

Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia

Paloma García de la Peña Lefebvre

Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La esclerosis sistémica (ES) se caracteriza por ser una enfermedad cuyo manejo resulta, en muchas ocasiones, frustrante tanto para el paciente como para el médico, dada la falta de terapias eficaces. Resulta cuando menos esperanzador que en la última década se hayan producido novedades que nos ayudan a realizar un mejor seguimiento de los pacientes y que se hayan abierto las puertas hacia nuevas y futuras terapias.

Palabras clave: Esclerodermia. Esclerosis sistémica. Nuevas terapias. Aspectos novedosos. EUSAR. Patrones capilaroscópicos.

New Clinical Features in Scleroderma

Systemic sclerosis (SS) is a disease whose handling is, in many occasions, frustrating for the patient as for the doctor, given the lack of effective therapies. It is hopeful at least, the fact that in the last decade new features have taken place that help us to make a better pursuit of the patients and who have opened the doors towards new and future therapies.

Key words: Scleroderma. Systemic sclerosis. New therapies. New features. EUSTAR. Capillaroscopic patterns.

Capilaroscopia

En la última década la capilaroscopia ha pasado de ser una herramienta útil no solamente para diagnosticar la enfermedad, sino también para el seguimiento. En este campo destacan los trabajos llevados a cabo por Cutolo et al¹, que proponen tres nuevos patrones capilaroscópi-

cos: el precoz, el activo y el tardío, frente a los patrones lento y activo de Mariq. Se ha visto que dichos patrones se correlacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad y del fenómeno de Raynaud (FRY), pero no se ha encontrado diferencias dentro del mismo patrón si éste se presenta en un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl) o en uno con esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd).

El patrón precoz se caracteriza por la presencia de pocos capilares dilatados o megacapilares (entendiéndose por pocos cuando hay menos de 4/mm), pocas hemorragias capilares y una distribución capilar relativamente bien conservada sin disminución del número de capilares. El patrón activo presenta frecuentes capilares dilatados o megacapilares, es decir más de 6 capilares/mm. Las hemorragias capilares también son frecuentes, estando la distribución de los capilares levemente alterada (4-6/mm). Hay una disminución moderada del número de capilares (20-30%), encontrándose los capilares ramificados ausentes o en escasa cuantía.

El patrón lento se caracteriza por la aparición de dilataciones irregulares de los capilares, ausencia de megacapilares y hemorragias. Disminución de un 50-70% de los capilares con grandes zonas avasculares. Hay una desestructuración del lecho vascular y los capilares ramificados son numerosos.

Actualmente hay varios estudios en marcha para valorar si la presencia de dichos patrones se podría utilizar como factor predictor de ciertas afecciones, entre ellas la cardíaca.

Se ha visto que los anticuerpos antitopoisomerasa (AAT) se relacionan con una aparición más temprana de los patrones activo y tardío y que la presencia de anticuerpos anticentroméricos (AAC) retrasa la aparición de este último¹.

Escalas de discapacidad

Recientemente han sido validadas dos nuevas escalas para medir el grado de discapacidad de la enfermedad, en concreto la que produce la afección de la mano, la Cochin Hand Function Scale (CHFS), y la afección de la cara y la boca, Mouth Handicap in System Sclerosis (MHISS).

Correspondencia: Dra. P. García de la Peña Lefebvre. Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España. Correo electrónico: palomalefebvre@wanadoo.es

TABLA 1. Cochin Hand Function Score

Cocina
1. ¿Puede sujetar un tazón?
2. ¿Puede coger una botella llena y levantarla?
3. ¿Puede coger un plato lleno?
4. ¿Puede servirse un vaso de una botella llena?
5. ¿Puede abrir un bote que ya ha sido abierto?
6. ¿Puede cortar la carne con un cuchillo?
7. ¿Puede pinchar con el tenedor de manera eficaz?
8. ¿Puede pelar la fruta?
Vestirse
9. ¿Puede abrocharse la camisa?
10. ¿Puede abrir y cerrar cremalleras?
Higiene
11. ¿Puede apretar un tubo de pasta dentífrica?
12. ¿Puede sujetar su cepillo de dientes de manera eficaz?
En la oficina
13. ¿Puede escribir una frase corta con un lápiz o un bolígrafo?
14. ¿Puede escribir una carta con un lápiz o un bolígrafo?
Varios
15. ¿Puede girar el pomo de la puerta?
16. ¿Puede cortar un trozo de papel con las tijeras?
17. ¿Puede coger unas monedas que están en la mesa?
18. ¿Puede girar la llave en su cerradura?

La CHFS, también llamado índice de Duruöz, ya había sido previamente validada en la artrosis y la artritis reumatoide². Hace referencia a las actividades de la vida diaria en el ámbito de la higiene personal, del vestirse y en la cocina, la oficina y otras ocupaciones. Para ello el paciente valora 18 ítems, con seis posibles respuestas puntuables de 0 a 5; de este modo, la puntuación más favorable es 0 y la que reflejaría el mayor grado de discapacidad, 90³ (tabla 1).

En mayo de 2007 se ha validado otra nueva herramienta, en este caso para medir el grado de discapacidad que produce la afección de la boca, el MHISS⁴. Dicha escala analiza el daño que se produce en relación con tres factores: la limitación de la apertura oral, la sequedad bucal y el daño estético. Para ello el paciente valora 12 ítems (tabla 2) con cinco posibles respuestas puntuables de 0 a 4; de este modo, la puntuación más favorable es 0 y la que reflejaría una máxima discapacidad, 48.

TABLA 2. Escala Mouth Handicap in Systemic Sclerosis

1. Me cuesta abrir la boca
2. Tengo que evitar ciertas bebidas (gaseosas, alcohólicas, ácidas)
3. Tengo dificultad para masticar
4. A mi dentista le cuesta cuidar mi dentadura
5. Mi dentadura se ha deteriorado
6. Mis labios están retraídos y mis mejillas están hundidas
7. Mi boca está seca
8. Tengo que beber a menudo
9. Mis comidas consisten en lo que puedo comer y no en lo que quisiera
10. Tengo dificultad en hablar con claridad
11. El aspecto de mi cara está cambiado
12. El aspecto de mi cara me preocupa

Manifestación renal

¿La GMN pauci-inmune es una nueva manifestación renal? Hasta la actualidad se han recogido unos 33 casos en la literatura, e inicialmente se pensó que guardaba relación con la terapia con D-penicilamina. Posteriormente se ha visto que se daba en pacientes que no la tomaban. Histológicamente es una entidad idéntica a la que aparece en la poliangeítis microscópica, GMN extracapilar pero localizada exclusivamente en el riñón. Clínicamente se manifiesta con insuficiencia renal rápidamente progresiva, hematuria, normotensión y p-ANCA positivos⁵⁻⁷.

Nueva terapias

Hipertensión arterial pulmonar

Uno de los campos donde más se ha avanzado en la última década es en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Hasta hace poco, el único tratamiento disponible para dicha complicación era el epoprostenol, cuya administración es intravenosa y requiere la colocación de un catéter central tipo Hickman.

Los primeros tratamientos orales aprobados en nuestro país fueron los inhibidores de la endotelina. La endotelina, que tiene un potente efecto vasoconstrictor y está implicada en la etiopatogenia de la enfermedad, tiene dos tipos de receptores A y B. Los de tipo A están presentes en los miocitos cardíacos y en el músculo liso vascular y los de tipo B, en los astrocitos, el músculo

liso vascular, el endotelio y los fibroblastos. El primer inhibidor de la endotelina comercializado fue el bosentán (Tracleer®), que inhibe tanto los receptores de tipo A como los de tipo B. Recientemente ha sido comercializado el sitaxsentán (Thelin®), que inhibe selectivamente los receptores de tipo A, al igual que el ambri-sentán, que saldrá a la venta próximamente.

La indicación del bosentán es para la HAP en clase funcional III, pero actualmente se está estudiando, en el EARLY, sobre las ventajas de administrarlo en la clase II⁷. Se acaba de aprobar su nueva indicación para el tratamiento de las úlceras isquémicas^{8,9}.

Su presentación es de comprimidos de 62,5 y 125 mg. Inicialmente la dosis diaria es de 125 mg durante el primer mes, y si la tolerancia es buena, se aumenta a 250 mg/día. Se puede administrar a niños, ajustándolo al peso cuando éste sea < 4 kg. Sus efectos secundarios, como los de toda terapia vasodilatadora, son: mareo, *flush*, hipotensión y cefalea, pero lo que requiere más control y vigilancia es su hepatotoxicidad, que es de un 7,8% y puede aparecer en cualquier momento. Hasta ahora los resultados obtenidos en su utilización para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) no han sido concluyentes.

Los resultados obtenidos en los estudios STRIDE I y II han llevado a la reciente aprobación del sitaxsentán para el tratamiento de la HAP en clase funcional III. Su posología es de un comprimido de 100 mg al día. Su tasa de toxicidad hepática es del 3%, pero interacciona con la warfarina en mayor grado potenciando su efecto anticoagulante, lo que exige un mayor control¹⁰.

Hasta el momento no se han publicado estudios en cuanto a su empleo en el tratamiento de las úlceras y el FRy.

Otra familia de fármacos empleados en el tratamiento de la HAP son los inhibidores de la fosfodiesterasa. El único comercializado en España es el sildenafil (Revatio®), que ha sido aprobado para el tratamiento de la HAP en clase III¹¹. Los comprimidos son de 20 mg, y la dosis diaria es de entre 75 y 200 mg. Presenta también los efectos secundarios propios de la vasodilatación, y su uso está contraindicado en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica y tratados con nitritos. Se han publicado casos con buena respuesta para el tratamiento del FRy severo, aunque hasta el momento sólo se ha publicado un único estudio a doble ciego frente a controles con 16 pacientes y 9 semanas de duración¹².

Enfermedad intersticial pulmonar difusa

Otra de las manifestaciones donde la búsqueda de tratamientos eficaces es primordial es la EPID. A pesar de que la ciclofosfamida (CF) se utiliza desde hace años en el tratamiento de esta complicación, hasta finales de di-

ciembre de 2006 no se publicó el resultado del primer estudio de control frente a placebo. En dicho estudio se comparó la toma de CF oral a dosis de 2 mg/kg frente a placebo durante 1 año en 158 pacientes, y posteriormente se hizo un seguimiento durante 1 año más en el que no tomaban la medicación¹³.

Los resultados objetivaron una mejoría pequeña, aunque significativa, en el grupo tratado con CF oral, en cuanto a capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad pulmonar total (CPT), sin objetivarse cambios en la difusión de monóxido de carbono (DLCO). También se observó una mejoría en el grado de disnea, el SHAQ y la afección cutánea. Los resultados preliminares sobre los efectos durante el segundo año indicaron una mejoría de la CVF¹³.

Pero un segundo artículo, publicado en agosto de 2007 por el mismo grupo, muestra que dicha mejoría tanto en la función respiratoria como en el bienestar se mantiene sólo hasta los 18 meses (salvo en la piel, donde sólo se mantuvo 12 meses) y después la mejoría va desapareciendo, salvo el grado de disnea, que se mantiene¹⁴.

Un fármaco que parece prometedor para el tratamiento de la EPID es el micofenolato mofetilo (Cellcept®). Se han publicado resultados esperanzadores de series de pacientes, aunque todavía no hay estudios de control^{15,16}. La azatioprina (Imurel®) se utiliza ampliamente en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), pero se ha publicado muy poco en cuanto a su empleo en la ES¹⁷.

Tratamientos futuros

En cuanto a los posibles tratamientos futuros, hay que destacar el imatinib (Glivec®), inhibidor de la tirosinasa que interfiere en la producción de PDGF y TFGβ. Hasta ahora sus indicaciones son en el tratamiento de las leucemias, el síndrome hipereosinofílico y los tumores digestivos de estirpe estromal.

Tiene un potente efecto antifibrótico, tanto in vivo como in vitro, inhibiendo las dos principales vías profibróticas. Se ha visto que en cultivos de fibroblastos dérmicos de pacientes con ES reduce la síntesis de proteínas de matriz extracelular: COL1A1, COL1A2 y fibronectina¹⁸. Y también se han comunicado casos donde se ha utilizado para el tratamiento de la HAP que no responde a otros tratamientos, en uso compasivo¹⁹.

El CAT-192 es el primer anticuerpo anti-TFGβ₁ que ha sido probado en la fase inicial de la EScd, en un estudio a doble ciego de control frente a placebo. Se incluyó a un total de 43 pacientes diagnosticados de EScd con menos de 18 meses de evolución, que fueron tratados durante 18 semanas²⁰. Los pacientes recibían infusiones de placebo o CAT-192 a dosis de 0,5, 5 o 10 mg/kg en las semanas 0, 6, 12 y 18. Se observaron

TABLA 3. EUSTAR Disease Activity Score

SSmR > 14	1	Puntuación 0 a 51. 0: normal; 1: piel infiltrada pero pellizcable; 2: piel no pellizcable; 3: piel adherida a planos profundos
Escleroedema	0,5	
Piel	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su piel?
Necrosis	0,5	Úlceras activas incluyendo desde pequeñas necrosis hasta la gangrena digital
Vascular	0,5	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes
Artritis	0,5	Afección simétrica
Disminución DLCO	0,5	DLCO < 80%
Corazón-pulmón	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su situación cardiopulmonar?
VSG > 30	1,5	Por el método de Wertergreen
Hipocomplementemia	0,5	Disminución de C3 y C4 por nefelometría o doble inmunodifusión radial

un alto número de efectos adversos y 4 muertes entre los pacientes tratados con el CAT-192, pero no hubo diferencias en función de la dosis administrada. Además, no se objetivaron diferencias respecto a placebo en el Skin Score modificado de Rodnan (SSmR). Así que desafortunadamente el primer intento de esta línea terapéutica ha resultado un fracaso.

Por el contrario, los trabajos realizados en ratones con el P144, que es un péptido inhibidor del TFG β , han evidenciado que su aplicación tópica diaria disminuye la fibrosis cutánea inducida por bleomicina. Además, la administración diaria conjunta del P144 tópico e inyecciones de bleomicina hace que el grado de fibrosis cutánea que desarrollan los ratones sea menor. Los estudios inmunohistoquímicos revelaron una supresión de la expresión del CTGF, la fosforilación del SMAD2/3 de los fibroblastos y del desarrollo de los miofibroblastos actínicos²¹. El PVAC es un derivado de *M. vaccae*, que se ha probado en el tratamiento de la psoriasis. Se ha realizado un estudio piloto con 18 pacientes con ESd durante 24 semanas. Los pacientes recibían 8 inyecciones intradérmicas de 15 o 50 μ g o placebo. Se observó una mejoría del 20,6 y el 16,7%, respectivamente, en los pacientes tratados con PVAC en cuanto al SSmR²².

EUSTAR

EUSTAR es el acrónimo del EULAR Scleroderma Trials and Research, creado en Florencia en diciembre de 2002 y presidido por el profesor Marco Matucci-Cerinic. Entre las funciones está potenciar la investigación y haber creado un registro europeo de pacientes con ES. Actualmente hay 130 centros inscritos, de los cuales 5 son españoles. Actualmente se están realizando los trámites para la puesta a punto del registro *on-line*,

pero mientras tanto se puede enviar los datos en soporte papel a: EUSTAR Data Base. c/o Prof. M. Matucci-Cerinic. Department of Medicine. Section of Rheumatology. Villa Monna Tessa. Viale Pieraccini 18. 50139 Firenze. Italia. Si se quiere obtener más información de las actividades del EUSTAR, está disponible en: <http://www.eustar.org>

El EUSTAR ha creado una escala para ver si la enfermedad está activa; para ello se valoran 10 aspectos de la enfermedad (tabla 3) y se debe obtener una puntuación ≥ 3 para considerarse que la enfermedad está activa.

En el último congreso del EULAR, celebrado en Barcelona, se presentaron de forma preliminar las 14 recomendaciones para el manejo de la enfermedad. Entre ellas se aconseja: el abandono de la D-penicilamina, el empleo de los procinéticos y los inhibidores de la bomba de protones y el empleo del metotrexato para el tratamiento de la afección cutánea y de las prostaglandinas para el tratamiento del FRy severo.

Bibliografía

- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Cravio C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:719-26.
- Duruoz MT, Poiraudou S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol*. 1996;23:1167-72.
- Brower LM, Poole JL. Reliability and validity of the Duruoz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 2004; 51:805-9.
- Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène JP, Fois E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap In System Sclerosis scale (MHISS). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1651-5.
- Kamen DL, Wigley FM, Brown AN. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis in scleroderma – a different kind of renal crisis. *J Rheumatol*. 2006;33:1886-8.
- Tomioka M, Hinoshita F, Miyauchi N, Akiyama Y, Saima S, Hiroe M. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in a patient with scleroder-

- ma without marked dermatological change and malignant hypertension. *J Intern Med.* 2004;43:496-502.
7. Arnaud L, Huart A, Plaisier E, Francois H, Mougenot B, Tiev K, et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the "normotensive scleroderma renal crisis". *Clin Nephrol.* 2007;68:165-70.
 8. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulou KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1985-93.
 9. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
 10. Scott LJ. Sitaxentan: in pulmonary arterial hypertension. *Drugs.* 2007;67:761-70.
 11. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53.
 12. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112:2980-5.
 13. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962-70.
 14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1026-34.
 15. Lioussis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1005-8.
 16. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130:30-6.
 17. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:613-6.
 18. Distler JH, Jünger A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:311-22.
 19. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2006;61:736.
 20. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum.* 2007;56:323-33.
 21. Santiago B, Gutierrez-Cañas I, Dotor J, Palao G, Lasarte JJ, Ruiz J, et al. Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis. *J Invest Dermatol.* 2005;125:450-5.
 22. Genovese MC, Chakravarty EF, Boyle DL, Tutuncu Z, Thorburn CM, Halilhodzic M, et al. Randomized, blinded, parallel group, placebo controlled pilot study evaluating the effect of PVAC treatment in patients with diffuse systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32:2345-50.