

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:  
**REUMATOLOGÍA**

Tema 14.5.1.A:  
**ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA**

Dra. Cecilia Rojas Sepúlveda



## ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA

**Dra. Cecilia Rojas Sepúlveda**  
**Hospital San Juan de Dios.**

**Definición:** La Esclerosis Sistémica Progresiva, es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizada por cambios degenerativos e inflamatorios que conducen a la fibrosis. La piel se compromete de preferencia y de este hecho deriva el nombre de esclerodermia (skleros: duro; derma: piel). La alteración cutánea le da el sello a esta patología, pero además puede existir compromiso de la membrana sinovial, de los tendones y de los músculos. También se pueden comprometer órganos internos como el tracto gastrointestinal, pulmón, riñón y corazón.

Sinonimia: Esclerosis Sistémica Progresiva. Esclerodermia.

Se estima una prevalencia de 4 a 489 casos por cada millón de habitantes por año, y una incidencia de 0,6 a 122 por millón de personas año. Afecta más a las mujeres que a los hombres. Nuestra experiencia en el Hospital San Juan de Dios en un universo de 117 pacientes, 112 son mujeres y sólo 5 varones.

La clasificación de la Esclerosis Sistémica Progresiva, debe ser analizada con atención, debido a que los subtipos son numerosos y tienen diferente pronóstico.

### Clasificación

- I. Esclerosis Sistémica Progresiva.
  - a. **Con compromiso cutáneo difuso.**
  - b. **Con compromiso cutáneo limitado.**
- II. Síndromes de sobreposición.
- III. Fascitis difusa con eosinofilia.
- IV. Esclerodermia localizada.
  - a. Placas de Morfea, Morfea Generalizada, Morfea Bulosa, Esclerodermia lineal.
- V. Esclerosis Sistémica secundaria a exposición ambiental ocupacional, drogas y sustancias químicas.
- VI. Escleredema
- VII. Pseudo esclerodermia (enfermedades en las cuales hay cambios en la piel parecidos a los de la esclerodermia).
- VIII. Esclerodermia sin esclerodermia. (No hay compromiso de piel, pero puede haber compromiso sistémico con presencia de anticuerpos antinucleares).

## **Etiopatogenia.**

Hasta el momento desconocida. En su patogenia que no está clara estarían implicados diversos factores: la disfunción vascular la más importante, injuria endotelial que sería el factor inicial del proceso seguido de cambios inflamatorios y fibrosis, mediadores inmunológicos, en un ambiente de predisposición genética.

### **1. Vasculopatía. Transtornos vasculares y cambios en el endotelio.**

Esta vasculopatía incluye la proliferación de la íntima de los vasos sanguíneos pequeños y los episodios vasoespásticos (Fenómeno de Raynaud), que explicaría la isquemia local que se produce en estos pacientes. Se produce una desregulación del control del tono vascular y desorganización de la arquitectura vascular, teniendo un rol importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar y del daño renal. La proliferación fibrosa de la íntima es causada probablemente por las distintas citoquinas profibróticas circulantes. Los episodios vasoespásticos son mediados por diversos factores solubles circulantes como la endotelina-1 (ET-1) que sería un mediador importante en las vasculopatías de diferentes órganos: hipertensión arterial pulmonar, crisis renal esclerodérmica, y úlceras digitales. También se ha encontrado en estos pacientes aumento de la angiotensina II.

2. **Fibrosis extensa de piel y vísceras.** Se produce una sobreproducción de colágeno tipo I, III, V, VI, VII, proteoglicanos, fibronectina, laminina y fibrilina 1. Esta sobreproducción estaría dada por la acción de diversos tipos celulares como las *stem cells* circulantes, los pericitos de la microvasculatura y los fibroblastos que están en los tejidos: todos ellos pueden diferenciarse en fibroblastos que son los responsables de la síntesis de colágeno. Los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y otras células accesorias juegan un rol fundamental en la producción de citoquinas profibróticas potentes como son la IL6, el TGF-beta, CTGF y otros.

3. **Activación del Sistema Inmune.** Hay evidencias de la activación de los linfocitos T y B. Se ha logrado establecer que durante las etapas iniciales de las lesiones cutáneas existe infiltración de linfocitos T, macrófagos, mastocitos y algunos linfocitos B, previa a la alteración histológica de fibrosis. Posterior a ello cuando la fibrosis aumenta, el infiltrado inflamatorio tiende a disminuir, la fibrosis disminuye y se produce la atrofia cutánea.

4. **Factores ambientales virus o toxinas** pudieran gatillar la enfermedad en huéspedes susceptibles. Entre ellos pentazocina, bleomicina, tricloroetileno y otros hidrocarburos hidrogenados, síndrome del aceite tóxico, polvo de sílice L triptofano y otros.

**Cuadro clínico.** El fenómeno de Raynaud es el síntoma más frecuente de iniciación de la enfermedad. En nuestra casuística es del 77.8%, que se eleva al 89% durante la evolución de la enfermedad.

**Compromiso cutáneo.** Es el signo más importante que da el sello a la enfermedad. Un alto porcentaje de los pacientes que están en etapa avanzada, el diagnóstico se hace sin dificultad con sólo la inspección y palpación de la piel.

**El compromiso de manos es simétrico.** Las etapas evolutivas no son obligadamente progresivas. Fase precoz o edematosa se manifiesta por dedos abultados “hinchados” que dificulta empuñar las manos. Se observan manos regordetas. Después de semanas o meses el aspecto edematoso se reemplaza por piel engrosada y tirante. En esta etapa indurativa, no es posible hacer los pliegues cutáneos, y es lo que conocemos como **esclerodactilia**. En la punta de los dedos pueden producirse úlceras muy dolorosas, como resultado de la isquemia local e insuficiencia vascular. Estas úlceras se pueden infectar debido a que la cicatrización es lenta, posterior a ello puede llegarse a la atrofia, gangrena y autoamputación., En la piel hay zonas hiperpigmentadas junto a otras de despigmentación (sal y pimienta). Pérdida de los folículos pilosos, pérdida de las glándulas sudoríparas (anhidrosis) con resultado de piel muy seca. Ello conlleva a un prurito muy desagradable.

En la **cara** hay pérdida de los pliegues de la frente, de los ángulos externos de los ojos, de la región malar y del puente nasal. La piel que rodea la boca adquiere múltiples surcos (signo de la galleta) y hay una disminución del orificio bucal. La medición de la apertura bucal máxima basada en la distancia entre el labio superior y el inferior, es un índice semiológico fácil de hacer y útil para apreciar la evolución de la enfermedad. El frenillo de la lengua se engruesa y toma aspecto nacarado. La nariz se afila y el rostro se hace inexpresivo y triste. Los rasgos faciales pueden ir modificándose con el transcurso del tiempo, con cambios de identidad.

Otros compromisos cutáneos, son las **telangiectasias**, es decir dilataciones de asas capilares y vénulas. Se ubican fundamentalmente en manos, cara, labios, lengua y mucosa oral.

La **calcinosis**, es decir el depósito de material cálcico, cristales de hidroxapatita puede observarse en los pulpejos de los dedos, en la superficie de extensión de los antebrazos, bursas oleocraneanas, área prepatelar, pelvis, tobillos. La calcinosis puede ulcerarse y fistulizarse dando salida a contenido blanco con aspecto de pasta dental.

### **Compromiso articular y tendinoso.**

La artritis puede estar presente en forma precoz especialmente en las muñecas, manos y rodillas y ser erróneamente mal clasificada.

Importante evaluar el compromiso tendíneo que a veces es más precoz que el compromiso cutáneo, y que es el causante de la contractura de los músculos flexores especialmente de las manos.

Los cambios radiológicos son típicos aunque no patognómicos debido a la reabsorción de las falanges distales. Se observa aguzamiento de las

falanges distales, en especial de los pulgares debido a osteolisis de los penachos y reabsorción de esas falanges.

**La clasificación cutánea en dos subtipos limitada y difusa, tiene una importancia práctica importante porque ella implica diferencias pronósticas.** La principal diferencia entre estos subtipos es la velocidad de progresión en cuanto a la extensión y severidad de los cambios cutáneos y el compromiso visceral.

**Esclerodermia cutánea Limitada.** Características:

- El fenómeno de Raynaud puede preceder por años, a veces décadas antes de la aparición de la ESP.
- El compromiso cutáneo está limitado a las manos, cara, pies y antebrazos.
- En la **capilaroscopia ungueal** se observa dilatación capilar, sin destrucción de ellos.
- El 10 a 15% de los pacientes hace una hipertensión pulmonar tardía, con o sin **calcificaciones** en la piel, **Raynaud** compromiso de **esofago**, **esclerodactilia** y **telangectasias**: (Síndrome de CREST ) y enfermedad intersticial pulmonar.
- Enfermedad renal muy poco frecuente.
- **Anticuerpos anticentrómero** presentes en el 70 a 80 %.

**Esclerodermia cutánea Difusa.** Características:

- Los cambios cutáneos de hinchazón o rigidez, aparecen dentro del año siguiente a la aparición del fenómeno de Raynaud.
- El compromiso de piel afecta además el tronco, cuello, región abdominal y sacra. Crujidos tendinosos.
- Capilaroscopia ungueal se observa dilataciones y destrucción de los capilares con zonas avasculares.
- Incidencia precoz y significativa de compromiso renal, compromiso intersticial pulmonar, compromiso gastrointestinal difuso y enfermedad miocárdica.
- Presencia de **anticuerpos anti -Scl 70** en un 30%, y **anti- RNA polimerasa- I, II o III** en un 12 a 15%.

Nuestra casuística está constituida principalmente por pacientes con compromiso cutáneo limitado.

Marcadores biológicos.

**Compromiso visceral,** Se traduce por alteraciones a nivel del tracto gastrointestinal, pulmones, corazón, riñón y tiroides.

**Manifestaciones Gastrointestinales de la Esclerosis Sistémica.**

El tracto gastrointestinal puede afectar a los pacientes con ESP tanto limitada como difusa. Las alteraciones comprometen muchas partes del sistema gastrointestinal, afectando la motilidad, digestión, absorción y excreción. Estas manifestaciones pueden ser severas y cuando ello ocurre los pacientes se quejan de dolor, disfagia, vómitos, diarrea, constipación,

incontinencia fecal y baja de peso importante. Esta sintomatología afecta la calidad de vida y está asociada a menor sobrevida.

La manifestación GI más precoz es la enfermedad esofágica. En nuestros pacientes la frecuencia es de un 78%, teniendo en cuenta que un porcentaje importante de enfermos no refieren síntomas subjetivos. La alteración se produce a nivel de la musculatura lisa de los 2/3 inferiores del cuerpo esofágico, por infiltración y reemplazo de las fibras musculares por colágeno. Los pacientes refieren disfagia por los alimentos sólidos, deben ingerir líquido cuando comen pan, arroz, carne, entre otros. La disfunción esofágica es detectada por test de motilidad y radiología. La manometría esofágica detecta reducción o ausencia de las ondas peristálticas en los 2/3 inferiores y una significativa disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Los pacientes se quejan de pirosis o dolor tipo quemante retroesternal postprandial.

El reflujo gastroesofágico mantenido, puede complicarse con el esófago de Barrett.

Alteraciones intestinales. Se manifiestan como síndrome de mala absorción, pseudoobstrucción, que lleva a una desnutrición. Las manifestaciones colónicas pueden incluir diarrea, incontinencia fecal y hemorragias.

### **Manifestaciones Pulmonares de la Esclerosis Sistémica.**

Enfermedad intersticial pulmonar. (fibrosis pulmonar)

Hipertensión pulmonar arterial.

Combinación de ambas.

Las manifestaciones pulmonares, son la principal causa de mortalidad en esta enfermedad.

Los signos clínicos son disnea de esfuerzo, tos no productiva, dolor de tórax atípico y fatiga. Auscultación finos cruídos secos en la bases pulmonares, pero no siempre están presentes en los estados precoces, y pudieran estar en relación a una neumonía o a un edema pulmonar agudo. La radiografía de tórax puede ser normal aún en pacientes sintomáticos y que tienen pruebas funcionales respiratorias alteradas. Se observan lesiones reticulares y retículo nodulares activas (lesiones en vidrio esmerilado). Si la enfermedad progresa se observan lesiones en panal de abeja (imágenes reticulares gruesas y quistes). La introducción de la tomografía de alta resolución TAC. Significó un aumento de la sensibilidad de las imágenes pulmonares, en especial a la detección precoz de la alveolitis, de gran interés desde el punto de vista terapéutico.

La alteración del Test de Difusión del CO<sub>2</sub>, es un examen precoz, tanto para la fibrosis pulmonar como para la hipertensión pulmonar.

La **hipertensión pulmonar** es la causa más frecuente de muerte en la ESP. Se define como la elevación de la presión de la arteria pulmonar sobre 25 mm Hg. en reposo o sobre 30 mm Hg durante el ejercicio, junto con una presión de capilar pulmonar de < 15 mm. Todo ello lleva a un aumento de la resistencia vascular pulmonar con sobrecarga del ventrículo derecho, falla ventricular derecha y muerte.

Esta patología se estudia con Ecocardiograma Doppler, pues detecta la Hipertensión Pulmonar en forma precoz. Si hay dudas se recurre a la caterización del ventrículo derecho.

### **Manifestaciones renales y crisis renal esclerodérmica.**

Junto al compromiso pulmonar, es una de las principales causas de muerte. La prevalencia del compromiso renal varía del 10 al 80%. Nuestros pacientes controlados por muchos años no tienen compromiso renal. Se revisaron los protocolos de anatomía patológica de los pacientes que habían fallecido en un período de 15 años y no encontramos compromiso renal en el estudio microscópico.

Los marcadores clínicos que se utilizan en el estudio precoz del compromiso renal son la presencia de proteinuria, clearance de creatinina alterado y elevación de la presión arterial.

La **crisis renal esclerodérmica** es más común en las mujeres con esclerodermia difusa. Afecta entre el 5 al 10% de todos los pacientes con ESP. Es de aparición brusca a moderada y va en ascenso. A menudo la presión arterial toma una evolución maligna con falla renal aguda. La mortalidad ha disminuido con el tratamiento precoz de los inhibidores de la enzima convertidora angiotensina de un 42% a 6%, pero la mortalidad a largo plazo, aún permanece alta. Constituye una de las emergencias en reumatología, debe diagnosticarse lo más precoz posible y tratarse en forma agresiva para preservar la función renal.

Los pacientes pueden presentar cefalea, retinopatía hipertensiva asociada con alteraciones visuales y encefalopatía, fiebre y compromiso del estado general. A veces edema pulmonar agudo, arritmia, miocarditis y pericarditis, índices de mal pronóstico.

Los exámenes muestran aumento de la creatinina plasmática, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e hiper-reninemia. Ex de orina, escasa proteinuria y hematuria con cilindros granulares. Los factores de riesgo son la rápida progresión del daño de la piel, presencia de anticuerpos anti RNA polimerasa y terapia con corticoesteroides.

### **Compromiso cardíaco.**

Las manifestaciones cardíacas en la ESP pueden afectar todas las estructuras del corazón. Puede haber derrame pericárdico, arritmias, defectos en el sistema de conducción, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca. Las anomalías en la microcirculación miocárdica, han sido detectadas con SPECT talio-201 y RNM y han demostrado que el uso de los bloqueadores de los canales del calcio, nifedipino y nicardipino y el inhibidor de la enzima angiotensina convertidora, captopril y el dipiridamol, pueden ser útiles en mejorar la perfusión miocárdica. La fibrosis miocárdica y la reducida perfusión pueden investigarse con Eco doppler, que detecta la contractibilidad miocárdica. El pronóstico es pobre y estos pacientes deben ser controlados continuamente.

### **Compromiso hepático.**

Se ha descrito la asociación de cirrosis biliar primaria en mujeres con el subset de esclerodermia limitada y síndrome de Sjögren. Estas pacientes tienen ictericia, prurito y hepatomegalia. Las fosfatasas alcalinas y los anticuerpos antimitocondriales están elevados en el plasma.

### **Asociación con el Síndrome de Sjögren.**

Es frecuente. Nosotros lo hemos encontrado en el 56.6% de los casos.

### **Laboratorio.**

Hemograma por lo general normal. Si hay anemia pensar en compromiso gastrointestinal, renal y en medicamentos.

Recuento de glóbulos blancos normal o discreta leucocitosis. Velocidad de Sedimentación normal o discretamente elevada, con valores no mayores de 40 mm. Electroforesis de proteínas normal o puede haber una hipergamaglobulinemia difusa. Factor reumatoideo + a títulos bajos en un 14%.

Anticuerpos antinucleares +

Anticuerpos antitopoisomerasa – I Scl -70, asociada con aumento del riesgo de fibrosis pulmonar en ambos subsets cutáneos.

Anticuerpos anticentrómero ( ACA ) son indicadores de subset cutáneo limitado ( CREST ).

Llama la atención que estos anticuerpos tienen una relativa exclusividad de asociarse con tipos específicos de ESP.

### **Biopsia Cutánea.**

En la etapa precoz de la enfermedad la biopsia cutánea es menos segura que un cuidadoso examen clínico general y cutáneo del paciente. Para uniformar criterios la biopsia debe ser tomada en la cara anterior del antebrazo y profunda para alcanzar el tejido celular subcutáneo.

### **Tratamiento.**

El tratamiento de la ESP es difícil, incompleto y no curativo .La clasificación de ESP agrupa una patología parecida pero no igual. La progresión es variable en cada subset. El compromiso visceral, requiere una terapia específica.

### **Impacto psicológico.**

El médico debe comprender y apoyar a su paciente. El cambio de identidad, las progresivas limitaciones de sus habilidades, el conocimiento de la progresión de la enfermedad, compromete al médico y a todo su equipo de apoyo en el esfuerzo para que su paciente viva su vida de la mejor manera posible.

### **Terapia medicamentosa.**

Ninguna droga aislada o combinación de drogas evaluadas hasta el momento, en trabajos prospectivos y controlados, ha sido aceptado como curativo para la ESP.

Antiinflamatorios no esteroidales. Se indican sólo cuando hay compromiso inflamatorio articular. Se debe estar atento en los pacientes de tercera edad, y sobre todo por su acción sobre la mucosa gástrica y esofágica. Mayor atención en los pacientes con compromiso renal y pulmonar.

Corticoesteroides. Se restringe sólo a los pacientes con compromiso de serosas y miopatía inflamatoria. Debe darse por corto tiempo y dosis bajas ya que tiene implicancia en inducir la crisis renal).Es permitido al iniciar tratamiento kinésico, en ayuda de la recuperación de la función articular y ligamentosa.

Fenómeno de Raynaud. Tratamiento es fundamental, sobre todo durante los meses de otoño y de invierno. Los enfermos deben protegerse del frío, usar ropas adecuadas y dejar el cigarrillo. Los medicamentos bloqueadores de los canales del calcio como la Nifedipina 20 mg cada 8 horas han demostrado ser útiles en el Raynaud, amlodipina 5 a 20 mg. al día, diltiazem, felodipina, pueden reemplazar a la nifedipina si hacen efectos secundarios.

Piel. Se ha observado algún grado de respuesta con el uso de metotrexato. Se deben indicar jabones de glicerina para evitar la resequedad de la piel. Las ulceraciones de la piel que se infectan deben tratarse con antibióticos adecuados.

Tratamiento del compromiso sistémico, debe ser tratado con los especialistas, en especial el compromiso renal, pulmonar, cardíaco.

#### Caso clínico.

Paciente sexo femenino, 50 años de edad, casada, 1 hijo, dueña de casa. Controlada desde los 29 años en Hospital San Juan de Dios por cuadro clínico caracterizado por fenómeno de Raynaud, esclerosis cutánea, telangectasias en cara, y manos, sin compromiso de mucosas, sin calcinosis, sin disnea, sin disfagia pero con Rx de esófago, estómago y duodeno: esófago hipotónico, con cierta dificultad en el vaciamiento. Manometría: hipotonía severa con ausencia de peristalsis de cuerpo esofágico y con test de reflujo ácido +. Refiere además artralgias de manos (MCF e IFP), muñecas, hombros, codos, rodillas. Rx normales.

Otros antecedentes.: Alcohol (-) Drogas (-) Menarquia 14 años, FUR: 48 años. Abortos 0. Antecedentes familiares (-).

Ex Físico: Pr 130-80., ojos algo secos, frenillo engrosado, telangectasias abundantes en cara, manos. Piel infiltrada con pliegues engrosados en frente y brazos, esclerodactilia, sin calcinosis. Dolor y calor a la palpación de muñeca derecha. Ex. cardiovascular, pulmonar, abdominal negativo.

Laboratorio. VHS: 20 mm, hemograma normal, creatinemia normal, examen de orina sin alteraciones, ANA + 1/2560, patrón moteado, Crioglobulinas + ENA (-). Rx de tórax normal.

Biopsia cutánea: piel con fibrosis y atrofia sugerente de esclerodermia en fase inicial.

Pregunta. Esta paciente tiene una Esclerosis Sistémica Progresiva. (ESP). Con todos los antecedentes de la ficha clínica, como clasificaría a la paciente y por qué.

- 1.- ESP sin esclerodermia.
- 2.- ESP con compromiso cutáneo difuso.
3. + ESP con compromiso cutáneo limitado
- 4.- ESP con síndrome de sobreposición.
- 5.- ESP secundaria a drogas y sustancias químicas

Fundamento de la respuesta 3 que es la correcta. Presencia del fenómeno de Raynaud de hace muchos años. El compromiso de la piel es de manos

cara, no se compromete el tronco, compromiso gastrointestinal sólo esofágico, no hay compromiso renal, ni miocárdico. Evolución benigna.

### **Bibliografía.**

C. Rojas S. Esclerodermia . En . Hernán Aris , Fernando Valenzuela. Reumatología. Santiago de Chile, Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico. 1995, 197-220.

Black CM, Guillevin L, Matucci- Cerinic M. Ten years of partnership: Translating into Progress in Systemic Sclerosis. Rheumatology 2009, 48 (supplement 3): iii1-iii49.

Varga John. Overview of the clinicals manifestations of systemic sclerosis (Scleroderma in adults) Up To Date 17.1 Enero 2009.