
CAPITULO 60

Esclerosis sistémica progresiva

L.K. DE BENARROCH
N.E. BIANCO

Introducción. El término escleroderma se ha usado tradicionalmente para describir alteraciones cutáneas que pueden aparecer en un grupo heterogéneo de patologías, caracterizadas por endurecimiento de la piel y pérdida progresiva de elasticidad.

Hasta el siglo XX, se pensó que la escleroderma era una enfermedad de piel y circulación periférica (características descritas por Curzio en 1753), y no fue hasta que los hallazgos histopatológicos revelaron la participación sistémica cuando Goetz, en 1945, propone utilizar el

término "esclerosis sistémica progresiva" en lugar de "escleroderma" o "piel tensa". La mayoría de los nombres originales que se usaron en la historia y nomenclatura de la escleroderma y sus similares tienen su origen en la raíz griega Skleros, que significa "duro". En todo caso, se empleará el término esclerosis sistémica progresiva (ESP) en el presente capítulo.

Hasta el presente, desde hace más de 130 años, no llega a 100 el número de niños afectados por esta enfermedad que han sido comunicados. La escasez de casos

comunicados, podría no significar necesariamente la verdadera prevalencia en la edad pediátrica, sobre todo por la difícil categorización, en términos de patogenia, diagnóstico clínico y tratamiento. La ESP es una enfermedad de etiología desconocida, generalizada, del tejido conectivo, caracterizada por alteraciones vasculares, fibróticas e inflamatorias, las cuales comprometen tanto la piel como los órganos internos, particularmente, las arterias digitales, los tractos gastrointestinal y pulmonar, el corazón, el sistema músculo-esquelético y los riñones. La incidencia anual promedio de esta patología es de 2,7 pacientes nuevos por cada millón de habitantes en Estados Unidos, con una prevalencia tres veces mayor en el sexo femenino, tanto en raza negra como blanca.

Etiopatogenia. La etiología de la ESP se mantiene incierta, a pesar de extensos estudios sobre la posible participación de factores inmunológicos, vasculares y de carácter metabólico. Las alteraciones serológicas que se detectan en la ESP son frecuentemente vistas en enfermedades de probable patología inmunológica, sin que ninguno de los hallazgos reportados sea lo suficientemente constante para tipificar esta alteración como fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad. Es importante señalar que las alteraciones de piel en la ESP se presentan usualmente en tres fases: edematosa, indurativa y atrófica. La primera está caracterizada por sobreproducción de mucopolisacáridos ácidos por los fibroblastos. Estos mucopolisacáridos aparentemente atrapan agua, siendo el edema resultante más aparente en los dedos. Subsecuentemente se produce síntesis exagerada de colágeno, responsable de la etapa indurativa. Finalmente, la tercera fase o atrófica puede corresponder a pérdida de la dureza y grosor de la piel, con atrofia del tejido subyacente. Es importante, sin embargo, anotar que la atrofia de piel no es una alteración universal; la mayoría de los enfermos no suelen presentarla. Es posible que este mecanismo pueda indicar una tendencia a la remisión de las alteraciones patológicas, que inducen las fases edematosa e indurativa.

Anatomía patológica. Por tiempo considerable se avanzó poco en la definición de las alteraciones histopatológicas de la ESP. Sin embargo, en forma progresiva, se han identificado las alteraciones histopatológicas que caracterizan esta enfermedad. Así, es notable el adelgazamiento de la epidermis, con pérdida de crestas epidérmicas, atrofia de apéndices dérmicos (folículos pilosos y glándulas sebáceas, e hialinización y fibrosis de arteriolas). La traducción clínica de esta fase sería un evidente engrosamiento de piel, la cual es firme y brillante a la inspección, notándose una pérdida de las líneas o pliegues naturales (arrugas). La lesión vascular podría representar eventos iniciales asociados a una reacción inflamatoria periarterial. Las arterias afectadas o tienen un diámetro que oscila 150 μ m y 50 μ m.

Algunos compromisos vasculares merecen mención adicional; así, en las arterias digitales, la alteración consiste en una proliferación de la íntima con degeneración fibrinoide, depósito de glucoproteína y engrosamiento de la membrana basal, pudiendo inducir la obliteración

de lumen arteriolar. En los capilares que carecen de íntima, se producen alteraciones de la permeabilidad, eventual dilatación y aparición de telangectasias. En relación al tracto gastrointestinal, las alteraciones más prominentes están ilustradas por anomalías en el esófago, con atrofia y degeneración de la capa muscular, con reemplazo por tejido fibroso; el músculo liso de los dos tercios inferiores es el más afectado; la lámina propia se encuentra infiltrada extensamente por células mononucleares, que pueden invadir el plexo de Auerbach. Estos cambios inducen esofagitis y ulceración. Por otra parte, el intestino delgado puede estar dilatado y el intestino grueso presenta divertículos de boca ancha por atrofia de los músculos. En el tracto respiratorio, el hallazgo histológico más importante es la fibrosis difusa, de localización alveolar, intersticial o peribronquial, con engrosamiento de las paredes; puede producir reducción del espacio alveolar (esclerosis compacta) y rotura de los alveolos con enfisema (esclerosis quística). Puede encontrarse hiperplasia bronquial extensa, con fibrosis y metaplasia columnar del revestimiento alveolar. En el sistema músculo-esquelético y articular, la fibrosis e infiltrados celulares, compuestos de linfocitos, perivascular y con alteraciones degenerativas de las fibras musculares. Especialmente se han observado depósitos de calcio en las manos, así como fibrosis periarticular, con osteoporosis yuxtaarticular, con reabsorción ósea especialmente de falanges distales en las manos. Las alteraciones de la membrana sinovial pueden recordar de la artritis reumatoidea, con hiperemia e infiltrados de linfocitos y células plasmáticas. En el corazón, la manifestación principal es la fibrosis miocárdica en parches, sin relación con las arterias coronarias o el pericardio. La necrosis miocárdica con degeneración de miofibrillas puede deberse a la isquemia temporal, posiblemente por angioespasmo, precediendo a la fibrosis. El compromiso renal suele ser de la mayor significación; puede ser agudo, recordando la nefrosclerosis maligna con infartos corticales, necrosis, fibrosis de pequeñas arterias y lesiones características de vasos interlobares con engrosamiento edematoso concéntrico. El glomérulo presenta un amplio espectro de alteraciones. Al microscopio electrónico se aprecia engrosamiento de la íntima con células que no están presentes en vasos normales. Esta simula la del músculo liso, pero tiene potencial de producción colágeno y tejido elástico, produciéndose así el engrosamiento de la íntima que oblitera finalmente el vaso. Se han comunicado depósitos de inmunoglobulinas y complemento, así como la presencia de fibrinógeno y factor VIII.

Clasificación. Aunque se trate a cada paciente de forma individual, cada uno con un trastorno diferente, se deben abordar en los grupos de pacientes que comparten síntomas y pronóstico similares. Los avances de la investigación clínica y básica en las enfermedades reumáticas ha traído como consecuencia nueva información, que ha permitido redefinir enfermedades, clasificarlas y subclasificarlas, reconociendo nuevas condiciones y reviviendo antiguas y olvidadas patologías. Los criterios

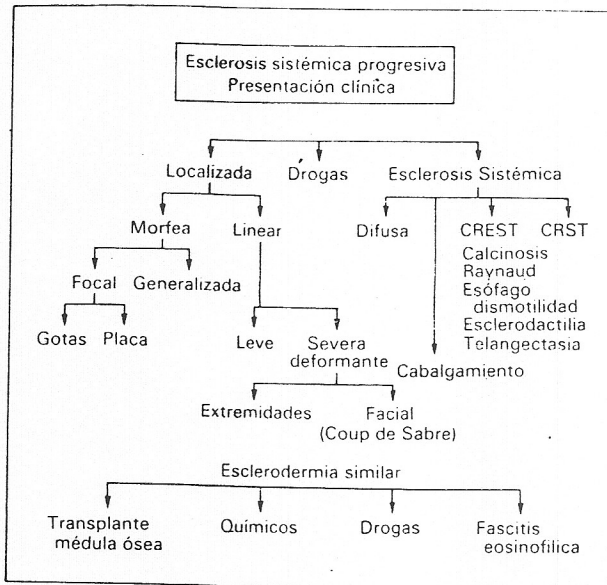


Fig. 60-1. Esclerosis sistémica progresiva. Presentación clínica.

de clasificación inicial de las enfermedades reumáticas fueron establecidos por un comité en 1964. Posteriormente, en 1980, un subcomité de la Asociación Americana de Reumatismo proporcionó criterios para clasificar la ESP, estableciendo los siguientes criterios preliminares clínicos para esclerosis sistémica: 1) Esclerosis proximal es el criterio mayor y aislado, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99%. 2) Esclerodactilia, cicatrices digitales o pérdida de sustancia de la porción distal de los dedos y fibrosis bibasal contribuyen como criterios menores en ausencia de esclerosis proximal. 3) Un criterio mayor o varios menores fueron encontrados en el 97% de las ESP definitivas, pero sólo en el 2% de los pacientes comparados con los afectos de lupus sistémico, polimiositis, dermatomiositis o fenómeno de Raynaud.

En clasificación más reciente de la Asociación Americana de Reumatología, de 1983, se incluye a la ESP como enfermedad difusa del tejido conectivo, junto con la artritis reumatoidea, artritis juvenil, lupus eritemato-

so, polimiositis, etc., pudiéndose apreciar la subclasificación de la ESP en la tabla 59-1. Esta subclasificación enfatiza la manifestación cutánea. La forma localizada incluye la lineal, en la que la distribución es de un dermatomo, y la morfea, la cual puede ser única o múltiple, también en forma de gotas y generalizada sin compromiso visceral. La forma sistémica es la que además presenta compromiso de órganos internos, y por último la esclerosis similar que abarca patologías semejantes (fig. 60-1).

Cuadro clínico. La ESP es apreciable en los individuos con endurecimiento de la piel, acompañada de fenómeno de Raynaud, manifestaciones articulares y viscerales. Así como es fácil reconocer la facies de la persona con enfermedad avanzada, no es posible hacerlo en fases tempranas, sobre todo antes de que se manifiesten las alteraciones viscerales. Los problemas de diagnóstico también aparecen porque hay un número de enfermedades, poco comunes, que imitan las alteraciones de la piel de la ESP. La esclerosis localizada en piel se reconoce generalmente sin dificultad, no ameritando a veces biopsia de piel. Así, la ESP se diagnostica con los criterios mencionados anteriormente. La forma de presentación de la ESP es amplia y variable (tabla 60-1 y fig. 60-1). Se abordarán los síntomas más comunes observados en la clínica.

El fenómeno de Raynaud: espasmo intermitente de arteriolas cutáneas que causa cambios de coloración en los dedos, rara vez en orejas, nariz y labios. Se presenta en aproximadamente el 75% de los pacientes. Las lesiones en piel habitualmente son eritematosas, con placas edematosas, a veces con bordes violáceos, que evolucionan hacia lesiones lisas brillantes y pálidas. La localización típica en la frente y cuero cabelludo es una lesión denominada *coup de sabre* o golpe de sable (fig. 60-2). Las lesiones en cuero cabelludo y en cara pueden acompañarse de convulsiones o epilepsia. También se describen cambios de pigmentación de la piel y telangiectasias. El compromiso de la grasa subcutánea, músculo, fascias y a veces huesos puede causar daño severo en el crecimiento con mutilación de los miembros. Las articulaciones pueden encontrarse limitadas y sintomáticas como resultado de esclerosis periférica. En niños se ven episodios breves de artritis monoarticular. La disfunción esofágica se observa en el 20% de los niños con esclerosis localizada, los cuales tienen evidencia radiológica de disfunción. A diferencia de la ESP del adulto, estas alteraciones no son permanentes y tampoco indican compromiso sistémico.

Otras manifestaciones sistémicas que se aprecian en niños son la perfusión pulmonar insuficiente por fibrosis, con disnea e hipertensión pulmonar. Inicialmente se creía que las manifestaciones pulmonares se debían a la restricción de la expansión torácica por compromiso difuso de la piel. Posteriormente, los hallazgos radiológicos concomitantes han permitido establecer la presencia de infiltrados pulmonares basales. El 75% de los pacientes del grupo de Taormina presentaron o enfermedad intersticial o derrame pleural. Es importante señalar

TABLA 60-1. Escleroderma en la nomenclatura y clarificación de la artritis y reumatismo* (Asociación Americana de Reumatismo, 1983)

- I. Enfermedades difusas del tejido conectivo
 - D) Escleroderma
 1. Localizada
 - a) Morfea
 - b) Lineal
 2. Esclerosis sistémica
 - a) Escleroderma difusa
 - b) CREST (calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).
 3. Inducido por drogas

* Arthritis and Rheumatism 1983; 26.

que este grupo de pacientes presentaban las formas de cabalgamiento de la enfermedad; el 18 % con sólo ESP presentaron hallazgos radiológicos compatibles con enfermedad intersticial, ninguno del grupo con CREST y el 75 % de ESP con cabalgamiento presentaron esta variable. La pericarditis y la miocarditis podrían ser signos tempranos; la descompensación cardíaca es causa de muerte frecuente. La enfermedad renal devastadora es la causa de muerte en un 15 % de los pacientes con ESP.

Las diferentes presentaciones se reconocen por su inicio o expresión clínica; así, la forma localizada en edad pediátrica generalmente aparece con una o más placas ovaladas, las cuales suelen denominarse "morfea", o bien en una banda localizada esclerótica (lineal), o una combinación de ambas. En el 10 % de los niños, la esclerosis localizada puede iniciarse con compromiso articular, lo cual puede ser indistinguible de una artritis reumática juvenil; los hallazgos en piel aparecen meses o años más tarde; en todo caso, la esclerosis localizada no suele progresar a forma sistémica. Por otra parte, la presentación de ESP del adulto es muy rara en niños. La edad reportada de inicio es entre 3 y 14 años, con un pico en la preadolescencia y una proporción de 6:1 de hembras a varones. Frecuentemente el fenómeno de Raynaud es el síntoma inicial; que es seguido después de un período de meses a años de engrosamiento difuso de la piel en los dedos de la mano. El diagnóstico se establece cuando este cambio de piel se hace aparente en la proximidad de las articulaciones metacarpo o metatarsófalangicas. Esta forma de presentación diferencia la ESP (ver diagnóstico) de la esclerosis localizada, es decir, de la que sólo compromete piel y tegumentos.

Debido a lo complejo de las manifestaciones clínicas de la ESP, hay que evitar confundirla con diversas patologías tales como enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico. La relación entre ESP y LES es infrecuente, ya que raramente la ESP evoluciona hacia LES, aunque se puede encontrar en la ESP la serología característica del LES. En la relación de la ESP con el síndrome de Sjögren ha destacado la presencia de aspectos histológicos típicos del Sjögren en la ESP en porcentajes elevados, siendo esto independiente de las manifestaciones clínicas del síndrome. Se han descrito casos aislados con trombocitopenia y pancitopenia en adultos jóvenes, cuya causa parece relacionarse con una médula ósea hipofuncionante posiblemente inducida por la presencia de complejos inmunológicos circulantes. El comportamiento clínico de la ESP familiar al cuadro observado en la polimiositis hizo pensar en una interrelación entre ambas entidades, opinión que está desechada actualmente. Se ha observado la asociación de ESP con deficiencia selectiva de IgA, así como su presentación clínica localizada postinfección vírica tipo varicela.

Son raros los casos familiares de ESP, sin embargo, hay comunicaciones en la literatura de 3 hermanos con ESP, cuyos parientes presentan fenómeno de Raynaud e historia sugestiva de enfermedad del colágeno. En los estudios realizados en esta familia, se demostró que 4 de 5 de los hermanos afectados expresaban el antígeno HLA



Fig. 60-2. Localización típica en la frente en un paciente masculino de 11 años de edad, lesión denominada "coup de sabre".

DRw4. En este sentido existen reportes recientes del HLA-A9 con ESP con compromiso visceral y del HLA-B-8 con enfermedad rápidamente progresiva. Sin embargo, el significado de esta asociación aún es motivo de controversia, puesto que en un estudio de 125 pacientes con ESP no se encontró asociación de la misma con el panel antigénico determinado.

El diagnóstico diferencial es difícil en la etapa inicial de la ESP, por lo cual el programa de estudio de estos pacientes debe orientarse a descartar el compromiso sistémico. El diagnóstico de esclerosis en niños es sencillo cuando hay compromiso sistémico y de piel. Debe diferenciarse esta patología del escleredema, del síndrome carcinoide, de la fenilcetonuria, de la porfiria cutánea tardía, del síndrome de Werner y de la progeria.

Laboratorio. La ausencia de anticuerpos a los antígenos Sm o RNP ayuda a diferenciar esta enfermedad, además del anticuerpo anticentrómero y el Scl-70 que es altamente específico para ESP. Entre los parámetros hematológicos, se observa anemia en un 25 % de los pacientes, mientras que se ha documentado leucocitosis en un 14 % (generalmente con miopatía activa); también se observan trombocitopenia o trombocitosis.

Tratamiento. El manejo del paciente sería el término correcto, ya que no hay un agente capaz de curar o controlar la ESP. A diferencia de las otras enfermedades del tejido conectivo, el programa de tratamiento dependería de las áreas comprometidas en los diferentes pacientes. La fisioterapia para prevenir deformidad, las medidas generales como evitar el frío, no exponerse al sol, lubricar la piel, mantenerse en actividad y otras pueden aliviar los síntomas y complicaciones; algunas medidas generales incluyen: 1) En etapas tempranas con edema e inflamación, si hay miositis considerable o si la sintomatología se debe a inflamación de pulmones, corazón, o piel, los esteroides a dosis antiinflamatorias podrían ayudar, cuando la inflamación pone en peligro la vida del paciente. 2) La malabsorción y la hipomotilidad intestinal se puede tratar con metoclopramida y tetraciclina. La esofagitis con antiácidos y cimetidina, y la estrechez esofágica con dilataciones. 3) El fenómeno de Raynaud se trata con precauciones respecto a exposición al frío, e indicando la protección con guantes si el caso es severo. Hay reportes con uso de reserpina o plasmáféresis, además de nifedipina y otros, con pobre respuesta. 4) El tratamiento del proceso renal se ha llevado a cabo con captopril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. 5) La penicilamina al parecer es útil en algunos casos de ESP infantil; otros como POTABA, DMSO, EDTA colchicina, clorambucil y otros agentes se han reportado como útiles en algunas ocasiones, aunque casi todas son drogas en experimentación, sin que hasta el momento se tengan resultados significativos con ellas.

Pronóstico. El pronóstico de la ESP en el adulto depende del órgano afectado. En contraste, en los niños, se ha observado un grupo cuya forma de presentación de la enfermedad es lenta, silente, pero la mayoría tiene manifestaciones progresivas durante un largo período de tiempo. Así, Hanson pudo seguir algunos de sus pacien-

tes por 25 años después de iniciarse la patología. En los casos de compromiso visceral a nivel pulmonar, cardíaco, renal, la mortalidad es más elevada y el paciente se complica fácilmente, siendo muy variable la evolución de cada niño. En vista de lo difícil que resulta encuadrar los pacientes bajo un solo esquema, la observación frecuente y control constante es lo primordial.

BIBLIOGRAFIA

- Campo-Aasen I. Dermatología Infantil: casos raros. *Dermatología Venezolana* 3:1961.
- Dabich L, Sullivan DB, Cassidy JT. Scleroderma in the child. *J Pediatr* 85:770-775, 1974.
- The Glossary Subcommittee of the ARA Committee on Rheumatologic Practice. American Rheumatism Association Nomenclature and classification of Arthritis and Rheumatism (1983). *Arthritis Rheum* 26:1983.
- Frati Munari AC, Culebro Nieves G, Velásquez E, Podonva G. Esclerodermia en niños. *Bol Med Hosp Infant* 36:1979.
- Jacobs JC. Scleroderma. *Pediatric Rheumatology for the practitioner*. Ed. Springer-Verlag, N.Y., 1982; 484.
- Kass H, Hanson V, Patrick J. Scleroderma in childhood *J Pediatr* 68:1968.
- Kelly. *Rheumatic Diseases of childhood. Scleroderma. Textbook of Rheumatology*, tomo 2 W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1981; 1.383.
- Resnik D. Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) En: Resnik and Niwayama, ed. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. vol. 2, 1981; 1.204-1.217.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association. Diagnostic and therapeutic criteria for the classification of Systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:1980.
- Taormina VJ, Miller WT, Geffer WB, Epstein DM. Progressive Systemic Sclerosis Subgroups = variable pulmonary features. *AJR* 137:277, 1981.
- Zanussi C, Ortolani C, Pastorello E, Riboldi PS, Sabbadini M. Aspetti Immunologici della Malattia auto-Immuni (attualità nella Sclerosi sistemica progresiva). *Minerva Medica*, 73: 1982.