



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

**"PATRON CAPILAROSCOPICO DE LAS VARIANTES
ALELICAS G894T Y T-786 DE LA SINTASA DE
ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL(eNOS) EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA"**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

DERMATOLOGIA

PRESENTA

DRA REYNA SELENE GUTIÉRREZ MENDOZA

ASESOR:

DRA MA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ
DRA MONICA IVETTE RIVERA GÓMEZ

MEXICO D.F. 2015





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 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.

HOJA DE AUTORIZACION

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud

Dra. Nancy Pulido Díaz
Titular del Curso de Dermatología

Dra. Reyna Selene Gutiérrez Mendoza
Residente del Tercer Año de Dermatología

No Registro: R-2013-3501-103

INDICE

TÍTULO:

“PATRON CAPILAROSCOPICO DE LAS VARIANTES ALELICAS G894T Y T-786C DE LA SINTASA DE ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL (eNOS) EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA”

RESUMEN

Título: Patrón capilaroscópico de las variantes alélicas G894T y T-786C de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en pacientes con esclerosis sistémica.

Material y Métodos: Estudio transversal, comparativo. Realizado en el periodo comprendido entre enero y mayo del año 2014. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica de la Clínica de Esclerosis Sistémica del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico La Raza UMAE. Se evaluó el estado clínico basado en la escala Medsger y se realizó estudio capilaroscópico, examinando pliegues ungueales proximales de los diez dedos de ambas manos, se tomaron fotografías y se clasificó el patrón capilaroscópico basado en Cutolo utilizando un microscopio estereoscópico Motic Images 2000 versión 1.3. Se revisó la base de datos de p

Resultados: Se incluyeron 44 pacientes,

Conclusiones:

Palabras clave:

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune de etiología aún desconocida probablemente multifactorial con influencia de factores autoinmunes, ambientales y genéticos ⁽¹⁻³⁾. Aunque la enfermedad no tiene un patrón de herencia Mendeliana clásica, existe fuerte evidencia de que factores genéticos contribuyen al desarrollo de la enfermedad y de las manifestaciones clínicas ^(4, 5,6). Se caracteriza por producción excesiva de matriz extracelular lo cual lleva a progresión cutánea y fibrosis de órganos internos. Hay evidencia que la lesión inicial reside en alteraciones de la microvasculatura ⁽⁷⁾.

La patogénesis de la esclerosis sistémica es extremadamente compleja. Tres tipos de células están involucrados en el desarrollo de manifestaciones clínicas de la enfermedad: 1) fibroblastos; 2) células endoteliales y 3) células del sistema inmune. La disfunción vascular es una de las alteraciones iniciales de esclerosis sistémica, y esta sugiere el inicio de los eventos en la patogénesis ⁽⁸⁾.

Al dañarse el endotelio inicia la liberación de precursores endoteliales, también aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM, 2VCAM 1 y E-selectina) aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la producción de prostaciclina, producción elevada de moléculas de oxígeno y péptidos protrombóticos. Toda esta expresión conlleva a mayor reclutamiento de células inflamatorias, y a la producción de factor de crecimiento transformante beta y endotelina-1 que causan cambios vasculoproliferativos severos. Estos cambios incluyen la proliferación elevada de células de músculo liso, marcada acumulación de tejido fibroso en las capas de la pared vascular agrupación de plaquetas y trombosis intravascular ⁽⁹⁾.

Las lesiones vasculares fibroproliferativas y la trombosis intravascular de la ES, inevitablemente resultan en la obliteración progresiva de los vasos sanguíneos y en hipoxia en los tejidos afectados lo cual causa aún más fibrosis en los tejidos ⁽¹⁰⁾.

La evidencia clínica de la vasculopatía es demostrada por la presencia de telangiectasias cutáneas, alteraciones en los pliegues vasculares de las uñas, hipertensión arterial pulmonar, estasis vascular antral gástrica y crisis renal con hipertensión maligna ⁽¹¹⁾.

En pacientes con ES con capilares normales o cambios moderados en los capilares muestran disminución en la velocidad celular de eritrocitos (63%) y presión capilar comparados con pacientes con otras enfermedades de colágeno o controles sanos, esto debido a incremento en la resistencia pre capilar ⁽¹²⁾.

Bajo estas circunstancias el equilibrio se desplaza a favor de la vasoconstricción y trombosis, estas alteraciones endoteliales participan en la patogénesis de la enfermedad vascular. El ON es un potente regulador de la homeostasis vascular convirtiéndose en el vasodilatador endógeno más potente; resultado de la actividad de la sintasa de óxido nítrico; a partir de L-arginina. Las alteraciones en su elaboración o actividad juegan un papel importante en la iniciación y progresión de trastornos vasculares. La sintasa de óxido nítrico se encuentra en tres isoformas: NOS2 (iNOS) solo se expresa en presencia de un estímulo, NOS1 neuronal (nNOS) se expresa constitutivamente en el sistema nervioso central y la NOS3 endotelial (eNOS) se expresa constitutivamente en el endotelio vascular ⁽¹³⁾.

Las concentraciones séricas de ON son significativamente más elevadas en pacientes con ES ($47.8 \pm 17.0 \mu\text{M}$) comparado con controles. Estudios inmunohistoquímicos muestran que hay expresión de iNOS en células mononucleares infiltradas, células endoteliales y fibroblastos en piel lesionada de ES mientras en piel sana la proteína iNOS fue negativa en fibroblastos. La expresión del gen iNOS fue detectada en cultivos derivados de fibroblastos en piel de ES pero no en piel normal. En conclusión el incremento en los niveles de ON contribuye a la regulación anormal de fibroblastos en el proceso fibrotico de ES ⁽¹⁴⁾. Se asocia también el incremento en los niveles de ON al estadio clínico; así, se han encontrado mayor alteración en estadio temprano que en el tardío lo cual puede contribuir al incremento en la producción de NOS-2 por fibroblastos de ES, no se encontraron diferencias en pacientes control respecto a estadios tardíos de ES. En pacientes con ES y enfermedad pulmonar intersticial; el cual es el principal factor pronóstico de mortalidad en ES, se encontraron niveles elevados de ON. Esto sugiere que la síntesis de ON puede estar elevada en pulmones de pacientes con alveolitis fibrosante ⁽¹⁵⁾.

Las evidencias sugieren la posibilidad de que defectos intrínsecos en el metabolismo de ON lleven a disfunción vasoreactiva en células endoteliales, fibrosis perivasculares y anomalías de crecimiento capilar ⁽¹⁾.

Se han descrito tres polimorfismos en el gen que codifica eNOS localizado en el cromosoma 7q35-36; el T-786 en la región promotora (una mutación sin sentido E298D en el exón 7), la repetición de 27 pares de bases en el intrón 4 y la sustitución G-T en la posición 894 del gen de eNOS. Las variantes genéticas de este gen se han asociado a incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares donde hay proceso inflamatorio no autoinmune, inflamatorio autoinmune (vasculitis) en enfermedad de Behcet y lupus eritematoso sistémico e incluso polimorfismos asociados a manifestaciones extra articulares en artritis reumatoide ^(16,17).

En el caso de esclerosis sistémica el alelo 894T eNOS se ha asociado con mayor incidencia de afección sistémica ⁽¹⁸⁾. Aparentemente hay una reducción en óxido nítrico derivado de eNOS en pacientes con esclerosis sistémica de esta nace la hipótesis de que existe una función alterada de eNOS relacionada al polimorfismo Glu298Asp ⁽¹⁹⁾. Finalmente se han observado posibles asociaciones de eNOS y sus polimorfismos con ciertas manifestaciones clínicas de la enfermedad aun sin resultados estadísticamente significativos ⁽²⁰⁾.

En población general la prevalencia del polimorfismo G894T se encuentra en 32.8% de los blancos comparado con 15.1% de la población negra y esta diferencia permanece aun en otras regiones del mundo ($P < 0.004$) ⁽²¹⁾.

La variante que consiste en una sustitución de timina por una citosina en el nucleótido _786 (T-786C) también ha sido asociada a incremento en el riesgo de espasmo coronario. Esta variante tiene una asociación significativa con la bioactividad del NO in vivo en pacientes hipertensos ⁽²²⁾.

La prevalencia del polimorfismo T-786C no se ha determinado en México, pero en la población canadiense es de 39%, 46% y 15% para los genotipos T/T, T/C, y C/C respectivamente, en donde los que tuvieron el genotipo C/C, resultaron

con la presión sistólica más alta y tuvieron más del doble de riesgo de ser hipertensos ⁽²³⁾.

Las variantes genéticas determinan entonces la estructura y función de la eNOS. La función de eNOS es de vital importancia en ES, pues la vasoconstricción es piedra angular en su patogénesis y complicaciones ^(24, 25, 26). La producción normalmente baja de ON por las NOS constitutivas es vasoprotector, antiinflamatorio, antiproliferativa, antioxidante, antitrombótico y vasodilatador ⁽⁵⁰⁾. Una síntesis anormal y excesiva de ON por iNOS, en estados proinflamatorios o debido a la presencia de los polimorfismos G894T Y T-786C de la eNOS, provoca desequilibrio del tono vascular, aumento en la adhesividad plaquetaria, degranulación de leucocitos y engrosamiento de la pared vascular, hiperviscosidad sanguínea, todos eventos cruciales en la fisiopatogenia de ES ^(24-26,29) Uno de los estudios más actuales sobre variantes genéticas en ES se realizó en 73 pacientes Italianos (64% variedad limitada y 36% variedad difusa), en ellos la prevalencia del polimorfismo T-786C fue de 23% vs 29% en individuos sin ES, la variante genética homocigoto G894T se encontró en 15% en ES y solo en 5% de la población sin ES, lo cual significó doble riesgo de padecer ES (OR 1.9; IC 95%1.3 a 3.4, $p= 0.04$) ⁽³⁰⁾. En relación a la variedad de la ES y la prevalencia del polimorfismo G894T, el genotipo GG se sobre expreso en el tipo de esclerosis sistémica limitada (68%) y estuvo bajo expresado en el tipo difuso (39%) comparado con la población general italiana (59%); sin embargo en este estudio solo se incluyeron 14 pacientes con la variedad difusa y 34 con la variedad limitada por lo que sugieren se realice este análisis en una población mayor para verificar estas conclusiones ⁽³¹⁾. En otro estudio con pacientes japoneses, se ha encontrado que los polimorfismos del gen de la NOS2 esta asociado con su actividad transcripcional y a mayor susceptibilidad de presentar hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica ⁽³²⁾. En la mayoría de los estudios no se analiza específicamente a las manifestaciones vasculares que es en donde se ha visto la relación con estos polimorfismos, otro punto importante es la diferencia genética que puede existir entre Italianos, japoneses y mexicanos, y no podríamos decir que sus resultados sean extrapolables totalmente a nuestra

población. Todos estos hallazgos, en conjunto sugieren que existe una diferencia clave en la expresión de las isoformas de la sintasa de óxido nítrico, lo cual podría resultar en la existencia de cierta predisposición a padecer esta enfermedad o mas aun a presentar manifestaciones vasculares mas graves y de mal pronóstico como la hipertensión pulmonar ⁽³²⁾

Ya está bien demostrado la utilidad de la capilaroscopia en el pronóstico de pacientes con esclerosis sistémica, incluso los primeros registros datan del año 1655 cuando Peter Borrelus estudió pequeños vasos del lecho y pliegues de las uñas mediante microscopia de la superficie de la piel. La clasificación de las alteraciones en capilaroscopia ungueal se estableció en 1973 por Maricq et al y recientemente Cutolo et al han reclasificado los patrones capilaroscopicos ⁽³³⁾.

La capilaroscopia del lecho ungueal es una técnica sencilla, rápida, accesible, no invasiva y útil aunado y se ha convertido en un instrumento de apoyo diagnostico de rutina en la practica del dermatólogo clínico. Se han descrito varias zonas de la piel donde se pueden visualizar los capilares, sin embargo el pliegue ungueal proximal ha sido de mayor utilidad ya que en este sitio los capilares se disponen horizontalmente paralelos a la superficie y permiten una observación mas adecuada de su eje longitudinal⁽³³⁾.

Los hallazgos capilaroscopicos no eran incluidos inicialmente en los criterios de clasificación de ES, estos se incluyeron después del año 2000. Así; en 2001 The American College of Rheumatology incluyó anomalías en capilaroscopia ungueal y telangiectasias visibles; ésta aumento la sensibilidad de los criterios diagnósticos de un 34% a 89% ⁽³⁴⁾.

La presencia de capilares gigantes y micro hemorragias en la capilaroscopia son validados como suficientes para identificar el patrón temprano de escleroderma, mientras que un aumento en estos y perdida de capilares se identifican en el patrón activo de esclerodermia y es seguido de neo angiogénesis, fibrosis y desertificación (patrón tardío de esclerodermia). Basado en la apariencia del patrón temprano de esclerodermia, aproximadamente el 15% de los pacientes evolucionan de patrón primario a secundario de fenómeno de Raynaud en un

periodo de seguimiento de 29.4 ± 10 meses ⁽³⁵⁾. La arquitectura desorganizada, capilares gigantes, hemorragias, pérdida de capilares, angiogénesis y áreas a vasculares caracterizan mas de 95% de paciente con ES explícita ⁽³⁶⁾. La progresión de los síntomas clínicos es directamente proporcional con los cambios morfológicos en 60% de los pacientes con ES ⁽³⁷⁾. Así que hay representación de daño microvascular, las lesiones microvasculares constituyen una característica predominante de la ES y tiene un papel patogénico fundamental, ya que correlacionan con el subtipo de la enfermedad así como la gravedad del involucro cutáneo, vascular periférico, cardiaco y pulmonar ⁽³⁸⁾.

La habilidad técnica en capilaroscopia se logra por un corto periodo de entrenamiento ⁽³⁹⁾. Investigadores sin experiencia previa en capilaroscopia logran identificar de forma adecuada las principales anormalidades capilares después de un programa intensivo de una semana. Basado en tres puntos principales : a) al final de el programa todos los participantes mejoraron su nivel tanto para identificar anormalidades individuales como para clasificar patrones de ES comparado con la primera sesión, en algunos casos el rango de valores paso de pobre a bueno o excelente, b) la clasificaciones de temprana, activa y tardía en base a la nueva clasificación de Cutolo, et al ⁽³⁶⁾ fue preferida respecto a la clasificación antigua hecha por Maricq ⁽⁴⁰⁾ C) las anormalidades capilares encontradas en los investigadores con nivel mas bajo fue homogéneo identificando capilares dilatados, capilares de diámetro irregular, neo angiogénesis.

Hay anticuerpos claramente asociados a cada tipo de variedad clínica de esclerodermia ⁽⁴⁶⁾.

- Anti-Scl 70: El antígeno reconocido por los anticuerpos anti Scl-70 es la DNA topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegado del DNA enrollado. Específico para Esclerosis Sistémica Cutánea Progresiva (93 %) y asociado a mal pronóstico. Los pacientes con estos Anticuerpos presentan tempranas y muy importantes manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial y complicaciones intestinales. Pueden

presentarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, antes del desarrollo de la esclerosis sistémica.

- Anti- RNP: Los AC antifibrilarina son específicos de pacientes con esclerodermia, principalmente visto los individuos de raza negra sin síntomas articulares, pero con complicaciones en músculo esquelético e intestino delgado. La hipertensión pulmonar fue observada en pacientes de todas las razas.
- Anti-centrómero. 52- 82 % EN Esclerodermia limitada (CREST), 25 % en fenómeno de Raynaud primario, 8 % en Esclerodermia difusa. Mejor pronóstico. Se encuentran con frecuencia en cirrosis biliar primaria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica de la Clínica de Esclerosis Sistémica del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Medico La Raza UMAE. Una vez cumplidos los criterios de inclusión, se realizó estudio capilaroscópico examinando los pliegues ungueales proximal de los diez dedos de ambas manos con el paciente sentado en reposo y con la mano a la altura del corazón. Se aplicó aceite de inmersión, se utilizó un microscopio estereoscópico Motic Images 2000 versión 1.3 con aumentos de 4x a 100x situada en un ángulo de incidencia de 45° con respecto al plano observable. Con una temperatura promedio de 21° centígrados, se tomaron fotografías ilustrativas de patrones capilares.

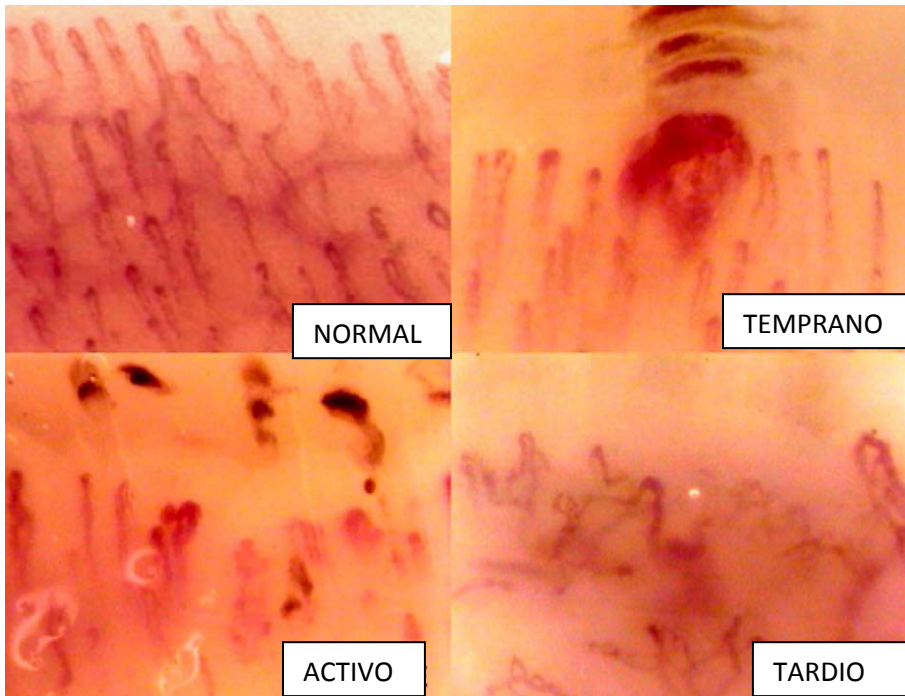
Se clasificó el estado clínico de las pacientes con la escala Medsger ⁽⁴³⁾ para órganos y sistemas, en la cual se toma en cuenta la Rodnan ⁽⁴⁴⁾ para definir la extensión a piel. El tipo de anticuerpo fue verificado de acuerdo a lo reportado en el sistema electrónico y capturado en la base de datos como positivo o negativo.

La clasificación de los patrones capilaroscópicos se realizó en base a los criterios de Cutolo de la siguiente manera:

PATRONES CAPILAROSCOPICOS	
NORMAL	
PRECOZ	Capilares dilatados, hemorragias, capilares con distribución capilar conservada sin disminución en su número.
ACTIVO	Alteración en la distribución de capilares y disminución moderada en el número de capilares.

TARDIO

Neovascularización con capilares ramificados.



De la base de datos de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica de la clínica de esclerodermia del hospital HECMN La Raza, se tomó los datos reportados para la variante alélica del polimorfismo G894T y T-896C.

PATRON CAPILAROSCOPICO	POLIMORFISMOS			
	G894T		T- 786C	
	G/G	NO GG	T/T	NO TT
PATRON PRECOZ				

PATRON ACTIVO				
PATRON TARDIO				

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 44 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica de la Clínica de Esclerosis Sistémica del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico La Raza UMAE.

Estudiamos a 42 mujeres y 2 hombres que tuvieron una edad promedio de 51 ± 11.8 años, el tiempo de evolución fue de 14.47 ± 8.86 años, 20 pacientes tenían la variedad cutánea limitada y 22 la variedad cutánea difusa. De acuerdo a la evaluación de Mesdger el 18.2% tenían afección del estado general, 63.7% tenía Raynaud en cualquier etapa, 61.3% afección a tendón, 68.2% afección muscular, 81.8% alteraciones del tracto gastrointestinal, 52.3% afección pulmonar, 6.8% alteraciones renales y 81.8% afección cutánea. La PSAP media fue de 30.5 ± 10.54 mmHg y la CVF de 78.9 ± 10.54 ml. De ellos 17 (38.6%) tuvieron hipertensión pulmonar medida por ecocardiografía.

En capilaroscopia se encontró patrón precoz en 29.5%, activo en 22.7%, tardío en 18.2% y 22.1 normal. (Fig No 1).

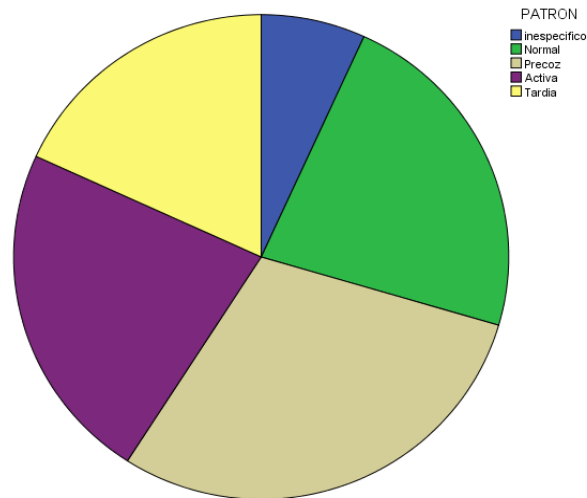


Fig No 1

Los pacientes con patrón tardío tuvieron en general mayor tiempo de evolución de 16 ± 7 años en comparación al patrón precoz y activo, sin embargo sin significancia estadística. Pacientes con patrón tardío tenían CVF de 86.29 ± 12.98 ml, con patrón activo 77.33 ± 25.42 ml, con patrón precoz 72.91 ± 31.91 ml, patrón normal 83.40 ± 10.31 ml. (Tabla No 1)

Tabla No 1

	Normal	Precoz	Activo	Tardío	P
Edad	57.00	50.77	48.20	49.63	
Evolución	15.00	15.31	12.00	16.00	
Variedad limitada	19.0%	14.3%	33.3%	19.0%	
Variedad difusa	27.3%	40.9%	13.6%	18.2%	
PSAP	31.20	24.92	29.86	37.43	
CVF	83.4	72.91	77.33	86.29	

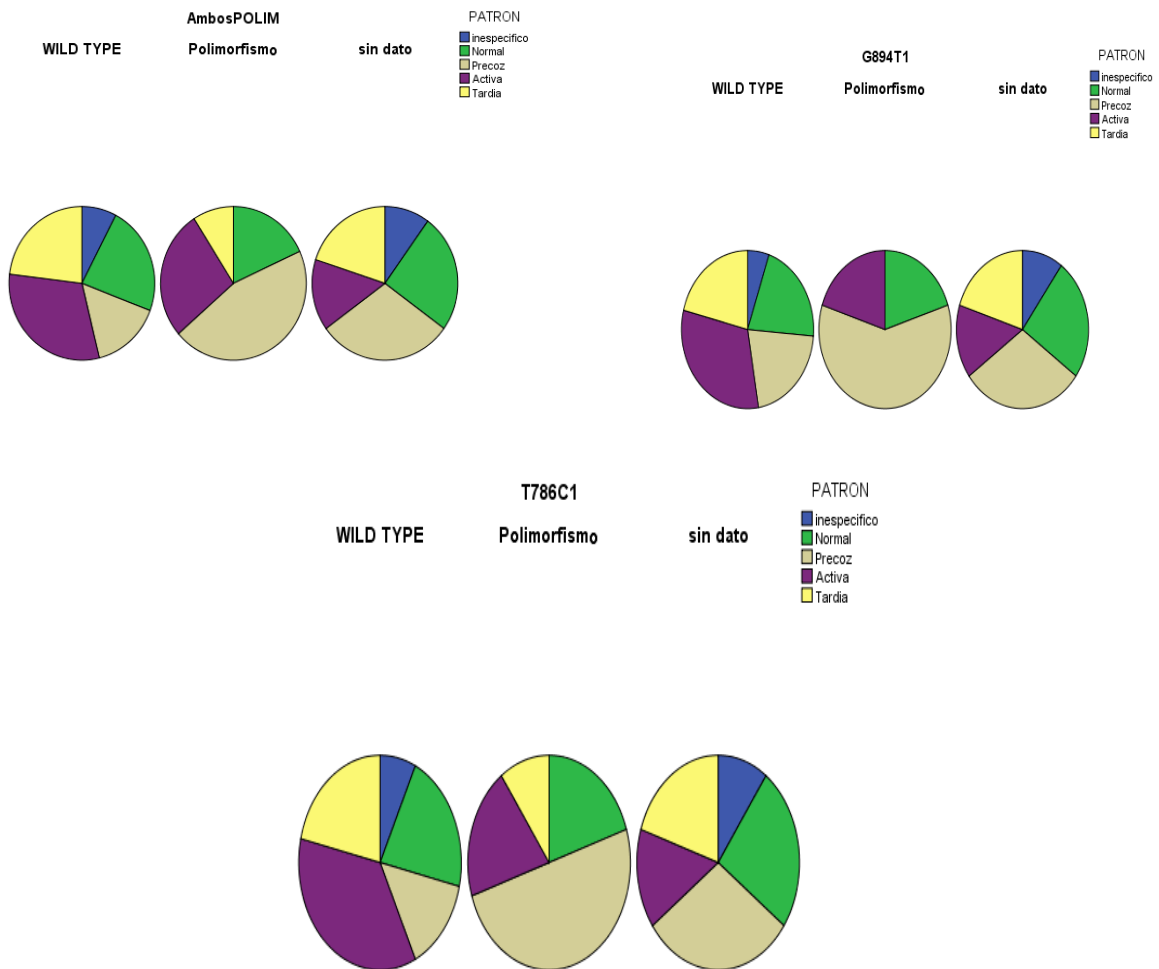
De las 7 (15%) pacientes que no tuvieron afección cutánea, el patrón precoz fue el más frecuente (37.5%). Del 100% de las pacientes con afección cutánea moderada- severa, 40% tuvieron patrón activo y 40% patrón tardío (ver distribuciones específicas en tabla No 2). Seis pacientes no presentaron Raynaud y de estas 37.5% tuvieron patrón normal, 18.8% patrón precoz en, patrón activo en 12.5%, patrón tardío en 12.5%, pacientes con Raynaud tuvieron patrón normal en 41.9%, con Raynaud presente patrón activo en 20%, patrón tardío en 26.7%.

Pacientes con la variante alélica G894T tuvieron patrón normal en 21.1%, patrón precoz en 21.1%, patrón activo en 31.6%, patrón tardío en 21.1%, Pacientes con la variante alélica T786C tuvieron patrón normal en 25%, patrón precoz en 50%, patrón activo en 20% y tardío en 10%, pacientes con ambos polimorfismos

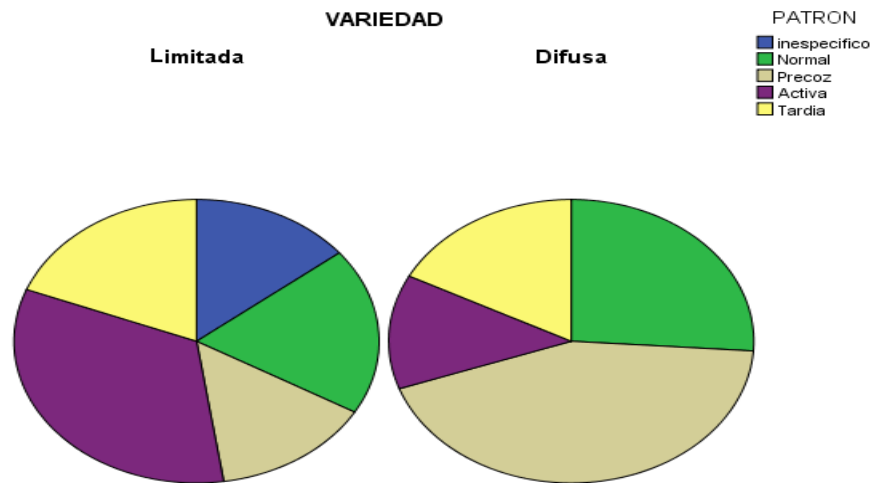
tuvieron patrón normal en 18.2%, patrón precoz en 45.5%, patrón activo en 27.3% y patrón tardío en 9.1%

Tabla No 2

		Normal	Precoz	Activo	Tardío
Raynaud	Ausente	37.5%	18.8%	12.5%	12.5%
	Presente	28.6%	40%	40%	20%
Rodnan	Ausente	25%	37.5%	12.5%	12.5%
	Presente	33%	25%	25%	12.5%



Pacientes con la variedad clínica de esclerodermia limitada presentaron patrón normal en 19%, precoz en 14.3%, activo en 33.3% y tardío en 19%. Pacientes con la variedad clínica difusa tuvieron patrón normal den 27.3%, patrón precoz en 40.9%, patrón activo en 13.6% y tardío en 18.2%.



Pacientes sin afección de tracto gastrointestinal tuvieron patrón precoz en 50%, pacientes con afección de tracto gastrointestinal tuvieron patrón activo en 50%, pacientes sin afección pulmonar tuvieron patrón activo en el 40%, con afección pulmonar tuvieron patrón activo en 40%, pacientes sin afección cardiaca tuvieron patrón precoz en 29.6%, los pacientes con afección cardiaca tuvieron patrón tardío en 50%. Pacientes sin afección renal tuvieron patrón patrón precoz en 31.7%, pacientes con afección renal tuvieron patrón tardío en el 100%.

93.1% tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, 22.7% tuvieron SCL 70 presente, 20.4% tuvieron anticuerpos anti-centrómero. 20.5% anti-Ro, 6.8% anti-La, 9% anti-RNP, anti-cardiolipina en 11.4%.

Pacientes con ANA negativo tuvieron patrón activo en 66.7%, pacientes con ANA positivo tuvieron patrón precoz en 31.7%, con anticuerpos nucleolares negativos patrón precoz y activo en 30.8% cada uno pero con nucleolares positivos patrón precoz en 28.6%, anti-centrómero negativo con patrón precoz

33.3%, patrón activo en 29% y patrón tardío en 19.4%, anti-centrómero positivo con patrón precoz 22%, activo 11.1% y tardío 11.1%, Pacientes con SCL 70 patrón normal en 23.5%, patrón precoz en 26.5%, patrón activo en 23.5%, patrón tardío en 17.6%, pacientes con SCL 70 positivo patrón normal en 20%, patrón precoz en 40%, patrón activo en 20%, patrón tardío en 20%. Pacientes con ANCA negativo tuvieron patrón precoz en 33.3% y patrón tardío en 66.7%, con ANCA positivo patrón normal en 28.6%, patrón precoz en 28.6%, patrón activo en 14.3% y patrón tardío en 28.6%, pacientes sin anticuerpos Ro tuvieron patrón normal en 22.9%, precoz en 31.4%, patrón activo en 25.7%, patrón tardío en 11.4%, con anticuerpos Ro presentes tuvieron patrón precoz en 22.2%, patrón activo en 11.1%, patrón tardío en 44.4%. Pacientes con anticuerpo LA negativo tuvieron patrón normal en 16.7%, patrón precoz en 66.7%, patrón activo en 20%, patrón tardío en 23.3%, con anticuerpo LA positivos tuvieron patrón normal en 33.3%, patrón precoz en 66.7%, no se encontraron pacientes con patrón activo o tardío. Pacientes con RNP negativo tuvieron patrón normal en 18.5%, precoz 37%, patrón activo 14.8%, patrón tardío en 22.2% pacientes con RNP positivo patrón precoz en 25%, patrón activo en 25%, patrón tardío en 50%. (Tabla No 3)

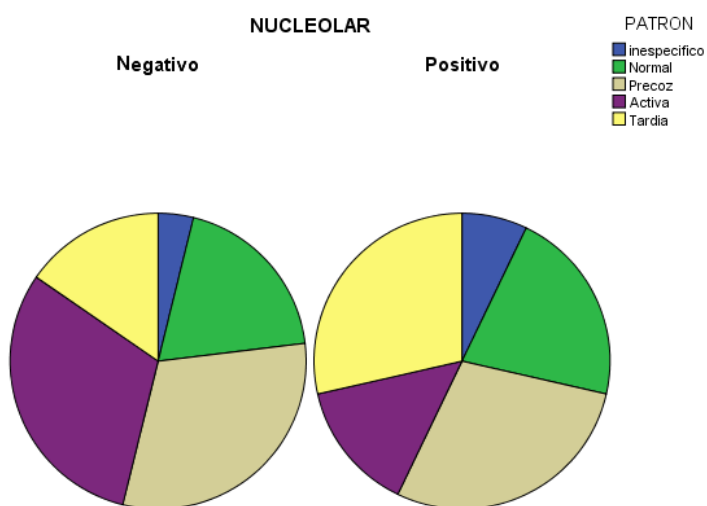


Tabla No 3		NORMAL	PRECOZ	ACTIVO	TARDIO
		% de la fila	% de la fila	% de la fila	% de la fila
ANA	Negativo	33.3%	0.0%	66.7%	0.0%
	Positivo	22.0%	31.7%	19.5%	19.5%
NUCLEOLAR	Negativo	19.2%	30.8%	30.8%	15.4%
	Positivo	21.4%	28.6%	14.3%	28.6%
ACENTROM	Negativo	16.1%	32.3%	29.0%	19.4%
	Positivo	33.3%	22.2%	11.1%	22.2%
SCL70	Negativo	23.5%	26.5%	23.5%	17.6%
	Positivo	20.0%	40.0%	20.0%	20.0%
ACL	Negativo	20.0%	28.6%	28.6%	17.1%
	Positivo	20.0%	40.0%	0.0%	40.0%
ANCA	Positivo	23.5%	29.4%	26.5%	11.8%
	Negativo	0.0%	33.3%	0.0%	66.7%
	Positivo	28.6%	28.6%	14.3%	28.6%
RO	Negativo	22.9%	31.4%	25.7%	11.4%
	Positivo	22.2%	22.2%	11.1%	44.4%
LA	Negativo	16.7%	33.3%	20.0%	23.3%
	Positivo	33.3%	66.7%	0.0%	0.0%
RNP	Negativo	18.5%	37.0%	14.8%	22.2%
	Positivo	0.0%	25.0%	25.0%	50.0%
Factor Reumatoide		9.90	64.94	72.33	245.5

DISCUSION

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune de etiología multifactorial con afección sistémica importante. Se ha establecido el patrón capilaroscópico como factor pronóstico que también permite evaluar la progresión de la enfermedad.

En 2007 Caramaschi asocio el patrón capilaroscópico con el subtipo de ES; encontró que los pacientes con patrón tardío presentan un incremento en el riesgo de tener enfermedad activa, úlceras digitales, afección cutánea, pulmonar y cardíaca en comparación con patrón activo y temprano.

En la población que nosotros estudiamos el patrón precoz fue el más frecuente (29.5%), independiente del tiempo de evolución, en las pacientes con la variedad clínica limitada fue más frecuente el patrón activo comparado con las pacientes con variedad difusa en las que fue más frecuente el patrón precoz (40.9%). Cutolo reporta que pacientes con ES cutánea limitada mostraron con mayor frecuencia un patrón precoz y activo: Por el contrario los pacientes con ES difusa mostraron un patrón tardío. En cuanto al estado general encontramos que en pacientes con afección pulmonar fue más frecuente el patrón activo, sin embargo no fue significativo estadísticamente. Pacientes sin afección cutánea presentaron patrón precoz más frecuente (37.5%) comparado con pacientes con afección cutánea que se distribuyeron por igual en patrón activo y precoz.

Herricl A. en 2010 concluyó que el patrón capilaroscópico tardío es predictor de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales lo cual concuerda con lo que observamos en donde la PSAP en promedio (37.43) fue la más elevada respecto al resto de patrones.

En cuanto o a la ausencia de anticuerpos anti-Scl 70 encontramos diferencia que tiende a ser significativa en pacientes con patrón precoz contrario a lo reportado por Cutolo M, quien encontró que la presencia de los anticuerpos anti-Scl 70 es significativamente menos frecuente en patrón precoz en comparación con patrón activo y tardío,

La asociación de polimorfismos de la sintasa de óxido nítrico, en población general se encontró una prevalencia de polimorfismo G894 T que va del 15.1% a 32.8%, En nuestro estudio encontramos a 5 (11.3%) pacientes con la variante G-894T y 10 (22.7%) con la variante T-786, 4 pacientes tenían ambos polimorfismos.

CONCLUSIÓN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ausiello D, Benos D J, Abboud F, et al Following the Molecular Pathways toward an Understanding of the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50.
- 2 Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC. The complex genetics of scleroderma. *Am J Med* 2002;112:584-586,.
- 3 Mayes MD. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population . *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
- 4 Vera O. Esclerosis sistémica *Med Int Mex* 2006 ;22: 231-245
- 5 Agarwal S, Tan F, Arnett F, et al. Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:17–40
- 6 Herrick AL and Worthington J. Genetic epidemiology Systemic Sclerosis. *Arthritis Research* 2002; 4 (3):165-8
- 7 Romero L.I. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients whit scleroderma. *Vasc Med.* 2000 5:147.
- 8 Jimenez S.A., MD, Chris.T.D. Following the molecular pathways toward an understanding of pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:37-50,
- 9 Cooke JP, Dzau VJ; Nitric oxide Synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease; *Annu REv Med.* 1997; 48: 489-509..
- 10 Cruz . M.P., Cortés M.A. Daño endotelial en l piel de pacientes con esclerodermia. México DF 2010.
- 11 Fleming J N, Schwartz S M. The Pathology of Scleroderma Vascular Disease *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:41–55.
- 12 Mugii N., Hasegwa M., Hamaguchi Y., Tanaka C., Kaji K. Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:696–703.
- 13 Cooke J.P., MD., Dzau V.J., MD Nitric Oxide Synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu.Rev. Med.* 1997. 48: 489-509.

- 14 Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 314–17.
- 15 K TAKAGI, Y KAWAGUCHI, M HARA, T SUGIURA, M HARIGAI, N KAMATANI. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol*. 2003 December; 134(3): 538–544.
- 16 Casas JP, Bautista LE, Humpries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004;109:1359-1365.
- 17 Brenol CV, Chies JA, Brenol JC, Monticielo OA, Franciscatto P, Birriel F, Neves AG, Xavier RM. Endothelial nitric oxide synthase T-786C polymorphism in rheumatoid arthritis: association with extraarticular manifestations. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):201-5
- 18 Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Angotti C, Conforti ML. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis.
- 19 Cotton SA, Herrick AL, Jayson MIV, Freemont AJ. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin. *J Pathol*. 1999;189:273–278.
- 20 Shervin Assassi, Maureen D. Mayes, Terry McNearney, Michael Fischbach, John D. Reveille, Frank C. Arnett, Filemon K. Tan . Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis. *Am J Med*. 2002 May;112(7):540-4.
- 21 Marroni AS, Metzger IF, Souza-Costa DC, Nagassaki S, Sandrim VC, Correa RX, Rios-Santos F, and Tanus-Santos JE. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms. *Nitric Oxide* 2005; 12(3): 177-82.

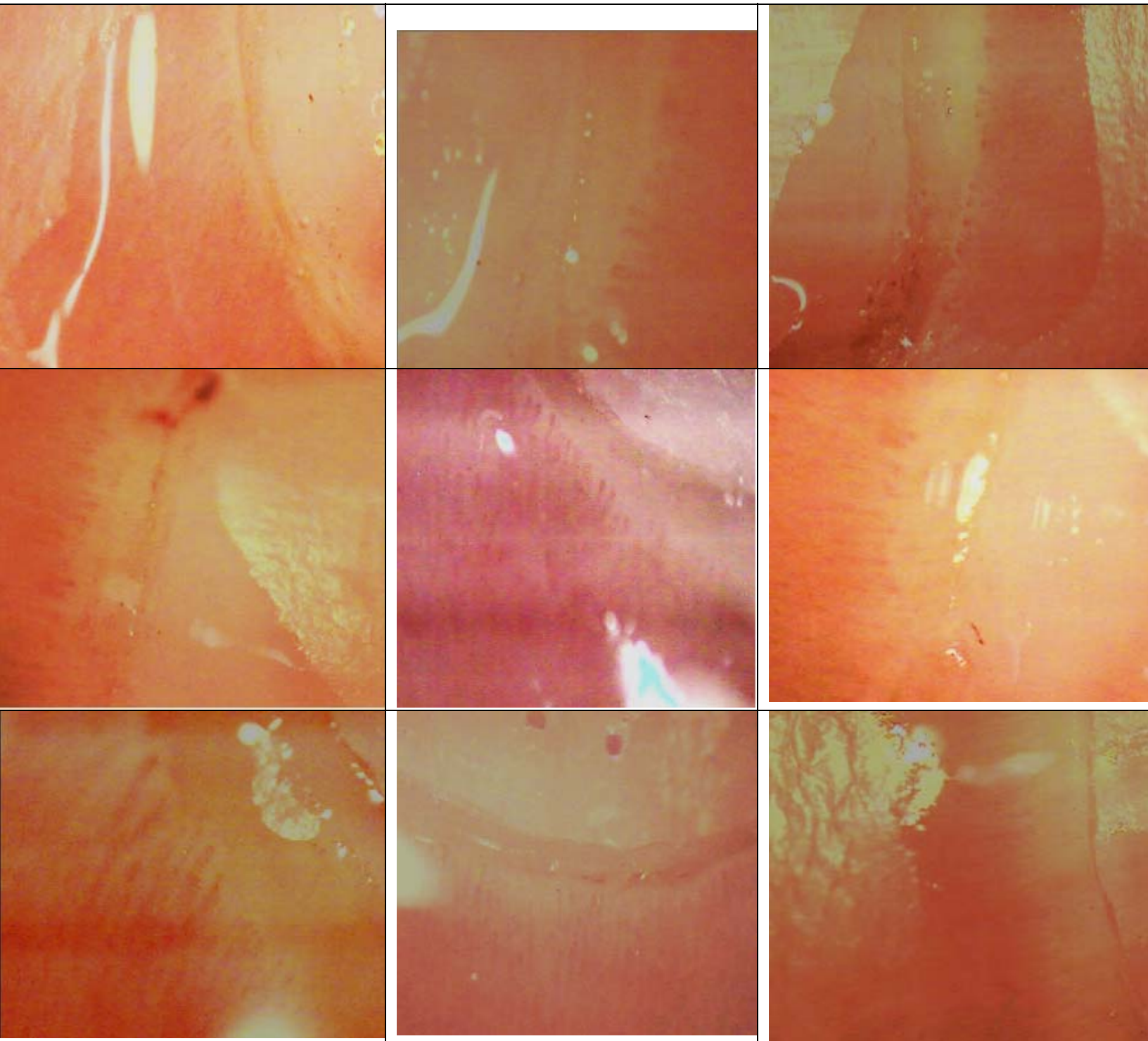
- 22 Rossi GP, Taddei S, Viridis A, et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:938–45.
- 23 Hyndman ME, Parsons HG, Verma S, Bridge PJ, Edworthy S, Jones C, Lonn E, Charbonneau F, and Anderson TJ. The T-786→C Mutation in Endothelial Nitric Oxide Synthase Is Associated With Hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 919 – 922.
- 24 Cutolo.M, Matucci.M. Nailfold capillaroscopy and clasification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 663-665.
- 25 Fleming J N, Schwartz S M. The Pathology of Scleroderma Vascular Disease *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:41–55
- 26 Mulligan-Kehoe M J, Simons M, Vascular Disease in Scleroderma: Angiogenesis and Vascular. Repair *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:73–79.
- 27 Kahaleh B, Vascular Disease in Scleroderma: Mechanisms of Vascular Injury *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:57–71
- 28 Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev pharmacol Toxicol* 1990;30:535-560.
- 29 Fatini C, Mannini L, Sticchi E, Rogai V, Guiducci S, Conforti ML, Cinelli M, Moggi PA, Bolli P, Abbate R, and Matucci CM. Hemorheologic Profile in Systemic Sclerosis. Role of NOS3-786T>C and 894G>T Polymorphisms in Modulating Both the Hemorheologic Parameters and the Susceptibility to the Disease. *Arthritis Rheum* 2006;54 (7): 2263-2270Fatini C,
- 30 Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Angotti C, et al. High Prevalence of Polymorphisms of Angiotensin-converting Enzyme (I/D) and Endothelial Nitric Oxide Synthase (Glu298Asp) in Patients with Systemic Sclerosis *Am J Med* 2002;112:540 –544
- 31 Biondi ML, Marasini B, Leviti S, Turri O, Bernini M, Seminati R, Porreca W and Guagnellini E. Genotyping Method for Point Mutation Detection in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Exon 7 Using Fluorescent Probes. *Clinical Validation in Systemic Sclerosis Patients Clin Chem Lab Med* 2001; 39(3):281–282

- 32 Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, Kawamoto M. et al. NOS2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8;1-10.
- 33 K. M. Lin, T. T. Cheng, and C. J. Chen, Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases, 2009;20:238-247.
- 34 Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma [letter]. *Arthritis Rheum* 2001;44:735-6.
- 35 Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-60.
- 36 Cutolo.M, Sulli. A, Secchi.E, Nailfold capillaroscopy is useful for teh diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvscular heart involvement?.
- 37 Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:821-5.
- 38 Michel Fe´le´tou and Paul M. Vanhoutte Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291: H985–H1002.
- 39 Gutierrez M, Bertolazzi C, Tardella M, Becciolini A, Di Carlo M, Dottori M, et al. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: Pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program. *J Rheumatol* 2012;39:1248-55.
- 40 Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.
- 41 Clements PJ, Roth MD, Elashoff Ret al.:Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1641-7.

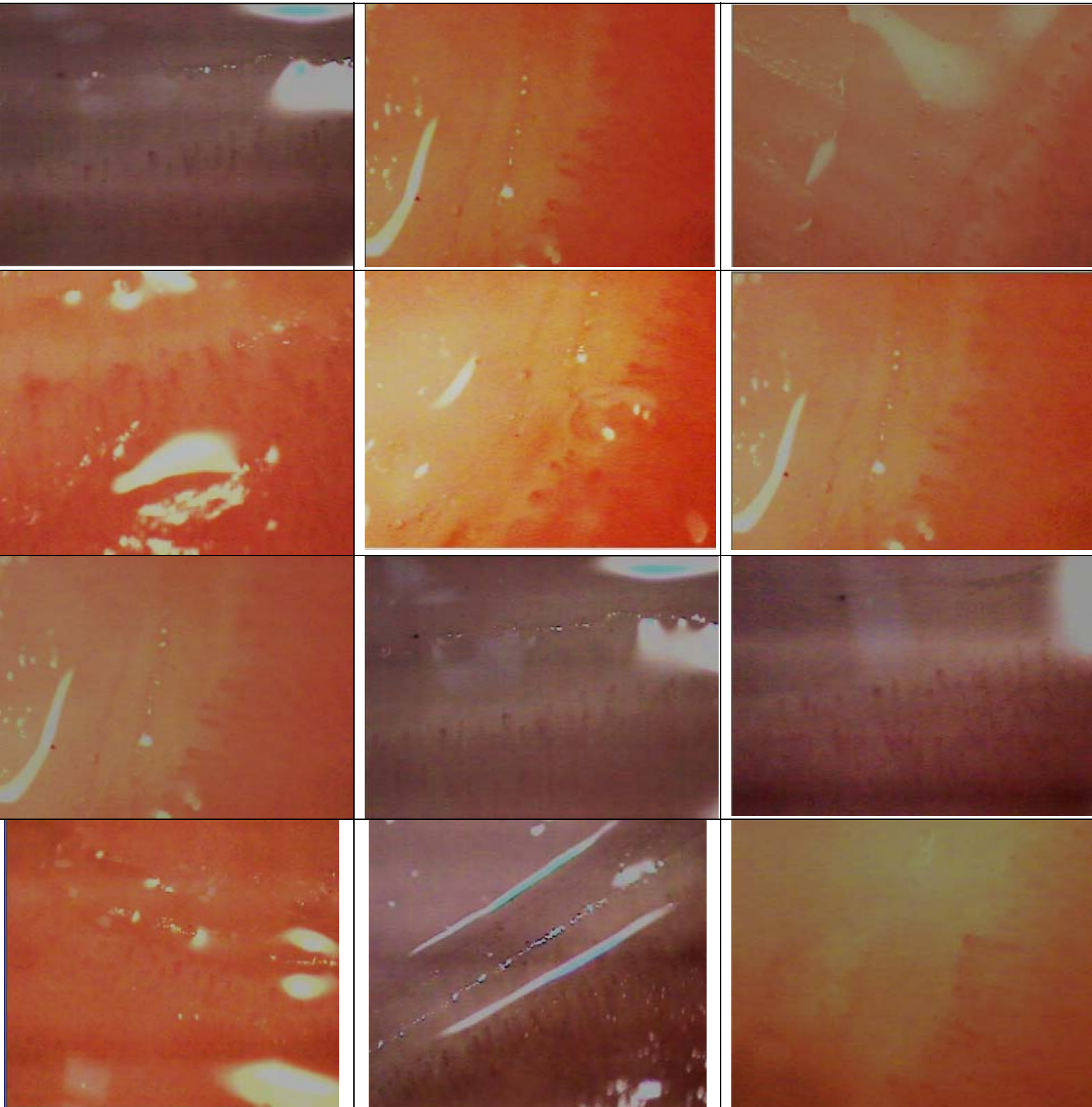
- 42 Masi AT, Medsger TA Jr., Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, LeRoy EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
- 43 . Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999;26(10):2159-67.
- 44 Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Zee B, Steen VD, Brennan P *et al.* Skin thickness score in systemic sclerosis: An assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892–6.
- 45 Masi AT, Medsger TA Jr., Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, LeRoy EC, et al. 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; 23:581-90.
- 46 L. Hassan, Consenso sobre Esclerodermia, 2006. Sociedad Argentina de Dermatología. 2006

ANEXO

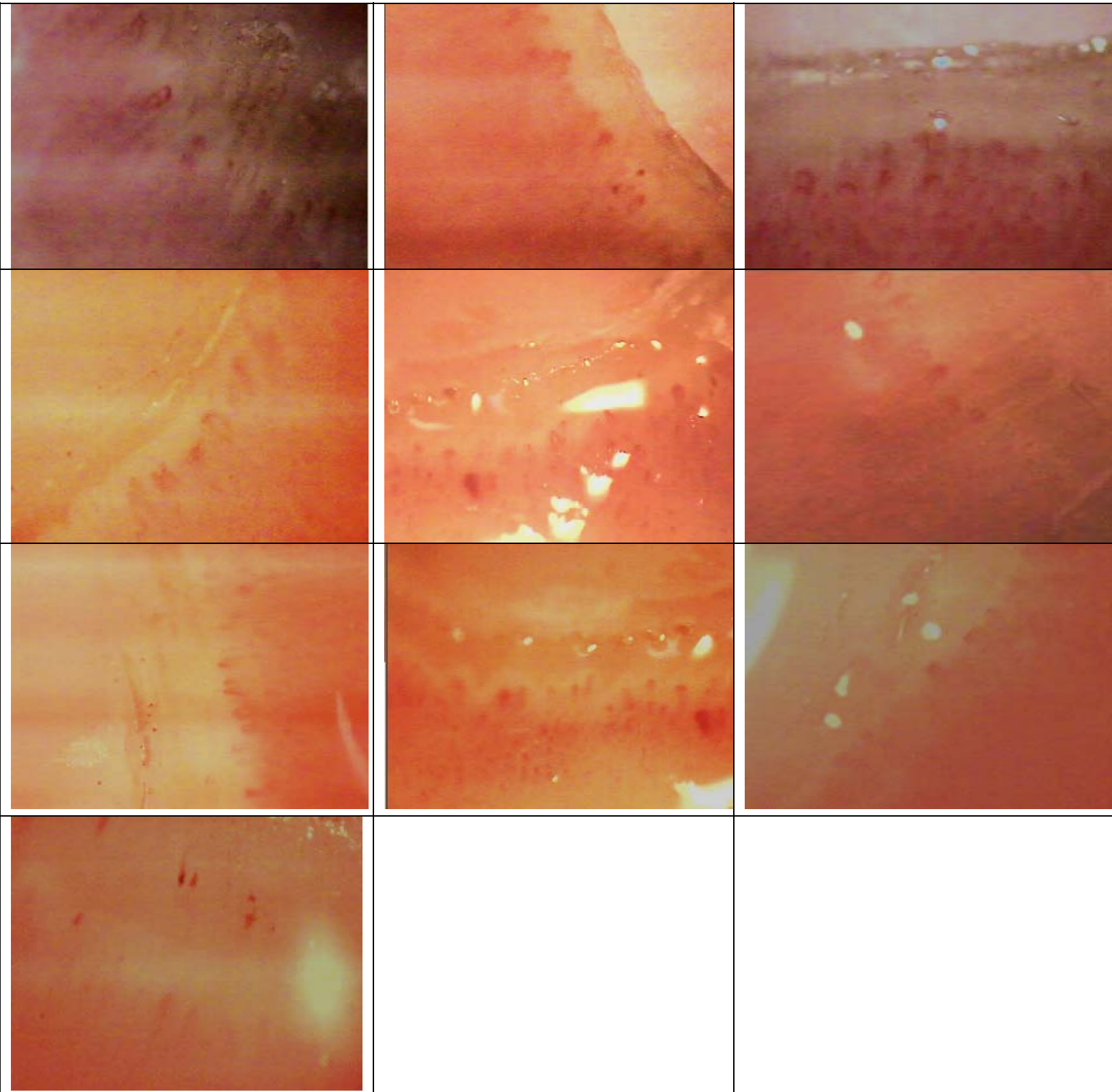
PATRON NORMAL



PATRÓN PRECOZ



PATRON ACTIVO



PATRON TARDÍO

