



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

## La acrosteólisis como indicador de gravedad en los pacientes con esclerosis sistémica



Juan Carlos Arana-Ruiz<sup>a,\*</sup> y Luis Manuel Amezcua-Guerra<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Residencia de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2015

Aceptado el 2 de noviembre de 2015

On-line el 31 de diciembre de 2015

#### Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Escala de severidad de Medsger

Acrosteólisis

#### Keywords:

Systemic sclerosis

Medsger severity scale

Acrosteolysis

### R E S U M E N

**Introducción:** La esclerosis sistémica es una patología rara que afecta predominantemente a las mujeres. Se utiliza la escala de Medsger para evaluar la severidad, pero precisa de estudios caros y de difícil acceso y no incluye complicaciones tales como acrosteólisis, calcinosis, enfermedades pericárdicas o hipotiroidismo, que se presentan con relativa frecuencia en esta enfermedad. No existen estudios que tengan en cuenta si las comorbilidades, como la cirrosis biliar primaria, se asocian a la gravedad.

**Objetivos:** Establecer la correlación entre la gravedad y la presencia de complicaciones asociadas.

**Métodos:** Se estudió a 40 pacientes con esclerosis sistémica, divididos entre terciles conforme a su gravedad. Se describen las variables dicotómicas con porcentajes, mientras que las variables dimensionales se describen con medias + DE. La interferencia estadística se llevó a cabo con la prueba de la  $\chi^2$  y de Kruskal-Wallis con la prueba de Dunn después del test, según procediera. Se estableció la significación estadística en  $p < 0,05$ .

**Resultados:** De todas las complicaciones analizadas, solo había diferencias en el caso de la acrosteólisis. Entre las comorbilidades, la cirrosis biliar primaria no se asocia a la gravedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Acro-osteolysis as an indicator of severity in systemic sclerosis

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Systemic sclerosis is a rare disease that predominantly affects women. The Medsger severity scale has been used to assess the severity, but it requires expensive and poorly accessible studies and it does not include complications such as acrosteolysis, calcinosis, pericardial disease or hypothyroidism that occur on a relatively frequent basis in this disease. There is no study that considers if comorbidities, such as primary biliary cirrhosis, are related to gravity.

**Objectives:** To determine the correlation between severity and the presence of such complications.

**Methods:** 40 patients with systemic sclerosis, dividing them into terciles according to severity were studied. Dichotomous variables were described using percentages, while dimensional by averages + SD. Statistical inference was performed using chi square test or Kruskal-Wallis test with Dunn post-test, as appropriate. A significance at  $P < 0.05$  was set.

**Results:** Of all the complications studied there were only differences in severity with acrosteolysis. Within comorbidities, primary biliary cirrhosis is not associated with gravity.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad poco común (prevalencia mundial 10 a 34,1 por 100.000 habitantes), de etiología desconocida y con claro predominio en mujeres. Las formas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joannescarolus@hotmail.com (J.C. Arana-Ruiz).

sistémicas se diferencian en 2 grandes grupos, limitada (ESL) y difusa (ESD). En su patogénesis interactúan: autoinmunidad, inflamación, alteraciones funcionales y estructurales de los vasos de pequeño calibre, así como fibrosis intersticial y vascular de la piel y órganos internos, además de depósito de colágeno en la matriz extracelular. El pronóstico varía según la extensión del compromiso cutáneo, el grado de involucramiento de órganos internos y las comorbilidades<sup>1</sup>.

Hasta el momento ha sido muy difícil lograr un consenso para evaluar de forma práctica y económica en el consultorio la extensión del daño en los pacientes afectados. Una de las herramientas mejor validadas y empleadas en algunos estudios clínicos es la escala de gravedad de Medsger (EGM)<sup>2</sup>. Algunas complicaciones de la ES no se consideran en dicha escala, tal como la acrosteólisis.

La acrosteólisis es la erosión de las falanges distales; en mano se produce en 22% de los pacientes<sup>3</sup>. Comienza en el penacho y en los casos más graves se produce destrucción de gran parte de la falange distal, dando al dedo un aspecto cónico<sup>4</sup>. Su trascendencia clínica es que se asocia a úlceras digitales, fenómeno de Raynaud intenso y calcificaciones extraarticulares, según algunos autores<sup>5</sup>.

### Objetivo principal

Determinar si la acrosteólisis tiene relación con la gravedad de los pacientes con ES de acuerdo con la EGM.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Fue un análisis de tipo cuasiexperimental, observacional, transversal.

### Descripción de la población de estudio

#### Criterios de inclusión

Todo paciente mayor de 18 años que cumplía los criterios del American College of Rheumatology actualizados para ES y se encontraban en seguimiento hasta el último año en curso, por el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología, con un expediente completo para determinar la EGM, a quienes se haya podido realizar una capilaroscopia en el último año, para lo cual debían contar con:

1. Al menos una determinación por inmunofluorescencia indirecta, en el momento del diagnóstico de anticuerpos antinucleares (ANA), así como especificidades de ANA por ELISA: anticentrómero y antitopoisomerasa I.
2. Al menos 2 consultas en el último (valoración clínica) año.
3. Búsqueda intencionada en los últimos 2 años de: peso y/o hematócrito, presencia del fenómeno de Raynaud e intensidad del mismo, úlceras digitales o gangrena digital, medición de la distancia dedo-palma, presencia o ausencia de debilidad muscular e intensidad de la misma, presencia o no de síntomas de disfunción esofágica o intestinal y sus consecuencias, espirometría con determinación de difusión de monóxido de carbono (DLCO); medición de capacidad vital forzada (FVC); presencia o no de infiltrados pulmonares en radiografías, presencia o no de HP y de tenerla, gravedad de la misma o bien si requiere o no oxígeno constante. Tener un electrocardiograma y la valoración por un experto (cardiólogo) para determinar la presencia o no de arritmias, crecimiento ventricular o insuficiencia cardiaca. Al menos un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) para corroborar anomalías estructurales y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), así como presión de arteria pulmonar (PSAP)

calculada. Determinación de creatinina y, en caso de presentarse proteinuria, cantidad de la misma.

Para fines complementarios del análisis de datos, además se examinó si existía la presencia o no de: acrosteólisis (radiológicamente).

#### Criterios de exclusión

Pacientes que no tuvieran claramente establecido el diagnóstico. Todos los síndromes de superposición o enfermedad mixta del tejido conectivo con características de ES. Aquellos que perdieron seguimiento en el último año. Los pacientes que no contaban con un expediente completo (cualquiera de las variables antes especificadas).

#### Definición de las variables

Todos los pacientes que tenían diagnóstico de HP contaban con al menos 2 de 3 estudios de alta sospecha no confirmatorios que indicaban el padecimiento: a) una radiografía con ensanchamiento de la arteria pulmonar asociado a «poda» de vasos sanguíneos periféricos (presente en 90% de los afectados según la literatura), y/o b) un ECOTT realizado en los últimos 2 años con gradiente de presión de regurgitación tricuspídea > 40 mmHg (velocidad de regurgitación tricuspídea > 3,2 m/s) con una supuesta presión auricular derecha de 10 mmHg (equivalente así a una presión de la arterial pulmonar sistólica > 50 mmHg)<sup>6</sup>, y/o espirometría completa que incluía FVC y DLCO; la última suele encontrarse entre el 40 y 80% del predicho en los pacientes afectados<sup>7</sup>.

Se tomaron en cuenta todas las variables que propone Medsger para evaluar gravedad, de acuerdo con las definiciones previamente establecidas por él y sus colaboradores, y que fueron revisadas en 2003 por dicho grupo<sup>8</sup>, con las siguientes precisiones.

Para determinar la distancia en flexión de pulpejo-palma, se tomó en cuenta el peor puntaje obtenido en la mano más afectada en ausencia de quemaduras, contractura de Dupuytren u otra patología de la palma que pudiera comprometer este parámetro.

Con respecto a la evaluación gastrointestinal, se consideró la presencia de alteración solo si había un estudio de imagen que sustentara la sospecha clínica (serie esofagogastroduodenal en caso de enfermedad esofágica o duodenal y/o endoscopia, tomografía en caso de afectación intestinal o documentación de síndrome de asa ciega por estudios coprológicos especiales).

En el apartado de pulmón, para dar el puntaje final, se consideró el peor parámetro evaluado, dado que considera en cada apartado DLCO, FVC, PSAP y alteraciones radiográficas en conjunto. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), se basaba además de las alteraciones en dichos parámetros, por la presencia de infiltrados pulmonares característicos en la tomografía de alta resolución con o sin la presencia de estertores subcrepitantes a la auscultación. En el apartado de corazón se hizo lo mismo, considerando como definitorio del puntaje final el peor parámetro (electrocardiograma con alteración o ECOTT con FEVI alterada).

Cualquier alteración del pericardio reportada en el ECOTT fue considerada como enfermedad pericárdica luego de ser evaluada por un experto ecocardiografista. El derrame pericárdico se clasificó de acuerdo a según Maisch et al.<sup>9</sup>.

Si bien la EGM no está diseñada para realizar una sumatoria de los puntajes en cada apartado por órganos, se hizo para facilitar el análisis estadístico.

#### Cálculo estadístico

Las variables dicotómicas se describieron mediante porcentajes, mientras que las dimensionales mediante promedios  $\pm$  DE.

**Tabla 1**

Datos demográficos y clínicos en relación con la EGM

	Todos los pacientes	Terciles de acuerdo con la gravedad			Valor de p <sup>a</sup>
		Inferior (n = 13)	Medio (n = 13)	Superior (n = 14)	
Edad en años	52	49,4 ± 19,5	50,9 ± 13,6	56,6 ± 13,4	0,8
Mujeres	39	13	12	14	0,9
Duración de la enfermedad (años)	7	5,9 ± 3,8	4,5 ± 2	9,2 ± 8,6	0,3
ES limitada	28 (70%)	11	9	4	<b>0,002</b>
ES difusa	12 (30%)	2	4	10	<b>0,002</b>
<b>Comorbilidades</b>					
HP		1	3	4	0,1
EPI		0	0	4	<b>0,01</b>
CBP		3	2	1	0,2
<b>Fármacos</b>					
Vasodilatadores		7	8	10	0,3
Inmunosupresores		3	7	11	<b>0,004</b>
Glucocorticoides		3	0	1	0,1

CBP: cirrosis biliar primaria; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HP: hipertensión pulmonar.

<sup>a</sup> Chi al cuadrado para tendencias con principios de 2 lados.

En negrita los valores de p que resultaron significativos.

La inferencia estadística se realizó mediante pruebas de la chi al cuadrado con ajuste para tendencias cuando esto fue posible, o análisis de Kruskal-Wallis con posprueba de Dunn, según correspondiera.

Los resultados se dividieron en terciles para un mejor cálculo estadístico.

Todos los análisis se realizaron bajo el principio de 2 lados y se fijó una significación en  $p < 0,05$ .

Se empleó el programa estadístico GraphPad Prism ver 4.02 (GraphPad Inc, San Diego, EE. UU.).

## Resultados

Fueron estudiados un total de 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de la población de estudio fue 52 años, con un rango de edad entre los 13 y 77 años.

En cuanto al tiempo de evolución, se tomó en cuenta desde el primer año que se hizo el diagnóstico, aún fuera del Instituto y que perduró habiendo ingresado para estudio, en el departamento de Reumatología. Tal como se esperaba, los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico tenían ESL, aunque sin mucha diferencia con respecto a las ESD.

La inmensa mayoría de pacientes (39) fueron mujeres y del total 27 (70%) presentaron ESL.

En ESL tenían diagnóstico de HP (sin especificar grupo) 18,6%, teniendo la misma frecuencia que el DP. Poco frecuente fue la EPI con prevalencia de 3,7%. En la ESD lo más común fue encontrar HP, en el 29%, seguida de EPI. De todas estas, solo la EPI tuvo diferencia significativa en cuanto a la gravedad (véase la [tabla 1](#)).

La acrosteólisis sí tuvo diferencia estadística en cuanto a la gravedad (véase la [tabla 2](#)).

## Discusión

Por mucho, gran parte de la literatura sobre la ES se fundamenta en las observaciones de médicos de otros países donde suelen predominar los caucásicos y, en menor medida, los afroamericanos. Los grupos de estudio de esta enfermedad más reconocidos son británicos, de Holanda, italianos y, en menor medida, norteamericanos. En cambio, poco se ha estudiado en países latinoamericanos, donde predominan los mestizos y, en menor medida, indígenas. Un estudio reciente, publicado en *Science* evidencia la diferencia importante que puede existir en la población mexicana respecto al comportamiento de diversas enfermedades<sup>10</sup>.

Con respecto a la prevalencia de EPI, en ES, en la mayoría de la literatura se reporta que en la ESL es del 8-12%, si bien habitualmente más leve que en las formas difusas, especialmente si se asocia a anticentrómero B<sup>10,11</sup>. En el presente estudio, tan solo se encontró en el 3,7% de los pacientes. No fue muy distinto en los pacientes con ESD, en quienes se ha reportado en centros de referencia una prevalencia del 50-80%<sup>12</sup>, mientras que en este análisis en dicho grupo de pacientes apenas alcanzó el 20%. Sin embargo, estos resultados se deben tomar con cautela, dado que muchos pacientes asintomáticos a nivel respiratorio pueden haber pasado desapercibidos por no contar con una tomografía de alta resolución.

En una cohorte de pacientes estudiados por EPI, del tipo de neumonía intersticial usual, Fischer et al. encontraron que el 8,7% del total tenía ES como enfermedad de base<sup>13</sup>. En el estudio observacional sobre el tratamiento de la EPI en ES, el más largo publicado hasta ahora, Iudici et al. encontraron que era mucho más común en la ESD y especialmente aquellos con positividad para Scl tenían una menor posibilidad de responder al tratamiento con ciclofosfamida y tener un compromiso pulmonar más grave<sup>14</sup>.

**Tabla 2**

Manifestaciones clínicas seleccionadas no contempladas en la EGM

	Gravedad en EGM en terciles			Valor de p <sup>a</sup>
	Inferior (n = 13)	Medio (n = 13)	Superior (n = 14)	
Acrosteólisis	0	4	5	<b>0,02</b>
Calcinosis	1	3	3	0,5
Enfermedad pericárdica	2	0	5	0,1
Hipotiroidismo	1	0	1	0,9

<sup>a</sup> Chi al cuadrado para tendencias con principios de 2 lados.

En negrita el valor de p que resultó significativo.

En cuanto a la HP, existen muchas discrepancias en la literatura si se toma en cuenta el año de publicación y por la evolución que han tenido los criterios diagnósticos. Se sabe que en general afecta más a los pacientes con ESL, donde puede llegar a ser muy agresiva y habitualmente es del grupo 1 de la clasificación de Dana Point 2008 (verdadera hipertensión arterial pulmonar). En la literatura se menciona una prevalencia estimada en pacientes sintomáticos del 8–14%<sup>12,15,16</sup>, en tanto que en la población del Instituto Nacional de Cardiología fue un poco más frecuente (18,5%) en las formas limitadas, siendo aún mayor en las formas difusas (29%), en quienes característicamente se ha descrito una menor prevalencia y que suelen desarrollar dicha complicación como consecuencia de enfermedad de corazón izquierdo (grupo 2) o secundario a neumatía restrictiva (grupo 3)<sup>17,18</sup>. A este respecto, es importante tomar en consideración que varios pacientes no contaban con un cateterismo de corazón derecho para confirmar el diagnóstico, sino que se basó en los hallazgos del ECOTT y la clínica.

Si bien en la literatura se indica que la acrosteólisis se asocia a mayor número de complicaciones vasculares, no está claramente descrita su asociación con la gravedad. En nuestro estudio, confirmamos que sí existe diferencia entre los pacientes con formas leves y graves en cuanto a su frecuencia<sup>5</sup>.

## Conclusiones

La ES es una enfermedad poco común, de etiología desconocida, de la cual aún falta mucho por conocer. Aún es necesario idear métodos de evaluación mucho más accesibles en la práctica clínica que nos permitan conocer con recursos más sencillos la gravedad de los pacientes y hacer así una estratificación oportuna para su seguimiento. La acrosteólisis es una complicación clínica no considerada en la EGM que sí está directamente relacionada con la gravedad. De ser corroborado en otros estudios, este parámetro podría sustituir a otras complicaciones que requieren de estudios complejos y caros para ser evaluados.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Geirsson AJ, Wollheim FA, Åkesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: Using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117–22.
2. Hudson M, Russell Steele R. Update on Indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:93–8.
3. Beyer C, Distler JH, Allanore Y, Aringer M, Avouac J, Czirják L, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol.* 2010;37:1488–501.
4. Resnick D. Sclerosis sistémica progresiva. En: Resnick D, Krandsdorf MJ, editores. *Huesos y articulaciones en imágenes radiológicas.* Barcelona: Marbán; 2001. p. 330–8.
5. Nitsche A, Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin.* 2012;8:270–7.
6. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:461–6.
7. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1–58.
8. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:42–6.
9. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1090–114.
10. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connolly MK, Elickere BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008;102:150–5.
11. Liou S, Bounas B, Andonopoulos P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early sclerodermalung disease. *Rheumatology.* 2006;45:1005–8.
12. Mouthon L, Befeze A, Guillemin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2010;104:559–69.
13. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, Wright TM, Curran-Everett D, West SG, et al. Anti-th/tp-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1600–5.
14. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Bocchino M, Sanduzzi Zamparelli A, Cappabianca S, et al. Low-dose pulse cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD): Efficacy of maintenance immunosuppression in responders and non-responders. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:437–44.
15. Ahmed S, Palevsky HI. Monary arterial hypertension related to connective tissue disease: A review. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40:103–24.
16. Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmune Rev.* 2010;9:761–70.
17. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;3:1–8.
18. Boin F, Wigley FM. En: Firestein GS, editor. *Kelley's textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1366–403.