

## ***PRONÓSTICO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA: ¿SUBTIPOS CLÍNICOS O AUTOANTICUERPOS?***

***Scolnik, M; Lancioni, E; Catoggio, LJ; Sabelli, M; Bedrán, Z; Saucedo, C; Marin, J; Soriano, ER.***

***Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.***

***Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano de Buenos Aires y Fundación Dr. Pedro M Catoggio para el Progreso de la Reumatología.***

### ***Introducción***

La esclerodermia sistémica es un enfermedad caracterizada por cambios inflamatorios, fibróticos y degenerativos en la piel, vasos sanguíneos y diversos órganos internos. Las características clínicas, la historia natural y la supervivencia en los pacientes con esclerodermia son muy variables y dependen en gran medida del subtipo clínico de la enfermedad y de los autoanticuerpos asociados presentes.

La prevalencia de la enfermedad varía según la región, el sexo y la etnia. Los afroamericanos tienen un comienzo más temprano de la enfermedad y mayor proporción de enfermedad difusa.

La esclerodermia afecta con mayor proporción a mujeres que hombres (3:1 en Gran Bretaña; 6:1 en Europa; y 14:1 en Japón). Las diferencias entre las distintas cohortes podrían en parte estar explicadas por la proporción de pacientes con enfermedad limitada y difusa, ya que en la forma limitada el predominio femenino es aún mayor.

La incidencia y prevalencia en Europa es menor (alrededor de 10 y 50 casos por millón de adultos, respectivamente) que en Estados Unidos (19,3 y 242 por millón de adultos, respectivamente).

En Argentina, la prevalencia de esclerodermia sistémica ha sido reportada en 296 por millón de personas (IC 95% 193-434) y la densidad de incidencia para la forma difusa fue de 6,1 por millón de personas-año (IC 95%, 2.3-14.5) y para la forma limitada fue de 15,2 por millón de personas-año (IC 95%, 2-28).

Pocos datos publicados existen sobre las características clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica en Latinoamérica y particularmente en Argentina.

Nuestro objetivo fue examinar el perfil clínico y de autoanticuerpos de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) atendidos en nuestra institución en la última década, establecer el valor pronóstico de los autoanticuerpos y comparar nuestra cohorte con otras cohortes mundiales.

### ***Materiales y Métodos***

*Pacientes.* Se incluyeron pacientes registrados en la historia clínica electrónica del Hospital Italiano de Buenos Aires entre los años 2000 y 2011. Se buscaron los potenciales casos: a) pacientes con diagnóstico de esclerodermia de la base de datos de la sección Reumatología, b) pacientes con el problema esclerodermia, esclerosis sistémica o CREST registrado en la historia clínica electrónica general del hospital, c) pacientes con anticuerpos positivos anti Scl-70, anticentrómero o FAN con patrón antinucleolar en la base de datos del laboratorio central del hospital.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y fueron incluidos como casos aquellos que cumplían criterios ACR 1980 para esclerodermia o eran considerados como esclerodermia por los médicos de la sección reumatología a pesar de presentar criterios incompletos.

Se clasificó a los pacientes en esclerodermia sistémica limitada y difusa según lo establecido por LeRoy. A su vez los pacientes con esclerodermia limitada fueron divididos en aquellos que presentaban compromiso cutáneo limitado a los dedos, distal a metacarpofalángicas (esclerodactilia o grupo I de Barnett) y aquellos con compromiso cutáneo proximal a metacarpofalángicas o metatarsfalángicas pero distal a los codos y rodillas (acroesclerosis o grupo II de Barnett).

*Compromiso de órganos.* Las siguientes definiciones fueron usadas para describir el compromiso de los diversos órganos:

- Compromiso del tracto gastrointestinal superior: seriada gastroesofágica con evidencia de reflujo gastroesofágico o endoscopia digestiva alta con hallazgos de esofagitis o manometría con hipotonía del esfínter esofágico inferior o alteración de la peristalsis esofágica.

- Hipertensión pulmonar (HTP): ecocardiograma con presión sistólica pulmonar estimada mayor a 40 mm Hg o cateterismo derecho con presión media arterial pulmonar mayor a 25 mm Hg en reposo.
- Enfermedad intersticial pulmonar (EIP): enfermedad intersticial observable en TAC de tórax o estudios funcionales respiratorios con capacidad vital forzada (CVF) menor a 70% y/o difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor a 80%.
- Alteraciones en el ecocardiograma: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes sin historia de hipertensión arterial (HTA) o disfunción del ventrículo derecho en pacientes sin HTP o derrame pericárdico.
- Úlceras digitales: presencia en el examen físico de úlceras digitales activas o cicatrices en pulpejos de los dedos.
- Compromiso renal: historia de crisis renal esclerodérmica (HTA maligna y/o falla renal rápidamente progresiva)

*Autoanticuerpos.* Los autoanticuerpos fueron solicitados por el médico tratante según criterio propio. Los métodos de detección fueron los siguientes:

- Antitopoisomerasa I (Scl-70) por ELISA
- Anticentrómero: patrón centromérico de anticuerpos antinucleares (ANA o FAN) por inmunofluorescencia en células Hep-2 en títulos mayores o iguales a 1/160
- FAN antinucleolar: patrón nucleolar de FAN por inmunofluorescencia en células Hep-2 en títulos mayores o iguales a 1/160
- Otros autoanticuerpos: ELISA para antiRo, antiLa, anti Sm, anti RNP, anticuerpos antimitocondriales M2, anti péptidos citrulinados, factor reumatoide IgM (se consideró positivo a título mayor a 1/80).

*Análisis estadístico.* Test de chi<sup>2</sup> fue usado para comparar las frecuencias entre los subgrupos de pacientes y autoanticuerpos. El análisis de sobrevida se realizó mediante curva de Kaplan-Meier. Se utilizó el programa estadístico EpiInfo versión 3.3.2.

## **Resultados**

Desde el año 2000, 234 pacientes (216 mujeres) fueron atendidos en nuestra institución con diagnóstico de esclerodermia, ya sea de forma ambulatoria o en internación.

La relación mujer:hombre en esta cohorte fue de 12:1.

Fueron clasificados como esclerodermia difusa 56 (23,9%) y como limitada 178 (76,1%). Estos a su vez se subdividieron en esclerodactilia, n= 149 (grupo I de Barnett) yacroesclerosis, n=29 (grupo II de Barnett).

El seguimiento total fue de 688 pacientes-año. El 55,1% siguen siendo atendidos en este hospital. 17 pacientes fallecieron en este período. La sobrevida a 10 años fue de 80% para la forma limitada y de 70% para la difusa (HR: 0,88 IC 95%: 0,7-1,1).

La presencia de úlceras digitales, de hipertensión pulmonar aislada (sin enfermedad intersticial pulmonar) y el compromiso gastrointestinal fue similar en los grupos de esclerodermia limitada y difusa.

Los pacientes con la forma difusa de la enfermedad tuvieron mayor compromiso intersticial pulmonar que aquellos con limitada ( $p<0,001$ ) y a su vez este compromiso fue mayor en aquellos conacroesclerosis (grupo II de Barnett) que aquellos con esclerodactilia (grupo I de Barnett) ( $p<0,001$ ).

Sólo un paciente de nuestra cohorte presentó crisis renal esclerodérmica, en el contexto de enfermedad difusa.

El compromiso cardíaco evaluado por ecocardiografía (disfunción sistólica del ventrículo derecho sin HTP o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o derrame pericárdico) fue similar en los distintos subgrupos clínicos.

El 52,9% de los pacientes tuvieron anticuerpos anticentrómero positivo, un 16,2% anti scl-70 y 7,3% FAN con patrón nucleolar . Desconocemos la serología de 18,4% de los pacientes de esta cohorte. Un 5,1% presentaban otros autoanticuerpos.

Al analizar la relación entre la presencia de un tipo de autoanticuerpo específico y las diversas manifestaciones clínicas, se observó que la presencia de anticentrómero se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar (OR 8,25, IC 1,9-35,7) y que a su vez conlleva un efecto protector para el compromiso intersticial pulmonar (OR 0,18, IC 0,11-0,29). Los anticuerpos anti Scl-70 presentaron un OR de 12,7 (IC 6,9-23,3) para el desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar.

Los autoanticuerpos a su vez tuvieron un valor predictivo para la determinación del subtipo clínico de la ES. El anticentrómero tuvo OR de 34,4 (IC 10,2-116,6) para el desarrollo de la forma limitada, el Anti Scl-70 para la forma difusa (OR 5,9, IC 2,7-12,8). El FAN nucleolar también se asoció a la forma difusa (OR 4,7, IC 1,7-12,8).

### ***Conclusiones***

En esta cohorte de pacientes argentinos con esclerodermia se pudo observar un gran predominio del sexo femenino, con una relación mujer:hombre de 12:1, mucho mayor que la observada en las cohortes europeas. Esto podría estar relacionado con la mayor proporción del subtipo de esclerodermia limitada en nuestros pacientes comparada con otras poblaciones reportadas.

A su vez, y en relación con este predominio de enfermedad limitada, nuestra población presentó mayor proporción de pacientes con anticentrómero positivo y menor con Scl-70 y FAN nucleolar en relación a otras cohortes.

Diferencias genéticas podrían quizás explicar estas diferencias con otras poblaciones mundiales.

En concordancia a lo ya previamente reportado, la prevalencia de manifestaciones clínicas como las úlceras digitales, el compromiso gastrointestinal y la hipertensión pulmonar fue similar entre los subgrupos de enfermedad limitada y difusa, mientras que la enfermedad intersticial pulmonar predominó en este último subgrupo.

Los pacientes conacroesclerosis (grupo II de Barnett) tuvieron un comportamiento intermedio entre la esclerodactilia y la enfermedad difusa, como ya había sugerido Barnett varios años atrás, presentando mayor positividad de Scl-70 y mayor compromiso intersticial pulmonar que aquellos con afectación cutánea limitada a los dedos (grupo I o esclerodactilia).

Sólo un paciente de esta cohorte presentó crisis renal esclerodérmica, pudiendo esto estar en relación con la baja proporción de pacientes con enfermedad difusa y con FAN nucleolar.

En esta cohorte no fue posible analizar la presencia de otros autoanticuerpos relacionados a la enfermedad (anti ARNp III, anti U3RNP, etc) y por lo tanto establecer otras asociaciones clínicas.

El presentar anticentrómero positivo se asoció fuertemente con el desarrollo de hipertensión pulmonar aislada (OR 8,25) y con una forma limitada de compromiso cutáneo (OR 34,4). Asimismo, tener anticuerpos anti Scl-70 se asoció a enfermedad intersticial pulmonar (OR 12,7) y a un compromiso cutáneo extenso (OR 5,9).

Por lo tanto, y como ya había sido observado en varias cohortes internacionales, tanto la clasificación clínica en los distintos subgrupos, como el análisis de los autoanticuerpos presentes, son necesarios para evaluar el pronóstico de cada paciente con esclerodermia.

Una mejor comprensión futura de la fisiopatología de la enfermedad permitirá encontrar biomarcadores más precisos para establecer el pronóstico individual en cada paciente.