England	1963 - 1972	3.7	31
Steen*	Pittsburg, P.A.	1973 - 1982	9.6	-
		1973 - 1982	19.1	-
Black ⁵	London, UK	-	18	20
Takashima I ¹⁸	Hokkaid, Japón	-	2.5	-
Maricq ¹⁹	Carolina Sur, Columbia	-	-	26.3

*Steen V.D. Systemic Sclerosis. Rheum Dis Clin N Am, 1990;16:641-53.

La esclerodermia es una enfermedad que se presenta en todas las edades y ambos sexos así:

- 1) Se considera una enfermedad rara en niños → en la Clínica Mayo fue reportado por Tuffanelli y Winkelman el estudio de 727 casos, de los cuales únicamente 11(1.5%) se presentaron en la primera década y 53(7.2%) durante la segunda; otro estudio en Memphis Tennessee de 86 pacientes el 8.1% de los casos presentaron la enfermedad en las primeras dos décadas, Barnett y Country reportaron proporción similar de 2 de 60 casos (3.3%) antes de los 20 años.⁴
- 2) La población preferentemente afectada se localiza en la etapa adulta → los grupos de edad varían según la población estudiada, con rangos que van de 20 a los 69 años.^{5,15,16,17,18}
- 3) En los varones → es rara la afectación después de los 25 a 30 años.^{4,17}
- 4) En la vejez → es nuevamente rara, Rodman's realizó la observación de que solo el 10% de los casos se presentaban después de los 60 años, dato que concuerda con el de la Clínica Mayo (6.2%) y Shelby County (12.8%).⁴

La esclerodermia como todas las enfermedades del tejido conectivo es más frecuente en la mujer → en las niñas el riesgo se incrementa al llegar a la pubertad,⁴ los datos epidemiológicos sugieren que el sexo y la edad influyen en las anomalías vasculares encontradas en esta enfermedad. Es universalmente aceptado el predominio en el sexo femenino, el porcentaje varía del 58 al 90%, con ratios hombre: mujer de 1: 2.2,⁴ 1: 2.9,^{4,16} 1: 3.2,^{4,7,16} 1: 4,⁵ 1: 9,⁵ dependiendo de la población estudiada. En niñas que se acercan a la pubertad la relación puede incrementarse hasta 1: 10⁵ y en mujeres embarazadas de 1: 15,¹⁶ disminuyendo dramáticamente esta relación después de los 45 años, cuando alcanzan cifras de 1: 1.8.¹⁶ Estas observaciones apoyan la contribución hormonal y factores metabólicos endocrinos¹⁶ como factor precipitante.¹⁶

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la esclerodermia es desconocida, los esfuerzos por investigar su(s) causa(s) se dificulta al tener una baja prevalencia, una evolución crónica.

Las hipótesis sobre su etiopatogenia se enfocan principalmente:²⁸

- 1) Factores genéticos.
- 2) Anormalidades de la microvasculatura.
- 3) Factor(es) citotóxico(s) que pueden causar anormalidades microvasculares.
- 4) Anormalidades de las moléculas de adhesión
- 5) Anormalidades del sistema inmune.
- 6) Interacción fibroblasto-matriz extracelular

Es importante puntualizar que en si ninguna de ellas es por si sola la causa, sino que existe una interacción de factores, que son indispensables para que la enfermedad se presente.

1. Factores genéticos:

Si bien existen datos para pensar en susceptibilidad genética en otras enfermedades de la colagena (artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso), los informes publicados para esclerodermia no han sido convincentes. Ciertas observaciones indirectas sustentan el hecho de que la genética se encuentra involucrada.²⁹

- a) Reportes de casos familiares → Si bien son raros, hasta 1990 se han reportado 17 casos, estos se presentan en familiares de primer grado ó cuando existe consanguinidad.¹⁶ Ciertas publicaciones exaltan el hecho de que es relativamente frecuente, que familiares en primer grado tengan alguna otra enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico ó fenómeno de Raynaud),^{5,7,13,15,16} incluso hay familiares que muestran anticuerpos antinucleares sin mostrar sintomatología alguna.^{7,29}

-
- b) Predominio por el sexo femenino: esta observación es confirmada por todos los estudiosos del tema, comentan que puede existir cierta información genética que hace a los pacientes más susceptibles y que esta puede ser activada por alteraciones hormonales y/o metabólicas a nivel endocrino, (hipótesis no corroborada hasta la fecha).^{4,5,16,29}
- c) Tendencia a rupturas cromosómicas y cambios en la cromátide hermana: estas anomalías se han detectado desde 1969 por Housset et. al., consisten en cromátides anormales, aberraciones cromosómicas, incremento de células hiperploides, incluso existen cierta relación entre el número de anomalías y la severidad de la enfermedad (a mayor alteración mayor severidad)⁸. Los factores ocupacionales ó ambientales son capaces de ocasionar la ruptura cromosómica. Se ha observado que en algunos casos los pacientes son portadores de un "factor" capaz de ocasionar ruptura cromosómica en sujetos control, no se ha logrado determinar su composición o mecanismo de acción.^{13,15,16,29}

Asociación con ciertos HLA y alotipos^{****} de inmunoglobulina: de los tres complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) los mas fuertemente involucrados con esclerodermia son MHC I y MHC II. Ambos son glucoproteínas transmembrana que se encargan del reconocimiento de antígenos (Ag) por los linfocitos T (TL); no así el MHC III que codifica moléculas que participan en la lisis mediada por complemento C2, C3, C4, el factor de necrosis tumoral alfa y beta (TNF α y β).³¹ Los MHC se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6,^{6,7,35} están compuestos por múltiples alelos,[†] MHC comprende a los antígenos linfocitarios humanos (HLA) A, B, C; MHC clase II a los HLA DR, DQ y

[•] Cromátide: Cualquiera de las dos mitades resultantes de la división longitudinal de una cromosoma antes de la mitosis y que están unidas por el centromero³⁰

^{**} Cromosomas: cuerpos pequeños en forma de bastoncillo, compuestos de DNA y proteínas que llevan información genética³⁰

^{***} Hiperploide: Incremento en el número de cromosomas.

^{****} Alotipos: Diferencia antigenicamente determinada sobre las proteínas séricas que varía en miembros diferentes de la misma especie³²

[†] Alelo: formas alternativas de un gen que aparece en el mismo locus, en cromosomas homólogos.³⁰

DP, todos ellos con alto polimorfismo, generando múltiples formas alelicas, ya sea por cruzamiento homólogo, puntos de mutación, recombinación o conversión de genes dando origen a múltiples variaciones entre cada hombre.^{31,35}

Los estudios de inmunogenética han mostrado resultados conflictivos, hay variaciones importantes, tal vez relacionados con la raza, pero se han establecido algunos HLA, estos grupos son sometidos a factores ocupacionales, hormonales y ambientales que interaccionan para desencadenar esta patología.

Tabla B: Antígenos HLA más frecuentes en esclerodermia.

HLA	TIPO DE ESCLERODERMIA
DR ₁ , DR ₃ , DR ₅	Sistémica progresiva (Caucásicos, negros) ⁷
DR ₂ , DR ₄	Sistémica progresiva (Japoneses) ^{7,17}
A ₁ , B ₈ , DR ₁ , DR ₃ , DR ₅ , DR _{W3} , DR _{W8}	Sistémica cutánea difusa (Estado Unidenses) ^{7,15,17,33}
DR _{W11} , DR _{W52}	
DR ₃ , DR _{W3} , DR _{W8} , DR _{W11} , DR _{W52}	Sistémica cutánea difusa (Europeos) ⁷
DR ₄ , DR _{W8} , DR _{W15}	Sistémica cutánea difusa (Japoneses) ³³
DR ₃	Síndrome de CREST (Estado Unidenses)
DR ₁ , DR ₅	Síndrome de CREST (Europeos) ⁷
B ₈ , DR ₃	Sistémica progresiva + afectación neurológica ⁷
DR ₃ + DR _{W52a}	Asociados a fibrosis pulmonar ⁷
A ₁ - B ₈ - DR ₃	Esclerodermia-like y familiares de primer grado ^{7,34}

d) Expresión de oncogenes → los oncogenes son secuencias de DNA con la capacidad de activar y regular el crecimiento y diferenciación celular,³⁶ los proto-oncogénos tienen la misma función pero requieren de factores externos para su activación.³⁷

Dentro de estos dos grupos de moduladores de la expresión genética los más implicados son los proto-oncogénos *c-myc* y *c-myb* que al ser activados por los oncogénos *c-ras* regulan la expresión genética de la célula que los contenga; su producto serán proteínas que se localizaran en la superficie celular y regularan la generación ó traducción de factores de crecimiento.³⁶

Los proto-oncogénos ya mencionados han sido utilizados como marcadores de activación temprana de linfocitos T (TL); estudios en París, Francia han demostrado que dichos proto-oncogénos son sumamente altos en TL de sangre periférica de pacientes con esclerodermia sistémica difusa, hasta 2.5 a 3 veces más frecuentes,⁷ su expresión también se ha considerado como un marcador de activación celular, sea para crecimiento y/o diferenciación.³⁶

La elevada expresión de proto-oncogénos en TL es específico en la etapa temprana de actividad de la enfermedad se elevan *c-myc* y *c-myb* no así *c-ras* que parece elevarse en la etapa inactiva, sus concentraciones séricas son independientes de terapia ó involucro organico.³⁶

2. Anormalidades de la microvasculatura:

Es indiscutible que en la evolución de la escleroderma, existirá un momento en el que los vasos sanguíneos serán afectados, hasta este momento no se ha podido determinar si son los cambios vasculares los causantes del daño tisular ó su afectación parte de un mecanismo más complejo

a) Proliferación de las células de la íntima → se puede ver proliferación endotelial concéntrica sobre una matriz mucoide así como algunas fibras y fibrillas de colagena.²⁸ El estrechamiento de los vasos frecuentemente se asocia a trombosis y completa oclusión de la luz, la necrosis de células endoteliales puede resultar en duplicación de la lamina basal y la infiltración perivascular por linfocitos [principalmente linfocitos T cooperadores (CD₄)], células plasmáticas y macrófagos que incrementan el daño vascular.

Existe correlación directa entre el grado de infiltrado y el engrosamiento de la piel é inversa entre la intensidad del mismo y duración de la enfermedad.²⁸

El estrechamiento de la luz vascular ocurre en el 80% de las arterias distales de enfermos con esclerodermia sistémica,^{22,28} estos cambios pueden verse por medio de la capilaroscopia ungueal y en algunos subgrupos por el fenómeno de

Raynaud, el patrón de estos cambios pueden ser predictivos para la evolución de la enfermedad.²⁸

b) Incremento en la actividad plaquetaria → el endotelio vascular tiene como característica, el tener una carga negativa en su superficie, la cual es producto del glicocalix de Heparan Sulfato, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF)^{*}, los eicosanoides antiagregantes y prostaglandinas (PGI₂), que unidos logran un potente repelente para las plaquetas.^{7,38}

Por su parte las plaquetas al ser activadas liberan tromboxano A (TxA₂), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), tromboglobulina β (Tgβ), gránulos alfa plaquetarios (GαP), así como proteasas, sustancias todas ellas altamente activas y potentes.^{7,28,39}

El bFGF parece ser el responsable de la respuesta endotelial a los factores que promueven el crecimiento.⁷ La liberación de GαP origina alteraciones de la permeabilidad celular, permitiendo el paso de moléculas que afectan la conducta tanto endotelial como de los fibroblastos.³⁸

El PDGF tiene su función en la regulación de los fibroblastos (migración), proliferación del músculo liso.³⁸ Este factor no solo es liberado por las plaquetas, sino también por los macrófagos perivasculares y células de la dermis reticular (etapa temprana de la lesión). El incremento del PDGF en la esclerodermia sistémica es reflejo de involucro visceral; parece que también tiene algún papel en la expresión de algunos proto-oncogénicos (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *c-myb*) durante la mitosis.⁷

Los eventos especiales que siguen al daño endotelial involucra la adherencia y agregación plaquetaria en los sitios expuestos del subendotelio, estos cambios pueden verse después del daño agudo ó durante el daño crónico.⁴¹

La liberación de aminas vasoactivas aumentan la permeabilidad microvascular como resultado de la contracción de las células endoteliales, el

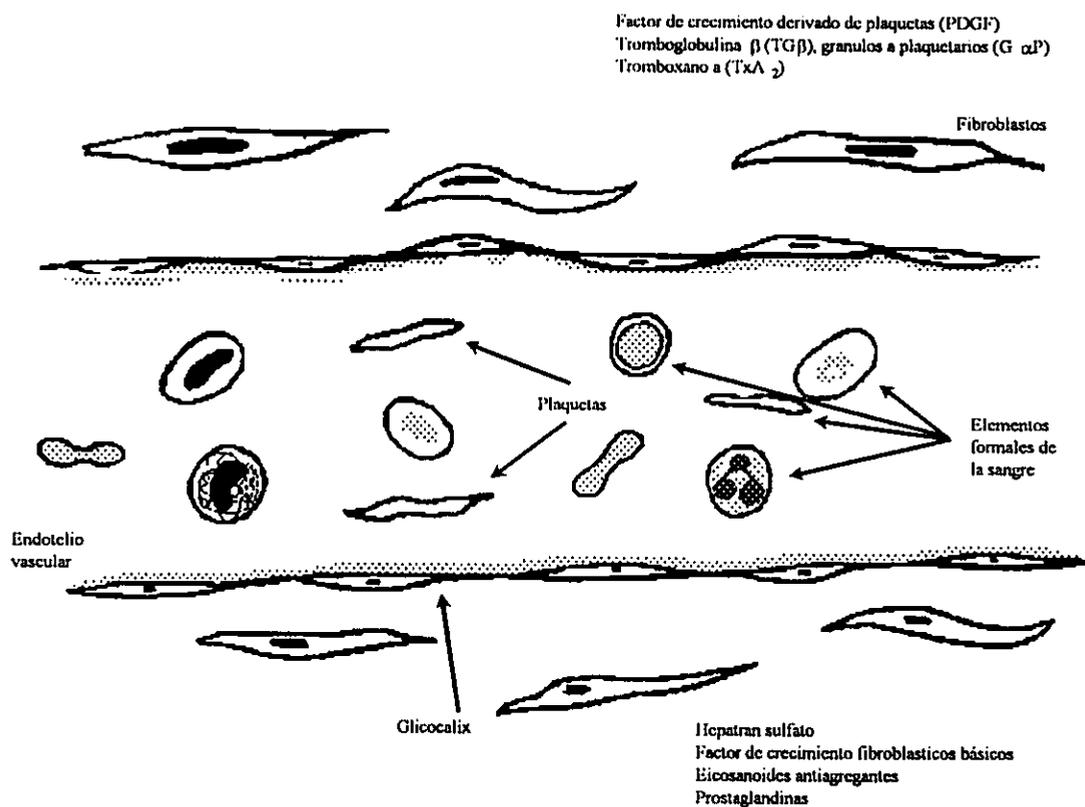
* bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos b.

edema producto de estos eventos entorpece la salida de todos estos compuestos así como la llegada de nutrientes a la zona afectada, concluyendo en activación de la cascada de coagulación, proliferación de células del musculo liso, depósitos de fibrina, reducción del flujo sanguíneo, e isquemia local, ⁴¹ (Fig 1y 2)

c) Incremento del factor VIII (Von Willebrand) → El sitio preciso que ocupa este factor en el daño endotelial es incierto, se han detectado elevaciones del mismo en pacientes con esclerodermia, sin poder saber su función específica, al parecer guarda alguna relación con la adherencia plaquetaria al subendotelio y el facilitar el desarrollo de lesiones proliferativas de la intima ^{7,28,40}

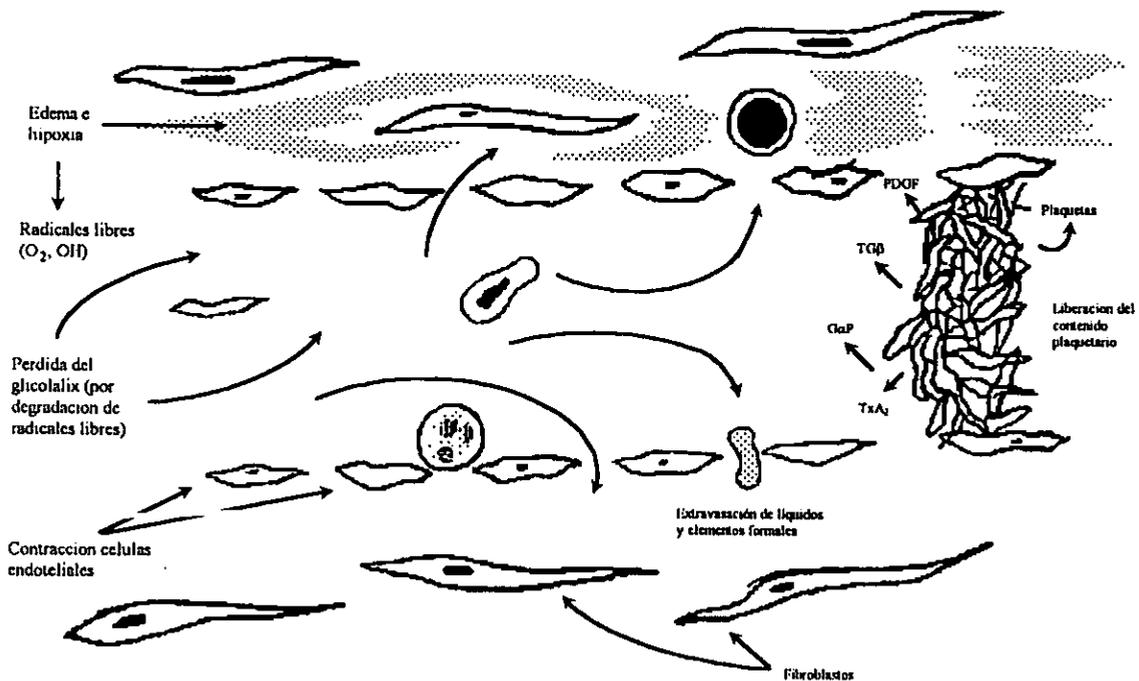
ANORMALIDADES DE LA MICROCIRCULACION DAÑO POR ACTIVIDAD PLAQUETARIA

Fig. 1: MICROCIRCULACION NORMAL



- d) Decremento en la deformidad eritrocitaria → observaciones en múltiples pacientes han mostrado que su población eritrocitaria presenta rigidez, dificultad para su deformación fisiológica y su adhesión a plaquetas se ve incrementada²⁸
- e) Estado de hipercoagulabilidad → este se detecta por un alto consumo de fibrinogeno, depósitos de fibrina en espacios intra y extracelulares, el como se desencadena podría estar relacionado con los diversos componenetes liberados en el daño endotelial ocasionado por plaquetas²⁸

Fig. 2: DAÑO A LA MICROCIRCULACION



3. Factor(s) citotóxico(s) que causa(n) daño vascular:

Ha sido sugerido un constante daño vascular, el cual ocasionara contracción capilar y extravasación sanguínea, eventos que ocurren antes de la obliteración completa de la luz vacular, el constante engrosamiento de la capa perivascular

(en etapas más tardías), impide difusión de nutrientes de la sangre a los tejidos, lo que ocasiona la hipoxia-isquemia crónica con la consiguiente atrofia de tejidos circundantes conforme la enfermedad progresa.²⁸

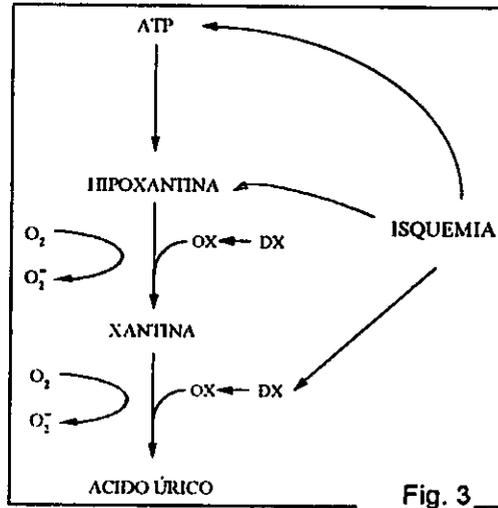
a) Daño por radicales libres de oxígeno (O_2) → un radical libre (FR) es aquel agente capaz de tener existencia independiente con uno ó más electrones impares, son altamente reactivos y en alta concentración son extremadamente tóxicos.²⁸

Los principales representantes son:

- FR Hidróxilo (OH)
- FR Superóxido (O_2^-)
- Peróxido de hidrogeno (H_2O_2) que si bien no es un FR, se agrupa frecuentemente al reaccionar con O_2^- y producir OH.

Existen principalmente dos sitios de producción endogena de FR el fosfato de dinucleotido de nicotinamida y adenina (NADPH) oxidasa y xantina oxidasa (OX).²⁸ El NADPH oxidasa se encuentra en todas las células pero especialmente en las células fagociticas (neutrofilos y macrófagos). La principal función de los FR es la digestión de los elementos contenidos en los fagosomas. La OX se encuentra principalmente en las células endoteliales, vasos pequeños y son liberadas especialmente de la degradación de las purinas. Usualmente existen en su forma de isótopo xantina deshidrogenasa (DX), pero bajo ciertas circunstancias (principalmente isquemia) puede convertirse en OX, que en presencia de purinas, produce grandes cantidades de O_2^- y H_2O_2 (ver fig. 3).²⁸

Fig.3: Representación del papel de la isquemia en la generación de radicales superóxido²⁸. Oxidasa de Xantina (OX), Deshidrogenasa de Xantina (DX), Adenosina Trifosfato (ATP), Radicales Superóxido (O_2^-)



El mayor origen exógeno de radicales libres son: Luz ultravioleta, radiación, nicotina, aceite tóxico, varios solventes como los hidrocarburos insaturados halogenados, bleomicina, alcohol y silice.²⁸

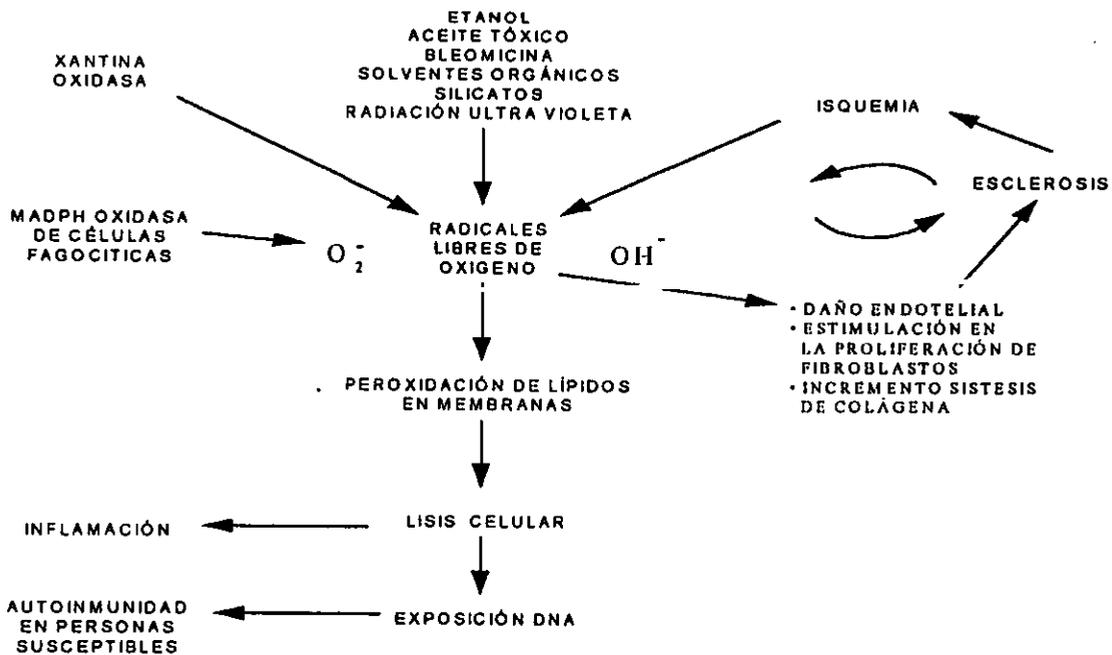


Fig. 4: Representación esquemática del papel de los radicales libres en la etiopatogenia de la esclerodermia²⁸

Los radicales libres interactúan con lípidos, DNA, proteínas, proteoglicanos y colágena, se cree que el daño endotelial es por peroxidación de sus componentes lipídicos y/o la degradación de la colagena y ácido hialurónico, componentes de la membrana basal.²⁸

La destrucción de la íntima es probablemente el resultado de la producción de una capa extra en la lámina basal y de la proliferación de nuevas células endoteliales, ocasionando estrechez de la luz vascular lo que llevara nuevamente a hipoxia dando como resultado la formación de FR, con más daño endotelial, se establece de esta manera una retroalimentación positiva.²⁸

Sin ser destruidas las células endoteliales, se expone material nuclear no conocido por el sistema inmune, lo que ocasiona la formación de anticuerpos así como una respuesta inflamatoria, las células responsables de este último evento, liberan grandes cantidades de radicales superóxido que se incorporan a la vía del NADPH magnificando el proceso.²⁸

Los efectos de los FR en los fibroblastos parece depender de su cantidad, así a mayor concentración se inhibe la síntesis de colagena y cantidades bajas estimulan al fibroblasto, tanto en su síntesis de colagena como en su proliferación.²⁸

b) Enzimas proteolíticas → los resultados obtenidos hasta el momento difieren considerablemente en la existencia y característica de estas enzimas, el primer estudio se realizó con células endoteliales de vena humana umbilical y suero de pacientes con esclerodermia sistémica, encontrándose que ocurría daño endotelial, se cree se trata de una fracción proteica no inmunoglobulínica, con peso molecular 67000 kd, termoestable y sensible a la degradación por tripsina, algunos autores piensan pueda tratarse de una linfocina.^{15,42,43} Otro reporte menciona que la actividad fue identificada como una proteasa y su citotóxicidad atribuida a la deficiencia de su inhibidor.^{39,43}

Los estudios realizados no han tenido un tejido específico de experimentación (células endotelio vena umbilical humana, células endoteliales de arteria

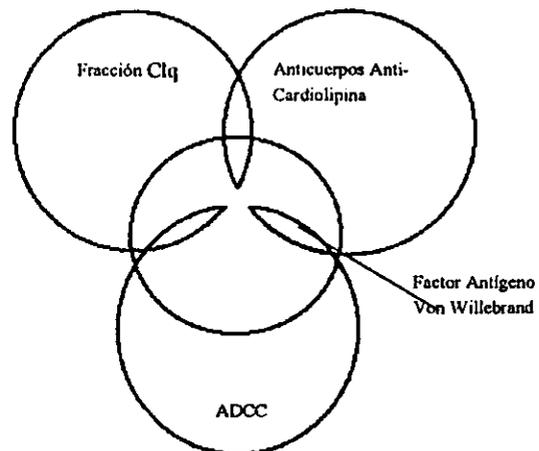
pulmonar, fibroblastos). Kahaleh demostró que los fibroblastos y células de musculo liso no eran susceptibles a la citotoxicidad, mientras Cohen encontró que el fibroblasto y células del neuroblastoma eran sensibles.^{42,43}

Blake demostró la actividad de una lipoproteína de baja densidad (LDL), esta se encuentra elevada en el 60% de los pacientes con esclerodermia sistémica, puede tratarse de una LDL con cierto poder inmunomodulador, esta también se ha encontrado en el suero de sujetos control, por lo que habrá que estudiarla un poco mas.⁴²

En el 20% de los pacientes, puede ser detectado un mediador de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) pero solo en presencia de células mononucleares normales. El factor parece ser una IgG, a esto se agrega un significativo incremento en el número de células asesinas (células Killer KC), las que mediaran el daño ADCC en la piel de pacientes con esclerodermia.⁴⁰

La citotoxicidad parece estar presente en los primeros 2 a 5 años de la enfermedad,^{40,42} es posible que vías adicionales de anomalía inmunológica como complejos inmune circulantes y anticuerpos anticardiolipina, puedan estar involucrados para ocasionar el daño endotelial, ya sea a través de acción directa ó indirecta a través de la activación de plaquetas.⁴⁰ Es de interés remarcar que últimamente se ha visto que algunas anti-cardiolipinas tienen reactividad anti-endotelial. (ver fig 5)

Fig. 5: La relación entre los niveles de factor Von Willebrand, fracción C1, del complemento, anticuerpos anticardiolipina y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en en endotelio de vena umbilical humana⁴⁰



4. Anormalidades en las moléculas de adhesión

Las células del organismo se comunican, ya sea por medio de factores solubles (citocinas u hormonas), por interacción célula-célula o bien célula-matriz extra celular (ECM). El estudio de las interacciones entre linfocitos T y sus células presentadoras de antígeno, ha permitido la identificación de un grupo de proteínas, limitadas a la membrana, que ayudan a la adhesión intercelular. Presentan cierta especificidad por sus ligados, que pueden ser otras molécula de adhesión (ACM) o bien proteínas de la ECM. ⁴⁴ Frecuentemente estas moléculas, atraviesan la membrana y son un vinculo con el citoesqueleto, así las células pueden utilizar a la ACM, como un eslabón de tracción sobre otras células o sobre la ECM para su movimiento. ^{45,48,53}

En muchos casos las ACM pueden unirse a más de un ligado, utilizando sitios diferentes de unión, la afinidad usualmente es baja, pero un gran número o agrupamiento de ligados, puede incrementar la interacción. La célula puede modular su relación con otro tipo de células, ya sea por un incremento en el número de ACM en su superficie ó al alterar su afinidad/avidez ⁵³ (Fig. 6) hay dos vías por las cuales se puede alterar el nivel de expresión de las ACM:

- a) retención intracelular de ACM en vesículas, las cuales pueden ser dirigidas a la superficie celular, seguida de su activación.
- b) Síntesis de las ACM en el momento de ser utilizadas, proceso que conlleva algunas horas (Fig. 6)

Las diferentes moléculas de adhesión han sido agrupadas por su estructura, ya que precisar grupos por función es más difícil.

^{*} Ligado: cualquier molécula que forma un complejo con otra molécula

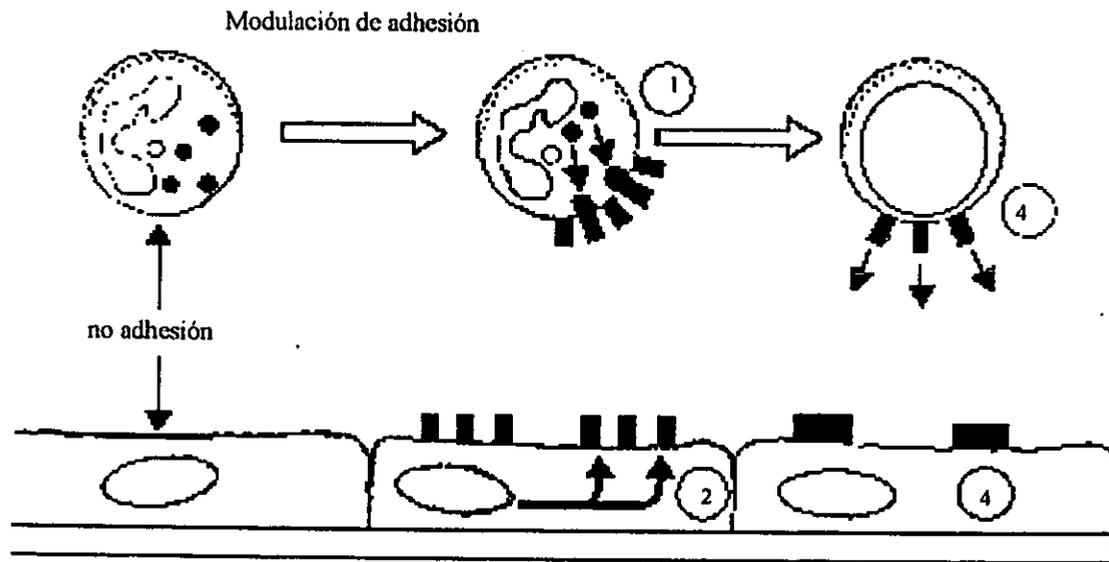


Fig. 6 Hay 4 vías en las cuales las células se pueden unir al endotelio. Muchas células tienen almacenadas moléculas de adhesión, las cuales pueden ser rápidamente movilizadas a la superficie (1). Células endoteliales en los sitios de inflamación pueden sintetizar nueva moléculas de adhesión (2) moléculas tales como LFA-1^{*} puede incrementar su afinidad siguiendo la activación de la célula (3). Reorganización de las moléculas de adhesión, sobre la superficie puede resultar en la formación de parches de alta afinidad (4) En la práctica la célula puede usar varios mecanismos y cambios de afinidad pueden seguir la interacción inicial entre las células ⁵³

Familias de moléculas de adhesión

- a) Superfamilia de las inmunoglobulinas → se encuentra integrada por diez miembros, cuya estructura glucoproteica es similar a la de las inmunoglobulinas, incluye receptores que reaccionan con antígenos (receptor de células T) y

^{*} LFA-1: Antígeno de función Leucocitaria-1.

receptores independientes de los mismos (Antígeno de diferenciación común-2).
⁴⁴ ver tabla C.

Todos los miembros de esta familia son expresados normalmente por el endotelio y son inducibles por el efecto de ciertas citocinas ⁵²

b) Integrinas → cada integrante de esta familia, se encuentra formada por dos cadenas polipeptídicas (α y β) unidas por enlaces no covalentes; ambas cadenas atraviesan la membrana citoplasmática. ⁵² se subdividen en cinco subgrupos, dependiendo del tipo de cadena β que tengan (cadena β_1 a la β_5) hasta el momento se encuentran 16 integrantes. ^{44,48,53}

Las β_1 interfieren fundamentalmente en la reparación de heridas, procesos inflamatorios, migración de células durante la embriogénesis y unión de células a la matriz extracelular (ECM). ⁴⁴

Las β_2 están involucradas en la adhesión del leucocito al endotelio o a otra célula inmune. ^{48,53} Las β_3 contribuyen a la unión de plaquetas y neutrofilos a sitios de inflamación o daño vascular. ⁴⁴ Las β_4 parecen estar relacionadas con la estructura de la piel y las β_5 se desconocen sus funciones; para su interacción adecuada las integrinas requieren de Ca^{++} y Mg^{++} . ^{44,48,49,53}

c) Selectinas o lectinas → integrada por cinco moléculas de adhesión, de las cuales se han caracterizado tres (ver tabla C). Se cree intervienen en la adhesión de leucocitos al endotelio durante la inflamación aguda, ayudan a la recirculación de linfocitos y contribuyen a la coagulación. ⁴⁴

d) Cadherinas → familia poco comprendida con solo tres integrantes (ver tabla C), se ha establecido que se tratan de glucoproteínas dependientes de Ca^{++} , y que sus funciones de adhesión se realizan solo entre ellas mismas, es posible que intervengan en la morfogénesis. ⁴⁴

Función de las moléculas de la adhesión:

Sería equivocado el decir que la relación entre moléculas de adhesión (ACM) se realiza en relación una a una o que son exclusivas de un solo ligando; es su capacidad de reacción con varias ACM, lo que hace tan compleja la comunicación celular. A pesar de estas características del sistema, ciertas "reglas" se pueden aplicar:

En la fase de inflamación aguda es controlada por la unión de ELAM-1 (que se localiza en la superficie endotelial) con la glucoproteína de superficie del neutrófilo.⁵³ In vitro la estimulación del endotelio con citocinas como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o interleucina-1 (IL-1) induce la expresión del ELAM-1. (ver tabla b).^{44,48,53} (fig. 7)

Otras ACM que intervienen en la migración de neutrófilos, linfocitos y monocitos son las integrinas, receptor de células T (TCR) y el antígeno de función leucocitaria-1 (LFA-1) expresadas ambas en las células mencionadas.⁵³ El LFA-1 se une a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) ó a la 2 (ICAM-2) que se expresa en la superficie del endotelio. In vitro la expresión de la ICAM-2 es constitutiva y se sugiere que determina el nivel basal de unión de linfocitos a diferentes tipos de endotelios⁵³, en contraste la ICAM-1 normalmente se encuentra en baja concentración o no existe en el endotelio, pero puede ser inducida por citocinas como interferón- γ (iFN- γ) IL-1 y TNF- α ; es inducida dentro de las 24-96 horas posteriores a la llegada de monocitos y linfocitos al área de inflamación.⁵³ La molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) parece ser importante en el control de la migración de linfocitos, esta ACM, es inducida en el endotelio por IL-1 y TNF- γ .⁵³

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

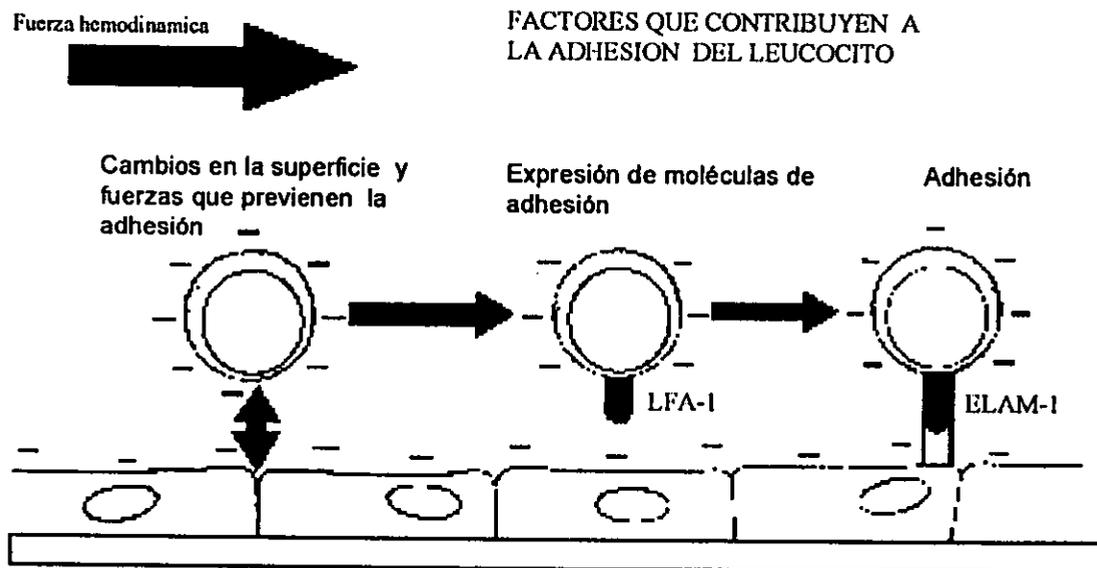


Fig.: 7: La adherencia del leucocito al endotelio vascular cuando se unen entre pares de moléculas de adhesión superan la carga de repulsión entre células, particularmente en sitios donde las fuerzas hemodinámicas son bajas⁵³

Las mezclas de citocinas, en los diferentes sitios, pueden afectar el espectro de las ACM presentadas por el endotelio.⁵³ Una vez que las células como el linfocito, neutrófilo y monocito han atravesado al endotelio vascular y penetran en el tejido, las células pueden interactuar con las proteínas de la matriz extracelular (ECM) como la colágena, laminina, fibronectina, etc., así como con las células tisulares. La mayoría de las ACM que interactúan con las ECM pertenecen a las $\beta 1$ integrinas, y son conocidas como antígenos de muy lenta estimulación (VLA).⁵³ Este grupo incluye receptores para colágena (VLA-2 y 3), laminina (VLA-3 y 6) fibronectina (VLA-3, 4 y 5).⁵³ El hecho de que estas moléculas aparezcan después de la activación de linfocitos sugiere, que las células van atravesando por un

programa de diferenciación y la habilidad de interactuar con la ECM es una de las funciones a desarrollar ⁵³ (fig. 6)

Moléculas de adhesión y esclerodermia:

Las moléculas de adhesión (ACM) son fundamentales para el funcionamiento adecuado de las diferentes relaciones celulares, por las características de sus funciones, es de pensar que una sobre expresión de las mismas puede ser desastrosa.

En los enfermos de esclerodermia, existe un desbalance de las ACM, se expresan en sitios no habituales y su concentración se incrementa, originando una sobre-estimulación de las diferentes células que las contienen. ⁴⁶ (fig. 8)

Es difícil decir como se inicia el proceso ya que todas estas moléculas de una u otra forma se relacionan, y la estimulación de sus células blanco originan la producción de citocinas, que establecen una retroalimentación positiva para la producción de nuevas ACM.

Iniciamos (con fines didácticos) con la presencia de ICAM-1 y ELAM-1 sobre la superficie de endotelio → activación endotelial o presentación de ACM → unión de linfocitos cuyo ligando es LFA-1 → migración del linfocito a tejido conectivo al mismo tiempo el ELAM-1 → unión leucocitos cuyo ligando es LFA-1 → migración al tejido conectivo. ⁴⁶ (fig. 8) La ICAM-1 en fibroblasto + LFA-1 del linfocito → incremento en la respuesta de células T antígeno--no-específica → producción de signos intercelulares y fijación de complejos inmunes al tejido conectivo⁴⁶ (ver Fig. 8). El incremento en la expresión de moléculas VLA (4,5,6 principalmente) sobre células endoteliales, del infiltrado y componentes de la matriz extracelular (ECM) → proliferación de células T.

La molécula VLA-4 se encuentra presente en linfocito, fibroblasto y ECM, al unirse con su ligando VCAM-1 ocasiona:

- VCAM-1 endotelial + VLA-4 linfocito → activación endotelial
- VLA-4 fibroblasto + VCAM-1 linfocito → tejido blanco
- VLA-4 ECM + VCAM-1 linfocito → incremento en la producción de citocinas. ⁴⁶

La expresión de la ICAM-1 y VLA-3 por el fibroblasto → aumento en la fijación del fibroblasto a la ECM. ⁴⁶

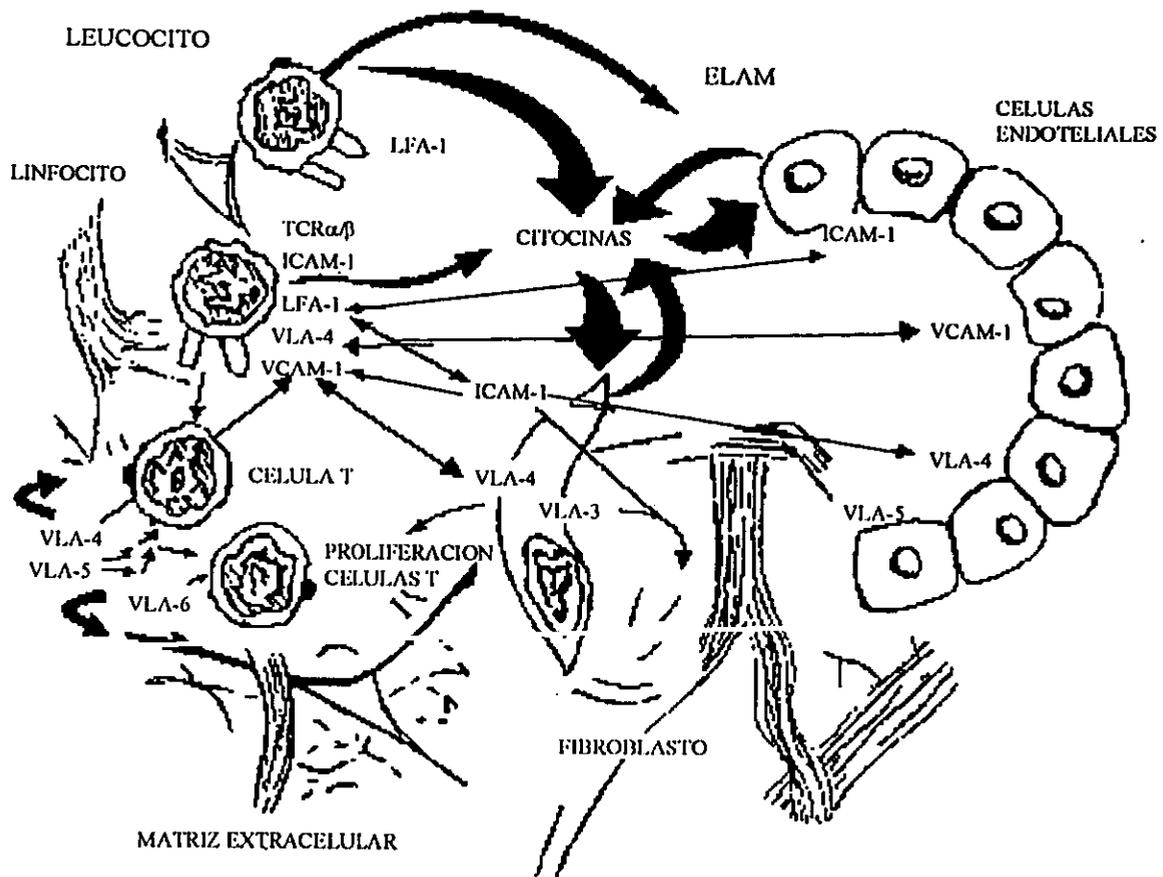


Fig. 8: Interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular en la etapa temprana de la esclerodermia

ELAM:	Molécula de adhesión endotelial
ICAM:	Molécula de adhesión intercelular
VCAM:	Molécula de adhesión de células endoteliales
VLA:	Antígeno de estimulación muy lenta
LFA:	Antígeno linfocitario

La verdadera retroalimentación se establece cuando se inicia la producción de citocinas por las células involucradas así tenemos: El endotelio es capaz de producir IFN- γ y TNF- α , el fibroblasto IFN γ y/o IL-1, el linfocito 1L-1, IL-2 así como IFN- γ ^{32,46,48,50}, todas estas citocinas estimulan a las mismas células que las producen.

Para una mayor expresión de las ACM. (Ver cuadro C).

En etapas tardías las integrinas pueden ayudar a la fijación de células inmunes a la ECM,⁴⁶ varias de las ACM han mostrado un mayor papel en la mediación de las diferentes interacciones celulares, sobre todo aquellas relacionadas con la inflamación y el daño tisular mediado por respuesta inmune, fenómenos presentes en la esclerodermia.

5. Anormalidades del sistema inmune

En el presente es poco probable que solo uno de los mecanismos discutidos sea el responsable de la patogenia de la esclerodermia, por el contrario una cooperación de todos debe ser tomada en consideración⁵⁵

La disfunción inmune es un prominente rasgo en la esclerodermia e involucra alteraciones en la autorregulación y autoinmunidad. Los eventos están presentes en los primeros dos a tres años, pero son lo suficientemente intensos para influenciar las alteraciones subsecuentes de la enfermedad.^{28,54}

Para un adecuado funcionamiento del sistema inmune es necesario que este reconozca "lo propio" de lo que no lo es, esto se logra a través del desarrollo de "tolerancia a todo lo que es propio", proceso que se puede lograr por medio de:^{54,56}

- Delección clonal¹ ó anergia² clonal de las células efectoras.
- Activación en la regulación por las células T supresoras.
- Regulación por la red vía Idiotipo. ***
- Secuestro de antígenos propios.

¹ Clona: Grupo de células que forman la progenie de una sola célula³²

² Anergia: Incapacidad para reaccionar a un grupo de antígenos comunes con pruebas cutáneas³²

Idiotipo: determinante antígeno único que se encuentra sobre los anticuerpos homogéneos, representa la antigenicidad del sitio fijador del antígeno de un anticuerpo.³²

Se piensa que la falla de estos mecanismos o bien la exposición de un péptido -autoantígeno, altamente específicos, disminuye el mecanismo de tolerancia normal, proporcionando la base para el desarrollo de la autoinmunidad.⁵⁴

Para que la alteración inmune se presente requiere la influencia del medio ambiente, factores genéticos, efectos hormonales, infecciones vírales o bacterianas que en algún momento disparen la activación de clonas de células T.^{54,58}

Numerosos autoantígenos se han visto en pacientes con esclerodermia, capaces de desencadenar una respuesta inmune celular, estos autoantígenos caen dentro de dos categorías: a) Las relacionadas con el tejido conectivo y b) asociadas con constituyentes celulares.⁵⁴

Las evidencias sugieren que en etapas tempranas hay un desbalance de la función inmune, que favorece el exceso de la función cooperadora de los linfocitos T, la que puede contribuir a la producción de anticuerpos (Ac) y autoinmunidad celular^{15,54}

Son las alteraciones serológicas, una de las primeras anomalías en los pacientes con esclerodermia, lo más común es la presencia de Ac contra antígenos (Ag) celulares y tisulares, los más comunes son los, Ac antinucleares (ANA) y los Ac anticentromero (ACA), su detección es variable, depende del substrato con el que se hace la determinación (usando la HEp-2^{*} se puede detectar hasta en el 95% de los casos con ANA y un poco menos los ACA^{22,54,55}) estudios exhaustivos a los diversos Ac presentes en esta enfermedad han demostrado que raramente son fijadores de complemento (C) y no hay evidencia de que estén involucrados en la patogenia; la diversidad de los Ac presentes permanece inexplicable, pudiendo ser una respuesta inmune alterada o una reacción cruzada a algún epítipo^{**}, no se ha podido estudiar adecuadamente, pero puede ser que las células B se activen no específicamente,

* HEp-2.- Células epiteliales humanas⁷⁰

** Epítipo .- La forma más simple del determinante antigénico presente sobre una molécula completa de antígeno.³²

sino en una forma policlonal, de ahí la presencia de varios Ac en los diferentes tipos de esclerodermia ^{15,38,54}

La hipótesis de que diversos Ag funcionan en un complejo macromolécula y son presentados al sistema inmune es muy atractiva. No se conoce al momento el porque, ni el quién, pero se ha detectado que aproximadamente el 50% de las pacientes con esclerodermia sistémica, tienen un incremento en la concentración de complejos inmunes circulares, dichos complejos son mas comúnmente asociados con una larga evolución de la enfermedad. ^{22,57} En etapas tardías la autoinmunidad celular presenta receptores a Ag de células T, diferentes a la población original, estos nuevos receptores pueden originarse como resultado de Ag secuestrados anteriormente y expuestos después de una reacción inflamatoria o citotóxica. ⁵⁴

a) INFILTRADO CELULAR

En etapas tempranas de la esclerodermia, se puede ver un denso infiltrado de células, que rodean los vasos, capilares, nervios y/o difuso en dermis y tejido celular subcutáneo. Dicho infiltrado se encuentra hasta en el 50% de los casos y se integra por linfocitos, monocitos y macrófagos principalmente. ^{7,22,54,57,58}

De las células que componen esta infiltración dos tienen un papel definitivo:

a) Linfocitos T que conforman el 86% del infiltrado. existe predominio de dos poblaciones: 1) los linfocitos T cooperadores (T_H OKT4, CD4 y 2) los linfocitos T supresores / citotóxicos, (T_G, OKT8, CD8)..

La mayoría de estas células al ser estimuladas y activadas expresan en su superficie el Ag Ia⁺, siendo este Ag un reflejo de que la enfermedad se encuentra activa. ^{54,59}

El infiltrado de células T estuvo presente en piel enferma, así como en la "sana", pero se desconoce el porque, se ha visto que estos linfocitos con el tiempo estimulan la expresión de receptores HLA-DR en los fibroblastos, lo que ocasiona cierta estimulación a esta célula. ⁵⁷

b) Los monocitos, células sumamente activas. al ser estimuladas (eventos inmunes o

-
- de inflamación), producen mediadores como: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de transformación de crecimiento $-\beta$ (TGF- β)
- c) Prostaglandinas (PG), Factor de necrosis tumoral (TNF) interleucina-1 (IL-1), productos que actúan sobre las células endoteliales (inhibiéndolas) y fibroblastos (estimulando la síntesis colágena y ECM); por lo que en etapas tempranas puede jugar el mayor rol en la iniciación y mediación de la esclerosis.^{22,38,54,56,59} Roumm y col han relacionado el grado de infiltración de células mononucleares con la severidad y progresión de la esclerosis, sugiriendo que la interacción fibroblasto-monocito es sumamente importante.⁵⁸ El grado de infiltración general parece correlacionarse con la extensión y progresión del engrosamiento de la piel⁵⁴, pero no con la duración⁶⁰ o afectación a otro nivel^{22,58}

b) AUTOINMUNIDAD MEDIDA POR CÉLULAS

Varias líneas de investigación sugieren, que los linfocitos son capaces de modular la proliferación de fibroblastos, así como incrementar su metabolismo y funciones.⁶¹

Las alteraciones descritas hasta el momento incluyen:

- Decremento en el porcentaje y número absoluto de linfocitos T circulantes →^{22,57,58,69} frecuentemente en el conteo diferencial, se encuentra una absoluta linfopenia¹⁵, algunos investigadores han encontrado que a mayor linfopenia, la extensión de la enfermedad es mayor²²
- Disminución de los linfocitos T CD8 con los que se ve un aumento (no real) de los linfocitos CD4, incremento en el radio CD4/CD8, estos cambios son observados en pacientes con menos de seis años de evolución de la enfermedad.^{15,22,54,58,59,61,62,63}
- Alteración en el número y/o función de las células asesinas (K), Las células asesinas naturales (NK) →.^{28,54} las células NK también presentan Ag CD8 sobre su superficie, contribuyendo al descenso en el conteo total de linfocitos T

CD8.^{54,59} Las células NK pueden producir la inhibición de la síntesis de colagena⁵⁹, y al ser activadas por interleucina-2 (IL-2), tornarse altamente citotóxicas para las células endoteliales (EC), la muerte es probablemente mediada por la liberación de linfocinas como la linfotoxina, TNF α y IFN γ ⁶¹, el daño puede ser potenciado con la activación de células mediadoras de citotoxicidad dependiente de Ac (ADCC)⁶²

- Alteración en la expresión de los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) → el rol inmunoregulador de las MHC clase II se encuentra en los fragmentos de proteínas auto-Ag a células T y la implicación de estas interacciones para la autoinmunidad tienden a ser recientemente revisadas⁶³ la observación de que el HLA-DRw8 esta incrementando (en el total del grupo de pacientes estudiados por Barnett y Col).⁶³ ha relacionado a pacientes con deficiencia de células CD8, esto indica que existe un cierto vínculo o control genético en el número de células CD8, y sugiere que la deficiencia de estas células, es un evento primario en el proceso que causa la enfermedad^{7,63}
- Otro alelo el HLA-B8 perteneciente MHC clase I, ha sido confirmado en los pacientes con deficiencia de células CD8, la expresión de haplotipos A 25 -B18-DR2, que se asocian principalmente con deficiencia de complemento (C₂), origina un mayor riesgo de padecer la enfermedad, en este subgrupo de pacientes,^{63,65} El HLA -DR5 se expresa significativamente incrementado en pacientes con una mayor extensión de la esclerosis.⁶³
- Incremento en la expresión de proto-oncogénes como el *c-myc*, *c-myb* → se desconoce el efecto exacto sobre las células T, pero se han utilizado como marcadores de enfermedad temprana y activación posterior de células T⁷
- Incremento de la fibronectina, → proteína presente en la matriz extracelular, suero y monocitos. Se ha sugerido la interacción de su receptor VLA-5 (integrina) a otro receptor de superficie, puede ocasionar activación y crecimiento celular⁶⁵ (fig. 6 y 7)

La fibronectina activa a las células CD₄, esta activación se sinergiza con la unión de Ac-Anti CD₃ o del Complejo CD3-Receptor de células T (TCR).⁶⁵ Se ha sugerido que los receptores a la fibronectina tienen un papel en el anclaje y migración de varios tipos de células, sobre todo de origen linfoides.⁶⁵

Todas estas alteraciones, finalmente conllevan a un aumento en la función de las células CD₄, las que pueden estimular tanto la síntesis de Ac por los linfocitos B como la producción y la liberación de factores solubles por linfocitos que junto con los mediadores liberados por los monocitos o macrófagos, pueden regular la quimiotaxis, mitosis y la síntesis de colágeno por el fibroblasto¹⁵ (fig. 6-7)

c) CITOCINAS Y LINFOCINAS

Recientemente ha sido posible aislar y caracterizar individualmente algunas linfocinas y citocinas, (que pueden afectar la respuesta inflamatoria, endotelial, de fibroblastos e inmunológica) que en algún momento fomentan y perpetúan la esclerosis. Solo se mencionará en esta ocasión las cininas más representativas, sin perder de vista que en la realidad su separación casi es imposible.

Interleucina -1 (IL-1) → es el producto de los monocitos y células endoteliales (EC)^{15,65}, modula el metabolismo de los fibroblastos, la proliferación de células del timocito, activan los linfocitos T y B, incrementar el número de células no linfoides. contribuye a la producción de proteínas en la fase aguda de la inflamación, efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos y linfocitos, ocasiona depósitos de fibrina en la microcirculación, induce la expresión de la actividad procoagulante sobre células endoteliales, incrementa la trombogenicidad, facilita la extravasación y movilización de linfocitos. Su liberación se puede sinergizar por los lipopolisacáridos o por el complejo lipopolisacáridos- interferon γ (INF- γ)⁶⁶

Interleucina-2 (IL-2) → altos niveles séricos de esta linfocina han sido detectados en pacientes con esclerodermia y ha sido directamente correlacionados con la progresión, extensión y duración de la enfermedad, así como su respuesta al tratamiento^{7,54}. La IL-2 es producto de la activación de las células T CD₄, ocasiona

proliferación de este mismo grupo de linfocitos, su unión al receptor linfocitario induce su adherencia al endotelio (efecto dosis pendiente) y promueve la expresión de receptores linfocitarios incrementando su afinidad a su ligando, su síntesis es dependiente de Ag o mitógenos.^{7,54,61} (fig. 6 y 7). El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se sinergiza con la IL-2 en la proliferación de células T⁶⁷, y a su vez la IL-2 induce 10-40 veces la elevación en la secreción de TGF- β , ambas activando e inactivando monocitos⁷. Algunos datos sugieren que existen algún inhibidor sérico de la IL-2 y que es la falta de éste que participa en la presentación de esclerosis⁶¹

Factor de necrosis tumoral (TNF) → Esta citocina es producto de la activación principalmente de macrófagos aunque los monocitos pueden sintetizarla^{38,67} es secretada en forma inactiva y se han detectado dos variantes de la molécula, la α y β .³⁸

El TNF posee gran pleomorfismo en sus funciones las que incluyen: Exaltación en la expresión de Ag del MHC clase I, II en la superficie de varios tejidos blanco³⁸ (efecto pleotrópicos, no únicamente en células neoplásicas, sino también en "normales"), es citotóxica y cistostática, genera células T citolíticas, activa a las células asesinas, fomenta la síntesis de Ac, del factor VIII, e incrementa la secreción de IL-1 e IL-2.

El fibroblasto es fuertemente afectado, estimula su mitosis y metabolismo, pero solo en una variedad de fibroblastos³⁸ Las células endoteliales son inhibidas en su crecimiento y si al TNF se le une el IFN- γ , ocasionan franca lisis celular, desarrollándose el síndrome de escape vascular, los efectos del TNF solo, en el endotelio, pueden ser antagonizados por IL-1. Una vez que se ha dañado el endotelio se facilita la interacción plaquetaria al sitio de daño, con el subsecuente desarrollo de la proliferación de la íntima vascular.³⁸

El TNF ocasiona la activación de linfocitos T estimula sus funciones, e incrementa la expresión de los Ag MHC HLA-DR, y receptores para TNF e IL-2.⁶⁷

Interferon Gamma (IFN- γ): poco se conoce de esta citocina, pero no por ello es menos importante. Se ha observado que ocasiona expresión de receptores HLA-DR

en linfocitos CD4 activados,⁵⁷ es un potente activador de macrófagos y monocitos, células que sintetizan TNF el que estimulará la síntesis del IFN- γ ,^{38,67} al parecer puede inhibir la síntesis de colágena al reducir específicamente los niveles de RNAm en el fibroblasto.⁵⁹

Factor de transformación de crecimiento (TGF) \rightarrow se han detectado dos variantes de TGF, una forma α , que tiene un efecto similar al factor de crecimiento endotelial (EGF) y otra β que parece estar más relacionada a la producción de fibrosis.³⁸ No se ha terminado la detección de las funciones del TGF- β , pero ocasiona la proliferación de algunas líneas celulares e inhibición en otras, estimula la síntesis de colágena I, III, IV, de la matriz extracelular, produce angiogénesis y finalmente en pocos días fibrosis.³⁸ El TGF- β no produce directamente la proliferación de fibroblastos, pero es potente quimiotáctico e induce la proliferación autocrina del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), potente mitógeno para los fibroblastos.³⁸

Los linfocitos no son las únicas células con capacidad de actuar en el sistema inmune o bien perpetuar su actividad (una vez que se ha iniciado), por lo que hablaré brevemente de algunos de los integrantes del infiltrado, que pueden llegar a tener importancia en el proceso.

- Mastocitos \rightarrow poco se conoce del papel real de esta célula en la producción de fibrosis. Hay quienes le dan un papel clave^{7,38} y otros secundario,⁶⁸ en lo que están de acuerdo, es que el número de mastocitos se ve incrementado en las etapas tempranas⁶⁹ y disminuye en las tardías^{57,68} su actividad se ve incrementada⁵⁷ (cambios que son detectables dentro de los primeros tres años de enfermedad).⁶⁹

El mastocito es una célula rica en mediadores químicos, tal vez el más importante sea la histamina que es capaz de producir retracción de las células endoteliales,^{38,71} de activar fibroblastos (lo que lleva a su proliferación y a la síntesis de colágena y/o matriz extracelular),^{38,69} y de producir homogeneización de la dermis papilar y reticular.⁷ Los niveles séricos de histamina están

incrementados en la esclerodermia y estos pueden ser detectados por su metabolito en orina (1-Metil-4-Acido Imidazoleacético), su concentración se puede correlacionar con el número total de mastocitos, la actividad clínica y la extensión del involucro cutáneo, por lo que prácticamente puede tomarse como marcador de progresión de la enfermedad.⁶⁹

El mastocito posee una variedad de enzimas y otros mediadores de la inflamación,^{38,69} entre ellos la triptasa, que es una poderosa proteasa que afecta, especialmente al endotelio vascular, su combinación con trombina puede estimular la proliferación del fibroblasto,³⁸ la heparina puede en algún momento estimular al fibroblasto en su metabolismo y síntesis de colágena.⁷⁹

- Eosinofilos → En sí se ha dado poca atención al papel de esta célula, pero un leve incremento en su porcentaje ha sido reportado. El eosinofilo contiene gránulos de proteína catiónica eosinofílica (ECP) y proteína básica mayor (MBP), ambas son proteínas tóxicas que contribuyen al daño en la inflamación.⁶² Existe una elevación sérica de ECP, sugestivo de la activación de los eosinofilos, estos niveles pueden ser hasta cuatro veces más que en personas sanas, se cree pueden ser un reflejo de la afectación a la piel y la infiltración a otros órganos,⁶² sin embargo, el incremento en la concentración circulante de ECP, no parece estar unida a la actividad inflamatoria, los niveles elevados de esta proteína no está en relación con la duración de la enfermedad.⁶²

In vitro el extracto de eosinofilos induce proliferación de fibroblastos.⁶² El mecanismo atrás de la activación y acumulación local de eosinofilos en la esclerodermia es desconocido, pero puede estar emparentado con los linfocitos T y otros componentes de la inmunidad mediada por células. La liberación de factores endógenos como interleucina-5 (IL-5), puede aumentar los efectos y propiedades de los eosinofilos así como ampliar su respuesta proliferativa.⁶²

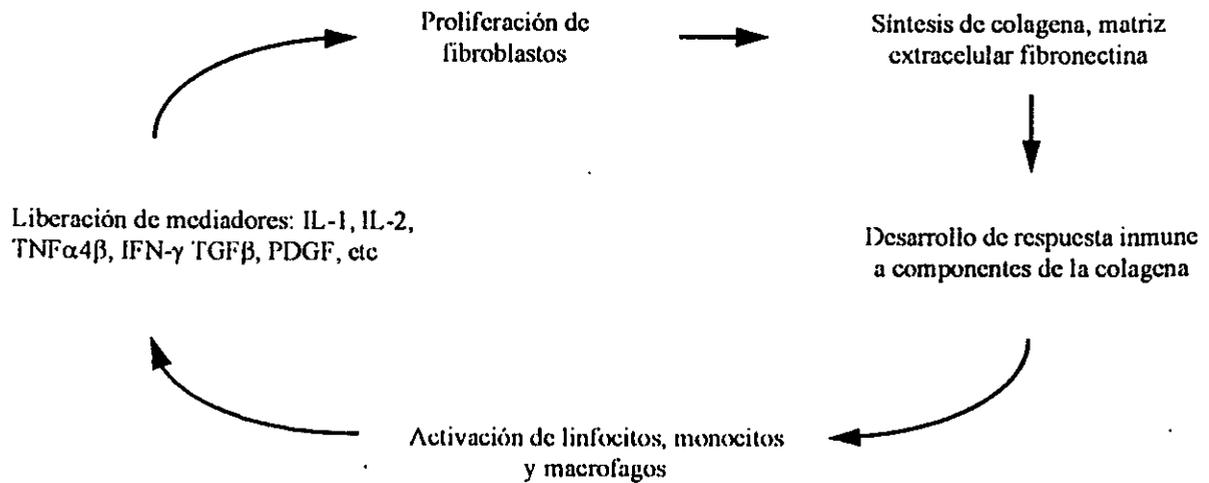
- Células endoteliales → ya se ha mencionado un poco de ellas anteriormente, es de interés mencionar en esta sección que las células endoteliales (EC) participan en la respuesta inmune, ya que tienen la capacidad de expresar numerosas

funciones. Como los macrófagos y monocitos, pueden presentar Ag del MHC clase II, por medio del factor derivado de células T, ⁶³ participación en la migración de monocitos, secretan IL-1 (la que inhibe el crecimiento endotelial y presenta efecto autocrino en la síntesis de factor VIII), promueve la unión de linfocitos B y T al endotelio, en asociación con el IFN- γ estimula la liberación de iones superóxido ^{9,54} (ver factores citotóxicos). Las EC son sumamente activas, pudiendo sintetizar múltiples factores (estimulante de colonia de macrófagos, cofactor tisular procoagulante, activador del inhibidor del plasminógeno, activador plaquetario, etc.), así como prostaglandinas y la interleucina-6 (IL-6). ⁵⁴

- Fibroblastos y Colágena → si bien estos componentes de la esclerosis serán revisados posteriormente, analicemos un poco su función en el complejo de la respuesta inmune.

El fibroblasto es una de las células que es fuertemente regulada por los linfocitos T, las citocinas y linfocinas, al ser activado se torna fuertemente activo, sintetizando factores quimiotácticos, colágena principalmente I, III y IV), glucosaminglicanos, fibronectina, colagenasa, inhibidor tisular del metaloproteínas (TIMP), prostaglandinas, moléculas de superficie que puedan activar al linfocito (I^{a+}) algunas enzimas y ocasionar proliferación. ⁵⁴ Todas estas funciones ayudarán a establecer fibrosis y en unión a las funciones del resto de las células perpetuará el proceso.

Fig. 9: EFECTOS PERPETUANTES DE LA FIBROSIS



También es montada una respuesta humoral como ya se mencionó, y no solo a componentes celulares sino también al tejido conectivo. La reacción inmune a colágena tipo I y IV ha sido detectada en ambos, suero y linfocitos, ^{15,39,54} la respuesta humoral, se ve representada principalmente por la elevación de Ac del tipo IgG a colágena tipo IV en suero. ⁶⁹

Como hemos visto hasta aquí, ningún mecanismo actúa en forma aislada, se unen y se potencian en su función o bien se antagonizan o inhiben. (Fig. 10,11).

Abreviaturas Figuras 10

Ag:	Antígeno
CD8:	Linfocitos Citotóxicos/Supresores
CD4:	Linfocitos Cooperadores
NK:	Células Asesinas Naturales
K:	Células Asesinas
IFN:	Interferón
HLA:	Anticuerpo Linfocitario Humano
Ac	Anticuerpo
TCR	Receptor de Células T
TNF:	Factor de Necrosis Tuomoral
IL:	Interleucina
EC:	Células Endoteliales
ECM:	Matriz Extracelular
ACN:	Moléculas de Adhesión Celular
+	Activación

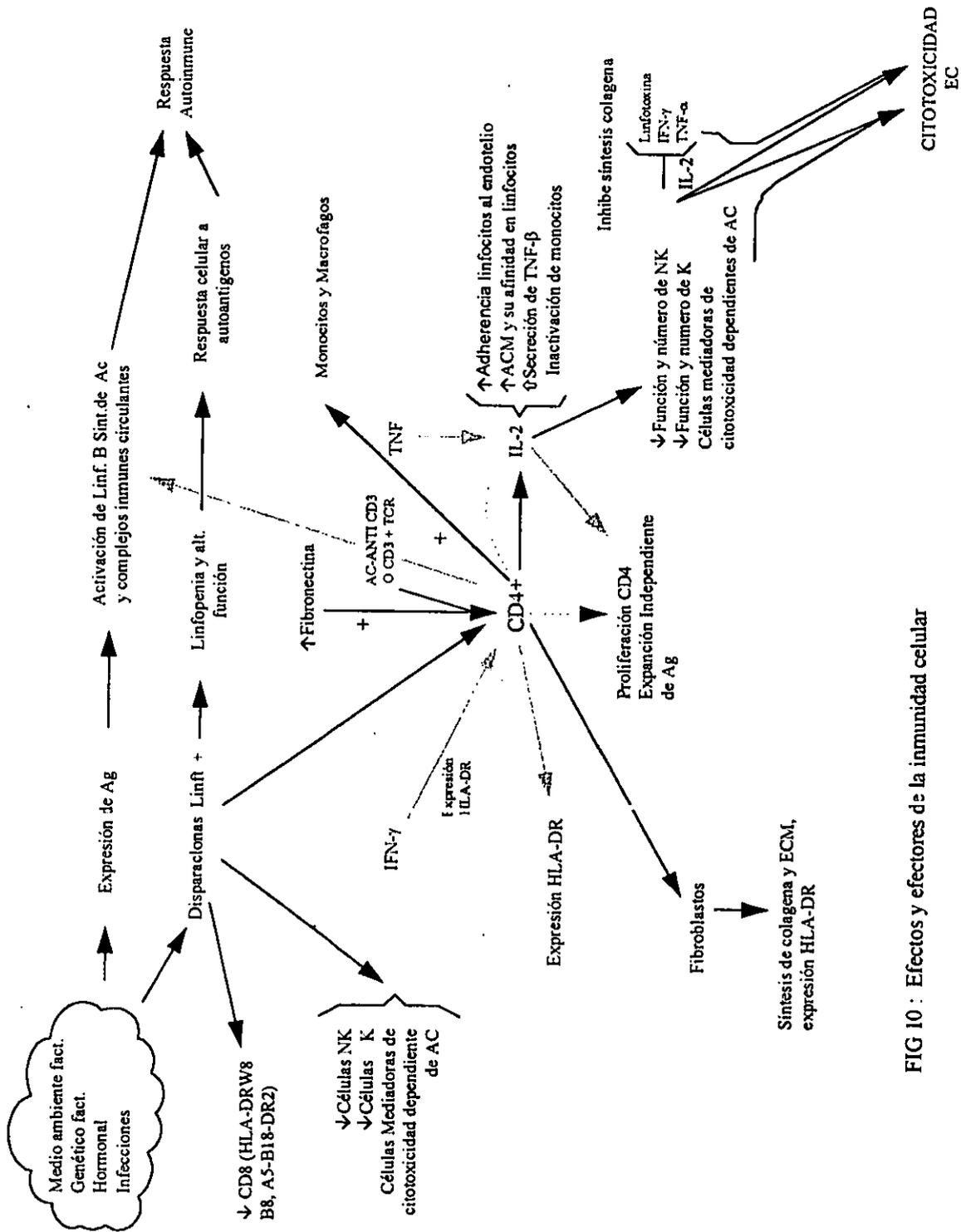


FIG 10 : Efectos y efectores de la inmunidad celular

Abreviaturas Figuras 11

Ag:	Antígeno
PG:	Prostaglandina
ECP:	Proteína Catiónica Eosinofílica
NK:	Células Asesinas Naturales
K:	Células Asesinas
IFN:	Interferón
TNF:	Factor de Necrosis Tuomoral
IL:	Interleucina
EC:	Células Endoteliales
TGF:	Factor de Transformación de Crecimiento
PDGF:	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
MBP:	Proteína Básica Mayor
+	Activación

6. INTERACCIONES FIBROBLASTO-MATRIZ EXTRACELULAR.

Ya que la más prominente manifestación bioquímica de lesiones fibróticas, es la anormal acumulación de colágenas, es de importancia recordar algunos datos sobre ésta y su síntesis.

La matriz extracelular (ECM) es un complejo agregado de proteínas, las colágenas y las no colágenas, las cuales se encuentran en un dinámico equilibrio,⁷³ la colágena es la principal proteína de la dermis y constituye el 70% del peso seco, es responsable de la fuerza tensil en la piel^{37,74}. En observación con microscopio electrónico la colágena se ve como "bultos" de fibras regularmente orientadas, integradas por fibrillas y microfibrillas, estas últimas alineadas de manera paralela a las fibrillas, resultando en un patrón de estriación cruzada, la más prominente estriación se repite, aparentemente, cada 70nm.³⁷

La colágena se caracteriza por tres cadenas polipeptídicas llamadas, cadenas α las que se integran de glicina, prolina e hidroxiprolina (Gly-Pro-Hyp) triplete de aminoácidos que se repite, y puede variar en el contenido de cada uno de sus integrantes, modificando su fuerza tensil y diferenciando a cada tipo de colágena.^{37,73,74} Las cadenas α se enrollan y pliegan entre sí, dándole a la molécula la conformación de triple hélice y confiriendo rigidez, alcanza una dimensión aproximada de 1.5 X 300 nm.³⁷

Se ha demostrado ampliamente, que diferentes códigos genéticos, determinan la secuencia de aminoácidos, dando una estructura y actividad biológica a la proteína; hasta el momento se han encontrado 25 diferentes genes, que codifican para las subunidades polipeptídicas de los 16 tipos de colágena.^{37,73,74}

Los tipos de colágena, han sido separados sobre la base de sus propiedades fisicoquímicas y se les ha asignado un número romano progresivo,³⁷ en esta ocasión se mencionarán los tipos de colágena que se ven afectados en la esclerodermia.

Colágena tipo I: es la molécula clásica, consiste en tres cadenas y tiene la característica conformación de triple hélice, se encuentra en el hueso, tendón y piel,

proporciona el 80% de la colágena en la dermis, se integra por dos cadenas α_1 (I) y una α_2 (I), aunque se pueden ver fibras integradas por tres cadenas α_1 (Y) pero estas son escasas ³⁷

Colágena tipo III: inicialmente llamada colágena fetal (por encontrarse en altas concentraciones en esta etapa), predomina en intestino y tejido conectivo vascular, representa el 10% del total de la colágena cutánea ^{37,73}

La colágena III y la I son las principales responsables de la fuerza tensil de la piel ³⁷, el radio de colágena I: III en el adulto es 5-6: 1, la colágena tipo III se localiza, principalmente, en la porción papilar de dermis, se encuentra integrada por tres cadenas idénticas, α_1 (III), difiere de la tipo I por su alto contenido en hidroxiprolina y glicina, así como la presencia de cisteína. ^{37,73}

Colágena tipo IV: se ubica principalmente en la membrana basal, dentro de la lámina densa, difiere de las anteriores, en que la conformación de triple hélice es interrumpida por varios segmentos que no muestran la conformación habitual, su rasgo principal es de proporcionar flexibilidad; interactúa con otros componentes no colágena de la membrana basal, tales como la laminin, nidogin, heparan sulfato, proteoglicanos, además los queratinocitos se unen a ella preferentemente. ⁷³

BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA:

La colágena inicialmente es sintetizada como una molécula larga, (un precursor) y después de una serie de eventos es transformada en colágena, la síntesis de fibras de colágena puede considerarse, ocurre en dos etapas:

I. Etapa intracelular → donde se ensambla y secreta la procolágena e incluye:

- Síntesis de hidroxiprolina e hidroxilisina.
- Glucosilación
- Asociación de cadenas y formación de la triple hélice
- Secreción de procolágena

II. Etapa extracelular → es donde la procolágena se convierte en colágena madura y por consiguiente estable.

- Conversión de procolágena en colágena
- formación de fibras y entrecruzamiento

I. Etapa Intracelular:

Todo el proceso se inicia con la síntesis de hidroxiprolina e hidroxilisina , ambos aminoácidos no se encuentran codificados por algún gen, por lo que no existiría RNAm para su síntesis, éstas se sintetizan a partir de la hidroxilación de residuos de prolina y lisina. Los dos aminoácidos se encuentran en grandes cantidades en la molécula de colágena, son las responsables del plegamiento y entrecruzamiento de las cadenas α , tan característico de la molécula.^{37,74}

La hidroxilación se lleva a cabo por dos enzimas, en el caso de los residuos prolil (prolil-4-hidroxilasa y prolil-3-hidroxilasa) y una para residuos lisil (lisil hidroxilasa), este grupo de enzimas requieren de oxígeno, hierro ferroso, ---cetoglutarato y ácido ascórbico como cofactores (fig. 12)

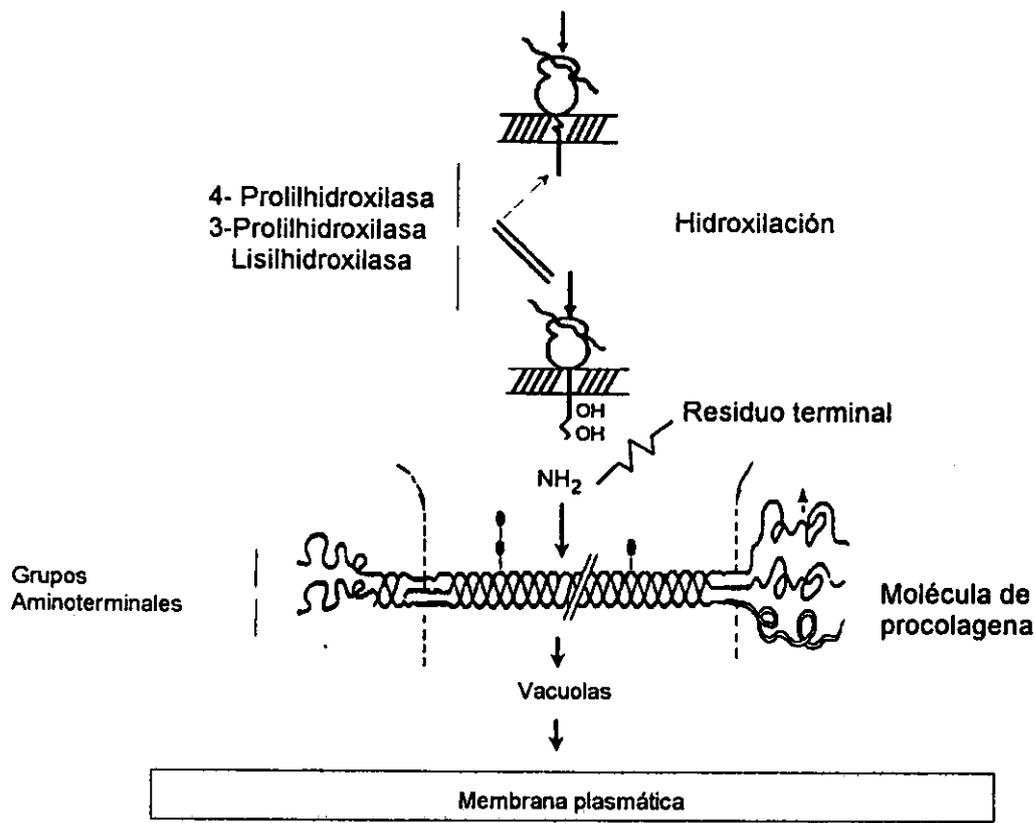


Figura 12. Síntesis de cadenas de procolágena (etapa intracelular).

Las enzimas se localizan sobre los ribosomas, donde se realiza la hidroxilación, se va formando una larga cadena polipeptídica, las cadenas pro- α , estas cuentan con un grupo amino terminal, que funciona como una secuencia líder en la molécula, es rica en aminoácidos hidrofóbicos y probablemente sirve como signo de unión a los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER) la hidroxilación se realiza aquí preferentemente y es terminada antes de abandonar la cisterna del RER ³⁷ (fig. 13)

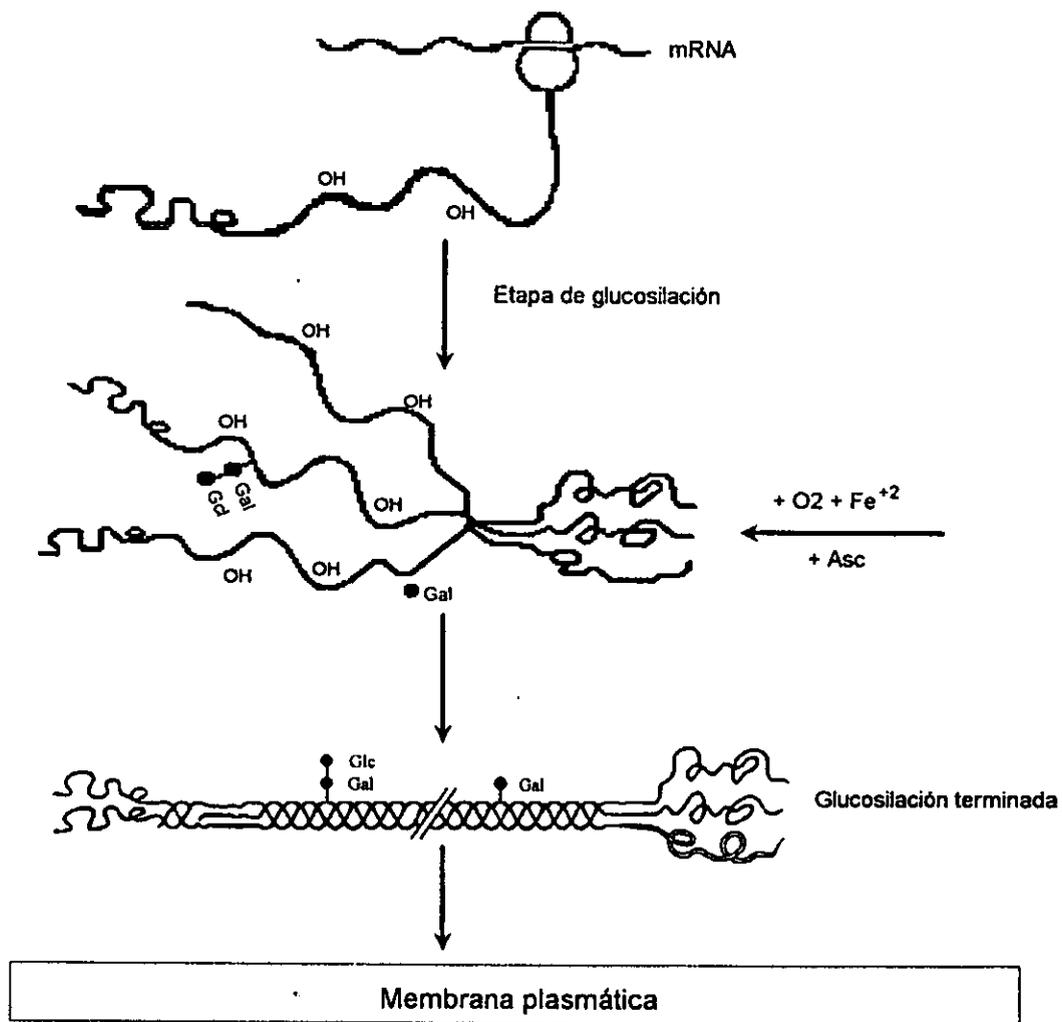


Figura 13. Etapa de glucosilación de la precolagena (etapa intracelular).

Conforme se integran los residuos de hidroxilisina, se les van incorporando residuos galactosil o glucosil-galactosil dentro de la molécula, ambos azúcares son unidos a los residuos hidroxil de la hidroxilisina con la ayuda de la galactosil transferasa y colágeno glucosil transferasa, enzimas que requieren UDP como fuente de carbohidratos y magnesio como cofactor, la glucosilación termina al

formarse la triple hélice, evento que ocurre antes de abandonar la cisterna del RER ^{37,74} (fig. 14)

Se presume que la porción peptídica de las cadenas pro- α , que no forma parte de la molécula de colágena, asume una forma globular y que es ésta la que dirige el ensamble de las demás cadenas pro- α , la asociación de las extensiones carboxilo terminales, facilita el plegamiento de la molécula dentro de la triple hélice, dando origen al punto de partida para que se pliegue, se forman enlaces disulfuro entre las cadenas, los que ayudan a su conformación definitiva ^{37,74}

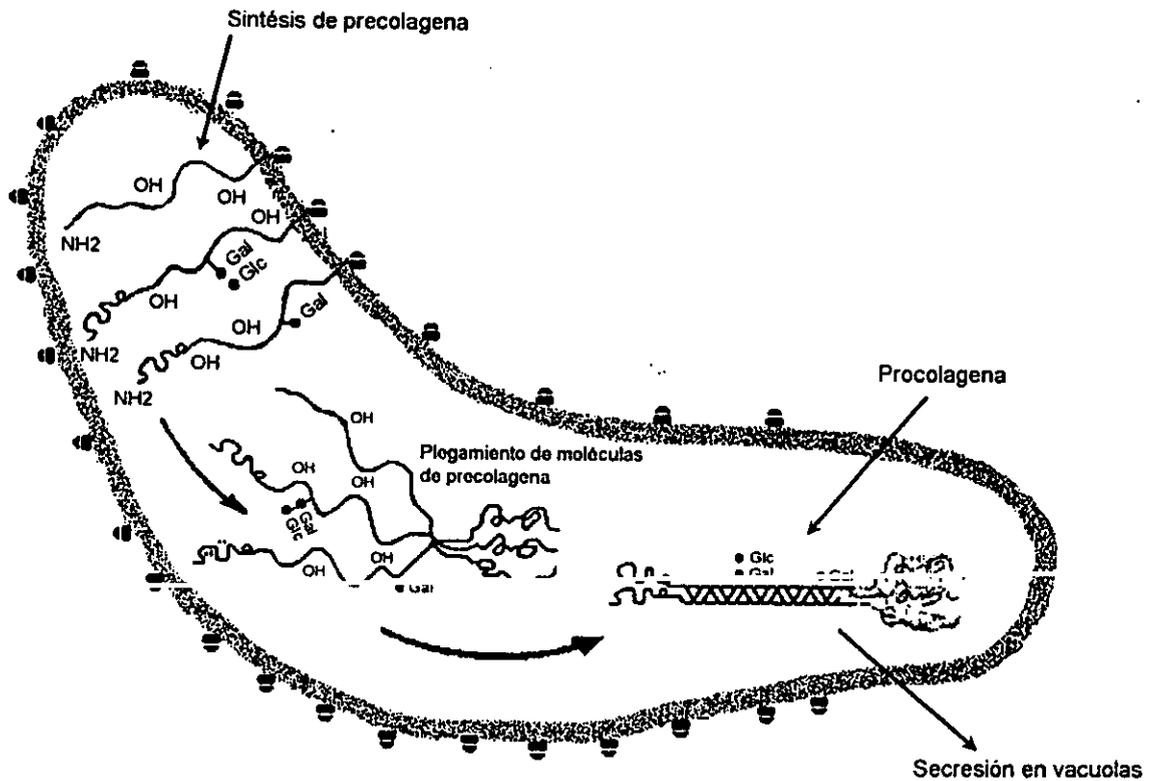


Figura 14. Síntesis de procolagena dentro del reticulo endoplásmico rugoso (etapa intracelular).

Una vez completado el proceso en los ribosomas del RER las cadenas son transportadas al aparato del Golgi o al retículo endoplasmático liso, donde son secretados por medio de vacuolas. Todos los transportes intracelulares se llevan a cabo con la ayuda de microtúbulos, sin estas "guías" el proceso no puede ser completado ^{37, 74}

II. Etapa extracelular

La colágena llega al espacio extracelular, en forma de procolágena, es aquí donde por una reacción de proteólisis se transforma a la procolágena en colágena.

La formación de una molécula de colágena estable, es llevada a cabo por dos enzimas, la N-proteínasa de procolágena y la C-proteínasa de procolágena, las cuales remueven los grupos amino y carboxi terminales, ambas enzimas son inhibidas por quelación de metales, ya que requieren cationes divalentes como calcio y hierro ^{37,74}

Cuando los grupos terminales son removidos, las moléculas de colágena se alinean para formar fibras, se realizan uniones covalentes entre ellas y se pliegan ³⁷ (fig. 15)

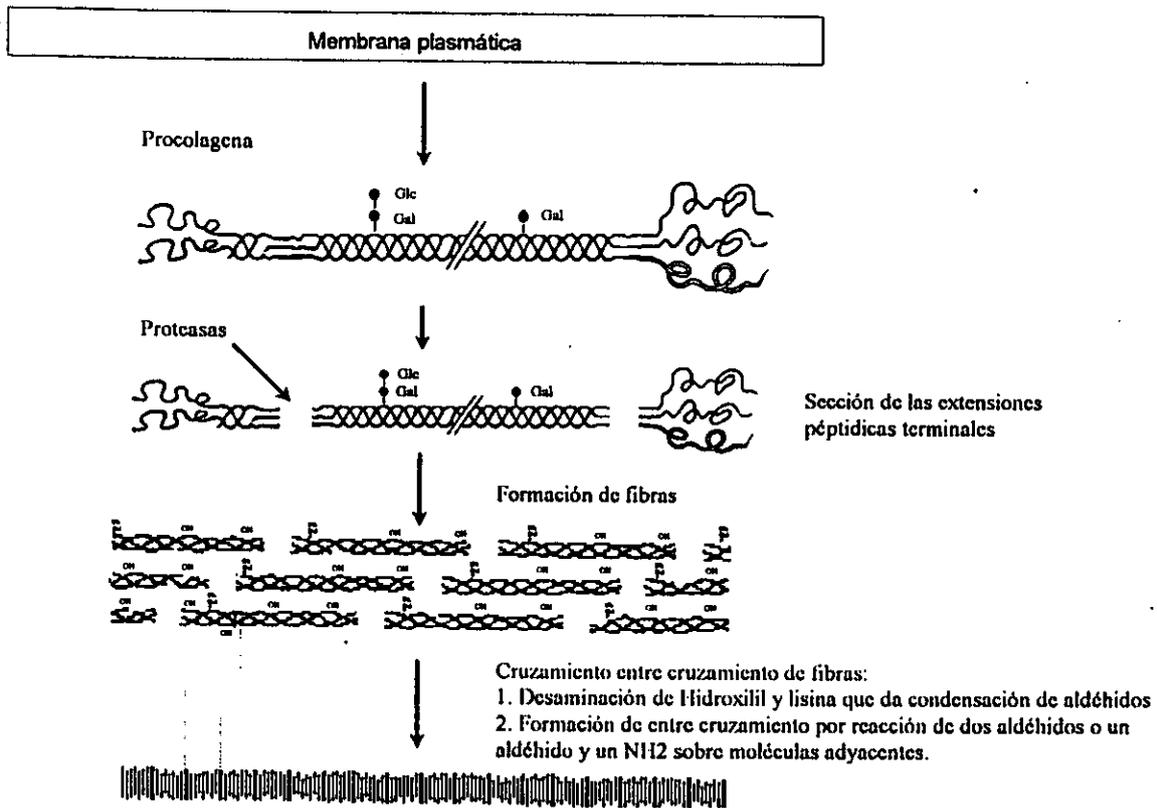


Figura 15. Formación de fibras de colagena (etapa extracelular).

Estas fibras inmaduras no tienen la suficiente fuerza tensil, por lo que requiere de uniones covalentes y entrecruzamiento para ser maduras, este procedimiento se inicia con una desaminación oxidativa del grupo amino ϵ en algunos grupos lisil e hidroxil, lo que ocasiona aldehdos reactivos, estos forman dos tipos de entrecruzamineto, uno intramolecular (condensación aldol de dos aldehdos) y otro de aldehdos derivados de lisina, hidroxilisina o hidroxilisina glucosilada y un grupo ϵ de una lisina, hidroxilisina o hidroxilisina glucosilada, las bases Schiff sintetizadas de este modo son el origen de los mayores enlaces intermoleculares.⁷⁴

CONTROL DE FIBROSIS EN LA ESCLERODERMIA

Varios mecanismos han sido propuestos como los responsables de la fibrosis en la esclerodermia, entre estos tenemos alteraciones vasculares (daño endotelial), aumento en la respuesta inmune y disturbios directamente en la síntesis del tejido conectivo. Estos tres sistemas están directamente relacionados, existiendo interacción funcional y morfológica, esto determina la extensión y localización de la respuesta fibrotica.⁷⁵

En esta enfermedad existe una anormal acumulación de colágena (principalmente tipo I y III) y otros componentes de la matriz extracelular (ECM), varios mecanismos interfieren:^{75,78}

- Reclutamiento y proliferación de fibroblastos.
- Estimulación de la síntesis de colágena y otros componentes de la ECM
- Disminución en la secreción de colagenasa y otras proteínas extracelulares
- Incremento en la secreción de inhibidores para proteasas

1) Reclutamiento y proliferación de fibroblastos:

Ha sido sugerido que mediadores liberados por monocitos, linfocitos y células endoteliales (principalmente), juegan un papel crítico en la iniciación del proceso^{75,76} (fig. 16)

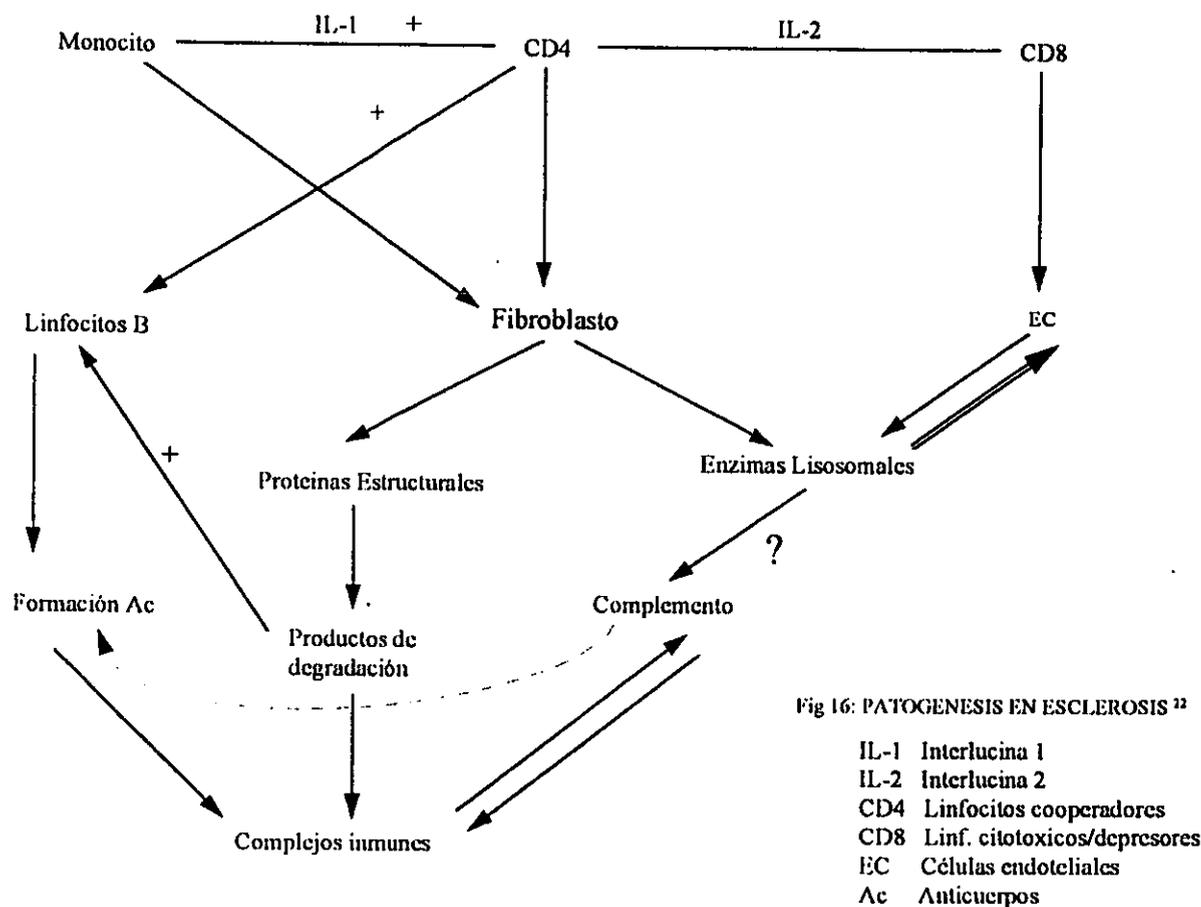


Figura 16. Patogénesis en esclerosis

En 1971 Roy ⁷⁵ y Col demostraron que no todos los fibroblastos obtenidos de piel con esclerodermia, respondían de igual manera a los factores estimulantes, que los fibroblastos con mayor función se encontraban en las capas profundas de la dermis reticular ^{15,75} preferentemente perivasculares ¹⁵, estas clonas de fibroblastos responden más específicamente a la estimulación de los diversos elementos presentes en el suero y microambiente ^{5,54,75,79} (fig. 16).

Uitto y Col ⁷⁷ estiman que su función se encuentra de 5-8 veces más elevada que en fibroblastos normales. La acumulación de estas células puede ser el resultado de factores quimiotácticos como:

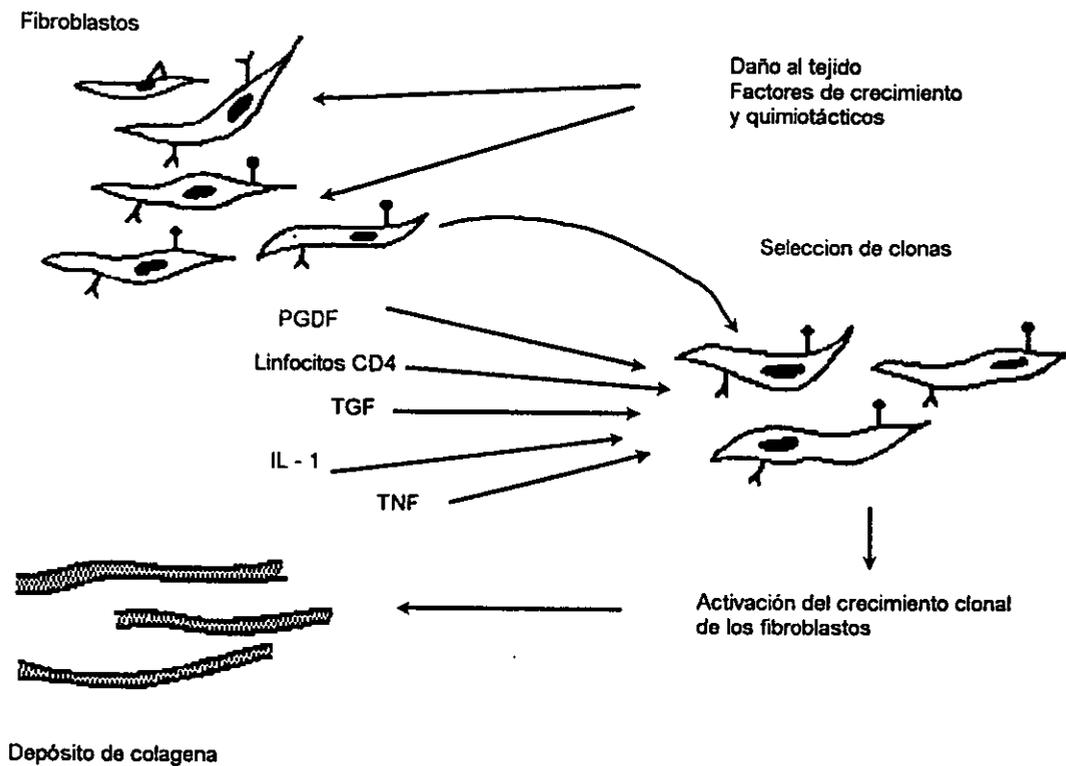


Figura 17. Teoría de selección clonal en la esclerodermia.¹⁵

TGDF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
 TGF: Factor de transformación de crecimiento
 IL-1: Interleucina 1
 TNF: Factor de necrosis tumoral

- Fibronectina → la cual puede incrementar su quimiotaxis en razón del número de integrinas (subgrupo β_1) que presenta en su superficie, ya que esto facilita su unión al fibroblasto.^{15,50}
- Colágena y sus fragmentos → in vitro se han visto múltiples alteraciones en la síntesis de colágena, existen cambios importantes en los residuos de lisina, lo que modifica su función, la postraslación no es efectiva y la presencia de residuos de hidrolisina alteran la regulación y organización de la macromolécula de colágena.^{79,80} Todas estas alteraciones dan por resultado un aumento en la síntesis de procolágena como respuesta al metabolismo alterado y sus productos no son estables en el espacio extracelular, lo que

causa incremento en las secuencias cortas de colágena, las cuales tienen efecto quimiotáctico sobre los fibroblastos.³⁴

- Linfocitos T tienen un papel muy importante, tanto las células activadas como las de reposo presentan una afinidad mayor, por este subtipo de fibroblastos⁵⁵, esto sugiere un aumento en los ligandos ICAM1 / LFA1 y LFA3 / LFA2,^{54,55} este incremento en la interacción es recíproca ya que el fibroblasto será estimulado y con ello activará a más linfocitos T y estos a su vez incrementarán su expresión fenotípica y síntesis de linfocinas.^{39,54,76}

Las citosinas pueden causar activación del programa genético, resultando en cambios en la expresión de genes que disparen el fenotipo fibrótico del fibroblasto. Los cambios en la expresión genética incluye:^{20,78} a) expresión de genes para la colágena tipo I y III y b) genes para componentes de la ECM⁷⁸ (fig. 18)

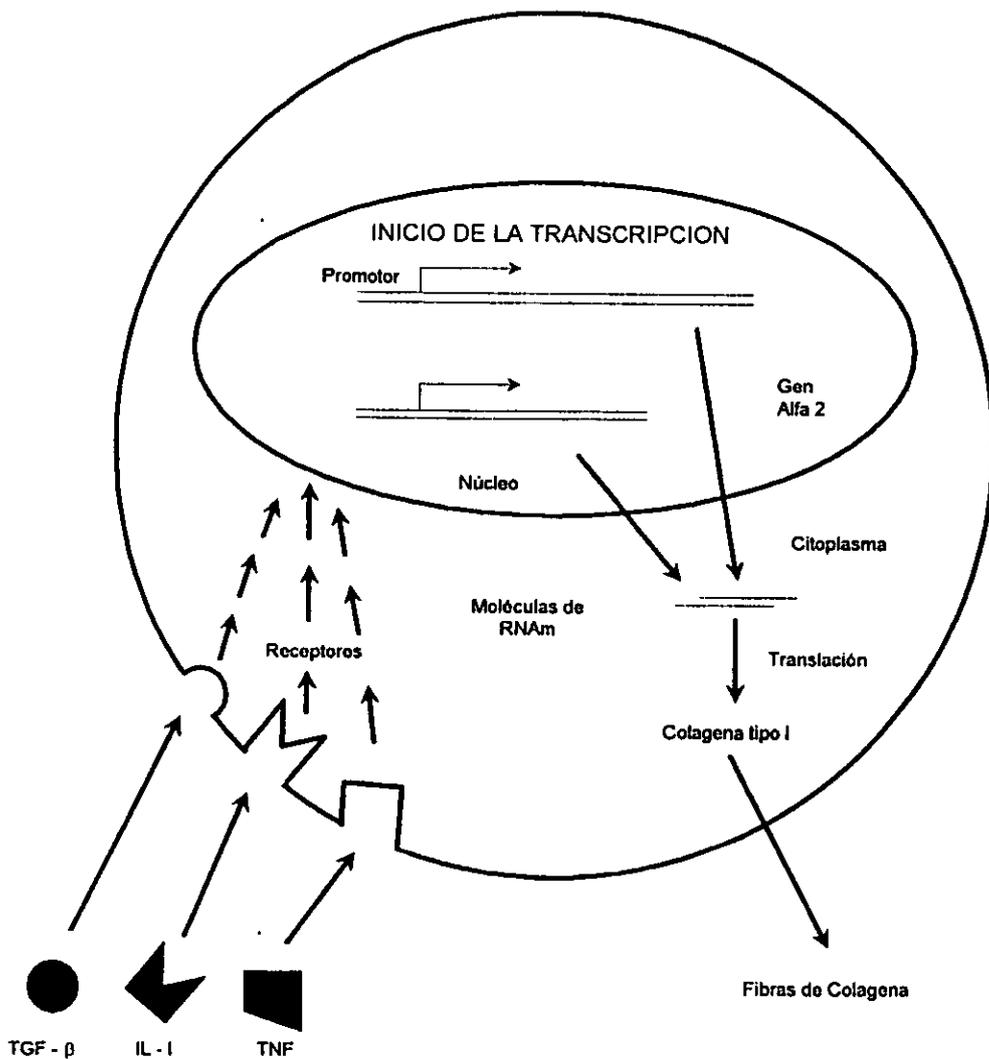


Figura 18. Vías de probable control en la síntesis de colagena.

Los fibroblastos de pacientes con esclerodermia aumentan su síntesis de RNAm. Las cadenas α de las colágenas I y III son normales en cantidad, características y relación entre ambas, lo que habla de una anomalía coordinada de la regulación en la expresión de los tres diferentes genes en esta enfermedad.⁷⁸

-
- PDGF, PG y EGF → actúan directamente sobre la mitosis, crecimiento y función del fibroblasto y las primeras tienen un efecto autocrino sobre el fibroblasto
 - El sistema del complemento → que si bien no se activa francamente, puede expresar la fracción C5q que tiene poder quimiotáctico para el fibroblasto¹⁵

2) Estimulación de la síntesis de colágena y matriz extracelular:

Ambos componentes son el principal producto del metabolismo de los fibroblastos, por lo que todos los factores que afectan a estos, indirectamente alterarán las cantidades de colágena y componentes de la matriz extracelular (ECM).

Como ya vimos los linfocitos ocasionan la activación de los genes que sintetizan a la colágena I y III, estudios recientes de regulación de la transcripción de la colágena reportan, modificación en sitios específicos, (mutagénesis), que se han identificado, aumenta los elementos promotores, si a estos se unen al factor nuclear-1 (activador de la transcripción), se aumenta la expresión del RNAm de colágena,^{38,75} el cual no solo se incrementa en cantidad sino también su vida media.⁸¹ (Figura 18.)

Se ha reportado que los sobrenadantes de linfocitos y monocitos (ricos en citosinas) regulan la síntesis de colágena en cultivos de fibroblastos, aumentan su producción la IL-1, TGF (β_1 y β_2) y la disminuyen el IFN γ y TNF α ⁷⁵

Dentro de los dos promotores de la síntesis de colágena, el más activo es el TGF tanto el β_1 como el β_2 , puede aumentar la síntesis de colágena hasta en 10 veces, activa la vía del factor nuclear-1, induce la síntesis de PDGF (potente quimiotáctico y mitótico del fibroblasto).^{20,38,75,76}

* PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas, PG: prostaglandinas, EGP: factor de crecimiento endotelial, IL: interleucina, IFN: interferon, TNF: factor de necrosis tumoral

El INF- γ y TNF α disminuyen la síntesis de colágena y al igual que los promotores de ésta, actúan a nivel de expresión genética aumentando o disminuyendo la cantidad de RNAm. La unión de INF γ y el TNF- α pueden sinergizarse para inhibir al fibroblasto^{20,75}

No se ha encontrado alteración en el ratio de colágena I : III solo en la síntesis que se ve incrementada.^{77,80,81}

Pectonen y otros investigadores reportan un incremento en la cantidad y actividad de enzimas como la prolil y lisis hidroxilasa, enzimas clave en la síntesis de colágena.^{15,22,75,77} Bucking Ham, Krieg postulan que existe un desarreglo en la inhibición de la síntesis de colágena a partir de un déficit de polipéptido N-terminal, (que actuaría como supresor de esta síntesis), posiblemente un descenso en su concentración o que opere incorrectamente.²² (fig. 19)

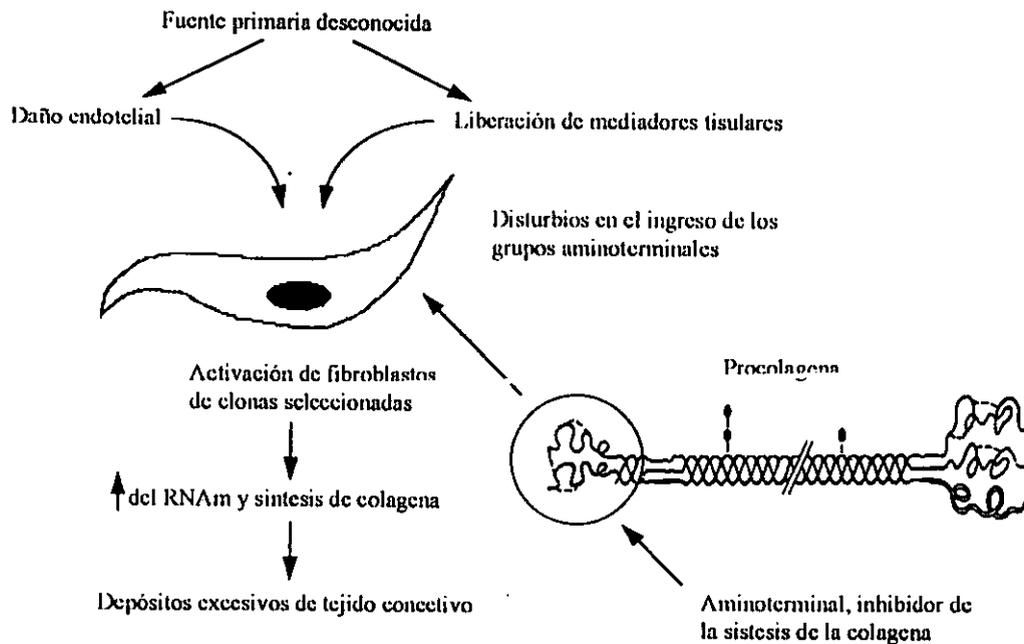


Figura 19. Control de la retroalimentación negativa entre los grupos aminoterminales de la procología y la síntesis de colágena.¹⁵

Muchos de los constituyentes de la ECM son largas glucoproteínas, que proporcionan signos celulares de quimiotaxis y reorganización con el citoesqueleto. Contiene fibronectina, colágena, vitronectina, fibrinógeno factor VIII (Von Willenbrand), laminina, trombospodin y libera PDGF, FGF* y TGFβ³⁸.

(Algunos de estos componentes pueden tener propiedades de activación y crecimiento para algunas células).⁷⁵

La colágena I, II y III (y sus productos de degradación), fibronectina, trombospodin y la laminina tienen la propiedad para estimular la mitosis y proliferación de fibroblastos, sus productos peptídicos favorecen la adhesión y proliferación, son quimiotácticos, y el TGF a su vez exalta la formación del ECM⁷⁶.

Depósitos de mucina fueron vistos en la dermis reticular profunda o grasa interlobulillar septal, solo se vio en etapas tempranas y los depósitos fueron principalmente de dermatan sulfato y ácido hialurónico, sobre todo en áreas de hialinización

3) Disminución en la secreción de colagenasa y otras proteínas extracelulares:

Poco se ha logrado establecer al respecto, los reportes son escasos, la síntesis de colagenasa y su degradación es normal, mientras que la actividad de las proteínasas responsables del clivaje de la N ó C terminal se encuentra alterada, por lo que no es posiblemente una unión adecuada.^{15,78}

4) Incremento en la actividad de inhibidores para proteasa:

Al respecto no se encontró un solo reporte en el que se mencione alguna sustancia con esta capacidad, pero es una posibilidad que no hay que eliminar.

^{75,78}

* Factor de crecimiento de fibroblastos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

ESCLERODERMIA LOCALIZADA O FORMA MORFEA:

Sinonimia: Esclerodermia Parcial.
Esclerodermia Verum.
Esclerodermia Circunscrita.
Esclerodermia Tipo Morfea.
Esclerodermia Localizada.

Definición: Es el tipo de esclerodermia confinado "exclusivamente" a piel y tejido celular subcutáneo, de evolución "benigna" con alta morbilidad y nula mortalidad.^{3,21,23,26}

La esclerodermia por lo general pasa por tres fases, hasta llegar a la esclerosis, es en las formas localizadas en las que se pueden percibir más claramente:^{7,15,20,23,30}

- 1) Fase Edematosa.- Frecuentemente se presenta como una zona de consistencia dura, como si la piel estuviera "hinchada". Puede estar presente o no y habitualmente es leve
- 2) Fase Induración.- Se caracteriza por la dureza de la piel y un borde violáceo en la lesión, es la etapa más evidente y con más complicaciones, ocasionando la consulta del paciente.
- 3) Fase Atrófica.- Aquí la piel se torna sumamente delgada permite la observación de vasos y lechos vasculares, es la etapa final y puede existir cierto grado de reblandecimiento, con cambios de pigmentación (Hipo o Hiperchromia) periféricos a la lesión, la piel puede ser plegada.

MORFEA EN PLACAS:

Es definida como una o más placas esclerosas circunscritas, de color marfil con un halo violáceo que se acompaña de grados variables de Hipo o Hiperpigmentación periféricos y atrofia en su superficie.^{3,21,23,24,26}

Las lesiones tipo placa son frecuentemente múltiples, uni o bilaterales, de distribución asimétrica³, cuyo orden de presentación es: Tórax, (Adyacente a la mama), tronco (incluyendo cuello), extremidades inferiores, extremidades superiores, cara y genitales, son raras las localizaciones axilares, en glándula mamaria, región umbilical o perianal.³

Las lesiones pueden ser nodulares, presentar ampollas o ulceración.^{3,84}

Síntomas: Artralgias (44%), el dolor en varios casos en unilateral y se localiza en la extremidad afectada, puede existir el fenómeno Raynaud homolateral y procede a la artritis.^{3,23} Otros síntomas menos comunes son la neurosis, inestabilidad emocional, estados de ansiedad y tensión, dolor abdominal intermitente y recurrente (que se ha llamado migraña abdominal), convulsiones, neuralgias, migraña e irregularidad menstrual.^{3,23}

Algunos factores se han mencionado como precipitantes del proceso, entre ellos se mencionan primeramente traumatismos^{23,24}, seguida por infecciones (sobre todo por *Borrelia burgdorferi*)²⁴ infecciones del tipo de la varicela pueden preceder o presentarse al inicio de la morfea. También puede presentarse por cambios hormonales (menopausia; menarca o embarazo)^{3,23}. Su evolución generalmente es lenta e insidiosa y las placas pueden encontrarse en diferentes fases de evolución, pero en ocasiones se presenta en forma rápida.³

MORFEA EN BANDA:

La lesión de esclerosis en estos casos tiene como característica su forma lineal, su involucro habitualmente es más allá del tejido celular subcutáneo, pudiendo afectar hasta hueso con fijación de la piel a estructuras adyacentes,

presenta Hipo o Hiperpigmentación periférica con atrofia importante de toda la superficie involucrada ^{23,24}

La esclerodermia en banda se presenta en el 94% de los casos unilateral y solo el 6% bilateral, es muy común la presencia de placas de morfea que coexisten al mismo tiempo, pero siempre predomina un tipo, si bien la lesión en banda puede ser limitada, hay casos en los que puede involucrar una extremidad por completo (monomelica). La topografía más frecuente en orden de frecuencia es : extremidades pélvicas, extremidades torácicas, región frontal (golpe sable), cara anterior de tórax. ^{3,23}

El síndrome de Parry-Romberg o Hemiatrofia Facial, ha sido considerada como una variante del golpe en sable, se caracteriza por Hiperpigmentación seguida de la atrofia de la dermis, tejido celular subcutáneo, músculo y algunas veces hasta hueso. ³⁷ Tiene evolución lenta y progresiva, la piel se torna delgada, arrugada y bastante morena, el pelo puede tornarse blanco y sin grasa, las glándulas sebáceas están atróficas; y como su distribución es por metameras, se cree puede tratarse de una lipodistrofia ocasionada por desorden de algún factor trófico neural. ⁸⁵

MORFEA GENERALIZADA:

Esta variante presenta placas múltiples, bien circunscritas, de color marfil con un halo violáceo, lesiones que dejan atrofia con Hipo o Hiperpigmentación. ^{3,21,30}

Su diferencia con las variantes anteriores es su gran extensión, puede llegar a ocupar casi toda la superficie corporal, pero no existe involucro a órganos internos. Se localizan generalmente en la parte superior del tórax, muslos, región lumbosacra, piernas, abdomen, extremidades, cuello y genitales. ³

Su inicio insidioso y lentamente progresivo da una larga evolución de las lesiones, las placas aparecen progresivamente y se ven en diferentes etapas de evolución, algunas evanescentes y otras extremadamente crónicas. ³

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico en primera instancia es clínico, aunque existen algunos estudios que pueden apoyar esta sospecha:

HISTOPATOLOGÍA:

Los cambios demostrados en las biopsias son de significancia diagnóstica, en la etapa temprana el infiltrado puede ser moderado o denso, preferentemente es perivascular, pero lo vemos en el intersticio de la dermis y tejido celular subcutáneo. Este infiltrado se encuentra integrado por linfocitos, histiocitos, eosinofílicos y células plasmáticas, el tejido afectado muestra depósitos de colágena neoformada así como grados variables de tumefacción y edema. Los cambios se propagan del septo dentro de la grasa lobulillar hacia la superficie con sustitución gradual de todo el tejido por colágena inmadura y recién sintetizada.²³

En la etapa tardía desaparece el infiltrado y se aprecia una condensación de la colágena neoformada, la que sustituye al tejido graso y la colágena dérmica normal, esta homogeneización o incremento en la densidad, ocasiona la atrofia de anexos y piel.²³ Los autores que consideran a la morfea como una enfermedad ocasionada por la *Borrelia burgdorferi* argumentan que el infiltrado inflamatorio observado en casos de morfea es idéntico en todo sentido al ocasionado por esta espiroqueta.²⁴

LABORATORIO:

De los subtipos de esclerodermia localizada, es la Morfea en banda (MB) la que con más frecuencia presenta alteraciones inmunológicas, seguida por la Morfea generalizada (MG).

En la MB se han detectado una serie de anticuerpos, entre los que figuran los antinucleares (ANA) en un 54-67% de los casos (Substrato células HEp-2) y el factor reumatoide (FR) en el 41%, generalmente se identifica uno de ellos y solo el 21% puede presentar ambos anticuerpos.^{25,26,86}

Los casos en MG son más variables, demostrando únicamente positividad para los ANA en un 8-54% (dependiendo del substrato utilizado).²⁶

De los anticuerpos Antinucleares, el más encontrado es el Anti-DNA de una sola cadena, (hasta la fecha el de doble cadena ha sido negativo).^{23,87} El Anti-RNP se ha visto en pocos casos y más bien se ha considerado como un heraldo de una enfermedad más severa.²⁵ No existe un patrón específico de los ANA por inmunofluorescencia, variando entre homogéneo, moteado o anular, lo que habla de un blanco heterogeneo.²⁵

Además de la presencia de anticuerpos contra componentes nucleares es posible observar hipergamaglobulinemia a expensas de IgG, IgM e IgA,⁸⁶ células LE disminución de complemento, (en especial la fracción C4)²⁶ y eosinofilia.⁸⁶ De todos ellos es importante vigilar: la disminución de fracción C4 del complemento y el incremento de la eosinofilia que nos hablan de actividad; así mismo la disminución del FR y la eosinofilia nos indicaran mejora y/o respuesta al tratamiento.^{25,26,86}

Es importante tener siempre en mente que la presencia de anticuerpos, de cualquier tipo, implicarán un mayor compromiso del paciente, una variedad de esclerodermia más severa y la posibilidad de virar a una forma sistémica de la enfermedad, por lo que la vigilancia en estos casos debe ser más estrecha. (Fig.17).

ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Las anomalías en la columna vertebral son las más frecuentes (47%), encontrándose sacralización de segmentos lumbares, presencia de sexta vértebra lumbar, escoliosis, xifosis, espina bífida oculta, (esta última sobre todo, si las lesiones de esclerosis son próximas a la columna vertebral).³ Otras enfermedades se han reportado, pero no se ha logrado establecer una relación tan importante como las alteraciones observadas en columna, su presencia parece ser fortuita, entre estas podemos ver a la ictiosis histrix, vitiligo, alopecia areata, distrofia ungueal, hiperpigmentación generalizada, hirsutismo³.

Algunos reportes mencionan que la MB puede coexistir con alguna otra enfermedad del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis reumatoide e incluso esclerodermia sistémica progresiva.^{25,86,88}

CONSECUENCIAS:

Las secuelas son inevitables y en la mayoría irreversibles, entre las más severas tenemos las contracturas articulares, acortamiento de la extremidad involucrada y hemiatrofia facial, alteraciones ocasionadas por la restricción de la piel, la inmovilización, anquilosis, osteoporosis y reabsorción ósea.^{3,26} Existen conjuntamente pigmentación residual (hipo o Hipepigmentación), atrofia cutánea, alopecia, anhidrosis, y severos problemas estéticos, que si bien no son invalidantes físicamente, lo pueden ser psicológica y socialmente.

PRONÓSTICO:

En forma general, los reportes reconocen a la esclerodermia localizada, como una entidad benigna, en el sentido de que no existe afectación a órganos internos y no ocasiona la muerte al enfermo que la padece.^{3,23,24,25} A pesar de esto, algunos investigadores como Bourgeis-Droin, Haim, Shef, Tuffanelli y Dehen han encontrado involucro interno, específicamente en esófago y pulmón. Dehen reporta una serie de 53 casos de muerte, de los cuales el 17% mostró anomalía en uno o ambos órganos.²⁶

En todas las series, solo una pequeña minoría (del 12.5% o menos), tenían sintomatología franca, los cambios observados en esófago y pulmón eran idénticos a los encontrados en la forma sistémica de la enfermedad, pero con menor expresión.²⁶ El involucro orgánico fue más frecuente en pacientes del sexo masculino, con fenómeno de Raynaud, si durante la evolución se incrementaban el número de lesiones así como si presentaban algún tipo de anticuerpos y/o Hipergamaglobulinemia.^{25,26}

Woo y Col observaron que los casos de morfea en banda que presentaban conjuntamente anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, tenían hasta un 40% de posibilidades de desarrollar la forma sistémica de la esclerodermia.²⁵ Burham y Bank vieron que en aquellos pacientes que presentaban MB y un patrón periférico de sus anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia) era muy común la presencia de lupus sistémico.²⁵

Otras asociaciones han sido mencionadas, por ejemplo; altos niveles de IgG y anticuerpos antinucleares, son más frecuentes en los casos con alto riesgo de virar a esclerosis sistémica progresiva.²⁶, altos niveles de Anti-DNA de una sola cadena se asocia con una extensa y prolongada enfermedad o incremento en la presencia de contracturas⁸⁷, estas últimas también han sido muy aparentes en los casos que presentan niveles altos de IgG.⁸⁶

La duración de la enfermedad es muy variable, depende de la variedad, pero se puede decir que en la morfea en placas y en banda existen rangos de actividad que van de tres y medio meses a veinticinco años, con una media de tres a cinco años, para la morfea generalizada la duración de actividad va de los seis meses a los treinta y tres años, con una media de tres a cinco años.³

El paso de esclerodermia localizada a esclerodermia sistémica progresiva, se ha demostrado ocasionalmente según la serie varía del 0.7-5.6%. Los casos de esclerodermia generalizada que llegan a la forma sistémica tienen una menor afectación a órganos internos, por lo que su pronóstico es mejor que el de otros, existen múltiples reportes en los que coexiste una esclerosis sistémica y lesiones de morfea.²⁶

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA:

Sinonimia: Esclerosis sistémica.
 Esclerosis sistémica progresiva.
 Escleroderma.
 Escleroderma sistémica.
 Esclerodermia generalizada progresiva.
 Esclerodermia generalizada y sistémica.

Definición: es la variedad de esclerosis que involucra a todo el tejido conectivo, ocasionando el daño a diversos órganos internos, usualmente de larga evolución, que con el tiempo se torna potencialmente disfuncional y finalmente, ocasionara la muerte del enfermo. ^{5,7,17,20,41.}

La esclerodermia sistémica puede presentarse como una forma circunscrita (acroesclerosis o Barnett tipo I y II) o diseminada (esclerodermia difusa o Barnett tipo III), en cuanto a su involucro cutáneo, pero ambas formas tendrán afectación interna, en mayor o menor grado y por consiguiente diferente evolución y pronóstico.¹⁶

ACROESCLEROSIS:

Sinonimia: Escleroderma localizado.
 Escleroderma cutáneo localizado.

Definición: Endurecimiento de la piel, que se encuentra limitada a las porciones corporales distales, como son cara, cuello y extremidades, habitualmente acompañada de fenómeno de Raynaud, con lento y tardío involucro a órganos internos, de curso lento y buen pronóstico. ^{1,7,15,20}

Acroesclerosis es un término introducido por Scler O'leary y Walaman, para la esclerodermia sistémica con localización involucro cutáneo es la forma más común, presentándose en más del 50% de los casos de esclerodermia. ^{1,15}

La esclerosis se presenta inicialmente en manos y posteriormente progresa a antebrazos, cara cuello, parte superior del tronco, pies y piernas. ²⁰ Las manos dan la impresión de estar "hinchadas" la piel se palpa no elástica, los dedos se ven abotagados y como usualmente no se afectan las puntas dan la impresión de una "salchicha", gradualmente este "edema" va siendo sustituido por endurecimiento atrofía, telangiectasias (principalmente en cara) y ulceraciones que ocurren usualmente, en las porciones distales de los dedos, pueden ocasionar gangrena superficial, con pérdida de tejido y cicatrices en estrella, estas lesiones con frecuencia se acompañan de paroniquia. Las ulceraciones pueden ocurrir en otras salientes óseas como codos, rodillas, cadera, tobillo y su evolución es tórpida, las lesiones son dolorosas y de muy lenta curación. ^{15,20}

La afección en cara da una imagen característica y diagnóstica, ésta es inexpresiva, como una máscara, la nariz se torna afilada, los labios delgados y a su alrededor aparecen pliegues en forma radiada, dando origen a las pseudoregadies y dando el signo de la bolsa de tabaco, la apertura de la boca disminuye (Microstomía) se observa reabsorción del maxilar inferior (Micrognatía) y con frecuencia se ve afectado el frenillo de la lengua. ^{15,20}

La afección a cuello se puede comprobar al obtener el signo de la cuerda, este se logra al pedir al paciente que hiperextienda el cuello, notándose en este momento la gran tensión que existe en la piel, sobretodo a nivel submaxilar, el signo de la cuerda es positivo hasta en el 90% de los casos. ¹

El involucro de los pies es menos frecuente y suele ser similar al visto en las manos. ¹⁵

Comúnmente los pacientes desarrollan telangiectasias, principalmente en cara y tronco, así como alteración en las capilares del lecho ungueal ^{7,15} y calcinosis, esta última ocurre en promedio después de los 2 años, las áreas involucradas son

usualmente pequeñas y se afectan más comúnmente las manos. Estos depósitos pueden llegar a ulcerarse, presentando salida de cristales de Hidroxiapatita,^{13,15,20} existe resorción ósea, ocasionando severa deformidad de las manos, hasta la disolución de las falanges distales.¹⁵

Algunos reportes mencionan a la acroesclerosis como sinónimo de síndrome de CREST, el cual fue descrito por Rowel en 1968 y se integra por calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, disfunción esofágica y telangiectasias.^{1,7,15,22}

Para Barnett la acroesclerosis se conforma por dos cuadros clínicos diferentes que son:

Tipo I- El que se presenta en personas jóvenes con involucro en manos y cuello sin afectar cara, los dedos se ven como hinchados, después de varios meses la piel en las falanges distales se ve tensa y lisa desarrollando placas en la punta de los dedos, franca esclerosis ocurre en la piel restante de los dedos durante varios años. En cuello se aprecia una piel dura al tacto con tensión que se comprueba a la hiperextensión pueden verse venulas dilatadas en cuello y cara, pero la piel de esta última no es dura. Tiene como síntoma temprano la presencia del fenómeno de Raynaud que puede acompañarse de úlceras digitales con ataques de infecciones. Los disturbios viscerales no son muy evidentes y pueden desarrollar disfagia y alteraciones en la motilidad esofágica después de varios años.⁸

Tipo II- Aquí la esclerosis no se confina a los dedos, sino que se extiende a las manos y antebrazos la cara se ve "lisa" y la frente tensa, desarrollan una expresión como de "pajaro", con una nariz afilada y una boca pequeña. El signo de la cuerda es fuertemente positivo y la esclerosis puede extenderse a la región superior del esternón, aunque el tronco habitualmente esta respetado. El dorso de los pies y rodillas pueden estar levemente tensos. Se acompaña del fenómeno de Raynaud, pero más tardío que en el tipo I, son más susceptibles a las úlceras e infecciones, las telangiectasias son comunes y afectan a la cara, palmas, región supraesternal y algunas veces la mucosa oral y la lengua.

Puede ocurrir calcinosis subcutánea, y originar dolor, los depósitos en los dedos puede protruir y permitir la salida de calcio. Eventualmente ocurren disturbios viscerales, afectándose principalmente el tracto digestivo, puede afectarse el corazón y pulmón.

Es el tipo II de Barnett el que conocemos como síndrome de CREST.⁸

Laacroesclerosis se acompaña casi en todos los casos del fenómeno de Raynaud y úlceras en la punta de los dedos, en ocasiones como dato temprano que debe alertarnos en el diagnóstico. En general se considera una variante con lenta evolución,^{7,8} en los primeros 10 años (fase temprana), hay pocos síntomas constitucionales, el involucro de la piel tiene una progresión mínima o nula, en la etapa tardía (más de 10 años), se observa la progresión del daño vascular, manifestándose por abundantes telangiectasias, cicatrices digitales, úlceras y amplia calcinosis. La afectación en órganos internos se hace muy sintomática, la disfunción esofágica y la hipertensión pulmonar suelen ser los rasgos más prominentes.^{5,20}

ESCLERODERMIA DIFUSA:

Sinonimia: Escleroderma cutánea difusa.
Escleroderma generalizado.
Escleroderma sistémico progresivo.
Escleroderma difusa.
Esclerodermia difusa.

Definición: Es una rara condición, caracterizada por esclerosis generalizada, usualmente de distribución central y escaso involucro periférico, habitualmente sin fenómeno de Raynaud, con severo, temprano y progresivo daño a órganos internos de curso rápido y mal pronóstico.^{1,5,7,17,20}

Es esta variante la que por largo tiempo, se ha identificado como la forma sistémica por elección dentro del espectro de la escleroderma.⁸

Dentro de los primeros cinco años (fase temprana) el paciente presenta, fatiga, pérdida de peso y una rápida progresión de la enfermedad en piel.⁵ Aparecen múltiples lesiones, usualmente en cara y extremidades (ocasionalmente en mucosa oral), la fase edematosa del proceso solo se presenta en el 24% de los casos e involucra a estas áreas,²⁰ los cambios de induración y tensión se inician, en forma simétrica^{1,11} e inicialmente darán un patrón deacroesclerosis (62%),²⁰ primero involucra los dedos (hecho que puede ser estable por años), y con el tiempo se inicia una rápida progresión a los antebrazos, parte superior de piernas, tronco y finalmente, toda la piel (en raras ocasiones su inicio es en tronco)^{7,15,22}

La piel se va tornando brillante, rígida y presenta telangiectasias (13.8%) usualmente en zonas atroficas o en etapas tardías, siendo especialmente comunes en el síndrome de Thibierge-Weissenbach,¹⁵ presentan hipo y/o hiperpigmentación, dando la imagen tan característica de "sal y pimienta", que se observa frecuentemente en salientes óseas.^{5,7,15}

Los dedos pueden mostrar pequeñas depresiones, sobre las porciones distales, estas son en estrella, dolorosas y difícilmente sanan, son secundarias a úlceras o traumatismos.^{1,16} Las úlceras no son exclusivas de los dedos, pudiendo verse en codos, rodillas, cara y tobillo.^{16,20}

El 9% de los casos presentan calcinosis cutis asociada o síndrome de Thibierge-Weissenbach, las áreas de calcificación en orden de frecuencia son manos, codos, cadera, tobillos, rodilla, inicialmente afecta a zonas de esclerosis y con el tiempo puede llegar a presentarse calcificaciones en columna y tórax.¹³ Frecuentemente son asintomáticas pero pueden causar inflamación, ulceración e infección secundaria, lo que las tornará dolorosas.^{7,13,20}

El involucro visceral puede ser (en esta etapa) muy severo,¹⁷ el 60% presenta disfunción esofágica, (85% presentarán algún tipo de alteración esofágica en su estudio radiológico), disminuye la función pulmonar, (el 50% se demostrarán cambios radiológicos de fibrosis pulmonar),¹³ y es en este momento que existe un incremento en el riesgo de falla renal, cardíaca, pulmonar, presencia de artritis fibrosa y

tenosinovitis, ^{5,7,16} habitualmente es durante los primeros cinco años , en los que otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoides, miositis, fenómeno de Raynaud) pueden hacerse patentes. ⁷

En la etapa tardía (después de cinco años) los síntomas constitucionales tienden usualmente a desaparecer, las lesiones de la piel se estabilizan, presentan atrofia y la tensión que existía tiende a mejorar, se incrementa la deformidad por contracturas y la atrofia muscular (por compresión de la piel sobre tejidos adyacentes). Hay progresión de la enfermedad visceral, aunque con menor velocidad y menor riesgo de involucro de otros órganos. ⁵

MANIFESTACIONES VISCERALES

Prácticamente todos los órganos se ven afectados, pero en grado variable, en algunos sistemas es difícil establecer el grado de afectación por requerir técnicas muy sofisticadas o que no están al alcance del clínico en general, sin embargo los tres aparatos más afectados (tubo digestivo, respiratorio, cardiovascular) se pueden explorar con cierta precisión, dándonos un reflejo del grado de afectación sistémica.

TUBO DIGESTIVO:

Es aquí en donde es más evidente el involucro visceral, desde cavidad oral a recto se verán comprometidos. ^{7,15,20} Stafne y Austin han observado que se presentan cambios dentales en el 28% de los pacientes principalmente es la ampliación del espacio periodontal. ²⁰

El sitio con más sintomatología es el esófago con una frecuencia del 50-85%, ^{7,13,20,26} reconocida desde 1903 por Since Efranann, ²⁰ la disfunción del esófago es la responsable de las molestias en estos pacientes, que se manifiestan por náusea, sialorrea, vómito, pirosis, regurgitación, dolor y/o ardor retroesternal, ^{7,13,20}

Los síntomas son originados por la hipomovilidad del esófago, así como el inadecuado funcionamiento de sus esfínteres, lo que causará, pirosis, esofagitis

péptica, estenosis esofágica, acalacia, metaplasia de Barnett, ^{7,15} (aproximadamente el 85% de los casos presentarán reflujo y el 69% dilatación difusa). ²⁰

La disminución en la peristalsis es la causa principal de los síntomas en todo el tracto gastrointestinal, así en estómago se presenta retardo en su vaciamiento, por lo que el enfermo presenta meteorismo, distensión y exacerbación de la sintomatología del esófago. ^{7,15} El intestino delgado puede mostrar datos de pseudo-obstrucción, sobrecrecimiento bacteriano, lo que finalmente producirá síndrome de mala absorción (50%), ^{7,15,20,89} El involucro del colon tiene una frecuencia que fluctúa del 10-50%, ^{7,11} e incluye la presencia de constipación crónica el aumento de presión y los movimientos de peristalsis y vaciamiento ocasionan, sobre una pared intestinal debilitada, la formación de divertículos, obstrucción o pseudobstrucción intestinal, megacolon, vólvulus de colon transverso y sigmoides, estenosis y ulceración de divertículos, así como prolapso rectal. ^{7,15,89}

Puede presentarse hemorragia severa en todo el tracto gastrointestinal, sobre todo en su porción superior, el origen de la pérdida sanguínea son la presencia de múltiples telangiectasias. ¹⁵

El involucro primario de hígado es raro, pero puede ocurrir cirrosis biliar, en asociación con escleroderma localizado (síndrome de CREST) en el 17% y en el 9% de las formas difusas. ⁷ Sus alteraciones son generalmente secundarias a la falla de ventrículo derecho, muy pocos casos de hiperplasia regenerativa nodular en hígado e hipertensión portal idiopática. ¹⁵

El páncreas aparentemente es poco afectado solo se ha mencionado disminución en su función exócrina. ⁷

APARATO RESPIRATORIO:

Es el 2º órgano más afectado, su frecuencia varia del 40-90%, dependiendo de la definición de involucro pulmonar y la población estudiada. ^{7,26,110}

En el pulmón del paciente con esclerosis, se ven afectados tanto el parenquima como el sistema vascular.⁹⁰

Parenquima: el 50% de los casos presentan alveolitis, usualmente característica, con hiper celularidad e incremento en el porcentaje de macrófagos neutrofilos, linfocitos y granulocitos,^{7,91} alveolitis frecuentemente se asocia con complejos inmunes en suero y en el líquido obtenido en el lavado broncoalveolar.

La alveolitis ocurre tempranamente en la mitad de los pacientes, y se asocia con empeoramiento de la función pulmonar, su persistencia es reflejo del deterioro y se manifiesta por disnea, disminución de la capacidad vital forzada y la difusión de monóxido de carbono.^{7,15}

Con el paso del tiempo se presenta la fibrosis alveolar difusa, con aumento en la densidad pulmonar, habitualmente es bibasal, e indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática,^{7,91} los disturbios en la función son caracterizados por cambios restrictivos en las pruebas de función respiratoria. La fibrosis se presenta como disnea, intolerancia al esfuerzo, tos seca, la auscultación puede ser normal o presentar estertores secos o crepitaciones gruesas bibasales, hay taquipnea y cianosis, usualmente sin osteoartropatía hipertrófica (dedos en palillo de tambor).^{20,92}

En las áreas pulmonares más severamente afectadas se ve, hiperplasia broncoalveolar, fibrosis peribroncoalveolar o cambios quísticos rodeados de tejido fibrótico.⁹⁰

El daño vascular: se lleva a cabo varias décadas antes de la presencia de disnea o cualquier otro síntoma, el daño puede originarse como en otros vasos o secundaria a la obliteración por fibrosis,⁹⁰ como quiera que ocurra, el resultado es el incremento en la presión del flujo pulmonar retrogrado, originando incremento en la presión vascular pulmonar, finalizando en una franca hipertensión pulmonar (HTP).

Los vasos muestran proliferación de la íntima, hipertrofia de la media, cambios mixomatosos en arterias y destrucción de capilares septales, cambios observados en el 26-100% de los casos.⁹⁰

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los vasos de mayor calibre del tipo de la arteria pulmonar, pueden verse afectados algunas veces.^{90,93}

La HTP es la más severa complicación, se manifiesta como, incremento en la disnea y falla cardiaca derecha (5-10%),⁷ una vez establecida, el paciente no sobrevive más de un año, en el 33% de los casos la HTP no se hace evidente, esta complicación es más común en síndrome de CREST.^{7,15} No existe correlación entre la severidad de la enfermedad vascular y la fibrosis intersticial.^{90,93} El 95% de los pacientes con afectación pulmonar presentan involucre esofágico, esto puede ser reflejo de una progresión acelerada o bien que existe reflujo como factor patogénico.⁹¹ Es importante establecer el diagnóstico antes de los 2.1 años (fase temprana), con la finalidad de mejorar en lo posible, los cambios que se van presentando.⁹⁰

ALTERACIONES EN CORAZÓN:

Desde 1933 Weiss y Col, establece el compromiso cardiaco, el involucre del miocardio es común, se ha visto hasta en el 80% de las autopsias, pero raramente tiene significancia clínica, por lo que en vida es pasado por alto.^{7,15}

Las alteraciones de la función cardiaca son variadas, pero todas ellas originadas por el daño vascular coronario, la isquemia y reperfusión frecuentes, ocasionan daño al miocardio con producción de fibrosis y necrosis, que serán un obstáculo a la conducción del impulso del modo sinusal, así como para la contracción uniforme del tejido, estos eventos unidos a la hipertrofia de ventrículo derecho (presente en casos de HTP) y a la hipoxia por mala perfusión y difusión de gases, pueden culminar en la falla cardiaca.⁹⁴

Las arritmias son la alteración más frecuente, extrasistoles ventriculares (67%),⁹⁴ que pueden llegar a ser causa de muerte súbita (en caso de fenómeno R sobre T), extrasistoles auriculares aisladas o tan frecuentes que puedan desencadenar una taquicardia ventricular (10%)^{7,95} o supraventricular que puede relacionarse con el grado de fibrosis del miocardio,⁷ Clements y Col notaron que la

taquicardia ventricular, ocurre casi exclusivamente en los primeros años.⁹⁴ Los problemas de conducción son particularmente evidenciados o exacerbados por el ejercicio⁹⁵ y su frecuencia es incrementada con la edad.⁹⁴

La fibrosis miocárdica se ha podido comprobar en el 30 al 81%,^{7,94} se presenta como lesiones en parche que pueden afectar todo el miocardio, la fibrosis guarda estrecha relación con la presencia de arritmias.⁷ Las bandas necrosis del miocardio (30%)⁷ son el reflejo del daño por fenómeno de isquemia-reperusión.⁷

Otras anomalías incluyen derrame pericárdico (35%),⁷ pericarditis (10-50%), infarto,¹⁵ falla cardíaca congestiva,¹⁵ (Cor- pulmonale).²⁰

Clínicamente las alteraciones pueden presentarse como disneas, síncope, palpitaciones, edemas y angor pectoris, a excepción de éste último, los datos anteriores, pueden ser atribuidos al daño pulmonar y/o renal concomitante, con lo que no se llega al diagnóstico oportuno.⁹⁴

ALTERACIÓN RENAL:

La afectación renal se ha conocido desde 1982 por Osler,⁹ tiene una frecuencia que va del 45 al 58%^{6,7} de los casos, con intervalo medio entre el diagnóstico y el daño renal de 3.2-4.7 años,^{6,9} por lo que su presentación queda incluida en la fase temprana de la enfermedad.

La presentación puede tomar varias formas:

- Grupo con hipertensión maligna (7-25%),^{6,9} inicia en forma abrupta y con rápido deterioro de la función renal que culmina en oliguria, falla renal asociada con papiledema, falla cardíaca y encefalopatía, ocurre en la fase temprana de la esclerodermia y mueren en 1-2 meses.^{6,9}
- Grupo de normotensos y rápida progresión a la falla renal con similar sobrevida.⁶
- Grupo de hipertensión moderada a leve (45%),⁶ que manifiesta su daño renal por proteinuria y azotemia, se presenta en un promedio de 4.1 años después de iniciada la hipertensión, tiene prolongada sobrevida y curso crónico.^{6,7,9}

El involucro vasculo renal se caracteriza por la lesión de pequeñas arteriolas (diámetro 150 - 500 nm), arterias interlobulillares y arqueadas, ocasionando estrechez de la luz vascular, disminución del flujo sanguíneo cortical así como microinfartos,^{9,97} estos datos se observaron en más del 90% de los pacientes con hipertensión.⁹ Los cambios glomerulares son inespecíficos y secundarios a la isquemia, los túbulos frecuentemente son atroficos.⁹⁷

Existen dos formas por las cuales se produce aumento del tono vasomotor:

- 1) El sistema renina-angiotensina-aldosterona → este es el principal responsable de la isquemia renal, la renina es liberada por el riñón al sufrir hipoxia, esta actúa sobre la angiotensina que después de su activación, es el más potente vasoconstrictor hasta el momento, por otra parte al incrementar los niveles de aldosterona se retendrá sodio principalmente, con la consiguiente retención de líquidos.⁹⁸
- 2) Fenómeno de Raynaud-Like → la cual tiene los mismos factores precipitantes (principalmente el frío) y dará la presencia de fenómenos espásticos de repetición.⁹⁸

La reducción del flujo sanguíneo, es el mayor mecanismo de deterioro del riñón, presente en el 80% de los pacientes, aún en ausencia de anomalías clínicas.

El criterio clínico para involucro renal varia de acuerdo a los diferentes estudios, es difícil acertar a la franca incidencia, por ejemplo para Tuffanelli y Winkelmann el involucro renal es de 3%, para Medsger del 5%, y para Canonn del 45%, la sensibilidad depende de los parámetros tomados, los que no son uniformes.⁹

Los criterios para el daño renal incluyen:

- Proteinuria persistente menor de 500mg / día (26%).^{9,15}
- Hipertensión arterial mayor de 140 / 90 mm Hg (30-52%).^{6,9,99}
- Azotemia (BUM) mayor de 25mg % (27%).^{9,15}

Con la aplicación de estos criterios se puede detectar del 15 al 43% de los casos de falla renal, siendo severa solo en el 3 al 5%. Puede ser vista albuminuria sin falla renal y azotemia en normotensos.⁹

La manifestación clínica es variable, dependiendo del grado de daño al riñón, puede ir desde asintomático a aquellos con edema en zonas declives, hipertensión, derrame pleural, uremia, anuria, anasarca y falla cardíaca.²⁰

CRISIS RENAL:

Es la presencia de un rápido deterioro de la función renal, usualmente acompañado por hipertensión maligna, oliguria, retención de líquidos, anemia microangiopática hemolítica en involucro del sistema nervioso central.⁹⁷ El proceso es agudo y puede poner en peligro la vida.⁹⁸

Se ha mencionado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega el papel principal en la presentación de la crisis renal.⁹⁸

El daño renal y la crisis renal se presentan más frecuentemente en pacientes con la forma difusa de la enfermedad, la duración media desde o los primeros síntomas al diagnóstico de crisis renal fue 2.3-3.2 años, la mayoría de los casos en el primer año,^{99,100} la crisis renal afecta el 7-18% de los pacientes en los que se ve afectado el riñón.⁹⁶

Factores desencadenantes → disminución del flujo renal, y/o intermitente disminución del flujo renal (fenómeno de Raynaud-Like).⁹⁸

Factores precipitantes → anemia, derrame pericardiaco, falla cardíaca congestiva, infección, deshidratación rápida, progresión de la esclerosis cutánea.^{7,9}

Años atrás el involucro renal era equivalente a la muerte en menos de un año, la activación del sistema renina-angiotensina con hipertensión habitualmente de difícil control, meya la vida del paciente al deteriorar rápidamente la función renal, hubo ocasiones en que se realizaban nefrectomias y la aplicación de diálisis era el tratamiento a seguir, actualmente el uso de bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina han mejorado la evolución del daño renal, disminuyendo en

algunos casos, y evitando la diálisis en otros, la muerte por crisis renal era del 82% anteriormente, hoy llega al 24%⁹⁶ a 5 años.

El diagnóstico temprano de afectación renal se hace indispensable, ya que entre más tiempo exista entre éste y el tratamiento, menor será la respuesta al manejo, empeorando el pronóstico.⁹⁶

El daño renal ya no es la causa de la muerte en nuestro tiempo, ocupa ahora su lugar, el involucro pulmonar.^{5,113}

ALTERACIONES MUSCULO-ESQUELÉTICAS:

Son inevitables mutilantes y absolutamente todos los pacientes con esclerodermia las sufrirán en mayor o en menor grado.

En el 11.8-66%,^{7,20} de los casos el primer síntoma es el dolor e inflamación articular, con eritema, calor y derrame sinovial, que inicialmente se presenta en dedos, por lo que no es raro que se cataloguen como artritis reumatoide.⁵ Con el tiempo afecta la articulación de la muñeca, rodilla, tobillo y cambios fibróticos en el tendón yuxta articular.

En los antebrazos, piernas, dedos y ocasionalmente cuello, causarán un audible y característico frote, la fibrosis en los tendones puede aumentar, el atrapamiento de nervios periféricos y en muñeca causar el síndrome de túnel carpiano.^{15,16} Los cambios articulares se pueden ver en el 45.9% de los casos, y semejan una artritis reumatoide, pero menos severa.¹⁵

El 6-12% de los pacientes desarrollan miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis, existe debilidad muscular en el 60-80% de los casos, ésta se asocia con elevaciones mínimas de creatin-cinasa y aldolasa, estos cambios pueden ser el reflejo del daño muscular por compresión externa, la electromiografía no es normal y en ocasiones indistinguible de la polimiositis.⁷

Las contracturas, la reabsorción ósea y los depósitos de calcio, son las alteraciones que podemos ver con mayor frecuencia en etapas avanzadas. Las

primeras son generalmente el resultado del endurecimiento de la piel y de la afección del tejido conectivo que rodea a la articulación.¹⁵

Esta pérdida de elasticidad y aumento en la tensión de la piel, ocasionan resorción a todos niveles (quizás las más evidentes sean manos y cara), en manos afecta a la cabeza dorsal de los metacarpianos así como las porciones proximales y distales de falanges (6%), pueden apreciarse erosiones marginales en el 9-15%,⁷ estas lesiones van ocasionando estrechez de los espacios articulares,⁷ lo que favorece la anquilosis.

Los pacientes pueden demostrar deformidad no erosiva de las manos, que recuerda la artropatía de Jaccoud's.¹⁵ Los cambios en manos son los más comunes, los dedos están duros, acortados, deformes y con la resorción distal de las falanges, adquieren la apariencia de haber sufrido amputación.²⁰

Los depósitos de calcio (como ya se mencionó) se localizan en el tejido subcutáneo y pueden presentarse en cualquier saliente ósea.¹⁵

Jackmann (1943) sugirió que la secuencia en los depósitos de calcio era:
diminución del metabolismo → disminución de la tensión CO₂ →
alcalinización del medio → Precipitación de sales de calcio

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS:

Son poco frecuentes, podemos ver el síndrome del Túnel carpiano (3%),⁷ neuralgia del trigémino (4%),⁷ neuropatía periférica, anormalidades de conducción con respuesta prolongada al uso de anestésicos, sin embargo no existen alteraciones para la recepción del dolor, tacto o temperatura.⁶³

El sistema nervioso central no se afecta directamente, probablemente, efecto de la barrera hematoencefálica o porque el tejido cerebral tenga una mayor eficacia en su mecanismo homeostático.³⁴ Cuando se llegan a presentar convulsiones (manifestación ocasional) estas son secundarias a un mal control de presión arterial o bien a un síndrome urémico.²⁰

Hietarinta y Col han reportado a pacientes con esclerodermia y anticuerpos Anti-1 RNP que tiene afectación a sistema nervioso central en etapas tempranas. Estos pacientes presentan más tarde sobreposición con lupus eritematoso sistémico, por lo que, en quienes presenten dicho anticuerpo, su rastreo y control debe ser aún más estrecho.³⁴

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS:

Son comunes, no primarias y raramente de significancia clínica,⁷ lo más frecuente es que presente síndrome anémico (27%), las causas se describen en el cuadro D.:

Cuadro D: Causas de Anemia en la esclerodermia

SITIO EN FALLA	FUNCIÓN PERDIDA	TIPO DE ANEMIA
Riñón. ¹⁰¹	Disminución de eritropoyetina y aumento de espermia.	Anemia secundaria a trastornos no hematológicos / normocromica
Tubo digestivo. ¹⁰¹	Sangrado o hemorragia de las telangiectasias.	Anemia ferropenica normocromica / normocitica o microcitica hipocromica.
Intestino delgado. ¹⁰¹	Disminución en la absorción y sobrepoblación bacteriana.	Anemia megaloblástica- macrocitica normocromica o macrocitica hipocromica.

Rara vez ponen en peligro la vida.

La insuficiencia renal con uremia, es capaz de desencadenar la anemia hemolítica microangiopática, la uremia daña el eritrocito, el cual al fluir a través de los pequeños vasos sanguíneos o al ponerse en contacto con filamentos laxos de fibrina (por daño vascular) sufre mayor daño, esta vez mecánico, el resultado es la hemólisis intravascular con la aparición de eritrocitos fragmentados en frotis de sangre periférica.¹⁰¹

ENFERMEDADES ASOCIADAS:

FENÓMENO DE RAYNAUD:

Definición: es un desorden vascular, caracterizado por, posible vasoespasmo de arterias, con episodios de isquemia, clínicamente manifestado por la presencia de palidez, cianosis, y rubor digital, y es precedido por la exposición al frío o stress.^{7,103}

El término de enfermedad de Raynaud se aplica, en aquellos casos, en los que no se encuentra alguna otra enfermedad asociada, el 50% de los pacientes con fenómeno de Raynaud (RP) tiene enfermedad de Raynaud.¹⁰³

El RP tiene una frecuencia del 3-10%^{7,104} en la población general, y de esta el 5-10% progresan a enfermedad del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleroderma), sin embargo el RP no es exclusivo de éstas, ya que puede verse en pacientes con paraproteinemias, enfermedad vascular periférica aterosclerótica, etc.¹⁰² Afecta al 20-30% de las mujeres jóvenes y al 8% de los varones,¹¹² se presenta en el 90-98%^{7,19,104,105} de los casos de escleroderma, ha sido descrito como el primer síntoma de esta enfermedad en alrededor del 70% de los casos.^{7,15} El tiempo de desarrollo de la escleroderma es muy variable, en promedio de 9 años, con rangos de semanas hasta 22 años.¹⁰²

Originalmente Maurice Raynaud (1862), propuso que el frío producía episodios de isquemia digital "asfixia local", que eran secundarios a un exagerado reflejo vasconstrictor (esto sustentado por el hecho de que los pacientes mejoraban con simpactectomía quirúrgica o medicamentosa), posteriormente se sugirió que el estímulo simpático era normal y eran los receptores vasculares quienes presentaban una incrementada respuesta.¹⁰³

Alteraciones del microambiente vascular participan también, así varios trabajos han demostrado una disminución de la prostaciclina,⁴³ prostaglandina encargada de evitar la adhesividad plaquetaria, e incremento del tromboxano A₂(TxA₂) un potente vasconstrictor además de un agonista de la adhesión plaquetaria.^{10, 107}

Otros factores como colágena, ADP, serotonina, adrenalina, leucocitos (liberación de ácido araquidónico), leucotrienos, radicales libres, factor VIII de la coagulación, han sido implicados en la activación plaquetaria, pero su presencia no es constante, por lo que no se conoce bien quien y como actúa en la plaqueta.^{107,108}

Los cambios son bien delimitados y confinados a la punta de los dedos, de manos y pies (40%),¹⁰³ rara vez afecta la punta de la nariz o pabellón auricular,^{7,102,103.} este fenómeno puede ser leve, moderado (recuperación 15 minutos)¹⁰⁵ o severo y ocasionar gangrena superficial en los sitios afectados.²⁰

El blanqueamiento o palidez, representa la fase isquémica del fenómeno, y es secundaria al vasoespasmo de arterias digitales, durante esta fase los capilares y venas se dilatan, resultando la cianosis, por la desoxigenación de la sangre presente en ellos, el paciente puede acusar una sensación de frialdad, entumecimiento o parestecias.⁷ Cuando se resuelve el vasoespasmo y se restablece el flujo sanguíneo, encuentra un lecho capilar dilatado, por lo que, aparece el rubor o hiperemia reactiva, el paciente experimenta calor, dolor o percibe su pulso.⁷

El clásico RP esta integrado por las tres fases ya mencionadas y se ve en el 38%¹⁰⁴ de los casos, la forma bifásica (28%) con cianosis y eritema o monofásica (34%)¹⁰⁴ solo cianosis, y podemos verla en una mano (34%) o en ambas (66%).¹⁰⁴

El fenómeno de vasoespasmo se comporta diferente en los tipos de escleroderma, así en laacroesclerosis es más severo y de inicio precoz, y en la forma difusa puede o no presentarse, su inicio es más tardío y menos intenso.

FENÓMENO DE RAYNAUD- LIKE O VISCERAL:

La alteración vascular vista en piel, parece ser "sistémica" en algunos paciente. Se ha reportado y rastreado afectación a tres órganos vitales como son; corazón, riñón y pulmón.

El vasoespasmo es desencadenado por frío, el que activa al sistema simpático.¹⁰⁵

-Corazón- la irrigación fría de las coronarias, ocasiona disminución en la perfusión inferoapical y septal, alteración del movimiento de la pared de ventrículo izquierdo, lo que sugiere isquemia. Las alteraciones se demostraron por estudios especiales como electrocardiograma y centeliografía con talio.^{94,105} No en todos los casos existió alteración electrocardiográfica, esto puede ser porque, el área de isquemia era pequeña o la duración del fenómeno breve.¹⁰⁵

-Riñón- desde 1974 Canonn demostró que la irrigación fría del riñón, disminuye la perfusión cortical renal, esto lo comprobó por estudios con Xenon^{1339, 105}

-Pulmón- lo mismo fue observado en pulmón, un severo vasoespasmo en la circulación periférica (se comprobó con estudios de Kriptón).^{81 90,105}

Se ha visto que en el fenómeno de Raynaud tiene cierto vínculo con la progresión de la enfermedad,⁷ sobre todo si coexiste con anticuerpos antinucleares (ANA+) que se han visto hasta en el 89%,¹⁰⁴ la presencia de los ANA se ha correlacionado con el número de órganos afectados y la severidad del fenómeno de Raynaud.¹⁰⁴

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Rodman⁴ encontró una estrecha relación con otras enfermedades de la colágena como artritis reumatoide, reumatismo inflamatorio, lupus eritematoso sistémico, síndrome Sjögren (5-90%),^{15,11} polimiositis, que también tienen enfermedad vascular similar.^{4,7,15} la incidencia de cáncer es baja, del 2.6%.²⁰

PRONOSTICO

En los casos de esclerodermia del tipo morfea no se reporta mortalidad, más bien una alta morbilidad en el caso de la escleroderma sistémica, la sobrevida dependerá, si es la forma localizada o la difusa, siendo esta última, la de peor pronóstico.

Múltiples factores pueden disminuir la sobrevida:

-
- ◆ El tiempo de inicio de la enfermedad e inicio del tratamiento, siendo lo ideal que este se insituya antes de dos años. ^{98,99,100}
 - ◆ Edad mayor de 64 años. ^{2,7,20}
 - ◆ Sexo masculino. ¹⁵
 - ◆ Raza negra. ? ²
 - ◆ Crisis renal. ⁹⁶
 - ◆ Hipertensión arterial. ⁹
 - ◆ Reducida función renal:
 - ◆ BUN mayor o igual a 16mg / dl ^{2,7,20}
 - ◆ Creatinina 3.0mg / dl o más 270 Mmol / l ^{98,99,100}
 - ◆ Proteínuria. ^{9,99}
 - ◆ Reducida función pulmonar:
 - ◆ Difusión de CO₂ menor o igual al 50% del valor precedido. ^{2,7,20}
 - ◆ Disminución de la reserva pulmonar: ^{2,7,20}
 - ◆ Capacidad vital forzada menor o igual al 80% con Hb mayor o igual a 14gr / dl.
 - ◆ Capacidad vital forzada menor o igual al 65% con Hb menor o igual a 14gr / dl.
 - ◆ Anemia.
 - ◆ Hemoglobina (Hb) menor o igual a 11gr / d. ^{2,7,20}
 - ◆ Aumento de la velocidad de sedimentación globular. ²⁰
 - ◆ Plaquetopenia. ^{98 99 100}
 - ◆ Proteínas séricas menores o iguales a 6g / dl ^{2,7,20}
 - ◆ La sobrevida se ve influenciada por la extensión del involucro cutáneo y el órgano afectado, se reporta:
 - ◆ Que entre más proximal al tronco es el involucro cutáneo, menor sobrevida, ya que con frecuencia afecta más frecuentemente a órganos internos (esta valoración es aceptable si se hace entre los 2-3 años). ^{7,14,15,22,100}
 - ◆ Hipertensión arterial maligna sobrevida del 18% a dos meses. ⁹
 - ◆ Hipertensión arterial leve a moderada tiene una sobrevida del 85% a 3.6 años. ⁹
-

- ◆ Con daño a riñón la sobrevida a tres años es del 26%, 9 si sobrevive el paciente a la crisis renal la sobrevida mejora, siendo del 75% a 5 años. ⁹⁶
- ◆ Afectación cardiaca, la sobrevida a 5 años es del 50% y a los 9 años nula. ⁷
- ◆ El daño a pulmón presenta una sobrevida del 50-70% a los 10 años. ⁷

(Estos datos hay que tomarlos actualmente con reserva, ya que las estadísticas empleadas en los reportes no son muy recientes, la inversión en su posición entre el daño renal y el pulmonar, es ahora evidente)

Cuadro E: Sobrevida en esclerodermia.

TIPO DE ESCLERODERMA	SOBREVIDA 5 AÑOS	SOBREVIDA 10 AÑOS
LOCALIZADA. ⁷	79 - 84 %	47 - 75 %
DIFUSA. ⁷	48 - 50 %	22 - 26 %

Puede existir mejoría espontánea en el 29.7% ²⁰ de los casos, y también es probable que esta sobrevida se vea mejorada con los avances científicos que se presentan día con día.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico es principalmente clínico, sobre todo en los casos de morfea, sin embargo en los casos de escleroderma, se han desarrollado criterios diagnósticos, esto provocado por la importancia de una detección temprana que puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Los criterios fueron desarrollados en 1968 por la Asociación Norteamericana de Reumatología (ARA), después de recabar 812 casos de 29 centros médicos en un periodo de 4 años (1973-1977), este es otro intento de unificar criterios, ellos propusieron:

Cuadro F: Criterios diagnósticos de esclerodermia según la ARA.

CAMBIO PRESENTADO	VALOR DEL CRITERIO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Escleroderma Proximal* Esclerodactilia	Mayor	91	99
Cicatrices en la punta de los dedos o pérdida de pulpejos*	Menor	98	94
Fibrosis pulmonar bibasal con alteración radiológica*	Menor	98	94
Fenómeno de Raynaud*	Menor	98	94

*ARA preliminary criterios for the classification of Sistemic Sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rehum 1980; 23: 581-590.

El diagnóstico se establece con la presencia del criterio mayor o con más de dos criterios menores. De esta manera se logra hacer diagnóstico en el 97% de los casos, puede ser de utilidad tomar en cuenta la dismotilidad esofágica o la presencia de divertículos en el colon, los que se tomarán como criterio menor.¹

Con la observación de estos cambios, se puede hacer un diagnóstico antes de dos años, y en caso de no existir la escleroderma proximal, los criterios menores pueden tornarse útiles e importantes para la detección temprana de la enfermedad.¹

Estos criterios son de gran utilidad, pero el 10-15% de los casos (principalmente de esclerosis localizada) pueden escapar al diagnóstico si solo se utilizan estos datos.¹⁷

CAPILAROSCOPIA:

La descripción de anomalías a nivel de los capilares periungueales, se inicia en 1925 por Brown y O'leary, pero es Mariq, quien realiza un estudio más profundo y detallado.^{8,22,39,109} Las anomalías capilares, son reflejo del daño vascular que ocurre en esta enfermedad, y se puede inferir que estas alteraciones ocurren a nivel sistémico.

Estos cambio pueden mostrar dos patrones:

-
- Patrón lento- Este se caracteriza por múltiples asas gigantes, con ensanchamiento de las tres porciones del asa (arterial, apical y venular), acompañadas de hemorragias capilares, con leve disminución en su densidad (forma difusa o localizada) pero no hay zonas avaculares. Este patrón se reporta frecuentemente asociado a la presencia de anticuerpos antinucleares y a una lenta progresión de la enfermedad. ^{7,39,109}
 - Patrón activo- Este consiste en la pérdida de capilares (devascularización), incremento en el área avascular (en muchas ocasiones no son visibles a simple vista). Se ve en pacientes con mayor extensión de la enfermedad cutánea y con alta incidencia de involucro visceral. ^{22,39,42,109}

El examen a simple vista puede engañarnos o bien no establecer el daño real, si carecemos de un microscopio adecuado (capilaroscopia) un oftalmoscopio puede ser útil. ⁵

Los cambios a nivel capilar, se pueden ver en el 82% ^{22,28} de los casos, y la hemorragia ungueal de dos o más dedos fue altamente específico de escleroderma, sin embargo también es posible verlos en el 54% de los pacientes portadores de enfermedad mixta del tejido conectivo y en dermatomiositis. ¹⁰⁹ La capilaroscopia tiene un 95% de especificidad para predecir la progresión pero solo el 67% de sensibilidad. ¹¹²

Los cambios capilares, la presencia de fenómeno de Raynaud y anticuerpos antinucleares, ayudan a establecer un diagnóstico temprano, aún cuando el enfermo no muestre muchos datos de escleroderma, por lo que cada vez se hace más indispensable su exploración. ^{81,104} Las anomalías capilaroscópicas en unión con las serológicas fueron un marcador más sensible para la futura progresión que el examen físico inicial. ¹¹²

AUTOANTICUERPOS:

Los enfermos con enfermedad del tejido conectivo presentan frecuentemente anticuerpos circulantes, a componentes del núcleo y/o nucleolo, su determinación ha

sido una útil herramienta en el diagnóstico de estas enfermedades. El significado clínico de los anticuerpos (Ac) es controversial, pero en el caso de la esclerodermia su presencia es frecuente (95%), con alta especificidad y ayudan a definir subgrupos dentro de la misma enfermedad.^{15,115}

Los anticuerpos son producto, de la exposición de componentes celulares, que normalmente no están en contacto con el sistema inmune, por lo que se tornan antígenos. Dentro de estos componentes, son considerados antígenos mayores a los que provienen del núcleo y antígenos menores a los que se originan del nucleolo, los primeros serán de mayor valor que los segundos, sin que estos últimos dejen de ser importantes.¹¹⁴

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en el 40-98% de los pacientes con esclerodermia,^{7,15,115,116,117,118} se identifican el 91% de los casos de escleroderma difuso y en el 100% en las formas de escleroderma tipo CREST.^{118,119}

Los ANA no son marcadores exclusivos de las formas sistémicas de la enfermedad, ya que se han detectado en los casos de morfea en el 46-67% e incluso, existen reportes que mencionan porcentajes tan altos como el 80%,¹¹⁹ si se utilizan cultivos de células, en la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IIF),¹²⁰ los pacientes que son más afectados son los que presentan la forma morfea en banda, seguidos de la generalizada.¹²⁰

Dentro del grupo de ANA^s, encontramos a dos grupos altamente específicos para esclerodermia.

1) Los antígenos mayores:

- Antitopoisomerasa I o Scl-70
- Anticentromero o ACA

2) Los antígenos menores:

- Pm-Scl
- Fibrilarin o U3-RNP

-
- RNA Polimerasa I o RNA pol I.

Pero en algunos casos es posible la detección de otro tipo de anticuerpos, no específicos pero que de alguna manera, cambian el comportamiento habitual de la enfermedad, entre ellos tenemos:

- Ro / SSA
- La/
- U1-RNP
- Anticardiolipinas
- Jo-1
- RNA-7-2

A pesar de esta gran heterogeneidad de Ac, son altamente específicos, para los diferentes subtipos de esclerodermia, siendo muy baja (5.5%)¹²⁵ la presencia de dos de estos anticuerpos simultáneamente.^{7,104,114,117,118,121,122,123}

La presencia de ANA, no es exclusiva del paciente portador de esclerodermia, múltiples reportes mencionan su presencia en familiares de primer grado, (frecuencia del 13-58%), así como mayor frecuencia en alteraciones serológicas, como hipergamaglobulinemia, mayor hemaglutinación y reacción de fijación de látex, falso positivo en el examen VDRL, el significado de estas alteraciones permanece desconocido.²⁹

Diferentes clases de antígenos (Ag) del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, influyen para la formación de los ANA, estos varían dependiendo de la raza y el subtipo de escleroderma (ver más adelante),¹²³ pero indudablemente los factores ambientales interfieren con su expresión, ya que existen sujetos sanos, con los mismo haplotipos y no desarrollan la enfermedad. Existe evidencia que sugiere que los altos títulos de inmunoglobulinas isótipo y la oligoclonalidad de la respuesta de los anticuerpos en esclerodermia, demuestra las características de la afinidad de una respuesta inmune madura, y por lo tanto con producción de autoanticuerpos por las células B, que son probablemente dependientes de las interacciones de las células T sobre los Ag del MHC-clase II.³⁴

En cuanto al nivel pronóstico, este no ha sido probado, por si solo, ya que alguna autores ¹²¹, mencionan que la evolución de la esclerodermia, es igual en los pacientes con ANA que sin ellos, pero su asociación con el fenómeno de Raynaud es altamente predictivo del desarrollo de la enfermedad.³⁴ (Cuadro G).

Cuadro G: ANTICUERPOS EN ESCLERODERMIA
MORFEA ESCLERODEMA

ANTICUERPO	BANDA	GENERALIZADA	LOCALIZADA	DIFUSA	INVOLUCRO	HLA
Scl-70*	-	-	+	+++ 87%	Enfermedad vascular periférica. Anquilosis fibrosis intersticial pulmonar Cáncer ???	DR2, DR3, DR5, Dw52q, DR52 DR3, Dw52q DR5 ?
ACA*	+	+	+++ 96% CREST-96% Esclerodactilia- 67%	+ 3-12%	Calcinosis, Telanquiectasias, fibrosis intersticial pulmonar, hipertensión pulmonar, Involucro tubo digestivo, Anquilosis, Ulceraciones	DR1, Dr4, DRw8
RNA-pol I*	-	-	-	+ 19%	Renal, cardiaco, articular, tendinoso	-----
U3-RNP* Fibrilarina	-	-	-	+ 8%	Fibrosis intersticial pulmonar, renal, cardiaco, muscular	-----
Pm-Scl			Síndrome sobreposición Polimiositis / dermatomiositis		Renal, tendones y principalmente muscular	Dr3
AHA	+	+	-	++ 44%	Fibrosis intersticial pulmonar severa	-----
Ro / SSA			++ 69% CR-EST-69% Esclerodactilia 26%	+ 5%	Rápida progresión piel, fibrosis intersticial pulmonar, neumonitis intersticial, esófago	DR2, DR3, B8
RNA-7-2	-	-	+	-	Afección digital severa, intestino delgado	-----

*Específicos de esclerodermia.

ANTÍGENOS MAYORES:

Anticuerpos Anti-Topoisomera I, Scl - 70 O ATA:

Descrita por Douvas,¹¹⁷ como un anticuerpo dirigido contra la enzima nuclear DNA-Topoisomerasa I, en 1986 Shero¹¹⁴ identifica, que dicha enzima es la responsable de catalizar, la estructura terciaria del DNA con la finalidad de favorecer procesos, tales como la transcripción, recombinación y replicación de genes.^{15,21}

Ahora se sabe que la Scl-70 es el producto de degradación de la enzima DNA-Topoisomerasa I, que en realidad pesa 100kd en vez de 70kDd.¹²¹ Se asocia a la forma difusa de la escleroderma principalmente se puede ver en el 18-87% de los casos^{5,7,34,115,117,122,124,125}, en las formas localizadas de escleroderma, es controversial, mientras algunos lo mencionan como un evento raro¹¹⁷ otros dan una frecuencia tan alta como del 51.4%,¹²⁴ tienen una sensibilidad del 38% y una especificidad del 100% para la presencia de esclerodermia.⁵

Parece que la presencia de los Scl-70 son más frecuentes en pacientes que presentan ciertos tipos de HLA, como son: DR2¹²² DR5 (26-70% de los casos),^{118,122,123,127} DR3 (43%),^{113,127} DR52,¹²⁷ Drw52q,¹¹³ estos tres últimos asociado a casos más severos de la enfermedad, la presencia de DR3, Drw52q o Anti-Scl-70 aumenta el riesgo de fibrosis intersticial pulmonar hasta en 16.7 veces¹¹³

Los Ac Anti-Scl-70 se han asociado en general a una forma más severa de la enfermedad (correspondería al tipo III de Barnett),^{121,123,127} estos pacientes presentan más frecuentemente: fibrosis intersticial pulmonar^{34,113,117,118,122,123,125} y sobre todo si se asocia con HLA-DR3, anquilosis, enfermedad vascular periférica más intensa, involucro a corazón y riñón.^{118,125}

Algunos autores¹¹⁴ asocian a este anticuerpo con procesos neoplásicos ya que en sus observaciones los pacientes que desarrollan cáncer de mama, pulmón y colon presentaban Ac Scl-70 hasta en el 86% de los casos, estos pacientes, además

eran portadores del HLA-DR5, ¹¹⁴ esta observación no es muy aceptada, ya que en largas series no ha sido observada.

Últimamente ha llamado la atención el hecho de que una porción del Ag Scl-70, que se une al Ac, (es decir es decir, el epitope), posee una secuencia de aminoácidos homóloga, a la de algunas proteínas contenidas en retrovirus como el de la inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1) y el citomegalovirus (VL-70) que contienen las secuencias p24 ^{99g} y p30 ^{99g} respectivamente, por lo que en algún momento pueden presentar reacción cruzada. ^{121, 128}

En cuanto al factor pronóstico de los Ac Scl-70 es controversial, algunos hablan de mal pronóstico, ¹²¹ mientras otros lo niegan, ² en lo que si puede tornarse predictor, es en la fibrosis intersticial pulmonar y en una mayor afectación vascular digital. ^{110,118} (cuadro G)

Anticuerpos Anti-Centromero o ACA:

Los anticuerpos anticentromero (ACA) fueron descritos por Moroi en 1980 ^{15,114} están dirigidos contra cuatro proteínas centroméricas (CENP- A,B,C y D), localizadas en la porción central de cada cromosoma, tienen la función básicamente estructural y constituyen, el punto de anclaje de los microtúbulos o fibras microsomias, que se dirigen hacia los centriolos durante la mitosis celular, al final de la profase e inicio de la metafase. ^{114, 121, 123}

Es universalmente aceptado, que la presencia de los anticuerpos (Ac) ACA, se relacionan con un subtipo de escleroderma menos severa (forma localizada), de larga evolución y con mejor pronóstico. ^{7,15,34,114,117,118,120,121,122,123,124,125}

La frecuencia de los ACA en la esclerodermia sistémica se estima entre en 30-33% ^{123,125} de este porcentaje el 40-96% ^{5,15} se ve en las formas localizadas (sensibilidad 60% y especificidad del 100% ⁵), con franco predominio en el síndrome de CREST (Barnett II) con rangos que van del 25-96%, ^{7,114,116,118,124} su frecuencia en la esclerodactilia (Barnett I) se estima en el 26-67% ^{114,123} y es poco frecuente en la forma difusa (Barnett III), presentándose en el 3-12%. ^{15,116,123} si bien la frecuencia de

estos Ac es predominante en las formas localizadas de escleroderma, un gran porcentaje (57%) no lo presentan, sin embargo, hasta el momento su presencia o ausencia no modifica el comportamiento del padecimiento en forma importante.¹¹⁸

La presencia de ACA, no es exclusiva de la esclerodermia sistémica, ya que Ruffatti y Col lograron su detección en casos de morfea,¹²⁰ se pueden ver en otras enfermedades de colágena como, artritis reumatoide, enfermedad de Raymund (20-25%),^{7,15,114} síndrome de Sjögren, síndrome de sobreposición, donde el rasgo clínico común es la presencia del fenómeno de Raynaud,^{114,123} algunos reportes proponen que los ACA son secundarios a la presencia de este.¹²³

Su presencia también parece estar determinada por cierto grupo de haplotipos de HLA como son: DR1 (46%),^{114,122,127,128} DR4^{114,122,123} DRw8 (73.7%)^{114,122,123} estos últimos constituyen un subgrupo, que se acompaña de artritis reumatoide.¹²³ Aparentemente la presencia de los ACA, es más frecuente en caucásicos (36%) que en negros americanos (4%), posiblemente por la determinación de los haplotipos que varían de acuerdo a la raza.¹²⁶

En cuanto a su asociación con ciertos datos clínicos la lista es un poco extensa e incluyen, una mayor frecuencia en la presentación de: Telangiectasias^{15,114,118}, involucro gastrointestinal, (principalmente de esófago)^{15,125} fibrosis intersticial pulmonar,^{118,125} y un pequeño número de estos desarrollan hipertensión pulmonar,¹⁵ anquilosis,¹²⁵ ulceraciones,¹²⁵ y calcinosis.^{15,118,119} (cuadro G)

ANTÍGENOS MENORES:

Los anticuerpos (Ac) antinucleolares, se pueden subdividir en tres, principalmente, RNA-pol I, U3-RNP, Pm-Scl, estos tienen un valor intermedio entre los Ac ACA y los Scl-70, su involucro visceral se presenta en solo un tercio de los pacientes.¹²⁵

Anticuerpos Anti-RNA-pol I:

El centriolo cuenta con tres enzimas polimerasa de RNA (RNA-pol), estas están encargadas de la transcripción de los diferentes grupos de genes del RNA, así la RNA-pol I, sintetiza el precursor ribosomal del RNA en nucleolo, RNA-pol II, que sintetiza al precursor del RNA mensajero y la RNA-pol III encargada de la síntesis de los pequeños RNA ribosomales y del RNA de la transferencia.^{121,122,127}

Algunos pacientes con esclerosis sistémica (4%),^{7,22} presentan Ac dirigidos contra la RNA-pol I y II,¹²⁹ son específicos de la enfermedad,^{117,125} siendo más frecuentes en las formas difusas de escleroderma (19%).^{34,117,118,122,125}

Su presencia se ha relacionado con una mayor frecuencia de daño renal,^{34,117,124} cardiaco,^{117,125} articular¹²² y tendinoso¹²².

Anticuerpos Anti-U3-RNP o fibrilarina:

Fueron detectados en 1985 por Lischwe y Ochs,^{117,122} la fibrilarina, es una proteína, que forma parte de la U3-RNP, una ribonucleoproteína nucleolar,^{121,122} es un marcador específico de esclerodermia sistémica,¹¹⁷ sobre todo en las formas difusas (8%),^{7,122} su presencia predomina en la población joven de sexo masculino (59%),^{117,125} y se relaciona con involucro pulmonar, cardiaco, renal y muscular.^{117,122}

Anticuerpos Anti-Pm-Scl

Originalmente fue detectado por Reichlin y Col, es una proteína que no solo se localiza en el nucleolo, sino también en el nucleoplasma, se ha visto que es un requisito para su presentación, que el paciente presente el haplotipo HLA-DR3.^{34,122} Este Ac se asocia principalmente al síndrome de sobreposición, con rasgos de esclerodermia,¹²² donde alcanza porcentajes del 22-50%^{121,122,125} (su frecuencia es mayor en niños¹²¹), su detección en escleroderma únicamente es baja (3%),¹²² el síndrome de sobreposición se puede presentar con polimiositis o dermatomiositis, siendo más frecuente con la primera.^{7,117,118,121,122,125,126}

Su presencia se ha relacionado con incremento , en el daño a riñón, ^{122,125} tendones ¹²² y principalmente a músculo, ¹²² pudiendo causar una miositis muy severa, ¹²⁶ a la que algunos han denominado escleromiositis. ¹²¹

A pesar de lo aparatoso que el cuadro pueda ser, en general se considera de curso benigno, ya que responden fácilmente a corticoterapia sistémica e incluso cabe esperar la remisión espontánea. ¹²¹

OTROS ANTICUERPOS ASOCIADOS

Los siguientes Ac no son específicos de esclerodermia y se asocian con mayor frecuencia a otro tipo de enfermedad de colágena, pero su presencia, puede empeorar la evolución natural del padecimiento.

Anticuerpos Anti-Histona o AHA:

Se trata de un Ac presente principalmente en casos de lupus eritematoso sistémico y sobre todo en los casos secundarios a drogas (90%), puede verse también en los casos de morfea en banda, morfea generalizada (donde se han considerado un marcador de esta variante, sin ser específico), escleroderma difusa, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, síndrome de Felty's y síndrome indiferenciado del tejido conectivo. Se asocia con severa fibrosis intersticial pulmonar. ^{110,119}

Anticuerpos Anti-Ro / SSA:

Se ven asociados a lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, a polimiositis y esclerodermia sistémica. Su presencia se asocia con un subgrupo de rápida progresión, involucro esofágico y pulmonar severo y con frecuencia cursan con neumonitis intersticial cuando coexisten con lupus eritematoso sistémico. ^{15,11,125}

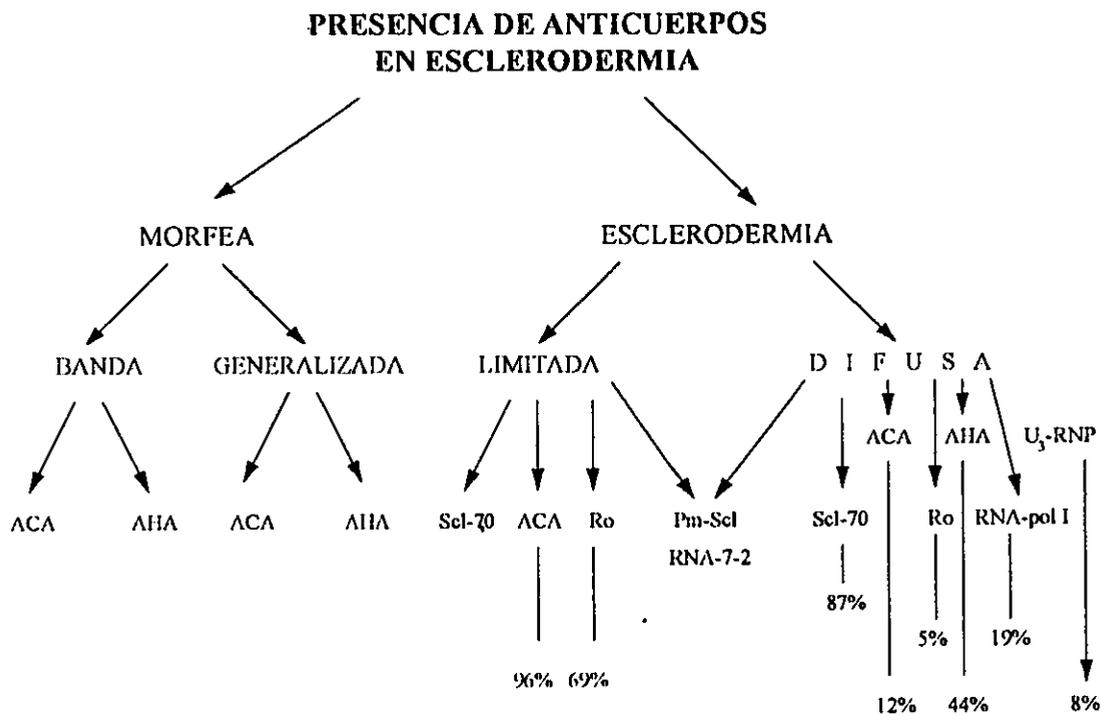
Anticuerpos Anti-RNA-7-2:

Están presentes en los casos de lupus eritematoso sistémico, se pueden ver en escleroderma localizado con afección severa a intestino delgado y a porciones digitales.¹²²

Anticuerpos Anti-DNA:

Los Anti-DNA de una cadena (ssDNA) se asocia a lupus eritematoso sistémico, se presencia en esclerodermia se ubica tanto en formas morfea (morfea en banda y generalizada) como en esclerodermia, se asocian con enfermedad activa, y su presencia indica mayor severidad en la presencia de contracturas articulares.

¹¹⁹ (fig. 17)



INMUNOFLUORESCENCIA:

Es esencialmente una técnica histoquímica y citoquímica para la localización e identificación de los antígenos. El anticuerpo específico es conjugado con los componentes fluorescentes, resultando en un trazador sensible con reactividad inmunitaria inalterada. El antisuero conjugado es añadido a las células o a los tejidos (sustratos) y se fija a los antígenos, formando un complejo inmunitario estable.¹³⁰

La técnica de inmunofluorescencia indirecta consiste en agregar a una sección del tejido o cultivo de células (previamente montadas y fijadas) el suero a probar, dejándolo en incubación, se lavan, se agrega un reactivo revelador del tipo de la fluoresceína conjugada con inmunoreactivo conjugado con inmunoglobulina antihumana polivalente, dejándose nuevamente en incubación, donde se detectarán las áreas que fijaron el anticuerpo, de un tono verde fluorescente.⁷⁰

Los patrones específicos de esclerodermia son:

ANTICUERPO	PATRÓN DE IIF. *
Scl-70	Moteado difuso
ACA	Moteado fino
Pm-SCL	Homogéneo
Fibrillarina	Clumpy-agrupado
RNA pol I	moteado

IIF * Inmunofluorescencia Indirecta.

Los datos de positividad a los diferentes Ac antinucleares varía en mucho, dependiendo del sustrato empleado, se han utilizado hígado de rata, riñón de ratón y últimamente con mejores resultados, líneas de células epitelioideas humanas (HEp-2) o células KB.⁷⁰ (Cuadro H)

Cuadro H : Porcentaje de positividad según el sustrato empleado en el diagnóstico de esclerodermia¹²¹

TECNICA	SUBSTRATO	% ANA
IIF *	Hígado de rata Riñón de ratón	30-60
IIF *	HEp-2	90-99

* IIF Inmunofluorescencia Indirecta

HISTOLOGIA:

Los rasgos que presenta la piel con esclerodermia, son característicos y diagnósticos de la enfermedad, pero son incapaces de diferenciar los subtipos existentes, los cambios al parecer son los mismos en las formas morfea como en las formas sistémicas, en esta última parecen ser menos intensos y más progresivos.⁶³

Estas diferencias pueden ser porque en parte las biopsias en las formas morfea son tomadas en áreas, donde la lesión esta bien demarcada y clínicamente es fácil identificar, además de ser tomadas en etapas generalmente tempranas, habitualmente antes de los dos años; la piel involucrada en las formas sistémicas, es menos definida y las áreas activas pueden pasar inadvertidas, la toma de la biopsia por lo general es tardía.⁶³

Las alteraciones observadas en etapas tempranas de la enfermedad, están integrados por la presencia de un leve-moderado infiltrado, integrado por linfocitos (CD4), monocitos, células plasmáticas, histiocitos, se ubica en la vecindad de los pequeños vasos sanguíneos, alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas, en dermis reticular y en la interfase entre la dermis y el tejido celular subcutáneo (STC).^{7,15,31} Este infiltrado varia dependiendo, de lo agudo del cuadro clínico, habitualmente los focos de infiltración no son muy numerosos y van disminuyendo conforme el tiempo pasa.^{15,42}

Los capilares muestran engrosamiento de la lámina basal (alrededor de 8 capas), se presenta daño a las células endoteliales y finalmente se presenta la obstrucción de su luz.^{15,31}

Se inicia la homogeneización y hialinización de los paquetes de colágena, los cuales se extienden desde la dermis reticular al tejido celular subcutáneo (STC), en algunos casos puede ser el daño hasta la fascia (variante profunda),²¹ las glándulas sudoríparas aparecen marcadamente atróficas, se ven rodeadas del tejido fibrótico. Los depósitos del tejido conectivo son primeramente vistos, en dermis reticular, alrededor de los vasos sanguíneos, pudiéndose demostrar la presencia, en estos sitios, de la recién sintetizada precolágena, como finas fibras que se hacen presentes con la tinción de plata o PAS.^{7,15}

El STC muestra recambio de la grasa, por áreas de hialinización, finas fibras de colágena inmadura y su masiva agrupación, van remplazando al STC por tejido conectivo, es este último el responsable de los cambios en la piel:¹³²

1. Atrofia de la dermis
2. Condensación de la dermis
3. Homogeinización y/o hialinización del tejido conectivo
4. Cambios vasculares
5. Atrofia del tejido celular subcutáneo.

Los más importantes cambios dérmicos, consisten en paquetes de colágena, que reemplazan los espacios interfibrosos, esta sustitución, es el factor primario responsable del endurecimiento de la piel. Es probable que la paniculitis sea un proceso inicial, ya que cuando hay actividad, el mismo proceso ocurre en el tejido graso de alrededor de las glándulas y área subcutánea, las que son remplazadas por tejido conectivo, el cual aparece hialinizado y tiene numerosos fibroblastos.¹³²

Ya en etapas tardías, el infiltrado desaparece, la grasa es sustituida completamente, no existen elementos celulares, dejando esclerosis, homogeinización e hialinización de lo paquetes de colágena que son inmaduros por muchos años (eventualmente pueden agruparse y madurar) y que se extienden desde el tejido celular subcutáneo a la dermis reticular.^{7,15,132}

HISTOLOGIA EN OTROS ÓRGANOS:

Los cambios que sufren los diversos órganos, son secundarios al daño vascular principalmente, no son específicos de esclerodermia, pero si característicos de isquemia.

RIÑÓN:

Los datos recopilados son similares a los encontrados en casos de hipertensión arterial maligna, ocurre daño importante a nivel de las arterias interlobulillares y arqueadas, frecuentemente hay fibrosis de la adventicia, marcada proliferación concéntrica de las células de la íntima, sobre una base de mucopolisacáridos y glicoproteínas (PAS positivas). La proliferación de la íntima, oblitera la luz vascular (ocurriendo finalmente infarto del glomerulo y túbulos), la hialinización del músculo liso y la necrosis fibrinoide de las paredes arteriales, son frecuentemente vistas y pueden extenderse al tallo glomerular. ^{7,9,15,41,96}

Los cambios glomerulares consisten, en un significativo incremento en la celularidad del mesangio, endurecimiento irregular, localizado a la membrana basal, (cambios no específicos), pueden existir datos de isquemia o franca necrosis, el intersticio es edematoso con áreas de infarto y fibrosis. ^{6,9}

CORAZON:

Los cambios son encabezados, por focos de fibrosis, los que pueden verse, en parches o bandas, a los largo del miocardio, son cambios posiblemente secundarios a los cuadros repetidos de daño por isquemia y reperfusión. ^{94,105}

PULMON:

Existe inflamación intersticial, vasculitis y fibrosis, que son indistinguibles de la fibrosis pulmonar idiopática. ¹⁵

SERIE ESOFAGO-GASTRO-DUODENAL Y COLON POR ENEMA:

El estudio baritado del tubo digestivo, es sumamente útil, ya que es un estudio no invasivo y pone de manifiesto las diversas alteraciones, producto de la esclerosis, aún antes de ser sintomáticas.

Se pueden apreciar cambios a nivel de esófago en el 84% de los casos, de estos 1 de cada 3 se encuentran asintomáticos en el momento del estudio, los cambios, más frecuentemente presentes son : ausencia de peristalsis así como falta de vaciamiento del esófago en posición supina, el primer rasgo es cardinal en estos casos, en etapas tempranas, las ondas peristálticas pueden verse en la porción superior y algunas veces en el tercio medio, pero se van apagando conforme llegan al estómago, y al llegar al tercio distal, están ausentes, ocasionalmente pueden ser seguidas de ondas terciarias de contracción. ^{11,13} Con el tiempo el esófago, puede verse desprovisto de pliegues, esto debido probablemente a que el techo de la mucosa presenta dilatación. ¹¹ Los datos obtenidos son de atrofia de la mucosa, hernia hiatal, estenosis distal y dilatación. ^{11,13}

En estómago puede verse atonía, dilatación con moderada a importante retención del medio de controlarse, esta atonía puede verse en el duodeno y en todo el intestino delgado quien mostrará dilatación variable con disminución o ausencia de ondas peristálticas, (habitualmente en los pacientes con estas alteraciones tienen ya alteración en esófago): ^{11 20}

El 51% de los casos muestran alteración en colon, se ve más frecuentemente comprometido que el estómago o intestino delgado, los cambios son específicos¹¹, no son sintomáticos. Desarrollan pseudodivertículos, localizados principalmente en el colon transversal y descendente, los largos sacos con cuellos llenos de heces, con austras bien preservadas en el lado opuesto dan una imagen asimétrica del colon.¹¹

Entre las saculaciones, se encuentran zonas de remplazo del músculo por colágena, con el tiempo los sáculos son remplazados por dilataciones y antonia.¹¹

Los cambios radiológicos se explican , por el remplazo en todo el tracto digestivo, del músculo por tejido fibrótico y colágena. ^{11,13}

RADIOLOGIA DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO:

La clásica combinación radiológica en manos es: calcificación de tejidos blandos (50%), y la resorción de las porciones terminales de las falanges (80%), estas lesiones también pueden presentarse por separado, y la mejor forma de visualizarlas es solicitando una vista lateral de cada dedo. ¹¹

Pueden presentarse otros cambios como osteoporosis yuxta articular, osteoesclerosis, erosión del hueso periarticular (61.7%), osteolisis en algunos sitios como pies, costillas o mandíbula. ²⁰

Los cambios mencionados son el resultado de la isquemia y compresión externa, propios del padecimiento. ^{11,15,20} Solo en el 20% de los estudios radiológicos son positivos evidenciando una artritis inflamatoria, la cual no se asocia a un factor reumatoide, y en muy rara ocasión se asocia con artritis reumatoide. ¹⁵

Las calcificaciones intraóseas pueden ser vistas, así como calcinosis en antebrazos, hombros, codos, cadera, piernas (en su porción baja), pies, paravertebral, sobretodo a nivel torácico. ^{11,113}

La resorción de las porciones distales de falanges no es exclusivo de esclerodermia, pero su asociación con calcificación de tejidos blandos en dedos, es probablemente encontrado únicamente en esclerodermia. ¹¹

TELERADIOGRAFIA DE TORAX:

Los cambios radiológicos a nivel pulmonar se ven en el 22-24.7% de los casos, los datos son de fibrosis difusa bibasal, asociados a pequeñas áreas quísticas, en múltiples casos pueden afectarse la zona media y superior, escasas veces se verá neumotórax, secundario a fibrosis alveolar y formación de pseudocistocele, con cierta frecuencia que podrán ver ataques repetidos de neumonía, debido al infiltrado escleroedematoso de la membrana mucosa y falla del mecanismo de defensa del tracto respiratorio, ^{11,20} puede verse cardiomegalia, con datos de crecimiento de ventrículo derecho de la arteria pulmonar, secundarios a hipertensión pulmonar, en caso de coexistir con hipertensión arterial, se verá cardiomegalia global, si únicamente tenemos a esta última se verá un botón aórtico

prominente y posiblemente calcificado, así como crecimiento de ventrículo izquierdo.²⁰

ANGIOGRAFIA RENAL:

Para el estudio radiológico del riñón, es utilizada la angiografía con Xe¹³³ el estudio de la gran mayoría es normal, si se llega a evidenciar algunos cambios estos pueden ser: espasmo de las arterias interlobulillares y la arteria renal principal, el tránsito arterio-venoso esta aumentado, las arterias arqueadas y lobulillares están marcadamente estrechas y podían verse obliteradas, la unión córtico-medular fue indistinta y el medio de contraste, no penetró en el margen cortical de la nefrona, donde se vio un moteado que sugiere, áreas focales de necrosis.

Este nefrograma en manchas ha sido considerado específico de esclerodermia.^{9,99}

PRUEBA CARDIACA DE PERFUSION CON TALIO:

Esta prueba muestra un patrón de infarto septal así como alteración de la perfusión en la pared antero septal. Estos hallazgos, en conjunción con las alteraciones de la conducción ventricular, fueron fuertemente asociadas con esclerodermia, ya que estos cambios son el resultado de la fibrosis miocárdica.

La prueba de perfusión con talio, es de sumo interés, ya que en ésta se demostraron cambio importantes de perfusión, aún con electrocardiograma normal.⁹⁵

ELECTROCARDIOGRAMA:

Este estudio se reportó normal en el 47-58%^{94,95} de los casos, y solo el 49%⁹⁵ mostró cambios principalmente alteraciones de conducción (17%), como fibrilación auricular,⁹⁵ bloqueos de rama,²⁰ bloqueos de fascículo anterior izquierdo, bloqueos auriculo-ventricular de diferente grado, alteración en el voltaje del QRS (datos de hipertrofia del ventrículo derecho e izquierdo o disminución del voltaje QRS),

prolongación del PR, hasta datos francos de infarto septal, este patrón se asocia con prolongación del QRS en el 10% de los pacientes. ⁹⁵

En el electrocardiograma ambulatorio, se demostró alta prevalencia de taquicardia ventricular y supraventricular, así como disturbios de conducción. ⁹⁴

ECOCARDIOGRAMA:

Muestra disminución en la contracción y movimiento del corazón, posiblemente secundarios al endurecimiento del pericardio y endocardio. ¹¹

ELECTROMIOGRAFIA:

Alteraciones en la actividad muscular son vistas en el 25-40% de los pacientes con esclerodermia, existe disminución en la amplitud y duración de los potenciales simples e incremento concomitante de los potenciales polifásicos. ^{7,15}

TRATAMIENTO

Numerosas drogas han sido recomendadas para el tratamiento de pacientes con esclerodermia, muchas de estas no son efectivas, la literatura se encuentra saturada de estudios mal planeados o casos anecdóticos, los cuales no son útiles para valorar los efectos de los fármacos en la evolución del padecimiento y el desconocimiento del factor causal o precipitante deja duda razonable en los diversos reportes que favorecen a los fármacos descritos. ^{1,20,133,134}

En los casos de esclerodermia tipo morfea habitualmente se utilizan medicamentos tópicos, es solo en los casos de morfea generalizada o en casos de morfeas en banda muy extensas que se utilizan medicamentos sistémicos, en sí no existe un esquema terapéutico para las formas de esclerodermia morfea o sistémica, imbrincándose frecuentemente los tratamientos.

DROGAS ANTIFIBROTICAS

La activación de la síntesis de colagena, proteoglicanos, fibronectina, así como la del tejido conectivo representan el paso final de la fisiopatogenia de la esclerodermia.^{87,135,136}

Observando esto, varias drogas que interfieren con la función del fibroblasto han sido introducidas con la finalidad de frenar ó evitar el depósito de las proteínas ya mencionadas sin lograr hasta el momento una real mejoría. (tabla I)

Algunos de ellos ya no se utilizan, y dentro de los que han mostrado respuesta, creo necesario remarcar brevemente a dos de ellos:

1) D-Penicilamina medicamento que ha mostrado ser el único que realmente es efectivo, tanto en las formas morfea como sistémica de la enfermedad. Es un derivado hidrolítico de la penicilina (ácido amino sulfidril) cuyo principal efecto es la quelación de metales utilizados en la síntesis de la colagena al interferir con el entrecruzamiento de la cadena de colágena tipo I haciéndole más susceptible a la degradación. (tabla I). También se ha visto que tiene efectos antiinflamatorios, antifibróticos y de inmunomodulación ya que interfiere con la proliferación de células T, posiblemente a través de la generación del peróxido de hidrógeno, además disminuye las células T^{H+} en sangre periférica, disminuye la habilidad de la célula T a generar actividad cooperadora, pero el mecanismo exacto no es conocido, su uso ha sido frenado por sus efectos colaterales que si bien no los reportan todas las publicaciones el riesgo existe, por este motivo su uso se a limitado a casos muy extensos ó con gran implicación sistémica, las dosis utilizadas varían de 150-2400 mg/día, obteniéndose mejoría en un tiempo aproximado de 19 meses.^{87,100,136,137}

2) Los retinóides que se han venido utilizando desde los 80s, mostrando mejoría solo en los casos de esclerodermia tipo morfea, esto en un tiempo aproximado de 6 meses a 1 año de tratamiento (isotrétinoína) pero como en otros casos no hay estudios controlados que comprueben su efectividad, las dosis y efectos

susceptibles a la citotoxicidad, su liberación por parte de los monocitos se ve incrementada cuando se agrega fotoquimioterapia, el TNF α puede funcionar de forma autocrina incrementando el número de sus receptores y con ello la citotoxicidad ^{141,142,143}

AGENTES VASOACTIVOS

Este grupo de medicamentos se incluyen como tratamiento de la esclerodermia por la alta frecuencia con que estos pacientes presentan fenómeno de Raynaud. ^{133,134,135} Los beneficios obtenidos con ellos son dudosos y muchos de ellos ya no se utilizan por su alto riesgo para el paciente o bien por su corta duración. (tabla K)

A la fecha los más utilizados son los bloqueadores de los canales del calcio y los bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA); del primer grupo la nifedipina es por mucho la más utilizada, mostrando eficacia en los problemas de perfusión miocardia, mejora la resistencia vascular pulmonar y reduce la calcinosis, dentro de este grupo de medicamentos el diltiazem cuenta con la ventaja de mejorar la función del esfínter esofágico inferior. ^{93,106,144} El segundo grupo, los bloqueadores de la ECA han a sido de vital importancia para el tratamiento de las crisis hipertensivas con hiperreninemia que anteriormente era la causa principal de muerte. ^{96,145} Al bloquear a la enzima convertidora de angiotensina ocasiona la acumulación de bradiquinina un potente vasodilatador, siendo este su principal mecanismo de acción, sus efectos a nivel cardiaco o pulmonar son mínimos o nulos. ^{93,145}

Otros compuestos se encuentran en etapa de investigación como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), es un polipéptido cuya aparente función es de estimulación del sistema nervioso central y parasimpático, su efecto se manifiesta por vasodilatación periférica, con máximo efecto a los 2 minutos persistiendo por 5 minutos; su aplicación es tópica. ¹⁴⁶

En la lucha por un adecuado manejo para la esclerodermia, múltiples drogas han sido utilizadas, las cuales mostraron en algún caso mejoría, pero que actualmente ya no se emplean. (tabla L)

Conclusión: hasta el momento no se ha encontrado una terapéutica eficaz para esta entidad, el único medicamento útil es la D-penicilamina (con las restricciones ya mencionadas), debido a la historia clínica del padecimiento es sumamente difícil comprobar si es efecto real del tratamiento ó la evolución propia de la enfermedad, por lo que se requerirán de más estudios para llegar a una conclusión definitiva.

Tabla I: Drogas Antifibróticas

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
D Penicilamina 3,87, 135, 136	150-300 mg/día/v.o. hasta 1200 mg/día	Quelación de metales, formación de complejos entre la D-Penicilina-la lisina y los grupos aldeídos de la hidroxilisina necesaria para estabilizar el entrecruzamiento de colágena. Probablemente disminuye la síntesis total de colágena, antiinflamatorio e inmunomodulador	Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, supresión de médula ósea, purpuras Sx nefrótico, síntomas gastrointestinales, úlceras en mucosas, reacciones alérgicas, bronquioalveolitis, milia, telangiectacias, elastosis serpigínea, performans, cutis laxa y plegamiento excesivo de la piel, hipertricotosis, cambios ungueales, penfigo, dermatomiositis, polimiositis, miastenia gravis, síndrome Goodpasture's, lupus-like
Ciclofenil 133, 135	400 mg/ día / v.o	Disminuye síntesis de colágena, inhibe la incorporación del sulfato dentro de los proteoglicanos	Cefálea, rubicundez, ginecomastia, aumenta TGO, TGP, promueve arritmias, impotencia, fiebre.
Colchicina 133, 135	1 mg / día / v.o.	Disrupción de los microtúbulos para la extrusión de la colágena desde los fibroblastos, incrementa la degradación de colágeno por la colagenasa	Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea, etc), daño macular, alopecia
Griseofulvina 135, 136	750 mg / día / v.o.	Inhibe la proliferación de fibroblastos, produce interrupción del huso mitótico por interacción microtúbulos	Síntomas gastrointestinales, leucopenia fotosensibilidad, lupus eritematoso medicamentoso, cefálea, letargia, confusión mental, fatiga vértico.

Continúa

Tabla I: Drogas Antifibróticas

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFFECTOS COLATERALES
Isotretinoin (13 -cis- ac. retinoide)	0.5-1 mg / Kg / día / v.o.	Reduce síntesis colágena, suprime preferentemente síntesis de colágena I, inhibe proliferación de fibroblastos, efecto inhibitorio a nivel de RNA m y sobre la producción de procolágeno por fibroblasto	Teratogenico, altera función hepática, aumenta las lipoproteínas, fotosensibilidad
Etretinato 135,137,138	0.5 mg / kg / día / v.o		
Factor XIII Factor estabilizante de la fibrina 3,15,133	Infusión diaria durante tres días ??	Forma complejos con la fibronectina, aumenta el aclaramiento de colágena por macrófagos	_____
N-Acetilo cisteína 133	10 gr / día / v.o.	Reduce las uniones disulfuro de proteínas suceptibles a los grupos sulfidril	Síntomas gastrointestinales, distress, rash.

Tabla J. Drogas con efecto inmunológico

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Azatioprina 135,157	1-2 mg/Kg/día / v.o.	Inhibe la síntesis de colágena, linfotóxica e interfiere con la citólisis mediana por linfocitos, aumenta la expresión de receptores y antígenos en los linfocitos CD8, y disminución de la función CD4.	Síntomas gastrointestinales, aplasia medular, alopecia difusa, hepatotóxica, infecciones, fiebre
Ciclofosfamida 141,157	2-4 mg / Kg / día / v.o.	Toxicidad que se expresa en la fase S y G2 del ciclo celular, con muerte en interfase y mitótica con esto alteran el crecimiento, actividad, diferenciación y función celular.	Síntomas gastrointestinales, aplasia medular, alopecia difusa, úlceras en mucosas, mareo, estrías en uñas, pigmentación de la piel, fibrosis pulmonar, hepatotóxica, cistitis hemorrágica.
Ciclosporina - A 139,148,149,157	2.5-7.5 mg/Kg / día / v.o.	Bloquea la síntesis y/o secreción de IL - 2 de los CD4, disminuye IL -1 de los monocitos, actúa en la activación temprana de los linfocitos T	Nefrotóxica, neurotóxica, hipertensión arterial, linfomas, infecciones, hepatotóxica
Clorambucil 135,157	0.1 mg/kg / día / v.o.	Mismo mecanismo de acción que la ciclofosfamida	Sobreinfección, neutropenia, náusea, vómito, supresión medular y de tejidos epiteliales, azoospermia, amenorrea, fibrosis pulmonar, convulsiones, hepatotoxicidad
5- Fluorouracilo 157	12.5 mg/Kg / día / i.v. sostén de 8 - 10 mg	Interfiere con vías metabólicas, con la incorporación de RNA, citotóxica.	Aplasia medular, del epitelio de la mucosa intestinal y oral, anorexia, náusea, estomatitis, diarrea, alopecia, atrofia de la piel, síndrome cerebelosos, cardiotoxicidad

Continúa

Tabla J: Drogas con efecto inmunológico

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Corticoesteroides (prednisona) 32,135,143	5 - 10 mg/Kg / día / v.o.	Afecta la síntesis de colágeno, ácidos mucopolisacáridos, antiinflamatorio, linfopenia por redistribución a tejidos linfáticos, principalmente de linfocitos B y CD4, relativo incremento CD8, interfiere fagocitos al disminuir peróxido de hidrógeno y superóxido, disminuye la mitosis de linfocitos T, efecto de la IL - 2 en linfocitos Disminuye la síntesis de inmunoglobulinas, bloqueo de prostaglandinas y leucotrienos al estimular la síntesis de lipomodulín	Atrofia muscular, hiperglucemia, úlcera gástrica, osteoporosis, hipertensión arterial, vasoconstrictor
Interferón Gama (IF - γ) 100,134,139,140	10 - 100 mg / día / i.m. ó 0.01 - 0.1 mg / m ² / i.v.	Inhibe la síntesis de colágena, ocasiona inestabilidad del RNA m para procolágena I y III, activa macrófagos, estimula la diferenciación de CD 8 ⁺ , puede aumentar o disminuir la diferenciación de células B	Leucopenia, linfopenia, incrementa las bilirrubinas, aumenta la sedimentación globular, fiebre, fatiga, infecciones
Factor de necrosis tumoral- Alfa (FNT - α) ¹⁴⁰	10 ng/ ml (cultivos fibroblastos)	Inhibe la actividad translacional del gen de colágena I, estimula la collagenasa, suprime el efecto del factor transformación del crecimiento β	_____

Continúa

Tabla J: Drogas con efecto inmunológico

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Fotoquimioterapia a Extracorpórea 141.142	8-metoxipsoralenos 0.6 mg/Kg / v.o. + UVA 2J / cm ²	Producción de inmunidad anticlonotipo que es mediada por CD8 ⁺ con producción de citocinas como factor de necrosis tumoral (TNF).	Hemólisis, náusea, trombosis, hipotensión arterial, reacción vasovagal, trombocitopenia transitoria
Globulina Antitímocito 150	15 mg/Kg / día / i.v. + 80 mg prednisona v.o.	Desconocido, parece actuar sobre linfocitos T e incrementar los niveles de IL - 2	Disminuye la peristalsis esofágica

Tabla K: Drogas Vasoactivas

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Stanazol 133,135	10mg/ día/ v.o.	Incrementa la liberación del activador endotelial del plasminogeno aumentando fibrinolisis	Incrementa la síntesis protéica,síndrome de virilización
Dextran 40,000 133,135,151	1-3 Litros de Dextran 40 al 10% en sol. salinè 0.9% en 48-72 hrs/i.v.	Inhibe la agregación plaquetaria y de glóbulos rojos, aumenta la actividad fibrinolítica	Shock anafiláctico
Prostaglandinas (PGI, PGE ₁ , PGE ₂) 133,135,152	5-12 ng/kg/ min. en 72 hrs. i.v.	Inhibe la agregación plaquetaria e induce vasodilatación, aumenta la deformidad eritrocitaria, estimula la producción de esteroides.	Náusea, vómito, rubicundez, fiebre
Pentoxifilina ⁴⁴	1200 mg/día/v.o.	Aumenta la deformidad eritrocitaria, leucocitos y polimorfonucleares, disminuye la producción de tromboxano, incrementa los niveles de prostaglandinas, disminuye agregación plaquetaria, tiene efectos antiinflamatorios e inmuno supresor.	-----
Dipiridamol 133,153	225-400 mg/día/v.o.	Altera el metabolismo y transporte de adenocina, inhibe la captación de adenocina por los eritrocitos, prolonga la sobrevivida de las plaquetas, potencia a la PGI ₂	Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, cefalea, vértigo. Intoxicación: vasodilatación periférica e hipotensión

Continúa

Tabla K: Drogas Vasoactivas

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Acido Acetil salicílico 133, 153.	450-975 mg/día/v.o.	Inhibe la liberación de ADP por las plaquetas y la agregación plaquetaria, inhibe la síntesis de Prostaglandinas y troboxanos A2, antiinflamatorio	Úlcera gástrica, anemia
Nifedipina 93, 106, 134, 144	30-60 mg/día/v.o.	Relaja el músculo liso vascular al bloquear los canales de calcio, inhibe la agregación plaquetaria y activación de polimorfonucleares, previene en parte el vasoespasmo por frío.	Vértigo, cefalea, rubicundez, taquicardia, hipotensión ortostática, disminuye la presión del esfínter esofágico inferior
Diltiacen ¹³⁴	120 mg/día/v.o.	El mismo mecanismo que la nifedipina pero este incrementa la presión del esfínter esofágico inferior.	Los mismos efectos colaterales que la nifedipina
Captopril 93, 96, 133, 135, 145	150 mg/día/v.o.	Inhibe la enzima convertidora de la angiotensina con lo que evita la vasoconstricción.	Síntomas gastrointestinales, leucopenia Proteinuria, rash
Ketanserina 135, 155, 156	60-120 mg /día/ v.o.	Antagonista de receptores de serotonina, vasodilatador, antiagregante plaquetario.	Vértigo, fatiga, aumento de peso, síntomas gastrointestinales
Ketotifeno ⁷¹	6 mg /día/ v.o.	Antagonista de los receptores de histamina	Sobnolencia
Relaxin ^{133, 140}	2.5-8mg en sol. glucosada 5% / i.v.	Desconocido, se ha observado que es la hormona responsable de relajar el ligamento de la sínfisis del pubis en el embarazo	Anafilaxia

Continúa

Tabla K: Drogas Vasoactivas

SUSTANCIA	DOSIS	MODO DE ACCIÓN	EFECTOS COLATERALES
Reserpina ¹⁵⁷	1mg /día/ v.o.	Antagonista de la serotonina, depleción de catecolaminas, aumenta la circulación cutánea.	Bradycardia, indiferencia al ambiente, presadillas, depresión, suicidio, aumenta el tono y motilidad intestinal, incrementa la secreción gástrica, úlcera péptica.
Dimetil sulfoxido (DMSO) ^{8,133}	40-90% dos veces al día aplicación tópica	Analgésico, vasodilatador al aumentar la síntesis de prostaglandinas, afecta el metabolismo de la colágena	Absorción cutánea rápida
Plasmaféresis ¹³³	2-2.5 litros por semana	Disminuye la viscosidad sanguínea	_____
Simpactectomía cervical y/o lumbar	Sección Ganglional	Denervación vascular	hipotensión ortostática.

Cuadro L: Tratamientos de Esclerodermia

SUBSTANCIA	DOSIS
Hormona d-tiroxina *	4 - 10 mg/día
Vitamina D *	200 - 300 mil UI./día
Ácido etilen - diamino - tetra - acético *	3 g infusión i.v. en solución glucosada 5% - 500 cc
Salazopiridina ^{*,46,31}	1 - 7 gr/día/2 - 3 sem
Acido potasico para amino - benzoico (POTABA) *	20 gr/día
Colagenasa pancreática *	100 mg/día
Hidroxiprogesterona *	125 - 250 mg/sem
Hialuronidaza *	1500 UI. i.v. 3 veces/sem
Carnitina *	2 g/día
Penicilina G sódica *	500 000 UI./día
Acido - épsilon - amino caproico (EACA) *	30 gr/día/7 días
Paratiroidectomia *	_____
Dieta escorbútica *	_____
Estractos vegetales *	_____
Oxigeno hiperbárico *	_____

* Torres MA, Furst DE. Treatment of Generalized Systemic Sclerosis. Rheum Dis N Am 1990; 16: 217-240.

OBJETIVO GENERAL:

Establecer la frecuencia de la esclerodermia por tipo, grupo de edad y sexo en la población que acude al Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

OBJETIVO ESPECIFICO:

- Establecer la frecuencia con que la esclerodermia se presenta dentro del grupo de las enfermedades colágeno-vasculares y que sexo se ve más afectado.
- Determinar la distribución de la esclerodermia en población infantil y adulta.
- Establecer cuál de los dos grandes grupos de esclerodermia (Sistémica o Cutánea) es más frecuente y que sexo se ve más comprometido.
- Determinar por grupos de edad y sexo la variedad clínica de esclerodermia más frecuente.

JUSTIFICACION:

La esclerodermia constituye una entidad clínica poco frecuente, con características dermatológicas diagnósticas, es una enfermedad con severa afectación del desarrollo integral, por lo que es de vital importancia determinar la variedad clínica más frecuente y la población de mayor riesgo, para con ello establecer un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

DISEÑO:

- a) **Tipo de estudio:** Retrospectivo, abierto, transversal.

-
- b) **Grupo de Estudios:** Se incluyeron en el presente estudio a todos los pacientes con datos clínicos de esclerodermia que acudieron a la clínica de enfermedades colágeno-vasculares del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". La serie fue consecutiva abarcando el período comprendido entre Junio de 1982 a Diciembre de 1994.
- c) **Criterio de inclusión:** Pacientes que presentaron datos clínicos de esclerodermia y que acudieron a la clínica de enfermedades colágeno-vasculares.
- d) **Criterios de exclusión:** pacientes de dudoso diagnóstico sin biopsia.

VARIABLES:

- a) **Interés primario:** Determinar la frecuencia de la esclerodermia en la población que acude al Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".
- b) **Interés secundario:** Edad, Sexo, Diagnóstico clínico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron vistos en la clínica de enfermedades colágeno-vasculares del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", en el período comprendido entre Junio de 1982 a Diciembre de 1994, cuyos datos clínicos eran de esclerodermia, obtenidos de la revisión de los expedientes.

La población se dividió en dos grandes grupos: La población infantil que incluye pacientes desde los 0 a los 15 años, y la población adulta que se integra desde los 16 a los 90 años; el primer grupo fue subdividido con períodos de 5 años y el segundo de 10 años.

En cuanto a la forma de clasificación de la esclerodermia, en el presente estudio se considero tomar una clasificación topográfica-morfológica, formándose dos grandes grupos:

1) Esclerodermia Sistémica ó Esclerosis Sistémica Progresiva.

2) Morfea o Esclerodermia puramente cutánea.

De cada grupo se integraron subgrupos:

Esclerodermia Sistémica a) Tipo I: Esclerodactilia + Fenómeno de Raynaud

(Barnett y Coventry 1969).. b) Tipo II: Acroesclerosis y/o Síndrome CREST

c) Tipo III: Esclerodermia con cambios difusos en piel

Morfea

a) Localizada: integrada por lesiones en placa(s), en golpe de sable, mácula o gotas que no sobre pasen un segmento corporal.

b) Diseminada-integrada por las formas en banda y aquellas lesiones en placa, mácula o en gotas que afecten más de un segmento corporal.

RESULTADOS:

Ingresaron a la clínica de enfermedades colágeno-vasculares un total de 1234 pacientes en el período correspondiente a Junio de 1982 a Diciembre de 1994, de estos 1004 casos correspondieron al sexo femenino (81.3%) y 230 al masculino (18.6%).

La frecuencia de la Esclerodermia en la población estudiada correspondió al 35.9% (443 casos) en relación al resto de las colagenopatías, con un 2º lugar solo superado por el Lupus Eritematoso que cuenta con el 57.0% (703 casos) (Cuadro 1)

De los 443 pacientes vistos en la clínica, el sexo femenino predominó con 357 casos (80.6%) [92 casos en niñas (20.8%), 265 casos en adultas (59.8%)], mientras que en el sexo masculino solo presento 86 casos (19.4%) [42 casos en niños (9.5%), 44 casos en adultos (9.9%)] (Cuadro 2.)

De los dos grandes grupos de esclerodermia predominó la forma morfea con un total de 323 casos (72.9%) [86 casos en niñas (19.4%), ,162 en adultas (36.6%) y 39 casos en niños (8.8%), 36 casos en adultos (8.1%)]. La forma sistémica se manifestó con 120 casos (27.1%) [6 casos de niñas (1.4%), 103 casos en adultas (23.3%) y 3 casos en niños (0.7% ⁹, 8 casos en adultos (1.8%)].

De los 443 casos de Esclerodermia en el presente estudio, la población infantil contribuyó con el 30.2% (134 casos), la frecuencia en niñas fue del 20.8% y la de niños 9.5%, como se mencionó en las líneas anteriores la forma morfea fue la más frecuente con el 28.2%, mientras la sistémica solo se presenta en 2% (Cuadro 2). La esclerodermia en forma general afecta a dos grupos etarios en esta población, a los de 6 a 10 años y a los de 11 a 15 años con un total de 109 casos (82.3%) [78 casos en niñas (59.2%) y 31 casos en niños (23.1%)], (Cuadro 3). En cuanto a la distribución por subtipos, de los 125 casos de morfea, la diseminada predominó con un 54.5% (73 casos) [50 casos en niñas (37.3%) y 23 casos en niños (17.2%)], los grupos etarios más afectados fueron los ya mencionados con un total de 40.3% (54 casos) [39 casos en niñas (29.1%) y 15 casos en niños (11.2%)], la forma localizada ocupó el 2º lugar con el 38.8% (52 casos) [36 en niñas (26.9%) y 16 niños (11.9%)] los grupos etarios se repitieron presentando el 35.1% de frecuencia (47 casos) [33 niñas (24.6%) y 14 niños (10.5%)] (Cuadros 6.8.10). De los subtipos en la esclerodermia sistémica, se presentaron un total de 9 casos (6.7%), el Tipo II fue el más frecuente con el 5.2% (7 casos) [5 niñas (3.7%) y 2 niños (1.5%)], el Tipo I contó solo con dos casos, uno de cada sexo (0.7% para cada caso de frecuencia), del tipo III no tuvimos ningún caso. Los grupos etarios más afectados se ubicaron entre los 6-10 años y los 11-15 años con un total del 5.9% (8 casos) para el subtipo I y II [6 niñas (4.4%) y 2 niños (1.5%)]. (Cuadros 6.7.y 9.)

Por su parte la población adulta aportó el 69.8% (309 casos) del grupo en estudio (443 casos), la frecuencia en mujeres fue del 59.8% y en hombres 9.9%, en este grupo la forma morfea fue la más frecuente con el 44.7% mientras la sistémica 25.1%. (Cuadro 2). La esclerodermia en forma general afecta a los grupos etarios

comprendidos entre los 16-50 años con un total del 81.9% (253 casos) [217 mujeres (70.3%) y 36 hombres (11.6%)]. (Cuadro 4).

En cuanto a la distribución por subtipos, del 64.1% (198 casos) de casos de morfea la diseminada ocupó el 33.3% (103 casos) [94 mujeres (30.4%) y 9 hombres (2.9%)], los grupos etarios más afectados se ubicaron entre los 16 a los 40 años con un total del 26.2% (81 casos) [72 mujeres (23.2%) y 9 hombres (3.0%)], la forma localizada le siguió con el 30.7% (95 casos) [68 mujeres (22%) y 27 hombres (8.7%)], los grupos más afectados se encontraron de los 16 años a los 50 años con un total del 27.2% (84 casos) [62 mujeres (20.1%) y 22 hombres (7.1%)]. (Cuadros 8, 9, 10).

De los subtipos de esclerodermia sistémica, se presentaron un total de 111 casos (35.9%), en 1º lugar el tipo II con el 18.8% (58 casos) [54 mujeres (17.5%) y 4 hombres (1.3%)]. en 2º lugar el tipo III con el 14.6% (45 casos) [41 mujeres (13.3%) y 4 hombres (1.3 %)], el tipo I contó con el 2.6% (8 casos) los cuales se presentaron únicamente en el sexo femenino. (cuadro 11,13,15). En cuanto a los grupos etarios más afectados, la población se encuentra relativamente distribuida, observando un pico de frecuencia entre los 31-50 años con un total de 43 casos (14.0%), estos datos aplicables solo a los subtipos III y II, en el tipo I no se puede establecer algún grupo de edad que se vea más afectada. (Cuadro 8, 9, 10).

DISCUSION

La esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo poco frecuente y hasta el momento de etiología desconocida; es una entidad que múltiples autores consideran espectral, con un grado mínimo que sería la forma morfea de placa única, la que tiene una buena evolución y pronóstico hasta, la forma sistémica tipo III de Barnett o Esclerodermia difusa donde se ve la máxima expresión, con involucro a órganos internos (corazón, pulmón, riñón, cerebro, tubo digestivo, etc.) que empobrece el pronóstico y que finalmente conducirán al paciente a la muerte.

Si bien en términos generales se considera una enfermedad poco frecuente, ocupa el tercer lugar en las enfermedades de las colágena, superada por el LES y AR.⁴¹ Su importancia radica en el gran deterioro de la calidad de vida (según su variedad y extensión) su mortalidad y la merma que ocurre económicamente, ya que ataca a población adulta joven en etapa productiva y reproductiva. La esclerodermia tiende a ser considerada como una entidad con distribución universal, con variaciones regionales; con la finalidad de explicar éstas se estudiaron patrones genéticos encontrándose diferencias entre las diversas razas, esta información genética será severamente afectada por el medio ambiente, lo cual determina una mayor o menor expresión de la enfermedad.^{12, 20} *

La prevalencia (proporción de enfermos nuevos y antiguos por 1000 habitantes), refleja el número de casos de una enfermedad en un tiempo en particular o un lapso de tiempo) y la incidencia (nuevos casos detectados/población de riesgo/periodo de tiempo) son datos difíciles de obtener en algunas poblaciones por la poca frecuencia de la enfermedad y en los sitios donde los datos se han logrado obtener, estos son muy variables ya que dependeran del tiempo en que se obtuvieron y la población estudiada. (Tabla A).

En nuestra población la prevalencia global para la esclerodermia es de 0.74 X 1000 pacientes que acudieron al Centro Dermatológico "Dr Ladislao de la Pascua", la prevalencia para las formas morfeas fue de 0.5 X 1000 y para las formas sistémicas de 0.2 X 1000 pacientes.

La incidencia global se estimo en 92 nuevos casos por cada 1000 pacientes que acudian a consulta, la incidencia tanto en las formas morfeas como sistémicas fueron de 77 y 15 nuevos casos respectivamente por cada 1000 pacientes.

Nuestros resultados se encuentran algo elevados en comparación a los reportes de la literatura, esto posiblemente condicionado al ser un centro especializado en enfermedades cutáneas a más de ser un área considerada de concentración a nivel país.

En el presente estudio de 443 pacientes, el sexo femenino se vio más afectado aportando 80.6% de la población estudiada, con una relación F:M de 4.3:1 dato que concuerda con diversos reportes donde la frecuencia es de 58-90% y los rangos F:M varían 2.9:1 hasta 15:1.^{4,5,6,8,9,12,20} En la esclerodermia como en todas las enfermedades de la colágena el sexo es un fuerte marcador genético, las hormonas femeninas de alguna manera, aún no explicada, influyen para que la enfermedad se manifieste.^{7,8}

De nuestro grupo de estudio el 30.2% correspondió a población infantil (población de los 0 a los 15 años) de estos el 68.7% pertenecieron al sexo femenino, con una relación F:M de 2.1:1, los datos reportados hasta el momento mencionan muy baja frecuencia en niños, en la Clínica Mayo de 727 pacientes únicamente el 1.5% (11 casos) presentaron esclerodermia durante la primera década.^{4,6} En las niñas el riesgo de padecer la enfermedad se torna proporcional a la edad, entre más se acercaban a la pubertad el riesgo se incrementa, apoyando este comportamiento el factor hormonal como causa coadyubante para la presentación de la esclerodermia.⁶

Esta observación no fue comprobada en este estudio, ya que el grupo de edad con mayor afectación se ubicó entre los 6-10 años con un 42.5% mientras el grupo etario de los 11-15 presentó solamente 38.8%.

En la población adulta el 85.8% fueron pacientes del sexo femenino con una relación F:M de 6: 1, estudios realizados en Estados Unidos han revelado que en la mujer después de los 18 años el 3.5% se vera afectada por esta enfermedad⁹ y la susceptibilidad en población por debajo de los 35 años fue cinco veces mayor que en el hombre.⁴

Analizando a la enfermedad por grupos de edad, es reportado en la literatura rangos muy variados, entre los 15 a los 20 años, otros entre los 15 y los 44 años y algunos entre los 40 a los 50 años,^{5,7,20} incluso hay reportes aislados que consideran a la esclerodermia como a una enfermedad que se incrementa con la edad, reportando picos máximo entre los 45 a los 65 años ^{4,12}.

Nuestra población presentó mayor frecuencia los grupos etarios comprendidos entre los 16 a los 50 años, con rango de edad de los 16 a los 90 años, con pico máximo en el grupo comprendido entre los 21 a los 30 años. La frecuencia de esclerodermia en el hombre es baja, aunque aparentemente más agresiva, en estudios realizados en Memphis Tennessee y London Uk, reportan que en raras ocasiones el padecimiento en varones se presenta después de los 25 ó 30 años.^{4,6} En nuestra población pudimos captar casos hasta los 70 años, la causa de este fenómeno es desconocida.

En cuanto a los diferentes subtipos de esclerodermia resulta difícil tratar de comparar nuestros datos con los reportes de la literatura, ya que la casuística en algunos casos es pobre y en otros no especifican los subtipos encontrados, además como ya mencioné no existe hasta la fecha unificación para la subclasificación de la esclerodermia. En lo que sí existe unificación es en las formas morfea (puramente cutáneas) y sistémica (con compromisos a órganos internos) donde se ha concluido que las formas morfea son más frecuentes tanto en población infantil como adulta, dato que se comprobó en nuestro grupo de estudio, donde las formas morfea se presentaron en el 73% y la forma sistémica en el 27%.

Dentro de los diferentes subtipos utilizados en este estudio, cabe destacar que la forma morfea diseminada es más frecuente con 176 casos, los grupos etarios más afectados se ubicaron entre los 6-10 años y los 21-30 años; de la esclerodermia sistémica predominó el tipo II de Barnett con 58 casos, con predominio en las edades comprendidas entre los 31-50 años, la tipo III de Barnett de la que registramos 45 casos se presentó en edades más tempranas, que van de los 16-30 años.

CONCLUSIONES

1. La esclerodermia ocupa el 2º lugar dentro de las enfermedades colágeno vasculares, en la población que acudio al Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"
2. Presenta una prevalencia global del 74.8 X 100 000 habitantes y una incidencia global de 92 X 1000 habitantes
3. El sexo femenino es afectado hasta en un 80.6% con una relación F:M 4.3 :1
4. la población infantil se afectó en el 30.2%, con presentación principalmente de la forma mórfea diseminada y a temprana edad.
5. La población más afectada es la adulta y adulta joven; la forma morfea diseminada es la más frecuente de las formas cutáneas y la Tipo II de Barnett de las sistémica.
6. La esclerodermia sistémica Tipo III de Barnett se presenta en etapas tempranas de la vida adulta.

ESCLERODERMIA

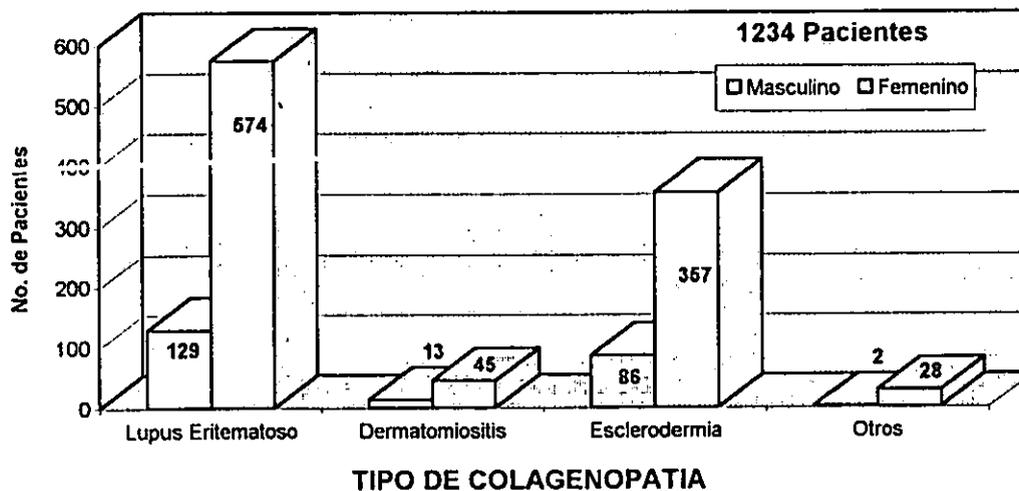
Cuadro 1 Distribución de collagenopatías por tipo y sexo (1197 Pacientes)

ENFERMEDAD	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL DE PACIENTES	%
Lupus Eritematoso	129	10.5%	574	46.5%	703	57.0%
Dermatomiositis	13	1.1%	45	3.6%	58	4.7%
Esclerodermia	86	7.0%	357	28.9%	443	35.9%
Otros *	2	0.2%	28	2.3%	30	2.4%
Total	230	18.6%	1004	81.4%	1234	100.0%

* Fenomeno de Raynaud, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome Sjögren.

Fuente: archivo de la clinica de enfermedades colageno vasculares del CDP (1982-1994)

Gráfica 1
DISTRIBUCION DE COLAGENOPATIAS POR SEXO (1234 Pacientes)



ESCLERODERMIA

Cuadro 1 Distribución de colagenopatias por tipo y sexo (1197 Pacientes)

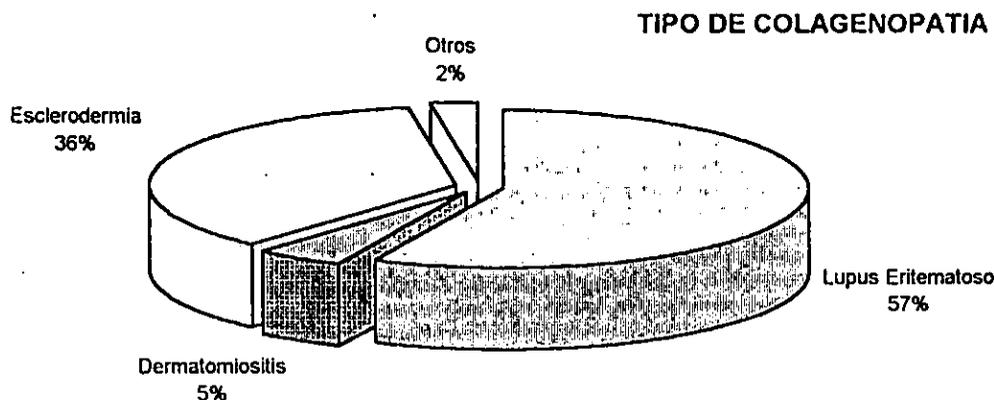
ENFERMEDAD	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL DE PACIENTES	%
Lupus Eritemato	129	10.5%	574	46.5%	703	57.0%
Dermatomiositis	13	1.1%	45	3.6%	58	4.7%
Esclerodermia	86	7.0%	357	28.9%	443	35.9%
Otros *	2	0.2%	28	2.3%	30	2.4%
Total	230	18.6%	1004	81.4%	1234	100.0%

* Fenomeno de Raynaud, enfermedad mixta del tejido conectivo, sindrome Sjögren.

Fuente: archivo de la clinica de enfermedades colageno vasculares del CDP (1982-1994)

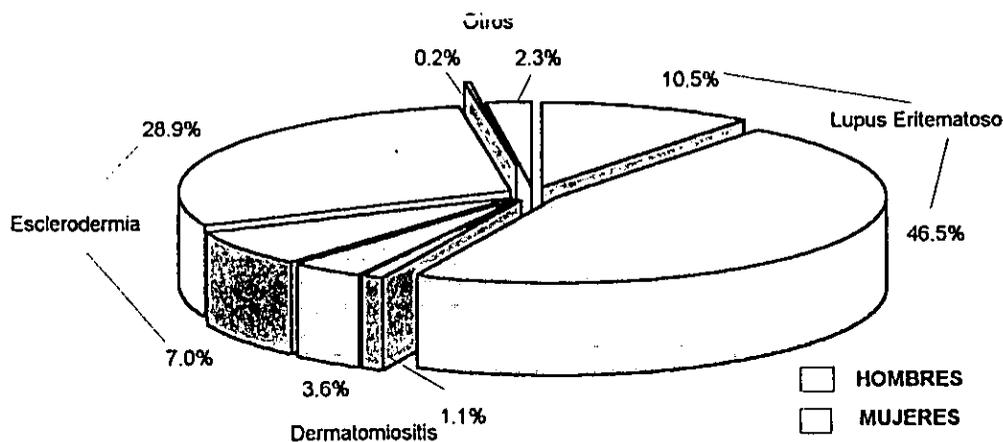
Gráfica 2

DISTRIBUCION POR PORCENTAJE DE COLAGENOPATIAS (1234 Pacientes)



Gráfica 3

DISTRIBUCION POR PORCENTAJE E COLAGENOPATIAS POR SEXO (1234 Pacientes)



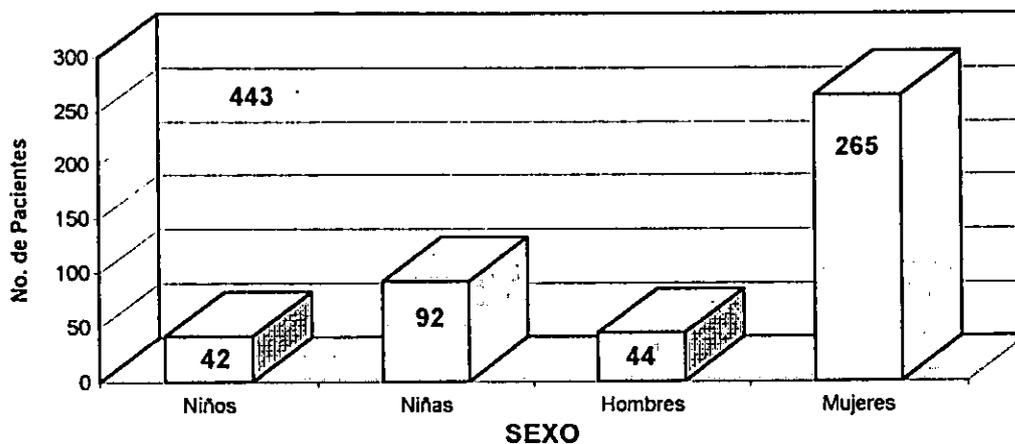
ESCLERODERMIA

Cuadro 2: Distribución de esclerodermia por sexo y tipo en población general (443 pacientes)

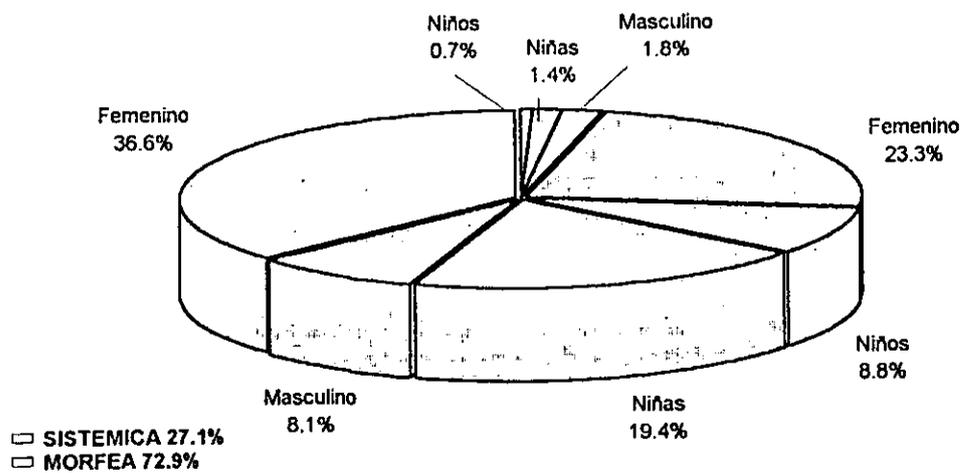
TIPO	NIÑOS	%	Niñas	%	POBLACION INFANTIL	%	MASCULINO	%	FEMENINO	%	POBLACION ADULTA	%
Sistémica	3	0.7%	6	1.4%	9	2.0%	8	1.8%	103	23.3%	111	25.1%
Morfea	39	8.8%	86	19.4%	125	28.2%	36	8.1%	162	36.6%	198	44.7%
Total	42	9.5%	92	20.8%	134	30.2%	44	9.9%	265	59.8%	309	69.8%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 4
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA POR SEXO EN POBLACION GENERAL



Gráfica 5
PORCENTAJE DE ESCLERODERMIA POR SEXO EN POBLACION GENERAL (443 Pacientes)



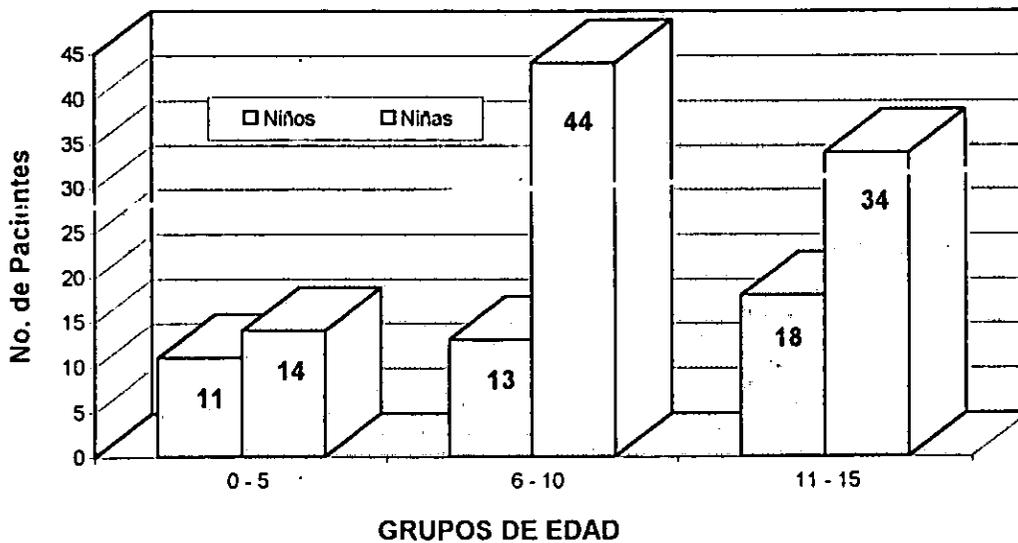
ESCLERODERMIA

Cuadro 3: Distribución de esclerodermia en población infantil por grupo de edad y sexo (134 pacientes)

GPO. DE EDAD	NIÑOS	%	NIÑAS	%	TOTAL DE PACIENTES	%
0 - 5	11	8.2%	14	10.4%	25	18.7%
6 - 10	13	9.7%	44	33.8%	57	42.5%
11 - 15	18	13.4%	34	25.4%	52	38.8%
TOTAL	42	31.3%	92	68.7%	134	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 6
ESCLERODERMIA POR EDAD Y SEXO EN POBLACION INFANTIL (134 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

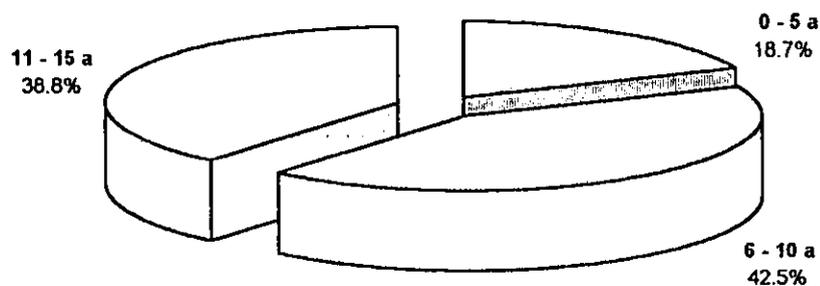
Cuadro 3: Distribución de esclerodermia en población infantil por grupo de edad y sexo (134 pacientes)

GPO. DE EDAD	NIÑOS	%	NIÑAS	%	TOTAL DE PACIENTES	%
0 - 5	11	8.2%	14	10.4%	25	18.7%
6 - 10	13	9.7%	44	33.8%	57	42.5%
11 - 15	18	13.4%	34	25.4%	52	38.8%
TOTAL	42	31.3%	92	68.7%	134	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

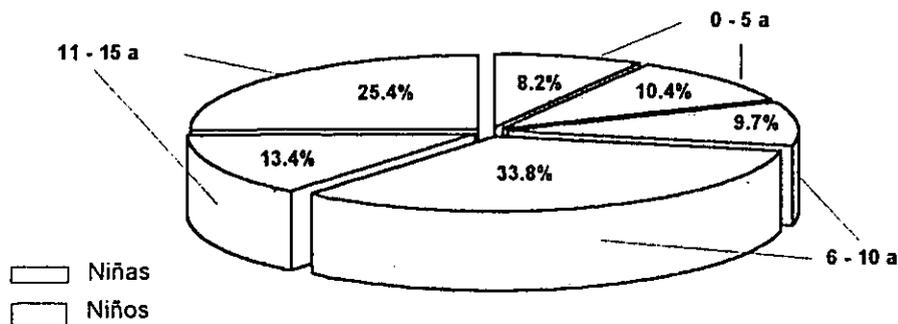
Gráfica 7

PORCENTAJE DE POBLACION INFANTIL POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO (134 Pacientes)



Gráfica 8

PORCENTAJE DE POBLACION INFANTILPOR GRUPOS DE EDAD Y SEXO (134 Pacientes)



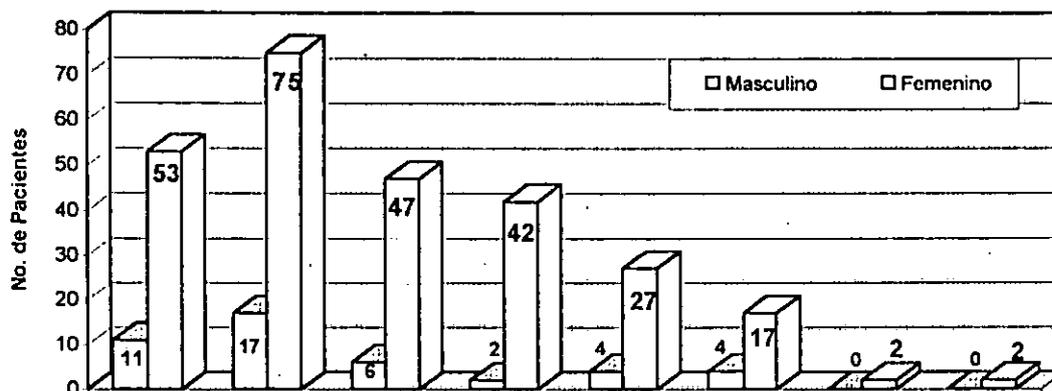
ESCLERODERMIA

Cuadro 4: Distribución de esclerodermia en población adulta por grupo de edad y sexo (309 pacientes)

GPO. DE EDAD	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL DE PACIENTES	%
16-20	11	3.6%	53	17.2%	64	20.7%
21-30	17	5.5%	75	24.3%	92	29.8%
31-40	6	1.9%	47	15.2%	53	17.2%
41-50	2	0.6%	42	13.6%	44	14.2%
51-60	4	1.3%	27	8.7%	31	10.0%
61-70	4	1.3%	17	5.5%	21	6.8%
71-80	0	0.0%	2	0.6%	2	0.6%
81-90	0	0.0%	2	0.6%	2	0.6%
TOTAL	44	14.2%	265	85.8%	309	100.0%

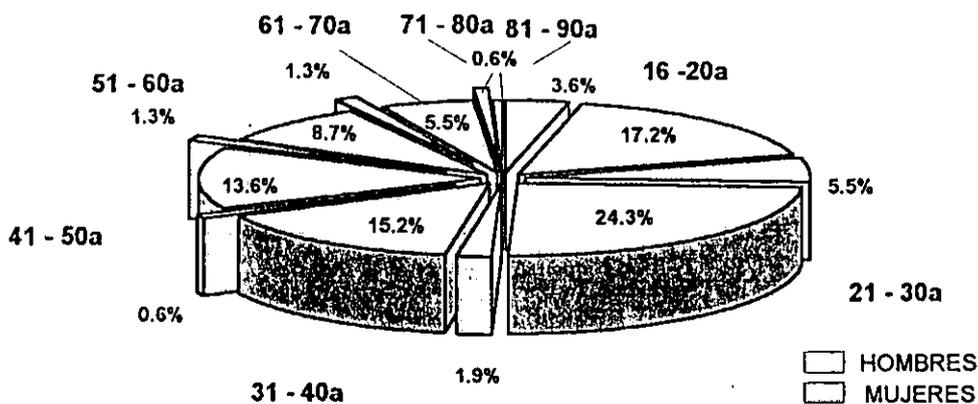
Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 9
ESCLERODERMIA POR EDAD Y SEXO EN ADULTOS (309 PACIENTES)



GRUPOS DE EDAD

Gráfica 10
PORCENTAJE DE POBLACION ADULTA POR GRUPOS DE EDAD (309 Pacientes)



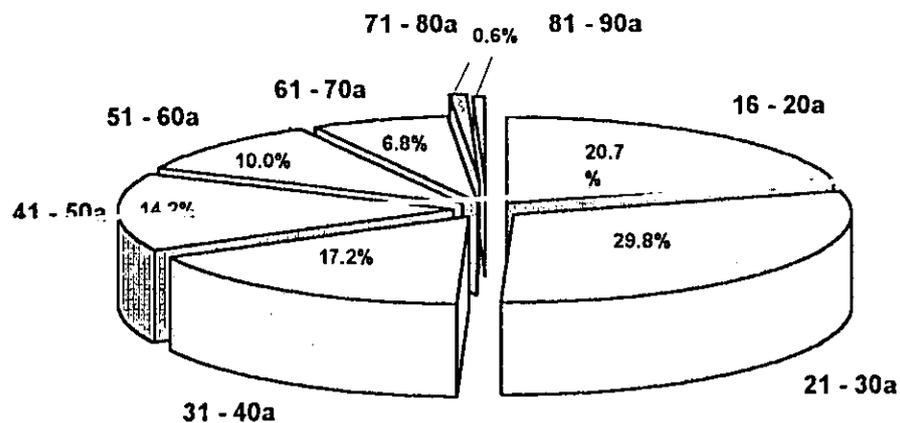
ESCLERODERMIA

Cuadro 4: Distribución de esclerodermia en población adulta por grupo de edad y sexo
(309 pacientes)

GPO. DE EDAD	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL DE PACIENTES	%
16-20	11	3.6%	53	17.2%	64	20.7%
21-30	17	5.5%	75	24.3%	92	29.8%
31-40	6	1.9%	47	15.2%	53	17.2%
41-50	2	0.6%	42	13.6%	44	14.2%
51-60	4	1.3%	27	8.7%	31	10.0%
61-70	4	1.3%	17	5.5%	21	6.8%
71-80	0	0.0%	2	0.6%	2	0.6%
81-90	0	0.0%	2	0.6%	2	0.6%
TOTAL	44	14.2%	265	85.8%	309	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 11
PORCENTAJE DE POBLACION ADULTA POR GRUPOS DE EDAD (309 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

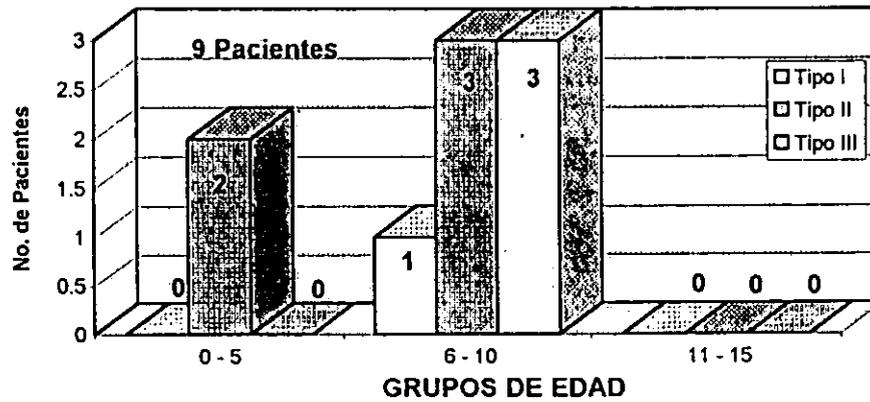
Cuadro 5: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en población infantil (134 pacientes)

SISTEMICA								
GPO. DE EDAD	I	%	II	%	III	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	0	0.0%	1	0.7%	0	0.0%	1	0.7%
6 - 10	2	1.5%	3	2.2%	0	0.0%	5	3.7%
11 - 15	0	0.0%	3	2.2%	0	0.0%	3	2.2%
TOTAL	2	1.5%	7	5.2%	0	0.0%	9	6.7%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

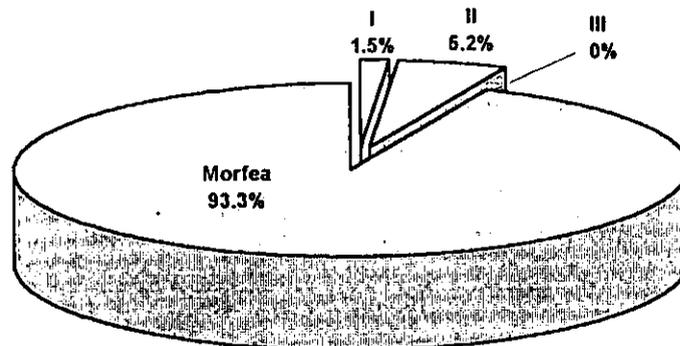
Gráfica 12

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN POBLACION INFANTIL (134 PACIENTES)



Gráfica 13

PORCENTAJE DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN POBLACION INFANTIL (134 Pacientes)



ESCLERODERMIA

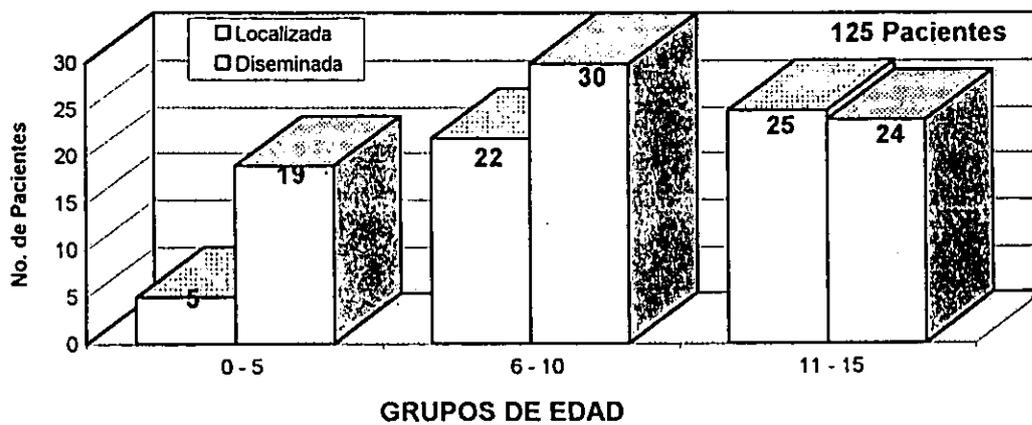
Cuadro 6: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en población infantil (134 pacientes)

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	5	3.7%	19	14.2%	24	17.9%
6 - 10	22	16.4%	30	22.4%	52	38.8%
11 - 15	25	18.7%	24	17.9%	49	36.6%
TOTAL	52	38.8%	73	54.5%	125	93.3%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

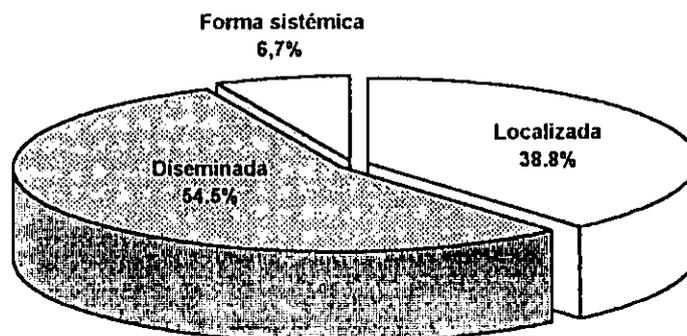
Gráfica 14

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA MORFEA EN POBLACION INFANTIL (134 PACIENTES)



Gráfica 15

PORCENTAJE DE ESCLERODERMIA MORFEA EN POBLACION INFANTIL (134 Pacientes)



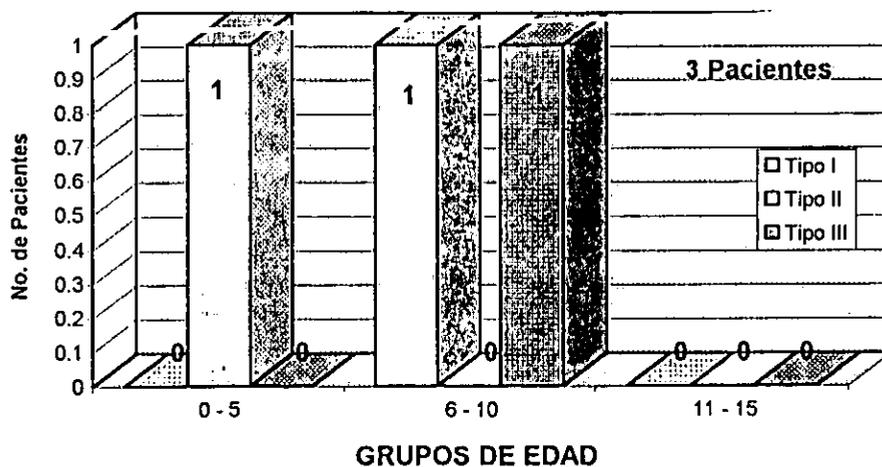
ESCLERODERMIA

Cuadro 7: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en niños

SISTEMICA								
GPO. DE EDAD	I	%	II	%	III	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	0	0.0%	1	0.7%	0	0	1	0.7%
6 - 10	1	0.7%	0	0.0%	0	0	1	0.7%
11 - 15	0	0.0%	1	0.7%	0	0	1	0.7%
TOTAL	1	0.7%	2	1.5%	0	0	3	2.2%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 16
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN NIÑOS (42 PACIENTES)



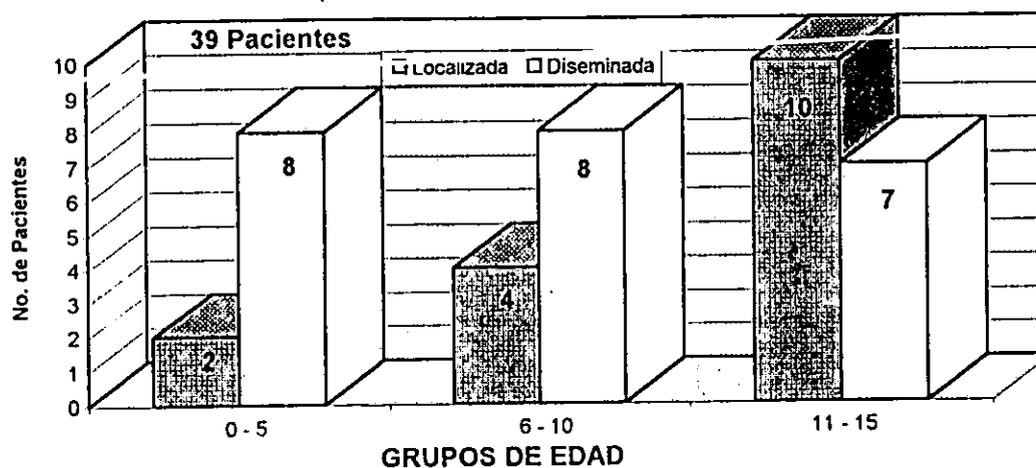
ESCLERODERMIA

Cuadro 8: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en niños

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	2	1.5%	8	6.0%	10	7.5%
6 - 10	4	3.0%	8	6.0%	12	9.0%
11 - 15	10	7.5%	7	5.2%	17	12.7%
TOTAL	16	11.9%	23	17.2%	39	29.1%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 17
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN NIÑOS (42 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

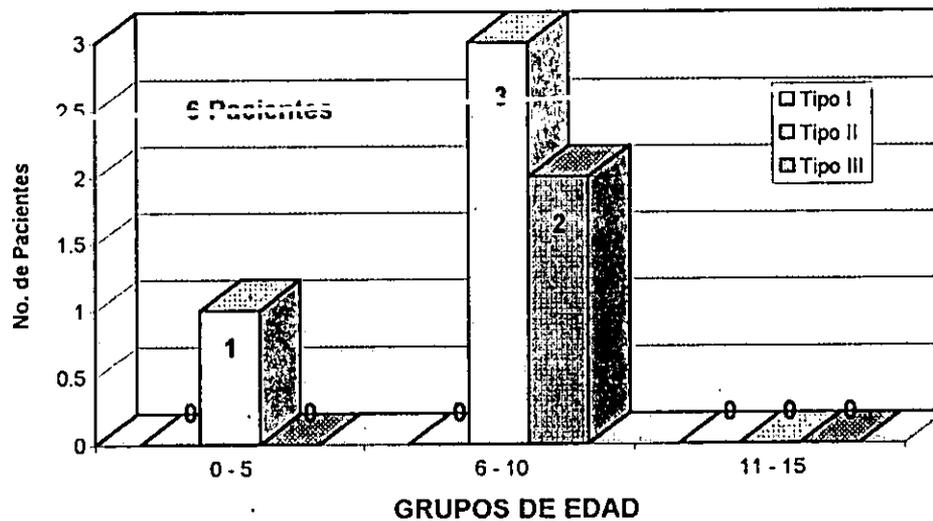
Cuadro 9: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en niñas

SISTEMICA								
GPO. DE EDAD	I	%	II	%	III	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0	0.0%
6 - 10	1	0.7%	3	2.2%	0	0	4	3.0%
11 - 15	0	0.0%	2	1.5%	0	0	2	1.5%
TOTAL	1	0.7%	5	3.7%	0	0	6	4.5%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 18

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN NIÑAS (92 PACIENTES)



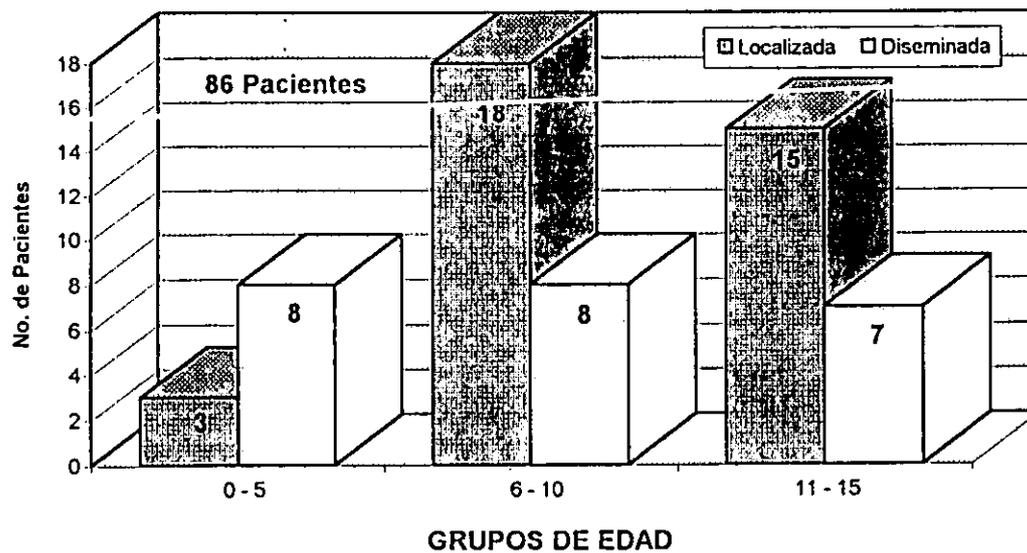
ESCLERODERMIA

Cuadro 10: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en niñas

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
0 - 5	3	2.2%	8	6.0%	14	10.4%
6 - 10	18	13.4%	8	6.0%	40	29.9%
11 - 15	15	11.2%	7	5.2%	32	23.9%
TOTAL	36	26.9%	23	17.2%	86	64.2%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 19
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA MORFEA EN NIÑAS (92 PACIENTES)



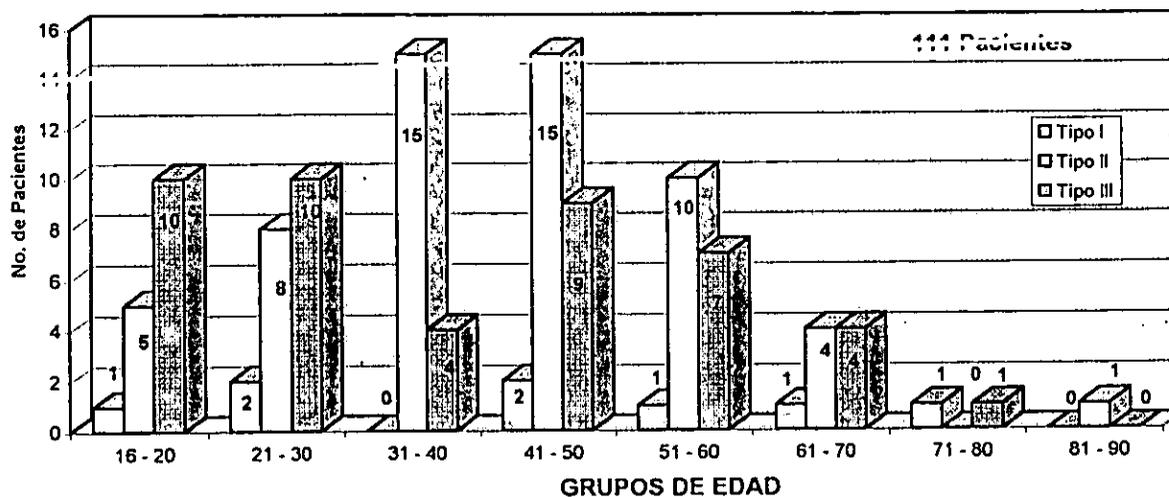
ESCLERODERMIA

Cuadro 11: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en población adulta (309 pacientes)

GPO. DE EDAD	SISTEMICA						TOTAL PACIENTE	%
	I	%	II	%	III	%		
16 - 20	1	0.3%	5	1.6%	10	3.2%	16	5.2%
21 - 30	2	0.6%	8	2.6%	10	3.2%	20	6.5%
31 - 40	0	0.0%	15	4.9%	4	1.3%	19	6.1%
41 - 50	2	0.6%	15	4.9%	9	2.9%	26	8.4%
51 - 60	1	0.3%	10	3.2%	7	2.3%	18	5.8%
61 - 70	1	0.3%	4	1.3%	4	1.3%	9	2.9%
71 - 80	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%	2	0.6%
81 - 90	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%
TOTAL	8	2.6%	58	18.8%	45	14.6%	111	35.9%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 20
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN POBLACION ADULTA (309 PACIENTES)



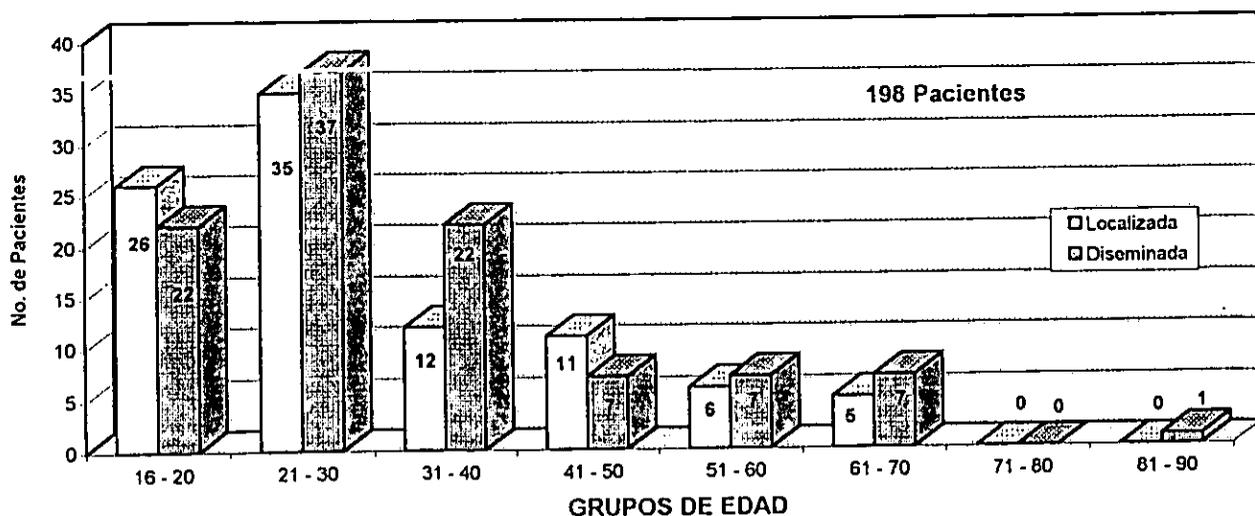
ESCLERODERMIA

Cuadro 12: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en población adulta (309 pacientes)

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
16 - 20	26	8.4%	22	7.1%	48	15.5%
21 - 30	35	11.3%	37	12.0%	72	23.3%
31 - 40	12	3.9%	22	7.1%	34	11.0%
41 - 50	11	3.6%	7	2.3%	18	5.8%
51 - 60	6	1.9%	7	2.3%	13	4.2%
61 - 70	5	1.6%	7	2.3%	12	3.9%
71 - 80	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
81 - 90	0	0.0%	1	0.3%	1	0.3%
TOTAL	95	30.7%	103	33.3%	198	64.1%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colágeno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 21
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA MORFEA EN POBLACION ADULTA (309 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

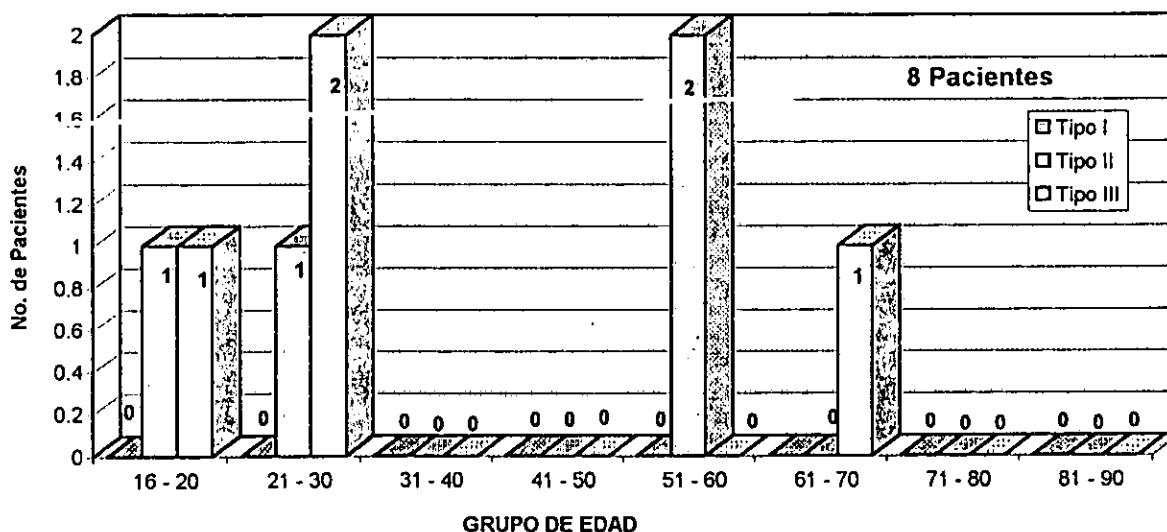
Cuadro 13: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en sexo masculino

SISTEMICA								
GPO. DE EDAD	I	%	II	%	III	%	TOTAL PACIENTES	%
16 - 20	1	0.3%	1	0.3%	0	0	2	0.6%
21 - 30	2	0.6%	1	0.3%	0	0	3	1.0%
31 - 40	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0	0.0%
41 - 50	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0	0.0%
51 - 60	0	0.0%	2	0.6%	0	0	2	0.6%
61 - 70	1	0.3%	0	0.0%	0	0	1	0.3%
71 - 80	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0	0.0%
81 - 90	0	0.0%	0	0.0%	0	0	0	0.0%
TOTAL	4	1.3%	4	1.3%	0	0	8	2.6%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 22

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN SEXO MASCULINO (44 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

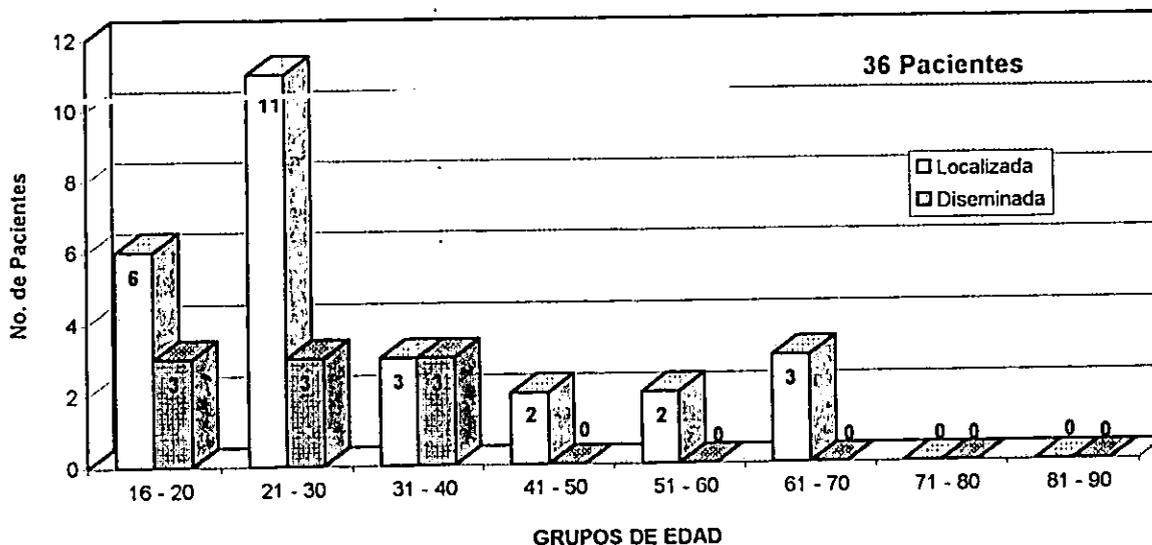
Cuadro 14: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en sexo masculino

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
16 - 20	6	1.9%	3	1.0%	9	2.9%
21 - 30	11	3.6%	3	1.0%	14	4.5%
31 - 40	3	1.0%	3	1.0%	6	1.9%
41 - 50	2	0.6%	0	0.0%	2	0.6%
51 - 60	2	0.6%	0	0.0%	2	0.6%
61 - 70	3	1.0%	0	0.0%	3	1.0%
71 - 80	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
81 - 90	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
TOTAL	27	8.7%	9	2.9%	36	11.7%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 23

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA MORFEA EN SEXO MASCULINO (44 PACIENTES)



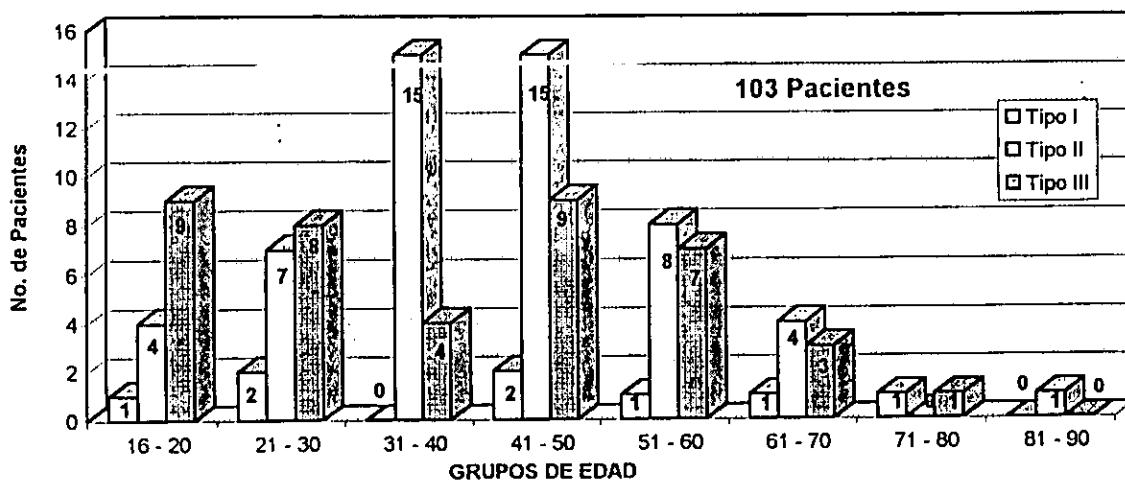
ESCLERODERMIA

Cuadro 15: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en sexo femenino

SISTEMICA								
GPO. DE EDAD	I	%	II	%	III	%	TOTAL PACIENTES	%
16 - 20	9	2.9%	4	1.3%	1	0.3%	14	4.5%
21 - 30	8	2.6%	7	2.3%	2	0.6%	17	5.5%
31 - 40	4	1.3%	15	4.9%	0	0.0%	19	6.1%
41 - 50	9	2.9%	15	4.9%	2	0.6%	26	8.4%
51 - 60	7	2.3%	8	2.6%	1	0.3%	16	5.2%
61 - 70	3	1.0%	4	1.3%	1	0.3%	8	2.6%
71 - 80	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%	2	0.6%
81 - 90	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%
TOTAL	41	13.3%	54	17.5%	8	2.6%	103	33.3%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 24
DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA SISTEMICA EN SEXO FEMENINO (265 PACIENTES)



ESCLERODERMIA

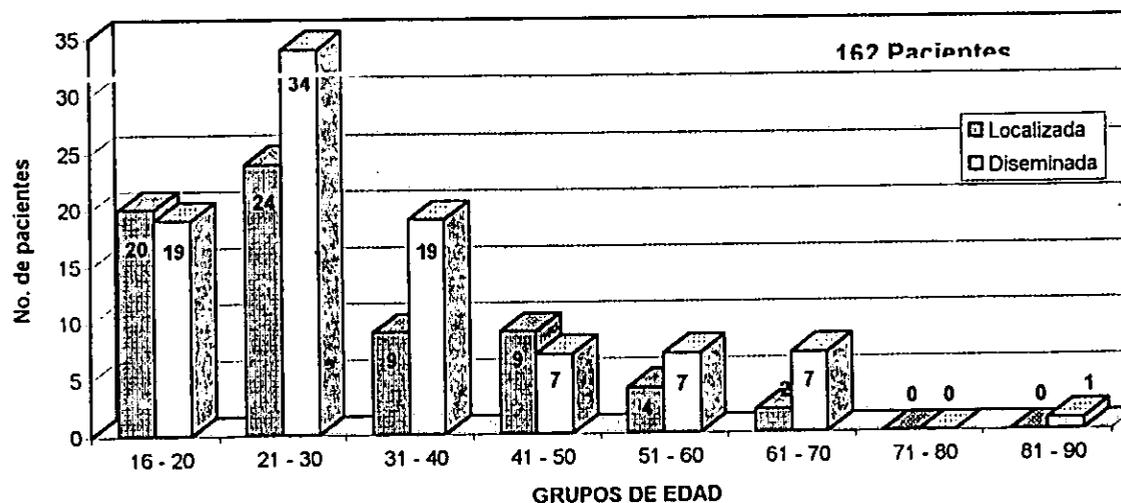
Cuadro 16: Distribución de la esclerodermia por subtipo y grupo de edad en sexo femenino

MORFEA						
GPO. DE EDAD	LOCALIZADA	%	DISEMINADA	%	TOTAL PACIENTES	%
16 - 20	20	6.5%	19	6.1%	39	12.6%
21 - 30	24	7.8%	34	11.0%	58	18.8%
31 - 40	9	2.9%	19	6.1%	28	9.1%
41 - 50	9	2.9%	7	2.3%	16	5.2%
51 - 60	4	1.3%	7	2.3%	11	3.6%
61 - 70	2	0.6%	7	2.3%	9	2.9%
71 - 80	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
81 - 90	0	0.0%	1	0.3%	1	0.3%
TOTAL	68	22.0%	94	30.4%	162	52.4%

Fuente: Archivo de la clínica de enfermedades colageno-vasculares CDP (1982-1994)

Gráfica 25

DISTRIBUCION DE ESCLERODERMIA MORFEA EN SEXO FEMENINO (265 PACIENTES)



BIBLIOGRAFÍA.

1. ARA. Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
2. Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, et al. Predictors of Survival in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-414.
3. Christianson HB, Dorsey CS, O'leary PA, et al. Localized Scleroderma. *Arch Dermatol* 1956; 74:629-639.
4. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Annals Intern Med* 1971; 74: 714-721.
5. Black CM. Scleroderma-Clinical Aspects. *J Int Med* 1993; 234: 115-118.
6. Black CM., Stevens WM. Scleroderma. *Rheumatic Dis Clin N Am* 1989; 15: 193-210.
7. Pérez MI, Kohn ST. Systemic Sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 525-547.
8. Barnett AJ. Scleroderma: Progressive Systemic Sclerosis. USA: Charles C. Thomas, 1974: 3-13
9. Oliver JA, Cannon PJ. The Kidney in Scleroderma. *Nephron* 1977; 18: 141-150
10. Wilkenson D, Vowden B, Gilks L. Plasma Eicosanoids, Platelet Function and Cold Sensitivity. *Br J Surg* 1989; 76: 401-405.
11. Harper AK Jackson DC. Progressive Systemic Sclerosis. *Brit J Radiol* 1965; 38: 825-834.
12. Winkelmann RK, Panniculitis in Connective Tissue Disease 1983; 119 :336-344.
13. Nielsen AO, Brun B, Secher L. Calcinosis in Generalized Scleroderma. *Acta Dermatovener* 1980; 60: 301-107.
14. Clements PJ, Lachenbruch PA, Chenq. S et al., Skin Score: A Semiquantitative Measure of Cutaneous Involvement that Improves Prediction of Prognosis in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-1263.
15. Krieg T, Meurer M. Systemic Scleroderma: Clinical and Pathophysiologic Aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 457-581.
16. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and Natural History of Systemic Sclerosis. *Dis Clin N Am* 1990; 16: 1-10.
17. Steen VD. Systemic Sclerosis. *Dis Clin N Am* 1990; 16: 641-654.
18. Kumagai, Y, Shiokawa Y, Medsger TA. Clinical Spectrum of Connective Tissue Disease after Cosmetic Surgery. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1-12
19. Maricq HR, Weinrich MC, Kiel JE, et al. Prevalence of scleroderma Spectrum Disorders in the General Population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 998-1006.
20. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic Scleroderma. *Arch Dermatology* 1961; 84: 49-61.

-
21. Sayama K, Chen M, Shiraishi S, et al. Morphea Profunda. *Int J Dermatol* 1991; 30: 873-875.
 22. Hausteil UF, Herrmann K, Böhme HJ, Pathogenesis of Progressive Systemic Sclerosis. *Int J Dermatol* 1986; 25: 286-293.
 23. Vincent F, Prokopetz R, Miller RA. Plasma Cell Panniculitis: A. Unique Clinical and Pathologic Presentation of Linear Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 357-60.
 24. Hoesly JM, Mertz LE, Winkelman RK. Localized Scleroderma (Morphea) and Antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17: 455-458.
 25. Woo TY, Rasmussen JE. Juvenile Linear Scleroderma Associated with Serologic Abnormalities. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1403-1405.
 26. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, et al. Internal Involvement in Localized Scleroderma. *Medicine* 1994; 73: 241-245.
 27. Pérez MF. Escleroderma Localizada, Esclerosis Sistémica Progresiva y Estados Esclerodermiformes (Estudio Retrospectivo). Tesis 1988 Hosp. Gral. Mex. ASS.
 28. Murrell DF, Hill Ch. A Radical Proposal for the Pathogenesis of Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 78-85.
 29. Mc Gregor AR, Watson A. Familial Clustering of Scleroderma Spectrum Disease. *Am J Med* 1988; 84: 1023-1031.
 30. Emery A. *Glosario Genética Médica*. México: Interamericana, 1981: 215-219.
 31. Roitt I.M. *The Basis of Immunology: Specific Acquired Immunity*. Roitt IM. *Essential Immunology*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991: 17-33.
 32. Stiles D, Stobo J, Fudenberg H, et al. *Apendice-Glosario Inmunología Básica y Clínica*. México: Manual Moderno, 1983: 757-769.
 33. Satoh M, Akizuki M, Kuwana M, et al. Genetic and Immunological Differences Between Japanese Patients with Diffuse Scleroderma and limited Scleroderma. *J Rheumatol* 1994; 21: 11-114.
 34. Mc Hugh NJ. Systemic Sclerosis: HLA Antigens, Autoantibodies and the Brain. *J Rheumatol* 1994; 33: 305-306.
 35. Briggs D, Black C, Welsh K. Genetic Factors in Scleroderma. *Dis Clin N Am* 1990; 16: 31-50.
 36. Kahan A, Gerfaux J, Kahan A, et al. Increased Proto-Oncogene Expression in Peripheral Blood. T lymphocytes from Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 430-436.
 37. Orto J. *Biology of Dermal Cells and Extracellular Matrix*. Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. Fourth Edition. USA. McGraw-Hill 1993: 299-315.
 38. LeRoy EC, Smith EA, Kahaleh MB, et al. A Strategy for Determining the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 817-825.
 39. LeRoy EC. Pathogenesis of Scleroderma (Systemic Sclerosis). *J Invest Dermatol* 1982; 79: 87s-89s.

-
40. Holt CM, Lidnsey N, Moulit J, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity of Vascular Endothelium: Characterization and Pathogenic Associations in Systemic Sclerosis. *Clin Exp. Immunol* 1989; 78: 359-365.
 41. Kahalen MB, Sherer GK, LeRoy EC. Endothelial Injury in Scleroderma. *J Exp Med* 1979; 149: 1326-1335.
 42. Cohen S, Johnson AR, Hurd E. Cytotoxicity of Sera from Patients with Scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 170-178.
 43. Marks RM, Czeriniecki M, Andrews BS, et al. The Effects of Scleroderma Serum on Human Microvascular Endothelial Cells. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1524-1534.
 44. Puig L, Fernández-Figueras M. Moléculas de Adhesión. Implicaciones en Fisiología y Fisiopatología Cutáneas. *Piel* 1993; 8: 122-132.
 45. Rouslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5.
 46. Grusehwitz M, Vonden Driesch P, Kellner I, et al. Expression of Adhesion Proteins Involved in Cell-Cell and Cell-Matrix Interactions in the skin of Patients with progressive Systemic Sclerosis. *J AM Acad Dermatol* 1992; 27: 169-177.
 47. Gailit J, Pierschbacher M, Clark RA. Expression of Functional α y β 1 Integrin by Human Dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 323-328.
 48. Sollberg S, Peltonen J, Uitto J, et al. Elevated Expression of β 1 and β 2 Integrins Intercellular Adhesion Molecule 1, and Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule1 in the Skin of Patients with Systemic Sclerosis of Recent Onset. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 290-298.
 49. Springer TA, Adhesion Receptors of the immune System. *Nature* 1990; 346: 425-434.
 50. Majewskis, Hunzelmann N, Johnson JP, et al. Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Skin of Patients with Systemic Scleroderma. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 667-671.
 51. Needleman BW. Increased Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 on the Fibroblasts of Scleroderma Patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1847-1850.
 52. Abraham D, Lupoli S, McWhriter A, et al. Expression and Function of Surface Antigens on Scleroderma Fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1164-1171.
 53. Roitt I. Cell Migration and Inflammation. Roitt I, Brostss J, Male D. *Immunology*. 3^o edition. USA. Mosby 1993: 13.1-13.9.
 54. Postlethwaite A. Early Immune Events in Scleroderma. *Rheumatic Dis Clin N Am* 1990; 16: 125-134.
 55. LeRoy EC, Clinical Comments and Pathophysiological Discussion of Scleroderma. *J Dermatol* 1992; 19: 509-523.
 56. Friedman SM, Posnett DN, Tumang JR, et al. A Potential Role for Microbial Superantigens in the Pathogenesis of Systemic Autoimmune Disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 468-478.
 57. Person ME, Huff JC, Giorno RC, et al. Immunologic Dysfunction in Scleroderma: Evidence for Increased Mast Cell Releasability and HLA-DR Positivity in the Dermis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 672-677.

-
58. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, et al. Lymphocytes in the Skin of Patients with Progressive Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 645-653.
 59. Freundlich B, Jimenez SA. Phenotype of Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Progressive Systemic Sclerosis: Activated T Lymphocytes and the effects of D-Penicillamine Therapy. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 375-384.
 60. Fleischmajer R, Perlish JS, Reeves RT. Cellular Infiltrates in Scleroderma Skin. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 975-984.
 61. Kahaleh MB, Carwile E. Interleukin-2 in Scleroderma: Correlation of Serum Level with Extent of Skin Involvement and Disease Duration. *Annals Intern Med* 1989; 110: 446-450.
 62. Gustafsson R, Fredens K, Nettelbladt O, et al. Eosinophil Activation in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 414-422.
 63. Barnett AJ, Tait BD, Barnett MA, et al. T Lymphocyte Subset Abnormalities and HLA Antigens in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Clin Exp Immunol* 1989; 76: 24,29.
 64. Grupta S, Malaviya AN, Rajagopalan P, et al. Subpopulation of human T Lymphocytes. *Clin Exp. Immunol* 1979; 38: 342-347..
 65. Matsuyama T, Yamada A, Kay J, et al. Activation of CD4 Cells by Fibronectin and Anti-CD3 Antibody. *J Exp Med* 1989; 170: 1113-1148.
 66. Miossec P, Cavender D, Ziff M. Production of Interleukin 1 by Human Endothelial Cells. *J Immunol* 1986; 136: 2486-2491.
 67. Scheurich P, Thoma B, Ucer U, et al. Immunoregulatory Activity of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor (TNF)- α : Induction of TNF Receptors on Human T Cells and TNF- α -Mediated Enhancement of T Cell Responses. *J Immunol* 1987; 138: 1786-1790.
 68. Nishioka K, Kubayashi Y, Katayama I, et al. Mast Cell Numbers in Diffuse Scleroderma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 205-208.
 69. Falanga V, Soster NA, Altman RD, et al. Elevated Plasma Histamine Levels in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arch Dermatol* 1990; 126: 336-338.
 70. Harmon CE. Antinuclear Antibodies in Autoimmune Disease: Significance and Pathogenicity. *Med Clin North Am* 1985; 69: 547-563.
 71. Gruber BL, Kaufman LD. A Double-Blind Randomized Controlled trial of Ketotifen. Versus Placebo in Early Diffuse Scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 362-366.
 72. Fleischmajer R, Perlish JS. Glycosaminoglycans in Scleroderma. *J Invest Dermatol* 1972; 58: 129-132.
 73. Uitto J, Olsen, Fazio MJ. Extracellular Matrix of the Skin: 50 year of Progress. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 61s-77s.
 74. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L. The Biosynthesis of Collagen and its Disorders. *M Engl J Med* 1979; 301: 13-21.
 75. Mauch C, Eckes B, Hunzelmann N, et al. Control of Fibrosis in Systemic Scleroderma. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 92s-96s.

-
76. Gruschwitz M, Müller V, Sepp N, et al. Transcription and Expression of transforming Growth Factor type Beta in the Skin of Progressive Systemic Sclerosis: A Mediator of Fibrosis ?. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 197-203.
 77. Uitto J, Baver EA, Eisen Az, et al. Increased Biosynthesis of Triple-Helical Type I and Type III Procollagens Associated with Unaltered Expression of Collagenase by Skin Fibroblasts in Culture. *J Clin Invest* 1979; 64: 921-930.
 78. Combrugghe B, Vuorio T, Kansenty G. Control of Type I Collagen Genes in Scleroderma and Normal Fibroblast. *Rheum Dis N Am* 1990; 16: 109-123.
 79. Peltonen L, Palotie A, Millylä R, et al. Collagen Biosynthesis in Systemic Scleroderma: Regulation of Posttranslational Modifications and Synthesis of Procollagen in Cultured Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 14-18.
 80. Lovell CR, Nicholls AC, Duance VC, et al. Characterization of Dermal Collagen in Systemic Sclerosis. *Br. J Derma* 1979; 100: 359-369.
 81. Asboe -Hansen G, Dyrbye MO, Moltke E, et al. Tissue Edema-A Stimulus of Conective Tissue regeneration. *J Invest Dermatol* 1959; 32: 505-507.
 82. Peltonen J, Kähäi L, Jaakkola S. et al Evaluation of Transforming Growth factor β and type I procollagen Gene Expression in Fibrotic Skin Diseases by In Situ Hybridization. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 365-371.
 83. Roqiolett F, Gambin C, Micalizzi C, et al. Mucin Deposits in Morphea and Systemic Scleroderma. *Dermatology* 1994; 189: 157-158.
 84. Krell JM, Solomon AR, Glavey ChM, et al. Nodular Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 343-345.
 85. Harrison TR. Disorders of the Cranial Nerves. Harrison TR, Wilson SD, Braunwald E, et al. Principles of Internal Medicine. Twelfth Edition. México. Mc Graw-Hill / Interamericana 1991: 2078-2079.
 86. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, et al. Linear Scleroderma. *Annal Intern Med* 1986; 104: 849-857.
 87. Falanga V, Medsger TA. D-Penicillamine in the Treatment of Localized Scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 609-612.
 88. Scarola JA, Siuiman LE. Serologic Abnormalities and their Significance in localized Scleroderma. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 526.
 89. Soudan HC, Hasler WL, Owyang Ch. Effect of Octreotide on Intestinal Motility and Bacterial Overgrowth in Scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1461-1467.
 90. Furst DE, Davis JA, Clements PJ, et al. Abnormalities of Pulmonary Vascular Dynamics and Inflammation in Early Progressive Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1403-1408.
 91. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB et al. Evaluation and Management of Scleroderma Lung Disease Using Bronchoalveolar Lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470-476.
 92. Reynold HY. Interstitial Lung Diseases. Harrison TR, Willson JD, Braunwald E, et al. Principles of Internal Medicine. Twelfth Edition. México: Mc Graw-Hill / Interamericana 1991: 1082-1087.

-
93. Sfikakis PP, Kyriakidis MK, Vergos CG. Cardiopulmonary Hemodynamic in Systemic Sclerosis and Response to Nifedipine and Captopril. *Am J Med* 1991; 90: 541-545.
 94. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D. Prognostic Importance of Arrhythmias in Systemic Sclerosis. *Am J Med* 1988; 84: 1007-1015.
 95. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, et al. The electrocardiogram in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Am J Med* 1985; 79: 183-192.
 96. Steen UD, Constantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of Renal Crisis in Systemic Sclerosis: Relation to Availability of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-357.
 97. Badr KF, Brenner BM. Vascular Injury to the Kidney: Harrison TR, Wilson JD, Braunwald E, et al. Principles of Internal Medicine. Twelfth Edition. México. Mc-Craw-Hill / Interamericana 1991: 1192-1196.
 98. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DS, et al. Abnormalities of Renal Physiology in Systemic Sclerosis: A Prospective Study with 10-year Followup. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 67-74.
 99. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, et al. Factors Predicting Development of Renal Involvement in Progressive Systemic Sclerosis. *Am J Med* 1984; 76: 779-786.
 100. Freundlich B, Jiménez SA, Steen UD, et al. Treatment of Systemic Sclerosis with Recombinant Interferon γ : A Phase I / II Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1134-1142.
 101. Rapaport SI. Transtornos Adquiridos de la Coagulación, Rapaport SI. Introducción a la Hematología. Segunda Edición. México. Salvat 1989: 548-564.
 102. Fitzgerald O, Hess EV. Prospective Study of the Evolution of Raynaud's Phenomenon. *Am J Med* 1988; 84: 718-726.
 103. Creager MA, Dzau VJ, Vascular Disease of the extremities. Harrison TR, Wilson JD, Braunwald E, et al. Principles of Internal Medicine. Twelfth Edition. México. Mc Graw-Hill / Interamericana 1991: 1018-1023.
 104. Takehara K, Soma Y, Ishibashi Y, Early Detection of Scleroderma Spectrum Disorders In parents with Raynaud's Phenomenon. *Dermatologica* 1991; 183: 164-168.
 105. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible Cold-Induced Abnormalities in Myocardial Perfusion and Function in Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 661-668.
 106. Core GP, Carlino G, Cevini C. Acute Effects of single Dose Nifedipine on Cold-Induced Changes of Microvascular Dynamics in Systemic Sclerosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1154-1161.
 107. Really AG, Roy L, Fitzgerald GA. Biosynthesis of Thromboxane in Patients with Systemic Sclerosis and Raynaud's Phenomenon. *Br Med J* 1986; 292: 1037-1039.

-
108. McLaren ML, Saniabadi A, Belch JF. Increased Whole Blood Platelet Aggregation in Patients with Raynaud's Phenomenon with or without Systemic Sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 97-101.
 109. Sato S, Takehara, Suma Y, et al. Diagnostic Significance of Nailfold Bleeding in Scleroderma Spectrum Disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 198-203.
 110. Sato S, Ihn H, Kikuchi K, et al. Antihistone Antibodies in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37: 391-394.
 111. Bell S, Kried T, Meures M. Antibodies to Ro / SSA Detected by ELISA: Correlation with Clinical Features in Systemic Scleroderma. *Br J Dermatol* 1989; 121: 35-41.
 112. Weiner ES, Hildebrandt S, Senéca I L, et al. Prognostic Significance of Anticentromere Antibodies and Anti-Topoisomerase I Antibodies in Raynaud's Disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68-76.
 113. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic Prediction of Pulmonary fibrosis in Systemic Sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 661-662.
 114. Rothfield NF. Autoantibodies in Scleroderma. *Rheumatic Dis Clin N Am* 1992; 18: 483-498.
 115. Shero JH, Bordwel, Rothfield NF, et al. High Titers of Autoantibodies to Topoisomerase I (Scl-70) in Sera from Scleroderma Patients. *Science* 1986; 231: 737-740.
 116. Tan EM, Rodman GP, García I, et al. Diversity of Antinuclear Antibodies in Progressive Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617-625.
 117. Reimer G, Steen VD, Penning CA, et al. Correlates, Between Autoantibodies to Nucleolar Antigens and Clinical Features in Patients with Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1988; 3: 525-532.
 118. Steen VD, Powel DL, Medsger TA, Correlations and Prognosis Based on serum Autoantibodies in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203
 119. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, et al. Clinical Characteristics Associated with Antihistone Antibodies in Patients with Localized Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 567-571
 120. Kikuch K, Takehara K, Ishibashi Y. Antinuclear Antibodies in Localized Scleroderma: Unique Staining in Chorosome Spread. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1301-1302.
 121. Bielsa T. Autoanticuerpos Específicos de Esclerodermia Sistémica. Correlación Clínica y Significado Biológico. *Piel* 1995; 10: 285-287
 122. Geneth E, Mierau R, Genetzky P, et al. Immunogenetic Associations of Scleroderma-Related Antinuclear Antibodies. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 657-665.
 123. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, et al. Antibodies to Centromere and Contrirole in Scleroderma Spectrum Disorders. *Dermatology* 1994; 189: 23-26.
 124. Jarzabek M, Blaszczyk M, Kolaciska-Strasz Z, et al. Are ACA an Scl-70 Antibodies Mutually Exclusive ?. *Br. J Derma* 1990; 122: 201-208.

-
125. Parodi A, Puratti P, Reborá A. Serological Profiles as Prognostic Clues for Progressive Systemic Scleroderma: The Italian Experience. *Dermatológica* 1991; 183: 15-20.
 126. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, et al. Racial Difference in the Frequencies of Scleroderma-Related Autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 216-218.
 127. Hietarinta M, Ilonen J, Lassila O, et al. Association of HLA Antigens with Anti-Scl-70-Antibodies and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Br J Rheumatol* 1994; 33: 323-326.
 128. Hausteín UF, Pustowoit B, Krusche U, et al. Antibodies to Retrovirus Proteins in Scleroderma. *Acta Dem Venereol* 1993; 73: 116-118.
 129. Hirakata M, Okano Y, Pati U, et al. Identification of Autoantibodies to RNA Polymerase II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2665-2672.
 130. Stites DP. Métodos Clínicos de Laboratorio para la Detección de Antígenos y Anticuerpos. Stites DP, Stobo JD, Fundember HH, et al. *Inmología Básica y Clínica. Cuarta Edición, México, Manual Moderno* 1983: 334-374.
 131. Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw KV, et al. Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1553-1557.
 132. Fleischmajer R, Damiano V, Nedwich A. Alteration of Subcutaneous Tissue in Systemic Scleroderma. *Arch Dermatol* 1972; 105: 59-66.
 133. Torres MA, Fust DE. Treatment of Generalized Systemic Sclerosis. *Rheum Dis N Am* 1990; 16: 217-240.
 134. Kähäri UM, Chen YQ, Su MW, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Interferon- γ Suppress the Activation of Human type I Collagen Gene Expression by Transforming Growth factor- β_1 . *J Clin Invest* 1990; 86: 1489-1495.
 135. Ghersetich I, Matucci-Cerinic M, LoHi T. A Pathogenetic Approach to the Management of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Int J Dermatol* 1990; 29: 616-621.
 136. Levy RS, Fisher M, Alter JN. Penicillamine: Review and Cutaneous Manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 548-558.
 137. Maurice L, Dunker CB, ivi. Dowd P. Isotretinoin in the Treatment of Systemic Sclerosis. *Br J Derma* 1989; 121: 367-374.
 138. Nuehofer J, Fritsch P. Treatment of Localized Scleroderma and Lichen Sclerosus with Etreinate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 171-174.
 139. Kahan A, Amor B, Menkes CJ, et al. Recombinant Interferon- γ in the treatment of Systemic Sclerosis. *Am J Med* 1989; 87: 273-277.
 140. Unemori EN, Bayer EA, Amento EP. Relaxin Alone and in Conjunction with Interferon- γ Decreases Collagen Synthesis by Cultured Human Scleroderma Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 337-342.
 141. Vowels BR, Cassin M, Boufal MH, et al. Extracorporeal Photochemotherapy Induces the production of Tumor Necrosis Factor- α by Monocytes: Implications for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma and Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 686-692.

-
142. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy V, et al. Treatment of Systemic Sclerosis with Extracorporeal Photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1992; 128: 337-346.
 143. Hansen GA, Treatment of Generalized Scleroderma with Inhibitors of Connective Tissue Formation. *Acta Dermatovener* 1975; 55: 461-465.
 144. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, et al. Controlled Double-Blind Trial of Nifedipine in the treatment of Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308: 880-883.
 145. López JA, Saal Sd, D'Anglo WA, et al. Reversal of Vascular and Renal Crises of Scleroderma by Oral Anqiotension-Converting-Enzime Blockade. *N Engl J Med* 1979; 300: 1417-1419.
 146. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR. Calcitonin Gene-Related Peptide is a Potente Vasodilatador. *Nature* 1985; 313: 54-56.
 147. Jansen GT, Barranza DF, Ballard JL, et al. Generalized Scleroderma. Treatment with an Immunosuppressive Agent. *Arch Dermatol* 1968; 97: 690-698.
 148. Appelboom T, Itzkowitch D. Cyclosporine in Successful Control of Rapidly Progressive Scleroderma. *Am J Med* 1987; 82: 866-867.
 149. Zachariae H, Halkier L, Heickendorff L, et al. Cyclosporin A Treatment of Systemic Sclerosis. *Br J Derm* 1990; 122: 677-681.
 150. Balaban EP, Zashin SJ, Geppert TD, et al. Treatment of Systemic Sclerosis with Antithymocyte Globulin. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 244-245.
 151. Cunliffe WJ, Menon S. Blood Fibrinolytic Activity in Deseases of Small Blood Vessels and the Effect of Low Molecular Weight Dextran. *Br J Derm* 1969; 81: 220-225.
 152. Dowd PM, Kovacs IB, Bland CJ. Effect of Prostaglandins I₂ and E₁ on Red Cell Deformability in Patients with Raynaud Phenomenon and Systemic Sclerosis. *BJ Med* 1981; 283: 350.
 153. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, et al. Trial of Platelet-Inhibiting Drug in Scleroderma. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1137-1143.
 154. Jean F, Aubert A, Diouf F, et al. Effects of Diltiazem Versus Nifedipine on Lower Esophageal Sphincter Pressure in Patients with Progressive Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1054-1055.
 155. Ortonne JP, Torzuoli C, Dujardin P, et al. Ketanserine in the Treatment of Systemic Sclerosis: A Double: Blind Controlled trial *Br J Derm* 1989; 120: 261-266.
 156. Engelhart M. Ketanserine in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Associated with Generalized Scleroderma. *Br J Derm* 1988; 119: 751-754.
 157. Paul C, Robert. EP. Agentes Citostáticos y drogas usadas para inmunosupresión. Goodman y Gilman. *Las Bases farmacológica de la terapéutica*. 4º Edición, México. Interamericana 1986; 1187-1242.