

11227
24.26

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I S S S T E

"EVALUACION DE LA FUNCION BIVENTRICULAR
EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA"

TRABAJO DE INVESTIGACION

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. HUMBERTO HERNANDEZ GUTIERREZ

ASESOR DE TESIS

DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA

MEXICO D.F.

1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INTRODUCCION

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo, caracterizada por fibrosis y cambios degenerativos en la piel (esclerodermia), la sinovial, las arterias digitales y ciertos órganos internos, sobre todo el aparato digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones. (1.2)

Los primeros informes que se encuentran en la literatura acerca de esclerodermia corresponden a W.D. Chowne (Londres, 1842) y James Starling (Londres, 1846) - - (1.2)

En 1791 E. Gintrace de Burdeos sugiere el término "sclérodemie" y en 1836 G.B. Fantonetti introdujo el término "skleroderma" para informar sobre un paciente con induración de la piel. (1.2)

Aunque la primera exposición convincente ha sido atribuída a Curzio en 1753, hay razones para sospechar que la mujer descrita por él tenía probablemente escleroderma en lugar de esclerodermia. (1.2)

Posteriormente Maurice Raynaud describió en 1862 - en Paris el fenómeno que lleva su nombre. Heinrich Auspitz habló en Viena en 1863 de la muerte por insuficiencia renal.

En 1989 en Londres, Jonathan Hutchinson señala la relación constante entre el fenómeno de Raynaud con esclerosis generalizada progresiva.

H. Weber en 1878 describió la calcinosis pero Georges Thibiere y P.J. Weissenbach en París la relacionaron con la esclerodermia; Albert Von Notthafft en 1899 describió la fibrosis pulmonar parenquimatosa vascular.

Solomon Ehrman en 1903 sugirió que la disfagia estaba relacionada con las alteraciones existentes en piel. La fibrosis miocárdica fué inicialmente estudiada por Westphal en 1876. (1.2)

La naturaleza sistémica de la enfermedad fué apreciada con claridad entrando el siglo actual y fué R.H. Goetz en 1945 quien determinó que la esclerodermia es una manifestación externa de una afección multiorgánica y propuso el término "esclerosis sistémica progresiva".

CLASIFICACION Y NOMENCLATURA:--Dentro de las enfermedades difusas del tejido conjuntivo, la esclerodermia forma parte de ellas y la clasificación actual de la misma es la siguiente: (3)

1.-Esclerodermia (esclerosis) sistémica

- a). Esclerodermia difusa
- b). Síndrome de CREST

2.-Esclerodermia localizada

a). Morfea

b). Lineal

3.-Seudoesclerodermia por inducción química y tóxica.

Actualmente hay discrepancia en incluir o no a la fascitis eosinofílica dentro de la clasificación.

EPIDEMIOLOGIA:-La esclerodermia afecta personas de todas las razas y tiene distribución mundial, es poco frecuente en niños, las mujeres padecen la afección con una frecuencia 4 veces mayor que los hombres y no se han encontrado diferencias sociales importantes.

Los primeros trabajos publicados en relación con la edad, sexo y raza se realizaron en Baltimore (U.S.A.) de 1949 a 1963, en los que se encontró una mortalidad anual promedio 2:1 por millón de habitantes y una relación de mujeres a hombres de 3:1 con una frecuencia mayor en la raza negra en relación con los caucásicos; la edad de aparición de la enfermedad fué de los 40 a los 50 años de edad. (2)

La supervivencia de los pacientes con esclerodermia se relaciona con las complicaciones orgánicas, siendo del 10% a un año cuando hay afección renal, de 30% a 5 años si hay afección cardíaca, de 45% si hay lesión pulmonar, de 65% si hay complicaciones en la piel.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA:—Durante mucho tiempo se -- han reportado causas para explicar la esclerodermia las cuales reflejan una historia de ideas en la medicina y-- que aún en nuestros días su etiología es desconocida. -- (4). Se sospecharon causas como infecciones, intoxicación por arsénico, neurosis vasculares, embarazo y sífi-- lis. Otra teoría fué que la esclerodermia era un tras-- torno endocrinológico. (5, 6 y 7).

Uno de los conceptos hoy en día es que la esclerodermia es un trastorno del tejido conectivo de base inmunológica, dado que el factor reumatoide es positivo y los anticuerpos antinucleares se encuentran en un 40 a 90% de pacientes con esclerodermia coinciden con Lupus-eritematoso sistémico, artritis reumatoide ó polimiositis (8, 9).

Por lo que respecta al metabolismo del tejido conectivo se ha propuesto producción de anticuerpos anti-colágena y trastornos en la síntesis y degradación de -- colágena tipo I y III sin que hasta el momento se tenga una información precisa al respecto (10).

Por teoría genética recientemente se ha reportado que lospacientes con CREST tienen una relación impor-- tante con los antígenos de histocompatibilidad HLA-DRI-- en relación con los anticuerpos anticentrómero y del --

HLA-DR5 con los anticuerpos anti-SCl 70 en pacientes -- con esclerodermia. Se ha considerado a éstos como marcadores serológicos para CREST y esclerodermia difusa respectivamente. (11)

Otra de las teorías, la vascular, en la cual las alteraciones de los vasos pequeños en diversos órganos son frecuentemente observados, siendo los trastornos hipertrofia de la media y proliferación de la íntima, -- siendo la mayor parte no oclusivas. El fenómeno de Raynaud en los vasos digitales es un componente de necro--sis y fibrosis de las puntas de los dedos, ha sido reconocido por varios años y es la explicación para las alteraciones en riñón, pulmón, miocardio. (12)

Aunque la esclerodermia ha sido una identidad reconocida por más de 200 años, se reconocen a las dramáticas alteraciones que producen en el aspecto externo, es sólo dentro de los últimos 50 años que la esclerosis -- sistémica progresiva ha sido apreciada como un trastorno sistémico con una capacidad en relación directa con lesiones de la piel. (13) Así, tenemos complicaciones -- importantes en los siguientes órganos: Gastrointestinal riñón, pulmón.

GASTROINTESTINO:-A menudo presenta complicaciones- las cuales fueron primeramente estudiadas en 1753 (14), las complicaciones esofágicas tanto clínicamente como - radiológicamente fueron descritas en 1903 (15) y 1916 - (16), el intestino delgado en 1924 (17) y en 1944 fue-- ron descritas las complicaciones a nivel de colon (18). Así mismo se han reportado complicaciones en hígado del tipo de la cirrosis biliar primaria (19).

RIÑON:-Esta complicación se presenta de 4-45%, - presentándose 2-3 años después de su diagnóstico, su -- sintomatología clínica fué descrita en 1974 (20), sus - métodos radiológicos invasivos en 1977 (21) y los cam-- bios histopatológicos con microscopio de luz y electróni- co en 1974, 1976 (22, 23).

PULMON:-Las complicaciones pulmonares han sido des- critas desde 1870 (24) en 1981 se describieron restric- ción pulmonar y disminución de la movilidad diafragmáti- ca (25) en 1895 y en 1945 se reportaron autopsias en -- las cuales un componente pulmonar de fibrosis tanto in- tersticial como cística parenquimatosá (26, 27), en --- 1966 se describen alteraciones radiográficas (26, 28) - en 1977 se utilizan la prueba de fisiología respirato-- ria como método diagnóstico de distensibilidad pulmonar (29).

CORAZON:-El corazón fué uno de los últimos órganos identificados como blanco de la esclerodermia, en 1943- Soma, Weiss y colaboradores reconocieron un modelo de - disfunción cardíaca en 9 pacientes con esclerodermia y - sus notables lesiones miocárdicas observadas en la au- - topsia de los pacientes (30) todas las capas del cora- - zón se ven afectadas, así tenemos:

Pericardio: La pericarditis es una complicación -- que ocurre en un 10-20% de los pacientes con escleroder- ma (34). Clínicamente se manifiesta en un 5-10% de los- pacientes (31), el derrame pericárdico cuando está pre- sente es de tipo exudativo y carece de autoanticuerpos, complejos inmunes, disminución del complemento a dife- -- rencia de otras enfermedades reumáticas (32, 33), los - hallazgos de autopsia corresponden a un 33% (31, 32).

Endocardio: Es rara la afección del endocardio en- la esclerodermia, leves deformaciones de los aparatos - valvulares con nodularidad focal se ha descrito (31).

Coronarias: Los pacientes con esclerodermia a menu- do presentan angor y la angiografía coronaria en éstos- casos ha demostrado ausencia de obstrucción coronaria, - lo cual sugiere que el angor es debido a vasoespasmo -- (34, 35)

Miocardio: La enfermedad miocárdica es detectada - en un 50% de pacientes en el exámen postmortem (36) precede en forma importante a las complicaciones de piel - en un 20-30% (30, 37). Generalmente toma la forma de algunas de las miocardiopatías descritas hasta la fecha - (hipertrófica, congestiva, obliterativa y restrictiva o infiltrativa). (38, 39)

La presentación clínica es de una insuficiencia -- cardíaca izquierda o derecha, síncope, arritmias, angor y muerte súbita (40).

Mecanismos de producción de la enfermedad miocárdica: Los cambios miocárdicos en la esclerodermia están - caracterizados morfológicamente por un espectro de le--siones miocárdicas focales en una gama de bandas necróticas de contracción o sustitución fibrótica sin anormalidades extra o intravasculares para explicar el daño.- En la última década se ha propuesto que las bandas de - contracción necrótica puedan ser la pista para la pato--génesis de las lesiones miocárdicas ya que son una forma característica de lesión celular miocárdica (41,42).

El daño isquémica al miocardio está determinado -- por la coagulación necrótica, la cual puede ser producida experimentalmente por oclusión permanente de una arteria conocidas como "degeneración miofibrilar o necro-

sis acelerada" es una forma menos frecuente de coagulación necrótica en que el citoplasma desarrolla densas - bandas transversas eosinofílicas, las cuales son ahora reconocidas como lesiones de reperusión. Las bandas necróticas de contracción se observan en células miocárdicas inmediatamente debajo del endocardio; otro tipo de pacientes en los cuales se presenta en forma secundaria son: estenosis aórtica calcificada, hipoperfusión por - fibrilación ventricular, después de cirugía cardíaca -- por by-pass, en los bordes del infarto del miocardio y experimentalmente por oclusión de una arteria coronaria (41, 42, 43, 44).

En la esclerodermia como en otras situaciones donde se observan las bandas de contracción necróticas es posible que la lesión miocárdica sea debida a reperfusión de un miocardio transitoriamente hipoperfundido lo cual podría ser explicado por el fenómeno de Raynaud el cual está presente en el 90% de pacientes con esclero--dermia; se ha sugerido como una probable explicación para la lesión miocárdica en la esclerodermia una oclu--sión funcional intermitente de arterias coronarias in--tramiocárdica aunque poco se conoce acerca de la fisiología de los pequeños vasos en la esclerodermia (20, 34 35, 45).

Como en otros órganos, en la esclerodermia el fenómeno de Raynaud miocárdico debería probablemente ser un fenómeno intermitente productor de lesiones evidentes - en la autopsia que explicarían el angor, aumento del automatismo ventricular e insuficiencia miocárdica (34, - 46, 47). La presencia de sustitución fibrótica se presenta distribuída en todo el miocardio en 10% o más. La fibrosis miocárdica es tan severa tanto en el ventrículo izquierdo como en el derecho, además, la fibrosis -- frecuentemente se extiende al endocardio sin una capa superficial de miocardio, en algunos pacientes este modelo de destrucción del miocardio de depresiones visibles gruesas o "marcadas de hoyos" donde la cicatriz focal deberá ser fácilmente vista, lo cual provoca las alteraciones fisiopatológicas antes mencionadas que culminan con la muerte del paciente.

OBJETIVOS

- 1.-Evaluar la función biventricular en los pacientes -- con esclerodermia, en la forma difusa como en el síndrome de CREST.
- 2.-Establecer si existe una diferencia clínica y ecocardiográfica entre el síndrome de CREST y la esclero--dermia difusa.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 17 expedientes del servicio de Reumatología del Hospital "20 de Noviembre" del ISSSTE con el diagnóstico de esclerodermia.

Todos los pacientes cumplieron los criterios de clasificación para esclerosis sistémica progresiva (ARA). (48).

CRITERIOS PRELIMINARES DE CLASIFICACION PARA E.D.

1.-Criterio Mayor

a) esclerosis proximal

2.-Criterios menores

a) esclerodactilia

b) úlceras deprimidas en los pulpejos de los dedos

c) fibrosis pulmonar basal bilateral.

Se considera esclerosis sistémica progresiva definida cuando se demuestra un criterio mayor, o dos o más criterios menores.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica con énfasis en los problemas reumatológicos y cardíacos. De ésta manera, se clasificó a los pacientes como portadores de síndrome de CREST cuando cumplieron con los 5 datos clínicos de sus siglas y cuando se clasifican como portadores de esclerodermia difusa.

La recolección de datos se llevó a cabo en una hoja especial donde se registraron datos clínicos, exploración física y datos de laboratorio y gabinete. En una hoja especial para protocolo de miocardiopatías se recolectaron los datos ecocardiográficos.

Para el procesamiento de los resultados y su análisis, los datos clínicos, de laboratorio y gabinete, se clasificaron de la siguiente manera:

Aspectos clínicos generales: Edad, sexo, tipo de esclerodermia, años de evolución.

Valoración por sistemas: Piel, esclerodermia proximal, depresiones en pulpejos, esclerodactilia.

Cardiovascular: Síntomas de insuficiencia cardíaca derecha o izquierda, fenómeno de Raynaud, telangiectasias.

Respiratorio: Fibrosis basal bilateral demostrada radiográficamente.

Renal: Determinación de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina plasmática así como depuración de creatinina endógena.

La radiografía de tórax se interpretó en el orden acostumbrado en radiología.

La ecografía modo M y bidimensional así como el Doppler fueron revisados por cardiólogo ecocardiografista.

RESULTADOS

SEXO	CREST	EDAD
Masculino	3	0
Femenino	6	8
EDAD		
Extremos	23-68 años	34-85 años
EVOLUCION (años)		
Extremos	2-10 años	2-10 años

Fué más frecuente el sexo femenino en ambos grupos por lo que respecta a edad no hubo un amplio margen, -- siendo en promedio una mayor edad en las pacientes con esclerodermia difusa, aún con el mismo tiempo de evolución.

DATOS CLINICOS REUMATOLOGICOS

CALCINOSIS	9	PACIENTES	100%	0	PACIENTES
RAYNAUD	9	"	100%	8	" 100%
ESCLERODACTILIA	8	"	89%	7	" 88%
TELANGIECTASIAS	9	"	100%	8	" 100%
PITTINO	9	"	100%	7	" 88%

No hubo cambios en cuanto a la aparición de la sin tomatología reumatológica.

DATOS CLINICOS CARDIOLOGICOS

	CREST	ED
DISNEA	0	0
TOS	0	0
ORTOPNEA	0	0
DPN	0	0
DOLOR PRECORDIAL	0	0
INGURGITACION YUGULAR	0	0
HEPATOMEGALIA	2	0
EDEMA DE MIEMBROS INFERIORES	9 - 100%	8 - 100%

Todos los pacinetes estaban asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular; la hepatomegalia encontrada correspondió a una enfermedad gastroenterológica (hepatitis crónica activa).

DATOS RADIOGRAFICOS DE FIBROSIS PULMONAR

	CREST	ED
SIN FIBROSIS	0	0
CON FIBROSIS	9 - 100%	8 - 100%

Todos los pacientes tenían fibrosis pulmonar.

ALTERACIONES RENALES (LABORATORIO)

	CREST	ED
BUN	0	0
CREATININA	0	0
DEPURACION DE CREATININA	2	0

Unicamente dos pacientes tenían depuración de creatinina disminuída, pero no presentaban sintomatología.

DERRAME PERICARDICO

	CREST	ED
CON DERRAME	1-11%	1-11%
SIN DERRAME	0	0

Sólo se encontraron dos pacientes con derrame; todos los enfermos estaban asintomáticos.

FIBROSIS VALVULAR

	CREST	ED
MITRAL	5-56%	3-38%
AORTICA	6-67%	7-88%
TRICUSPIDE	2-22%	1-13%
ENDOCARDIO DEL VENTRICULO IZQ.	3-33%	4-50%
TABIQUE INTERVENTRICULAR	2-22%	2-25%

DOPPLER

	CREST	ED
MITRAL	7-78%	7-88%
TRICUSPIDE	4-44%	7-38%

CALCIFICACIONES VALVULARES

	CREST	ED
MITRAL	0	1-13%
TRICUSPIDE	0	1-13%

DISCUSION

La esclerosis sistémica progresiva forma parte del cortejo de enfermedades difusas del tejido conjuntivo - que se caracteriza básicamente por fenómenos vasculares e inflamatorios capaces de producir lesiones degenerativas de tipo fibrótico.

El concepto de la esclerodermia como afección sistémica fué inicialmente propuesto por Goetz en 1945. El corazón no escapa el efecto del fenómeno de Raynaud dado que a la fecha las afecciones de tipo fibrótico en el corazón se deben a un fenómeno de Raynaud miocárdico (34, 47).

Todas las capas del corazón se ven alternados; así tenemos que a nivel del saco pericárdico, el diagnóstico ecocardiográfico de derrame pericárdico en la literatura mundial es del 41%, en nuestra población sólo fué del 11%, y asintomática; se desconoce la causa de ésta diferencia aunque pudiera deberse a aspectos genéticos o raciales (49)

En lo que respecta al endocardio, encontramos que como alteración principal la presencia de fibrosis valvular y la más afectada es la aórtica en un 76% seguida de la mitral en un 47% y la tricúspide en el 17%, en la

válvula pulmonar no se encontró alteraciones. No existen informes en la literatura mundial de afección fibrótica valvular; los trabajos publicados informan engrosamientos valvulares y vegetaciones verrugosas, situaciones que no encontramos en nuestra población.

Los hallazgos ecocardiográficos indicativos de la función miocárdica como bomba y de sus cavidades fueron sorprendentes; en nuestros pacientes, a pesar de tener más de 10 años de evolución se reportaron asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, ninguno de ellos tuvo criterios clínicos ni ecocardiográficos para englobarlos dentro de una miocardiopatía de las cuatro descritas por Goodwin (39). Se desconoce el tiempo de evolución para desarrollarla pero se menciona que después de que el paciente muestra datos clínicos de insuficiencia cardíaca, se observa dilatación de cavidades y disminución de la fracción de eyección por ecocardiografía.

Todos nuestros pacientes tuvieron cavidades dentro de límites normales y la fracción de eyección fué normal en el 100% de los casos. No se correlacionó lo descrito en la literatura mundial (50) que la enfermedad miocárdica precedía a las complicaciones de piel; todos nuestros pacientes presentaron primero alteraciones de

la piel, sin manifestaciones de cardiopatía.

En la última década los cardiólogos e investigadores han determinado que las anomalías en la función diastólica ventricular izquierda contribuyen significativamente a los síntomas en pacientes con trastornos -- cardíacos incluyendo función sistólica normal (51, 52).

Se ha descrito disfunción diastólica ventricular -- izquierda reversible inducida por el ejercicio (53), -- por la isquemia (54) y por la angina en reposo (55); -- asimismo, se han descrito en la hipertrofia ventricular en la hipertensión arterial sistémica, cardiomiopatía y en pacientes con cardiopatía isquémica (56).

Con base en lo anterior, no se ha descrito que las colagenopatías cursen con disfunción en el llenado ventricular; en nuestros pacientes, el 82% mostró alteraciones de la distensibilidad del ventrículo izquierdo y el 41% alteraciones en la función diastólica del ventrículo derecho determinadas en ambos casos por la presencia de onda A grande en el Doppler.

Resulta lógico pensar que tener fibrosis del endocardio del ventrículo izquierdo y del septum ventricular, nuestros pacientes forman una cavidad rígida motivo por el cual, el llenado ventricular invierte sus mecanismos fisiológicos determinando una contracción --

auricular aumentada manifestada en el Doppler por una -
onda A aumentada en el 82% de nuestros pacientes.

Con estos resultados creemos que la esclerodermia -
es causa de disfunción diastólica, y que quizá este ha-
llazgo pueda demostrarse en otras enfermedades del teji-
do conjuntivo.

CONCLUSIONES

- 1.-El corazón sí se afecta en la esclerodermia y depende básicamente del tiempo de evolución.
- 2.-Ninguno de nuestros pacientes mostró datos de cardiopatía alguna.
- 3.-El derrame pericárdico en la población mexicana es menor que el reportado en la literatura mundial por ecocardiograma.
- 4.-La fibrosis valvular es más frecuente en nuestra población independientemente de que los pacientes muestren esclerodermia difusa, o bien CREST, siendo la válvula aórtica la más afectada.
- 5.-La función ventricular sistólica es normal y no hay alteraciones en las cavidades cardíacas aún con una evolución de más de 10 años en promedio.
- 6.-Nuestros pacientes mostraron alteraciones en la distensibilidad ventricular, situación de suma importancia que determina indirectamente una cavidad ventricular rígida, por lo cual la sístole auricular aumenta, situación que en ecocardiografía doppler se mostró por Onda A grande.
- 7.-Se encontró la presencia de calcificaciones valvulares independientemente de la variedad de esclerodermia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Rodnan G.P.: Historia de las enfermedades reumáticas
En compendio de las enfermedades reumáticas, por Rodnan G.P., Schumacher H.R. y cols. 8a. Ed. Editado -- por The arthritis Foundation. pag. 3-4, 1983.
- 2.-Rodnan G.P.: Esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia). En artritis y enfermedades conexas, por-- McCarty D.J. 9a. Ed. Editorial Médica Panamericana - pag; 799-846, 1983.
- 3.-Decker J.L.: American rheumatism association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. Arth. Rheum, 26; 1029-1032, 1983.
- 4.-Ayers S. Scleroderma as a possible manifestation of chronic arsenic poisoning. Archives of dermatology - and syphilology 2, 747, 1920.
- 5.-Castile W.F. The endocrine causation of scleroderma-- including morphea British H. of dermatology and syphilis 35, 255, 1923.
- 6.-Boardman W.P. Scleroderma with special reference to its etiology and treatment. Archives of dermatology - and Syphilology 30, 227, 1929.
- 7.-Clark J.A. Winkelmann R.K. Serologic alteration in - scleroderma and sclerodermatomyositis. Mayo Clinic -

proceedings. 46, 104, 1971.

- 8.-Dubois E.L. Chandar S: Progressive systemic scler--
sis and localised scleroderma with positive LE cels
test and unusual systemic manifestations compatible-
with systemic lupus. Medicine 50; 199, 1971.
- 9.-Narton W.L. Vascular disease in progresive systemic-
sclerosis. Annals of internal medicine 73,317; 1970.
- 10.-Mc Wirter A. Laurent G.J. Serum type III procolgen-
peptide concentration in patients with systemic scle
rosis and raynaud's phenomenon Arth. Rheum. 30, 527-
529, 1987.
- 11.-Catoggio L.J. Berstein R.M.: Serological markers in-
progresive systemic sclerosis, clinical correlation.
Ann Rheum. Dis, 42, 23-27; 1983.
- 12.-Winkelmann R.K. Classification and pathogenesis of -
scleroderma, May. Clin. Proc. 46; 83-86; 1971.
- 13.-Rodnan G.P. Nenedek T.G.: An historical account of -
the study of progressive systemic sclerosis. Annals-
of internal Medicina 57; 305; 1962.
- 14.-Curzio, C.:Discussioni anatomico pratiche di un raro
estragante morbocutaneo in una giovane donna feli-
cemente curato in questo grande ospale degl'incurabi
li. Nápoles: GiovaNNI DE Simone. 1953.

- 15.-Ehrman S. : Uber die Beziehung der sclerodermie zu den autotoxischen erythemen. Wiener Mezzineische - Wochenschrift 53, 1097, 1903.
- 16.-Schmidt R.: Winssenschlaftliche Gessellschaft Deustcher Aertze in Boehem; Sklerodermie mit dysphagie. Wiener clinische wochenschrift 29; 932, 1916.
- 17.-Kraus E.J. Zur pathogenese de diffuse sklerodermie, Zugleich ein beitrage zur pathologie der epithelkorperchen. Virchows Archiv. A pathological anatomy and histology. 252: 710; 1924.
- 18.-Hale, CH. Schatztki R.: The roentgenological appearance of the gastrointestinal tract in sclerodermia- American journal of roentgenology and radium therapy: 51, 407; 1944.
- 19.-Reynolds TB. Denison EK, Frank HD. Primary biliary-cirrhosis with scleroderma. Raynaud's phenomenon and telangiectasia New syndrome. American Journal of Medicine 50: 302; 1971.
- 20.-Cannon PJ. Hassar M. Case DB. The relationship of - hypertension an renal failure in scleroderma to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. Medicine 53; 1. 1974.
- 21.-Winograd, J. Schimmel, DH, The spotted nephrogram - of renal Scleroderma American journal of Roentgenology. 126: 734; 1977.

- 22.-Stone, RA. Tisher CC.: Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis-complicated by acute renal failure. American Journal of Medicine 56; 119; 1974.
- 23.-Sinclair RA, Antonovych TT.: Renal proliferative arteriopathies and associated glomerular changes. A --lightan electron microscopic study. Arthritis and --rheumatism, 21: 595 (abstract) 1976.
- 24.-Day W.: Case of scleroderma and sclerema with the - autopsy and remarks. American Journal of Medical - - Science 59; 350, 1870.
- 25.-Finlay DW. : Clinical notes. Scleroderma. British - Journal of dermatology 1: 339; 1891.
- 26.-Lewin G. Heller J. Quoted by church. Cystic pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Lancet 1:392 1. 1895.
- 27.-Getzowa S. Cystic an compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. Archives of pathology 40.99 1945
- 28.-Sackner MA. Scleroderma 76 pp. New York and london; Grune an Stratton. 1966.
- 29.-Guttadauria M, Ellma H.: Pulmonary function in scleroderm. Arthritis and Rheumatis. 20; 1071. 1977.

- 30.-Weiss, Stead EA. Jr, Warren JV.: Scleroderma heart-disease with consideration of certain other visceral manifestation of cleroderma. Arch Intern. Med. 71: - 749. 1943.
- 31.-Sackner MA, Heinz ER, Steinberg AJ.: The heart in - scleroderma. Am. J. Cardiol. 17: 542; 1976.
- 32.-Mc Whorter JE, Le roy EC.: Pericardial disease in - scleroderma. Am. J. Med. 57: 566; 1974.
- 33.-Galdman DD, Gordon DA.: Pericardial fluid analysis- in scleroderma. Am. J. Med. 60: 1064; 1976.
- 34.-Bukley BH, Klacsman PG, Hutchings GM.: Angina pecto- ris, myocardial infaction and sudden cardiac death - with normal coronary arteries: A clinopatologic stu- dy of 9 patients with progresive systemic sclerosis. Am. Heart H. 95: 563; 1978.
- 35.-Buckley BH.: Progressive systemic sclerosis, car- - diac involvement. Clin. Rheum. Dis. 5; 131. 1979.
- 36.-D'angelo WA, Freis JF, Masiat.: Pathologic observa- tions in systemic sclerosis: A study of fifty eight- autopsy cases an fifty eight matched controls. Am J. Med. 46; 428. 1969.
- 37.-Campbell PM, Le Roy EC.: Pathogenesis of systemic - sclerosis. A vascular hypothesis. Semin Arthritis -- Rheum. 4: 351; 1975.

- 39.-Goodwin JF, Gordon H.: Clinical aspects of cardio--myopathy, Br. Med. J., 70; 5219. 1961.
- 40.-Botstein R, Leroy EK.: Primary heart disease in systemic sclerosis. Advances in clinical and pathologic approaches. Am. Heart J. 102: 913; 1979.
- 41.-Herdson PB, Sommers HM, Jennings RB.: A comparative study of the fine structure of normal ischemic dog - myocardium with special reference to early changes - following temporary occlusion of a coronary artery. - Am J. Pathol. 46: 367; 1965.
- 42.-Reichenbach DD, Benditt EP.: Myofibrillar degenera-tion, a response of the myocardial cell to injury. - Arch Pathol. 85: 189; 1968.
- 43.-Reichenbach DD, Benditt EP.: Myofibrillar degenera-tion; A comun form of cardiac muscle injury. Ann Ny-Acad Sci. 156: 164; 1960.
- 44.-Jennings RB, Sommers HM, Herdson PB.: Ischemic inju-ry of myocardium Ann, Ny Acad Sci. 156: 61; 1969.
- 45.-Sokoloff L.: Some aspects of the pathology of colla-gen disease. Bull NY Acad Med. 32: 760; 1956.
- 46.-Botstein R, Ley Ron EK.: Primary heart disease in -systemic sclerosis. Advances in clinical and patholo-gic approaches. Am. Heart J. 102: 913; 1982.
- 47.-Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WE.: Myocardial le--sions of progresive systemic sclerosis. A cause of -

- cardiac dysfunctions. *Circulation* 53: 483; 1976.
- 48.-Masi AT, Rodnan G.P.: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arth Rheum.* 23 617-621; 1980.
- 49.-Smith J.W, Clements P.J.: Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis: Correlation with hemodynamic and post mortem studies. *Am. J. Med* . 66: 1064; 1976.
- 50.-Oram S, Stokes W.: The heart in scleroderma. *Brit. Heart J.* 23: 243; 1961.
- 51.-Dodek A, Kassenbaum D.F., Bristow J.D. : Pulmonary edema in coronary artery disease without cardiomegaly. *N. Engl. J. Med.* 25: 1347; 1972.
- 52.-Topol E.J., Traill T.A.: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N. Engl. H. Med.* 312: 277; 1985.
- 53.-Carrol J.D., Hess O.M., Hirzel H.O.: Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise *Circulation.* 68: 69; 1977.
- 54.-Mann T, Brodie B.R.: Effect of angina on the left ventricular diastolic pressure-volume relationship. *Circulation.* 55: 761; 1977
- 55.-Gaach W.H, Levine H.J.: Left ventricular compliance; mechanisms and clinical applications. *Am. J. Cardiol*

38: 645; 1976.

56.-Diamond G, Forrester J.S.: Effect of coronary artery disease and acute myocardial infarction on left - ventricular compliance in man. Circulation 45:11 -- 1972.