



**acta
médica
peruana**

Contribución al estudio de la esclerosis sistémica progresiva (Esclerodermia)

ARMANDO SILICANI DELLA PINA*
RAUL PATRUCCO P.**

RESUMEN.- *El presente trabajo corresponde al estudio de treinta y dos pacientes con esclerosis sistémica progresiva desde el punto de vista clínico e inmunológico, doce de los cuales fueron tratados con reserpina administrada por vía oral, por un período mínimo de seis meses. No se encontró ninguna correlación significativa entre el grado de severidad de la enfermedad y los estudios inmunológicos realizados.*

Las alteraciones inmunoeléctroforéticas sobresalientes en el suero de estos pacientes son: aumento de las globulinas IgG, IgA y alfa dos macroglobulina. En contraste con lo encontrado por otros autores, solamente doce pacientes o sea el treinta y siete por ciento de nuestros casos presentaron anticuerpos antinucleares positivos. El tipo del anticuerpo antinuclear no fué patognomónico, aunque el moteado se encontró con más frecuencia.

* Armando Silicani, Profesor Principal de Medicina Interna.

** Raúl Patrucco, Instructor de Medicina Interna. Departamento de Medicina del Hospital General Base Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Aceptado para su publicación, 25 marzo 1973.

Se considera que la esclerosis sistémica progresiva debe de clasificarse como una enfermedad vascular difusa, cuya alteración fundamental está a nivel microvascular. La administración precoz de reserpina representa una esperanza en el tratamiento de esta enfermedad, cuya etiología permanece aún desconocida.

SUMMARY.- *The present paper present our experience on thirty two patients with progressive systemic sclerosis, both from the clinical and from the immunological point of view; twelve of whom were treated with oral reserpine for a minimum period of six month. We found no significant correlation between the degree of severity of the disease and the immunological studies that were performed.*

The most remarkable immunoelectroforetic changes in the serum of these patients were moderate increased of the IgG, IgA, 2-M,G, IgM an A globulin types. In contrast what have been found by other authors, the antinuclear antibodies were just positive in (twelve patients thirty seven percent in our serie); there was not a diagnostic pattern, and the speckel was the most frequently found.

This disease must be considered a diffuse vascular one, which the most important lesion is at the microvascular level. Oral reserpine represents a hope in the treatment, when it is given early and for a long period of time.

Introducción.— El presente trabajo ha sido realizado con la finalidad de investigar los principales factores inmunológicos existentes en el suero de pacientes con esclerosis sistémica progresiva y estudiar a su vez la posible correlación de dichos factores, con el grado de severidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Material y métodos.— Fueron estudiados treinta y dos pacientes con esclerosis sistémica, cuyas edades oscilaron entre los quince y setenta y dos años, con un promedio de treinta y cinco años; treinta y dos pacientes fueron del sexo femenino y dos del sexo masculino. Los treinta y dos pacientes fueron diagnosticados en concordancia con los criterios aceptados internacionalmente (ver discusión) y doce de los treinta y dos, fueron tratados con reserpina administrada por vía oral, en dosis que varió de tres décimas de miligramo a un miligramo por día, de acuerdo al grado de tolerancia y al peso corporal, por un período mínimo de seis meses.

El estudio inmunoelectroforético de las proteínas del suero de nuestros pacientes, se realizó según la microtécnica de Arana Sialer¹ basada en la técnica de Grabar y Williams². Se usaron placas de gel de agar, sueros de cabra antitotal humano y sueros específicos anti IgG, anti IgM y anti IgA preparados en nuestro Laboratorio de Inmunología.

Para la determinación de los anticuerpos antinucleares se utilizó una modificación de la técnica inmunofluorescente de Arana Sialer¹, la cual tuvo su origen en la técnica de Coombs³ y Kaplan⁴; usándose el método inmunofluorescente indirecto que requiere suero de cabra anti IgG humano conjugado con isotiocianato de fluoresceína como marcador, sueros de los pacientes posibles portadores de los anticuerpos antinucleares e hígado fresco de ratones como substrato rico en núcleos.

Resultados.— Las manifestaciones clínicas en los treinta y dos pacientes correspondieron a la forma definida de esclerosis sistémica, es decir a aquella que presenta evidencia de aroesclerosis y compromiso del tracto digestivo o de aroesclerosis y compromiso de dos órganos internos exceptuando los del tracto digestivo.

El diagnóstico se hizo por intermedio de la evaluación clínica de los pacientes y mediante el uso de procedimientos auxiliares pertinentes; de los treinta y dos pacientes, diecinueve se consideraron medianamente graves, nueve leves y cuatro graves (cuadro I).

CUADRO No. I

GRADO DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA

Grado	No. de Pacientes
Mediano	19
Leve	9
Grave	4

Se encontraron definidas alteraciones cuantitativas de las globulinas en la mayoría de los pacientes (ver cuadro II). La IgG estuvo elevada en veintiocho casos, disminuida en tres casos y sin modificaciones en un caso. La IgA estuvo elevada en veinticuatro casos, la alfa 2 macroglobulina en veintiuno, la IgM en diecisiete y la alfa 1-A globulina en doce.

Los niveles de B 1 C (fracción C 1 del complemento) y las otras fracciones proteicas no mostraron mayores alteraciones, en relación a lo encontrado en los sueros normales, usados como controles.

CUADRO No. II

ALTERACIONES INMUNOELECTROFORÉTICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA

Aumento de Globulinas T	No. de Casos
IgG	28
IgA	24
Alfa-2. M. G.	21
IgM	17
Alfa 1-A globulina	12

El aumento de inmunoglobulinas no fue muy marcado y no se detectó una correlación estricta, entre estos valores y la gravedad de la enfermedad (cuadro III).

De los treinta y dos pacientes, doce presentaron anticuerpos antinucleares positivos; de los cuales cinco eran del tipo moteado, tres del homogéneo, tres del nucleolar y uno del reticular (cuadro IV); no se encontró correlación entre el grado de la severidad de la enfermedad y la positividad del anticuerpo antinuclear (cuadro V).

CUADRO No. III
ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA - ELEVACION DE
LAS GLOBULINAS.

No. del Caso	Grado de la Enfermedad	Elevación de las Globulinas
1	Leve	++
2	Mediano	+
3	Grave	++
4	Grave	++
5	Leve	++
6	Leve	++
7	Mediano	+
8	Mediano	+
9	Mediano	+
10	Leve	++
11	Mediano	+
12	Leve	+
13	Grave	++
14	Mediano	+
15	Mediano	+
16	Mediano	+
17	Mediano	+
18	Grave	++
19	Leve	++
20	Mediano	++
21	Mediano	+
22	Leve	++
23	Mediano	++
24	Mediano	+
25	Mediano	+
26	Grave	+
27	Mediano	+
28	Leve	+
29	Leve	+
30	Leve	+
31	Leve	+
32	Leve	+

(La elevación de las globulinas podría haber sido hasta de ++++).

CUADRO No. IV
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

Tipo del anticuerpo antinuclear	No. de casos
Moteado	5
Homogéneo	3
Nucleolar	3
Reticular	1

CUADRO No. V
GRADO DE SEVERIDAD DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA
PROGRESIVA.

No. del caso	Grado de la Enfermedad	Anticuerpo Antinuclear
1	Leve	+
2	Mediano	-
3	Grave	+
4	Grave	-
5	Leve	+
6	Leve	-
7	Mediano	+
8	Mediano	-
9	Mediano	-
10	Leve	+
11	Mediano	-
12	Leve	+
13	Grave	+
14	Mediano	+
15	Mediano	-
16	Mediano	-
17	Mediano	-
18	Grave	-
19	Leve	+
20	Mediano	-
21	Mediano	-
22	Leve	-
23	Mediano	-
24	Mediano	-
25	Mediano	-
26	Grave	+
27	Mediano	-
28	Mediano	-
29	Mediano	+
30	Mediano	-
31	Mediano	-
32	Leve	+

Todos los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos tuvieron elevación concomitante de las globulinas IgG, IgA e IgM.

El factor reumatoide fue encontrado positivo en ocho casos; en cuatro coexistió con la positividad de los anticuerpos antinucleares.

Discusión.— El diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva se hizo siguiendo los criterios establecidos por Medszer y Masi⁵. Es así como se consideró:

a) Caso definido a aquel que presentabaacroesclerosis y compromiso del tracto digestivo a cualquier nivel; oacroesclerosis y compromiso de

dos órganos internos, exceptuando los del tracto digestivo (como por ejemplo el pulmón, el corazón o el riñón).

b) Caso probable a aquel con acroesclerosis y compromiso de un órgano interno, exceptuando los órganos del tracto digestivo; o acroesclerosis con compromiso de la piel del tronco corporal; o esclerodactilia con fenómeno de Raynaud y compromiso del tracto digestivo; o esclerodactilia con fenómeno de Raynaud y compromiso de un órgano interno, exceptuando los del tracto digestivo.

c) Caso posible al que presentara esclerodactilia, asociada al fenómeno del Raynaud y compromiso de un órgano interno, exceptuando los del tracto digestivo; o compromiso de un órgano interno y de un órgano externo que no sea el de la piel.

En nuestra casuística, hemos considerado como graves a aquellos pacientes que tenían uno o más órganos vitales severamente afectados como para permitir establecer un mal pronóstico; como leves a aquellos que no tenían afectados ningún órgano vital o si lo tenían no mostraron signos de deterioro funcional durante un período de dos años; y medianamente graves a los pacientes que presentaban una evolución clínica intermedia entre las anteriormente señaladas.

Como las globulinas séricas estuvieron mediana o levemente elevadas y no tuvieron semicuantitativamente una estricta correlación con el grado de severidad de la enfermedad, así como no hubo correlación alguna entre el grado de la enfermedad y la positividad de los anticuerpos antinucleares, creemos que existen suficientes fundamentos para considerar que en la esclerosi sistémica no existe una alteración primaria del aparato inmunocompetente.

El anticuerpo antinuclear del tipo nucleolar, descrito por otros autores^{6, 7, 8} como predominante en la enfermedad en estudio fue solamente encontrado en tres de los casos de nuestra serie, en la que predominó el del tipo moteado.

El anticuerpo antinuclear del tipo moteado no lo hemos encontrado particularmente asociado con aquellos casos en los que destacaba el "síndrome de Raynaud" en las manos como manifestación clínica importante, estando nuestro hallazgo en desacuerdo con lo señalado por algunos autores consultados^{6, 7, 8, 9}.

Todos los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos tuvieron elevación simultánea de las globulinas IgG, IgA e IgM lo que sugiere que la

actividad inmunológica fue mayor en estos pacientes. Sin embargo, no habiéndose encontrado ninguna correlación entre el grado de gravedad de la enfermedad y la elevación de las globulinas, creemos que la mayor actividad inmunológica no es significativa desde el punto de vista etiopatogénico.

Norton y sus asociados¹⁵ sostienen que antes de establecerse la esclerosi sistémica en la enfermedad en estudio existiría una disfunción vascular inicial a nivel capilar, la que produciría el fenómeno de Raynaud en cualquier órgano o sistema corporal; posteriormente se produciría la esclerosi vascular y como consecuencia la fibrosis de los diversos órganos o sistemas del cuerpo humano. Estudios realizados con el microscopio electrónico han demostrado que la lesión principal está localizada a nivel capilar¹⁵.

Como consecuencia de lo señalado anteriormente la esclerosi sistémica progresiva debe de ser clasificada como una enfermedad vascular difusa, cuyas lesiones fundamentales estarían a nivel microvascular las que producirían una desvascularización gradual en unos casos más generalizada que en otros según las formas de la enfermedad.

Decker y sus asociados¹⁶ han demostrado que la inyección intraarterial de reserpina practicada en trece pacientes con síndrome de Raynaud, produjo en siete de estos una mejoría temporal (de varias horas a algunos días) en el flujo circulatorio superficial, comprobado mediante el uso de dispositivos especiales, para medir la temperatura en las extremidades digitales y también mediante estudios arteriográficos de los miembros superiores. La mejoría en el flujo circulatorio se produciría como consecuencia de la acción antagonista de la reserpina contra las catecolaminas.

En diez de los doce pacientes, que recibieron reserpina por vía oral por períodos prolongados, tuvimos la clara impresión de que la enfermedad no había progresado.

Si la reserpina administrada precozmente, disminuyera la reactividad del sistema autonómico, se podría disminuir o evitar la producción de la esclerosi vascular y como consecuencia la fibrosis orgánica; representando por lo consiguiente este agente, una esperanza en el tratamiento de la "esclerosi sistémica progresiva", particularmente en la fase preesclerótica.

Se deduce incuestionablemente de lo anteriormente expuesto que es imperativa la continuación de la investigación referente a la posible efectividad de la reserpina, utilizando tantos métodos



FIGURA 1.— Facies de paciente con acroesclerosis facial. Nótese la infiltración de la piel y el cierre forzado de la boca.



FIGURA 2.— Esclerodactilia con acroesclerosis proyectada hacia la muñeca.

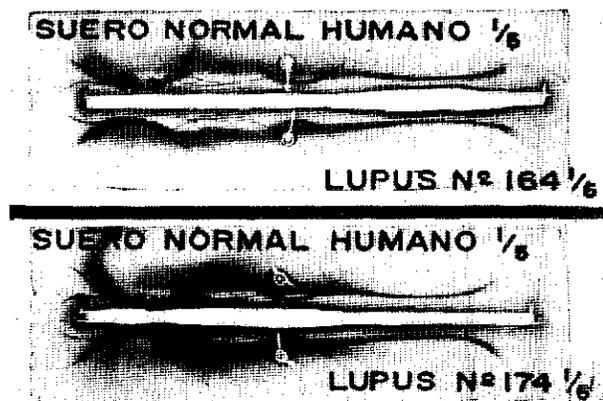


FIGURA 3.— Trazo normal de suero control en estudio inmunoelectroforético.

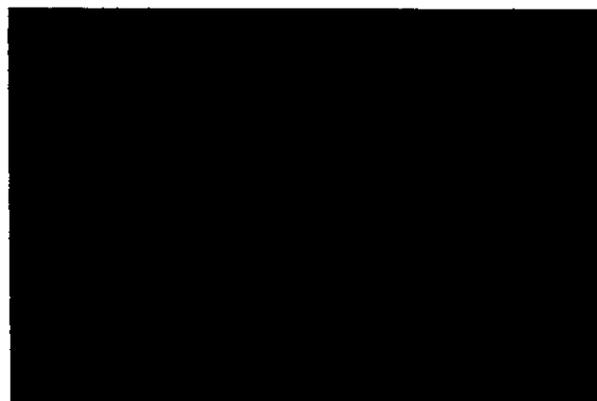


FIGURA 4.— Microfotografía de anticuerpos antinucleares positivos en un paciente de la serie estudiada.

cuantitativos de evaluación como controles adecuados.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Sr. Teodocio Gamarra, Técnico del Laboratorio de Inmunología, sin cuya valiosa cooperación no podría haber sido realizado este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Arana Sialer, J.: Introducción a las técnicas de inmunofluorescencia. Guía de Prácticas. Escuela de Graduados Víctor Alzamora Castro. U. P. C. H., Lima, 1966.
- 2.— Gragar, R. y Burtin P.: Analyse Immuno Electrophorétique. Applications aux Liquides Biologiques Humaines. Masson Ed., París, 1960.
- 3.— Cions, A. H.: Fluorescent Antibody Methods: General Citochemical Methods. Academic Press Inc. New York 339, 1958.

- 4.— Kaplan, M. H.: The fluorescent antibody technic as a research tool in the study of connective tissue diseases. Arth and Rheum. 2:568, 1959.
- 5.— Medsger Jr., T. A. and Masi, A. T.: Epidemiology of Systemic Sclerosis. Ann. Int. Med. 74:714, 1971.
- 6.— Burnham, T. K., Fine, G.: The immunofluorescent tumor imprint technique. The frequency of antinuclear factor in connective tissue diseases and dermatoses. Ann. Int. Med. 65:9, 1966.
- 7.— Beck, J. H.: Auto antibodies to cell nuclei. Scot. Med. J. 8:373, 1963.
- 8.— Beck, J. H., Anderson, J. R., Gray, K.: Antinuclear and precipitating autoantibodies in Progressive Systemic Sclerosis. Lancet 2:1188, 1963.
- 9.— Fennell, R., Rodnan, G., Vásquez, J.: Variability of tissue localizing properties of serum from patients with different disease status. Lab. Invest. 11:24, 1962.
- 10.— Alexander, W., Brenne, J., Duthie, J.: Incidence of the antinuclear factor in human sera. Arth. and Rheum. 96:290, 1967.
- 11.— Bardawil, W., Toy, B. J., Galins, N.: Disseminated lupus

- erithematosus, scleroderma and dermatomyositis as manifestation of sensitization of DNA-protein. *Amer. J. Path.* 34:607, 1958.
- 12.— **Rowell, N. R., Beck, J. H.:** The diagnostic value of the antinuclear antibody test in clinical dermatology. *Arch. Derm.* 96:290, 1967.
 - 13.— **Jordon, R., Deheer, D.:** Antinuclear antibodies their significance in Scleroderma. *Mayo Clinic. Proc.* 46:111, 1971.
 - 14.— **Kontos, H. A. and Wasserman, A. J.:** Effect of reserpine in Raynaud phenomenon. *Circulation* 39:259, 1969.
 - 15.— **Norton, W. L. and Nardo, J. M.:** Vascular disease in Progressive Systemic Sclerosis. *Ann. Int. Med.* 73:317, 1970.
 - 16.— **Willerson, J. T., Thomson, R. H., Hookman, P., Herdt, J. and Decker, J. L.:** Reserpine in Raynaud's disease and phenomenon. Short term response to intra arterial inyeccion. *Ann. Int. Med.* 27:17, 1970.