

11244

6  
Zep



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACION N° 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA**

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y SEROLOGICAS**  
**DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA**  
**EN PACIENTES MEXICANOS**

**TESIS QUE PRESENTA**  
**LAURA ELENA OROZCO CORRAL**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**Asesor de Tesis:**  
**DR. JOSE MORENO RODRIGUEZ**



**MEXICO, D. F.**

**MARZO DE 1995**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

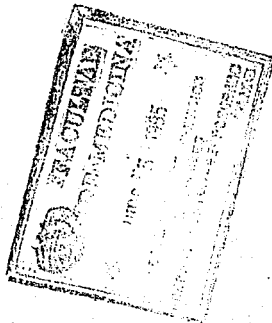
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

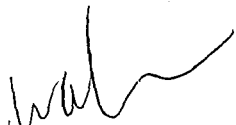
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

  
**Dr. José Moreno Rodríguez**

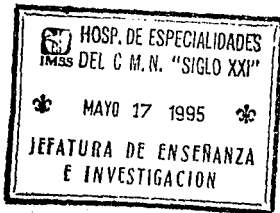
Jefe de la Unidad de Investigación en Reumatología e Inmunobiología  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS





**Dr. Niels Wachter Rodarte**

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



A Dios. Gracias por dejarme vivir hasta este momento y darme la fuerza del espíritu para culminar mi meta con éxito. Así mismo le pido infunda en mí amor para practicar la Reumatología y que me inspire cariño y caridad para mis enfermos.

A mis padres. Dr. José Orozco Figueroa y ED Ma. Guadalupe Corral de Orozco. Por la paciencia y el baluarte en el que siempre me han guiado y apoyado para salir adelante en todo, momento. Por su arduo trabajo que nunca los doblega tratándose de sus hijos, Gracias siempre .

A mis Hermanos Dr. José Orozco Corral, Lic. Olga L. Orozco y LAP Mónica B. Orozco C. Por el amor fraternal que nos unirá siempre, por su apoyo y compañía hasta el fin de mi carrera.

Igualmente deseo agradecer a mis profesores médicos adscritos al Departamento de Reumatología del Hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda CMN Siglo XXI por su inapreciable apoyo así como en especial a mi asesor de tesis Dr. José Moreno Rodríguez por su infinita paciencia su inapreciable apoyo y valiosa orientación durante mi preparación como Reumatólogo.

A mis Leales Amigos. Dr. Patricio Sánchez y Dr David Santiago por compartir desvelos derrotas y triunfos de la manera más incondicional, contribuyendo a mi formación como profesionista y ser humano.

A mis pacientes. Porque gracias a ellos mi profesión se dignifica.

Y de una manera muy especial con mi más profundo respeto agradecimiento y amor para el ser más especial de mi vida, que aunque ya no esté me acompañará siempre. Dr Luis Gerardo Ortiz Origel.

## **INTRODUCCION.**

El término escleroderma se refiere a un número de enfermedades relacionadas o no con la esclerosis sistémica progresiva (ESP). Esencialmente, la escleroderma se divide en dos grupos que incluyen la escleroderma localizada y la forma difusa o sistémica. Las escleroderma localizada incluye un grupo heterogéneo de enfermedades limitadas a la piel que tienen en común el endurecimiento cutáneo. Por otro lado, la forma difusa, además de la piel, afecta en grado variable a diversos órganos. Una variante de ésta, considerada por muchos como más benigna, es el síndrome conocido como "CREST" (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), el cual además puede distinguirse por la presencia, en el suero de los pacientes, de un subgrupo específico de anticuerpos antinucleares (anticentrómero). Finalmente, algunos pacientes con escleroderma tienen asociadas características de otras enfermedades del tejido conjuntivo como polimiositis y/o lupus eritematoso sistémico (LES), por lo que son considerados como síndromes de sobreposición (1).

Clinicamente, la ESP se caracteriza por engrosamiento progresivo de la piel y afección variable de órganos internos; notablemente, el corazón, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal. Histológicamente, se caracteriza por daño microvascular y fibrosis de la dermis y diversos órganos internos. Su etiología y patogénesis son desconocidas, probablemente sea una enfermedad autoinmune. Para conocer la patogénesis de la enfermedad debemos considerar, por lo menos, los siguientes puntos:

1. Su heterogeneidad clínica, incluyendo extensión, progresión y afección de órganos internos.
2. La rápida acumulación de matriz extracelular en piel y órganos internos.
3. La presencia de anomalías inmunológicas características.
4. La variabilidad en la presentación de los cambios inflamatorios agudos y crónicos, así como las anomalías características de la función y estructura vascular.

De acuerdo con la Asociación Americana de Reumatología (ARA), el criterio mayor para el diagnóstico de ESP, es la presencia de escleroderma (engrosamiento, atrofia de anexos y cambios de coloración en piel) de localización proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99% (50). En cuanto a su epidemiología, diversos estudios indican una incidencia de 4 a 12 individuos por millón por año. En un estudio en Inglaterra y Gales en los años de 1968 a 1985 la mortalidad por ESP es de 0.9 y 3.8 por millón por año para hombres y para mujeres, respectivamente (aunque otros estudios sugieren una mayor mortalidad en hombres). Por otro lado, en un estudio realizado en Carolina del Sur en una muestra aleatoria de 9,998 individuos de la población general, sugiere que la prevalencia de ESP podría ser de 67 a 265 casos por 100,000, tomando en cuenta los criterios del estudio, la cual es 4.9 a 19.2 veces mayor que la prevalencia de ESP definida si se utilizan los criterios de la ARA. Si consideramos al fenómeno de Raynaud como dato pivote, podría haber de 100 a 200,000 casos de ESP en los Estados Unidos de Norteamérica.

La ESP se ha encontrado en todas las áreas geográficas y grupos raciales en que se ha buscado. Aunque la ESP puede iniciarse a cualquier edad, la incidencia mayor ocurre entre los 30 y los 50 años y es tres a cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres; especialmente en mujeres jóvenes. La mayoría de los casos se presenta en forma esporádica, sin relación con la estación del año, ocupación o nivel socioeconómico. La incidencia de ESP es mayor en individuos con exposición a toxinas, resinas, tricloroetileno o sílice; o bien después de implantes de silicón.

#### **Características clínicas.**

El individuo con esclerosis sistémica es cursa con diversas alteraciones cutáneas, además de la afección visceral de extensión variable. La fiebre no es un síntoma común en ESP, la afección músculoesquelética generalmente se caracteriza por artralgias, artritis y rigidez matutina. De hecho, en fases iniciales, la ESP puede ser confundida con artritis reumatoide (AR); aunque en ESP la inflamación articular es menos frecuente, en algunas series se ha descrito la presencia de artropatía erosiva hasta en el 29% de los pacientes con ESP. En algunos pacientes, además, puede haber afección de músculos proximales y distales, que en la mayoría de los casos es de presentación insidiosa. La miopatía es más frecuente en los pacientes con síndromes de sobreposición. La osteopenia es común en ESP y está relacionada con los trastornos de la absorción intestinal, así como con la disminución de la perfusión tisular ósea. Aproximadamente el 40% de los pacientes con escleroderma limitada cursan con calcinosis, mientras que su frecuencia en la enfermedad difusa es menor, y se localiza en dedos, olécranon, bursa suprapatelar y en el compartimiento anterior de la pierna. La afección



gastrointestinal es la tercera más común de las manifestaciones de ESP seguida de los cambios en piel, fenómeno de Raynaud y trastornos de la motilidad esofágica.

El fenómeno de Raynaud se presenta en aproximadamente el 70% de los pacientes con ESP y su variante CREST. Este síntoma es menos frecuente en hombres, los cuales tienen, sin embargo, un mayor riesgo de afección renal y cardíaco; por lo tanto, una menor sobrevida. La enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, se caracteriza en sus estadios iniciales por edema doloroso en manos haciendo necesario el diagnóstico diferencial con algunas entidades que pueden presentar un inicio similar, encontrándose entre ellas el lupus eritematoso sistémico (LES), y la AR, además de la ESP.

En cuanto a la afección en la piel, el engrosamiento habitualmente se inicia en las manos y dedos, siendo eritema y edema en las fases iniciales y endurecimiento en fases más avanzadas. El engrosamiento de la piel de la cara puede limitar la capacidad de apertura oral. La extensión de la afección al resto del cuerpo es variable y puede ocurrir en pocos meses o ser insidiosa durante varios años.

### **Alteraciones gastrointestinales.**

En estudios histopatológicos se ha demostrado atrofia del músculo liso con reemplazo de fibras musculares, fibrosis de la submucosa y lámina propia y varios grados de erosión de la mucosa del tracto digestivo. En estudios de afección esofágica, en sus fases iniciales, se han encontrado alteraciones de la función colinérgica neural, así como vasculares (arteriolas y capilares).

**Manifestaciones pulmonares.**

La afección pulmonar es una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con ESP y consiste de una combinación de obliteración vascular, fibrosis e inflamación. Los síntomas más característicos son la disnea progresiva y la tos no productiva, mientras que el dolor pleural no es común. Las características ecocardiográficas que indican hipertensión pulmonar son: componente pulmonar aumentado, segundo ruido cardíaco desdoblado. En un estudio prospectivo de 49 pacientes con ESP, se encontró hipertensión arterial pulmonar, detectada por cateterización cardíaca derecha, en 33 % de ellos, de los cuales cinco tenían escleroderma limitada. En fases tardías estos pacientes presentan insuficiencia cardíaca congestiva. En general, los pacientes con escleroderma difusa tienen riesgo de fibrosis intersticial progresiva. Los cambios histológicos de la fibrosis son variables con infiltrados inflamatorios en alveolos, intersticio y tejido peribronquiolar. Radiológicamente, la fibrosis es más visible en las bases pulmonares. La tomografía computada de alta resolución es el método más sensible para detectarla. La reducción de la capacidad pulmonar es un signo de mal pronóstico.

**Afección Miocárdica.**

Esta se presenta en el 81% de los pacientes con ESP, algunos estudios indican que ésta es una de las principales determinantes de sobrevida. Aparentemente la fibrosis miocárdica es inseparable de la isquemia microvascular intermitente del miocardio, quizá con infiltrados miocárdicos celulares. Las características clínicas incluyen galope ventricular, taquicardia sinusal, falla cardíaca congestiva. Ecocardiográficamente, la mitad de los

pacientes tienen disminución de los flujos sanguíneos. Electrocardiográficamente se encuentran arritmias auriculoventriculares y trastornos de la conducción en 50% de los pacientes. En algunos pacientes se puede presentar muerte súbita. La evaluación con monitoreo Holter es un método sensible que puede ser benéfico para el paciente, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

### **Afección Renal.**

La crisis renal en ESP se caracteriza por elevación súbita de elementos azoados, hipertensión arterial maligna, insuficiencia renal rápidamente progresiva, hiperreninemia y evidencia de hemólisis microangiopática. Histopatológicamente se encuentra fibrosis concéntrica de la íntima de las arterias de pequeño calibre y arteriolas, isquemia glomerular y en los casos más severos necrosis fibrinoide de la media con depósitos de complemento e inmunoglobulinas. La vasculitis (necrosis de las tres capas de la pared vascular con infiltrado inflamatorio) no es común. Los pacientes en riesgo de desarrollar escleroderma renal pueden ser identificados por elevaciones de la actividad de la renina plasmática, la cual puede considerarse como una evidencia de enfermedad vascular renal. En fases tardías de la nefropatía de la ESP, los efectos vasoconstrictores de angiotensina II perpetúan la isquemia renal cortical y la aceleración de la hipertensión, contribuyendo al daño de la capa media, privación del flujo sanguíneo y necrosis. El daño vascular difuso extrarrenal en los pacientes con crisis renal por ESP ocurre con disrupción de la íntima, depósito de fibrina y hemólisis microangiopática. En algunos pacientes se puede observar falla renal normotensa relacionada con trombosis arteriolar. Esta generalmente se asocia a terapia previa con

glucocorticoides. En los pacientes con afección renal por ESP puede haber proteinuria y eritrocituria mínimas, pero la nefrosis es rara.

#### **Otras manifestaciones.**

En el 15% de las autopsias de los pacientes con ESP se ha encontrado fibrosis de glándula tiroides, el síndrome sicca ocurre en 20 a 30% de los pacientes con ESP, aunque no puede considerarse un verdadero síndrome de Sjögren, ya que se caracteriza por fibrosis predominante y ausencia de infiltrados inflamatorios de células mononucleares en glándulas salivales menores.

#### **Evaluación y clasificación.**

El diagnóstico de ESP es clínico, aunque la biopsia puede ser de ayuda en las fases tempranas. El engrosamiento de la piel y los cambios en su pigmentación se deben a la acumulación de colágena y matriz extracelular, incluyendo glucosaminoglicanos y fibronectina. Además, hay infiltrados perivasculares e intersticiales de linfocitos y macrófagos. Se ha sugerido que la fibrosis de la ESP podría ser secundaria a una señal primaria de activación del tejido conjuntivo, la cual podría ser mediada por diversas citocinas y factores de crecimiento que son capaces de inducir ó modular la escleroderma. El suero de pacientes con ESP aumenta la formación de colágena, así como acumulación y proliferación de fibroblastos de individuos sanos.

#### **Anticuerpos antinucleares.**

Los principales anticuerpos antinucleares encontrados en pacientes ESP son los anticuerpos antitopoisomerasa I (SCL-70) y anticentrómero. Los anticuerpos antinucleares están presentes en más del 90% de los pacientes

con ESP, siendo útiles como marcadores diagnósticos y de clasificación de la enfermedad.

En un estudio de 98 pacientes con hepatopatías crónicas, se encontraron anticuerpos anticentrómero en el 29 % de los pacientes clasificados como cirrosis biliar primaria (14/48). De los 14 pacientes positivos, en nueve (64%) se encontró por lo menos un dato clínico de ESP (CREST), tres de ellos (17%) tenían todas las manifestaciones clínicas de CREST, mientras que el anticuerpo anticentrómero estuvo presente en 10 de 110 pacientes en forma consecutiva todos ellos con manifestaciones clínicas de CREST.

En un estudio realizado en pacientes japoneses (22,23), la frecuencia de anticuerpos antinucleares en esclerosis sistémica fue como sigue:

|                     |     |
|---------------------|-----|
| Anti UI-RNP         | 96% |
| Antitopoisomerasa I | 78% |
| Anti centrómero     | 45% |
| Anti RNAP           | 14% |
| Anti U3RNP          | 10% |
| Anti Ku             | 8%  |
| Anti THRNP          | 7%  |
| Anti PM/SCL         | 0%  |

La determinación de anticuerpos antinucleares y el patrón de los mismos es de utilidad en el diagnóstico de los subtipos de las variedades de escleroderma siendo claros ejemplos la asociación entre esclerosis sistémica

y las positividad a antitopoisomerasa I, anti RNAP con enfermedad cutánea difusa y contrasta claramente con la de anticuerpos anticentrómero y CREST. Mientras que anti RNP-UI y anti Ku se asocian más a síndromes sobreposición (23).

Por otro lado, la afección de diferentes órganos en ESP correlacionan con anticuerpos antinucleares específicos. Así antitopoisomerasa I se asocia con isquemia digital y fibrosis intersticial pulmonar. Anti RNPUI con artritis, hipertensión arterial pulmonar, neuropatía periférica, hemorragia cerebral y complejo sicca. Los anticuerpos anticentrómero con síndrome de CREST, hipertensión arterial pulmonar y con la presencia de cirrosis biliar primaria (síndrome de Reynolds). Anti RNAP con afección cardíaca y renal. Finalmente, anti-Ku con miositis (38,39).

Con la intención de demostrar la importancia del perfil de anticuerpos antinucleares en esclerodermia, se presenta la siguiente tabla (6,23)

| <b>Anticuerpo antinuclear</b> | <b>Sobrevida 5 años</b> | <b>Sobrevida 10 años</b> |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| anti RNAP                     | 45%                     | 30%                      |
| antitopoisomerasa I           | 80%                     | 66%                      |
| anti UI RNP                   | 84%                     | 72%                      |
| anticentrómero                | 97%                     | 93%                      |

En los pacientes con ESP y antitopoisomerasa I, la principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria por fibrosis intersticial. Los antiUIRNP se relacionan con muerte súbita e hipertensión arterial pulmonar, así como hemorragia pulmonar masiva. En seis de los pacientes con anticentrómero la

causa de muerte fué cirrosis biliar primaria y en los pacientes con RNAP la muerte fue secundaria a afección cardíaca y renal. 38,39. Como podemos ver, los patrones de afección orgánica, así como las causas de muerte en pacientes con ESP, se asocian con distintos anticuerpos antinucleares.

El estudio de los anticuerpos antinucleares es útil desde las fases iniciales de la ESP para evaluar el riesgo y naturaleza de afección orgánica y estimar la posible sobrevida de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva (6).

#### **Asociación de ESP y/o sus anticuerpos antinucleares con HLA.**

Existen reportes aislados de ocurrencia familiar de ESP. Un estudio de alelos de HLA no mostró asociación con ningún tipo de escleroderma. Sin embargo, los familiares de primer grado de pacientes con ESP tienen una mayor probabilidad de tener anticuerpos antinucleares positivos.

La asociación de autoanticuerpos específicos con marcadores genéticos es como sigue: antitopoisomerasa I (Scl70) con HLA-DR5, anticuerpos anticentromero con DR1 y DR3, mientras que HLA-DRw52 se relaciona con manifestaciones neurológicas (41). En ese mismo estudio se encontró que el 10% de los pacientes con anti-topo I no tenían la forma difusa de la enfermedad. En estos pacientes se presentó un 4% de neuropatía y 1% de casos que combinaban neuropatía y miopatía, incluyendo neuropatía del trigémino y además ataques isquémico transitorios. No se encontraron anticuerpos anticentromero en pacientes quienes tuvieran manifestaciones neurológicas. La frecuencia de HLA B8, DR3 y DR52 es alta en pacientes con escleroderma en comparación con controles sanos. El haplotipo positivo de

HLA DR3 ha sido asociado con la variedad más severa de la enfermedad, en casos además en relación a cloruro de vinilo (41).

La asociación de manifestaciones clínicas de ESP y su asociación con la positividad de algunos autoanticuerpos se encuentra bien establecida. Además el valor pronóstico de estos anticuerpos en los estadios tempranos de la ESP es importante ya que su presencia en pacientes con fenómeno de Raynaud es altamente predictivo para el desarrollo de la enfermedad (1). En el estudio hecho en Finlandia de pacientes con ESP los que tuvieron una alta frecuencia de enfermedad neurológica se encontró que no solo presentaban la asociación con un solo tipo de anticuerpo sino que existía una asociación de anti UIRNP con algún otro anticuerpo, lo que puede sugerir la inclusión de pacientes con características clínicas particulares, además de la bien conocida sobreposición con lupus eritematoso sistémico (1). El haplotipo HLA B8 y DR3 es asociado con enfermedad severa, además con un escleroderma like síndrome inducido por vinil cloride. HLA DR3 también parece ser prerequisite para la generación de anti PM/Scl (1).

Los anticuerpos antinucleares detectados por inmunofluorescencia son demostrables en el suero de la mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica, tanto en enfermedad difusa como en sus variantes siendo un ejemplo el CREST. Esto fue demostrado con el método de inmunofluorescencia (21). Por otra parte, se demostró que el anti PM/Scl no solo se encuentra en las miositis puras sino que también puede estar en las miositis con sobreposición a ESP y HLA DR3 (18). En otros estudios se han determinado las diferencias raciales de acuerdo al patrón de anticuerpos antinucleares en el suero de pacientes con ESP.



En un estudio los anticuerpos antinucleares más frecuentemente encontrados en los tres grupos raciales estudiados (caucásicos, negros y japoneses) fueron el anticentrómero y el DNA topoisomerasa I. Los anti U1 RNP, anti RNA polimerasa I II y III y anti U3 RNP fueron encontrados con mayor frecuencia en Japoneses, Caucásicos y pacientes negros respectivamente. Mientras que anti PM/Scl se encontró exclusivamente en caucásicos (22). Una posible explicación para las diferencias raciales y la distribución de los anticuerpos antinucleares en la población es el fondo inmunogenético.

**OBJETIVOS**

Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con ESP que acuden al Departamento de Reumatología del HECMN Siglo XXI y establecer su asociación con los anticuerpos antinucleares.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron todos los pacientes vistos en el Departamento de Reumatología del Hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D. F. El estudio fue retrospectivo, se incluyeron 56 pacientes quienes llenaron criterios para diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva(25) o síndrome de CREST y su distribución por grupos fue la siguiente:

| <b>Diagnóstico</b>   | <b>No de pacientes</b> | <b>%</b> |
|----------------------|------------------------|----------|
| <i>ESP</i>           | 21                     | 37.5     |
| <i>CREST</i>         | 20                     | 35.7     |
| <i>Sobreposición</i> | 15                     | 26.8     |

Todos los pacientes fueron mujeres con un rango de edad entre 22 y 76 años y un promedio de 49 años. Con una duración de la enfermedad promedio de 20 años.

Se obtuvieron los siguientes datos de los expedientes clínicos:

- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Tiempo de seguimiento en el servicio.
- Resultados de anticuerpos antinucleares.
- Exámenes de laboratorio rutinarios: BH, VSG, EGO, Dcr, Pruebas de función hepática.
- Manifestaciones clínicas.
- Tratamiento

Los anticuerpos antinucleares se determinaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato células de adenocarcinoma laríngeo humano Hep2. Las laminillas con las células Hep2 fijadas con acetona fueron expuestas a diferentes diluciones del suero de los pacientes durante 30 minutos, lavadas extensamente y expuestas a un segundo anticuerpo que fue inmunoglobulina de cabra anti-inmunoglobulina humana, marcada con isotiocianato de fluoresceína. Después de lavar nuevamente, las muestras fueron observadas en un microscopio de epifluorescencia. Los resultados se reportan como negativo o positivo a la dilución máxima que dio positividad y el patrón de fluorescencia observado (moteado, nucleolar, centromérico, periférico u homogéneo). En los casos en los que hubo positividad, se determinó además la inmunoespecificidad mediante una técnica de ELISA en kits comerciales. Las especificidades estudiadas fueron anti-Sm, RNP nuclear, Topoisomerasa I, Ro y La.

## **RESULTADOS:**

Se estudió un total de 56 pacientes, de los cuales a 37 se les determinaron anticuerpos antinucleares (66.07). Se obtuvo positividad en 27 pacientes (72.9) y negatividad en 10 pacientes (37.03). Las características generales de los pacientes se encuentran en la tabla I.

El tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 20 años (tomando en cuenta la primera manifestación), todos los pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo femenino y el tiempo de seguimiento en el Departamento de Reumatología del HE CMN Siglo XXI fue de 5 años. De los pacientes estudiados, 44 correspondieron a la forma difusa o sistémica (presentaban escleroderma proximal) y 12 a síndrome de CREST. Todos los pacientes con datos de sobreposición fueron excluidos del estudio.

El síntoma más frecuente fue el fenómeno de Raynaud, el cual se encontró en el 100% de los pacientes (ESP y CREST). Otros hallazgos frecuentes fueron la disfagia (71.4%), esclerodactilia (69.6%) y la artritis (50%), mientras que las afecciones que se presentaron con menor frecuencia fueron daño renal en el 1.7% y miositis en el 8.9% (Tabla II).

Con relación al patrón de anticuerpos antinucleares observado, predominó el patrón moteado en 13 pacientes (48.1%) seguido del nucleolar en 8 pacientes (29.6%) y centromérico en 4 pacientes (14.8%). Sólo dos pacientes tenían patrón homogéneo, mientras que en tres pacientes se observó fluorescencia citoplásmica (Tabla III).

Tabla I. Características de los pacientes con Esclerodermia

| Paciente | Manifestaciones Clínicas    | T. Evol (años) | Laboratorio      | AAN    |
|----------|-----------------------------|----------------|------------------|--------|
| 1. RRS   | R, EP, D, E, FP             | 3              | LP, VSG          | ND     |
| 2. LVR   | R, EP, E, FP                | 1.7            | PFH              | ND     |
| 3. MCH   | R, EP, FP, M, HTA           | 7              | LP, VSG, PFH     | M, N   |
| 4. BOC   | R, EP, D, Ar                | 13             | PFH              | Neg    |
| 5. ARC   | R, EP, E, C                 | 6              |                  | N      |
| 6. HRT   | R, EP, D, T, C, FP, Ar      | 8              | LP, VSG          | H      |
| 7. BMP   | R, EP, D, T, E, Ar, HTA, IR | 3              | LP               | MF, N  |
| 8. RML   | R, EP, D, T, C, Ar, M, HTA  | 7              | LP, TP, PFH      | Neg    |
| 9. RGC   | R, EP, D, T, E, C           | 5              |                  | ND     |
| 10. ZCO  | R, EP, Ar                   | 5              | LP, LcP          | N      |
| 11. LBA  | R, EP, D, Ar                | 4              | LP               | ND     |
| 12. LFU  | R, EP, T, E                 | 3              | LP, A, VSG, PFH  | ND     |
| 13. MRA  | R, EP, E                    | 16             | LP, PFH          | MG     |
| 14. NRQ  | R, EP, T, E, C, Ar.         | 30             | LP, VSG          | Neg    |
| 15. RVS  | R, EP, D, M                 | 7              | VSG, PFH         | MF     |
| 16. JBG  | R, EP, D, E, FP, M          | 8              | LP, A, PFH       | MF     |
| 17. ASU  | R, EP, D, E                 | 3              | VSG              | N      |
| 18. ECH  | R, EP, D, FP, Ar            | 1.5            |                  | ND     |
| 19. DMM  | R, EP, T, E, C              | 35             | TP               | ND     |
| 20. OOW  | R, EP, D, T, E, Ar          | 7              | VSG              | MF     |
| 21. MBA  | R, EP, D, E, C, Ar          | 14             | LP, VSG          | Neg    |
| 22. RCV  | R, EP, D, E, C, FP          | 35             | VSG, PFH         | ND     |
| 23. ADS  | R, EP, D, E, Ar.            | 3              | A, LcP, VSG, PFH | ND     |
| 24. AVG  | R, EP, D, T, E, Ar          | 27             | TP, PFH          | MG, CI |
| 25. AOR  | R, EP, D, E, C, Ar, M       | 16             | VSG, PFH         | ND     |
| 26. CLT  | R, EP, D, E, Ar             | 13             | VSG              | ND     |
| 27. JPC  | R, EP, D, E, FP, Ar, HTA    | 6              | TP               | Neg    |
| 28. LCE  | R, EP, D, T                 | 27             | LcP              | Neg    |
| 29. PIS  | R, EP, D, E                 | 17             | PFH              | MG     |
| 30. MMM  | R, EP, D, E, FP             | 35             | PFH              | ND     |
| 31. FRC  | R, EP, D, T, FP             | 3              | VSG              | MG, N  |
| 32. CAM  | R, EP, D, T, E              | 3              | LP, VSG, PFH     | C      |
| 33. ICS  | R, EP, D, E, Ar             | 13             | A, VSG, PFH      | MF     |
| 34. YFT  | R, EP, T, C, Ar             | 11             | LP               | N      |
| 35. MGS  | R, EP, D, E, C              | 17             | A, VSG, PFH      | ND     |
| 36. LRC  | R, EP, T, Ar                | 8              | LP, A, VSG       | MG     |
| 37. CAR  | R, EP, D, T, E, C, FP       | 30             | VSG              | C      |
| 38. LMG  | R, EP, D, T, C, HTA         | 8              | LP, TP, PFH      | ND     |
| 39. AVU  | R, EP, E, Ar                | 20             |                  | H      |
| 40. EAM  | R, EP, T, E, C, HTA         | 10             |                  | ND     |

Tabla I. Continuación.

|         |                         |     |              |       |
|---------|-------------------------|-----|--------------|-------|
| 41. BBM | R, EP, D, E             | 17  |              | MF    |
| 42. EMF | R, EP, Ar               | 1.2 | LP, A, VSG   | MF    |
| 43. HCR | R, EP, D, T, C, Ar, HTA | 8   |              | ND    |
| 44. ADR | R, E, T, C              | 8   | VSG, PFH     | N     |
| 45. RRM | R, E, D, T, Ar          | 30  | PFH          | ND    |
| 46. MGM | R, E, T, FP, Ar         | .5  | LP, VSG      | ND    |
| 47. AMR | R, E, D, T, C, Ar       | 14  | A, VSG       | ND    |
| 48. MEC | R, E, D, T, Ar          | 20  | T, VSG       | MF    |
| 49. RMP | R, E, D, T, C, FP       | 27  | LP, VSG, PFH | Neg   |
| 50. SRM | R, E, D, T, C           | 4   | VSG, PFH     | N, CI |
| 51. LPS | R, E, D, T, Ar          | 3   |              | N     |
| 52. SMV | R, E, T, Ar             | 6   | PFH          | C, CI |
| 53. ROH | R, E, D, C              | 22  | PFH          | ND    |
| 54. JRN | R, E, D                 | 10  | A, VSG       | ND    |
| 55. SAG | R, E, D, T, Ar, M       | 3   | VSG, PFH     | N     |
| 56. MHG | R, E, D, T, C           | 24  | VSG, PFH     | ND    |

Tabla II. Frecuencia de manifestaciones clínicas en esclerodermia

| Hallazgo Clínico      | Porcentaje | N° de Pacientes | Duración en años |
|-----------------------|------------|-----------------|------------------|
| Fibrosis Pulmonar     | 23.2       | 13              | 5                |
| Daño Renal            | 1.7        | 1               | 2                |
| Fenómeno de Raynaud   | 100        | 56              | 20               |
| Escleroderma Proximal | 78.5       | 44              | 20               |
| Disfagia              | 71.4       | 40              | 15               |
| Telangiectasias       | 50         | 28              | 15               |
| Calcinosis            | 37.5       | 21              | 10.5             |
| Miositis              | 8.9        | 5               | 8.5              |
| Hipertensión Arterial | 12.5       | 7               | 2                |
| Artritis              | 50         | 28              | 15               |

Tabla III

## Anticuerpos antinucleares en ESP

| Patrón AAN   | Número | Porcentaje |
|--------------|--------|------------|
| Moteado      | 13     | 48         |
| Nucleolar    | 8      | 29.6       |
| Centromérico | 4      | 14.87      |
| Homogéneo    | 2      | 7.4        |
| Citoplásmico | 3      | 11.1       |

En cuanto a la correlación de los diferentes patrones de fluorescencia con las manifestaciones clínicas, las tablas IV a VIII muestran que no hubo preferencia de manifestaciones clínicas asociadas a algún patrón específico. En cuanto a la inmunoespecificidad de los anticuerpos antinucleares, el número de pacientes en quienes se realizó fue muy pequeño para poder hacer un análisis (sólo cinco pacientes tuvieron anti-topoisomerasa I).

**Tabla IV**  
**Pacientes con Patrón Nucleolar**

| Hallazgo Clínico      | Nº Pacientes |
|-----------------------|--------------|
| Raynaud               | 8            |
| Telangiectasias       | 6            |
| Esclerodactilia       | 6            |
| Disfagia              | 5            |
| Esclerosis Proximal   | 5            |
| Artritis              | 5            |
| Calcinosis            | 3            |
| Miositis              | 1            |
| Hipertensión Arterial | 1            |
| Daño Renal            | 1            |
| Fibrosis pulmonar     | 1            |

**Tabla V**  
**Pacientes con Patrón Citoplásmico**

| Hallazgo Clínico | No. Pacientes |
|------------------|---------------|
| Raynaud          | 3             |
| Telangiectasias  | 3             |
| Esclerodactilia  | 3             |
| Disfagia         | 2             |
| Artritis         | 2             |
| Calcinosis       | 1             |



**Tabla VI**  
**Pacientes con Patrón Centromérico**

| Hallazgo Clínico  | Nº Pacientes |
|-------------------|--------------|
| Raynaud           | 4            |
| Esclerodactilia   | 4            |
| Telangiectasias   | 3            |
| Esclerosis Prox.  | 3            |
| Disfagia          | 2            |
| Calcinosis        | 1            |
| Fibrosis Pulmonar | 1            |
| Artritis          | 1            |

**Tabla VII**  
**Pacientes con Patrón Moteado**

| Hallazgo Clínico    | Nº Pacientes |
|---------------------|--------------|
| Raynaud             | 13           |
| Esclerosis Proximal | 12           |
| Disfagia            | 10           |
| Esclerodactilia     | 8            |
| Telangiectasias     | 6            |
| Artritis            | 6            |
| Fibrosis Pulmonar   | 2            |
| Miositis            | 1            |
| Daño Renal          | 1            |
| Hipert. Arterial    | 1            |

**Tabla VIII**  
**Pacientes con Patrón Homogéneo**

| Hallazgo Clínico  | Nº Pacientes |
|-------------------|--------------|
| Raynaud           | 2            |
| Esclerosis Prox.  | 2            |
| Artritis          | 2            |
| Esclerodactilia   | 1            |
| Disfagia          | 1            |
| Calcinosis        | 1            |
| Fibrosis Pulmonar | 1            |

## DISCUSION

Aunque la etiología de la ESP es desconocida, existe una gran variedad de alteraciones serológicas (21), lo que sugiere que mecanismos inmunológicos juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Por otra parte también se conoce la asociación de diferentes alelos de HLA los cuales están bien determinados encontrándose altos porcentajes de B8 y DR 3 y asociación de anti Scl-70 (topoisomerasa I) con HLA-DR5 y DR8, además de DQB1\*0601 y \*0301 (41). Aunque el diagnóstico de la ESP es clínico, estudio de los anticuerpos antinucleares es importante, ya que son positivos en el 40 al 90% de los pacientes (20-23,41) y se han establecido diferentes especificidades como marcadores confiables para diagnóstico y de clasificación de la enfermedad. Además, establecen asociación con fenómenos demográficos, subtipos de la enfermedad daño a diferentes órganos y sobrevida de los pacientes con ESP, (22). Las principales asociaciones son las siguientes: anticentromero con CREST, antitopoisomerasa I y anti RNA polimerasa enfermedad difusa (ESP), anti UI-RNP, anti PMSCL70 y anti Ku con síndromes de sobreposición (el primero esencialmente con la llamada enfermedad mixta del tejido conjuntivo, el segundo con fibrosis pulmonar y el tercero con miositis); finalmente, anti U3RNP con afección pulmonar (23).

La frecuencia de positividad de los anticuerpos antinucleares depende en gran parte del sustrato que se utilice y la diversidad de los mismos es mostrada por inmunofluorescenciautilizando sustratos de cultivos de células Hep 2 siendo esta una de las técnicas más sensibles y claras para observar los patrones de anticuerpos antinucleares (21).

Las correlaciones de datos clínicos con exámenes de laboratorio durante el curso de la enfermedad y su relación con el SCL70 no habían sido bien descritas, hasta 1983 cuando Cattogio y cols. (20) describieron la asociación de anti-Scl-70 con afección pulmonar en un 37% de los pacientes. Hacia 1994 el grupo de Kuwana y cols (23) describieron asociaciones clínicas y pronósticas en pacientes japoneses basándose en la presencia de los anticuerpos antinucleares estudiados en 275 pacientes encontrando asociación con las siguientes manifestaciones clínicas: anticentrómero 93% con cirrosis biliar, anti UIRNP, 72% con daño pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e hipertensión portal; antitopoisomerasa I, 66% con fibrosis pulmonar intersticial; antiRNA polimerasa I y II, daño cardíaco y renal. Este reporte fué el primer análisis comprehensivo y claro de asociación de anticuerpos antinucleares y esclerosis sistémica progresiva y se demostró la especificidad de los anticuerpos antinucleares semejante a lo ya reportado en otros estudios además que éstos pueden predecir el daño a diferentes órganos.

Diversos reportes en la literatura (22) que describen la asociación de anticuerpos antinucleares y ESP se basan principalmente en los estudios realizados por Kuwana y cols(23) realizados con pacientes japoneses, hay pocos ensayos reportados en pacientes caucásicos que muestran la similitud de sus resultados ,por lo que éste trabajo está encaminado a determinar mediante un análisis retrospectivo en pacientes mexicanos con ESP y sus variantes para identificar anticuerpos antinucleares y su correlación con manifestaciones clínicas siendo los resultados similares en relación a los que

reporta la literatura siendo el porcentaje en nuestro estudio del 72.9% para positividad de los anticuerpos antinucleares.

En este estudio, las manifestaciones clínicas fueron similares a lo reportado en la literatura, con excepción de la muy baja frecuencia de afección renal. No encontramos asociación con patrones de fluorescencia en los AAN con células Hep2. Diversos estudios en ESP y otras enfermedades del tejido conjuntivo han demostrado que el patrón de fluorescencia es sólo sugestivo, pero de ninguna manera demostrativo de inmunoespecificidad alguna. Las determinaciones de inmunoespecificidad fueron muy pocas como para poder hacer un análisis de su asociación.

## **CONCLUSIONES**

1. Este estudio reporta porcentajes similares de positividad de anticuerpos antinucleares de acuerdo a lo ya reportado que es del 40 al 90% .
2. No se pudo estudiar en detalle el daño a órgano mayor como pulmones, riñones ó corazón por no haberse hecho estudios como ecocardiograma ó pruebas de función respiratoria.
3. No se determinaron especificidades como anti Scl70, UIRNP ni otras en la mayoría de los pacientes.
4. Debemos protocolizar en forma porspectiva a nuestros pacientes con ESP y CREST para la determinación de anticuerpos antinucleares y sus especificidades finas para correlacionar el patrón de afección clínica, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad, para establecer el pronóstico de la misma.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Hugh, N.J. Systemic sclerosis: HAL antigens, autoantibodies and the brain. *Br J Rheum* 1994;33:305-08.
2. Mimoi U., Akizuki M., Yamagata H., Inada S. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest* 1981;68:611-20.
3. Kuwana M., Kaburati J., Mimori T. Autoantibodies reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1993;91:1399-1404.
4. Medsger T., Masi A. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
5. Clemens P.J., Furst D.E., Campion D., Bohan A. Harris R. Muscle disease in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1978;21:62-71.
6. Bennet R., Bluestone R., Holt P.J. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971;30:581-88.
7. Catoggio L.J., Bernstein R.M., Black C.M., Hughes G.R. Serological markers in progressive systemic sclerosis clinical correlations *Ann Rheum Dis* 1983;42:23-7.

8. Berg PA., Klein R. ATPASE-associated (M2): markers antigens for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1982;25:1423-25.
9. Shero JH., Bordwell NF., Rothfield B. High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl70) in sera from scleroderma patients *Science* 1986;231:737-39.
10. Salerni R., Rodnan GP., Leon DF., Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma) *Ann Intern Med* 1977;86:394-9.
11. Okano Y., Steen V., Medsger TA., Autoantibodies reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis *Ann Intern Med* 1993;119:1005-13.
12. Young RH., Mark G. Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med* 1978;64:998-1004.
13. Okano Y., Medsger TA., Autoantibodies to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RAN protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1822-28.
14. McCarty GA., Rice JR., Bemebe ML., Anticentromere antibody, clinical correlation and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. *Arthritis Rheum* 1983;26:1-7.

15. Makinen D., Fritzler M., Davis P. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum* 1983;26:214-917.

16. Okano Y., Steen V., Medsger TA. Autoantibodies to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:95-100.

17. Genth D., Mierau R., Genetzky P. Muhlen A., Kaufmann D. Immunogenetic associations of scleroderma related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1990;33:657-65.

18. Oddis Ch., Okano Y., Trucco M., Duquesnoy Rj. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992;35:1211-17.

19. Winer ES., Earnshaw WC., Senecal JL., Bordwell B. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. *Arthritis Rheum* 1988;31:378-85.

20. Steen V., Ziegler GL., Rodnan G., Medsger T. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984;27:125-31.

21. Tan EN., Rodnan GP., García I., Moroi Y. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti centromere antibodies and its relation to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:617-25.



22. Kuwana M., Okano Y., Kaburaki J., Tojo T. Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1994;6:902-06.
23. Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y., Tojo T., Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:55-83.
24. Fregeau DR., Leung PS., Coppel RL., McNeilage J., Medsger TA. Autoantibodies to mitochondria in systemic sclerosis. Frequency and characterization using recombinant cloned autoantigen. *Arthritis Rheum* 1988;31:386-92.
25. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. (*Scleroderma*) *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
26. Tramposh HD., Smith D., Senecal JL., Rothfield N. A long term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthritis Rheum* 1984;27:121-24.
27. Rudnicka L., Majewski S., Blaszczyk M., Skiendzielewska A. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma) *Arthritis Rheum* 1992;35:771-5.

28. Shi-wen X., Panesar M., Vancheeswaran R.Mason J. Expression and shedding of intercellular adhesion molecule 1 and lymphocyte function associated antigens 3 by normal and scleroderma fibroblast. *Arthritis Rheum* 1994;37:1689-97.
29. Paulus H. FDA arthritis advisory committee meeting:guidelines for clinical evaluation of therapies for scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:835-36.
30. Steen V., Graham G., Conte C., Owens G. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70.
31. Akesson A., Scheja A., Lundin A. Wollheim F. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:729-35.
32. Varga J., Jiménez AS. Modulation of collagen gene expression:its relation to fibrosis in systemic sclerosis and other disorders. *Ann Intern Med* 1995;122:60-2.
33. Uziel Y., Krafchik BR., Feldman B., Silverman ED. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor.A Marker of disease activity in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994;37:898-901.

34. Steen V., Lanz JK., Conte C., Owens C. Medsger TA. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis, a retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1290-96.
35. Clemens P., Lachenbruch PA., Furst DE., Maxwell M., Danovith G., Paulus H. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10 year followup. *Arthritis Rheum* 1994;37:67-74.
36. Trostle DC., Bedetti CD., Steen V., Radwan M.,Medsger TA. renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988;31:393-400.
37. Navon P., Klar A., Hurvitz H. Barrett's esophagus in a young patient with raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1991;18:1735.6.
38. Desai Y., Ghanekar MA., Siqueira RD. renal involvement in scleroderma. *JAPI* 1990;38:766-70.
39. Anvari A., Graninger W., Scheneider B., Sochor H. Cardiac involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1356-61.
40. Wigley FM. Diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud. *Hospital practice* 1992;381-93.

41. Hietarinta M., Ilonen J., Lassila O. Associations of HLA antigens with anti Scl 70 antibodies and clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *BrJ Rheumatol* 1994;36:323-26.

42. Kallenberg CGM., Wouda A A., Hoet M., Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:634-42.

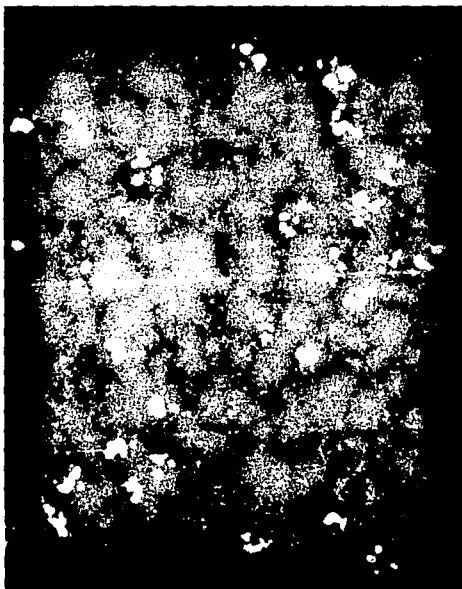
43. Weiner ES., Hildebrandt S., Senecal JL. Daniels L. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in raynaud's disease. a prospective study. *Arthritis Rheum* 1991;34:68-77.

44. Black CM., Walker AE., Catoggio LJ. Genetic susceptibility to scleroderma like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet* 1983;18:53-55.

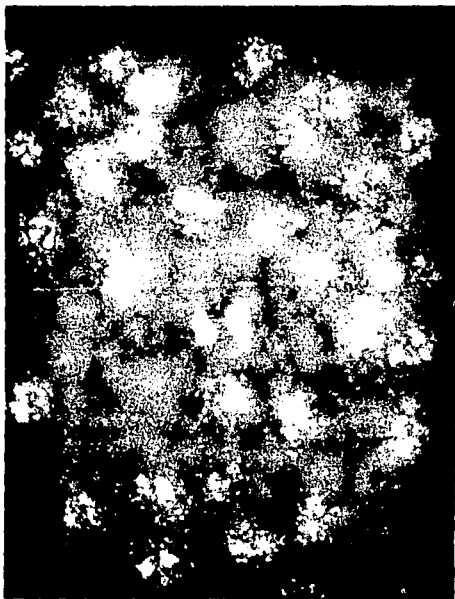
45. Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis.(scleroderma). *J Clin Invest* 1993;92:1296-1301 .

46. Reveille J., Durban E., McLeod M.J., Goldstein R. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with the antotopoisomerase I, autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J clin Invest* 1992 :90,973-80 .

47. Hirakata M., Okano Y, Suwa A, Medsger T. Identification of autoantibodies to RNA polymerase II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2665-72.
48. Sildman Alan J. Mortality from scleroderma in England and Wales 1968-1985. *Ann Rheumatic Dis.* 1991; 50:95-96.
49. Maricq H., Weinrich M.C., Keil J. E. Smith E. A. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis and Rheum* 1989; 32:998-1006.
50. Kelley MD. Fourth Edition. Text book of Rheumatology Scleroderma. Connective tissue diseases characterized by fibrosis. 1113-1137.



FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN

### Protocolo de Escleroderma

|                                   |  |              |                               |          |           |
|-----------------------------------|--|--------------|-------------------------------|----------|-----------|
| <b>Nombre</b>                     |  |              |                               |          |           |
| <b>No. Afiliación</b>             |  | <b>Sexo</b>  |                               | <b>M</b> | <b>F</b>  |
| <b>Fecha de Inicio</b>            |  |              | <b>Inico en CMN siglo XXI</b> |          |           |
| <b>Datos clínicos</b>             |  |              |                               |          |           |
| <b>Manifestación</b>              |  | <b>Sí</b>    | <b>T. de evolución</b>        |          | <b>No</b> |
| Fenómeno de Raynaud               |  |              |                               |          |           |
| Telangiectasias                   |  |              |                               |          |           |
| Escleroderma proximal             |  |              |                               |          |           |
| Disfagia                          |  |              |                               |          |           |
| Esclerodactilia                   |  |              |                               |          |           |
| Calcinosis                        |  |              |                               |          |           |
| Fibrosis pulmonar                 |  |              |                               |          |           |
| Daño renal                        |  |              |                               |          |           |
| Artritis                          |  |              |                               |          |           |
| Miositis                          |  |              |                               |          |           |
| Hipertensión arterial             |  |              |                               |          |           |
| <b>Datos de laboratorio</b>       |  |              |                               |          |           |
| <b>Parámetro</b>                  |  | <b>Fecha</b> |                               |          |           |
|                                   |  |              |                               |          |           |
| Hemoglobina                       |  |              |                               |          |           |
| Hematocrito                       |  |              |                               |          |           |
| Leucocitos                        |  |              |                               |          |           |
| Linfocitos totales                |  |              |                               |          |           |
| Plaquetas                         |  |              |                               |          |           |
| VSG                               |  |              |                               |          |           |
| EGO                               |  |              |                               |          |           |
| Proteinuria                       |  |              |                               |          |           |
| Cilindros                         |  |              |                               |          |           |
| Leucocitos                        |  |              |                               |          |           |
| Eritrocitos                       |  |              |                               |          |           |
| Depuración Creatinina             |  |              |                               |          |           |
| DHL                               |  |              |                               |          |           |
| CK                                |  |              |                               |          |           |
| TGO                               |  |              |                               |          |           |
| TGP                               |  |              |                               |          |           |
| GGT                               |  |              |                               |          |           |
| FA                                |  |              |                               |          |           |
| Anticuerpos antinucleares (+ ó -) |  |              |                               |          |           |
| Patrón                            |  |              |                               |          |           |
| Título                            |  |              |                               |          |           |
| Inmunoespecificidad               |  |              |                               |          |           |

FALLA DE ORIGEN