

## Manifestaciones neurológicas en la esclerosis sistémica

I. Campello Morer<sup>a</sup>, J. Velilla Marco<sup>b</sup>, J. L. Hortells Aznar<sup>c</sup>, C. Almárcegui Lafita<sup>d</sup>,  
R. Barrena Caballo<sup>e</sup> y A. Oliveros Juste<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Neurología. Fundación Hospital Manacor. Baleares. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Servicios de <sup>d</sup>Neurofisiología, <sup>e</sup>Neurorradiología y <sup>f</sup>Neurología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

**Introducción.** La esclerosis sistémica (ES) se considera la enfermedad del tejido conjuntivo que con menor frecuencia presenta complicaciones neurológicas; sin embargo, estudios recientes demuestran que dichas complicaciones son más frecuentes de lo que se había estimado.

**Pacientes y métodos.** Veintiséis pacientes con ES definida fueron sometidos a un examen clínico neurológico y en 23 casos se practicó un electroneurograma con el fin de determinar la prevalencia de patología neurológica central y de neuropatía periférica, definir sus características e investigar posibles asociaciones con parámetros clínicos y de autoinmunidad.

**Resultados.** Veintitrés casos (88%) fueron mujeres y 3 (12%) hombres, con una edad media de  $57,5 \pm 12,0$  desviación estándar (DE), una edad media al diagnóstico de  $51,3 \pm 12,3$  DE y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de  $6,2 \pm 3,1$  años. Siete pacientes (26,9%) presentaron afectación del sistema nervioso central (SNC), siendo la cefalea y las manifestaciones neuropsiquiátricas las patologías más comunes (11,5%). La prevalencia de neuropatía periférica fue del 39,1% (9 casos); atendiendo a la extensión de la lesión, predominó la polineuropatía en un 30,4% de casos; con respecto a la selectividad funcional, las formas sensitivomotoras fueron las más frecuentes (55,6%), y según la estructura principalmente afectada, la neuropatía axonal fue la más común (44,4%).

**Discusión.** Se discuten los posibles mecanismos patogénicos de la patología neurológica en esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** esclerosis sistémica, manifestaciones neurológicas, neuropatía periférica, sistema nervioso central.

Campello Morer I, Velilla Marco J, Hortells Aznar JL, Almárcegui Lafita C, Barrena Caballo R, Oliveros Juste A. Manifestaciones neurológicas en la esclerosis sistémica. *Rev Clin Esp* 2003; 203(8):373-7.

Neurological involvement in systemic sclerosis

**Introduction.** Systemic sclerosis (SS) is recognized as the connective tissue disease which less frequently presents neurological complications; in recent studies it is demonstrated, however, that neurological involvement in SS is more frequent of what it had been assumed.

**Patients and methods.** Clinical neurological exploration was done in 26 patients with definitive SS; an electroneurogram was carried out in 23 cases in order to determine the prevalence of central neurological pathology and of peripheral neuropathy, to define its characteristics, and to investigate possible associations with clinical parameters and with autoimmunity.

**Results.** 23 cases (88%) were females and 3 cases (12%) males; the median age was  $57.5 \pm 12.0$  (SD) years, while the median age to the diagnosis was  $51.3 \pm 12.3$  (SD) years and the median period of natural history of disease was  $6.2 \pm 3.1$  years.

Seven patients (26.9%) showed involvement of the CNS, being the headache and the neuropsychiatric manifestations the most common conditions (11.5%). Peripheral neuropathy prevalence was 39.1% (9 cases); according to the distribution of the injury, the polyneuropathy prevailed in 30.4% of cases. With regard to the functional selectivity, the sensitive-motor forms were most frequent (55.6%); according to the most involved structure, the axonal neuropathy was most common (44.4%). **Discussion.** The possible pathogenic mechanisms of the neurological pathology in this disease are discussed.

**KEY WORDS:** systemic sclerosis, neurological involvement, peripheral neuropathy, central nervous system.

### Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por el depósito excesivo

de colágeno y otros componentes del tejido conjuntivo en la dermis y en múltiples órganos internos, alteraciones microvasculares prominentes y anomalías en la inmunidad humoral y celular<sup>1</sup>. Se considera la enfermedad del tejido conjuntivo que con menor frecuencia presenta complicaciones neurológicas. Aunque algunos autores describen patología neurológica hasta en el 71% de los casos<sup>2</sup>, los estudios con series amplias de pacientes son escasos, y en ellos el porcentaje de manifestaciones neurológicas es inferior al 1%<sup>3</sup>. La afecta-

Correspondencia: I. Campello Morer.  
Unidad de Neurología.  
Fundación Hospital Manacor.  
Ctra. Manacor-Artá, s/n.  
07500 Manacor (Baleares).  
Correo electrónico: isacam@saludalia.com

Aceptado para su publicación el 26 de abril de 2002.

ción del sistema nervioso periférico (SNP) es igualmente poco común; sin embargo, estudios realizados en la última década demuestran que la neuropatía periférica (NP) en esta enfermedad es más frecuente de lo que previamente se había considerado<sup>4,5</sup>.

Hemos realizado un estudio cuyos objetivos son: determinar la prevalencia de manifestaciones neurológicas centrales y de NP subclínica en pacientes con ES, definir sus características e investigar las posibles asociaciones existentes con manifestaciones clínicas extraneurológicas y marcadores de autoinmunidad.

## Pacientes y métodos

### Selección de pacientes

Se realizó una búsqueda en los archivos de una consulta externa de enfermedades autoinmunes del servicio de Medicina Interna del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, recogiendo todos los casos con diagnóstico de ES producidos entre enero de 1984 y diciembre de 1995 que permanecían en seguimiento en dicha consulta en los años 1994-1996. Se establecieron como criterios de inclusión: a) presentar enfermedad definida, según los criterios de la *American Rheumatism Association* (ARA) de 1980 para el diagnóstico de ES<sup>6</sup>; b) tiempo de seguimiento de la enfermedad en el centro de referencia igual o superior a un año; c) no presentar enfermedad sistémica o degenerativa asociada, incluidas otras enfermedades del tejido conjuntivo, y d) obtener el consentimiento del paciente para la valoración neurológica.

De los 38 pacientes seleccionados, 12 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, formando la serie un total de 26 pacientes.

### Método

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes recogiendo los siguientes datos: edad, sexo, edad en el momento del diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones clínicas por aparatos, antecedentes (tabaco, alcohol, hipertensión arterial, migraña, enfermedad psiquiátrica), parámetros de laboratorio (glucemia, función renal, hormonas tiroideas, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, inmunoglobulinas, serología VDRL), marcadores de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anticentrómero [AAC], Scl-70, RNP) y datos del estudio capilaroscópico (presencia de megacapilares y grado de pérdida vascular). Prospectivamente todos los enfermos fueron valorados por un neurólogo, siendo sometidos a un cuestionario de síntomas neurológicos y a una exploración neurológica exhaustiva. Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) se clasificaron en cefalea, accidentes cerebrovasculares (ACV), epilepsia, neuropatía craneal, manifestaciones neuropsiquiátricas, incluidos tanto los trastornos cognoscitivos (*delirium*, demencia y deterioro leve de funciones superiores) como los cuadros psiquiátricos (psicosis agudas y síndromes ansiosodepresivos que requirieron tratamiento), patología extrapiramidal, mielopatía y otras manifestaciones distintas de las anteriores. En los pacientes con afectación del SNC se recogió el número de eventos que presentó cada uno, la edad en el momento del primer episodio y el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el primer episodio. Las manifestaciones del SNP se clasificaron como ausentes, parestesias/disesestias, debilidad muscular o presencia de más de un síntoma. La exploración del SNP se clasificó como normal, presencia de hipo o arreflexia, hipo o anestesia, déficit motor y más de un signo.

En los casos con afectación del SNC se practicó, previo consentimiento informado, resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, cuya lectura fue realizada de forma ciega por un único neuroradiólogo, al que se le aportaron como únicos datos la edad y sexo del paciente. Se analizó la existencia de lesión parenquimatosa, localización de la misma, tejido cerebral principalmente afectado y presencia de atrofia cerebral, grado y localización de la misma.

Se practicó un electroneurograma (ENG) en 23 de los 26 pacientes, ya que no se obtuvo el consentimiento para su realización en los 3 casos restantes. El ENG fue realizado de forma homogénea por un mismo neurofisiólogo. Se exploraron los nervios peroneal y sural de forma bilateral, cubital izquierdo (rama motora y sensitiva) y mediano derecho (rama motora y sensitiva), junto con determinación de onda F en nervio peroneal y mediano. Cuando el ENG fue compatible con NP, ésta se clasificó según la extensión de la lesión en polineuropatía (PNP), mononeuropatía única (MNP) o múltiple (MNM) y polirradiculoneuropatía. Según la selectividad funcional, se clasificó en sensitiva, motora o mixta, y según la estructura principalmente afectada, en axonal, desmielinizante o axonodesmielinizante.

### Estudio estadístico

Los resultados de los diferentes parámetros almacenados en la base de datos se analizaron mediante el programa Stat-View SE + Graphics para Macintosh. Se utilizaron las pruebas del  $\chi^2$  y tablas de contingencia para el análisis de las variables cualitativas, la prueba de la «t» de Student y el ANOVA para la asociación entre variables cualitativas y cuantitativas y las pruebas no paramétricas de la U de Mann-Whitney y la H de Kruskal-Wallis para las muestras pequeñas o que no seguían una distribución normal. Se estableció como nivel de significación estadística el valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

De los 26 casos, 23 (88%) fueron mujeres y 3 (12%) hombres, con una media de edad en el momento del estudio de  $57,5 \pm 12,0$  desviación estándar (DE) (rango: 34-76), una edad media en el momento del diagnóstico de  $51,3 \pm 12,3$  DE (rango: 30-68) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de  $6,2 \pm 3,1$  años (rango: 1-12).

De los antecedentes recogidos, el tabaquismo fue el más frecuente, registrado en un 26,9% de casos, seguido de la migraña (23%) y la hipertensión (19,2%). Ningún paciente presentaba enolismo y 3 casos (11,5%) tenían hiperglucemia que controlaban con dieta. En la **tabla 1** se detalla la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas extraneurológicas. Los ANA fueron positivos en el 84,6% de los casos, los AAC en un 50%, el Scl-70 en un 10% y el RNP en un 12,5%. Cinco pacientes (19,2%) tenían hipergammaglobulinemia: un caso (3,8%) de tipo IgM, otro de tipo IgG y 3 (11,5%) de tipo IgA. En el estudio capilaroscópico, el 90,4% de casos tenía megacapilares y el 70,8% pérdida vascular, leve en un 41,1% de casos y moderada-intensa en el 58,8%.

La prevalencia de manifestaciones neurológicas centrales fue del 26,9% (7 pacientes). Sólo uno presentó más de un evento neurológico. La edad media en el momento del primer episodio fue de  $47,8 \pm 9,9$  DE

**TABLA 1**  
**Manifestaciones clínicas en la esclerosis sistémica (26 casos)**

Patología	N.º casos (%)
Fenómeno de Raynaud	26 (100)
Articular	21 (80,7)
Cutánea	20 (76,9)
Pulmonar	9 (34,6)
Insuficiencia ventilatoria restrictiva (6)	
Insuficiencia ventilatoria obstructiva (3)	
Digestiva	8 (30,7)
Esofagitis grado III (4)	
Hernia hiatal (3)	
Gastritis crónica antral (1)	
Nefropatía	2 (7,6)
Crisis esclerodérmica (1)	
Glomerulonefritis membranosa (1)	
Cardiopatía	2 (7,6)
Calcinosis	3 (11,5)
Disfagia	9 (34,6)
Telangiectasias	14 (53,8)

(rango: 38-69). El tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta el primer episodio fue de 3,7 ± 4,3 años. En la **tabla 2** se detallan las distintas manifestaciones neurológicas registradas, la frecuencia de las mismas y los hallazgos de RMN cerebral.

El ENG fue patológico en 9 pacientes (39,1%). Once casos (42,3%) referían parestesias localizadas distalmente en ambos miembros superiores. La exploración fue normal en 20 casos (80,7%), 4 (15,3%) presentaban hipoestesia superficial en miembros superiores distalmente y 1 (3,8%) hipoestesia y arreflexia generalizada. En la **tabla 3** se detallan las características de la NP. El tipo de NP más frecuente fue la PNP sensitivo-motora axonal (33,3%). Los dos casos de MNP sensitiva desmielinizante correspondieron a un síndrome de túnel carpiano. Una paciente presentó además una neuropatía sensitiva trigeminal (NST) con afectación bilateral de segunda y tercera rama, que constituyó la forma de presentación de la enfermedad.

El nervio más afectado fue el mediano en 7 casos, seguido del peroneal en 6 y del sural en 5. El pará-

**TABLA 2**  
**Manifestaciones del sistema nervioso central en la esclerosis sistémica (26 pacientes)**

Patología SNC	N.º (%)	RMN N.º (%)	Hallazgos patológicos
Total	7 (29,6)	6 (85,7)	100%
Cefalea	3 (11,5)	3 (100)	Lesiones hiperintensas puntiformes (2)
Migraña común (2)			Microinfartos (1)
Migraña aura (1)			Atrofia
Manifestaciones neurosiquiátricas	3 (11,5)	2 (66,6)	
Demencia (1)			
Depresión (2)			
Neuropatía craneal (neuralgia IX par)	1 (3,8)	Si	Atrofia
ACV vertebrobasilar	1 (3,8)	Si	Atrofia

SNC: sistema nervioso central; RMN: resonancia magnética nuclear; ACV: accidente cerebrovascular.

**TABLA 3**  
**Neuropatía periférica en la esclerosis sistémica (23 casos)**

Características	Tipos	Porcentaje
Extensión de la lesión	Polineuropatía	30,4
	Mononeuropatía	8,7
Selectividad funcional	Motora	11,1
	Sensitiva	33,3
	Mixta	55,6
Estructura afectada	Axonal	44,4
	Desmielinizante	33,3
	Axono-desmielinizante	22,2

metro anormal más frecuente tanto en nervio mediano como en sural fue la disminución de la velocidad de conducción sensitiva, mientras que en el nervio peroneal fue la disminución de amplitud de los potenciales de acción motores (**tabla 4**).

Ningún parámetro clínico o analítico se asoció significativamente con el desarrollo de complicaciones neurológicas centrales o periféricas. En la capilaroscopia se encontraron megacapilares en el 88,9% de los pacientes con NP y en el 69,2% de los casos con ENG normal; la pérdida vascular se objetivó en el 77,7% de casos con NP y en el 61,5% de pacientes con ENG normal; la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. La media de edad en el momento del diagnóstico fue 58,5 ± 9,1 DE en los pacientes con NP y 46,2 ± 10,5 DE en pacientes con ENG normal, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (p = 0,008).

### Discusión

En nuestra serie, la distribución por edad y sexo y la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas y marcadores de autoinmunidad concuerdan con lo referido por otros autores<sup>3,7</sup>. La prevalencia de patología neurológica central en nuestra serie es elevada si la comparamos con otros estudios. Así por ejemplo, Tuffanelli y Winkelmann<sup>3</sup> encuentran en su serie de 727 pacientes con ES una prevalencia de complicaciones neurológicas del 0,8%; Gordon y Silverstein<sup>8</sup> las describen en su serie de 130 casos en el 18,5%. En nuestro estudio, 7 pacientes (26,9%) presentaron

**TABLA 4**  
**Parámetros anormales del electroneurograma en pacientes con esclerosis sistémica (23 casos)**

Parámetro N.º pacientes (%)	LDM ↑	A. LDM ↓	VCM ↓	A. PAM ↓	VCS ↓	A. PAS ↓
Mediano	5 (21,7)	1 (4,3)	2 (8,7)	2 (8,7)	5 (21,7)	2 (8,7)
Cubital	—	—	—	—	—	—
Peroneal	1 (4,3)	5 (21,7)	—	6 (26)	—	—
Sural	—	—	—	—	5 (21,7)	4 (17,4)

LDM: latencia distal motora; A: amplitud; VCM: velocidad de conducción motora; PAM: potenciales de acción motores; VCS: velocidad de conducción sensitiva; PAS: potenciales de acción sensitivos.

afectación del SNC. Las complicaciones aparecieron en fases tempranas de la enfermedad respecto de lo descrito por otros autores<sup>2,9</sup>, ya que en el 85,5% de los casos el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la aparición de los síntomas neurológicos fue inferior a 4 años.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas y la cefalea fueron las complicaciones más comunes (11,5% de casos); la neuropatía craneal se observó en un caso, y un paciente presentó isquemia cerebral transitoria del territorio vertebrobasilar. En los tres casos con cefalea, ésta fue de tipo vascular y se inició con posterioridad al diagnóstico de la ES. Prácticamente no existen en la literatura médica trabajos que hagan referencia a la asociación de ES con cefalea, con lo que su prevalencia real se desconoce. Hietaharju et al<sup>10</sup> encuentran en su estudio de 32 pacientes una frecuencia de migraña del 31%. Pal et al<sup>11</sup> la describen con una prevalencia del 32%, siendo ésta significativamente superior a la observada en pacientes con artritis reumatoide y en controles; aunque no hallan una asociación estadísticamente significativa con el fenómeno de Raynaud, sugieren que una enfermedad de pequeño vaso, responsable del mismo, podría contribuir a la disfunción neurológica causante de la migraña. Tres pacientes tuvieron manifestaciones neuropsiquiátricas: una enferma desarrolló un cuadro de demencia leve y dos casos presentaron un síndrome depresivo franco. Ambas patologías han sido descritas previamente en la literatura. Héron et al<sup>12</sup> detallan el caso de una paciente con síndrome de CREST que desarrolló una demencia intensa; Müller et al<sup>13</sup> comunican el caso de una enferma con ES y síndrome depresivo. Ambos autores sugieren que la patología neurológica en su caso está íntimamente relacionada con la enfermedad, dado el hallazgo en el estudio necrópico de la primera paciente de calcificaciones en la pared vascular de arterias y arteriolas cerebrales, y la existencia en la segunda de múltiples lesiones hiperintensas puntiformes en la RMN y la presencia de banda oligoclonal y ANA en líquido cefalorraquídeo (LCR).

La prevalencia de neuropatía craneal en nuestra serie fue del 3,8%. Aunque se han comunicado casos aislados de neuropatía craneal que afectan a pares bajos<sup>10,14</sup>, son infrecuentes, siendo la NST el tipo de neuropatía craneal más común en esta enfermedad del tejido conjuntivo. Entre las complicaciones neurológicas de la ES, los ACV constituyen una rareza, y aunque la arterioesclerosis y la hipertensión arterial se consideran los factores etiológicos más frecuentes, algunos autores defienden un mecanismo patogénico autoinmune<sup>15</sup>.

El análisis de la literatura muestra que los pacientes con ES pueden tener afectación del SNC, aunque a menudo no es posible especificar si dicha afectación es un evento primario directamente relacionado con la enfermedad o secundario a la lesión de otros órganos internos, principalmente el riñón. La aparente rareza de anomalías neurológicas en esta enfermedad es atribuida por unos autores a la falta de tejido conjuntivo en el cerebro, a la peculiar histología de

las arterias cerebrales con ausencia de lámina elástica externa y escasez de media y adventicia, y a la particularidad inmunológica del cerebro dada la ausencia casi total de linfocitos en condiciones normales<sup>2</sup>; otros consideran que la afectación del SNC es secundaria a la lesión de otros órganos y a la frecuente asociación de otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico, en las que dicha patología es mucho más frecuente que en la ES<sup>10</sup>.

Si bien la prevalencia de patología neurológica en nuestro estudio es elevada si la comparamos con la hallada por otros autores<sup>3,8</sup>, sería necesario un estudio de casos y controles con el fin de determinar la prevalencia real de la misma. Es difícil dilucidar en el presente estudio si las complicaciones del SNC observadas están directamente relacionadas con la enfermedad. Siete enfermos desarrollaron síntomas neurológicos; el paciente con isquemia cerebral transitoria tenía historia de hipertensión. En los casos restantes no se pudo identificar ninguna causa coincidental, yatrogénica o sistémica que pudiera explicar la disfunción neurológica. Averbuch-Heller et al<sup>9</sup>, en su serie de 50 pacientes con ES, no encuentran causa identificable en el 36% de los casos con afectación neurológica. Estos autores afirman que una microangiopatía de los *vasa nervorum* conduciría a una mayor agregación plaquetar y por consiguiente a una isquemia tisular, que junto con mecanismos patogénicos disímunes explicarían la patología cerebrovascular en esta enfermedad.

La elevada prevalencia de patología neurológica central en nuestra serie, la ausencia de factores de riesgo vascular en la mayoría de ellos, la inexistencia de otra enfermedad autoinmune sistémica asociada, la escasa afectación de otros órganos internos y los hallazgos patológicos, aunque en su mayoría inespecíficos, en los estudios de neuroimagen nos permiten concluir que la afectación del SNC en la ES es posiblemente más frecuente de lo que hasta el momento se ha considerado, y que en muchos casos, tal como establecen otros autores, dicha patología puede ser secundaria a un mecanismo patogénico primario<sup>9</sup>.

Con respecto a la NP, su prevalencia en nuestra serie fue del 39,1%. Si bien la afectación del SNP en esta enfermedad se ha considerado infrecuente, estudios realizados en la última década<sup>2,5</sup> describen una prevalencia similar a la nuestra, lo que demuestra que la lesión de nervio periférico en la ES es más común de lo que se había estimado. La PNP y la MNP por atrapamiento constituyen el tipo de NP más frecuente en esta enfermedad<sup>2,16,17</sup>; la MNM, si bien puede presentarse, se describe en raras ocasiones<sup>18,19</sup>.

En nuestro estudio, 9 pacientes tuvieron ENG patológico: 4 de ellos presentaron una PNP sensitivomotora, siendo ésta la NP más frecuente; 2 tuvieron PNP sensitiva pura, 2 casos MNP sensitiva correspondiente a síndrome de túnel carpiano y un caso PNP motora pura. En un 44,4% de los casos la neuropatía fue axonal. Una enferma con MNP desarrolló además un cuadro de NST que constituyó la forma de presentación de la enfermedad. Las característi-

cas clínicas en esta paciente fueron coincidentes con comunicaciones previas<sup>14,20,21</sup>, manifestándose con hipoestesia para todas las sensibilidades en el territorio correspondiente a segunda y tercera rama trigeminal bilateralmente. En los pacientes con ENG patológico no existió ningún factor extrínseco que pudiera relacionarse con la presencia de NP, dado que en los tres únicos pacientes con ES e hiperglucemia el estudio neurofisiológico fue normal.

De los nervios explorados, el mediano fue el afectado con mayor frecuencia (77,7% de casos). Nuestros hallazgos coinciden con lo descrito por otros autores. En el estudio de Lori et al<sup>16</sup> el ENG fue compatible con una MNP por atrapamiento de nervio mediano a nivel del túnel carpio en un 12,5% de los pacientes; sin embargo, no encuentran afectación en extremidades inferiores en ningún caso. La disminución de la velocidad de conducción sensitiva de nervio mediano fue igualmente la alteración observada con mayor frecuencia.

En la encuesta neurológica, 11 pacientes (42,3%) referían síntomas sensitivos en forma de parestesias en región distal de miembros superiores y en 4 se objetivó en la exploración hipoestesia para sensibilidad superficial en la misma localización, siendo ésta más acusada en pulpejos de los dedos. La hipoestesia superficial en pulpejos de los dedos se describe hasta en un 50% de los pacientes con ES<sup>4</sup>; la normalidad de la mayoría de los ENG practicados en estos casos, junto con el hallazgo de anomalías en los nervios cutáneos en las biopsias de piel, hace suponer que la lesión de las terminaciones nerviosas sensitivas cutáneas sería la responsable de este trastorno sensitivo. No disponemos de estudio anatomopatológico del nervio en nuestros pacientes, por lo que no podemos establecer con exactitud cuál fue el mecanismo patogénico responsable de la NP, si bien la afectación difusa del SNP, la ausencia de asociación con el tiempo de evolución de la enfermedad, la mayor frecuencia de anomalías vasculares en el estudio capilaroscópico en el grupo de pacientes con ENG patológico y el carácter subclínico de la neuropatía en la mayoría de ellos sugiere que la lesión del SNP en estos enfermos es un proceso lento y progresivo en el que la proliferación del tejido conjuntivo y, sobre to-

do, las alteraciones vasculares peri y endoneurales serían responsables de la lesión nerviosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez SA, Díaz A. Esclerosis sistémica progresiva. Concepto, epidemiología y patogenia. En: Tratado de Reumatología. Madrid: Arán, 1998. p. 557-74.
2. Dierckx RA, Aichner F, Gertenbrand F, Fritsch P. Progressive systemic sclerosis and nervous system involvement. *Eur Neurol* 1987;26:134-40.
3. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
4. Schady W, Sheard A, Hassel A, Holt L, Jayson MIV, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med* 1991;80:661-75.
5. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Kalimo H, Hietarinta M. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Muscle Nerve* 1993;16:1204-12.
6. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
7. González García T. Esclerosis sistémica progresiva. En: Tratado de Reumatología. Madrid: Arán 1998. p. 575-92.
8. Gordon RM, Silverstein A. Neurologic manifestations in systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1970;22:126-34.
9. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:1292-5.
10. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand* 1993;87:382-7.
11. Pal B, Gibson C, Passmore J, Griffiths ID, Dick WC. A study of headaches and migraine in Sjögren's syndrome and other rheumatic disorders. *Ann Rheum Dis* 1989;48:312-6.
12. Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN. Brain involvement in scleroderma. Two autopsy cases. *Stroke* 1998;29:719-21.
13. Müller N, Gizycki-Nienhaus B, Günter W, Meurer M. Depression as a cerebral manifestation of scleroderma: immunological findings in serum and cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* 1992;31:1151-6.
14. Teasdall RD, Frayha RA, Shulman LE. Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma): a report of 10 cases. *Baltimore: Medicine* 1980; 59:149-59.
15. Kanzato N, Matsuzaki T, Komine Y, Saito A, Yoshio T. Localized scleroderma associated with progressive ischemic. *J Neurol Sci* 1999;163:86-9.
16. Lori S, Matucci-Cerinic M, Casale R, Generini S, Lombardi A. Peripheral nervous system involvement in systemic sclerosis: the median nerve as target structure. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:601-5.
17. Mondelli M, Romano C, Della Porta P, Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromess» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Neurol* 1995; 242:185-94.
18. Nitta Y, Sobue G. Progressive systemic sclerosis associated with multiple mononeuropathy. *Dermatology* 1996;193:22-6.
19. Dyck PJ, Hunder GC, Dyck PJ. A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology* 1997;49:1641-5.
20. Farrel DA, Medsger TA. Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1982;73:57-62.
21. Jiménez Moreno J, Selva O'Callahan A, Rovira Cañellas A, Solans Laque R, Len O, Olias M, et al. Trigeminal sensory neuropathy in systemic sclerosis. *B J Rheumatol* 1998;37:587-9.