

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen IX Números 9 y 10, 2007 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



PRESENTACIÓN DE CASOS

Manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva. Reporte de casos y revisión de la literatura

Reyes Llerena Gil A*, Guibert Toledano Marlene.**, Solier Laritza***, López Mantecón Ana Marta****, Delgado Ferreiro I.,*****, Almendáriz Díaz. M de la C.***** López Aguilera Ida Rosa*****Macias Rubén*****

*Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna, 2do grado en Reumatología. Profesor Titular e Investigador Titular de Medicina Interna- Reumatología. CIMEQ

**Especialista de 2do grado en Reumatología. Profesor e Investigador Auxiliar en Reumatología. S. Nacional de Reumatología. HCQ 10 de Octubre.

***Especialista de 1er grado en Medicina Interna.CIMEQ.

****Especialista de 1er grado en Reumatología. Instructora H. C Q. 10 de Octubre. S. Nac. Reumatología.

*****Residente de Reumatología. S. Nac. Reumatología.

*****Especialista 1er grado en Reumatología. Prof. Auxiliar. S. Nac. Reumatología. HCQ. 10 de Octubre. C. Habana

*****Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del HCQ 10 de Octubre. C. Habana. Cuba

Hospital CIMEQ, Servicio Nacional de Reumatología. HCQ 10 de Octubre, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

RESUMEN

Realizamos un estudio analítico de una serie de 4 pacientes que cumplieron criterios para establecer el diagnóstico de Esclerosis Sistémica Progresiva con severa expresión clínica gastrointestinal. Los pacientes fueron reclutados del Centro de investigaciones Médico quirúrgicas de Cuba, y el Servicio Nacional de Reumatología, durante su estancia como internados durante el año en curso por presentar severas manifestaciones clínicas de tipo gastrointestinal. Se conformó la serie con tres pacientes del sexo masculino y uno del sexo femenino. La edad promedio de los enfermos fue de 37.5. Los pacientes No 1 y 2 sexo masculino negro y mestizo respectivamente, presentaron formas sistémicas difusas, en tanto los casos 3 y 4 blancos presentaron formas limitadas uno con lesión en sable en el rostro e hiperpigmentación en tórax y la otra del sexo femenino con fascias típicas de la enfermedad, desarrolló una variante CREST. La evolución promedio de la enfermedad fue de 8.5.

Palabras claves: Esclerosis Sistémica Progresiva, CREST, Calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, telangiectasias

INTRODUCCIÓN

Realizamos un estudio analítico de una serie de 4 pacientes que cumplieron criterios para establecer el diagnóstico de Esclerosis Sistémica Progresiva con severa expresión clínica gastrointestinal. Los pacientes fueron reclutados del Centro de investigaciones Médico quirúrgicas de Cuba, y el Servicio Nacional de Reumatología, durante su estancia como internados durante el año en curso por presentar severas manifestaciones clínicas de tipo gastrointestinal.

Se conformó la serie con tres pacientes del sexo masculino y uno del sexo femenino. Edad promedio 37.5 (26-49). Los pacientes No 1 y 2 sexo masculino negro y mestizo respectivamente, presentaron formas sistémicas difusas, en tanto los casos 3 y 4 blancos presentaron formas limitadas uno con lesión en sable en el rostro e hiperpigmentación en tórax y la otra del sexo femenino con fascias típicas de la enfermedad,

desarrolló una variante CREST.(Calcinosis, raynaud afectación del esófago, esclerodactilia y telangiectasias)¹. La evolución promedio de la enfermedad 8.5 años (rango 4-14)

El curso clínico, diagnóstico, afectación gastrointestinal y resultados de los complementarios realizados incluyendo estudios inmunológicos, radiográficos y endoscópicos fueron evaluados, así como que se realizó una extensa búsqueda de la literatura por la base de datos MedLine y PubMed entre los años 1987 al 2007 usando las palabras clave Systemic sclerosis, and gastrointestinal involvement, anorectal colonic and hepatic involvement para conformar el análisis y discusión de los expedientes clínicos de nuestros pacientes. El enfoque terapéutico asumido también resultó analizado.

PRESENTACIÓN DE CASOS.

Resúmenes de los Expedientes Clínicos

Paciente 1

Paciente masculino de 49 años de edad, piel negra.

APP:

Cuatro años de evolución de la enfermedad, asma bronquial, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril y diuréticos.

HEA:

Paciente que aqueja desde hace tres años dificultad para deglutir los alimentos sólidos de manera intermitente y luego más acentuadamente incluyendo líquidos. Comienza un año después con cuadro doloroso articular de grandes articulaciones prevaleciente en manos, hombros, codos, rodillas y pies. Aqueja sensación constante de rigidez y tirantez a nivel de la piel de los miembros superiores en tanto se acentúan las manifestaciones digestivas apareciendo pirosis, regurgitaciones, acidez ardor y hasta dolor epigástrico. La dificultad para deglutir se hace muy importante impidiéndole en ocasiones alimentarse. Ha perdido más de 10 libras de peso.

Examen físico

Piel brillante, lisa, tensa, firme a notablemente indurada sin pliegues y con pérdida del vello a nivel de ambos brazos y antebrazos, tórax a nivel de región pectoral y abdomen superior, así como en la espalda alta, y las piernas. Presenta aumento de la coloración e híper pigmentación en las piernas, y ulceración en tercio distal del miembro inferior izquierdo.

Imagen 1

Imagen 1 *Aumento de la coloración e híper pigmentación en las piernas, y ulceración en tercio distal del miembro inferior izquierdo*



SOMA. Marcada limitación de ambos hombros con el derecho prácticamente congelado. Dolorosa la palpación firme y movilización de los carpos y metacarpo falángicas con tirantez de la piel que dificulta las maniobras.

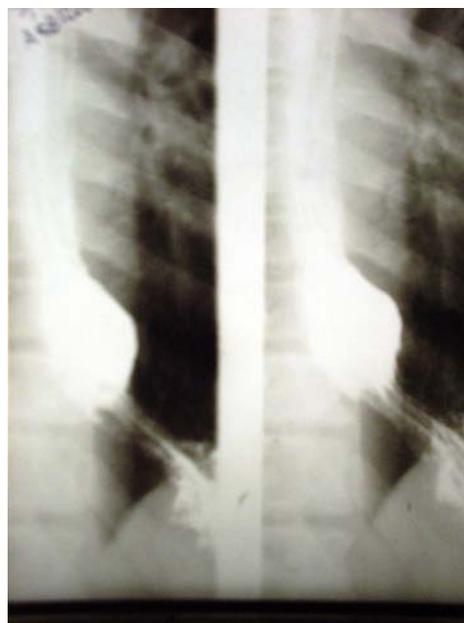
Resto N/S

El paciente es estudiado en nuestro centro indicándosele complementarios generales, hematológicos y hemoquímica, CPK, VSG, Anticuerpos antinucleares, Anticuerpos anti músculo liso, Anticuerpos anticentrómero, dosificación de inmunoglobulinas, Factor reumatoideo, serología VIH, lipidograma, Ecografía abdominal y cardiovascular, tórax, Rx de partes blandas en miembros inferiores, TAC de cráneo, Gammagrafía ósea, estudios baritados de esófago, Endoscopia gastroduodenal y Biopsia de piel.

Exámenes complementarios positivos:

- VSG acelerada
- Movimiento enzimático hepático
- Factor reumatoide positivo
- Dosificación de inmunoglobulinas con aumento de la IgG. E IgM
- Rayos x de órax con signos de hipertrofia V.I.
- Esofagograma con dilatación de tercio inferior con irregularidades en el contorno del esófago, y dificultades en su vaciamiento y paso hacia el estómago. ^{Imagen 2}

Imagen 2 *Dilatación de tercio inferior con irregularidades en el contorno del esófago*



Presencia de esofagitis, hernia hiatal y desplazamiento como signos característicos de Esclerodermia. Bulbo duodenal deformado, irregular con características de ulceroso crónico. Evolución clínica terapéutica orientada hacia el tratamiento con antifibróticos, pequeñas dosis de esteroides, Bloqueadores H₂, anticálcicos, sustancia procinéticas del tipo de la Domeridona.

Conclusiones:

DD: Esclerosis Sistémica Difusa con afectación gastrointestinal esofágica severa.

Paciente 2

Paciente masculino de 25 años de edad, mestizo.

APP:

Diagnóstico de Esclerosis Sistémica desde hace 11 años a forma difusa con afectación del rostro, con fascies típicas de la enfermedad, toma de torso, brazos, antebrazos y manos.

HEA:

Historia de esclerodactilia, signos isquémicos con resorciones falángicas distales y desde los primeros años de la enfermedad debutó con severo fenómeno de Raynaud, disfagia que ha ido en aumento haciendo muy difícil la deglución de alimentos sólidos en el tiempo. Presenta un cuadro diarreico crónico con varias deposiciones a diario lo cual ha determinado notable desnutrición y cuadro de anemia crónica debilitantes por lo cual ingresa en esta ocasión al SNR.

Examen físico:

Se constata un paciente delgado, emaciado con signos de desnutrición.

Piel difusamente dura fibrótica tensa con manchas hiperocrómicas que interesan el rostro, tórax y miembros superiores. Síntomas y signos respiratorios por fibrosis pulmonar moderada.

El paciente tiene una evolución tórpida, con sus severos trastornos para la deglución y despeños diarreicos crónicos además de desnutrición.

Ha llevado tratamiento de forma irregular con drogas antifibrosis, nutrientes, procinéticos, drogas esteroideas entre otras acciones terapéuticas generales.

Ingresado en esta ocasión con tendencia a la mejoría notable aunque se trata de un pacientes con pobre adhesión a las consultas programadas de Reumatología. ^{Imagen 3}

Exámenes complementarios positivos:

- Hb. 6g.
- Leucograma normal
- VSG en 32 / h.
- Química sanguínea normal.
- EKG normal.
- Rx de Tórax con elementos de insuflación pulmonar, transparencia y signos de fibrosis.
- Esofagograma: marcada dilatación gástrica e hipomotilidad.
- Manometría esofágica: Peristaltismo normal ausente. Se aprecia imagen en espejo de contracciones repetitivas hipotónicas no propulsivas por aperistaltismo total.

Conclusiones:

D D: Esclerosis Sistémica forma difusa con severa afectación Gastrointestinal fundamentalmente esofágica e intestinal.

Fibrosis pulmonar incipiente, con anemia secundaria crónica.

Paciente 3

Paciente masculino de 26 años de edad, blanco.

APP:

Lesiones urticarianas

HEA:

Paciente masculino, que desde 1999 comenzó a presentar lesiones urticarianas, por lo que acude a consulta de Dermatología donde se constató la presencia de lesiones en placas hipocoloreadas en mejilla izquierda de 3cm, y de consistencia firme. Se diagnostica Esclerodermia localizada (Morfea) y envía a evaluación por reumatología de nuestro centro confirmándose el diagnóstico.

En este mismo año comienza a presentar disfagia a los alimentos sólidos, se le realiza esofagograma en octubre del 2000 donde se observa el esófago de calibre normal sin alteraciones de la peristalsis, hernia hiatal y reflujo gastroesofágico que llega hasta el tercio inferior del esófago.

Evolutivamente presenta lesión hiperocrómicas en golpe de sable en el rostro. ^{Imagen 3}

Imagen 3 Lesión hiperocrómicas en golpe de sable en el rostro



El paciente durante algunos años llevó un adecuado tratamiento, controles periódicos y seguimiento en Reumatología Pediátrica con una evolución satisfactoria, fue evaluado a posteriori en otras instituciones, hasta ser nuevamente revalorado y tratado en nuestro servicio al recrudecerse la sintomatología digestiva con disfagia y retención alimentaria.

Exámenes complementarios:

- Hemograma con diferencial: Hb: 14.7 g/l Hto: 43
 - Leucocitos: 4.7 x 10/l. Diferencial normal.
- Eritrosedimentación: 13 mm/h.
- Hemoquímica: exámenes normales.
- A.N.A.: Negativo.
- Ultrasonido abdominal normal. Resto de los órganos del HAS sin alteraciones.
- Prueba Funcional Respiratoria: Normal.
- Manometría esofágica que concluye signos de Hernia hiatal e incompetencia del esfínter lo que favorece el reflujo gastroesofágico, trastorno motor esofágico severo, compatible con Esclerodermia.
- Gastroduodenoscopia que informa gastritis antral ligera con toma de Biopsia gástrica que concluye Duodenitis crónica.
- El estudio de Esofagograma bajo pantalla fluoroscópica visualizó el paso del contraste a través del esófago donde se observan moderados trastornos de la motilidad esofágica, reflujo esofágico, pequeña Hernia hiatal.
- Las PFR normales, el ECG normal.

Durante todo ese año llevó tratamiento con D-penicilamina, colchicina, prednisona, vitamina E con evolución poco favorable. Evolutivamente presenta exacerbación del trastornos motor del esófago con incremento de la disfagia y expansión de las lesiones en piel.

El paciente acude a nuestro centro donde se evalúa, se estudia y analiza el enfoque terapéutico a seguir.

Conclusiones:

DD: Esclerodermia sistémica forma Limitada (En golpe de sable) con severa afectación esofágica.

Paciente 4

Paciente femenina, de 34 años, blanca.

APP: Esclerodermia hace 14 años/ Hábitos tóxicos: No

APF: Madre: Asma bronquial

HEA:

Paciente femenina, con APP de Esclerodermia hace 14 años para lo cual se trata habitualmente con prednisona 5 mg diarios, rutascorbín, ibuprofeno. Ha llevado ingresos por trastornos gastrointestinales con disfagia importante, regurgitaciones, epigastralgia y constipación severa así como marcado fenómeno de Raynaud. Desarrolló úlceras necróticas e isquémicas de las falanges distales del 2do, 3ro y 4to dedos de mano derecha relacionados con su enfermedad de base determinantes de excéresis quirúrgica.

Hace 11 días comienza con dolor abdominal intenso en forma de barra en hemiabdomen superior, al inicio acompañado de episodios de diarrea.

El cuadro evolutivamente se ha mantenido con dolor abdominal difuso y epigástrico permanentemente, sensación de distensión abdominal disminución de la expulsión de gases y discreto alivio con la administración de antiespasmódicos, metronidazol, adecuado balance hidroelectrolítico, procinéticos, bloqueadores H2 como la ranitidina entre otras acciones. La paciente fue evaluada y seguida por cirugía junto a gastroenterología y reumatología. Clínicamente el comportamiento fue de un cuadro pseudo-obstrutivo abdominal con posible sobre crecimiento bacteriano intestinal

Examen Físico:

Piel: Rigidez de la cara en relación con el engrosamiento y fibrosis de la piel. Boca con pliegues alrededor en forma radiada y dificultad para su apertura, ausencia de mímica facial y presencia de múltiples telangiectasias en el rostro, y bajo la lengua en la cavidad oral. Pérdida de piezas dentarias y sepsis oral. Imagen 4

Imagen 4 Boca con pliegues alrededor en forma radiada y dificultad para su apertura, ausencia de mímica facial



Mucosas: Hipocoloreadas.

Abdomen: Moderada distensión abdominal. Dolor a la palpación en ambos hipocondrios, epigastrio y flanco derecho. Ruidos hidroaéreos presentes poco perceptibles.

Extremidades: Marcada esclerodactilia, pérdida de falanges distales en dedo índice, del medio y anular de la mano derecha. Lesiones ungueales puntiformes, hemorragias en astillas, y uñas quebradizas con onicomycosis. Retracciones de falanges distales en mano izquierda. Fenómeno de Raynaud en los cuatro miembros superiores e inferiores. Imagen 5

Imagen 5 Pérdida de falanges distales en dedo índice, del medio y anular de la mano derecha



Exámenes complementarios:

- Hemograma con diferencial: Hb: 10.8 g/l Hto: 33
Leucocitos: $4.5 \times 10^9/l$
 - Seg. 57.1, Linf. 27.0, Mon. 15.0, Eos. 0.9
- Eritrosedimentación: 28 mm/h x 10/l
- Plaquetas: $236 \times 10^9/l$
- Hemoquímica normal; Citoria: Albúmina: vestigios, leucocitosis y positividad para bacterias.
- HIV: Negativo, Serología virus Hepatitis C y B: Negativos. y Serología VDRL no reactiva.
- E.C.G.: Bloqueo fascicular anterior izquierdo.
- Rx de tórax: ICT normal. No alteraciones pleuropulmonares por este estudio.
- Ultrasonido abdominal. Paciente con abundantes gases difícil de examinar. Hígado se visualiza parcialmente por gases superpuestos. Vesícula voluminosa de paredes finas, bazo y riñones normales.
- TAC de Abdomen: Se observan discretos engrosamientos de las paredes de las asas intestinales que están dilatadas con contenido líquido que pudieran estar en relación con proceso isquémico de la micro circulación. Resto de los órganos del abdomen no encontramos alteraciones.
- Rx Pelvis ósea: En vista AP donde se observa múltiples imágenes radio opacas de densidad cálcica en proyección de ambas crestas ilíacas, trocánteres mayores, de ambos fémur y en partes blandas. ^{Imagen 6}
- Rx Rodilla derecha: En vista AP se visualiza disminución del espacio interno, radio opacidad de densidad cálcica en proyección del cóndilo femoral interno y prepatelar. Disminución del espacio patelofemoral. Signos de osteoporosis.
- Gastroduodenoscopia: Pangastritis eritematosa con trastorno funcional gastroduodenal. Hernia hiatal. Severa estenosis péptica. Elementos que recuerdan cambios a tipo esófago de Barret.¹
- Esofagitis distal grado I o grado A de los Ángeles. Manometría esofágica con alteraciones severas que

muestran un esófago sin ondas peristálticas como criterios de Esclerodermia.

Imagen 6 Calcificaciones en crestas ilíacas y epífisis femoral proximal



Manejo multidisciplinario.

Conclusiones:

DD: Tratamiento satisfactoriamente como portadora de una pseudo oclusión intestinal con posible sobre-crecimiento bacteriano asociado, severo daño motor esofágico con ausencia de peristalsis y tendencia al esófago de Barret.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La Esclerosis Sistémica pertenece a la familia de las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y se constituye en un reto para la atención médica. El desorden se caracteriza por fibrosis de la piel y órganos internos particularmente riñones, pulmones, corazón y tubo gastrointestinal, anormal activación del sistema inmune y cambios en la micro circulación.²

Esta afección se considera rara, y cuenta con una prevalencia de $20 \times 100,000$. La afectación ocurre 7 / 1 mujeres hombres y en edades jóvenes a medias de la vida.

La clasificación incluye las formas de esclerodermia cutánea difusa, formas de esclerodermia cutánea limitada incluyendo la variante denominada Síndrome de CREST,¹ formas sin esclerodermia cutánea, indiferenciadas y en sobreposición.

Se ha señalado la existencia de formas Juveniles de esa enfermedad con criterios definidos por organismos internacionales como el Pediatric Rheumatology European Society, American College of rheumatology y la European League against rheumatism.³

Las formas clínicas suelen ser limitadas y difusas aunque en ambos casos pueden estar interesados órganos internos por lo

cual requieren de intervenciones multidisciplinarias.⁴ La incidencia en los Estados Unidos se sitúa en 20 por millón y estudios poblacionales informan que resulta mayor que en Europa. Así como que la supervivencia ha aumentado en los últimos años alcanzando 12 años.⁵

Aunque la etiología resulta desconocida, se ha señalado que existen patrones patogénicos que involucran a la fibrosis incrementada por colágeno, los cambios en la microcirculación y la anormal activación del sistema inmune con los factores de crecimiento que determinan el acúmulo de colágeno incrementado.⁶

La mortalidad entre estos pacientes y la morbilidad dependen de los órganos interesados y resulta necesario para el diagnóstico de enfermedad sistémica. En muchos pacientes suelen haber demoras para establecer el diagnóstico e imponer el tratamiento sobre todo en las formas gastrointestinales que no suelen ser peligrosas de inicio para la vida.

Hay estudios que señalan que el 90% de pacientes con esclerodermia desarrollan trastornos GI y tienen un gran impacto sobre la calidad de vida relativa a la salud. El Health related quality of life in scleroderma (HRQOL) instrumento de medición auto reportado propicia la evaluación funcional, emocional y social de los individuos afectados y permite la realización de estudios comparativos.⁷ Nuestro paciente 1, durante varios años desarrolló severas alteraciones difusas de la piel y osteomioarticulares aunque su debut resultó por disfga que con el tiempo ha ido in crescendo. Las formas difusas se ha reportado que suelen tempranamente desarrollar TGI.

Una de las formas particulares de expresión es el Síndrome de CREST caracterizado por el desarrollo de calcinosis, Raynaud, esclerodactilia, telangiectasia y alteraciones esofágicas. Una de nuestras pacientes desarrolló esta forma de expresión que tiene entre sus características la marcada posibilidad de que los pacientes desarrollen hemorragias gastrointestinales y se eleve su mortalidad como señaló el grupo de "La Joya" California que entre 144 pacientes estudiados con el síndrome constataron 22 (15.2%) con al menos un episodio de hemorragia y la mortalidad general alcanzó un 22.7%. Nuestra paciente cuenta con abundantes telangiectasias y marcada esofagitis que pueden ser causales de desarrollar esta temible complicación.⁸

Se ha señalado que existe un trastorno gastrointestinal severo (TGIS) cuando se constata mala absorción intestinal, episodios repetidos de pseudo-obstrucción, severo problema que requiere hiperalimentación.

En las lesiones de piel cuando se constata un Score de Rodnan mayor de 40.

A nivel del riñón cuando se desarrollan Crisis renales en esclerodermia. Miocarditis, pericarditis y arritmias en la participación cardiaca y fibrosis pulmonar con disminución de la capacidad vital menor de 55%.

El grupo de Pittsburg para el estudio de la Esclerodermia evaluó 953 pacientes con formas difusas, y de ellos desarrollaron toma renal 177 (19%), corazón 143 (15%), pulmonar 151(16%), piel 233 (24%) y TGI 74 (8%).

En el estudio de los pacientes con afecciones GI, entre el 45-55% de los casos desarrollaron el trastorno en tres años. La supervivencia alcanzó entre todos los casos considerados severos en total 38% a 9 años comparados con los pacientes con afectación no severa $P < 0.0001$. Los autores del estudio concluyen sugiriendo que los pacientes con formas difusas de esclerodermia desarrollan tempranamente severos trastornos orgánicos determinados por esclerodermia, la supervivencia está acortada marcadamente y deben ser monitoreados estrechamente sobre todo los tres primeros años periodos durante los cuales suelen establecerse las tomas de órganos con mayor frecuencia.⁹ En nuestra serie el tiempo de evolución está entre 4 años y 14 y en todas las manifestaciones de órganos GI comenzaron en los tres primeros años de instalado el proceso.

Jaovisidha K, y colaboradores reportaron cinco casos de pacientes con Esclerosis sistémica con severo daño gastrointestinal y revisaron la literatura entre 1996 y 2004. Revisaron el curso y la histopatología de pacientes incluso 2 fallecidos. 4 con expresión cutánea difusa y uno localizado. La mayoría de los trastornos gastrointestinales dependían de la fibrosis por infiltración colágena, dismotilidad y mala absorción intestinal por lo cual apuntaron que es una afección severamente debilitante, con peligro para la vida. Aunque la morbilidad es inevitable un adecuado soporte nutricional y tratamiento pueden prolongar la vida. Las severas complicaciones GI, causan significativa morbimortalidad.^{10,11}

Aunque la esclerodermia se trata de una enfermedad multiorgánica el esófago es el órgano gastrointestinal más frecuentemente afectado en la Esclerosis sistémica. Probablemente, la expresión de citocinas fibrogénicas como el Factor de Transformación y crecimiento beta (TGFBeta), y el TGF, ET1, así como marcadores de mielofibroblastos alfa-SMA se han hallado mayormente expresados en esclerodermia que en otras afecciones y sujetos sanos tomados como controles. La injuria vascular en las paredes de los vasos en áreas extensas se caracteriza por la aparición de megacapilares que se forman en áreas avasculares lo cual conduce a isquemia, bajo flujo de oxígeno y úlceras fundamentalmente digitales sumamente dolorosas y funcionalmente discapacitantes aunque paradójicamente no se aprecia una suficiente angiogénesis en la piel.¹² Hoy día las citocinas entre otras opciones han sido

también consideradas entre los blancos terapéuticos a tener en consideración.^{13,14}

Nuestra paciente 4 desarrolló lesiones digitales isquémicas y úlceras muy dolorosas y discapacitantes que disminuyeron notablemente su calidad de vida y condujeron a la realización de excéresis quirúrgica de varias falanges distales. Se ha señalado que estas úlceras suelen desarrollarse tanto en las formas difusas como limitadas de esclerodermia, y los factores isquémicos por fibrosis de la íntima y trombosis de los vasos arteriales distales juegan su papel en su aparición. Estas se aprecian en el 50% de pacientes con esclerodermia.¹⁵ El manejo suele ser farmacológico o no siendo necesario en ocasiones como ocurrió en nuestra pacientes de llegar a la cirugía. En su caso también el esófago fue un órgano severamente afectado luego de la piel. La expresión clínica de disfagia con limitación de alimentarse con alimentos sólidos constituyó una constante desde los primeros tres años del inicio de la enfermedad y los estudios endoscópicos arrojaron esofagitis, tendencia hacia el desarrollo de esófago de Barret y una severa estenosis con retención de alimentos y líquidos supra estenosis. Ntoumazios¹⁶ Marie I.¹⁷ y sus colaboradores señalan estas alteraciones como de elevada morbimortalidad, Posibilidades de sangramientos, erosiones, úlceras y desarrollo de esófago de Barret entre otras.^{18,19} Entre los principales test a realizarle a los pacientes estará la Manometría esofágica como más sensible para el diagnóstico preciso de disfunción motora del esófago. El daño GI puede ocurrir entre el 50-88% de los casos y guía a la muerte entre 6-12% por sus complicaciones como hemorragias digestivas, dilataciones gástricas, mala absorción intestinal, sobre crecimiento bacteriano y pseudo obstrucción.

Entre 246 pacientes de Hungría con amplio predominio de mujeres, y 54.2 de promedio de edad, 176 (71.5%) tenían alteraciones gastrointestinales. El esófago es el más frecuentemente afectado (62.6%), con esofagitis, reflujo, aperistalsis pseudo divertículos, afectación gástrica 31,7% y disfunción colónica y anorectal en 11.4%. La esclerosis pancreático biliar ocurrió en 9.8% de los pacientes.²⁰

Resulta de interés recalcar que nuestra paciente No 4 presentó una severa aperistalsis, y disfunción colónica con cuadros pseudo obstructivos intestinales con severa repercusión clínico quirúrgica. El no estrecho conocimiento de estas manifestaciones clínicas pudieran ser determinantes de acciones quirúrgica innecesarias en estos pacientes aunque en casos particulares la resección parcial intestinal y/o colónica de áreas con severa afectación en su motricidad resultan de claro interés e indicación médica para salvaguardar la vida de estos pacientes.²¹ Nosotros constatamos en nuestra paciente tal como se ha reportado en la literatura, que las formas de esclerodermia a tipo CREST suelen comenzar con fenómeno de Raynaud y la calcinosis en tejidos blandos asientan predominantemente en regiones isquiáticas y bursa prepatelar.

En nuestro paciente 2, la enfermedad fue diagnosticada en edades pediátricas y es de señalar que el grado de severidad de la enfermedad difusa que presenta resulta impresionante fundamentalmente a nivel de la piel con marcados cambios esclerodérmicos que han cambiado su fisonomía y coloración. La toma gastrointestinal importante con disfagia y diarreas crónicas que han debilitado, emaciado y desnutrido a su organismo al margen del deficitario cuidado que se prodiga a sí mismo el paciente. No obstante se ha reportado que las formas de comienzo Juvenil suelen tener sustancial severidad clínica y mortalidad tanto en sus formas localizadas como difusas con mayores defectos en el crecimiento aunque su patogenia resulta similar a los adultos.

Los estudios ramdomizados resultan difíciles de realizar, por la rareza del proceso y de ser en ocasiones autolimitados en las poblaciones pediátricas.²²

El 10% o menos de los pacientes tienen un comienzo pediátrico o antes de los 20 años y menos del 10% de estos antes de los 10 años. Los estudios de Szamosi S, sobre esclerosis sistémica juvenil, con 8 pacientes reportados, con el objetivo de evaluar las características clínicas y de laboratorios de estos mostraron que el radio mujer hombre fue de 7 / 1, edad de inicio entre 3 y 17 años y el fenómeno de Raynaud estuvo presente en todos los casos. No obstante en la mayor parte de los pacientes fueron formas localizadas (sólo 2 difusas), la toma de órganos internos resulta menos frecuente que en adultos, la presencia de auto-anticuerpos y el pronóstico general suele ser mejor que en las formas adultas.²³ Otros estudio en la universidad Italiana de Padua, con una serie hasta de 153 pacientes pediátricos reportan resultados similares.²³⁻²⁵

Las manifestaciones osteomioarticulares resultan frecuentes entre los pacientes con Esclerodermia. Artralgias, mialgias fricciones tendinosas en los dedos de las manos, retracciones en flexión e incluso calcificaciones son reportados por los diversos autores.^{26,27}

Nosotros constatamos artromialgias en todos nuestros pacientes estudiados, con predominancia en el segundo caso en el cual podemos apreciar dedos en retracción y múltiples calcificaciones en tejidos blandos de caderas y pelvis ósea.

Entre nuestros pacientes aún no hemos estudiado la repercusión de la enfermedad sobre la Densidad Mineral Ósea y el comportamiento del recambio óseo. La mayoría de los pacientes reportados han tenido normal su turn-over y la densidad ósea.²⁸

En cuanto al tratamiento, se ha señalado que el enfoque terapéutico actual en este tipo de pacientes está encaminado fundamentalmente al tratamiento de la sintomatología que agobia al paciente más allá de solucionar las causas determinantes de la enfermedad y su erradicación.

Revisiones efectuadas mediante el uso de Medline y Registro de Cochrane nos han permitido identificar los ensayos controlados entre 1999 a abril del 2005 para actualizar las estrategias consideradas como novedades para el tratamiento de la esclerodermia. Metotrexate, ciclosporina, tacrolimus, relaxin, bajas dosis de D`penicilamina, gamma globulina IV, bloqueadores de los canales del calcio, losartán prazocin, iloprost, N acetil cisterna, bosentan, ciclofosfamida, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, globulina anti-timocítica e incluso el trasplante de células madres.²⁹ Los resultados han sido halagüeños sólo en la mejoría franca del progreso de las lesiones de piel y los pacientes en ocasiones precisan de cuidados intensivos para el manejo de sus complicaciones fundamentalmente infecciosas, respiratorias gastrointestinales con un score de APACHE II elevado cuyo desenlace generalmente suele ser pobre y con elevada mortalidad.³⁰

Los tratamientos actuales probablemente mejoren la fibrosis en piel, sin embargo no permiten que regresen las manifestaciones respiratorias como neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar las cuales suelen desarrollarse luego de 7 años de iniciada la enfermedad.³¹

Pacientes con Ileos y cuadros pseudo obstructivos intestinales a repetición en fase de cronicidad según reportes del Mark' s Hospital de Londres se han visto beneficiados con el uso de eritromicina entre 1.5 a 2 g/oral a diario.³²

De igual modo deberemos insistir en los cuidados relativos con la aspiración gastroesofágica en pacientes con severa dismotilidad, y evaluar cuales son tributarios de tratamientos con sustancias antiácidas, y procinéticos. Si bien la manometría esofágica es el estandar para esta evaluación, el esofagograma y la scintigrafía tienen una buena sensibilidad diagnóstica.³³ En el estudio de la afectación intestinal la manometría también juega un importante papel mostrando una buena sensibilidad diagnóstica.³⁴

El trasplante autólogo de células madres está entre el focus de atención de los especialistas en esta área. Las formas difusas pueden guiar a un curso rápido y progresivo con participación de órganos viscerales y pronóstico grave. Aunque hasta la fecha ningún tratamiento ha probado ser eficaz en contra de la progresión de la enfermedad, y regresión de la fibrosis, el trasplante de estas células madres, parece una alternativa promisoriosa. El grupo Italiano dirigido por Giorgetti F., y cols del hospital de Civitanova Marche representaron sus experiencias con un paciente con severa participación multiorgánica fundamentalmente de piel, pulmonar y gastrointestinal con anticuerpos anti SCL-70 positivos y fallos en la respuesta al iloprost más bolos de ciclofosfamida, señalan una buena respuesta luego de un año de seguimiento del proceder con una buena respuesta a nivel de la participación de

la piel y no mostrar eficacia a nivel pulmonar.³⁵ Otros estudios recientes reportan los resultados halagüeños con el uso de ocreótidos en el tratamiento de la afectación del intestino delgado como parte de los severos trastornos GI vistos en pacientes con esclerodermia.³⁶

CONCLUSIONES

reportamos una serie de cuatro pacientes con esclerosis sistémica progresiva en sus diferentes formas de presentación en el adulto con una severa afectación gastrointestinal determinante de severa discapacidad, disminución de la calidad de vida, y peligros para la supervivencia.

Las principales manifestaciones presentes fueron la disfagia severa y crónica de temprana aparición y presente en todos los pacientes, reflujo gastroesofágico, resultantes de dismotilidad secundaria probablemente a infiltración fibrosa gastroesofágica, cuadros dolorosos abdominales y pseudo oclusivos de difícil manejo, síndrome diarreico por posible sobre crecimiento de la flora bacteriana intestinal entre otras manifestaciones severas y discapacitantes.

La desnutrición asociada, manifestaciones de otros órganos y sistemas incluyendo el osteomioarticular con artromialgias, artritis y limitación funcional, expresión difusa o localizada en la piel con esclerodermia y los vasos de la micro circulación determinantes de fenómenos de Raynaud, úlceras digitales y resecciones quirúrgicas de falanges distales estuvieron presentes.

Se concluye destacando la marcada morbimortalidad, la condición debilitante y peligrosa para la vida de las manifestaciones orgánicas de la Esclerosis sistémica tanto en sus formas difusas y limitadas, particularmente con toma gastrointestinal, la relevancia de las complicaciones y el soporte de tratamiento que puede prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes aquejados..

BIBLIOGRAFÍA

1. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The 'CREST' syndrome. Comparison with systemic sclerosis (scleroderma). *Arch Intern Med.* 1979;139(11):1240-4.
2. Becvar R; Stork J; Jansa P. New trends in diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Vnitr Lek.* 2006; 52(7-8) 712-17.
3. Zulian F; Woo P; Athreya B H; Laxer R M; Medsger T A Jr., et al. The Pediatric Rheumatology European Society / American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 15; 57(2): 203-12.
4. Saar P; Schmesert T; Tarnes I H; Muller Ladner L J. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Hautarzt.* 2007; 29.
5. Mayes M D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(2): 239-54.
6. Szymauska E; Maj M; Rudnicka L, Systemic sclerosis course and treatment possibilities. *Pazegllek.* 2005; 62(12): 1538-41.

7. Khanna D, Hays RD, Park GS, Braun-Moscovici Y, Mayes MD, McNearney TA, Hsu V, Clements PJ, Furst DE.: Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 quality of life instrument. *Arthritis Rheum.* 2007 28;57(7):1280-1286.
8. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1998 ;93(9):1453-6. Division of Gastroenterology, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California 92037, USA.
9. Steen VD, Medsger TA Jr. : Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437.
10. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH : Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(4):689-702.
11. Plastiras SC, Tzivras M, Vlachoyiannopoulos PG. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2007 ;26(6):1025-6.
12. Manetti M; Neumanin E; Milia A F; Tarner I H; Bechi P. et al. Severe fibrosis and increased of fibrogenic cytokines in the gastric wall of systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56(10): 3442-3447.
13. Raoul JM, Verma M, Tan E, Peterson TC.: Cytokines as therapeutic targets for the gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Can J Gastroenterol.* 2004;18(1):22-4.
14. Chung L. J Detsch Therapeutic options for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Dermatol Ges.* 2007;5(6):460-5.
15. Chung L, Fiorentino D.. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):125-8.
16. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA.: Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Dec;36(3):173-81.
17. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2006; 35(12): 1952-65.
18. Guiducci S; Giacomelli R; Cerinic M M. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007; 6 (8): 520-23.
19. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA.: Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Mar 15;19(6):687-94. St Mark's Hospital, London, UK.
20. Szamosi S; Szekanecz Z, Szues G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2006; 26(12): 1120-24.
21. Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG.: Subtotal colectomy and cecostigmoid anastomosis for colonic systemic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(12):1706-11.
22. Systemic Scleroderma and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Pediatric drugs;* 2006; 8(4): 270.
23. Szamosi S; Maródi L; Czirkak L; Ellenés Z; Szues G. Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1051: 229-34.
24. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, Lehman TJ, de Oliveira SK, Susic G, Lyskina G, Nemcova D, Sundel R, Falcini F, Girschick H, Lotito AP, Buoncompagni A, Sztajnbock F, Al-Mayouf SM, Orbán I, Ferri C, Athreya BH, Woo P, Zulian F.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society.: Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971-8.
25. Katsicas M M. Clinical characteristics of children with juvenile systemic sclerosis follow up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatric Rheumatol on line J.* 2007; 1; 5: 6.
26. La Montagna G, Sodano A, Capuno V et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005; 34 (1): 35-41.
27. Avovac J; Guerini H; Wipff J, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8): 1088-92.
28. Alexandersson B T; Genson A J; Olapson I. : Laeknabladid 2997; 93(7-8): 538-41.
29. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature. : *Clin Dev Immunol.* 2005; 12(3):165-73.
30. Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, Pauzner R, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Outcome of patients with scleroderma admitted to intensive care unit. A report of nine cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):380-6.
31. Benan M; Hande I. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clinical Rheumatol* 2007; 26 (3): 349-54.
32. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM: Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007 Sep;6(8):520-3.
33. Ebert EC.: Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Oct 40 (9):769-75.
34. Sjölund K, Bartosik I, Lindberg G, Scheja A, Wildt M, Akesson A : Small intestinal manometry in patients with systemic sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(11):1205.
35. Giorgetti F; Minnucci M L; Santori P; Ercoli L. et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in a patient with diffuse systemic sclerosis: our experience *Rheumatismo.* 2004; 56(1): 51-6.
36. Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, Charalambopoulos D, Sfrikakis PP. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: a prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol.* 2007 Jun;13(3):119-23.

Los autores refieren no tener conflictos de intereses

Recibido: 22 de agosto de 2007

Aprobado: 10 de octubre de 2007

Contacto para correspondencia Dr. Gil Alberto Reyes Llerena E-mail: gil.reyes@infomed.sld.cu

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), Calle 216 y 11 b Reparto Siboney, Playa, La Habana, Cuba