

# Úlcera digital como manifestación inicial de esclerodermia sistémica cutánea limitada

Digital ulcer as initial manifestation of limited systemic cutaneous scleroderma

Claudia Marcela Arenas<sup>1</sup>, Juliana Jiménez<sup>2</sup>, María Isabel González<sup>3</sup>

1. Médica dermatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de Dermatología de segundo año, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica dermatopatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 68 años que presentó una úlcera digital como manifestación inicial de esclerodermia sistémica limitada. Es un caso demostrativo que resalta la importancia de la intervención del dermatólogo mediante una adecuada historia clínica, examen físico, tamización y correlación clínico-patológica, para obtener un diagnóstico temprano y establecer el tratamiento oportuno en estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** úlcera digital, anticuerpos anticentrómero, esclerodermia.

## Summary

We report a case of a 68 years-old patient who presented with a digital ulcer as an initial expression of limited systemic scleroderma. It shows the importance of a dermatologist intervention with an adequate clinical history, physical examination, screening and clinical and pathological correlation to find an early diagnosis and to establish a suitable treatment in these patients.

**KEY WORDS:** Digital ulcer, anticentromere antibodies, scleroderma.

## Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad con un curso clínico variable y mal pronóstico que depende del compromiso por la microangiopatía difusa y la fibrosis de órganos internos<sup>1</sup>. El signo característico de esta enfermedad es la excesiva producción de colágeno por activación de fibroblastos y miofibroblastos. La patogénesis se relaciona con la interacción del sistema inmunitario y vascular que resulta en proliferación de fibroblastos, depósito de colágeno y activación inmunitaria. Recientemente, se ha encontrado el rol del factor transformador de crecimiento beta (*Transforming Growth Factor, beta*, TGF-β) en la patogénesis de la fibrosis y la disfunción vascular. Se cree que la disfunción microvascular puede

representar el daño temprano que provoca la producción de autoanticuerpos (ANA, *Anti-Topoisomerase I Antibodies* -ATA, ACA, RNAP-III) y citocinas proinflamatorias y profibróticas.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de 68 años, que consultó al Servicio de Dermatología por presentar un cuadro clínico de un año de evolución de cianosis distal asociada a ulceración en el pulpejo del segundo dedo de la mano izquierda.

Refirió como antecedentes un trauma con objeto corto-punzante (espina de pescado) y ser fumadora de



**FIGURA 1.** Úlcera del pulpejo del segundo dedo de la mano izquierda.



**FIGURA 2.** Telangiectasias periungulares, áreas avasculares y megacutícula.

un paquete de cigarrillos diario durante 40 años. Negó otros síntomas asociados. En la revisión por sistemas, no mencionó síntomas gastrointestinales, articulares ni respiratorios.

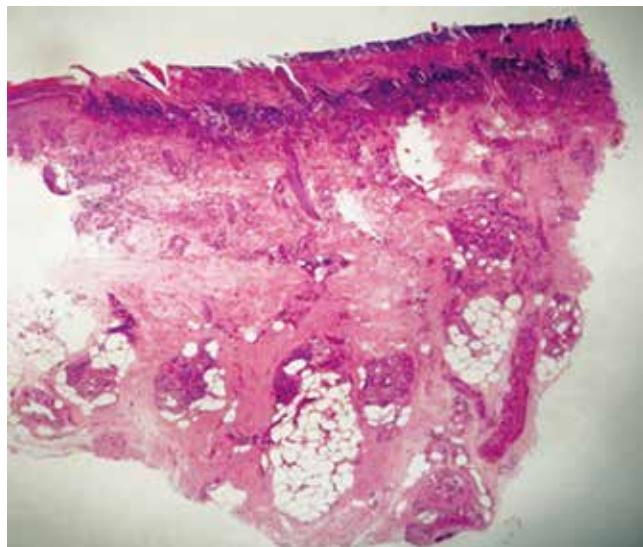
En el examen físico se encontró una úlcera de bordes regulares bien definidos y fondo limpio, de 5 mm de diámetro, en el pulpejo del segundo dedo de la mano izquierda (**FIGURA 1**) y edema digital sin pérdida de la elasticidad cutánea; en la capilaroscopia se observaron telangiectasias periungulares, áreas avasculares y megacutícula (**FIGURA 2**).

Con la impresión diagnóstica de esclerodermia, se inició el estudio. En la biopsia de piel se informó una

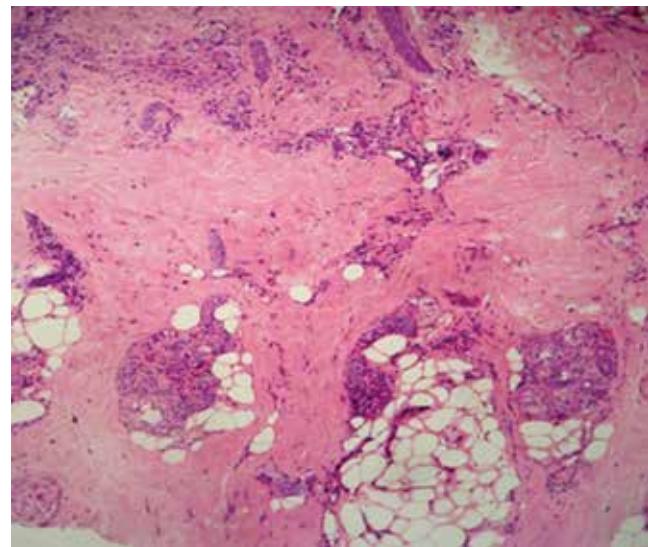
úlcera superficial bordeada de epitelio acantósico sin atipias, infiltrado inflamatorio perivascular superficial, vasos con trombosis subyacentes a la úlcera y colágeno hialino, sin compromiso de los vasos profundos.

En los exámenes de laboratorio se informó: anticuerpos antinucleares positivos, 1/2.650; patrón centromérico; anti-Ro positivo, eosinofilia del 30 % (absolutos, 1.440). En la endoscopia se observó gastritis crónica y, en las radiografías comparativas de manos y pies, cambios degenerativos iniciales; la radiografía de tórax estuvo dentro de límite normales.

Con la historia clínica, el examen físico y los exámenes paraclínicos se diagnosticó esclerodermia sistémica cu-



**FIGURA 3.** A. Úlcera superficial, infiltrado inflamatorio perivascular superficial. Hematoxilina y eosina, 40X. B. Colágeno hialino. Hematoxilina y eosina, 40X.



tánea limitada. Se indicó tratamiento con pentoxifilina y ácido acetilsalicílico, y se obtuvo una adecuada respuesta clínica.

## Discusión

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conjuntivo con gran morbilidad. Se han sugerido varios factores relacionados con su etiología, entre ellos: infecciones por parvovirus B19, citomegalovirus (CMV), *Helicobacter pylori*, hepatitis B o toxoplasma; ambientales, silicio; deficiencia de vitamina D; genético, polimorfismo de genes para transcripción de proteínas; presencia de TGF-β, proteína quimioatrayente de monocitos (*Monocyte Chemotactic Protein-1*, MCP-1), interleucina 1 (IL-1); factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor-alpha*, TNF-α), factor de crecimiento del tejido conjuntivo (*Connective Tissue Growth Factor*, CTGF), fibrilina-1 y factor regulador de interferón-51.

La patogénesis involucra tres componentes: el vascular, el sistema inmunitario y la fibrosis<sup>1-3</sup>.

**Componente vascular.** Se presentan fenómenos de vasoconstricción intermitente con progresión del estrechamiento de los vasos sanguíneos y flujo sanguíneo insuficiente; además, la isquemia y la nueva perfusión que llevan a estrés por oxidación, con excesiva producción de especies reactivas de oxígeno que agravan el daño endotelial<sup>1-3</sup>.

Las células endoteliales activadas secretan mediadores vasoactivos, como óxido nítrico, prostaciclina, endotelina 1 (*Endothelin 1*, ET-1), factor activador de plaquetas y moléculas de adhesión (VCAM y E-selectina); también, inducen inflamación local con activación celular por medio de TNF, TGF-β, IL-1, interferón γ (*Interferon Gamma*, IFN-γ) y quimiocinas. Se ven afectados los nuevos vasos sanguíneos, en parte, por los elevados niveles del factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), responsable de la formación de telangiectasias.

Por otra parte, la endotelina 1 induce proliferación de células endoteliales, hipertrofia de la capa muscular y obliteración vascular irreversible. Se ha encontrado que la elevación de los niveles de ET-1 se relaciona con el fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, hipertensión pulmonar y falla renal.

**Sistema inmunitario.** Los anticuerpos anti-topoisomera I pueden unirse al ADN o al ARN e inducir sobreproducción de IL-6, TGF-β e IL-17, y disminución de IL-10. La presencia de anticuerpos anticentrómero (*Anti-*

*Centromere Antibodies*, ACA) se correlaciona con el fenómeno de Raynaud, calcinosis, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. Los anticuerpos anti-ARN de la polimerasa III (*Anti-RNA polymerase III Antibody*, Anti RNA-III) son positivos en 20 % de los pacientes con esclerosis sistémica, asociada a enfermedad cutánea grave y crisis de esclerodermia renal<sup>1-3</sup>.

**Fibrosis.** Se debe a un excesivo depósito de matriz extracelular como resultado de la inflamación o el daño tisular. Los miofibroblastos productores de colágeno son activados en forma paracrina y autocrina, por señales a través de receptores de tipo toll 1 (*Toll-Like Receptor-1*, TLR 1). La fibrosis es conducida por múltiples mediadores como TGF-β, VEGF, ET-1, IL-13, IL-21, proteína inflamatoria de macrófagos, receptor PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) y proteínas de fase aguda. El equilibrio anormal entre las metalo-proteinasas de la matriz (*Matrix Metalloproteinases*, MMP) y sus inhibidores, resulta en exceso de síntesis de matriz extracelular y acumulación de colágeno<sup>1-3</sup>.

La esclerodermia sistémica cutánea se divide en dos variantes clínicas: la limitada y la difusa. Se distinguen por el grado y la extensión del compromiso cutáneo. El síntoma inicial en la forma limitada es el fenómeno de Raynaud de larga data. Respeta los sitios proximales. Predominan los autoanticuerpos anticentrómero (60 a 96 %) y los anti-Scl-70 (20 %). Es frecuente el compromiso visceral, que incluye hipertensión arterial pulmonar aislada. En la forma difusa es frecuente que se presente inicialmente engrosamiento cutáneo que compromete zonas proximales como la parte superior de los brazos, los muslos y el pecho; también, artralgias, poco tiempo entre el inicio del fenómeno de Raynaud y la esclerosis cutánea, fibrosis pulmonar, compromiso cardíaco y renal. Se encuentran autoanticuerpos anti-Scl-70 (40 %) y anticentrómero (2 %)<sup>1-3</sup>.

Se han establecido unos criterios para el diagnóstico muy temprano de la esclerodermia sistémica cutánea limitada, que incluyen el fenómeno de Raynaud, la inflamación digital, la presencia de autoanticuerpos específicos (ACA: anti-centrómero positivo, antitopoisomerasa I) y la alteración microvascular detectada en la capilloscopia. Para hacer el diagnóstico se requiere que estén presentes, al menos, dos de ellos<sup>4</sup>. Estos se consideran como los principales hallazgos clínicos para diagnosticar la fase previa al compromiso cutáneo real.

La presencia de anticuerpos anticentrómero se ha asociado con aumento del riesgo de presentar enfermedad vascular oclusiva periférica y como factor pronóstico de isquemia digital, incluso, puede presentarse necrosis digital en pacientes con estos anticuerpos, sin compromiso cutáneo o de algún órgano interno<sup>5</sup>.

En los pacientes con fenómeno de Raynaud y anomalías en la capilaroscopia, la presencia de ACA, anticuerpos antitopoisomerasa I o anti-RNP-III predicen la progresión a esclerosis sistémica en 79 % de los casos, en los siguientes cinco a nueve años<sup>6</sup>.

El diagnóstico se hace mediante la historia clínica, un cuidadoso examen físico (capilaroscopia), el perfil inmunológico (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticentrómero, antitopoisomerasa I), la biopsia de piel (colágeno hialino, infiltrado inflamatorio perivascular y compromiso de anexos) y ayudas diagnósticas específicas para ciertos órganos. Se han encontrado anticardiolipinas positivas en 25 a 35 % de los pacientes<sup>7</sup>.

Para el tratamiento se recomiendan diferentes medicamentos según el compromiso visceral. Para el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales se indica evitar factores desencadenantes y suspender el tabaquismo, y la administración de antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) e inhibidores de la fosfodiesterasa.

## Referencias

1. Balbir-Gurman, Moscovici Scleroderma: New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:13-24.
2. Grossman C, Dovrish Z, Shoenfeld Y, Amital H. Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun Rev.* 2011;10:244-7.
3. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2010;35:52-7.
4. Avouac, Fransen, Walker, Riccieri, Smith. 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.
5. Sachsenberg-Studer, Salomon, Prins, Saurat. Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, and digital necrosis without sclerodactyly: An entity independent of scleroderma? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:631-4.
6. Vayssairat M, Baudot N, Gaitz JP. Raynaud's phenomenon together with antinuclear antibodies: A common subset of incomplete connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:747-9.
7. Vayssairat M, Abuaf N, Baudot N, Deschamps A, Gaitz JP. Abnormal IgG cardiolipin antibody titers in patients with Raynaud's phenomenon and/or related disorders: Prevalence and clinical significance. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:555-