



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

## Preesclerodermia

Sagrario Bustabad\*, Beatriz Rodríguez-Lozano, Juan José Bethencourt y Esmeralda Delgado

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2011

Aceptado el 21 de julio de 2011

#### Palabras clave:

Preesclerodermia

Fenómeno de Raynaud

Capilaroscopia

Anticuerpos antitopoisomerasa I

Anticuerpos anticentrómeros

### R E S U M E N

La esclerodermia o esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por fibrosis de la piel y los órganos internos y vasculopatía. El diagnóstico de esclerodermia se realiza con frecuencia tardíamente, cuando la enfermedad ya tiene un grado de fibrosis y de vasculopatía irreversible. Es muy importante que el diagnóstico se realice de forma precoz, en la fase de preesclerodermia, antes de que la fibrosis se haya establecido. Estaríamos hablando de un periodo de ventana terapéutica que permitiría iniciar un tratamiento precoz y agresivo. Se han propuesto nuevos criterios de clasificación para identificar formas precoces de esclerodermia antes de que se produzca la afectación cutánea. Se debe tener siempre la sospecha de preesclerodermia ante la presencia de fenómeno de Raynaud, tumefacción edematosa de dedos, autoanticuerpos específicos y patrón capilaroscópico de esclerodermia. La incorporación de la capilaroscopia y de los autoanticuerpos permite identificar formas clínicas de esclerodermia cuando la afección cutánea aún no esté presente.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Prescleroderma

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

#### Keywords:

Prescleroderma

Raynaud's phenomenon

Capillaroscopy

Antitopoisomerase I antibodies

Anticentromere antibodies

Scleroderma, or systemic sclerosis, is a multisystem autoimmune connective tissue disorder characterized by fibrosis of the skin and internal organs and vasculopathy. The diagnosis of scleroderma is often delayed, when the disease has produced a degree of irreversible fibrosis and vasculopathy. Early diagnosis is highly important in the preescleroderma phase, before fibrosis has become established. There appears to be a therapeutic window which would allow early and aggressive treatment to be started. New classification criteria have been proposed to identify scleroderma in the earliest stages, before skin involvement has developed. Prescleroderma must be suspected whenever there is Raynaud's phenomenon, swollen edematous fingers, specific autoantibodies, and a capillaroscopic pattern of scleroderma. The incorporation of capillaroscopy and autoantibodies allows clinical forms of scleroderma to be identified, even without the presence of skin involvement.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por fibrosis de la piel y de diferentes órganos, que se asocia a microangiopatía y a activación de los linfocitos T con autoanticuerpos, con un posible papel de las células B. Los mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad son el daño endotelial, la respuesta autoinmune y la acumulación excesiva de componentes del tejido conectivo por la activación de los fibroblastos<sup>1</sup>. La epidemiología de la ES sugiere un modelo poligénico complejo con influencias ambientales y con

una predisposición genética. Es más frecuente en mujeres en edad fértil, con un pico de incidencia entre los 30-50 años, y en una proporción mujer:varón de 9:1. Cuando excluimos las series que estudian poblaciones de alta susceptibilidad para la enfermedad o grupos raciales con una alta prevalencia, como los indios Choctaw de Norteamérica, la prevalencia de la ES se ha estimado en 24,2 por 100.000 adultos, con una incidencia anual de 1,93 por cada 100.000 adultos<sup>2</sup>.

La ES es la enfermedad del tejido conectivo con mayor mortalidad causa-específica, además de causar una importante incapacidad de forma rápida especialmente en pacientes con afectación cutánea difusa<sup>3</sup>. La expresividad clínica es muy variable, la progresión de la afección cutánea, que se ha considerado una expresión indirecta del paulatino compromiso visceral, no guarda en muchas ocasiones relación con la gravedad de las afecciones viscerales orgánicas, y las

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sagrario.bustabad@gmail.com](mailto:sagrario.bustabad@gmail.com) (S. Bustabad).

**Tabla 1**  
Criterios para esclerosis sistémica (ACR, 1980)

<b>Criterio mayor: Esclerosis cutánea proximal</b>
<i>Criterio menores</i>
Esclerodactilia
Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos
Fibrosis pulmonar bibasal

Para el diagnóstico se requiere 1 criterio mayor o  $\geq 2$  criterios menores.

manifestaciones viscerales incluso se pueden llegar a presentar de forma aislada. El pronóstico va a depender del subtipo clínico: hay pacientes con una supervivencia prolongada, mientras que otros experimentan un curso rápidamente progresivo y fatal. Se necesitan criterios de clasificación homogéneos para diagnosticar los enfermos de ES de manera precoz, establecer subtipos pronósticos e identificar factores predictivos.

El diagnóstico de ES se realiza con frecuencia tardíamente, cuando la enfermedad ya tiene un grado de fibrosis y de vasculopatía irreversible. Las manifestaciones clínicas más habituales son: fenómeno de Raynaud (FRy), engrosamiento cutáneo, alteraciones esofágicas y alteraciones pulmonares, pero el diagnóstico se puede retrasar, incluso en años, en el caso de la presencia de síntomas inespecíficos de la enfermedad<sup>4</sup>. Es muy importante que el diagnóstico de la ES se realice antes de que la fibrosis se haya establecido, y este periodo de ventana terapéutica, similar al que se observa en los pacientes con artritis reumatoide, permite iniciar un tratamiento precoz y agresivo, antes de que se produzca el daño estructural.

### Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación de la enfermedad utilizados hasta la actualidad poco aportan para la realización de un diagnóstico precoz. Los primeros criterios de clasificación de la ES del American College of Rheumatology (ACR) se presentaron en 1980<sup>5</sup> y se formularon para facilitar los estudios epidemiológicos, pero la realidad es que se han utilizado en la práctica clínica como criterios diagnósticos (tabla 1). Más del 20% de pacientes con diagnóstico de ES con afección cutánea limitada no cumplen los criterios ACR<sup>6</sup>, y por ese motivo en el año 1988 LeRoy<sup>7</sup> clasificó la ES en dos formas, según la afección cutánea, e introdujo hallazgos capilarescópicos, inmunológicos y clínicos para diferenciar los subtipos: la forma limitada con afección cutánea distal a codos y rodillas y de la cara, presencia de asas capilares dilatadas sin pérdida capilar y con anticuerpos anticentrómero (ACA) positivos, y la forma sistémica con afección cutánea, tanto distal como proximal a codos y rodillas incluyendo el tronco, capilares dilatados con pérdida capilar, anticuerpos anti-topoisomerasa I positivos y, además, hallazgos clínicos como roces tendinosos y afección visceral precoz. El FRy sería el único criterio mayor para el diagnóstico de la forma cutánea limitada, pero en el caso de que solo sea referido por el paciente y no comprobado por el médico, se requeriría cumplir los criterios tanto de

**Tabla 3**  
Características clínicas según el perfil autoinmune en la esclerodermia

Anticuerpo	Forma clínica	Afección orgánica
Topoisomerasa I (Scl-70)	Difusa	Fibrosis pulmonar Cardíaca
Centrómero (ACA)	Limitada	HTP Úlceras digitales Crisis renal Cutánea
ARN polimerasa III	Difusa	Fibrosis pulmonar + HTP Miositis
Th/To Pm-Scl	Limitada Síndrome de superposición	Fibrosis Miositis HTP
U3-RNP	Difusa	Miositis HTP
U1-RNP	Limitada EMTC	Miositis HTP
Ku		Miositis Digestiva

HTP: hipertensión pulmonar; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

capilaroscopia como de autoanticuerpos específicos. Posteriormente, en el año 2001 se propusieron los criterios de LeRoy y Medsger<sup>8</sup>, y es aquí cuando por primera vez aparece el término pre-esclerodermia (PreES), que incluye a pacientes que sin tener signos cutáneos de esclerodermia presentan FRy, alteraciones capilarescópicas con patrón de esclerodermia y anticuerpos específicos de ES (tabla 2), a la vez que incluye también a pacientes con ES sin esclerosis cutánea. En esta clasificación de ES se distinguen cuatro subtipos: ES limitada, ES difusa, ES sin esclerodermia y PreES, basada en la extensión de la afección cutánea, de la visceral y de los hallazgos capilarescópicos e inmunológicos. Estos criterios, aunque considerados muy adecuados, no han sido aún validados. Otros autores<sup>9</sup> han propuesto una clasificación de la enfermedad en función del perfil inmunológico, de la asociación a factores genéticos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA y de determinadas expresiones clínicas de la enfermedad y, por tanto, de un diferente pronóstico. De este modo, la presencia de un determinado anticuerpo se asocia a una afección visceral más o menos grave que conlleve una peor o mejor supervivencia (tabla 3).

El establecimiento de criterios diagnósticos para la PreES y su validación es un tema de estudio en el grupo EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR). Este grupo propone una definición de ES precoz o *early scleroderma* para considerar la situación anterior a que se produzca la afectación cutánea y que se presenta con FRy, tumefacción edematosa de dedos, autoanticuerpos específicos de la enfermedad (anticentrómero, anti-ARN polimerasa y anti-topoisomerasa I) y alteraciones capilarescópicas con patrón tipo esclerodermia, debiendo estar presentes al menos dos de ellos<sup>10</sup>. Estos criterios, que son preliminares, no han sido tampoco validados y difieren de los criterios para ES precoz propuestos por LeRoy y Medsger en el grado de compromiso cutáneo. La utilización de la capilaroscopia y de los autoanticuerpos mejora la sensibilidad;

**Tabla 2**  
Clasificación de la esclerosis sistémica (LeRoy y Medsger, 2001)

Esclerodermia	Limitada	Difusa	Esclerodermia sin esclerodermia	Preesclerodermia
Fenómeno de Raynaud Afectación cutánea	Años Distal a codos y rodillas	<1 año Proximal a codos y rodillas	± Sin esclerosis cutánea	+
Afectación visceral	HTP tardía, calcinosis, GI	Roces tendinosos Renal, GI difusa, EPID, miocárdica precoz	EPID, GI, renal	
Anticentrómero	+70-80%	–	+	+
Antitopoisomerasa I	–	+ 30%	+	+
Capilaroscopia	Dilatación con escasa pérdida capilar	Pérdida de capilares	±	Dilatación y escasa pérdida capilar

HTP: hipertensión pulmonar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; GI: gastrointestinal.

si se utilizan los criterios de clasificación de la ACR la sensibilidad se incrementa del 67 al 99% al añadir las alteraciones específicas de la capilaroscopia periungueal<sup>11</sup>, y pasan del 33 al 92% cuando se añade, además de los hallazgos capilarescópicos, la presencia de anticuerpos anticentrómeros<sup>12</sup>.

Con el objeto de conseguir un diagnóstico precoz antes de que se produzca una lesión irreversible, el grupo EUSTAR ha desarrollado recientemente un consenso basado en el método Delphi para identificar a una serie de ítems preliminares para el diagnóstico de ES muy precoz<sup>13</sup>. Se han identificado tres dominios que contienen 7 ítems: dominio cutáneo (dedos edematosos/dedos con tumefacción edematosa evolucionando a esclerodactilia); dominio vascular (fenómeno de Raynaud y alteraciones capilarescópicas con patrón de esclerodermia) y dominio de laboratorio (anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa I) que permitirán una posterior validación en una cohorte de pacientes. Tres de estos ítems se han considerado de alarma ante el médico de atención primaria que plantearían la sospecha de ES muy precoz y la derivación del paciente al especialista para confirmación diagnóstica. Estos datos clínicos de sospecha son el FRy, la tumefacción edematosa de dedos y la positividad de los autoanticuerpos. Hay que tener en cuenta que el signo clínico inespecífico de tumefacción edematosa de dedos sin datos aún de esclerodactilia puede estar presente en otras enfermedades tales como la enfermedad mixta del tejido conectivo y la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

Por tanto, la PreES es una situación clínica difícil de valorar por falta de: criterios diagnósticos validados, de factores predictivos y de factores pronósticos. Los factores clínicos que condicionan la evolución de PreES a ES no se han establecido, pero se debe tener siempre la sospecha de PreES ante la presencia de FRy, tumefacción edematosa de dedos, autoanticuerpos específicos (antitopoisomerasa I y anticentrómero) y patrón capilaroscópico de ES. La incorporación de la capilaroscopia y de los autoanticuerpos permite identificar formas clínicas de ES cuando la afección cutánea aún no está presente. El FRy es el síntoma inicial más frecuente de la ES, y la precede en casi el 95% de los casos, llegando a anticiparse en años a la aparición de otros síntomas de la enfermedad. Un estudio realizado por LeRoy<sup>8</sup> mostró que casi el 10% de los pacientes diagnosticados inicialmente de FRy primario, tras un seguimiento de más de 10 años, pasaban a ser FRy secundario en el contexto de la ES. En un estudio del grupo EUSTAR se pone de manifiesto que el tiempo entre el inicio del FRy y el comienzo de otros signos o síntomas de ES es de 4,8 años de media en la esclerodermia limitada y de 1,9 años en la difusa<sup>14</sup>. La ES puede resultar de la evolución de PreES, de enfermedad mixta del tejido conectivo o de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

Koenig et al.<sup>15</sup> realizaron un estudio prospectivo durante 20 años en 586 pacientes con FRy sin diagnóstico definido de enfermedad del tejido conectivo. El 12,6% de los pacientes evolucionaron a una ES definida durante el seguimiento, y se producía mayoritariamente en los pacientes que tenían un diagnóstico basal de ES precoz. Se les realizó estudio capilaroscópico y determinación de anticuerpos específicos de ES para identificar posibles marcadores pronósticos de progresión a ES definida, así como el valor predictivo de estas herramientas diagnósticas, y se observó que los pacientes con FRy con alteraciones capilarescópicas y autoanticuerpos específicos de ES tenían una probabilidad de desarrollar ES definida del 79% tras 15 años de seguimiento. En este estudio se describe un patrón secuencial de lesión microvascular consistente en dilatación capilar, pérdida capilar y telangiectasias capilares y el diagnóstico de ES definida se correlacionó con la detección capilaroscópica de pérdida capilar.

En nuestro medio se realizó un estudio exploratorio observacional retrospectivo<sup>16</sup> en 290 pacientes que fueron remitidos por FRy durante el periodo 1999–2001. El objetivo del estudio era describir el patrón capilaroscópico evolutivo de estos pacientes con FRy

o identificar posibles factores predictivos de evolución a ES. En la evaluación basal ninguno de los pacientes cumplía criterios diagnósticos de ES: ni los de la ACR de 1980 ni de LeRoy de 1988 ni los actualizados del 2001. El 7% de los pacientes (17 mujeres con una mediana de edad de 52 años) fueron diagnosticadas de PreES en base a: FRy con autoanticuerpos positivos (patrón nucleolar o antitopoisomerasa I o anticentrómero) y/o hallazgos capilarescópicos con patrón de ES. El 39% de los pacientes con diagnóstico de PreES tenían patrón capilaroscópico de ES (patrón lento de esclerodermia) y casi el 25% no presentaban alteraciones capilarescópicas. Tras 10 años de seguimiento se observó que el 30% de los pacientes evolucionaron a ES definida: 4 pacientes evolucionaron a ES con afectación cutánea difusa y un paciente a ES con afectación cutánea limitada. Todos los pacientes que evolucionaron a ES presentaban, en su valoración inicial, FRy, anti Scl-70 o anti centrómero positivo, tumefacción edematosa de dedos de manos tendentes a esclerodactilia o afectación esofágica detectada por manometría esofágica en pacientes asintomáticos y patrón capilaroscópico lento de esclerodermia.

En el estudio prospectivo Genetic versus Environment in Scleroderma Outcome Study (GENISOS) se han observado factores clínicos y genéticos predictivos de peor pronóstico en pacientes con ES precoz<sup>17</sup>. Los factores clínicos capaces de predecir un curso desfavorable eran el tener edad mayor o igual de 65 años al inicio de la enfermedad, capacidad vital forzada inferior al 50% del predicho, arritmia significativa, ausencia de anticuerpos anticentrómero, hipertensión, fibrosis pulmonar detectada en la radiografía de tórax y baja masa de índice corporal; y los factores genéticos estaban relacionados con los genes del sistema HLA, los alelos HLA DRB1\*0802 y DQA1\*0501. Si se asociaban ambos factores, clínicos y genéticos, la mortalidad era mayor.

Con los resultados de los diferentes estudios descritos y lo infrecuente de la enfermedad es evidente que es necesario realizar estudios multicéntricos prospectivos para poder obtener conclusiones.

## Diagnóstico

### Capilaroscopia

La capilaroscopia es una técnica que permite la visualización de las asas capilares del lecho ungueal mediante estereomicroscopio o videocapilaroscopia computarizada. Se realiza habitualmente en los lechos ungueales del segundo a quinto dedos de ambas manos, especialmente en el cuarto y quinto dedos, por obtenerse en ellos una mejor visualización. Con esta técnica se valoran las alteraciones en la morfología de la microcirculación, que se consideran una expresión de la afección vascular en las enfermedades del espectro de la ES, y se observa la presencia de asas capilares dilatadas, megacapilares, número de asas capilares/mm, score de pérdida capilar, presencia de capilares ramificados, microhemorragias y estructura del lecho capilar. Un sistema de cuantificación de alteraciones capilares específicas puede ser útil en la monitorización de la microangiopatía a lo largo del seguimiento, sobre todo cuando se observan signos no concluyentes de los patrones de esclerodermia definidos<sup>18,19</sup>.

Se han diferenciado tres patrones capilaroscópicos en la ES: el patrón «precoz», el patrón «activo» y el patrón «tardío», que se han podido correlacionar tanto con la evolución de la enfermedad como con la evolución de la microangiopatía. El patrón «precoz» muestra pocos megacapilares, pocas hemorragias, sin evidente pérdida capilar y con conservación de la estructura del lecho. En el patrón «activo» los megacapilares y microhemorragias son frecuentes, con moderada pérdida capilar y desorganización de la estructura del lecho; los capilares arborizados están ausentes o

aparecen en pequeña proporción. Cuando se observa agrandamiento capilar irregular y escaso, severa pérdida capilar con áreas avasculares extensas y desorganización del lecho capilar con capilares ramificados o en penacho —expresión de neoangiogénesis— estamos ante el patrón «tardío», que es un cuadro ya estable<sup>18</sup>.

La capilaroscopia permite distinguir el FRy primario del secundario mediante la identificación de alteraciones en la microvasculatura y el reconocimiento de alteraciones precoces en dichos vasos. Tenemos que tener en cuenta, no obstante, que estas alteraciones específicas de la microvasculatura también se pueden observar en otras enfermedades del tejido conectivo, como la dermatomiositis, la enfermedad mixta del tejido conectivo y el lupus eritematoso sistémico. En un estudio evolutivo realizado con 129 pacientes remitidos para estudio capilaroscópico por FRy primario, el 14,6% de ellos fueron clasificados como FRy secundario tras un periodo de seguimiento de  $29,4 \pm 10$  meses, basándose en los hallazgos capilaroscópicos seriados. Solo el 10% de ellos tenían mínimas alteraciones, que no eran significativas, en la capilaroscopia basal, y los anticuerpos antinucleares fueron positivos durante el seguimiento en casi el 85% de los pacientes<sup>20</sup>.

La capilaroscopia ha mostrado su utilidad en el diagnóstico precoz y en la monitorización de la enfermedades del espectro de la ES, tanto en adultos como en niños<sup>21</sup>. En niños y adolescentes con FRy se han descrito alteraciones capilares tipo ES hasta 6 meses antes de la primera manifestación clínica de la enfermedad<sup>22</sup>, lo que confiere a la capilaroscopia un valor pronóstico.

La capilaroscopia es, por tanto, una técnica de imagen fundamental en la evaluación de la microvasculatura que permite la detección precoz de signos de ES y enfermedades relacionadas al identificar un patrón «precoz» de alteraciones morfológicas capilares, con un alto valor predictivo. Es importante la realización seriada en los primeros años de inicio del FRy, máxime si se detectan cambios mínimos en el estudio basal. La probabilidad de evolucionar a una conectivopatía definida es más alta en los primeros 2 años tras el comienzo de la clínica.

#### *Técnica de imagen Doppler con láser*

La afectación microvascular es una de las alteraciones básicas de la ES, y el grado de disfunción endotelial se puede relacionar con el grado de afectación vascular periférica. Con la técnica de imagen doppler con láser se puede medir la perfusión microvascular periférica en la zona cutánea dorsal del segundo al quinto dedo de ambas manos, pero su uso no es habitual en la práctica clínica y de momento está limitado a la investigación<sup>23</sup>.

En estudios funcionales para cuantificar el vasoespasm inducido por el frío se ha observado menor flujo sanguíneo cutáneo distal en los dedos de las manos en los pacientes con ES antes y después de someterlos a un estímulo frío, como es introducir las manos en agua a 15 °C durante un minuto, comparado con controles sanos. Además, se ha observado en estos pacientes una correlación negativa entre el flujo sanguíneo en el pulpejo de los dedos y los niveles de lactemia evaluados en esta zona, lo que refleja a nivel tisular un descenso de aporte sanguíneo<sup>24</sup>. También se ha descrito un menor flujo sanguíneo periférico en la punta de los dedos en los pacientes con ES respecto a controles sanos, y que este descenso de flujo revierte solo parcialmente cuando se calienta localmente dicha zona. En pacientes con un patrón capilaroscópico tardío de esclerodermia se ha observado un menor flujo sanguíneo periférico mediante imagen doppler con láser que aquellos que presentaban un patrón precoz o activo de esclerodermia<sup>25</sup>. Ambas técnicas, la capilaroscopia y la técnica de imagen doppler con láser, son complementarias en la evaluación de diferentes aspectos de la microangiopatía en los pacientes con ES.

#### *Ecografía cutánea*

En la práctica clínica habitual la afectación cutánea se valora por palpación, en una aproximación semicuantitativa, mediante el índice modificado de Rodnan, pero la imagen ecográfica ha demostrado también ser un método útil para medir el grosor cutáneo en la esclerodermia<sup>26</sup>. Hay una buena correlación entre ambas pruebas complementarias.

Para determinar el grado y la extensión de la afectación cutánea en pacientes en fases iniciales de la ES se utilizan sondas de alta frecuencia de ultrasonidos, superiores a 20 MHz. Se ha observado por ecografía un mayor espesor cutáneo y menor ecogenicidad de la piel en los pacientes con afectación cutánea difusa que en aquellos que presentan la forma limitada, expresión ecográfica que correspondería con la fase edematosa de la enfermedad. Esta técnica es útil sobre todo en la valoración de la afectación cutánea en la región torácica anterior, que se detectaría mejor por ultrasonidos que por palpación.

Por tanto, en pacientes con ES con enfermedad de corta duración —menor de 2 años— los ultrasonidos de alta frecuencia pueden identificar la fase edematosa, que precede a la fase palpable en la afectación cutánea, y diagnosticar precozmente a los pacientes con afectación cutánea difusa<sup>27</sup>.

#### *Datos de laboratorio*

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia indirecta usando como sustrato células HEp-2, y de otros autoanticuerpos circulantes dirigidos a otros antígenos nucleares, es de gran utilidad en el diagnóstico precoz de ES, ya que están presentes en el 95% de estos pacientes, incluso antes que los síntomas específicos, pero hay que tener en cuenta que no son determinaciones específicas y pueden encontrarse en otras enfermedades del tejido conectivo, como la enfermedad mixta del tejido conectivo, la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Los ANA se encuentran dentro de los criterios mayores preliminares para el diagnóstico de ES precoz o PreES establecidos por Le Roy y Mesdger y EUSTAR.

Los autoanticuerpos frente a autoantígenos nucleares: anti-topoisomerasa I (denominado inicialmente anti-Scl-70), anti-ARN polimerasa III, anticentrómero (ACA), anti-Th/To y los anticuerpos antifibrilarina, si son específicos de ES y permiten identificar pacientes con ES precoz. Los ACA y los anti-topoisomerasa I son los autoanticuerpos más frecuentes (se encuentran con una frecuencia del 30%), mientras que el 15% son anticuerpos anti-ARN polimerasa III y el 5% anti-Th/To<sup>28</sup>. Los ACA presentan un patrón de fluorescencia nuclear moteado fino, mientras que los anticuerpos anti-topo-1, anti-ARN polimerasa III y los anti-Th/To se asocian con un patrón de inmunofluorescencia nucleolar. La relación entre estos autoanticuerpos y el tipo de afección clínica en la ES se muestra en la *tabla 3*.

La positividad de ANA puede preceder al inicio de la ES. En pacientes con forma limitada de ES, que generalmente presentan un curso indolente, la presencia de anticuerpos anticentrómeros o anti-Th/To puede preceder en años a la aparición de síntomas diferentes al FRy, mientras que los anticuerpos anti-topoisomerasa I suelen aparecer de modo concomitante al inicio clínico de la forma difusa de ES<sup>28,29</sup>.

Para validar los criterios propuestos para la ES precoz se deben usar los kits completos de autoanticuerpos específicos. Existen kits comerciales para medir el anti-ARN polimerasa III, mientras que la determinación de la antifibrilarina y el anti-Th/To solo se puede realizar mediante técnicas de inmunoprecipitación.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la fase de PreES debe ser controlar los síntomas con una combinación de medidas no farmacológicas y vasodilatadores. Los antagonistas de los canales del calcio son el tratamiento farmacológico de primera línea. Un aspecto esencial a debatir en el futuro inmediato es si se deberían indicar, y cuándo, los protectores vasculares, como IECA, prostanoideos o fármacos que actuaran directamente en los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad como los antagonistas del receptor ET-1 cuando nos encontramos con el diagnóstico de PreES, y si, por otra parte, el tratamiento precoz sería útil para prevenir la progresión de la enfermedad vascular y la instauración de lesiones estructurales irreversibles. Creemos que para responder a esto se deberían realizar ensayos clínicos controlados prospectivos y multicéntricos ante el mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad y la aparición de nuevos fármacos con dianas terapéuticas específicas implicadas en su desarrollo.

## Bibliografía

- Vargas J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117:557–67.
- Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246–55.
- Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2437–44.
- Johnson SR, Carrette S, Dunne JV. Scleroderma: Health services utilization from patients' perspective. *J Rheumatol.* 2006;33:1123–7.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581–90.
- Medsger Jr TA. Comment on scleroderma criteria cooperative study. En: Black CM, Myers AR, editores. *Current topics in rheumatology: systemic sclerosis (scleroderma)*. New York: Gower Medical Publishing; 1985. p. 16–7.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202–5.
- LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573–6.
- Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1–15.
- Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1377–80.
- Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the Sensivity of the American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:754–7.
- Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44:735–6.
- Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:476–81.
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal- Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754–63.
- Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Auto-antibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902–12.
- Rodríguez-Lozano B, Delgado E, Hernández V, Gantes MA, Trujillo E, Bustabad S. Profile of pre-scleroderma evolution. *Arthritis Rheum.* 2009;60 10 Suppl:S171–2.
- Assassis S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1403–11.
- Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Cravioito C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:719–26.
- Cutolo M, Matucci-Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:663–5.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2102–3.
- Ingegneri F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:905–11.
- Pavlov- Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P, Susic G, Stojanovic R, Gacic D, et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescent with primary Raynaud's phenomenon: A follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:437–42.
- Murray AK, Eric AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1210–8.
- Kayser C, Correa MJU, Andrade LEC. Functional and morphological evaluation of the digital microcirculation with laser doppler imaging, fingertip lacticemy test and nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2010; (11–13 Febr, 1st Systemic Sclerosis World Congress, Florence, Italy): 104.
- Sulli A, Ferrone C, Pizzorni C, Secchi ME, Paolino S, Serio B, et al. Correlation between peripheral blood perfusion and microvascular abnormalities in systemic sclerosis [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2010; (11–13 Febr, 1st Systemic Sclerosis World Congress, Florence, Italy):108.
- Kalus AM, Aindow J, Caulfield MR. Application of ultrasound in assessing burn depth. *Lancet.* 1979;1:188–9.
- Hesselstrand R, Wildt M, Scheja A. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:84–7.
- Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: The lessons of the systemic sclerosis autotitbodies. *Autoimmunity Rev.* 2008;7:588–93.
- Kuwana M. Autoantibodies in the early diagnosis of systemic sclerosis [abstract]. *Clin Exp Rheumatol* 2010; (11–13 Febr, 1st Systemic Sclerosis World Congress, Florence, Italy):18–9.