



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA**

**"PATRONES DERMATOSCÓPICOS DE LAS PAPILAS FILIFORMES DE
LA LENGUA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES
DEL TEJIDO CONECTIVO"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSTGRADO
EN LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DR. JOSÉ MANUEL DÍAZ GONZÁLEZ

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MARÍA ELISA VEGA MEMIJE**

MÉXICO, D.F. AGOSTO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA:

**A MI FAMILIA QUE SIEMPRE ME HA APOYADO Y ALENTADO
INCONDICIONALMENTE PARA REALIZAR MIS METAS Y SUEÑOS.
SIEMPRE SERÁN EL ESTÍMULO MÁS GRANDE PARA SEGUIR ADELANTE EN LA
VIDA, SON LAS PERSONAS QUE MAS AMO.**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres José Díaz y Estela González porque me dieron la vida y porque todo lo que soy es por el esfuerzo y sacrificios que han hecho.

A mis hermanos Amparo, Rafael y Carolita por brindarme amor en todas sus expresiones, apoyo, dedicación y fé.

A Carlitos mi hermanito porque tu existencia me motiva a seguir luchando para darte el mejor ejemplo.

A Horacio Álvarez por ser mi mejor amigo y saber estar ahí cuando se necesita de alguien.

A Karina Avante por ser una persona excepcional y mejor amiga; contigo he compartido sonrisas y lágrimas, pero sobre todo risas y complicidades.

A mis compañeros de departamento (Nazyelli Hernández y Alejandro Morales) por ser mi familia en estos últimos dos años

A Nayheli Alavez, Karla Abad, Vianey Celis, Alberto Celis, Helga Sarti por ser mis cómplices en las diferentes etapas de mi vida.

Al Hospital General "Dr. Manuel Gea González" por ser el lugar donde me formé como Médico Cirujano y ahora como especialista.

A Derma Gea (Dr. Luciano Domínguez, Dr. Roberto Arenas, Dra. Sonia Toussaint, Dra. Rosa Ma Lacy, Dr. José Contreras), que me dio la oportunidad que siempre busqué para prepararme como dermatólogo y por todas las enseñanzas, regaños y consejos.

A la Dra. Ma Teresa Hojyo por ser mi maestra, creer en mí y permitirme aprender de su sabiduría y experiencia en la práctica privada

A la Dra. Ma Elisa Vega por ser una maestra en toda la extensión de la palabra y además una gran amiga.

A la Dra. Judith Domínguez por la enseñanza que ha dejado en mí.

A la Dra. Verónica Fonte por dejarme aprender de ella en el primer año de la residencia, y por continuar siendo mi mentora, eres una gran persona y buena amiga.

A Aristides Ocampo porque en estos 11 meses me has enseñado a ser tolerante y sobre todo por estar a mi lado.

A mis compañeros de residencia Lirio López, Daniela Gutiérrez, Roberto Narro, Angélica Gutiérrez por aguantarnos estos tres años y compartir miles de experiencias.

Finalmente quiero agradecer a todos los pacientes que me han permitido aprender de ellos, lo que se de Dermatología es gracias a los muchos ejemplos clínicos que tuve.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Sección de Dermatología bajo la Dirección de la Dra. María Elisa Vega Memije

Este trabajo de Tesis con No. PROT-0641-2008, presentado por el alumno José Manuel Díaz González se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. María Elisa Vega Memije, y la División de Investigación Clínica a cargo del Dr. Alfonso Galván Montaña y con fecha del 31 de julio del 2008 para su impresión final.

**División de Investigación Clínica
Dr. Alfonso Galván Montaña**

**Tutor principal
Dra. María Elisa Vega Memije**

Autorizaciones

Dr. Alfonso Galván Montaña
Dirección de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefa de la División de Enseñanza de Pregrado
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. María Elisa Vega Memije
Jefa de la subdivisión de Dermatopatología
Asesor de Tesis
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**PATRONES DERMATOSCÓPICOS DE LAS PAPILAS FILIFORMES DE LA LENGUA
EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL TEJIDO CONECTIVO**

Colaboradores:

Nombre: Dr. Adalberto Mosqueda Taylor

Firma: _____

Nombre: Dr. Victor Noé García Edgar

Firma: _____

ÍNDICE

| | Pág | |
|---|-----|----|
| Glosario | IV | |
| Relación de figuras y tablas | V | |
| Resumen | VI | |
| Abstract | VII | |
| 1. Introducción | 1 | |
| 2. Antecedentes | 2 | |
| 2.1 Lupus eritematoso sistémico | | 2 |
| 2.2 Dermatomiositis | 4 | |
| 2.3. Esclerodermia | 6 | |
| 2.3.1 Síndrome de CREST | 8 | |
| 2.4 Artritis reumatoide | 8 | |
| 2.5 Síndrome de Sjögren | 9 | |
| 2.6 Enfermedad mixta del tejido conectivo | 11 | |
| 2.7 Papilas filiformes de la lengua | 11 | |
| 3. Justificación | 13 | |
| 4. Hipótesis | 15 | |
| 5. Objetivos | 15 | |
| 6. Material y métodos | 15 | |
| 6.1 Tipo de estudio | 15 | |
| 6.2 Ubicación temporal y espacial | 15 | |
| 6.3 Criterios de selección | 15 | |
| 6.4 Variables | 16 | |
| 6.5 Tamaño de la muestra | 16 | |
| 6.6 Procedimiento | 16 | |
| 6.7 Análisis estadístico | 18 | |
| 7. Resultados | 19 | |
| 8. Discusión | 33 | |
| 9. Conclusiones | | 34 |
| 10. Perspectivas | 35 | |
| 11. Bibliografía | 36 | |
| 12. Anexos | 40 | |
| Anexo 1 | 40 | |
| Anexo 2 | 41 | |
| Anexo 3 | 42 | |
| Anexo 4 | 42 | |
| Anexo 5 | 43 | |
| Anexo 6 | 43 | |
| Anexo 7 | 44 | |

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este estudio es determinar si existe alguna diferencia en la apariencia de las estructuras de la superficie de la lengua (específicamente las papilas filiformes) en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (EAITC), por lo que observamos el dorso de la lengua a simple vista y con dermatoscopia en éstos pacientes y se compararon los hallazgos encontrados en pacientes de la consulta externa de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" que no padecían EAITC.

Incluimos un total de 100 individuos, 50 en el grupo de enfermos con EAITC y 50 en el grupo control de pacientes sin EAITC.

El grupo de enfermos con EAITC es de 20 pacientes con el diagnóstico clínico y serológico de AR, 9 casos de LES, 9 de síndrome de CREST; esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo con 3 pacientes cada una de ellas. El grupo de pacientes sin EAITC se compone de individuos con diferentes dermatosis entre las que se incluyeron: acné, rosácea, úlceras venosas, carcinoma basocelular, onicomiosis, entre otros.

El promedio de edad de los pacientes es de 43.96 años (de 12 a 72 años).

Una vez hecho el procedimiento descrito mediante observación directa y con dermatoscopia, las papilas filiformes de la lengua se clasificaron en cuatro patrones macroscópicos de acuerdo a las características estructurales: papilas normales (sin alteraciones con puntas cornificadas)(patrón I n=65), papilas discretamente redondas con puntas cornificadas poco claras (patrón II n=28), papilas redondas sin puntas cornificadas (patrón III n=6) y papilas aplanadas (patrón IV n=1). Los patrones dermatoscópicos fueron clasificados en forma similar: patrón I (n=64), patrón II (n=25), patrón III (10) y patrón IV (n=1).

Con el análisis estadístico se encontró diferencia significativa entre el grupo de pacientes con EAITC y pacientes sin EAITC tanto en el patrón macroscópico como en el dermatoscópico.

Este hallazgo macroscópico y dermatoscópico nos sugiere que la dermatoscopia puede proporcionar una herramienta diagnóstica más para las enfermedades de la colágena.

2. ANTECEDENTES

Las EAITC son un grupo de trastornos que en ocasiones comparten ciertas características clínicas. Lo que distingue a estas enfermedades es la producción de autoanticuerpos circulantes que se pueden identificar actualmente mediante diferentes técnicas de laboratorio.⁽¹⁾

Dentro de las EAITC podemos encontrar: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Dermatomiositis, Esclerodermia, Artritis Reumatoide (AR), Síndrome de Sjögren (SS), entre otras.

2.1 Lupus Eritematoso Sistémico. Es una enfermedad sistémica autoinmune que involucra a varios órganos. Las manifestaciones multisistémicas y complicaciones que se presentan por el tratamiento con inmunosupresores hacen de esta entidad un reto diagnóstico y terapéutico.

La incidencia varía significativamente entre diferentes grupos étnicos con una incidencia anual de 1.9 a 5.6 por 100'000 habitantes.^(2, 3 y 4) El factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad es el género, ya que afecta a las mujeres 6 veces más que a los hombres.⁽⁵⁾

La causa aún no está bien establecida.⁽⁶⁾ La característica más importante es la producción de anticuerpos contra el núcleo celular. Estos anticuerpos se refieren como anticuerpos antinucleares (ANA) que se encuentran en el 95% de los pacientes con LES. Los ANA no son específicos para LES y pueden presentarse en otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerodermia, enfermedades mixtas del tejido conectivo y polimiositis; además los ANA se pueden encontrar hasta en el 5% de la población sana.^(7, 8 y 9)

Aproximadamente del 10% al 16% de los pacientes con LES tienen un pariente afectado en primer o segundo grado.⁽¹⁰⁾ Se ha encontrado asociación con HLA-DR2 y HLA-DR3, con un riesgo relativo de 2 a 6 veces para desarrollar la enfermedad.⁽⁹⁾

El medio ambiente también juega un papel determinante en la patogénesis del LES. La radiación ultravioleta B se ha implicado en la exacerbación de la sintomatología.^(11 y 12) Se estima que aproximadamente 70% de los pacientes con LES tienen exacerbación de sus síntomas al exponerse a la radiación UV.

Los agentes infecciosos pueden predisponer al desarrollo de LES induciendo respuestas inmunes a través de mimetización molecular o alterando la respuesta inmunitaria.^(9, 11 y 12) Muchos medicamentos son conocidos como inductores de enfermedad similar a LES. Los pacientes pueden presentar artritis, serositis, fatiga, fiebre y ANA's positivos. Los principales medicamentos que se han relacionado con esta manifestación son: hidralacina, procainamida, isoniacida, hidantoína, clorpromacina, Metildopa, D-penicilamina y minociclina.⁽⁹⁾

El LES una enfermedad que afecta a varios órganos, las manifestaciones clínicas van a depender de la estructura afectada. Los síntomas constitucionales como fiebre, fatiga, pérdida de peso y malestar general ocurren en el 70% a 85% de los pacientes. La artritis y la artralgia especialmente de las articulaciones pequeñas en las manos ocurren en el 53% al 95% de los pacientes. El diagnóstico diferencial inicial de estos síntomas es amplio e incluye infección sistémica, neoplasias y otros trastornos autoinmunes.

Los síntomas mucocutáneos están presentes en el 90% de los casos, y son tan importantes que representan 4 de los 11 criterios diagnósticos.⁽⁹⁾

Sus manifestaciones son diversas e incluyen eritema malar que se presenta hasta en el 60% de los pacientes; alopecia difusa y en placas; que generalmente es reversible y se resuelve en 6 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento.⁽¹³⁾

Las úlceras de mucosas también son comunes y pueden ocurrir en la boca, nariz, o área anogenital. Las úlceras orales ocurren en el 40% de los pacientes, son generalmente dolorosas y la región afectada con más frecuencia es el paladar duro, lengua, mucosa bucal y encías.⁽⁶⁾

Las artralgias y la artritis son manifestaciones comunes, a diferencia de la artritis reumatoide, la artritis del LES no es erosiva y no causa deformidad a pesar de que afecta áreas similares incluyendo las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Algunos pacientes pueden presentar deformidad de las articulaciones (conocida como artropatía de Jaccoud) pero se debe a afección de los tejidos periarticulares.⁽⁹⁾

El riñón es otro órgano frecuentemente afectado. Se presenta entre el 50% hasta 75% de los pacientes. La nefritis lúpica tiene diferentes grados de severidad y se ha clasificado de acuerdo a los hallazgos

histológicos: normal, mesangial, proliferativa focal y segmentaria, proliferativa difusa y nefritis membranosa lúpica.⁽⁹⁾

Los síntomas neuropsiquiátricos ocurren en el 66% de los pacientes y puede haber involucro del sistema nervioso central, periférico y de nervios autónomos. Los síntomas clínicos incluyen cefalea, convulsiones, eventos vasculares, neuropatías craneales y periféricas, psicosis, depresión, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barre y anormalidades cognitivas.⁽¹⁴⁾

El LES afecta al sistema cardiovascular. La pericarditis ocurre en aproximadamente 25% de los pacientes. La enfermedad valvular es otra manifestación cardiovascular, requiriendo inclusive para su tratamiento el reemplazo valvular. Otra complicación importante y frecuente es la aterosclerosis prematura, que representa una causa importante de mortalidad temprana; del 6% al 10% de los pacientes con LES presentan esta complicación.⁽¹⁵⁾

La trombosis es otra complicación cardiovascular, ésta es debida a la formación de anticuerpos antifosfolípidos como la anticardiolipina y el coagulante lúpico. La trombosis incrementa el riesgo de aborto espontáneo, aproximadamente el 30% al 50% de las pacientes con LES pueden producir anticuerpos antifosfolípidos.

Los trastornos hematológicos también están presentes en LES. La anemia es frecuente y puede ser secundaria a enfermedad crónica, efectos adversos de los medicamentos o destrucción periférica de glóbulos rojos; se presenta hasta en el 80% de los casos y menos del 10% tienen una anemia hemolítica verdadera. La leucopenia ocurre en el 50% de los pacientes y se presenta con mas frecuencia la linfopenia que la neutropenia. La trombocitopenia y la velocidad de sedimentación globular elevada están presentes en pacientes con enfermedad activa. Los niveles de complemento como C3 y C4 pueden estar bajos.⁽¹⁶⁾

Se confirma LES en una persona que reúne 4 o más de los criterios propuestos (Cuadro I), ya sea que estos se presenten seriados o simultáneamente durante cualquier tiempo de la observación.

Los hallazgos patológicos relacionados con LES son principalmente por inflamación y anormalidades en los vasos sanguíneos incluyendo vasculopatía, vasculitis y depósito de complejos inmunes. Las lesiones cutáneas muestran inflamación en la unión dermoepidérmica que principalmente es debida al depósito de complejos inmunes y a la activación del complemento.⁽⁹⁾

Respecto al tratamiento, los antimaláricos han sido utilizados por más de medio siglo para lupus cutáneo, y continúan siendo la primera elección para LES como terapia sistémica. El sulfato de hidroxiclороquina es el antimalárico mas utilizado y es muy bien tolerado. La cloroquina y la quinacrina son alternativas.

La dosis del sulfato de hidroxiclороquina es usualmente de 200mg una o dos veces por día, se debe efectuar valoración oftalmológica cada 6 meses, mientras los pacientes se encuentren bajo este medicamento ya que se acumula en la retina causando daño a ésta.

Otras opciones terapéuticas incluyen talidomida^(18,19 y 20), oro⁽²¹⁾, clofazimina, sulfazalacina, agentes inmunosupresores como azatriopina⁽²²⁾ y esteroides sistémicos.

La terapia adyuvante con fotoprotección es indispensable.

Cuadro I. Criterios propuestos en 1982 por Tan y cols para el diagnóstico de LES⁽¹⁷⁾

| CRITERIO | DEFINICIÓN |
|----------------------------------|---|
| Eritema malar | Eritema fijo, aplanado o discretamente elevado sobre las eminencias malares, respetan los pliegues nasolabiales |
| Eritema discoide | Placas eritematosas elevadas con escama adherente, cicatriz atrófica en lesiones antiguas |
| Fotosensibilidad | Eritema que resulta de la exposición solar por referencia del paciente u observación clínica |
| Úlceras orales | Úlceras orales o nasofaríngeas no dolorosas |
| Artritis | Artritis no erosiva de mas de 2 articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, edema o derrame |
| Serositis | A)Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o evidencia clínica de derrame pleural o B)Pericarditis: documentada por ECG o evidencia clínica de derrame pericárdico |
| Trastorno renal | A)Proteinuria persistente mas de 0.5grs por día o B)Sedimento celular: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, material granular, tubular o mixto |
| Trastorno neurológico | A)Convulsiones: en ausencia de enfermedad metabólica (uremia, desequilibrio hidroelectrolítico, cetoacidosis) o ingesta de medicamentos o B)Psicosis: en ausencia de ingesta de medicamentos o trastornos metabólicos (uremia, desequilibrio hidroelectrolítico, cetoacidosis) |
| Trastorno hematológico | A)Anemia hemolítica con reticulocitosis o B)Leucopenia <4000/mm ³ en mas de dos ocasiones o C)Linfopenia <1500/mm ³ en mas de dos ocasiones o D)Trombocitopenia <100000/mm ³ en ausencia de ingesta de medicamentos que la provoquen |
| Trastorno inmunológico | A)Celulas LE positivas o B)Anti-DNA: anticuerpos al DNA nativo en títulos anormales o C)Anti-Sm: presencia de anticuerpos al antígeno Sm nuclear o D)Prueba serológica falso positiva para sífilis |
| Anticuerpos antinucleares | Títulos anormales de ANA's por inmunofluorescencia o método equivalente en cualquier momento sin ingesta de medicamentos que se asocian al síndrome de lupus inducido por drogas |

2.2 Dermatomiositis. La dermatomiositis es una enfermedad sistémica que pertenece al grupo de las miopatías inflamatorias con manifestaciones cutáneas. La acción autoinmunitaria es en contra de la piel y el músculo esquelético, aunque también se pueden presentar artralgiás, artritis, enfermedad esofágica y disfunción cardiopulmonar.

Se describen de 2 a 6 casos por millón de habitantes, aunque no se tienen cifras exactas de la incidencia.⁽²³⁾

Como en todas las enfermedades de este grupo se desconoce la etiología. Se cree que resulta de un proceso mediado por complejos inmunes disparado por otros factores externos (neoplasias, fármacos, infecciones).

Se asocia a malignidad en el 15% a 25% de los casos (particularmente de carcinoma de ovario) y es sobre todo en pacientes de la tercera edad y cuando existe esta asociación es de mal pronóstico ⁽²⁴⁾

En su presentación clínica afecta diferentes órganos:

Lesiones cutáneas. El heliotropo orbitario (eritemato-violáceo), se asocia con cierto grado de edema y se puede extender hasta involucrar piel cabelluda o la cara entera, tórax superior y brazos.

Las pápulas violáceas (de Gottron) con varios grados de atrofia se encuentran sobre los nudillos en las articulaciones interfalángicas.

El eritema periungueal con telangiectasia, trombosis de asas capilares o infartos es un hallazgo frecuente.

Las lesiones crónicas pueden tener aspecto poiquilodérmico (hiperpigmentación eritema y atrofia).

Alteraciones musculares. Pueden presentarse mialgias con atrofia progresiva muscular predominando en regiones proximales. Generalmente hay dificultad o imposibilidad de ponerse de pie sin utilizar los brazos, levantar los brazos y subir escaleras. El involucro de músculos esofágicos y faríngeos se puede manifestar por disfagia o cambios en el tono de la voz.

La biopsia de músculo demuestra necrosis segmental con pérdida de las estrías transversales, infiltrado inflamatorio con histiocitos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. ⁽²⁵⁾

Actualmente se reconocen seis tipos clínicos:

- Tipo I. Miositis sin lesiones cutáneas (Polimiositis)
- Tipo II. Polimiositis y lesiones cutáneas (dermatomiositis clásica)
- Tipo III. Polimiositis o dermatomiositis acompañada de neoplasia (paraneoplásica)
- Tipo IV. Polimiositis o dermatomiositis juvenil
- Tipo V. Polimiositis o dermatomiositis relacionada con otra enfermedad del tejido conectivo
- Tipo VI. Dermatomiositis sin miositis (dermatomiositis amiopática) ⁽²⁶⁾

La forma juvenil de la enfermedad se relaciona más frecuentemente con el desarrollo de calcinosis cutis, particularmente sobre codos, región trocantérica e iliaca. Puede progresar a *calcinosis universalis*.

Durante la fase aguda de la enfermedad, se encuentra elevada la creatinincinasa en el 65% de los casos y la aldolasa en el 40%, aunque también pueden presentarse alteraciones en la deshidrogenasa láctica, ALT y AST.

En el 20% de los casos se pueden encontrar anticuerpos anti Jo-1 (específico de dermatomiositis) y los ANA en el 40%.

En el examen de orina de 24 horas se encuentra una elevada excreción de creatinina (mas de 200mg).

La electromiografía demuestra fibrilaciones espontáneas, descargas pseudomiotónicas y las ondas picudas positivas excluyen neuromiopatía.

A la patología encontramos aplanamiento de la epidermis, degeneración hidrópica de la capa basal, edema de la dermis superior e infiltrado inflamatorio discreto. Sin embargo estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico pero no son patognomónicos.

Cuadro II. Criterios diagnósticos de dermatomiositis

| |
|--|
| 1. Debilidad muscular proximal simétrica con disfagia o sin ella, o afección muscular respiratoria |
| 2. Biopsia muscular anormal |
| 3. Aumento de enzimas del músculo estriado |
| 4. Electromiografía anormal |
| 5. Erupción cutánea típica |

La presencia del criterio número 5 proporciona certeza diagnóstica; con 3 o 4 de los restantes es definitivo; con dos, probable, y con uno, posible. ⁽²⁶⁾

Los criterios clásicos de Bohan y Peter incluyen el exantema típico y, además, tres de los cuatro signos siguientes: debilidad proximal simétrica, evidencia de miopatía inflamatoria por electromiografía, elevación de enzimas séricas musculares y miositis inflamatoria por biopsia.⁽²⁷⁾

El manejo del paciente con miositis usualmente incluye corticosteroides sistémicos con o sin agentes inmunosupresores. La enfermedad cutánea es más difícil de controlar, los antimaláricos, metotrexate e inmunoglobulina intravenosa son tratamientos que han resultado efectivos.⁽²⁸⁾

2.3 Esclerodermia. El término de esclerosis sistémica se aplica para describir a la enfermedad sistémica caracterizada por induración y engrosamiento de la piel que se acompaña de varios grados de fibrosis e infiltrado inflamatorio crónico en varios órganos, vasculopatía proliferativa, y alteraciones inmunitarias humorales y celulares.

Afecta principalmente la piel, sin embargo, el tracto gastrointestinal, respiratorio, el sistema cardiovascular, genitourinario, los riñones y otras estructuras vasculares se afectan frecuentemente. Los síntomas resultan de la inflamación, de la fibrosis progresiva y oclusión de la microvasculatura por depósito de colágenas del tipo I y III. Los niveles de otras macromoléculas encontradas en el tejido conectivo tales como glucosaminoglicanos, tenascina y fibronectina, están también incrementados.

Las alteraciones vasculares predominan en la microvasculatura. La disfunción vascular es una de las manifestaciones tempranas de la esclerosis sistémica y pueden representar los eventos iniciales en su patogénesis. Las alteraciones severas en los pequeños vasos de la piel y de los órganos internos, incluyendo fibrosis e infiltrado celular perivascular con células T activadas se presentan casi siempre en la esclerosis sistémica.

La incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica es de aproximadamente de 19 casos por millón de habitantes y la prevalencia se estima en 240 casos por millón de habitantes, aunque otros reportes afirman que es entre 138 y 286 casos por millón de habitantes. La prevalencia se ha incrementado debido a que actualmente es más fácil la detección temprana.⁽²⁹⁾

El riesgo de esclerosis sistémica en afroamericanos es mucho mayor que en población blanca; ya que el riesgo es 10 veces mayor.

La causa es desconocida a pesar de que se han hecho avances significativos en el entendimiento del mecanismo patogénico.⁽³⁰⁾

La enfermedad puede representar un proceso tripartito en el que la disfunción del sistema inmunitario, el endotelio y los fibroblastos son involucrados mutuamente en un proceso complejo caracterizado por fibrosis prominente.

La inmunidad celular juega un papel importante en el inicio de la esclerodermia. Este papel está claramente indicado por la presencia de infiltrados celulares mononucleares en lesiones tempranas con alteración de las células T cooperadoras y de las células NK con liberación de varias citocinas y factores de crecimiento. Los infiltrados tempranos y sus citocinas tienen efectos sobre el endotelio y los fibroblastos. Muchos factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento de tejido conectivo se han encontrado elevados en esclerodermia. Estos estimulan la síntesis de los componentes de la matriz extracelular y promueven fibrosis.^(31 y 32)

Muchas citocinas se incrementan en el suero (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-12) o en piel (IL-4, IL-6 y IL-8)^(33 y 34). El factor de necrosis tumoral promueve fibrosis. Otras como el interferón- γ , son potentes inmunosupresores o incrementan la síntesis de colágena.

La evidencia de que las células endoteliales son dañadas está dada por los niveles elevados de antígeno relacionado al factor VII, niveles reducidos de enzima convertidora de angiotensina y apoptosis celular endotelial acelerada.^(35 y 36) El daño microvascular es consecuencia de la fibrosis de la íntima y estrechez del lumen vascular que resulta en isquemia.

Manifestaciones cutáneas. En los dedos, la característica que se presenta más tempranamente es el fenómeno de Raynaud con cambios de coloración trifásico en dedos (palidez, cianosis y rubor), este precede a la esclerosis en meses o años. Se puede acompañar de edema blando. Las ulceraciones se encuentran en las puntas de los dedos (necrosis en "mordida de rata"), en nudillos y sanan dejando cicatrices deprimidas o en hoyuelo. En las manifestaciones tardías tenemos la esclerodactilia con adelgazamiento de los dedos (dedos de madonna), con piel indurada y brillante que no permite flexión de dedos; además es frecuente encontrar crepitación sobre las articulaciones, contracturas de flexión, telangiectasias periungueales. La resorción ósea y las ulceraciones resultan en pérdida de las falanges

distales. Conforme la esclerosis avanza proximalmente hay pérdida de glándulas sudoríparas con la subsecuente anhidrosis y adelgazamiento y pérdida de pelo en extremidades distales.^(1, 26)

En la cara encontramos edema periorbitario en la fase temprana. En la fase tardía el edema y la fibrosis resultan en pérdida de la líneas faciales normales, los pacientes se notan mas jóvenes de lo que son (signo de la máscara). Hay adelgazamiento de labios, microstomía, nariz afilada, telangiectasias e hiperpigmentación difusa.^(1, 26)

Se afecta tempranamente el tronco en el tórax y región proximales de las extremidades superiores e inferiores. La piel se aprecia tensa, con apariencia de cera que no puede doblarse. En fases avanzadas hay problemas para lograr los movimientos respiratorios y el movimiento de las articulaciones.

Otros cambios frecuentes son la calcificación cutánea, cambios en la coloración de la piel (en sal y pimienta con hiperpigmentación e hipopigmentación perifolicular), induración de las encías o de la lengua.^(1, 26)

Manifestaciones sistémicas:

- Esófago. Disfagia peristalsis disminuida, esofagitis por reflujo.
- Sistema gastrointestinal. Involucro del intestino delgado que produce constipación, diarrea y síndrome de malabsorción.
- Pulmón. Fibrosis pulmonar y alveolitis. Reducción de la función pulmonar por la restricción de la mecánica de la cavidad torácica.
- Sistema cardiovascular. Defectos en la conducción cardiaca, falla cardiaca y pericarditis.
- Riñón. El involucro renal ocurre en 45% de los casos. Puede haber uremia progresiva e hipertensión maligna.
- Sistema musculoesquelético. Síndrome del túnel del carpo y debilidad muscular.^(1, 26)

El papel del sistema inmune en la patogénesis de la esclerosis sistémica no está bien definido, sin embargo, los pacientes tienen anormalidades humorales y celulares específicas. Los ANA están presentes en el 95% de los casos. El patrón nuclear es más específico para esclerosis sistémica.

Los anticuerpos topoisomerasa I (Scl-70) están presentes en el 30% de los pacientes con enfermedad difusa (ausentes en enfermedad limitada), y se asocian a fibrosis pulmonar y con mal pronóstico. Los anticuerpos anticentromero están presentes en el 60%-90% de los pacientes con enfermedad limitada y son raros en pacientes con enfermedad difusa. Los anticuerpos fibrilarina y anti U3 ribonucleoproteína (RNP) están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad difusa o con síndromes mixtos, por lo que estos anticuerpos son comunes en pacientes con involucro músculo esquelético y enfermedad pulmonar. Los anticuerpos anti ThRNP se presentan en enfermedad limitada y se asocian con miositis y enfermedad visceral extensa.

Los estudios actuales reportan nuevos autoanticuerpos: anti células endoteliales (AECA), antifibrilina (FBN1), anti matriz metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-3) y anti receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr).⁽³⁷⁾

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la esclerosis sistémica requiere un criterio mayor o dos menores⁽³⁸⁾:

Criterios mayores:

- Esclerodermia proximal caracterizada por engrosamiento en forma simétrica e induración de la piel de los dedos y la que es proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Estos cambios pueden afectar la extremidad en su totalidad, cara, cuello y tronco (tórax y abdomen)

Criterios menores:

- Esclerodactilia que incluye los criterios mayores pero limitados exclusivamente a los dedos
- Cicatrices digitales en forma de hoyuelos o pérdida de los dermatoglifos como resultado de isquemia

- Fibrosis pulmonar bibasal con patrón reticular bilateral en estudios radiográficos convencionales. Estas densidades pueden tener apariencia de moteado difuso o pulmón en “panal de abejas” que no se atribuyen a enfermedad primaria pulmonar.

El estudio histológico en lesiones iniciales existe un infiltrado inflamatorio celular discreto perivascular. En lesiones tardías hay engrosamiento y homogenización de los haces de colágena, obliteración y disminución de los espacios entre los mismos, engrosamiento de la dermis con reemplazo parcial o total del tejido celular subcutáneo por colágena hialinizada.

El inicio del tratamiento debe ser en forma temprana para evitar que la enfermedad siga progresando, usualmente se inicia con corticosteroides orales, la prednisona se inicia a 1mg/kg diariamente y conforme se observa la respuesta clínica se va disminuyendo progresivamente.

La respuesta al tratamiento se nota dentro de las primeras semanas y la mejoría clínica se ve en algunos meses.

Si no hay respuesta clínica se puede añadir hidroxicloroquina, y hay reportes de tratamiento con ciclosporina, metotrexate y cimetidina.

Síndrome de CREST. (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad Esofágica, esclerodactilia, y Telangiectasias) es un subgrupo de la esclerodermia. Los criterios diagnósticos son: (1) autoanticuerpos Scl-70 (anticentrómero) y fibrilarina; (2) fibrosis pulmonar bibasilar; (3) contracturas de las articulaciones digitales (signo del predicador); (4) engrosamiento de la dermis en la región próxima a las muñecas; (5) calcinosis cutis; (6) fenómeno de Raynaud (por lo menos dos cambios de color); (7) hipomotilidad esofágica distal o esofagitis por reflujo; (8) esclerodactilia o edema digital; y (9) telangiectasias. El tener más de 3 criterios indican esclerodermia sistémica.

2.4 Artritis Reumatoide. Es una enfermedad sistémica crónica inflamatoria de etiología no determinada que involucra de forma primaria a las membranas sinoviales y estructuras articulares de múltiples articulaciones. La enfermedad es progresiva y se manifiesta principalmente por dolor, edema y rigidez articular. En estadios tardíos, se desarrolla deformidad y anquilosis.

Aunque los exámenes de laboratorio e imágenes pueden ayudar para confirmar el diagnóstico, la artritis reumatoide es un diagnóstico puramente clínico y ninguna prueba de laboratorio es en sí diagnóstica.⁽³⁹⁾

Se calcula que afecta aproximadamente al 1% de la población, dependiendo de la etnia que se trate. Los índices varían del 5%-6% en Asia hasta 12% en afroamericanos y 16% en raza blanca. Es más frecuente en mujeres a razón de 3:1 en comparación con los hombres.

La causa de AR es desconocida. El diagnóstico se basa en la persistencia de síntomas artríticos persistentes. Los factores asociados a la AR incluyen la posibilidad de factores infecciosos desencadenantes, predisposición genética y respuesta autoinmune. Las células CD4 estimulan la cascada de inmunidad para que se produzcan citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 1 (IL-1).

Las células blanco de la inflamación son las membranas sinoviales y las estructuras articulares. Otros órganos son afectados también aunque en menor grado. La deformidad de las articulaciones y la discapacidad subsecuente resultan de la erosión y destrucción de las membranas sinoviales y de las superficies articulares.

La AR es principalmente un diagnóstico clínico. Los pacientes se presentan comúnmente con dolor y rigidez de múltiples articulaciones, aunque un tercio de los pacientes inicialmente experimentan síntomas en una sola región o en sitios difusos. En la mayoría de los pacientes, la sintomatología se desarrolla en semanas o meses, iniciando en una articulación acompañándose de síntomas prodrómicos como anorexia, debilidad o fatiga. En aproximadamente 15% de los pacientes el inicio ocurre abruptamente en días o semanas. En 8% a 15% de los pacientes los síntomas inician sin pródromos.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son aquellas con mayor cantidad de cartílago. La muñeca casi siempre está afectada al igual que las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. Las articulaciones interfalángicas distales y sacroilíacas generalmente están respetadas. Las

articulaciones generalmente presentan flogosis, son dolorosas a la palpación y discretamente aumentadas de temperatura, usualmente la piel que recubre no presenta alteraciones. Se pueden palpar ganglios axilares y cervicales.

Los músculos cercanos a la articulación pueden presentar atrofia. La rigidez matutina de por lo menos 45 minutos de duración es frecuente. A los pacientes se les ve con las articulaciones en flexión para evitar el dolor que causa la distensión de la cápsula articular. Se puede acompañar también de fiebre en bajo grado, fatiga, malestar general y otras manifestaciones sistémicas, especialmente en la presentación aguda.⁽⁴⁰⁾

Cuadro III. Criterios diagnósticos de AR de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología⁽⁴¹⁾:

| SIGNO O SÍNTOMA | DEFINICIÓN |
|--|--|
| Rigidez matutina | Rigidez en o alrededor de las áreas afectadas por lo menos durante una hora después de haber iniciado algún movimiento |
| Artritis de 3 o más articulaciones | Tres o más de las siguientes articulaciones: muñeca, interfalángicas proximales, codo, rodilla, tobillo. Deben notarse edematosas |
| Involucro de articulaciones de la mano Artritis simétrica | Involucro de la articulación de la muñeca, metacarpo o interfalángicas proximales Se afectan las articulaciones derechas e izquierdas: muñeca, interfalángicas proximales, codo, rodilla, tobillo |
| Nódulos reumatoideos | Nódulos subcutáneos alrededor de las articulaciones afectadas, superficies extensoras o prominencias óseas |
| Factor reumatoide sérico positivo Cambios radiográficos | Resultado positivo por examen de laboratorio Radiografías de manos con cambios típicos de erosiones o pérdida de densidad adyacente a las articulaciones afectadas |

La biometría hemática puede indicar anemia normocítica normocrómica en el 80% de los casos. Se puede encontrar trombocitosis.

La velocidad de sedimentación globular está elevada en el 90% de los casos.

El factor reumatoideo es positivo en el 70% de los pacientes con AR.

Los ANA se presentan en el 30% de los casos.

Los estudios de imagen en articulaciones muestran erosiones, osteopenia, edema Interarticular, calcificaciones, disminución del espacio interarticular, quistes, deformidades, separaciones y fracturas.

La destrucción del tejido articular en la AR inicia dentro de las primeras semanas de iniciada la sintomatología, por lo que el tratamiento oportuno y temprano disminuye el índice de la progresión de la enfermedad.⁽⁴²⁾ Por lo tanto, es imperativo diagnosticar la enfermedad e iniciar el tratamiento tan pronto sea necesario con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Los medicamentos más utilizados son antiinflamatorios no esteroideos, metotrexate, sulfasalazina, corticosteroides, hidroxicloroquina, d-penicilamina, minociclina, azatriopina, ciclosporina, etarnecept, leflunomida, infliximab, adalimumab, abatacept, y anakinra.

Los objetivos terapéuticos incluyen la preservación de la función y de la calidad de vida, minimización de la sintomatología (dolor e inflamación), protección articular, y control de complicaciones sistémicas.

2.5 Síndrome de Sjögren. Es la 2da enfermedad autoinmune reumática más frecuente y se refiere como queratoconjuntivitis sicca y xerostomía secundarias a un infiltrado inflamatorio linfocitario de las glándulas lagrimales y salivales. Sin embargo el diagnóstico diferencial sigue siendo confuso debido a la alta prevalencia de síntomas de sequedad, fatiga y mialgias en la población general. El problema diagnóstico se acentúa por la presencia de ANA's en un alto porcentaje de la población.

El SS es un trastorno común que ocurre predominantemente en mujeres (el índice mujer-hombre es de 9:1) entre la 4ta y 5ta década de la vida. Aunque la prevalencia es desconocida, se estima que es de 0.5% y 2.7% en poblaciones estudiadas.⁽⁴³⁾

Los estudios más recientes confirman que existen actualmente de 500'000 a 2 millones de pacientes en USA, a pesar de que el SS es subdiagnosticado. ⁽⁴⁴⁾

La infiltración linfocítica de los lóbulos glandulares es la anormalidad característica en las biopsias de la glándula lacrimal o salival. El trastorno parece ser mediado por una compleja cascada de eventos inmunes y se caracterizan por una exocrinopatía autoinmune.

Las células del sistema inmunitario que son activadas son los linfocitos T CD4 que expresan receptores alfa y beta, lo que sugiere un papel central en la patogénesis del trastorno. Las células activadas B se encuentran también en estas lesiones las cuales pueden ser las responsables de la producción de autoanticuerpos para autoantígenos Ro (SS-A) y La (SS-B).

Los anticuerpos anti-Ro (SS-A) se encuentran en el 40%-45% de los pacientes adultos con síndrome de Sjögren, y anti-La (SS-B) en el 50% de estos. El 63% de los pacientes pediátricos tienen títulos altos de estos anticuerpos. Debido a que estos autoanticuerpos se encuentran en otras enfermedades autoinmunes, se deben utilizar otros recursos diagnósticos para el diagnóstico definitivo.

La asociación del síndrome de Sjögren con el antígeno leucocitario humano HLA-B8, HLA-Dw3, HLA-DR3 y con el alelo DQA1*0501 soportan la noción de cierta susceptibilidad genética.

Se ha involucrado también en la patogenia al polimorfismo de genes de citocinas incluyendo IL-10 y FNT α .

Los mecanismos alterados en la apoptosis se han implicado en la patogénesis. El daño al tejido glandular y la inflamación crónica se relacionan con los cambios fibróticos y disfunción glandular.

La patofisiología de las manifestaciones extraglandulares se debe a mecanismos autoinmunes similares. ⁽⁴⁵⁾

La presentación clínica más frecuente del SS es xerosis de las membranas mucosas, las áreas más afectadas son los ojos, la boca y vagina.

La xeroftalmia se puede presentar primariamente como sensación de cuerpo extraño, secundario a la falta de lubricación puede haber pequeñas abrasiones corneales. Los síntomas más aparentes incluyen fotofobia, visión borrosa, sensación de quemadura en ojos o ausencia de lágrimas. ⁽⁴⁶⁾

La xerostomía se presenta con síntomas de sequedad o boca ardorosa, en pacientes con síndrome de Sjögren, los flujos bajos de saliva se asocian con incremento en el índice de caries dental. ^(47 y 48) El número y la proporción media de *Streptococo mutans* y *lactobacilus* sp está incrementada así como la frecuente de *Candida* sp ⁽⁴⁹⁾, y estos organismos se han asociado con enfermedad periodontal acelerada en estos pacientes. ⁽⁵⁰⁾

La xerosis vaginal es común, y puesto que la mayoría de las pacientes están en el periodo perimenopáusico, la sintomatología puede ser más molesta. Las pacientes se quejan de sequedad, dispareunia o sensación de ardor. Como en la xerostomía, las infecciones por *candida* sp son frecuentes. La manifestación cutánea más común es xerosis y se presenta como prurito. Se pueden presentar también vasculitis de pequeños vasos o púrpura pigmentada.

El involucro extraglandular se puede presentar en diferentes órganos. La artritis es un hallazgo común, usualmente es poliarticular, crónica y progresiva; puede ser asimétrica. Las articulaciones más afectadas son las rodillas y los tobillos.

La enfermedad pulmonar se presenta como neumonitis intersticial, y es subclínica.

La pérdida de la audición es por neuropatía periférica mediada por inmunidad.

El involucro a sistema nervioso central se presenta como pérdida de memoria a corto plazo y depresión.

Los criterios diagnósticos de la comunidad europea propuesta por Vitali y cols ⁽⁵¹⁾, enfatizan en no utilizar métodos no invasivos de diagnóstico e incluyen:

1. Respuesta positiva a una de las siguientes tres preguntas respecto a síntomas oculares:

¿Ha experimentado sensación de ojos secos diariamente durante más de tres meses?

¿Ha tenido la sensación recurrente de arena en los ojos?

¿Utiliza sustitos de lágrima más de 3 veces al día?

2. Respuesta positiva a una de las siguientes tres preguntas respecto a sintomatología oral?

¿Ha experimentado sensación de boca seca diariamente por más de 3 meses?

¿Ha tenido episodios recurrentes de parotiditis en la edad adulta?

¿Bebe frecuentemente líquidos para ayudar a tragar alimentos secos?

3. Evidencia de involucro ocular utilizando la prueba de Schirmer's o el método de tinción de Rosa de Bengala.
4. Biopsia de glándulas salivales menores característica
5. Evidencia de involucro glandular por centillografía, sialografía
6. Presencia de autoanticuerpos Ro (SS-A) o La (SS-B) o ANA o factor reumatoide positivo

Para el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario se deben reunir 4 de los 6 criterios anteriores.

La terapia para la mayoría de las manifestaciones del SS es sintomático (utilizar análogos de saliva, de lágrimas y cremas humectantes). La xerostomía se puede tratar con gotas de metilcelulosa (sustitutos de saliva). Otras alternativas incluyen goma de mascar sin azúcar, parasimpaticomiméticos (pilocarpina) e hidroxicloquina.

La prevención de la caries dental es esencial, se debe realizar una higiene dental escrupulosa con aplicación de flúor tópico.

Es frecuente el uso de antimicóticos para la prevención y tratamiento de candidosis.

El masaje a las glándulas salivales promueve la salida de flujo salival.

La sequedad vaginal puede mejorar con lubricantes con base de glicerina.

Los agentes inmunosupresores se reservan para pacientes con vasculitis cutánea, neuropatía periférica o involucro de sistema nervioso central. La excepción es la hidroxicloquina que puede ayudar a aliviar los síntomas de xerostomía.⁽⁵²⁾

2.6 Enfermedad mixta del tejido conectivo. Es una entidad descrita que se caracteriza por la aparición de fenómeno de Raynaud, edema de las manos, sinovitis,acroesclerosis y miositis, junto a la presencia de anticuerpos anti-U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). Afecta sobre todo a las mujeres (80%), generalmente al final de la cuarta década de la vida. El fenotipo HLA-DR4 es frecuente en estos pacientes y se han descrito casos de asociación familiar. Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas existen algunos cuadros clínicos de difícil clasificación y que cubren un amplio espectro de posibilidades. En un extremo de este espectro se encuentran algunos pacientes que presentan ciertas manifestaciones clínicas o serológicas habituales en las EAITC pero que no reúnen los criterios propuestos para ser clasificados como afectados por ninguna enfermedad definida. Para identificar estos cuadros se han propuesto los términos "enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo" y "síndrome similar al lupus". Otros pacientes presentan manifestaciones solapadas de varias enfermedades, pero su cuadro clínico se encuentra relativamente bien definido, como sucede con la enfermedad mixta del tejido conectivo. Finalmente, en el extremo opuesto del espectro se encuentran ciertos pacientes con cuadros clínicos muy floridos y que reúnen, simultáneamente o a lo largo de los años, los criterios para su clasificación como afectados por dos o más EAITC bien definidas, como dermatomiositis y [esclerosis sistémica](#) o LES y [AR](#). Resulta difícil saber la prevalencia exacta, pero ciertas estimaciones indican que hasta un 25% de los pacientes con EAITC presenta alguno de estos cuadros clínicos.

2.7 Papilas filiformes de la lengua. El dorso de la lengua humana presenta 4 diferentes tipos de papilas: filiformes, fungiformes, foliáceas y caliciformes.⁽⁵³⁾

Las papilas filiformes normales no pueden ser apreciadas con detalle a simple vista por lo que la observación microscópica es un método adecuado para observar los cambios estructurales que desarrollan. La arquitectura de las papilas filiformes es compleja consistiendo de un cuerpo central rodeado por muchas proyecciones cornificadas a las cuales algunos autores las consideran como papilas secundarias. Las papilas filiformes tienen forma de domo (papilas primarias) y se rodean de 3 a 8 estructuras elongadas (papilas secundarias), Estas papilas secundarias se componen de una columna central de células epiteliales que expresan queratinas similares a las que se encuentran en el pelo y un anillo externo de células que expresan citoqueratinas similares a las de la piel.⁽⁵⁴⁾

Las queratinas son una familia heterogénea de polipéptidos que forman una subclase de filamentos intermedios que sirven como excelentes marcadores para señalar varios caminos de diferenciación epitelial y se han utilizado para definir pequeñas poblaciones de queratinocitos en el epitelio de la lengua.⁽⁵⁵⁾ Se han hecho diferentes investigaciones para determinar la estructura y compartimentalización de las papilas filiformes y determinar qué papel juegan las citoqueratinas en la patogenia de ciertas enfermedades.

Manabe y cols.⁽⁵⁴⁾ afirman que un inadecuado conocimiento de las complejas características morfológicas de las papilas filiformes ha impedido la caracterización histopatológica de los trastornos que afectan la queratinización de la lengua. Para definir mejor esta citoarquitectura tridimensional del epitelio de la lengua se realizó un análisis inmunohistoquímico detallado en biopsias de lengua de pacientes con el diagnóstico de lengua vellosa negra y en lenguas normales utilizando un panel de anticuerpos antiqueratina.

Se demostró que en las biopsias de pacientes con lengua negra vellosa, hay retención marcada de células de las papilas secundarias que expresan queratinas similares a las del cabello; por lo que una descamación inadecuada de las células en la columna central de las papilas filiformes, resultan en la formación de espinas cornificadas elongadas o “vellos” que es la característica de la enfermedad.

3. JUSTIFICACIÓN

Solo existe un estudio de patrones de papilas filiformes de la lengua en enfermedades autoinmunes del tejido conectivo; se determinaron cuatro patrones macroscópicos y cuatro dermatoscópicos para las papilas filiformes. (Figuras 1 y 2).

En el síndrome de Sjögren se demostró que éstas se aplanan en la gran mayoría de los pacientes, además que el estudio histológico demostró un infiltrado perivascular mononuclear superficial que sugiere sea la etiopatogenia de este aplanamiento.

Se pretende aplicar este el estudio en población mexicana y determinar si hay diferencia estadística entre los patrones tanto macroscópicos y dermatoscópicos de las papilas filiformes vistos en estos pacientes, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y en controles.

La observación de las papilas filiformes de la lengua mediante dermatoscopia tiene las siguientes ventajas:

- Adecuado índice costo efectividad. La dermatoscopia permite la visualización directa de las estructuras que a simple vista no se pueden observar, por lo que es una herramienta útil que permite realizar diagnósticos microscópicos sin necesidad de apoyarse en otros estudios de extensión.
- Simple. No se requiere tener gran preparación técnica para su manejo, lo único necesario para su aplicación es tener un dermatoscopio y en el caso del presente protocolo un sistema de registro gráfico.
- No invasivo. La dermatoscopia es un sistema inocuo, ya que está basada en el mecanismo de observación, por lo que no representa daño al paciente.
- Poco costoso. El dermatoscopio se ha convertido en una herramienta diagnóstica indispensable en el consultorio del dermatólogo, no representa un gasto adicional dentro de las opciones diagnósticas

Por lo que en caso de que exista relación entre los patrones de papilas filiformes en pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, la dermatoscopia de dichas papilas puede ser un marcador útil en pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune del tejido conectivo.

Figura 1. Patrones macroscópicos de las papilas filiformes de la lengua según Manabu y cols. ⁽⁵⁶⁾

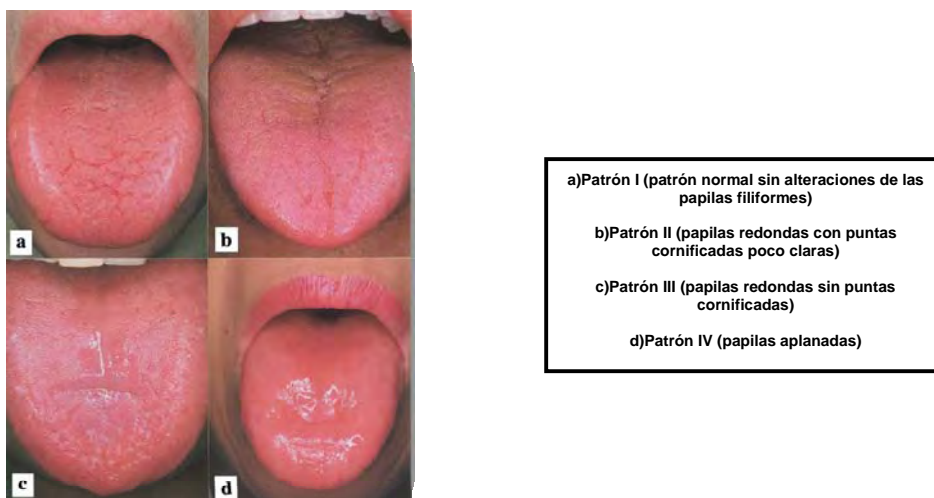
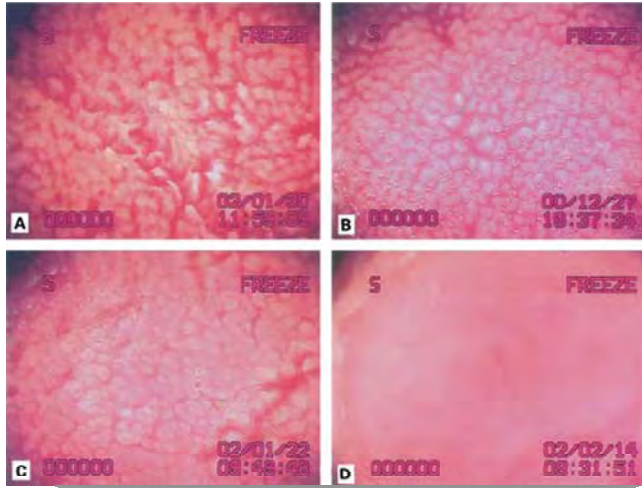


Figura 2. Patrones dermatoscópicos de las papilas filiformes de la lengua según Manabu y cols.
(56)



- a) Patrón I (patrón normal sin alteraciones de las papilas filiformes)
- b) Patrón II (papilas discretamente redondas)
- c) Patrón III (papilas redondas)
- d) Patrón IV (papilas aplanadas)

4. HIPÓTESIS

Si existen alteraciones en los patrones macroscópicos y dermatoscópicos de las papilas filiformes en los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, entonces el patrón macroscópico y dermatoscópico será diferente en los pacientes sin enfermedades autoinmunes del tejido conectivo.

5. OBJETIVOS

Se determinarán patrones macroscópicos y dermatoscópicos de las papilas filiformes en los pacientes con las diferentes enfermedades autoinmunes del tejido conectivo comparando con sujetos que no padecen esta enfermedad.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Tipo de estudio. Es un estudio de casos y no casos pareado por edad y sexo, abierto y prolectivo.

6.2. Ubicación temporal y espacial. Se incluirán a pacientes de la Consulta Externa de Dermatología, Reumatología y Clínica de Medicina y Patología Bucal de la UAM Xochimilco que cumplan con los criterios de selección.

6.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión. Se incluirán pacientes con EAITC que una vez enterados del protocolo de investigación, firmen el consentimiento informado (Anexo 1)

Las enfermedades autoinmunes que se incluirán son:

- LES, los pacientes que se incluirán deberán haber sido diagnosticados de acuerdo a los criterios de Tan y cols⁽¹⁷⁾ (Anexo 2)
- Dermatomiositis, los pacientes que se incluirán deberán haber sido diagnosticados de acuerdo a los criterios mostrados en el anexo 3.⁽²⁶⁾ (Anexo 3)
- Esclerosis sistémica, los pacientes que se incluirán deberán haber sido diagnosticados de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁽³⁸⁾ (Anexo 4)
- Artritis reumatoide, los pacientes que se incluirán deberán haber sido diagnosticados de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁽⁴¹⁾ (Anexo 5)
- Síndrome de Sjögren, los pacientes que se incluirán deberán haber sido diagnosticados de acuerdo a los criterios de la comunidad europea por Vitali y cols⁽⁵¹⁾ (Anexo 6)
- Síndrome de CREST
- Enfermedad mixta del tejido conectivo

Criterios de exclusión. Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de su enfermedad y/o no firmen el consentimiento informado para incluirlos en el protocolo de estudio. Además se excluirán pacientes del sexo femenino que se encuentren en estado de gravidez.

6.4 Variables

Cuadro IV. Definición de variables

| Independientes (CAUSA) | | Dependientes (EFECTO) | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Variable | Escala (intervalo, ordinal, nominal) | Variable | Escala (intervalo, ordinal, nominal) |
| Edad | Intervalo | Diagnóstico | Cualitativa nominal |
| Sexo | Nominal | | |
| Tiempo de diagnóstico | Intervalo | | |
| Tratamiento actual | Nominal | Patrón dermatoscópico | Cualitativa |

6.5 Tamaño de la muestra. Para cálculo del tamaño de muestra se empleó la fórmula para un estudio de casos y controles con el programa computarizado EPIDAT en el cual la proporción de casos expuestos es similar a 40% con un nivel de confianza de 95% y un poder del 80% y se incluirán 64 sujetos (32 casos y 32 no casos).

6.6 Procedimientos. Se llenó la hoja de captura de datos (Anexo 7), y en ese mismo instante se tomó fotografía del dorso de la lengua (Figura 3) y posteriormente se realizó la dermatoscopia (Dermatoscopio DermLite II Pro-HR en la figura 4) del mismo sitio tomando también registro fotográfico (Figura 5). Se revisó el expediente clínico para corroborar el diagnóstico y cotejó que todos los criterios sean cubiertos.

Se hizo análisis gráfico donde se anotó el grupo de patrón tanto macroscópico como dermatoscópico de las papilas filiformes al cual pertenezca según la clasificación de Manabu.⁽⁵⁶⁾

Figura 3. Toma de fotografía del dorso de la lengua



Figura 4. Dermatoscopio DermLite II Pro-HR



Figura 5. Dermatoscopia del dorso de la lengua y toma de fotografía



6.7 Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Se buscó el grado de asociación entre casos y no casos. Se hará prueba de hipótesis con Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel y sus intervalos de confianza.

7. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 57 pacientes con EAITC provenientes de la Consulta Externa de Dermatología, Consulta Externa de Reumatología y de la Clínica de Medicina y Patología Bucal de la UAM Xochimilco; sin embargo, al no reunir los criterios de selección fueron excluidos 7 pacientes (3 por falta de consentimiento informado y 4 no cumplían los criterios diagnósticos establecidos) para un total de 50 individuos en el grupo de EAITC a los cuales se buscó pacientes que no padecían de EAITC de la Consulta Externa de Dermatología de igual edad y sexo.

Para fines de análisis se incluyeron en el estudio un total de 100 pacientes, 50 enfermos y 50 no enfermos. La distribución por sexo y edad fue el mismo para ambos grupos. El 94% (94) fueron mujeres y el 6%(6) hombres. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Distribución por sexo de los pacientes incluidos en el estudio



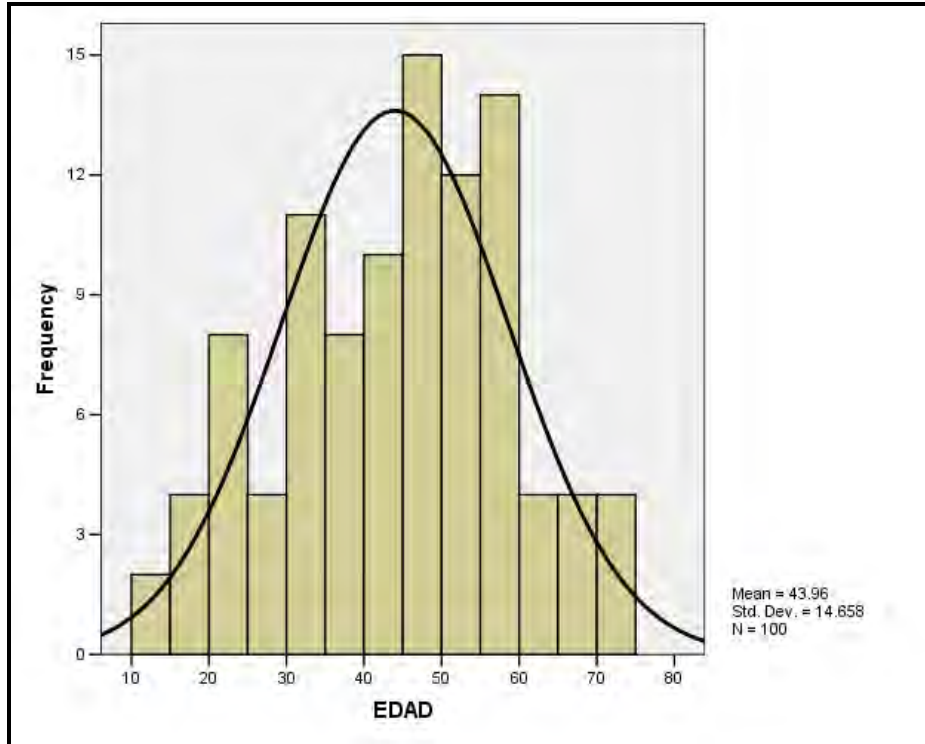
El rango de edad fue de 12 a 72 años con un promedio de 43.96 años (Gráfica 2) y una desviación estándar de 14.65.

De acuerdo a lo analizado en el grupo de pacientes con EAITC se encontró que el tiempo de evolución de la enfermedad era desde 1 mes hasta 27 años con un promedio de 7.3 años y una desviación estándar de 7.59. (Gráfica 3)

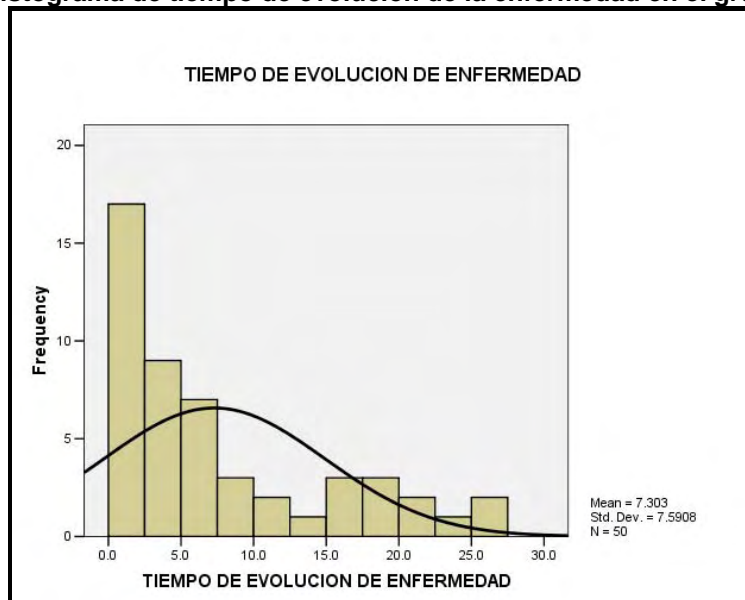
El grupo de EAITC se conforma por 20 pacientes con AR (40%), 9 (18%) con LES, 9 (18%) con enfermedad mixta del tejido conectivo, 3 (6%) con síndrome de CREST, 3 (6%) con esclerodermia, 3 (6%) con dermatomiositis, y 3 (6%) con síndrome de Sjögren. (Gráfica 4)

En el grupo de pacientes sin EAITC se incluyeron diversos padecimientos entre los que podemos mencionar: acné, melasma, onicomicosis, dermatitis por contacto, rosácea, complejo vascular cutáneo entre otros.

Gráfica 2. Histograma de distribución de edad



Gráfica 3. Histograma de tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de EAITC



Gráfica 4. Distribución de las diferentes EAITC en el grupo de enfermos



Se encontró un patrón macroscópico I (normal) en el 65% de los pacientes (65), patrón II (papilas no cornificadas) en el 28%(28), patrón III (papilas redondas) en el 6%(6) y patrón IV (papilas aplanadas) en el 1%. (Tabla 1 y Figura 6, 7, 8 y 9)

Figura 6. Patrón macroscópico tipo I (normal)



Figura 7. Patrón macroscópico tipo II



Figura 8. Patrón macroscópico tipo III



Figura 9. Patrón macroscópico tipo IV



Tabla 1. Patrón macroscópico encontrado en todos los pacientes incluidos en el estudio

| | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------|------------|------------|
| PATRÓN I | 65 | 65 |
| PATRÓN II | 28 | 28 |
| PATRÓN III | 6 | 6 |
| PATRÓN IV | 1 | 1 |
| TOTAL | 100 | 100 |

Respecto a la observación de la lengua con dermatoscopio se encontró un patrón I (normal) en el 64% de los pacientes (64), patrón II (papilas no cornificadas) en el 25% (25) , patrón III (papilas redondas) en el 10%(10) y patrón IV (sin papilas)en 1%(1 paciente). (Tabla 2 y Figura 10, 11, 12 y 13)

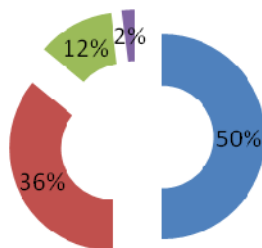
Tabla 2. Patrón dermatoscópico encontrado en todos los pacientes incluidos en el estudio

| | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------|------------|------------|
| PATRÓN I | 64 | 64 |
| PATRÓN II | 25 | 25 |
| PATRÓN III | 10 | 10 |
| PATRÓN IV | 1 | 1 |
| TOTAL | 100 | 100 |

Gráfica 5. Distribución de patrones macroscópicos en el grupo de enfermos

PATRONES MACROSCÓPICOS EN EL GRUPO EAITC

■ PATRÓN I ■ PATRÓN II ■ PATRÓN III ■ PATRÓN IV



En el grupo de EAITC el 50% de los pacientes (25) presentaron el patrón macroscópico normal, el resto (25 pacientes) presentaron el patrón II (36%), III (12%) y IV (2%). (Gráfica 5)

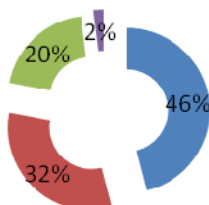
El patrón dermatoscópico en este grupo se encontró como se describe: patrón I fue encontrado en el 46% de los casos(23) mientras que el patrón II se observó en el 32% (16), el patrón III 20% (10) y el patrón IV en el 2% (1). (Gráfica 6)

El grupo de los individuos no enfermos presentó el patrón macroscópico tipo I en el 80% (40) de los controles, el resto 20% (10) se clasificó en el patrón II, no hubieron pacientes con patrón III y IV. (Gráfica 7)

Gráfica 6. Distribución de patrones dermatoscópicos en el grupo de enfermos

PATRONES DERMATOSCÓPICOS EN LOS PACIENTES CON EAITC

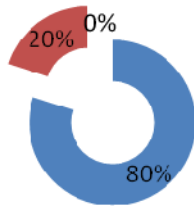
■ PATRÓN I ■ PATRÓN II ■ PATRÓN III ■ PATRÓN IV



Gráfica 7. Distribución de patrones macroscópicos en el grupo de pacientes control

PATRONES MACROSCÓPICOS EN LOS PACIENTES SIN EAITC

■ PATRÓN I ■ PATRÓN II ■ PATRÓN III ■ PATRÓN IV



El patrón dermatoscópico tipo I se observó en el 82% (41) mientras que en el tipo II se reportó el 18% (9), los patrones III y IV no fueron vistos en este grupo. (Gráfica 8)

Gráfica 8. Distribución de patrones dermatoscópicos en el grupo de pacientes control

PATRONES DERMATOSCÓPICOS EN EL GRUPO SIN EAITC

■ PATRÓN I ■ PATRÓN II ■ PATRÓN III ■ PATRÓN IV

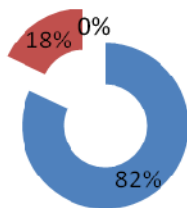


Figura 10. Patrón dermatoscópico tipo I

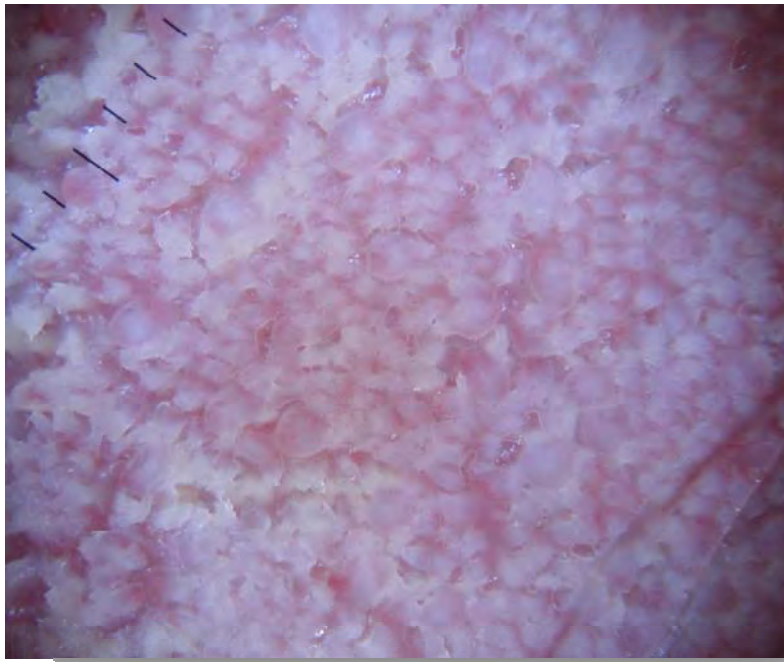


Figura 11. Patrón dermatoscópico tipo II

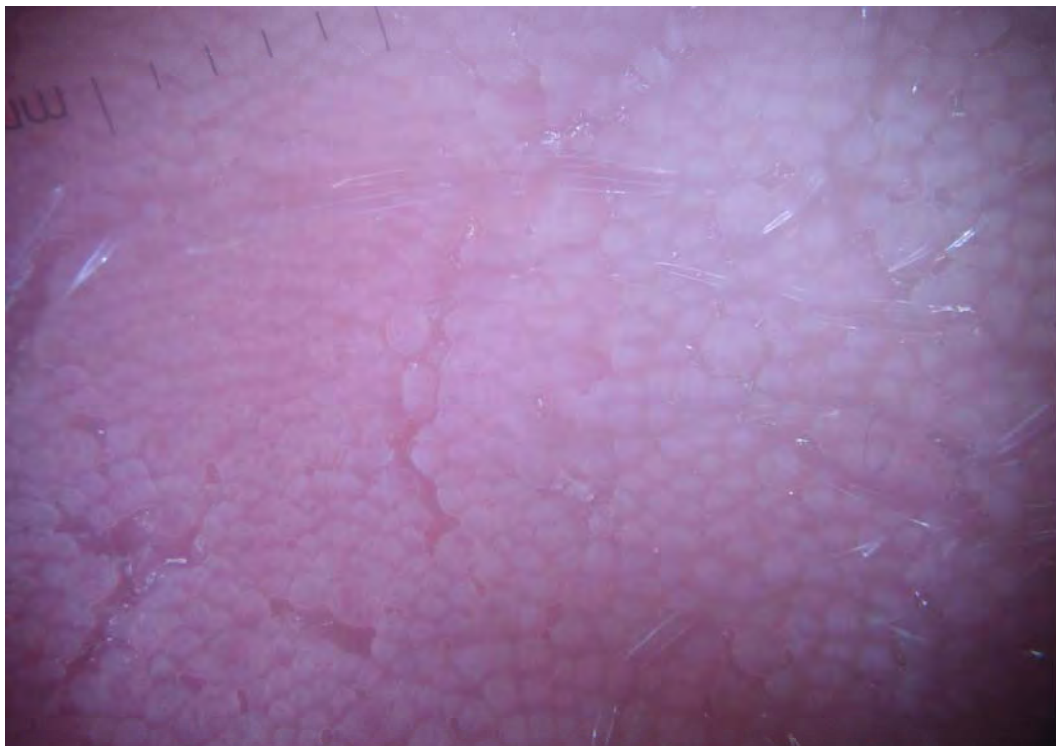


Figura 12. Patrón dermatoscópico tipo III

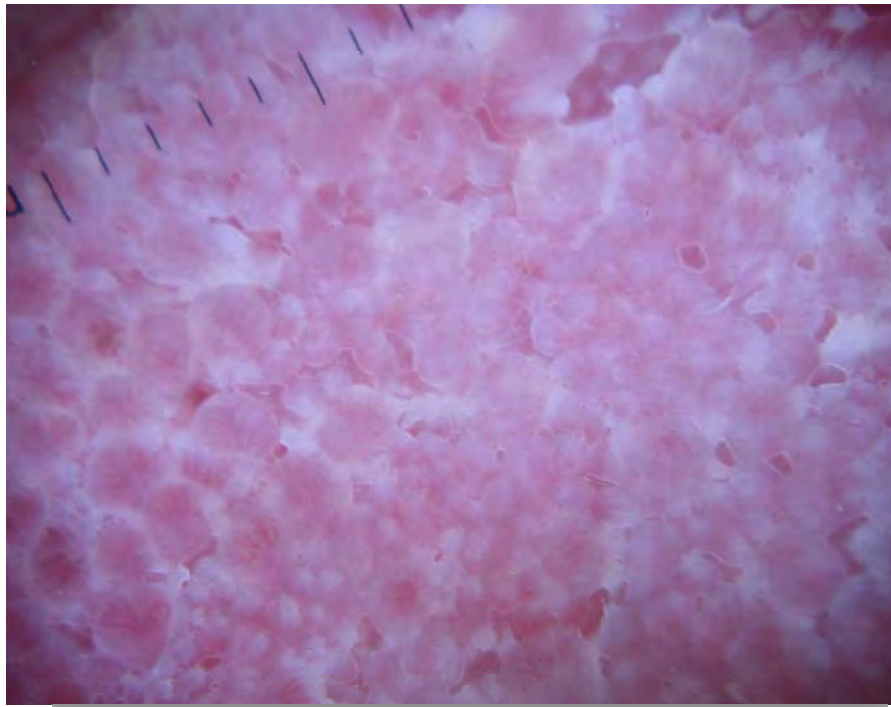
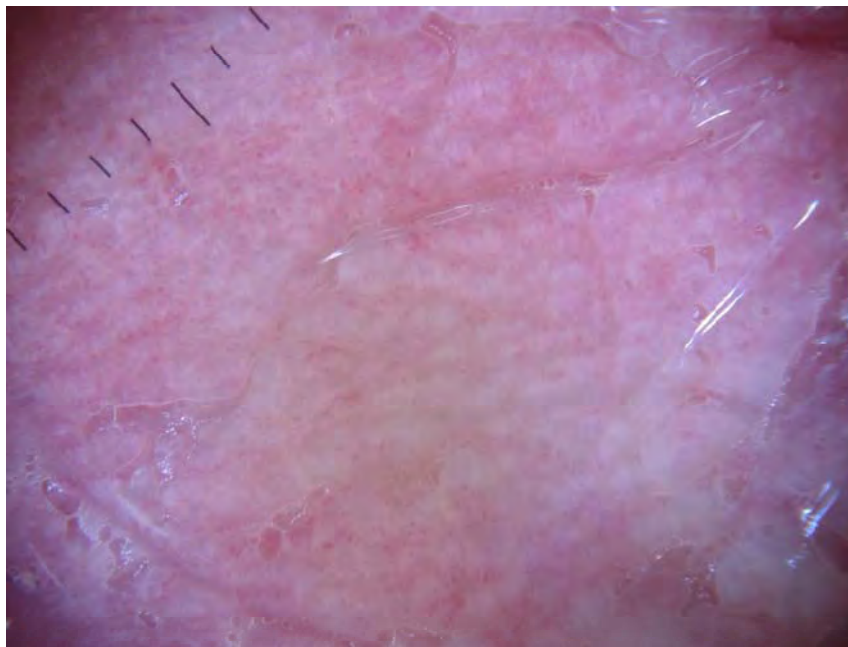


Figura 13. Patrón dermatoscópico tipo IV



Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS V13.0.

La comparación del patrón macroscópico entre sujetos sanos y enfermos reveló que en el grupo de EAITC es más frecuente encontrar el patrón alterado que en sujetos sin EAITC con una χ^2 de 9.89 y una $p < 0.05$ como se demuestra a continuación (Tabla 3 y 4):

Tabla 3. Comparación de patrón macroscópico entre sujetos con EAITC y EAITC

| | | CONDICION | | Total |
|--------------|-----|-----------|-------|-------|
| | | EAITC | SANOS | |
| PM* | 1 | 25 | 40 | 65 |
| | 2** | 25 | 10 | 35 |
| Total | | 50 | 50 | 100 |

*PM Patrón macroscópico

** Se incluyen patrones considerados anormales (patrón II, III y IV)

Tabla 4. Cálculo estadístico de patrón macroscópico al comparar grupos de pacientes con EAITC y sin EAITC

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|---------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 9.890(b) | 1 | .002 | | |
| Continuity Correction(a) | 8.615 | 1 | .003 | | |
| Likelihood Ratio | 10.134 | 1 | .001 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | .003 | .002 |
| N of Valid Cases | 100 | | | | |

Algo similar sucede con el patrón dermatoscópico donde al comparar el grupo de enfermos con el control se demuestra que es más frecuente encontrar el patrón alterado en el primer grupo con una χ^2 de 14.06 y una $p < 0.05$ como se demuestra a continuación (Tabla 5 y 6):

Tabla 5. Comparación de patrón dermatoscópico entre sujetos con EAITC y sin EAITC

| | | CONDICION | | Total |
|--------------|-----|-----------|-------|-------|
| | | EAITC | SANOS | |
| PD* | 1 | 23 | 41 | 64 |
| | 2** | 27 | 9 | 36 |
| Total | | 50 | 50 | 100 |

* PD Patrón dermatoscópico

** Se incluyen patrones considerados anormales (patrón II, III y IV)

Tabla 6. Cálculo estadístico de patrón dermatoscópico al comparar grupos de pacientes con EAITC y sin EAITC

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|---------------------------------|-----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 14.063(b) | 1 | .000 | | |
| Continuity Correction(a) | 12.543 | 1 | .000 | | |
| Likelihood Ratio | 14.550 | 1 | .000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | .000 | .000 |
| N of Valid Cases | 100 | | | | |

En las siguientes tablas se comparó el patrón dermatoscópico entre sujetos con EAITC y sujetos sin EAITC y se observó que en 27 pacientes con EAITC se encontró un patrón dermatoscópico II, III y IV (anormal), que comparado con los sujetos sin enfermedad se encontró solo en 9 de ellos lo que representa una diferencia estadísticamente significativa con una χ^2 de 18.023 y una $p < 0.05$. (Tabla 7 y 8)

Tabla 7. Patrón dermatoscópico entre sujetos con EAITC

| | | CONDICION | |
|-----------------------|-----|-----------|-------|
| | | EAITC | SANOS |
| | | Count | Count |
| PATRON DERMATOSCOPICO | I | 23 | 41 |
| | II | 16 | 9 |
| | III | 10 | 0 |
| | IV | 1 | 0 |

Tabla 8. Prueba de chi cuadrada para el patrón dermatoscópico entre sujetos con EAITC

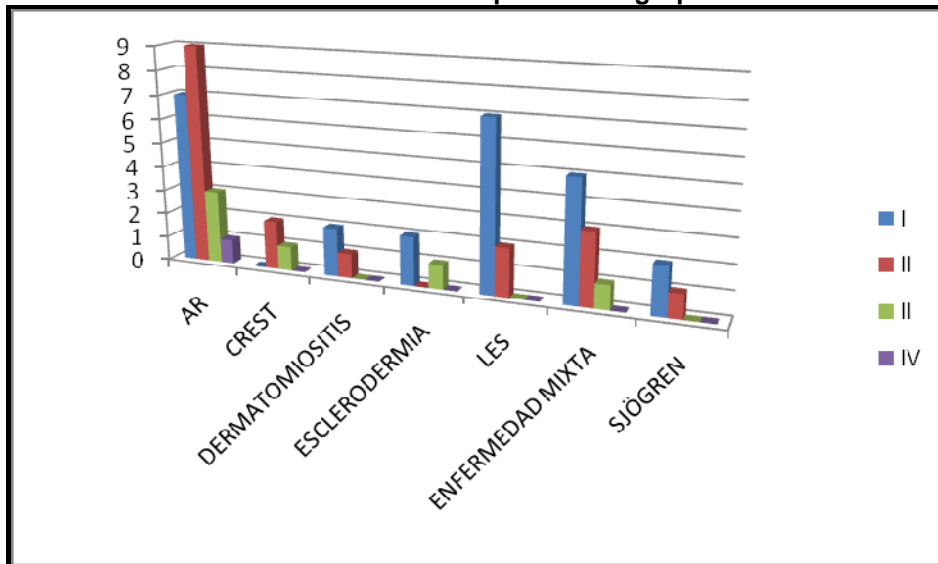
| | | CONDICION |
|-----------------------|------------|-------------|
| PATRON DERMATOSCOPICO | Chi-square | 18.023 |
| | df | 3 |
| | Sig. | .000(*,a,b) |

Al categorizar las diferentes EAITC y clasificarlas según su patrón macroscópico, no encontramos un patrón predominante en alguna de estas enfermedades (Tabla 9), sin embargo observamos que en AR se presentan los 4 patrones macroscópicos, y es también en esta enfermedad donde se ve con más frecuencia la alteración de los patrones respecto a las otras enfermedades. (Gráfica 9)

Tabla 9. Patrones macroscópicos de los pacientes con EAITC

| | | PATRON MACROSCÓPICO | | | |
|--------------|-----------------|---------------------|----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| EAITC | AR | 7 | 9 | 3 | 1 |
| | CREST | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | DERMATOMIOSITIS | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | ESCLERODERMIA | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | LES | 7 | 2 | 0 | 0 |
| | MIXTA | 5 | 3 | 1 | 0 |
| | SJÖGREN | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Total | | 25 | 18 | 6 | 1 |

Gráfica 9. Patrones macroscópicos en el grupo de EAITC



Al aplicar la prueba exacta de chi-cuadrada para comparar los diferentes patrones macroscópicos entre las diferentes EAITC encontramos un valor de χ^2 de 12.89 con un valor de $p > 0.05$ por lo que no hay diferencia estadística respecto a los patrones macroscópicos en este grupo. (Tabla 10)

Tabla 10. Prueba de chi-cuadrada para demostrar diferencias de patrones macroscópicos en pacientes con EAITC

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|---------------------------|-----------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square | 12.894(a) | 18 | .798 |
| Likelihood Ratio | 16.584 | 18 | .552 |
| N of Valid Cases | 50 | | |

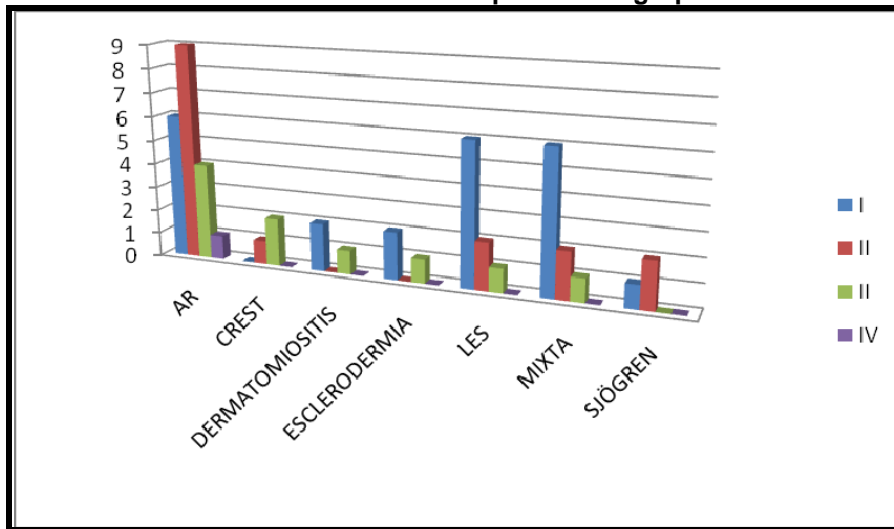
El mismo comportamiento se observa al categorizar las diferentes EAITC y clasificarlas según su patrón dermatoscópico ya que no encontramos un patrón predominante en alguna de estas enfermedades (Tabla 11), sin embargo observamos que al igual que en el patrón macroscópico en AR se presentan los

4 patrones dermatoscópicos, y es también en esta enfermedad donde se ve con mas frecuencia la alteración de los patrones respecto a las otras enfermedades. (Gráfica 10)

Tabla 11. Patrones macroscópicos de los pacientes con EAITC

| | | PATRON DERMATOSCOPICO | | | |
|--------------|-----------|-----------------------|----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| EAITC | AR | 6 | 9 | 4 | 1 |
| | CREST | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | DERMATOMI | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | OSITIS | | | | |
| | ESCLERODE | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | RMIA | | | | |
| | LES | 6 | 2 | 1 | 0 |
| | MIXTA | 6 | 2 | 1 | 0 |
| | SJÖGREN | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Total | | 23 | 16 | 10 | 1 |

Gráfica 10. Patrones dermatoscópicos en el grupo de EAITC



Al aplicar la prueba exacta de chi-cuadrada encontramos un valor de χ^2 de 16.08 con un valor de $p > 0.05$ por lo que no hay diferencia estadística respecto a los patrones dermatoscópicos entre las diferentes EAITC. (Tabla 10)

Tabla 12. Prueba de chi-cuadrada para demostrar diferencias de patrones dermatoscópicos en pacientes con EAITC

| Value | df | Asymp. Sig. (2- |
|-------|----|-----------------|
| | | |

| sided) | | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|----|------|
| Pearson Square | Chi- | 16.080(a) | 18 | .587 |
| Likelihood Ratio | | 18.678 | 18 | .412 |
| N of Valid Cases | | 50 | | |

Finalmente, al realizar el estudio de varianzas(ANOVA) para encontrar diferencias entre el tiempo de evolución y el patrón dermatoscópico de pacientes con EAITC y en controles sin enfermedad se encontró una F de 13.92 y una $p < 0.05$ por lo que es estadísticamente significativo.

Tabla 13. Análisis de varianzas para el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de EAITC y el patrón dermatoscópico

| | | SUMA DE CUADRADOS | df | PROMEDIO DE CUADRADOS | F | Sig |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|----|-----------------------|-------|------|
| PATRÓN DERMATOSCÓPICO | ENTRE GRUPOS (COMBINADO) | 5.29 | 1 | 5.29 | 13.92 | .000 |
| CONDICIÓN | EN LOS GRUPOS | 37.22 | 98 | .380 | | |
| | TOTAL | 42.51 | 99 | | | |

El análisis multivariado respecto a otras variables no demostró significancia estadística.

8. DISCUSIÓN

Las EAITC son un grupo de trastornos que en ocasiones comparten ciertas características clínicas. Lo que distingue a estas enfermedades es la producción de autoanticuerpos circulantes que se pueden identificar actualmente mediante diferentes técnicas de laboratorio.⁽¹⁾

Dentro de las EAITC podemos encontrar: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, entre otras.

El dermatoscopio es una herramienta útil no invasiva que permite la visualización en vivo de las microestructuras de la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis papilar que obviamente están fuera de la visualización macroscópica. Inicialmente, éste se utilizó en el diagnóstico de lesiones pigmentadas, sin embargo su uso se ha extendido también al diagnóstico de tumores y otras dermatosis. Solo en un estudio se ha reportado a la dermatoscopia como medio de visualización de las estructuras de la lengua, específicamente de las papilas,⁽⁵⁶⁾ nosotros decidimos aplicar esta técnica al estudio de los patrones tanto macroscópicos como dermatoscópicos en las EAITC en población mexicana. Por lo que es el primer estudio realizado de este tipo.

Encontramos un claro predominio del sexo femenino (94 mujeres y 6 hombres); esto puede deberse a que el género femenino acude con mayor frecuencia a la consulta dermatológica.

Dentro de las EAITC que incluimos, la más frecuente fue AR con 20 pacientes, seguida de LES y síndrome de CREST con 9 casos cada una de éstas; esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo con 3 pacientes cada una de ellas. Esto quita un sesgo a nuestra investigación ya que los pacientes con el diagnóstico de SS no predominaron en el universo de estudio y sabemos que en este síndrome per se podemos encontrar alteraciones en las papilas filiformes.

Asimismo se incluyeron pacientes con una edad diversa (12 a 72 años) con diferentes tiempos de evolución de la enfermedad (1 mes hasta 27 años).

Al analizar el patrón macroscópico se encontró un patrón I (normal) en el 65% de todos los individuos analizados, y anormal (en el que se incluían patrones II, III y IV) en el 35% restante. Un comportamiento similar se observa con el patrón dermatoscópico en el que el patrón I, predominó en el 64% de la población total, y los tipos II, III y IV en el 36%.

Sin embargo al analizar por separado al grupo de enfermos y al que no padecía la enfermedad vemos que el patrón macroscópico tipo I en el grupo de EAITC se presenta en el 50% de los casos y el restante en los tres patrones sobrantes (inclusive en el tipo IV con un 2%), y un patrón dermatoscópico tipo I en el 46%, el resto igualmente distribuido en patrones anormales (II, III y IV) con un 2% en patrón IV.

El grupo control de pacientes sin EAITC se presentó un patrón macroscópico I en el 80% y 20% en el patrón II sin encontrarse en este grupo el patrón macroscópico tipo III y IV. El patrón dermatoscópico tipo I se registró en el 82% de los pacientes y el tipo II en el 18% tampoco presentándose en el tipo III y IV.

Al comparar estadísticamente el grupo de enfermos con el grupo de pacientes sin EAITC y los resultados ya comentados mediante la prueba de chi-cuadrada se obtuvo un valor de 9.98 con una $p < 0.05$ en el patrón macroscópico y un valor de 14.06 con $p < 0.05$ en el patrón dermatoscópico por lo que se infiere que esta significancia estadística hace más probable la aparición de un patrón tanto macroscópico como dermatoscópico anormal en personas que tienen alguna de las EAITC incluidas en este estudio.

Si ordenamos por separado las diferentes EAITC encontramos que en AR se presentan los 4 patrones tanto macroscópicos como los dermatoscópicos, así como que en esta enfermedad se ven más alteraciones de las papilas filiformes, sin embargo el análisis estadístico no tuvo significancia estadística.

El análisis multivariado no arrojó información que fuera estadísticamente significativa.

Debido a que en este estudio no tomamos estudio histológico no podemos correlacionar la fisiopatología propuesta por Manabú⁽⁵⁶⁾ en la que afirma que el infiltrado inflamatorio perivascular es la causa de este aplanamiento además de otros factores como la disminución en la producción de saliva, flora bacteriana encontrada en la boca de los pacientes estudiados, entre otros.

9. CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que existe diferencia morfológica en las papilas filiformes de la lengua de pacientes con EAITC y pacientes sin EAITC.

Este es el segundo estudio que describe esta diferencia, por lo que con la realización de investigaciones posteriores se podrá utilizar a la dermatoscopia de las papilas filiformes de la lengua como un auxiliar diagnóstico en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo.

10. PERSPECTIVAS

Estudios posteriores que incluyan variantes como edad, tiempo de evolución, tratamiento, titulación de anticuerpos, entre otros, nos determinarán la utilidad de este método diagnóstico.

Es importante también tomar en cuenta el estudio histológico de las papilas aplanadas y describir las alteraciones encontradas.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna Jean, Jorizzo Joseph, Rapini Ronald. *Dermatology*. Ed Mosby. USA, 2003. In: Section seven-Rheumatologic diseases
2. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994;53:675– 80
3. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001;28:539–46
4. McCarty DJ, Manzi S, Medsger Jr TA, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260– 70
5. Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds *Dubois' lupus erythematosus*. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993;49-57
6. Dall'Era M, Davis JC. Systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med* 2003;114:31–7, 40
7. Criscione LG, Pisetsky DS. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 2004;52
8. Gomella LG, editor. *Clinician's pocket reference*. 8th edition. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 48–9
9. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, et al, editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th edition. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. p. 329–52, 593–8
10. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, et al. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003;68:2179–86
11. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 1089–152
12. Wysenbeek AJ, Block DA, Fries JF. Prevalence and expression of photosensitivity in SLE. *Rheumatol Dis* 1989;48:461–3
13. Taylor M and Gill J, *Lupus and related connective tissue diseases*. Clinics in family practice. 2005 vol 7 No. 209-224
14. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:471-5
15. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513–9
16. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1999;28:81–7

17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7
18. Newton RC, Jorizzo JL, Solomon AJ et al. Mechanism-oriented assesment of isotretinoin in chronic or subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1986;122(2):170-6
19. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):897-902
20. Naafs B, Bakkers EJM, Flinterman J, et al. Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1982;107:83-6
21. Dalziel K, Going G, Cartwright PH, et al. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with a oral gold compound. *Br J Dermatol.* 1986;115:211-6
22. Callen JP. Management of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(2):203-8
23. Ghate J, Katsambas A, Augerinou G, et al. A therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol.* 2000;39:81-7
24. Callen JP and Wortmann RL. Dermatomyositis *Clin Dermatol.* 2006; 24(5):363-73
25. Klaus Wolf, Richard Allen an Dick Suurmond. Fitzpatrick’s Color Atlas and synopsis of clinical dermatology. Ed Mc Graw Hill, USA 2005
26. Arenas Roberto. Atlas dermatología, diagnóstico y tratamiento. Ed Mc Graw Hill, México, 2005
27. Bohan A, Meter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Eng J Med* 1975;292:344-7
28. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet.* 2000; 355(9197):53-7
29. Mayes MD: Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003 May; 29(2): 239-54
30. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37– 50
31. Abraham DJ, Shiwen X, Black CM, et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem* 2000;275:15220–5
- 32 Gore-Hyer E, Pannu J, Smith EA, et al. Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of costimulatory insulin signaling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2003;48:798–806
33. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:67–72
34. Sato S, Hanakawa H, Hasegawa M, et al. Levels of interleukin 12, a cytokine of type 1 helper T cells, are elevated in sera from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27: 2838– 42
35. Matucci-Cerinic M, Pignone A, Lotti T, et al. Reduced angiotensin converting enzyme plasma activity in scleroderma. A marker of endothelial injury? *J Rheumatol* 1990;17:328– 30

- 36.** Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 1996;98:785–92
- 37.** Cepeda EJ, Reveille JD: Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004 Nov; 16(6): 723-32
- 38.** American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980 May; 23(5): 581-90
- 39.** Adam J and Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-47, 1049-50
- 40.** Akil M, Amos RS. ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis—I: clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995;310:587-90
- 41.** Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-2
- 42.** Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7
- 43.** Dafni U., Tzioufas A.G., Staikos P. et al. The prevalence of Sjögren syndrome in a close rural community. *Ann Rheum. Dis.* 1997 56, 521±525
- 44.** Tomsic M, Rozman B: Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact—comment on the article by Thomas et al [letter; comment]. *Rheumatology (Oxford)* 1999, 38:685–686
- 45.** Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al: Primary Sjogren's Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine* 2002; 81: 270-280
- 46.** Callen J, Mahl CF. Oculocutaneous manifestations observed in multisystem disorders. *Dermatol Clin.* 1992;10:709-16
- 47.** Ferguson DB: The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch Oral Biol* 1999, 44 Suppl 1:S11–S14
- 48.** Ravald N, List T: Caries and periodontal conditions in patients with primary Sjogren's syndrome. *Swed Dent J* 1998, 22:97–103
- 49.** Almstahl A, Kroneld U, Tarkowski A, Wikstrom M: Oral microbial flora in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1999, 26:110–114
- 50.** Gonzales TS, Coleman GC: Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontol* 2000, 21:94–105
- 51.** Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H.M. et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis Rheum* 1993, 36, 340±347

- 52.** Fox R, Stern M and Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2000, 12:391–398
- 53.** Kelly DE, Wood RL, Enders AC. The tongue. In: Bailey FR, Wood RL, Enders AC, Kelly DE. *Ballley's Textbook of Microscopic Anatomy*, 18th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, USA 1994; 509–512
- 54.** Manabe M, Lim HW, Winzer M, Loomis CA. Architectural organization of filiform papillae in normal and black hairy tongue epithelium: Dissection of differentiation pathways in a complex human epithelium according to their patterns of keratin expression. *Arch Dermatol.*1999; 135: 177–181
- 55.** Galvin S, Loomis C, Manabe M, et al. The major pathways of keratinocyte differentiation as defined by keratin expression: an overview. *Adv Dermatol.* 1988; 4:277-300 y 32. Sawar MH, Ouhayoun JP, Shabana AHM, et al. Cytokeratin expression in human tongue epithelium. *Am J Anat.* 1990;189:155-156
- 56.** Manabu M. Dermoscopic patterns of the filiform papillae of the tongue in patients with Sjögren's syndrome. *Journal of Dermatology* 2006; 2: 96–102

12. ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Se me ha explicado que debido a que padezco una enfermedad autoinmune se me propone participar en el proyecto para determinar si existen diferencias entre las papilas de la lengua de los que padecemos este tipo de enfermedad y las personas sanas.

II. Se me ha informado que visualizarán directamente mi lengua para determinar el aspecto macroscópico y posteriormente me tomarán fotografía con un aparato que se llama dermatoscopio; maniobras que son totalmente inofensivas.

III. Se me explicó que la revisión de mi lengua así como la fotografía clínica que se obtenga de ella no traerá perjuicios en mi salud.

IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar si hay diferencias en las papilas de las lenguas de personas que tienen enfermedades autoinmunes y las sanas pudiendo ayudar así en un mejor diagnóstico y pronóstico de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes.

VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

VIII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

PATRONES DERMATOSCOPICOS DE LAS PAPILAS FILIFORMES DE LA LENGUA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL TEJIDO CONECTIVO

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Anexo 2. Criterios diagnósticos en Lupus eritematoso sistémico. Tan y cols ⁽¹⁷⁾

| CRITERIO | DEFINICIÓN |
|----------------------------------|---|
| Eritema malar | Eritema fijo, aplanado o discretamente elevado sobre las eminencias malares, respetan los pliegues nasolabiales |
| Eritema discoide | Placas eritematosas elevadas con escama adherente, cicatriz atrófica en lesiones antiguas |
| Fotosensibilidad | Eritema que resulta de la exposición solar por referencia del paciente u observación clínica |
| Úlceras orales | Úlceras orales o nasofaríngeas no dolorosas |
| Artritis | Artritis no erosiva de mas de 2 articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, edema o derrame |
| Serositis | A)Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o evidencia clínica de derrame pleural o B)Pericarditis: documentada por ECG o evidencia clínica de derrame pericárdico |
| Trastorno renal | A)Proteinuria persistente mas de 0.5grs por día o B)Sedimento celular: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, material granular, tubular o mixto |
| Trastorno neurológico | A)Convulsiones: en ausencia de enfermedad metabólica (uremia, desequilibrio hidroelectrolítico, cetoacidosis) o ingesta de medicamentos o B)Psicosis: en ausencia de ingesta de medicamentos o trastornos metabólicos (uremia, desequilibrio hidroelectrolítico, cetoacidosis) |
| Trastorno hematológico | A)Anemia hemolítica con reticulocitosis o B)Leucopenia <4000/mm ³ en mas de dos ocasiones o C)Linfopenia <1500/mm ³ en mas de dos ocasiones o D)Trombocitopenia <100000/mm ³ en ausencia de ingesta de medicamentos que la provoquen |
| Trastorno inmunológico | A)Células LE positivas o B)Anti-DNA: anticuerpos al DNA nativo en títulos anormales o C)Anti-Sm: presencia de anticuerpos al antígeno Sm nuclear o D)Prueba serológica falso positiva para sífilis |
| Anticuerpos antinucleares | Títulos anormales de ANA's por inmunofluorescencia o método equivalente en cualquier momento sin ingesta de medicamentos que se asocian al síndrome de lupus inducido por drogas |

Anexo 3. Criterios diagnósticos de dermatomiositis

| |
|--|
| 1. Debilidad muscular proximal simétrica con disfagia o sin ella, o afección muscular respiratoria |
| 2. Biopsia muscular anormal |
| 3. Aumento de enzimas del músculo esquelético |
| 4. Electromiografía anormal |
| 5. Erupción cutánea típica |

Anexo 4. Criterios diagnósticos de esclerodermia según el Colegio Americano de Reumatología⁽³⁸⁾

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la esclerosis sistémica requiere un criterio mayor o dos menores⁽³⁸⁾:

Criterios mayores:

- Esclerodermia proximal caracterizada por engrosamiento en forma simétrica e induración de la piel de los dedos y la que es proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Estos cambios pueden afectar la extremidad en su totalidad, cara, cuello y tronco (tórax y abdomen)

Criterios menores:

- Esclerodactilia que incluye los criterios mayores pero limitados exclusivamente a los dedos
- Cicatrices digitales en forma de hoyuelos o pérdida de los dermatoglifos como resultado de isquemia
- Fibrosis pulmonar bibasal con patrón reticular bilateral en estudios radiográficos convencionales. Estas densidades pueden tener apariencia de moteado difuso o pulmón en “panal de abejas” que no se atribuyen a enfermedad primaria pulmonar.

Anexo 5. Criterios diagnósticos de AR según el Colegio Americano de Reumatología ⁽⁴¹⁾

| SIGNO O SÍNTOMA | DEFINICIÓN |
|--|---|
| Rígidez matutina | Rigidez en o alrededor de las áreas afectadas por lo menos durante una hora después de haber iniciado algún movimiento |
| Artritis de 3 o más articulaciones | Tres o más de las siguientes articulaciones: muñeca, interfalángicas proximales, codo, rodilla, tobillo. Deben notarse edematosas |
| Involucro de articulaciones de la mano | Involucro de la articulación de la muñeca, metacarpo o interfalángicas proximales |
| Artritis simétrica | Se afectan las articulaciones derechas e izquierdas: muñeca, interfalángicas proximales, codo, rodilla, tobillo |
| Nódulos reumatoideos | Nódulos subcutáneos alrededor de las articulaciones afectadas, superficies extensoras o prominencias óseas |
| Factor reumatoide sérico positivo | Resultado positivo por examen de laboratorio |
| Cambios radiográficos | Radiografías de manos con cambios típicos de erosiones o pérdida de densidad adyacente a las articulaciones afectadas |

Anexo 6. Criterios diagnósticos de la comunidad europea propuesta por Vitali y cols ⁽⁵¹⁾

- Respuesta positiva a una de las siguientes tres preguntas respecto a síntomas oculares:
 - ¿Ha experimentado sensación de ojos secos diariamente durante más de tres meses?
 - ¿Ha tenido la sensación recurrente de arena en los ojos?
 - ¿Utiliza sustitos de lágrima más de 3 veces al día?
- Respuesta positiva a una de las siguientes tres preguntas respecto a sintomatología oral?
 - ¿Ha experimentado sensación de boca seca diariamente por más de 3 meses?
 - ¿Ha tenido episodios recurrentes de parotiditis en la edad adulta?
 - ¿Bebe frecuentemente líquidos para ayudar a tragar alimentos secos?
- Evidencia de involucro ocular utilizando la prueba de Schirmer's o el método de tinción de Rosa de Bengala.
- Biopsia de glándulas salivales menores característica
- Evidencia de involucro glandular por centillografía, sialografía
- Presencia de autoanticuerpos Ro (SS-A) o La (SS-B) o ANA o factor reumatoide positivo

Anexo 7. Hoja de captura de datos

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Nombre _____
Edad _____
Sexo _____
Registro _____
Diagnóstico _____
Tiempo de diagnóstico _____
Tratamiento actual _____

Diagnóstico realizado por:

() criterios clínicos y de laboratorio (especificar cuáles y en caso de anticuerpos registrar títulos)

Patrón macroscópico de papilas filiformes:

| | |
|----------|----------|
| Patrón 1 | Patrón 3 |
| Patrón 2 | Patrón 4 |

Patrón dermatoscópico de papilas filiformes:

| | |
|----------|----------|
| Patrón 1 | Patrón 3 |
| Patrón 2 | Patrón 4 |