

LA ESCLERODERMIA

II. ESCLEROSIS SISTÉMICA Y

III. SÍNDROMES AFINES

ESCLERODERMIFORMES

FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ DOVAL

Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venerología.

Director de DERMACLINIC (Clínica Dermatológica Médico-Quirúrgica, Logroño).



Esclerodermia significa etimológicamente endurecimiento cutáneo. Aunque este término solo hace referencia a un trastorno de la piel, durante mucho tiempo se ha utilizado para designar un grupo heterogéneo de procesos en los que la afectación cutánea puede acompañarse o no de alteraciones en otros órganos.

El denominador común a todas las enfermedades con esclerodermia es un sustrato anatomopatológico similar, caracterizado por un acúmulo de colágeno. Sin embargo, a pesar de esta característica coincidente, la fibrosis solo representa la manifestación común del daño tisular causado por etiologías posiblemente diferentes.

Actualmente, las esclerodermias se clasifican según la extensión de la fibrosis cutánea en profundidad y superficie, la afectación de vísceras internas y los mecanismos etiopatogénicos que intervienen en su desarrollo. Consideramos tres tipos de procesos:

- I. Esclerodermias localizadas o morfeas.
- II. Esclerosis sistémica (ES).
- III. Síndromes afines esclerodermiformes.

I. ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS O MORFEAS.

Las esclerodermias localizadas o morfeas son formas limitadas a la piel y a los tejidos subyacentes. La afectación cutánea es indistinguible histopatológicamente de la ES, pero está ausente la esclerosis cutánea proximal a articulaciones metacarpofalángicas, la esclerodactilia, el fenómeno de Raynaud y las manifestaciones viscerales son mucho menos frecuentes.

En la ES hay un endurecimiento simétrico de la piel con cambios fibróticos y degenerativos en la sinovial, las arterias digitales y determinados órganos internos.

Finalmente existen un conjunto de síndromes afines esclerodermiformes en los que se incluyen las pseudoesclerodermias, esclerodermias ocupacionales y esclerodermias yatrogénicas. En este grupo destacaremos tres entidades, particularmente interesantes y que nos permiten reflexionar sobre algunos aspectos de la etiopatogenia de los procesos fibróticos. Nos referimos al síndrome del aceite de colza adulterado, síndrome mialgia-eosinofilia y enfermedad injerto contra huésped.

II. ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)

La ES es un proceso generalizado del tejido conjuntivo que afecta a la piel, la sinovial y ciertos órganos internos, sobre todo el aparato digestivo, pulmón, corazón y riñones, con fibrosis y alteraciones de la microcirculación. La afectación cutánea es la clave del diagnóstico, pero la gravedad y pronóstico dependen de la afectación visceral.

La incidencia se sitúa entre 4-12 pacientes, por año y por millón de habitantes. Predomina en las mujeres, y la edad media de comienzo son los 40 años.

El comienzo suele ser bastante anodino. Con frecuencia durante años la paciente solo tiene crisis de Raynaud y progresivamente se le va endureciendo la piel de los dedos de las manos.

Clasificación

A pesar de que todos los autores han coincidido en basar los criterios de clasificación de la ES en los aspectos cutáneos de la misma, estos no han sido coincidentes y la literatura nos ofrece clasificaciones muy diversas.

Hoy se puede aseverar que la clasificación de la enfermedad según la localización, extensión y modo de progresión de la esclerosis cutánea en el primer año de evolución de la enfermedad, proporciona información muy valiosa sobre el posible curso y pronóstico de cada caso individual.

La ES limitada incluye la esclerodactilia (Tipo I), cuando la esclerosis se limita a los dedos de las manos y de los pies, y laacroesclerosis (Tipo II) que se extiende desde las articulaciones metacarpo o metatarsofalángicas al codo o la rodilla.

La ES difusa (Tipo III) afecta a las áreas proximales al codo y la rodilla extendiéndose al tronco. La esclerosis de la piel de la cara y cuello puede presentarse tanto en la forma difusa como en las formas limitadas.

La ES sine esclerodermia es una forma de la enfermedad sin esclerosis cutánea asociada a cuyo diagnóstico se llega por exclusión. Afecta a un 5% de los pacientes

Etiopatogenia

Cualquier intento de explicación de la patogenia de la ES debe explicar la activación inicial del sistema inmune que induciría el daño vascular y la fibrosis.

La participación de la inmunidad celular en la ES es difícil de valorar y sus datos son contradictorios. Referente a la inmunidad humoral, existe una hipergammaglobulinemia inespecífica, no obstante se han descubierto algunos autoanticuerpos bastante específicos: anti-RNA polimerasa I, III, U3 RNP, topoisomerasa I.

El primer eslabón de la cadena de acontecimientos que se suceden en la etiopatogenia de la ES es la interacción entre los linfocitos circulantes y las células endoteliales. Muy probablemente el mecanismo que dispara la activación linfocitaria sea la presentación de un antígeno (?) por parte de la célula endotelial a los linfocitos T citotóxicos interaccionando vía TCR-CMH I, tras lo cual se produciría un daño de la célula endotelial que permitiría el paso de activadores fibroblásticos al intersticio y favorecería la agregación plaquetaria.

Posteriormente los linfocitos activados migrarían al espacio extravascular merced a la interacción LFA-I/ICAMI. Esta última molécula está inducida en las células endoteliales por efecto de IL-1, IL-4 y TNF. Una vez en el intersticio los linfocitos activados se unirían a los fibroblastos vía LFA-I/ICAMI. La secreción por parte de los linfocitos de TNF-alfa, IL-1, IFN-gamma induciría la expresión de ICAM-1 en los fibroblastos y el TGF- β estimularía la síntesis de colágeno por los fibroblastos.

Pero en los estadios siguientes de la enfermedad los infiltrados inflamatorios desaparecen. Por tanto para mantener la producción de colágeno es menester que los fibroblastos sufran ciertas alteraciones metabólicas que perpetúen la fibrosis:

- Secreción autocrina de PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas).
- Activación del *c-myc* (está involucrado en los mecanismos de proliferación celular y colabora con el *c-ras* activando los fibroblastos).
- Reclutamiento de una subpoblación de fibroblastos con mayor capacidad de síntesis de colágeno.

Otra posibilidad sería que los fibroblastos tuviesen una alteración en la expresión de receptores superficiales para los fragmentos terminales del procolágeno, con lo que se suprimiría el *feed-back* negativo de la síntesis colagénica.

Respecto a las citocinas en la patogenia de la ES se han incriminado un elevado número que conforman una complejísima red autocrina o paracrina que pone en comunicación los diversos tipos celulares.

El PDGF detectado en las biopsias de ES tiene un potente efecto mitogénico sobre los fibroblastos y al mismo tiempo estimula la síntesis de TGF- β (factor de crecimiento transformante- β). Esta citocina (TGF- β) muestra una máxima capacidad fibrogénica y efecto inmunosupresor. Además, el PDGF estimula la expresión del oncogen *c-myc* involucrado en el mecanismo de proliferación celular, y que colabora con el *c-ras* activando los fibroblastos. Las proteínas derivadas del *c-ras* se localizan en áreas vasculares de la piel de la ES asociadas a la expresión de un inhibidor de la cisteína proteinasa (cistatina), con lo cual disminuyen las colagenasas e incrementa la fibrosis.



Figura 1. Manos con dedos “en salchicha” típicos de la fase de edema.



Figura 2. En la fase indurativa existe una imposibilidad de pellizcar la piel.

Algunos factores genéticos pueden contribuir a la presencia de la enfermedad: en la población española el HLA-DRB1*11 confiere predisposición al desarrollo de la ES.

Clínica

Los signos más frecuentes de presentación son la pérdida de elasticidad cutánea (endurecimiento de la piel) y el fenómeno de Raynaud, siendo este último la manifestación inicial en más del 90% de los casos y su presencia durante la evolución ocurre en prácticamente todos los pacientes. El fenómeno de Raynaud se caracteriza por crisis de palidez (contracción), cianosis (vasodilatación) y eritema (vasodilatación), en dos o más dedos de las manos, respetando el dedo pulgar. La enfermedad de Raynaud no se asocia a otras patologías. El síndrome de Raynaud es secundario.



Figura 3. Áreas de blanqueamiento isquémico por la fibrosis digital.



Figura 4. Signo del cuello, ocasionado por la tirantez de la piel.



Figura 5. En la fase de atrofia, la piel adquiere un brillo especial, aparecen alteraciones pigmentarias y existe dificultad para levantar las extremidades superiores.

Manifestaciones cutáneas

Se presentan en el 95% de los pacientes con ES y constituyen las primeras manifestaciones de la enfermedad.

Pasa por tres fases: edema, fibrosis y atrofia.

Fase de edema

Se caracteriza por la aparición de edema sin fovea, bilateral y simétrico (*puffy hands*). Las manos se afectan y los dedos adoptan un aspecto “en salchicha” (Figura 1), también pueden afectarse los antebrazos, piernas y pies.

Fase de fibrosis (indurativa)

Se produce un endurecimiento cutáneo con pérdida de la elasticidad y adherencia a las estructuras subcutáneas, de modo que la piel se hace imposible de pellizcar (Figura 2). La facies se torna inexpresiva, pierde las arrugas, se hace inmóvil y disminuye la apertura bucal (microstomía).

A medida que se instaura la fibrosis se aprecia la desaparición de los anejos cutáneos y cese de la sudoración. En las manos la piel es tan dura que resulta difícil movilizar los dedos por la fibrosis (Figura 3). La tirantez puede ocasionar el “signo del cuello” (Figura 4).

Fase de atrofia

Es la consecuencia de la esclerosis y edema cutáneos de larga evolución. La piel adquiere un brillo especial debido a la atrofia (Figura 5).

Durante esta fase se ponen de manifiesto la presencia de alteraciones de la pigmentación, calcificación de los tejidos blandos (Figura 6) periartriculares, telangiectasis faciales (Figura 7), así como disminución y dilatación de las asas capilares de pliegues ungueales (Figura 8) y pliegues radiales peribucales (Figura 9). La piel que recubre las eminencias óseas es vulnerable a los traumatismos y se ulcera con facilidad.

Los fenómenos de isquemia originan cicatrices puntiformes en los pulpejos de los dedos (en mordedura de rata) (Figura 10), reabsorción de las falanges distales, atrofia de los pulpejos y uñas incurvadas. En ocasiones el fenómeno de Raynaud es tan intenso que se producen graves necrosis en los dedos de las manos (Figura 11).

Síndrome de CREST

Es una entidad englobada dentro de la ES limitada. Se caracteriza por calcicosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasias. Cuando se asocia a cirrosis biliar primaria se denomina síndrome de Reynolds.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

Al principio de la enfermedad suele haber rigidez articular matutina de las pequeñas articulaciones de las manos, y dolor. A medida que la ES evoluciona se producen las características deformidades en flexión de los dedos con limitación de la movilidad articular (Figura 12).

La acroosteolisis consiste en la reabsorción parcial de las falanges distales de los dedos de las manos. También pueden aparecer pequeñas erosiones o ulceraciones en la piel que recubre las prominencias óseas (Figura 13).



Figura 6. Calcificación en el pulpejo.



Figura 7. Telangiectasias faciales.



Figura 8. Telangiectasias dilatadas en capilaroscopia.

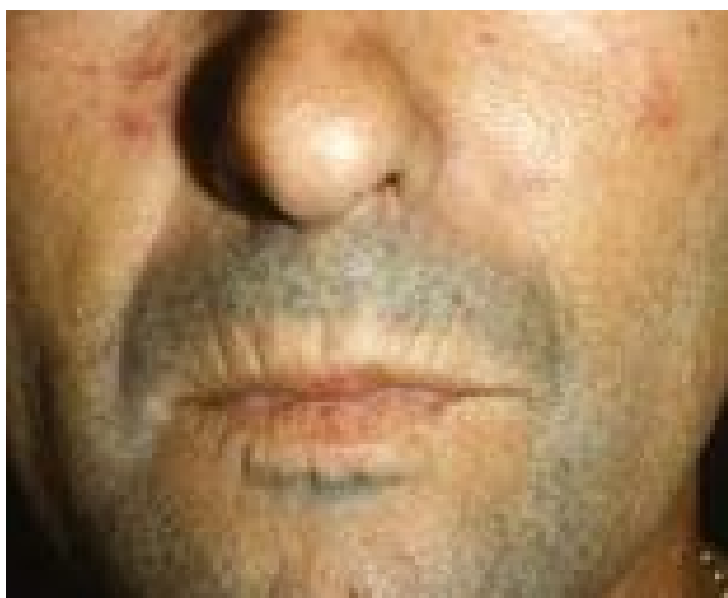


Figura 9. Pliegues radiales peribucales.

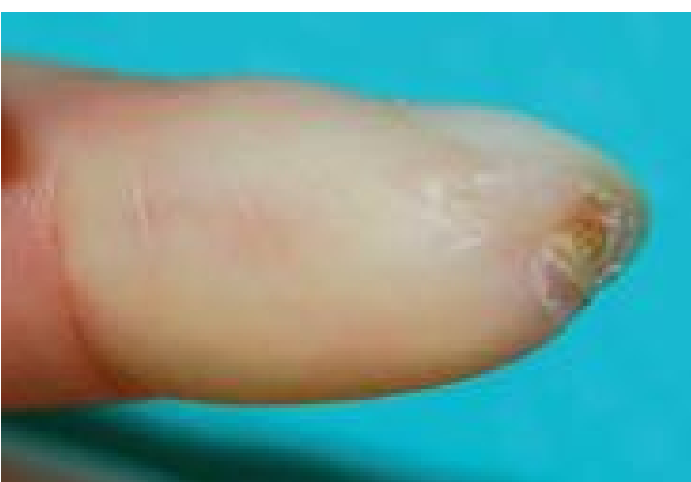


Figura 10. Cicatrices en mordedura de ratón.



Figura 11. Importantes zonas de necrosis por fenómeno de Raynaud.

Se presentan calcificaciones en zonas periarticulares de las manos y región olecraneana.

El síndrome de Thibierge-Weissenbach describe calcificaciones extensas en la esclerodermia.

La miopatía es similar a la de la polimiositis, aunque sin llegar a ser clínicamente relevante.

Manifestaciones digestivas

Es la manifestación visceral más frecuente tras la cutánea. Cualquier zona del tubo digestivo puede estar alterada, pero la mayor parte de sintomatología es debida a la afectación del esófago. En un 80% de los pacientes se objetivan alteraciones en la manometría esofágica. Sin embargo, solo la mitad de los casos manifiesta síntomas: disfagia para sólidos, pirosis, dolor retroesternal, plenitud posprandial. La ausencia de peristaltismo en el tercio inferior del esófago y la disminución de la presión en el esfínter esofágico inferior son específicos de la ES, pudiendo acabar produciendo un esófago de Barret en el 10-40 % de los pacientes.

También se afecta el intestino delgado, que presenta atonía, la cual causa náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal e incluso obstrucción intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano puede dar lugar a la aparición de malabsorción (grasas, vitaminas liposolubles -A, D, E, K-, vitamina B12 y ácido fólico).

La sintomatología por lesión del colon es escasa: variación en el volumen de las heces y estreñimiento.

Afectación pulmonar

La afectación pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES. En la actualidad ha desbancado a la afectación renal como primera causa de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID): aparece con mayor frecuencia en la ES difusa. Es habitual la presencia de disnea, tos seca, crepitantes secos de predominio basal e imagen radiológica con patrón reticular o reticulonodular bilateral en los dos tercios inferiores de los pulmones

Hipertensión arterial pulmonar (HAP): con mayor frecuencia se presenta asociada a ES limitada, aunque también puede asociarse a EPID. Esta es la razón por la cual debe de realizarse un ecocardiograma anual a todos los pacientes con ES.

Mientras que no se ha encontrado tratamiento curativo para la EPID, el arsenal terapéutico para la HAP es amplio y eficaz.

Afectación cardíaca

Estudios sonográficos, gammagráficos y de resonancia magnética han demostrado que un 75% de los pacientes con ES difusa tienen alteraciones en la función cardíaca y perfusión.

La afectación del miocardio se caracteriza por fibrosis miocárdica y degeneración miofibrilar.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: disnea, edemas, dolor torácico, arritmias y trastornos de la conducción.

También puede haber miocardiopatía congestiva (10% de los pacientes particularmente en la forma difusa), alteraciones de la conducción y pericarditis (30-70% de las necropsias).



Figura 12. Contracturas de los dedos de las manos.



Figura 13. Pequeñas úlceras cutáneas sobre prominencias óseas.

Renal

La crisis renal esclerodérmica era, hasta la introducción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la primera causa de fallecimiento por esta enfermedad, asociándose sobre todo a la forma difusa.

Se manifiesta por proteinuria y sedimento patológico, o bien puede desarrollarse una grave crisis renal caracterizada por insuficiencia renal rápidamente progresiva e hipertensión arterial maligna.

En la mayoría de los pacientes la hipertensión arterial es moderada y solo un tercio llegan a desarrollar una crisis renal.

Es muy importante tener en cuenta a la hora de establecer el tratamiento, que las dosis altas de glucocorticoides pueden favorecer el desarrollo de crisis renal, así como la presencia de anti-ARN polimerasa III (forma difusa), raza negra y embarazo.

Laboratorio

Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos son el dato inmunológico más importante de la enfermedad (95% de los pacientes). El patrón de inmunofluorescencia más común es el moteado.

Los anticuerpos anti-nucleolares son bastantes específicos de la ES difusa.

Los anticuerpos anti-centrómero suelen aparecer en las formas limitadas y en síndrome de CREST.

Los anticuerpos anti-Scl-70 reactivos frente al antígeno DNA-topoisomerasa I se detectan en el 20-25% de los casos, la mayoría de los cuales pertenecen a la forma difusa.

Los anti-RNA polimerasa III se asocian con crisis renal esclerodérmica.

Los anticuerpos anti-fibrilarina U3-RNP (ribonucleoproteína) aparecen en pacientes con afectación pulmonar intersticial y vascular.

Además los pacientes con ES pueden presentar alteraciones analíticas no específicas como: elevación de la VSG, anemia, factor reumatoide (25% de los pacientes) e hipergammglobulinemia.

Histopatología**Cutánea**

Es indistinguible de la histopatología de la morfea (esclerodermia localizada).

Típicamente hay un importante depósito de colágeno I y III en dermis junto con glucosaminoglicanos y fibronectina. La epidermis se encuentra atrofiada y los anejos desaparecen.

Los infiltrados inflamatorios son perivasculares e intersticiales sobre todo de linfocitos T.

Los cambios vasculares son intensos: hiperplasia de la capa íntima, fibrosis de la capa adventicia e infiltrados de células mononucleadas.

Tejido sinovial

Infiltrado perivascular con fibrosis alrededor de las células sinoviales.

Tubo digestivo

En el esófago distal la capa muscular se atrofia y se reemplaza por tejido fibroso; en la mucosa hay signos de esofagitis por reflujo.

En el colon son frecuentemente visibles los divertículos de boca ancha por adelgazamiento de la capa muscular.

Pulmonar

Se aprecia fibrosis difusa intersticial, alveolar y peribronquial con un grado variable de infiltrado inflamatorio.

La afectación vascular muestra engrosamiento de la capa íntima, hipertrofia de la muscular y fragmentación de la capa elástica

Cardíaca

En un alto porcentaje de las autopsias practicadas revelan fibrosis miocárdica.

Las arterias coronarias son normales, pero se observan alteraciones en los pequeños vasos intramurales.

Un tercio de los pacientes tienen fibrosis miocárdica en banda.

Diagnóstico

Se basa en los criterios emitidos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1980.

Criterio mayor: esclerosis cutánea proximal a las articulaciones metatarsofalángeas de los pies y/o metacarpofalángeas de las manos (acroesclerosis).

Criterios menores: esclerodactilia, cicatrices en los pulpejos o pérdidas de sustancias y fibrosis pulmonar bibasal. Para ES definida se requiere el criterio mayor o la combinación de los dos menores.

Uno de los principales inconvenientes de estos criterios es que no son demasiado útiles en las fases iniciales de la enfermedad ni en la forma limitada, por lo que se crearon y aprobaron en 2013 los nuevos criterios ACR/EULAR American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism, en los que se requiere una puntuación igual o mayor a 9 para el diagnóstico de ES.

Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica —ES— (ACR-EULAR 2013)

Ítem	Subítem	Puntuación
Engosamiento de la piel proximal a articulaciones MCF de las manos (criterio suficiente)		9
Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a las MCF pero proximal a las IFP)	4
Lesiones en pulpejos de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	Úlceras en pulpejos	2
	Cicatrices en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
EPID/HAP (máxima puntuación 2)	Enfermedad pulmonar intersticial difusa	2
	Hipertensión arterial pulmonar	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos específicos de ES (AAT1, AAC y ARN pol) (máxima puntuación 3)	AAC	3

AAC: anticuerpos anticentrómero; AAT: anticuerpos antitopoisomerasa; ACR: American College of Rheumatology; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EULAR: European League Against Rheumatism; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángeas proximales; MCF: metacarpofalángeas.

Diagnóstico diferencial

Sin duda alguna cuando la ES se presenta con todo su cortejo clínico y sintomático es una enfermedad de diagnóstico fácil. Sin embargo, en ocasiones ciertas enfermedades dermatológicas pueden provocar dudas diagnósticas. Seguidamente enumeramos algunas de estas.

Escleredema de Buschke: surge tras una infección respiratoria previa y se caracteriza por endurecimiento cutáneo debido al acúmulo de mucopolisacáridos ácidos.

Liquen escleroatrófico: afectación genital e histología característica.

Escleromixedema: áreas papulosas (liquenoides) diseminadas, por depósitos de mucina acompañada de gammapatía monoclonal.

Porfiria cutánea tarda: fragilidad cutánea, hipertrichosis malar y lesiones ampollasas.

También es necesario hacer el diagnóstico diferencial con la **morfea generalizada**.

Pronóstico

La ES suele presentar un curso prolongado en el tiempo. Es peor en la ES difusa ya que con mayor frecuencia hay afectación viscerar: pulmón, riñón o corazón. En algunos casos se produce una evolución rápida, con deterioro orgánico grave y fallecimiento.

Tratamiento

Se han utilizado múltiples tratamientos para la ES, sin embargo hasta el momento no se ha encontrado ningún fármaco realmente efectivo que cure la enfermedad. No obstante la sintomatología se puede atenuar incidiendo sobre las diferentes vías etiopatogénicas. En este sentido consideramos los fármacos vasoactivos, fármacos antifibróticos, fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores e inmunomoduladores.

Fármacos vasoactivos

En el fenómeno de Raynaud, además de la protección frente al frío, abandonar hábito tabáquico y evitar vasoconstrictores; como fármacos deben usarse los bloqueantes de los canales del calcio: diltiazem 180 mg/día y nifedipino 20-30 mg/día que reducen las crisis de Raynaud y favorecen la cicatrización de las úlceras digitales.

Cuando hay úlceras necróticas se emplean prostaciclina, alprostadil.

Bosentan a dosis de 125 mg/12 h p.o. es eficaz en el tratamiento de las úlceras digitales

Complementariamente se dan sustancias que inhiben la agregación y liberación de factores plaquetarios: ácido acetilsalicílico.

Fármacos antifibróticos

El eslabón final en la patogenia de la ES consiste en un depósito de colágeno.

D-penicilamina es probablemente el fármaco antifibrótico más útil. Administrada durante períodos largos de tiempo disminuye la induración cutánea. Su mecanismo de acción se basa en el establecimiento de enlaces químicos con la lisina e hidroxilisina. Se inicia con una dosis de 250 mg/día y se incrementan en 250 mg cada 8 semanas.

Efectos adversos:

- Síntomas gastrointestinales y úlceras mucosas
- Leucopenia, trombocitopenia, proteinuria
- Lesiones derivadas de la interferencia de la síntesis de fibras de colágeno y elásticas: arrugas (cutis laxa), púrpura, ampollas subepidérmicas, elastosis perforante serpiginosa.
- Mecanismo autoinmune: pénfigo, penfigoide, lupus eritematoso, dermatomiositis.
- Reacciones por hipersensibilidad aguda (15% de los pacientes): fiebre, prurito, eosinofilia.
- Otros: liquen plano, hipertrichosis, dermatitis psoriasiforme.

Colchicina. Inhibe la síntesis de colágeno por disrupción de los microtúbulos que están implicados en la eliminación del colágeno al medio extracelular desde los fibroblastos. Dosis: 1 mg/día. Efectos secundarios: diarreas, aplasia medular, alopecia. Contraindicado en el embarazo.

Fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores e inmunomoduladores

Los glucocorticoides son especialmente útiles en aquellos casos en los que hay miositis, serositis, artritis. Se consigue una buena respuesta sintomática, pero no parece que la esclerosis de la piel y de otros órganos se vea influenciada.

Se han usado como inmunosupresores: azatioprina y ciclosporina A. Los riesgos de la ciclosporina A incrementan con la edad y la administración a largo plazo, sobre todo si existe HTA o incrementa la creatinina sérica. También es posible el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica por ciclosporina A.

La plasmaféresis se usa para eliminar inmunocomplejos circulantes y péptidos vasoactivos. Sin embargo no se ha podido comprobar su eficacia.

La fotoquimioterapia extracorpórea y la combinación de interferón gamma con relaxina han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de las esclerodermias.

Micofenolato sódico o de mofetilo se indica como tratamiento de la ES difusa de menos de tres años de evolución. Puede asociarse con glucocorticoides a dosis de 15 mg/ día, ya que dosis mayores pueden causar crisis renal.

Para las manifestaciones digestivas, están indicados los inhibidores de la bomba de protones en caso de reflujo gastro-esofágico; antibioticoterapia para el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Para las alteraciones esofágicas recomendamos también medidas posturales y alimentarias.

Las manifestaciones pulmonares se tratan con la administración de pulsos de ciclofosfamida; sin embargo, el autotrasplante con progenitores hematopoyéticos puede ser más eficaz que la ciclofosfamida para la neumopatía intersticial. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar: nifedipino, bosentán y ambrisentán (antagonistas de los receptores de endotelina), sildenafil y prostaciclina.

III. SÍNDROMES AFINES ESCLERODERMIFORMES

I. Seudoesclerodermias

El término de pseudoesclerodermia se utiliza para describir un grupo de procesos caracterizados por cambios fibróticos esclerodermiformes en la piel de pacientes con enfermedades no reumáticas.

Los más importantes son:

- Porfiria cutánea tarda en la que hay una disminución del enzima urogén decarboxilasa.
- Fenilcetonuria por déficit de fenilalanina hidroxilasa.
- Síndrome de Werner: síndrome de envejecimiento cutáneo prematuro.
- Síndrome carcinoide: incrementan los péptidos vasoactivos, hay crisis de flushing, eritema y esclerodermia.
- Escleredema de Buschke. Se caracteriza por induración cutánea de comienzo súbito, disposición simétrica en la zona posterior y lateral del cuello, extendiéndose a los hombros, brazos (respetando las manos) y a la cara. Un 50% de los pacientes son diabéticos, pudiendo existir una infección vírica o bacteriana desencadenante. La enfermedad suele resolverse en 3-5 años si no hay diabetes.

2. Esclerodermias ocupacionales

Constituyen un grupo de particular interés en los que determinados productos químicos están implicados en el desarrollo de cuadros esclerodermiformes.

- Enfermedades por cloruro de polivinilo, especialmente cuando se manipula en la fase industrial de polimerización. La clínica se caracteriza por acrosteolisis de las falanges distales, Raynaud y endurecimiento cutáneo (de cara y manos).
- Lesiones por percloroetileno, tricloroetileno.
- Pesticidas.
- Resinas epoxi.
- Silicosis: en los mineros expuestos al sílice, la ES es 25 veces más frecuente. La asociación de esclerodermia y silicosis se reconoce como síndrome Erasmus

Síndrome tóxico epidémico

La ingestión de aceite de colza desnaturalizado con anilina provocó en ciertas regiones de España durante el año 1981 una enfermedad multisistémica que afectó a 18.000 personas.

El hallazgo histopatológico más notable fue una vasculitis diseminada no necrotizante que afectaba prácticamente a todos los órganos. Este síndrome consta de dos períodos netamente definidos. La fase precoz, que duraba tres meses, simulaba una neumonía atípica (fiebre, tos, disnea, patrón intersticial pulmonar), síntomas gastrointestinales, neurológicos (mialgias) y exantema cutáneo. Había eosinofilia en todos los casos. Tres o cuatro meses después los enfermos desarrollaban una erupción transitoria constituida por pápulas amarillentas distribuidas por toda la superficie corporal. Pasados cinco o seis meses sobre todo las mujeres desarrollaron una neuromiopatía y una morfea localizada o generalizada, o bien un trastorno parecido a la ES, con disfagia y en ocasiones neuropatía.

3. Esclerodermias yatrogénicas

Comentaremos el síndrome mialgia-eosinofilia y la enfermedad injerto contra huésped.

Otras esclerodermias yatrogénicas incluyen: tratamientos con bleomicina, carbidopa, pentazocina, vitamina K y los implantes de silicona. Hace unos años se describió un tipo de fibrosis sistémica que afectaba a pacientes con insuficiencia renal y que se relacionaba con la administración de gadolinio, una sustancia empleada como contraste en la resonancia magnética.

Síndrome mialgia-eosinofilia

Afectó a los EEUU en 1989. El departamento de sanidad del CDC dio a conocer 360 enfermos con el síndrome mialgia-eosinofilia y estudió su posible asociación con productos que contuvieran L-triptófano.

El diagnóstico de este proceso debe realizarse basándose en tres datos: eosinofilia $>1000/\text{mm}^3$, mialgia generalizada incapacitante y ausencia de infección o neoplasia.

Gracias a las investigaciones del CDC se pudo averiguar que este nuevo síndrome se debía al consumo de L-triptófano, fabricado en Japón y utilizado para la depresión (el daño era producido por la 3-anilino-alanina).

El cuadro clínico comienza bruscamente con mialgias intensas, debilidad, fiebre y exantema cutáneo. Posteriormente se desarrollan alteraciones cutáneas o subcutáneas esclerodermiformes tardías, cuyo tejido diana es la fascia muscular. No hay fenómeno de Raynaud ni esclerodactilia. Se acompaña de eosinofilia periférica. Los síntomas no siempre remiten tras cesar la ingesta del L-triptófano.

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) se define como el conjunto de manifestaciones clínico-patológicas que son consecuencia de la reacción del injerto contra el huésped. A su vez, esta reacción está causada por la respuesta de células inmunocompetentes de un tejido trasplantado contra un huésped inmunodeprimido, y de alguna forma histocompatible.

Para su desarrollo se requieren las siguientes condiciones: diferencias de histocompatibilidad entre el injerto y el receptor, presencia de células inmunocompetentes en el injerto capaces de reconocer antígenos de histocompatibilidad extraños y dar lugar a una reacción inmunológica, y la incapacidad del huésped para rechazar el injerto.

La forma más común es la EICH en pacientes que reciben trasplante de médula ósea alogénica (se usa en el tratamiento de hemopatías malignas).

Manifestaciones cutáneas

En la fase aguda: exantema morbiliforme o escarlatiniforme. Histológicamente se detecta un infiltrado linfocítico en dermis papilar, vacuolización de la capa basal, migración de linfocitos a la epidermis con edema y espongirosis, queratinocitos degenerados y satelitosis.

En la fase crónica, que puede aparecer meses o años después del trasplante, se afectan la piel y el hígado. Su etiopatogenia es mal conocida. Los cambios esclerodermiformes quizás sean debidos a los efectos de las linfoquinas sobre la síntesis de colágeno. Histológicamente se aprecia atrofia epidérmica con hiperqueratosis, engrosamiento de la membrana basal, tejido conjuntivo condensado en dermis y atrofia de anejos.

Podemos concluir que los pacientes con EICH en la fase crónica desarrollan un cuadro esclerodermiforme. Las alteraciones inmunológicas son el nexo de unión con otras formas de esclerodermia, lo que enfatiza la importancia de los mecanismos inmunológicos en el desarrollo de los fenómenos de esclerosis.

CONCLUSIÓN

A lo largo de los dos capítulos escritos en la revista **Paso a paso** hemos estudiado las esclerodermias subdividiéndolas en esclerodermias localizadas o morfeas, esclerosis sistémica y síndromes afines esclerodermiformes. Todas ellas se caracterizan por tener un cuadro cutáneo similar, con endurecimiento de la piel, pero se diferencian por los mecanismos etiopatogénicos que lo ocasionan, intensidad de la afectación visceral y grado de esclerosis tanto en profundidad como en superficie. La aparición en los últimos años de enfermedades como el síndrome mialgia eosinofilia, síndrome tóxico epidémico, y la enfermedad injerto contra huésped ha permitido conocer mejor el origen de los procesos fibróticos.

AGRADECIMIENTOS

A Juan Carlos González Coll, que me ha invitado a participar en la revista **Paso a paso** con un tema, las esclerodermias, en el que investigo y atiendo pacientes desde hace casi 30 años.

A Diego Vázquez Gómez, alumno de 5º curso de Medicina en la UCV, por sus aportaciones al manuscrito.

FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ DOVAL

Licenciado en Medicina y Cirugía (U. Santiago de Compostela, 1984).
Calificación: sobresaliente.

Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Navarra, 1990). Calificación:
apto Cum Laude y Premio Extraordinario.

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología (Universidad
de Navarra, 1990).

Consultor de la Clínica Universidad de Navarra hasta 2000.

Director de la Unidad de Cirugía Dermatológica en la Clínica Universidad de
Navarra (1992-1999).

Profesor adjunto de Dermatología hasta 2001 en la Facultad de Medicina de
la Universidad de Navarra.

Dermatólogo director de DERMACLINIC (Clínica Dermatológica Médico-
Quirúrgica, Logroño).

Autor/co-autor de más de 220 artículos científicos en revistas nacionales e
internacionales

Autor de varios libros:

Fisiopatología de las enfermedades cutáneas, 1996

La Piel y el Aparato Digestivo, 1996

Atlas de Dermatología Práctica, 2001

Dermatología Pediátrica Clínica, Diagnóstico, Tratamiento, 2003

Dermatología Pediátrica. Historias clínicas comentadas 2005

Diagnóstico diferencial en Dermatología Pediátrica, 2005

Atlas de enfermedades de las uñas 2008;

Monografías de Dermatología Quirúrgica, 2009-2013

Dermatología Pediátrica. 50 historias clínicas comentadas, 2012

Cirugía dermatológica. Texto y atlas de casos prácticos, 2013

MIEMBRO DE AAD, AEDV, EADV, etc