



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“EXPRESIÓN DE HLA CLASE I-II Y
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN ESCLEROSIS
SISTÉMICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO”**

PRESENTA

DR. FÉLIX EMMANUEL ORDANO LÓPEZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**



**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y
ASESOR DE TESIS**

Ciudad Universitaria, Cd.Mx. Julio 2016



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.

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. Carlos Viveros Contreras

TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA y ASESOR
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

ASESOR
M. en C. María de los Dolores Delgado Ochoa

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

HJM0066/15-R

“No es creyendo sino dudando como se puede llegar a la verdad, que siempre cambia de forma y condición”

Augusto Roa Bastos - Paraguay

DEDICATORIA

A mis padres, Ignacia y Félix

Ejemplos que me impulsan a tratar de ser mejor cada día

A mis hermanas, Karina, Noelia, Géssica

Por su aliento, comprensión y apoyo incondicional

A Cynthia, amor de mi vida

Por compartir juntos este sueño y por regalarme la dicha de ser padre

A mi hijo, que viene en camino,

Inundaste mi vida de felicidad

AGRADECIMIENTOS

A México por recibirme sin distinciones

Al Hospital Juárez de México permitirme crecer como profesional

A mis maestros por sus conocimientos y la paciencia de todos los días

A los pacientes por la confianza depositada

A mis compañeros por el apoyo mutuo para seguir adelante

CONTENIDO

I.	RESUMEN	1
II.	MARCO TEÓRICO.....	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
IV.	JUSTIFICACIÓN	19
V.	OBJETIVOS.	20
VI.	METODOLOGÍA	21
VII.	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	22
VIII.	PROCEDIMIENTOS.....	23
IX.	RESULTADOS.....	24
X.	DISCUSIÓN.....	30
XI.	CONCLUSIÓN.....	32
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

I - RESUMEN

Introducción: La esclerodermia es una enfermedad autoinmune caracterizada por disfunción vascular, alteraciones en la inmunidad y fibrosis cutánea. Puede presentarse como esclerodermia localizada o sistémica y ésta a su vez variamentelimitada o difusa. Principalmente se manifiesta con esclerosis cutánea sin embargo puede afectar otros órganos blanco como esófago y pulmones.

Materiales y métodos: El presente trabajo es un estudio de casos y controles que incluyó 30 pacientes con diagnóstico de esclerodermia y 30 controles sanos en quienes se realizó tipificación genómica HLA clase I-II y se midió el riesgo de esclerodermia asociado para cada alelo, describiéndose además las características clínicas de los pacientes. Se determinó odds ratio para medir el riesgo de esclerodermia para cada uno de los alelos de clase I – II en el grupo de los casos y controles sanos, además se verificó asociación estadística por medio de la prueba de Fisher sin hallarse valores estadísticamente significativos.**Resultados:**La expresión de alelos en el grupo de pacientes con esclerodermia fue similar al grupo control, siendo más frecuente el alelo HLA A*02:01, DRB1*04:01 y DQB1*06:01.En cuanto a las manifestaciones clínicas 80% se clasificó como sistémica limitada, 16.7% sistémica difusa y 3.3% esclerosis sistémica sin esclerodermia. El 60% presentó afectación pulmonar y 76% gastrointestinal. **Conclusión:**No se demostró que exista un alelo que represente un riesgo para desarrollar esclerosis sistémica. Así mismo no existió asociación entre los alelos encontrados en el grupo de pacientes y las manifestaciones clínicas de esclerodermia.

Palabras clave: *esclerodermia, antígeno leucocitario humano, fibrosis, hipertensión arterial pulmonar.*

II - MARCO TEÓRICO

1. Historia:

Hipócrates (460-370 a.C.) pudo ser quien por primera vez haya descrito la esclerodermia en un hombre de Atenas donde escribió “en aquellas personas donde la piel está tirante, reseca y endurecida la enfermedad termina sin sudores”¹. También Galeno (131-210 d.C.) describió a lo que llamó “enfermedad por constricción de los poros” con palidez, frialdad, engrosamiento cutáneo y falta de sudor; sin embargo fue el médico italiano Carlo Curzio, quien en 1753 describió en una mujer joven con endurecimiento y engrosamiento de su piel². En 1818 el dermatólogo francés realiza recopilación de los casos incluyendo a la paciente de Curzio, como el primer caso de enfermedades con engrosamiento cutáneo a lo que denominó “ictiosis cornea” sin embargo fue hasta 1836 cuando en Milán el médico italiano Fantonetti de Pavia quien utilizó por primera vez el término de “esclerodermia” al comunicar una paciente con engrosamiento cutáneo, término que posteriormente sería adoptado por la comunidad médica de la época³. En 1862 Maurice Raynaud describió “asfixia local” en las manos de pacientes con engrosamiento cutáneo, por lo que éste fenómeno vasoespástico lleva su nombre⁴. En 1892 William Osler describe “La esclerodermia es una enfermedad crónica que dura años y los pacientes pueden sucumbir por problemas pulmonares o por nefritis”⁵. Pero fue Matsui en 1924 quien por primera vez reconoció la naturaleza sistémica de ésta entidad al describir compromiso del esófago, pulmón y corazón⁶.

2. Definiciones y clasificación

La esclerodermia es definida como una enfermedad autoinmune que se caracteriza por fibrosis y engrosamiento cutáneo pero que además puede presentar vasculopatía y afección a órganos internos. En cuanto a la clasificación la esclerodermia presenta dos categorías principales la *esclerodermia localizada* y la *esclerodermia sistémica*. En la primera las manifestaciones son únicamente cutáneas sin afección a órganos internos, mientras que en la *esclerodermia sistémica* además de la piel se afecta órganos internos⁷.

La esclerodermia localizada es una variante que en mayor medida afecta a niños aunque rara vez puede iniciar en la edad adulta. Como se mencionó esta variante se limita a la afección cutánea y no suele presentar fenómeno de Raynaud, los anticuerpos específicos Anti Scl70 y Anticentrómeros suelen ser negativos. Se acostumbra referirse con el término de morfea para designar a la esclerodermia localizada en especial cuando se presenta en formas de placas. La esclerodermia localizada puede presentarse en distintas formas clínicas, las más frecuentes son:

-Esclerodermia en placas o Morfea en placa: que se presentan en formas de placas redondeadas de bordes bien delimitadas con área de engrosamiento cutáneo, pueden ser únicos o múltiples.

-Esclerodermia lineal: engrosamiento cutáneo en forma lineal que suele afectar las extremidades.

-Coup de sabre o en corte de sable: se refiere también a una presenta de engrosamiento cutáneo lineal, sin embargo lo característico es la localización en región frontal y parietal de la cabeza y puede cursar con atrofia subcutánea.

-Síndrome de Parry Romberg: corresponde a la afectación de la mitad de la cara cursando con engrosamiento cutáneo y atrofia de tejido subcutáneo en la hemicara afectada que inclusive puede afectar musculo y hueso dando aspecto de asimetría facial con atrofia de la hemicara afectada.

La esclerodermia sistémica además de la afección cutánea puede afectar a órganos internos en distinta proporción y gravedad. Por el grado de afección cutánea la esclerodermia sistémica se subdivide en dos variantes:

-Esclerodermia sistémica localizada: en la cual la afectación cutánea se limita a regiones distales de las extremidades, teniendo como límite los codos y rodillas sin embargo el rostro también se considera como afección distal dentro de ésta variedad. No se afectan zonas proximales de extremidades, tórax, abdomen ni pelvis. Se asocia en menor medida con afección a órganos internos en comparación con variante difusa pero si puede presentarlos. Así mismo se asocia con mayor frecuencia a presencia de anticuerpos anticentrómeros.

-Esclerodermia sistémica difusa: donde la afectación cutánea se encuentra proximal a codos y rodillas, localizándose en tronco, cuello además de rostro y extremidades. Se asocia en mayor medida con la afectación en órganos internos y con anticuerpos anti-scl70.

El término de esclerodermia se utilizó clásicamente para designar a la variedad sistémica sin embargo se debe aclarar que corresponde a término más amplio que engloba ambas variedades. Se podría utilizar esclerodermia sistémica a manera de sinónimo de esclerodermia sistémica progresiva; también podemos referirnos con morfea como sinónimo de esclerodermia localizada; sin embargo lo que no se debe confundir ni utilizar como sinónimos son esclerodermia localizada con esclerodermia limitada que corresponde a distintas formas de presentación⁷.

3. Epidemiología

La incidencia de la esclerodermia varía entre 10 y 20 nuevos casos por millón de habitantes por año mientras que la prevalencia es de 240 por millón de adultos. En México según el estudio de 5 regiones con metodología COPCORD del año de 5 regiones se describe prevalencia de 0.02%. Es una entidad que afecta de manera más frecuente a mujeres con relación mujer varón de 4:1. La edad de

presentación varía entre 30 a 50 años, aunque también puede presentarse en la forma infantil donde predomina la esclerodermia localizada. Presenta además mayor prevalencia en raza negra, donde se describe además mayor agresividad y compromiso en órganos internos⁸.

4. Etiología

La esclerosis sistémica es una enfermedad de etiología desconocida. La teoría con mayor aceptación es aquella en la cual actúan factores desencadenantes en un individuo predispuesto genéticamente, para generar cambios en sistema inmune, proliferación de fibroblastos y alteraciones en los vasos sanguíneos. La participación de factores genéticos está basada por la presencia de esclerodermia en familiares de 1,6% de ocurrencia en familiares versus 0,026% en la población general. En los aborígenes de la tribu “choctaw” de Oklahoma, la prevalencia de la esclerodermia se encuentra aumentada 50 veces. Por estos hechos se llevaron a cabo estudios en búsqueda de asociación de genes con el desarrollo de la enfermedad identificándose genes del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad así como genes no HLA⁹.

4.1 Genética y esclerosis sistémica:

Genes HLA asociados a esclerosis sistémica

El complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) comprende serie de proteínas que se encuentran en las superficies de la mayoría de las células de los mamíferos, son conocidas como antígenos, éstas cumplen función de reconocer lo propio de un organismo y diferenciarla de lo ajeno, activando la respuesta inmune. En los seres humanos el MCH se codifica por más

de 200 genes que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, de los cuales 50% relacionados a la inmunidad. Dentro del MHC se encuentran una zona conocida como antígeno leucocito humano (HLA). HLA se organiza en 3 regiones conocidas como clases I, II, III.

1. La región o Clase I se encuentra en zona distal del cromosoma (telomérica), contiene genes de la clase I genes que comprende HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F y HLA-G.

2. Región del centro (centromérica), o clase II contiene los genes HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, también implicados en el sistema inmunológico.

3. Región III o clase III está ubicada entre las anteriores, contiene genes que codifican proteínas que desempeñan papel en las respuestas inmune e inflamación como genes del factor de necrosis tumoral (tumoral necrosis factor, TNF) y los genes del complemento.

Los genes del sistema HLA que se asocian con el desarrollo de esclerodermia son en mayor medida los del Clase II como HLA DRB1 11:04, DQA1 05:01, DQB1 03:01 así también algunos alelos de clase I HLA A*23, HLA B*18. Es importante mencionar que estos genes no son los mismos hallados en diferentes poblaciones lo cual supone depende de la ascendencia y la étnica racial¹⁰.

Así vemos que en población de Sudáfrica, se encuentran incrementados HLA clase II DRB1*03:01, DRB1*11:04, los cuales son observados principalmente en esclerosis sistémica cutánea limitada, mientras, HLA DQB1*03:01/4, DPB1*13:01, DRB1*11:01, DQB1*06:03/14 and DRB1*15 están asociados a la variedad difusa. Entre estos los genes DPB1*13:01 and DRB1*15 se asocian a fibrosis pulmonar y presencia de anticuerpo topoisomerasa I.

En población caucásica HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11, HLA-A*30, HLA-A*32, HLA-B*62 y HLA-DRB1*07 se asocia al desarrollo de la esclerosis sistémica. Específicamente HLA-DRB1*11 está asociado a lesiones cutáneas severas, mientras que HLA-Cw*14 y HLA-DQB1*06 se asocia a lesiones leves. En esta población, HLA-B*62 y HLA-Cw*06:02 se asocia a fibrosis pulmonar y así mismo HLA-B*13 y HLA-B*65 se asocia con hipertensión pulmonar. Las mujeres caucásicas presenta incremento de DRB1*11 hallados en ambas formas cutáneas limitadas (DRB1*11:01) y difusas (DRB1*11:04).

Población coreana, el alelo HLA-DRB1*15 se encuentra en pacientes con esclerosis sistémica así como en aquellos que presentan niveles elevados de anticuerpos anti topoisomerasa I y DRB1*04 está asociado con la presencia de calcinosis subcutánea en esta población.

En mujeres francesas, HLA-DRB1 se encuentra con mayor frecuencia solamente en aquellos pacientes con esclerosis sistémica limitada y no así en aquellos pacientes con esclerosis sistémica difusa y en controles sanos.

En pacientes españoles, HLA DRB1*11 se asocia con riesgo al desarrollo de esclerosis sistémica, el alelo DRB1*11:04 con Anticuerpo anti topoisomerasa I elevada mientras que los alelos HLA DRB1*01 y HLA DQB1*05 con anticuerpo anticentrómero elevado. Por otro lado la presencia del alelo HLA DRB1*07:01 muestra un efecto protector ante el desarrollo de esta enfermedad¹⁰.

Genes No HLA relacionados con esclerosis sistémica.

Se describieron serie de polimorfismo relacionados con el desarrollo de esclerosis sistémicas entre las cuales las principales fueron: CTGF, STAT4, IRF5, BANK1, FAM167A, TBX21, TNFSF4, HGF, C8orf13-BLK, KCNA5, PTPN22, NLRP1, CD226 y CD247.

Polimorfismos como rs11642873 en gen IRF8 gene y rs12540874 en gen GRB10 exhiben asociación con la variedad cutánea limitada de esclerosis sistémica, mientras rs11047102 en el gen SOX5 se relaciona con positividad de anticuerpo anti centrómero en pacientes con esclerodermia¹¹.

4.2 Factores ambientales

Sobre ésta predisposición genética podría actuar un factor desencadenante ambiental externo o interno, el cual desencadena reacciones inmunológicas que de perpetuarse pudiese iniciar la enfermedad con la posterioraparición de rasgos clínicos característicos de la enfermedad. Entre éstos factores desencadenantes se mencionan como posibles causas factores infecciosos, hormonales, químicos e inclusive neoplásicos.

-Desencadenantes infecciosos: Un probable agente infeccioso podría desencadenar mecanismos fisiopatológicos de esclerosis sistémica por mimetismo molecular, esto se basa en ejemplos como la similitud entre la secuencia de aminoácidos de anticuerpos como anti topoisomerasa y antígenos de ciertos retrovirus. Otro mecanismo que podría explicar el desencadenante infeccioso se demuestra por la presencia de citomegalovirus como infección latente en pared del endotelio en la mayoría de los pacientes con esclerodermia.

-Desencadenante hormonal: El estradiol aumenta los efectos profibróticos de varios mediadores inflamatorios entre ellos, interferón gamma, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Ésta observación además explicaría la alta prevalencia de esclerosis sistémica en mujeres en comparación con los hombres que varía de 4:1 a 6:1.

-Desencadenantes químicos: Entre los cuales se ha relacionado sílice, vinilo, triptófano y químicos usados en quimioterapia como taxano. Éstos agentes fueron identificados principalmente en relación con exposición laboral.

-Neoplasia como factor desencadenante: Joseph y colaboradores identificaron alteraciones en el gen RNA polimerasa III polipéptido A (POL3RA) en pacientes con esclerosis sistémica y cáncer en tejido tumoral pero no identificaron en tejido sano de los mismo pacientes, además identificaron linfocitos T reactivos contra células del tejido tumoral identificados con mutación POL3RA¹²¹³¹⁴.

5. Patogenia

Aunque no existe una teoría única para explicar la etiopatogenia de la enfermedad, se sabe que los procesos más importantes que originan el daño de los diversos órganos constituyen: vasculopatía, alteraciones de sistema inmune y fibrosis.

-Vasculopatía: puede afectar vasos medianos y pequeños así como compromiso microvascular con obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas. Las anomalías vasculares son las alteraciones más precoces que preceden las demás manifestaciones de la esclerosis sistémica. Los cambios vasculares se dan tanto en la función vascular como de su estructura, no lesiones de vasculitis. Estos signos precoces de disfunción vascular incluyen daño en el tono vascular y

alteraciones de la permeabilidad. Se sospecha que el daño a las células endoteliales constituye el evento inicial que desencadena la vasculopatía. Ésta a su vez podría darse por injuria citotóxica por linfocitos T, anticuerpos anticélulas endoteliales, injuria por efecto isquemia reperusión con la formación de especies reactivas de oxígeno. En sujetos normales estos daños desencadenan mecanismos de reparación tisular vía angiogénesis pero en los pacientes con esclerodermia existe déficit en el reclutamiento de las células precursoras el cual genera defectos en los mecanismos de angiogénesis. Así mismo se cree que las células endoteliales podrían sufrir transformación a células mesenquimales por efecto de factores de crecimientos y citocinas entre los cuales el principal implicado constituye en factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) con la consiguiente producción de matriz extracelular responsable de la proliferación de la íntima con estenosis progresiva de la luz, fibrosis y disfunción vascular. Además se produce activación y agregación plaquetaria con formación de trombos e isquemias. Estos cambios vasculares parecen ser los eventos iniciales que posterior a la activación del sistema inmune, perpetúan el estado de inflamación y llevan a fibrosis y cambios irreversibles en los distintos tejidos y órganos afectados¹⁵.

-Alteraciones del sistema inmune: La activación de sistema inmune es mediada por linfocitos T y B, con producción de autoanticuerpos, algunos específicos para la enfermedad, y liberación de citocinas y factores de crecimiento. Tanto el sistema inmune innato como el adaptativo parece jugar papel importante en desarrollo de cambios característicos de esclerosis sistémica, esto se deduce a partir de las biopsias de tejidos lesionados donde se evidencia infiltrado de células

inflamatorias entre las que encontramos a linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y monocitos así como niveles aumentados de estas series celulares en la sangre de pacientes.

En el *sistema inmune innato* se ha encontrado relación entre los receptores tipo toll (toll like receptors, TLR) con el desarrollo de la esclerosis sistémica. Entre los TLR se destacan la presencia de TLR 2 y TLR 4, el primero de ellos se encuentra en la superficie de las células dendríticas y al unirse el ligando a este receptor produce activación celular con la producción de IL6. Así mismo el receptor TLR 4 al unirse a su ligando sinergia la producción del factor transformador del crecimiento beta (TGF b) con la consiguiente actividad de fibroblasto con producción de matriz extracelular.

Evidencias de activación del *sistema inmune adaptativo* se sustenta sobre hallazgos en biopsias en distintos tejidos dañados como piel, pulmón, riñón y se produce en estadios previos a la fibrosis por lo cual se cree ser el precursor de ésta. El principal tipo celular en este infiltrado constituyen los linfocitos T CD3 y CD4 los cuales, una vez activados, secretan citocinas que aumentaran la migración y activación celular al sitio de inflamación, como la IL4, IL5 y la IL13, estas interleucinas son las específicas de la respuesta linfocitos TH2. Por lo tanto esta activación diferenciada genera un desbalance entre la respuesta TH1/TH2 a favor de ésta última lo cual, estimula la producción de TGF gamma responsable de la activación del fibroblasto y de generar transformación de la célula endotelial dañada a miofibroblasto con la consiguiente producción de matriz extracelular y fibrosis. Así mismo se reporta disminución de actividad de linfocitos TH1 responsable de producir interferón gamma, que se considera citocinas antifibrotica.

Además de linfocitos los monocitos, implicados en la reparación tisular, secretan grandes cantidades de citocinas con actividad proinflamatorio y profibroblástica entre las cuales podemos encontrar factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1, factor transformador de crecimiento y factor de crecimiento derivados de las plaquetas. Los monocitos además aumentan su producción de colagenasas las cuales actúan en el remodelamiento de la matriz extracelular. A su vez los macrófagos en respuesta a las IL 4 también secretan mediadores profibróticos. Todos estos cambios mencionados llevan a cabo una compleja serie de eventos que finalmente progresarán a fibrosis en tejido dañado que reemplazará tejido sano por tejido fibroso estadio en el cual el daño será irreversible¹⁶.

-Fibrosis: Se da como resultado de producción descontrolada de los componentes de la matriz extracelular generando reemplazo progresivo del tejido normal por tejido fibroso pobre en células con aumento de la matriz extracelular rico en colágena. Este cambio se inicia por mecanismos de inmunidadhumoral y celular que tiene por resultado final la activación de los fibroblastos, responsable de producir matriz extracelular y generar fibrosis. Así dependiendo al tejido que afecte será responsable de las manifestaciones clínicas como fibrosis en pulmones y cutánea, trastornos en la motilidad esófagágica, entre otros¹⁷¹⁸.

6. Manifestaciones clínicas:

-Afectación cutánea: es la característica más frecuente en la esclerosis sistémica. Genera endurecimiento y engrosamiento debido al acumulo de matriz extracelular rica en colágeno. Se afectan de manera precoz dedos, manos y rostro donde predomina eritema y edema que precede la induración cutánea. A nivel de las

manos suelen presentarse 3 fases edematosa, fibrosa, cicatrizal. Si bien esta evolución es la más típica, también puede estar presente variadas formas de afección cutánea entre las cuales destacamos prurito en etapa precoz, lesiones de hipo e hiperpigmentadas (en sal y pimienta) pérdida de vellos, esclerodactilia úlceras digitales, telangiectasias y calcinosis. Mencionamos anteriormente que de acuerdo a la extensión de la afección cutánea se clasifican en variedad cutánea limitada y la variedad cutánea difusa. La severidad de la afección cutánea se puede valorar por el score de Rodnam en la cual se evalúan 17 regiones que comprenden dedos, dorso de manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorso de pies que son bilaterales y rostro, tórax y abdomen; en cada zona se valora la severidad subjetiva asignándole un puntaje que va de normal 0, leve 1, moderada 2, severo de 3 y se realiza la sumatoria, con un total probable de 51 puntos. Cuanto mayor el puntaje más severa la afección cutánea y mayor el riesgo de desarrollo de compromiso cardiovascular y asociación con anti topoisomerasa I¹⁹.

-Fenómeno de Raynaud: Vasoconstricción arterial como respuesta exagerada de la circulación arterial digital, se desencadena por el frío y estrés emocional. Presenta 3 fases: la primera la palidez donde la vasoconstricción es intensa puede estar acompañada de dolor, luego aparece la cianosis por desoxigenación sostenida y finalmente la fase eritematosa por retorno de la sangre. No corresponde a una manifestación exclusiva de la esclerodermia, pudiendo presentarse en otras enfermedades autoinmunes e inclusive de manera aislada sin otra enfermedad causal, cuando se conoce como primaria. Presente en 3-15% de la población general y predomina en mujeres con una relación mujer varón 4:1.

Suele iniciarse antes de las demás manifestaciones clínicas de la esclerodermia y la edad promedio de aparición es antes de los 20 años. En la esclerodermia se da con mayor frecuencia por regulación vasomotora anormal y en etapas avanzadas por alteración en la estructura los vasos y engrosamiento del endotelio con disminución progresiva de la luz vascular. El tratamiento específico incluye control de la vasoreactividad y prevención de eventos microtrombóticos²⁰²¹.

-Compromiso cardiovascular: Presente entre 10 al 50% donde disnea y dolor torácico suelen ser las formas más frecuentes. Ocurre tanto en la variedad limitada o difusa, en ambas pueden cursar de manera asintomática e ir evolucionando hasta formas más graves hasta una franca falla cardiaca. A nivel estructural puede afectar 3 capas, las manifestaciones pericárdicas se deben adhesión e inflamación crónica por fibrosis. Las manifestaciones miocárdicas no se debe afectación de coronarias sino a necrosis fibrinoide de capa intramural de las arterias y arteriolas que reducen el flujo sanguíneo. Los cambios en el electrocardiograma como arritmias se dan por fibrosis miocárdica. Es determinante descartar afección cardiovascular debido a que cuando se presente constituye un elemento que empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad²²²³²⁴.

-Compromiso pulmonar: principal causa de muerte en esclerodermia donde constituye hasta 60%. Pueden variar desde formas asintomáticas y progresar lentamente hasta falla respiratoria o limitación severa de calidad de vida. Existen dos formas principales, enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial es la manifestación pulmonar más común de presentación en la variedad difusa, de hasta 80% y 20% en la variedad

limitada. Se asocia al anticuerpo anti Scl 70 conocido también como topoisomerasa I y se caracteriza por generar fibrosis del parénquima con engrosamiento reticular intersticial con predominio en bases. Puede presentar un patrón de neumopatía intersticial no específica (NINE) y usual (NIU). Se correlaciona con severidad de fibrosis en la tomografía computada de alta resolución (TACAR) y con pruebas de función respiratoria alteradas como espirometría con patrón restrictivo y disminución la capacidad vital forzada (CVF). Una disminución de 10% CVF indica actividad, peor pronóstico y mayor mortalidad. En cuanto a la hipertensión arterial pulmonar tiene una prevalencia entre 30-50%, aparece 10 años posteriores al inicio de la enfermedad. Se asocia a variedad sistémica limitada y con anticuerpo anticentrómero. Una tasa difusión de Monóxido de carbono leve sin patrón de restricción y obstrucción sugiere HAP. A pesar de su frecuencia en la variedad limitada no es excluyente y se puede asociar con enfermedad pulmonar intersticial lo cual empeora aún más el pronóstico con una sobrevida es de 1-3 años²⁵²⁶.

-Afección Gastrointestinal: Cerca de 90% de los pacientes presentan algún grado de afectación gastrointestinal, aunque sólo la mitad presentará síntomas. Puede presentarse tanto en la variedad limitada o difusa, donde el compromiso gastrointestinal, se puede dar a cualquier nivel, siendo más frecuente el esófago donde genera hipomotilidad esofágica e incompetencia del esfínter esofágico inferior, por lo cual la principal manifestación clínica corresponderá a molestias de enfermedad por reflujo gastroesofágico y subsecuentemente esofagitis hasta metaplasia intestinal y esófago de Barret. Además como consecuencia de

dismotilidad esofágica también se puede producir neumonitis o neumonía por microaspiraciones. En el estómago pueden generar gastroparesia, gastritis o úlceras gástricas, distensión abdominal, diarrea, constipación, síndrome de malabsorción, dismotilidad intestinal, pseudoobstrucción²⁷.

-Afección renal: si bien no suele ser una manifestación frecuente, suele presentarse como crisis renal severa y aguda que puede poner en riesgo la vida del paciente. Se produce en aproximadamente 10-15% de los pacientes, más frecuentemente en la variedad difusa de la enfermedad y en estadios tempranos de la enfermedad. Se caracteriza por la presencia de inicio agudo de oliguria o falla renal aguda, proteinuria, sedimento, además puede presentar hipertensión arterial maligna y acompañarse de hemólisis y trombocitopenia. La sospecha de la crisis renal en esclerodermia podría estar acompañada de otros síntomas como hipertensión maligna o vasculopatía, edema pulmonar, cefalea, visión borrosa encefalopatía hipertensiva que podría complicarse con compromiso neurológico hasta presentar convulsiones²⁸²⁹.

-Compromiso musculoesquelética: comprende afección articular 30-40% más frecuente en la variedad difusa (40%), se manifiesta por artralgias en pequeñas y grandes articulaciones, acompañada o no de rigidez matinal. Puede coincidir con el inicio de la enfermedad en 12-60% de los casos o durante evolución posterior 70%. Además podemos mencionar la presencia de calcificaciones de tejido celular subcutáneo conocida como calcinosis que afecta a zonas periarticulares, peritendinosas extensoras o de roce y rebordes óseos³⁰³¹³².

7. Diagnóstico

Existen varios criterios de clasificación desarrollado a lo largo de la historia sin embargo los más difundidos y utilizados son dos, el primero utilizado por mucho tiempo en la cual se basan la mayoría de los reports, desarrollados por la antigua asociación de reumatología americana (ARA) en 1980, actualmente colegio Americano de reumatología (ACR), que constaba de un criterio mayor esclerosis proximal o engrosamiento de los dedos con extensión proximal a MCF y dos de los siguientes tres: esclerodactilia, úlceras digitales o pérdida de sustancia en falanges distal y/o fibrosis pulmonar. Estos criterios presentaban sensibilidad de 75% y especificidad de 73% y el principal defecto que dejaba de lado una gran parte de pacientes en estadios precoces. Por lo cual en el año de 2013 se confeccionan los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR con sensibilidad y especificidad mayor de 90% que buscaba salvar esta desventaja del criterio previo y además incluían criterios serológicos que se resumen en la table n°5³³.

Tabla N° 1: Criterios de clasificación de esclerosis sistémica ACR/EULAR 2013³³.

CRITERIOS ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA 2013		
Ítem	Sub-ítem(s)	Peso/ puntuación
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta)	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en la punta de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasia	-	2
Capilares del lecho ungueal anormales	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (puntuación máxima es 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (anticentrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerasa III) (puntuación máxima es 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)	
	Anti-RNA polimerasa III	

Son necesarios 9 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica, teniendo en cuenta que el criterio de engrosamiento cutáneo (primer ítem) es considerado como criterio de suficiencia para hacer el diagnóstico sin necesidad de otros criterios adicionales.

Una vez reunido el puntaje para clasificar como esclerodermia se deberán detallar la variedad, la afección a órganos internos, se recomienda así mismo solicitar anticuerpos específicos los cuales tendrán valor pronóstico, así mismo se recomienda aplicar escalas de actividad como la escala de Rodnam para mejor seguimiento³³.

III - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los alelos HLA clase I-II que se expresan en pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Juárez de México?

IV - Justificación del trabajo:

En la literatura médica existe evidencia de presencia de determinados genes y específicamente genes del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) con el desarrollo de enfermedades autoinmunes en este caso con la esclerodermia; así mismo también se han descritos asociaciones entre genes del complejo HLA y el desarrollo de manifestaciones clínicas específicas o compromiso orgánico en la esclerosis sistémica. De determinarse asociaciones fuertes de estos genes con las manifestaciones clínicas podrían ser utilizados como factor pronóstico y para la elección del tratamiento en estadios precoces de la enfermedad. Sin embargo la información disponible se basa, en su gran mayoría, en población caucásica anglosajona, existiendo escasos datos en población mestiza, por lo que el presente trabajo aporta información referente a asociación entre esclerodermia y genes del complejo HLA en esta población.

V- Objetivo general:

Determinar la expresión de los HLA clase I-II y las manifestaciones clínicas en esclerosis sistémica en pacientes del Hospital Juárez México.

V - Objetivos específicos:

- Describir las manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica.
- Identificar la expresión de los HLA clase I-II del grupo de estudio.
- Tipificar la expresión de los HLA clase I-II del grupo control (base de datos de donador vivo relacionado del protocolo de trasplante renal)

VI - Metodología:

1. Diseño de investigación:

Cualitativa

2. Tipo de investigación:

Estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal, comparativo de casos y controles.

3. Definición de población:

a). Criterios de inclusión:

- Se incluyeron a pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes que acudieron a consulta externa de reumatología en Hospital Juárez de México.
- Se incluyeron a pacientes con diagnósticos de esclerosis sistémica por criterios de clasificación ACR/EULAR 2013³³ o ARA 1980 en quienes se realizó estudio genético de HLA.

b). Criterios de exclusión:

- Se excluyeron pacientes menores de 18 años.
- Se excluyeron pacientes de la consulta de reumatología con diagnóstico distinto a esclerosis sistémica.
- Se excluyeron pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica con superposiciones con otras enfermedades autoinmunes o enfermedad mixta del tejido conectivo.

VII -Definición de variables

Tabla N° 2: Variables empleadas en el presente estudio.

VARIABLE	TIPO	Unidad de Medida	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Diagnóstico de Esclerosis sistémica (ES)	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de esclerosis sistémica	Con criterios ARA 1980 o ACR/EULAR 2013 de esclerosis sistémica	SI
		Ausencia de esclerosis sistémica	Sin criterios ARA 1980 o ACR/EULAR 2013 de esclerosis sistémica	NO
Clasificación de esclerosis sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	Variedad cutánea limitada de esclerosis sistémica	Afección cutánea distal a codos y rodillas corroborado por médico	Presente No presente
		Variedad cutánea difusa de esclerosis sistémica	Afección cutánea distal y proximal a codos y rodillas corroborado por médico.	Presente No presente
		Piel	Corroborado por médico en exploración física	Presente
				No presente
Pulmón	Corroborado por método de imagen (Radiografía simple, tomografía, RMN)	Presente		
		No presente		
Manifestación clínica por órganos	Cualitativa nominal	Gastrointestinal	Corroborado por estudio de manometría esofágica	Presente No presente
		Riñón	Corroborado por laboratorio y/o imagen	Presente
				No presente
		Antígeno leucocitario humano clase I y II (HLA)	Cualitativa nominal.	HLA clase I (A* y B*)
HLA clase II (DRB1* Y DQB1*)	No presente			

VIII -Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Para el reclutamiento de los pacientes se revisaron hojas diarias de la consulta externa del servicio de reumatología desde enero de 2014 hasta enero de 2016 de donde extrajeron los números de expedientes de pacientes con diagnósticos consignados como esclerodermia, esclerosis sistémica variedad limitada y variedad difusa y esclerosis sistémica sin esclerodermia. Posteriormente se realizó la solicitud de los expedientes clínicos en el departamento de archivo del HJM y se revisaron dichos expedientes de los cuales se extrajeron datos como edad, sexo, diagnóstico, manifestaciones clínicas y anticuerpos; así mismo se recabó número telefónico y vía telefónica se solicitó a pacientes acudir a laboratorio de investigación para tipificación de HLA en aquellos que presentaban datos completos, cabe mencionar que en gran mayoría de éstos pacientes ya contaban con tipificación de HLA. Posteriormente se recabó reporte de tipificación de HLA en libro de reportes en departamento de histocompatibilidad del laboratorio de investigación del Hospital Juárez de México.

Una vez recabados datos demográficos y clínicos del expediente clínico y tipificación de HLA de laboratorio de investigación se realizó cruce de datos donde se excluyeron 2 pacientes por datos incompletos de HLA y 5 pacientes por datos clínicos incompletos en expediente incluyendo finalmente con 30 pacientes. Además se incluyeron 30 controles sanos en quienes se determinó previamente tipificación de HLA como protocolo de estudio de histocompatibilidad para trasplante renal.

Una vez obtenidos los datos completos de pacientes y controles sanos, éstos datos fueron ordenados en planillas de microfot Excel 2010 y posteriormente se analizaron determinando Odds ratio y el análisis inferencial por prueba Fisher utilizando programa MedCalc versión 16.4.3 (2016)³⁴³⁵ para cada uno de los alelos en los grupos de pacientes y controles obteniéndose los resultados expuestos a continuación³⁶³⁷³⁸.

IX - RESULTADOS

Se incluyeron en el trabajo final 30 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y 30 controles sanos. En el grupo de casos del total de 30 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica 28 fueron del sexo femenino, equivalente al 93.3%, las edades de los pacientes variaron entre 18 a 72 años, con promedio de 47.3 años con [D.E.] \pm 12.9.

En los 30 pacientes se determinó la expresión de genes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA clase I y II así como en los 30 controles sanos. Así también se determinó Odds ratio para medir el riesgo de desarrollar esclerodermia para cada uno de los alelos de clase I – II en el grupo de los casos y en los controles sanos y además se verificó asociación estadística por medio de la prueba exacta de Fisher sin hallarse valores estadísticamente significativos para la mayoría éstos alelos. Los resultados se detallan en las siguientes tablas:

Tabla N° 3: Genotificación de alelos HLA A

ALELOS CLASE I	PACIENTES n=30	FRECUENCIA RELATIVA	CONTROL n=30	FRECUENCIA RELATIVA	OR (CI)	p<0.05
A*01:01	4	0,0667	3	0,0500	1,3571 (0,2904-6,3415)	0,6978
A*01:07	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922
A*02:01	16	0,2667	17	0,2833	0,9198 (0,4126-2,0505)	0,8380
A*02:03	0	0,0000	4	0,0667	0,1038 (0,0055-1,9711)	0,1315
A*02:34	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*02:50	2	0,0333	1	0,0167	2,0345 (0,1795-23,0564)	0,5664
A*03:01	6	0,1000	5	0,0833	1,2222 (0,3520-4,2439)	0,7520
A*03:02	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
A*03:09	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922
A*11:01	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*11:04	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
A*23:01	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*23:14	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*24:02	4	0,0667	3	0,0500	1,3571 (0,2904-6,3415)	0,6978
A*24:07	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
A*24:51	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
A*25:01	3	0,0500	1	0,0167	3,1053 (0,3137-30,7349)	0,3326

A*26:01	3	0,0500	1	0,0167	3,1053 (0,3137-30,7349)	0,3326
A*27:03	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
A*29:01	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922
A*30:01	2	0,0333	3	0,0500	0,6552 (0,1055-4,0687)	0,6499
A*31:01	3	0,0500	3	0,0500	1,0000(0,1936-5,1650)	1,0000
A*31:03	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
A*32:01	4	0,0667	0	0,0000	9,6372 (0,5073-183,0645)	0,1315
A*33:01	4	0,0667	0	0,0000	9,6372 (0,5073-183,0645)	0,1315
A*36:01	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*66:02	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
A*68:01	1	0,0167	1	0,0167	1,00 (0,0611-16,3667)	1,0000
A*68:05	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
A*74:06	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922

OR= ODDS RATIO; CI =INTERVALO DE CONFIANZA

Tabla N° 4: Genotipificación de alelos HLA B

ALELOS CLASE I	PACIENTES n=30	FRECUENCIA RELATIVA	CONTROL n=30	FRECUENCIA RELATIVA	OR (CI)	p<0.05
B*07:02	3	0,0500	6	0,1000	0,4737 (0,1128-1,9894)	0,3075
B*07:05	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
B*07:07	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*07:19	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*07:27	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*08:01	4	0,0667	0	0,0000	9,6372 (0,5073-183,0645)	0,1315
B*08:02	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*13:01	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*14:02	4	0,0667	4	0,0667	1,0000 (0,2382-4,1979)	1,0000
B*15:01	2	0,0333	2	0,0333	1,0000 (0,1362-7,73412)	1,0000
B*15:02	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
B*15:05	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*15:08	4	0,0667	1	0,0167	4,2143 (0,4570-38,8663)	0,2044
B*15:10	3	0,0500	1	0,0167	3,1053 (0,3137-30,7349)	0,3326
B*15:13	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*15:16	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*15:51	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*15:76	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*18:01	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*27:03	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*27:08	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*35:01	3	0,0500	10	0,1667	0,2632 (0,0686-1,0100)	0,0517

B*35:03	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
B*35:04	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*35:05	1	0,0167	2	0,0333	0,4915 (0,0434-5,5704)	0,5664
B*35:20	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*35:25	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*35:28	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*35:36	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*35:63	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*37:01	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*38:06	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*38:10	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*39:03	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*40:01	2	0,0333	1	0,0167	2,0345 (0,1795-23,0564)	0,5664
B*40:02	4	0,0667	6	0,1000	0,6429 (0,1719-2,4047)	0,5115
B*44:08	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*44:16	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*44:46	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*48:01	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*49:02	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*51:01	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*52:01	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*53:01	1	0,0167	2	0,0333	0,4915 (0,0434-5,5704)	0,5664
B*55:01	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
B*55:04	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922
B*55:18	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
B*56:02	1	0,0167	1	0,0167	1,000 (0,0611-16,3667)	1,0000
B*56:03	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973

OR= ODDS RATIO; CI =INTERVALO DE CONFIANZA

Tabla N° 5: Genotipificación de alelos HLA DR

ALELOS CLASE II	PACIENTES n=30	FRECUENCIA RELATIVA	CONTROL n=30	FRECUENCIA RELATIVA	OR (CI)	p<0.05
DRB1*01:01	7	0,1167	13	0,2167	0,4775 (0,1758-1,2970)	0,1471
DRB1*01:03	2	0,0333	2	0,0333	1,0000 (0,1362-7,3412)	1,0000
DRB3*03:01	1	0,0167	1	0,0167	1,0000 (0,611-16,3667)	1,0000
DRB1*04:01	12	0,2000	16	0,2667	0,6875 (0,2930-1,6133)	0,3892
DRB1*04:22	1	0,0167	1	0,0167	1,0000 (0,611-16,3667)	1,0000
DRB1*04:15	1	0,0167	2	0,0333	0,4915 (0,0434-5,5704)	0,5664

DRB1*08:01	3	0,0500	2	0,0333	1,5263 (0,2458-9,4787)	0,6499
DRB1*08:04	2	0,0333	1	0,0167	2,0345 (0,1795-23,0564)	0,5664
DRB1*08:09	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
DRB1*08:31	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*09:01	4	0,0667	0	0,0000	9,6372 (0,5073-183,0645)	0,1315
DRB1*10:01	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*11:01	1	0,0167	2	0,0333	0,4915 (0,0434-5,5704)	0,5664
DRB1*11:02	1	0,0167	1	0,0167	1,0000 (0,6111-16,3667)	1,0000
DRB1*11:05	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*11:09	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*11:16	0	0,0000	2	0,0333	0,1934 (0,0091-4,1147)	0,2922
DRB1*12:01	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
DRB1*13:01	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*13:03	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
DRB1*13:11	1	0,0167	0	0,0000	3,0504 (0,1218-76,3929)	0,4973
DRB1*13:17	3	0,0500	0	0,0000	7,3652 (0,3722-145,7534)	0,1898
DRB1*14:01	2	0,0333	1	0,0167	2,0345 (0,1795-23,0564)	0,5664
DRB1*14:02	0	0,0000	1	0,0167	0,3278 (0,0131-8,2098)	0,4973
DRB1*14:04	0	0,0000	4	0,0667	0,1038 (0,0055-1,9711)	0,1315
DRB1*14:10	2	0,0333	1	0,0167	2,0345 (0,1795-23,0564)	0,5664
DRB1*15:01	2	0,0333	0	0,0000	5,1709 (0,2430-110,0207)	0,2922
DRB1*16:01	6	0,1000	9	0,1500	0,6296 (0,2092-1,8946)	0,4105

OR= ODDS RATIO; CI =INTERVALO DE CONFIANZA

Tabla N° 6: Genotipificación de alelos HLA DQ

ALELOS CLASE II	PACIENTES n=30	FRECUENCIA RELATIVA	CONTROL n=30	FRECUENCIA RELATIVA	OR (CI)	p<0.05
DQB1*02:01	6	0,1000	3	0,0500	2,1111 (0,5027-8,8663)	0,3075
DQB1*03:01	9	0,1500	10	0,1667	0,8824 (0,3307-2,3543)	0,8026
DQB1*03:02	6	0,1000	6	0,1000	1,0000 (0,3034-3,2964)	1,0000
DQB1*03:03	7	0,1167	5	0,0833	1,4528 (0,4341-4,8627)	0,5445
DQB1*04:01	5	0,0833	14	0,2333	0,2987 (0,1001-0,8917)	0,034
DQB1*05:01	11	0,1833	6	0,1000	2,0204 (0,6949-5,8741)	0,1965
DQB1*06:01	16	0,2667	16	0,2667	1,0000 (0,4452-2,2461)	1,0000

OR= ODDS RATIO; CI =INTERVALO DE CONFIANZA

En cuanto a las manifestaciones clínicas se determinó en el grupo de 30 pacientes que 24 (80%) se clasificaron como variedad sistémica limitada, 5 (16.7%) variedad sistémica difusa y 1 caso (3.3%) se clasificó como esclerosis sistémica sin esclerodermia. En todos los pacientes se buscó de manera intencionada manifestaciones pulmonares por espirometría, digestivas por manometría esofágica y cardiovascular por ecocardiograma transtorácico. Se determinó afectación pulmonar en las pruebas de función respiratoria en 18 pacientes (60%) donde predominó el patrón obstructivo 55% y patrón restrictivo 45%; en 5 de éstos pacientes se realizó tomografía de tórax de alta resolución donde 3 (60%) presentaron datos de fibrosis asociado a neumopatía intersticial siendo en patrón no específico (NINE) el más frecuente. Además por medio del ecocardiograma se determinó presencia de hipertensión arterial pulmonar en 11 (36%) de los pacientes siendo en su mayoría 7 HAP leve y 4 HAP moderada a severa.

Entre las manifestaciones gastrointestinales se determinó por manometría esofágica afectación en 23 pacientes (76%) donde predominó la afección en tercio distal con insuficiencia del esfínter esofágico inferior acompañado en su totalidad por motilidad esofágica inefectiva en todo el esofago.

Cabe destacar como otras manifestaciones clínicas halladas artritis en 4 pacientes (13%), hepatopatías en 6 pacientes (20%) de los cuales 5 (16%) presentaron cirrosis biliar primaria y 1 (4%) caso de hepatitis autoinmune asociado.

En cuanto a asociación de genes HLA con las manifestaciones clínicas no se obtuvo asociación entre los alelos con la enfermedad por lo que no se logró determinar la asociación de alelos con manifestaciones clínicas, sin embargo se determinaron que ciertos alelos estuvieron presentes en pacientes con determinadas manifestaciones clínicas, a pesar de no tener asociación estadística como se describe a continuación.

En las manifestaciones dermatológicas se determinó que en los 24 pacientes con variedad sistémica limitada los alelos presentes con mayor frecuencia fueron HLA A*02:01 en 12 (50%), B*08:01 en 4 pacientes, DRB1*04:01 en 6 pacientes y

DQB1*06:01 en 11 pacientes. Mientras que en la variedad sistémica difusa fueron los alelos A*02:01 en 4 pacientes y DRB1*04:01 en 5 pacientes.

Entre los 18 pacientes que presentaron manifestaciones pulmonares se determinó que los alelos presentes fueron HLA A*02:01 en 6 pacientes, B*07:02 en 4 pacientes, DRB1*04:01 en 5 pacientes y DQB1*06:01 en 5 pacientes.

Con respecto a las manifestaciones esofágicas de los 23 pacientes que las presentaron los alelos determinados con mayor frecuencia en estos pacientes fueron HLA A*02:01 en 13, B*08:01 en 3 pacientes, DRB1*04:01 en 10 pacientes y DQB1*06:01 en 11 pacientes.

Entre los 6 pacientes que presentaron manifestaciones hepáticas los alelos más frecuentes fueron HLA A*02:01 en 4, B*08:01 en 3 pacientes, DRB1*04:01 en 2 pacientes y DQB1*06:01 en 4 pacientes.

X. DISCUSIÓN

A diferencia de otras enfermedades como espondilitis anquilosante, lupus y artritis reumatoide en las que se han establecido asociaciones con ciertos genes y alelos específicos, en la esclerosis sistémica la asociación con ciertos genes como factor de riesgo o con determinadas manifestaciones clínicas pareciera tener menor peso, sin embargo en grandes estudios genéticos como los descritos por Arnet y Shete¹⁰ se describen alelos HLA de clase II como DRB1*11:04, DQB1*03:01, DQA1*05:01 como factores de riesgo asociados para el desarrollo de esclerosis sistémica. Así mismo en literatura de américa latina también se describen asociaciones con genes HLA de clase I como A*23, B*18¹¹.

Con los datos obtenidos en el presente estudio no se logró replicar resultados similares a la literatura internacional. En este estudio no se logró determinar que exista con mayor frecuencia presencia de uno o más alelos en los pacientes con esclerodermia, así mismo no se logró establecer que los alelos presentes en los pacientes fueran en distintos a los alelos de la población control. Por ende no se logró determinar que la presencia de alelos encontrados pudiera constituir factor de riesgo para el desarrollo de esclerodermia. Estos resultados podrían deberse al reducido número de pacientes incluidos estudio por lo que se debería considerar aumentar el número de pacientes en estudios posteriores.

Entre los resultados expuestos cabe hacer mención que se reportaron dos alelos, uno HLA clase I B*35:01 y DQB1*04:01 de clase II, que de estar presentes, podrían constituir factor de protección para desarrollo de esclerodermia si bien se aclara que será necesario ampliar el número de pacientes en estudios posteriores para confirmar este resultado.

En este estudio se corroboró además que las manifestaciones clínicas son las mismas reportadas en la literatura internacional. Describiéndose en primer lugar las manifestaciones cutáneas con afectación en el 97.7% con predominio de la variedad sistémica limitada en el 80% de los casos. Así mismo confirmó la alta frecuencia de manifestaciones gastrointestinales con afección en esófago en 76%

en coincidencia con la literatura internacional. En cuanto a las manifestaciones pulmonares se estableció afectación en 60% de los pacientes, lo cual representa valores superiores a los reportados en la literatura internacional que varía entre 30-50%. Se determinó además presencia de presencia de hepatopatía en un 20% y no se reportaron pacientes con afecciones renales significativas.

Cabe recalcar que a pesar de la frecuencia de ciertos alelos en las manifestaciones clínicas, no se pudo determinar asociación con significancia estadística debido a que en mayoría fueron los mismos alelos encontrados en los controles sanos con similar proporción.

Por todo lo mencionado anteriormente y a la luz de los datos reportados en el presente estudio se deberá incluir mayor número de pacientes para confirmar los resultados obtenidos, en estudios posteriores.

XI - CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se demostró que la expresión de alelos en el grupo de pacientes con esclerodermia es similar al grupo control, siendo más frecuente el alelo HLA A*02:01, DRB1*04:01 y DQB1*06:01. No se demostró que exista un alelo que represente un riesgo para desarrollar esclerosis sistémica. Así mismo no existió asociación entre los alelos encontrados en el grupo de pacientes y las manifestaciones clínicas de esclerodermia. La esclerosis cutánea con predominio variedad cutánea limitada con afección distal en extremidades fue el signo clínico más frecuente. En órganos internos predominó la dismotilidad esofágica con incompetencia del esfínter esofágico inferior seguida de hipertensión arterial pulmonar que en la mayoría de los casos fue leve. Se concluyó que el alelo DQB1*04:01 es un factor protector para desarrollo de esclerodermia, sin embargo se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo.

XII. REFERENCIAS

1. Hipócrates. The history of epidemics Book 5 case 9 Trans by Farr S. London: Cadell in Strand 1780
2. Galeno. Causes and treatment of constriction of poros. Green RM, Thomas CC, Springfield, Illinois 1951
3. Fantonetti GB. Skleroderma 1836. Arthritis and allied conditions 9th ed. 1979
4. Raynaud M. On local asphyxia and symmetric gangrene of the extremities 1862. París
5. Osler W. The principles and practice of Medicine. New York Appleton and company 1892
6. Matsui S. Uber die pathologic and pathogenese of the sklerodermie universellie. Tokio 1924
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-205.
8. Medsger TA Jr, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 1971;74:714-721.
9. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 2003;48:1956-1963.
10. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al: Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in

systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis* 69(5):822–827, 2010.

11. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al: Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus, *Nat Genet* 42(5):426–429, 2010.

12. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, et al: Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis, *Int Arch Occup Environ Health* 83(7):763–769, 2010.

13. Varga J, Schumacher HR, Jimenez SA: Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants, *Ann Intern Med* 111(5):377–383, 1989.

14. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS: Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases, *N Engl J Med* 342(11):781–790, 2000.

15. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, et al: Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma, *J Pathol* 166(3):255–263, 1992.

16. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP: Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations, *Arthritis Rheum* 27(6):645–653, 1984.

18. Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:171-179.

-
19. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J: Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma, *Arthritis Rheum* 22:130–140, 1979.
20. Karavidas MK, Tsai PS, Yucha C, et al: Thermal biofeedback for primary Raynaud's phenomenon: a review of the literature, *Appl Psychophysiol Biofeedback* 31:203–216, 2006.
21. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, et al: 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* 47:634–641, 1988.
22. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, et al: Cardiac score: a semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 34: 1371–1380, 1991.
23. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al: Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 69:218–221, 2010.
24. Loannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al: Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data, *Am J Med* 118:2–10, 2005
25. Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al: High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease, *Chest* 134:358–367, 2008.

-
26. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system, *Am J Respir Crit Care Med* 177:1248–1254, 2008
27. Lock G, Straub RH, Zeuner M, et al: Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 25:1330–1335, 1998.
28. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al: Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 38:295–298, 2009.
29. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, et al: Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma, *J Rheumatol* 32:649–655, 2005.
30. Rodnan GP, Medsger TA: The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Clin Orthop Relat Res* (57):81– 93, 1968.
31. Baron M, Lee P, Keystone EC: The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Ann Rheum Dis* 41:147–152, 1982
32. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al: Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database, *J Rheumatol* 37:1488–1501, 2010.
33. Van den Hoogen F 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424

34. Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.

35. Altman DG, Deeks JJ, Sackett DL. Odds ratios should be avoided when events are common [letter]. BMJ 1998;317:1318.

36. Deeks JJ, Higgins JPT (2010) Statistical algorithms in Review Manager 5. Retrieved from <http://ims.cochrane.org/revman/documentation/Statistical-methods-in-RevMan-5.pdf>

37. Pagano M, Gauvreau K (2000) Principles of biostatistics. 2nd ed. Belmont, CA: Brooks/Cole.

38. Sheskin DJ (2004) Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall /CRC.