

## VII JORNADA CIENTÍFICA TERRITORIAL DE REUMATOLOGÍA

HOLGUÍN 2022

### ESCLEROSIS SISTÉMICA Y AFECCIONES TIROIDEAS. ASOCIACIÓN CLÍNICA DESAFIANTE PARA EL REUMATÓLOGO.

Ernesto Montada Cedeño<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3904-5807>

Joaquín Alejandro Solarana Ortiz<sup>2</sup>. <https://orcid.org/0000-0001-9633-7086>

José Guzmán Lorenzo Díaz<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3183-1371>

Neyla Santiesteban Collado<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7776-6018>

<sup>1</sup>Especialista de 1er Grado en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín. Holguín. Cuba.

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de 2do Grado en Cirugía General. Especialista de 2do Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín. Holguín. Cuba.

<sup>3</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de 2do Grado en Cirugía General. Profesor Titular y Consultante. Servicio de Transplantes de Órganos. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín. Holguín. Cuba.

<sup>4</sup>Doctora en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de 2do Grado en Cirugía General. Profesora Titular. Servicio de Transplantes de Órganos. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Lucía Íñiguez Landín. Holguín. Cuba

#### RESUMEN:

En la conferencia presentada se argumentan los conocimientos esenciales actuales para el seguimiento del paciente con esclerosis sistémica y afecciones tiroideas asociadas, así como su enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado. Se hace énfasis en el comportamiento de dichas afecciones así como la repercusión de sus complicaciones en el paciente y la sociedad.

**DeCS:** esclerosis sistémica; esclerodermia; morfea; afecciones reumáticas;

tiroides; afecciones tiroideas; complicaciones.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad crónica y heterogénea caracterizada por fibrosis generalizada de la piel y órganos internos, vasculopatía de pequeños vasos, asociada a la producción de autoanticuerpos. Afecta principalmente mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida aumentando su incidencia con la edad.<sup>1</sup> Su incidencia afecta de 4 a 12 casos/millón de habitantes/año, sin preferencia étnica y distribución universal.<sup>2</sup>

El término esclerosis se aplica a aquellas condiciones patológicas que suponen un endurecimiento anómalo de un tejido u órgano, generalmente como consecuencia del aumento progresivo de células de tejido conjuntivo que forman parte o están intercaladas en su estructura. Aunque habitualmente, el término se utiliza para describir afecciones relacionadas específicamente con determinados órganos o sistemas, como los vasos sanguíneos (arteriosclerosis) o los nervios (esclerosis múltiple), la afectación multiorgánica define a la esclerosis sistémica. El término esclerodermia se refiere específicamente a la manifestación externa más característica de la esclerosis sistémica, el endurecimiento y engrosamiento de la piel.<sup>2,3</sup>

El 29 de junio se celebra el Día Mundial de la Esclerodermia, con el fin de difundir el conocimiento de la enfermedad en la sociedad, facilitar la integración y la atención especializada de los pacientes y colaborar en la detección precoz de casos y su posible tratamiento, así como sensibilizar a la sociedad sobre la imperiosa necesidad de seguir investigando sobre las causas y condicionantes de la enfermedad, y en la búsqueda de tratamientos más eficaces y seguros.<sup>2,3</sup>

Según la extensión del compromiso cutáneo se puede clasificar a la enfermedad en: ES difusa, ES limitada y ES sin esclerodermia. Asimismo, existe un subtipo de pacientes con ES temprana, también denominada “pre-esclerodermia”, que se caracteriza por presentar alteraciones capilaroscópicas, anticuerpos antinucleares positivos y FR. Estos pacientes son considerados de alto riesgo para desarrollar en la evolución una ES definida.<sup>1</sup>

Como toda afección sistémica, su forma de presentación es muy variada, dependiendo del tejido mayormente afectado. Dentro de las manifestaciones clínicas fácilmente observables se destaca la induración progresiva de la piel con compromiso variable de cara, pudiendo aparecer telangiectasias faciales, hiperpigmentación y calcificaciones cutáneas. El fenómeno de Raynaud (FR) con diverso grado de severidad, pero frecuentemente con dolor y úlceras digitales, suele acompañar a esta enfermedad. También aparecen artralgias de diversa entidad y compromiso de órganos internos. Dentro de éstos últimos, el compromiso respiratorio marca la gravedad y el pronóstico, junto con la Hipertensión Pulmonar. El sistema digestivo suele comprometerse, provocando frecuentemente reflujo gastroesofágico severo.<sup>1</sup>

Una afectación importante y a tener en cuenta por su frecuencia, la constituye la del sistema endocrino, especialmente la tiroidea, con diferentes grados de disfunción de la glándula, que, a veces pasan inadvertidos en la práctica clínica, de ahí la importancia del conocimiento de los detalles por parte de los profesionales de la salud para la detección temprana de la disfunción tiroidea y su influencia en la evolución de esta enfermedad.<sup>1-5</sup>

## **DESARROLLO**

Las formas clínicas más típicas de la esclerosis sistémica son:

- Forma limitada (síndrome de CREST; limited Systemic Sclerosis, ISSc): A menudo pasa desapercibida durante mucho tiempo. Se caracteriza por la aparición de cambios en la piel, que afectan prioritariamente a la cara y a las partes distales de las extremidades superiores (manos) e inferiores (pies). Es típico el endurecimiento de la piel, no excesivo pero persistente. No parece que exista correlación entre el grado de endurecimiento de la piel y el de afectación de los órganos internos. El término síndrome CREST, hace relación a la existencia de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias. En esta forma, el órgano más comúnmente dañado es el tracto gastrointestinal, particularmente el esófago, seguido por la enfermedad pulmonar intersticial. La afectación cardíaca es relativamente rara, pero con relativa frecuencia se desarrolla una hipertensión arterial pulmonar severa y cirrosis biliar primaria. La presencia y una rápida progresión de la

disnea a largo plazo, especialmente si coexiste con una insuficiencia cardíaca, suele sugerir la existencia de hipertensión arterial pulmonar y se relaciona con un mal pronóstico.<sup>6-11</sup>

- Forma generalizada o difusa (diffuse Systemic Sclerosis, dSSc): Tiene un curso clínico mucho más grave y agresivo que la forma limitada. Se caracteriza por la existencia de lesiones cutáneas simétricas, difusas, que incluyen la cara, puntos proximales de las extremidades (aunque en ocasiones respeta los dedos) y el torso, y endurecimiento de la piel, que suele progresar rápidamente, (3-6 años). La afectación de los órganos es casi simultánea al endurecimiento de la piel, siendo muy frecuente la afectación pulmonar, y algo menos la del tracto gastrointestinal, corazón y los riñones. La rapidez del cambio y el grado de daño de los órganos se correlaciona, a diferencia de la forma clínica limitada, con el grado y la extensión del endurecimiento de la piel. Las lesiones orgánicas que surgen al inicio condicionan el curso posterior de la enfermedad.<sup>6-11</sup>

- Esclerodermia sin cambios en la piel (Systemic Sclerosis sine scleroderma; SSss): Caracterizada por la presencia de los síntomas típicos ligados al daño de sistemas y órganos internos, pero sin lesiones cutáneas.<sup>6-11</sup>

- Síndrome de superposición: Tal nombre se debe a que se suman las características clínicas de la esclerosis sistémica con síntomas y signos de otra enfermedad sistémica del tejido conectivo, habitualmente artritis reumatoide, dermatomiositis o lupus eritematoso sistémico.<sup>6-11</sup>

- Síndrome de alto riesgo de desarrollo de esclerosis sistémica: Caracterizado por la presencia de fenómeno de Raynaud, y por la presencia de autoanticuerpos específicos para la esclerosis sistémica, pero sin esclerosis de la piel ni daños orgánicos. La mayoría (65-80%) de estos casos acabarán desarrollando esclerosis sistémica, principalmente la forma limitada.<sup>6-11</sup>

Múltiples evidencias acumuladas en las últimas 3 décadas indican que existe una comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso central (SNC), endocrino y el sistema inmune desde el desarrollo embrionario y neonatal hasta las etapas finales de la vida. Esta comunicación “inmuno-neuro-endocrina” es

constantemente evidenciada bajo situaciones de estrés como sucede en infecciones, enfermedades inflamatorias/autoinmunes o trauma, las cuales desencadenan una serie de reacciones que activan el sistema immuno-neuro-endocrino.<sup>2,12-14</sup>

Por lo tanto, las alteraciones en estos procesos de regulación fisiológica pueden convertirse en un factor de riesgo potencial para el desarrollo de las enfermedades reumáticas autoinmunes. De hecho, se ha encontrado una respuesta immuno-neuro-endocrina anormal en pacientes con artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, fibromialgia. Estas alteraciones pueden ser la causa o la consecuencia de anomalías inflamatorias e inmunológicas observadas en estas entidades.<sup>2,12-14</sup>

En la ES, se ha comunicado frecuencias de las alteraciones tiroideas (hipotiroidismo clínico y subclínico) y los anticuerpos antitiroglobulina de hasta el 43 y 73 %, respectivamente, y en su patogenia participan mecanismos estructurales, autoinmunitarios y genéticos. Factores ambientales, genéticos y hormonales pueden desencadenar la enfermedad. Los estrógenos, la deshidroepiandrosterona, las hormonas tiroideas, la prolactina, la insulina y el péptido YY pueden estar implicados en la patogenia y las manifestaciones clínicas de la ES.<sup>2,12-14</sup>

La ES puede cursar con alteraciones de la función y la estructura de la tiroides. Se puede encontrar fibrosis de la glándula en el 24 % de las autopsias de pacientes con ES, contra el 7 % de las de control, hipotiroidismo subclínico en el 26 %, alteraciones en las pruebas de función tiroidea (PFT) en el 23 %, hipotiroidismo (HT) en un 10 %, con anticuerpos antitiroideos en el 50 % y PFT basales normales en el 13 %, pero con una respuesta exagerada al estímulo con hormona liberadora de tirotrópica (TRH), además, se puede encontrar bocio eutiroideo, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo y tiroiditis subaguda en un número no despreciable de pacientes con ES, estas afecciones de la glándula a su vez predisponen a la formación de nódulos y cáncer.<sup>1,2,12-14</sup>

### **Patogenia del hipotiroidismo y la esclerosis sistémica**

En la patogenia del HT en la ES se han implicado mecanismos estructurales, autoinmunitarios y genéticos. El depósito de colágeno en la glándula produce fibrosis y disfunción de la misma; en la Tiroiditis de Hashimoto (TH), los anticuerpos antitiroglobulina (AATg) son importantes y hay relación de HLA DR3 y HLA DR15 con ES y TH. En los pacientes con HT y ES se ha demostrado AATg, lo que indica la presencia de TH como una causa del HT. Un fenómeno interesante es la coexistencia de 2 enfermedades autoinmunitarias, una específica de órgano (TH) y otra que no lo es (ES).<sup>2,3,12-14</sup>

### **Manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica y el hipotiroidismo**

El HT clínico y subclínico es frecuente en los pacientes con ES, y su presencia parece relacionarse con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas del HT en pacientes con ES pueden ser difíciles de reconocer, porque se pueden presentar los mismos síntomas y signos en ambas enfermedades: piel seca, constipación intestinal, artralgias, síndrome del túnel del carpo, por lo que es conveniente realizar PFT en pacientes con ES. Los estudios para evaluar la función tiroidea son tirotropina (TSH), la T4 libre y los AATg, la citología por aspiración con aguja fina (CAAF) se debe realizar para confirmar algún diagnóstico como la TH, nódulos y neoplasias.<sup>1,2,12-14</sup>

### **Tratamiento del hipotiroidismo y esclerosis sistémica**

La levotiroxina es el tratamiento sustitutivo en el HT clínico; sin embargo, el tratamiento del HT subclínico ha sido controvertido. Para algunos autores, el HT subclínico se debe tratar cuando se tiene cifras de TSH  $\geq 10$   $\mu$ U/ml. En la población general, los pacientes con HT subclínico cursan con contractilidad miocárdica anormal, que mejora tras el tratamiento con levotiroxina. A pesar de que en algunos estudios los resultados son controvertidos, otros han demostrado que los sujetos con HT subclínicos tienen hipercolesterolemia.<sup>2,3,12-14</sup>

14

El HT subclínico se ha asociado a un incremento de riesgo cardiovascular, con un mayor riesgo de disfunción diastólica y sistólica. Pacientes con HT subclínico cursan con insuficiencia cardíaca en un 12 %, y es mayor su frecuencia en los pacientes con cifras de TSH  $\geq 7$  mU/l39. Por lo tanto, las

ventajas del tratamiento del HT subclínico son:<sup>1,2,12-14</sup>

- a) evitar la progresión a HT clínico.
- b) mejorar el perfil de los lípidos (disminución de la muerte de origen cardiovascular).
- c) revertir las manifestaciones de HT leve (trastornos psiquiátricos y anormalidades cognitivas).

Los argumentos en contra del tratamiento del HT subclínico son la posibilidad de hipertiroidismo iatrogénico (osteopenia y fibrilación auricular). La ES cursa con afección cardíaca, en especial la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, y la presencia de HT clínico o subclínico puede incrementar esta disfunción, lo que justifica su tratamiento con levotiroxina; además, el fenómeno de Raynaud puede mejorar.

### **Hipertiroidismo y esclerosis sistémica**

En la ES la frecuencia del hipertiroidismo es menor (2,7-12,5 %) que en el HT; la mayoría son informes de casos. Sin embargo, un estudio epidemiológico reciente encontró que la prevalencia de enfermedad de Graves (EG) en la ES es 102 veces mayor que en la población general. El reconocimiento del hipertiroidismo, en especial EG en pacientes con ES, es importante, ya que los síntomas y signos como fatiga, diarrea, arritmias (taquicardia) y pérdida de peso pueden presentarse en ambos padecimientos y retrasan su diagnóstico. En la EG y ES se ha documentado AATg a títulos bajos, con aumento de la inmunoglobulina estimuladora de la tiroides. El tratamiento de la EG es con fármacos antitiroideos (metimazol), así como el yodo-131.<sup>1,12-14</sup>

### **Esclerosis sistémica y neoplasias de tiroides**

Esta enfermedad crónica que cursa con disfunción tiroidea y alteraciones autoinmunes predispone a la formación de nódulos y neoplasias tiroideas, por lo que el reumatólogo debe prestar especial atención al examen físico del cuello y tiroides en cada consulta de seguimiento a los pacientes con ES, de aparecer un aumento de volumen de la glándula, indicar PFT y CAAF para realizar el diagnóstico temprano de alguna neoplasia, además interconsulta

com el equipo multidisciplinario de atención a pacientes con afecciones quirúrgicas tiroideas para tomar la decisión y conducta quirúrgica definitiva.<sup>10-14</sup>

## CONCLUSIONES

Las enfermedades reumáticas son causa sumamente importante de incapacidad de las personas en todo el mundo. Los trastornos reumáticos crónicos constituyen una carga social y económica considerable en todas las sociedades.

En consecuencia, el conocimiento de las manifestaciones clínicas, enfoque diagnóstico-terapéutico de los pacientes con esclerosis sistémica y disfunción tiroidea resulta fundamental para que el Reumatólogo pueda tomar las acciones necesarias en pro de la mejoría de cada caso. Asimismo, se requieren mayores investigaciones que incluyan ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad, con la finalidad de determinar cada vez más, mejores estrategias en el diagnóstico y la terapia de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Graña D, Vargas A, Bérez A, Goñi M, Alvaro Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Rev. urug. med. interna. ISSN: 2393-6797 - Marzo 2018 N°1: 15-22.
2. Ayala-Servín JN, Duré-Martínez MA, Urizar-González CA, González M, Contreras CR. Decanulación en Paciente Pediátrica con Enfermedad Neuromuscular: reporte de caso. Med. clín. soc. 2021;5(2):100-105
3. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European Dermatology Forum S1- guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. J Eur Acad DermatologyVenereol.2017;31(9):1401–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.14458>.
4. Nguyen J V, Werth VP, Fett N. Morphea [Internet]. Medscape. 2017. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1065782->

overview.

5. Dilia G, Michele C, Emanuele C, Amelia S, Federica L, Clodoveo F. From Localized Scleroderma to Systemic Sclerosis: Coexistence or Possible Evolution. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018: 1284687. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1284687>.
6. Samuelsen S, Jorgensen CD, Mellins ED, Torok KS, Astakhova K. Detection of autoimmune antibodies in localized scleroderma by synthetic oligonucleotide antigens. *PLoS One*.2018;13(4):e0195381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195381>.
7. Jaramillo Salazar JC, Bonilla Poma WC, Borja Guzmán ME, Macias Sánchez YE. Esclerosis Sistémica. *RECIMUNDO* vol 5 (esp 1). Nov 2021;91-100. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1378>.
8. Barahona J, De la Hoz A, López M, Garzón J, Allanore Y, Quinatana G. Infecciones y esclerosis sistémica: un desafío. *Revista Colombiana de Reumatología* 2020. 27(S1); 62-84. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdfsimple&pii=S012181232030147X&r=374>.
9. Batista S, Rivas R, Montada E, Del Campo E, Pérez L, Caselles HL. Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la provincia de Holguín. *Revista Cubana de Reumatología*. 2017. 19(2); 65-72. doi:<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=451652100002>.
10. Enciclopedia Médica ADAM. (31 de Mayo de 2020). MedlinePlus. Recuperado el 15 de Noviembre de 2021, de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000429.htm>.
11. Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel de EE.UU. (Abril de 2020). Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel de EE.UU. Recuperado el 06 de Noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/esclerodermia>.

12. Molina S, Ordóñez E, Quintana G. Manifestaciones osteoarticulares de esclerosis sistémica: una revisión sistemática de la literatura. Revista Colombiana de Reumatología. 2020, 27(S1), 85- 110. Recuperado el 18 de Noviembre de 2021, de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812320301535>
13. Nevares, A. M. (Febrero de 2020). Manuales MSD. Recuperado el 10 de Noviembre de 2021, de <https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculo-esquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-autoinmunitarias/esclerosis-sist%C3%A9mica>.
14. San Martín Campos C, Sepúlveda Bravo A, Salinas Sanhuesa M, Pizarro Silva P, Ortiz López N, Chávez Armleder S. Manifestaciones clínicas y diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica. Revista Electrónica de Portales Medicos.com. 2021. 6(4). Recuperado el 10 de Noviembre de 2021, de <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/manifestaciones-clinicas-y-diagnostico-precoz-de-la-esclerosis-sistemica/>.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses