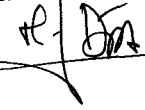


UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Quedo registrada esta Tesis Doctoral
al folio 208 número 245 del libro
correspondiente a 22 DIC. 1995
Sevilla, _____

El Jefe del Negociado de Tesis,

P.A. 

T. D.
R/146

**VALORACION DE LA AFECCIÓN VASCULAR
EN EL PULMON ESCLERODERMICO MEDIANTE
EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA.**

Tesis para optar al grado de Doctor.

*Inmaculada Rivera Benítez
Noviembre, 1995*



Director: Dr. Julio Sánchez Román.

23 000



Servicio Andaluz de Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.
41013 - SEVILLA



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud



JULIO SANCHEZ ROMAN, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA de la Universidad de Sevilla, Jefe de Sección (Unidad de Colagenosis) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío".

COMUNICA:

Que la Licenciada D^a INMACULADA RIVERA BENITEZ ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título "**VALORACION DE LA AFECCION VASCULAR EN EL PULMON ESCLERODERMICO MEDIANTE EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA**" bajo mi dirección y que, dicho trabajo, reúne a mi juicio las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y, a los efectos oportunos, expido el presente documento en Sevilla a 1 de diciembre de 1.995.

Fdo. Dr. J. Sánchez Román.
DIRECTOR DE LA TESIS.

Fdo.: Inmaculada Rivera Benítez
DOCTORANDO

*A mis padres por todo lo que me han dado,
a todos los que me rodean y me han ayudado.*

*A Manolo por su apoyo y tolerancia ,
a Inma y a Laura por la paciencia que han demostrado.*

AGRADECIMIENTO.

Al Profesor D. Julio Sánchez Román por su apoyo, dedicación y estímulo sin límites sin los cuales no se habría finalizado esta tesis.

A la Dra. M^a Jesús Castillo Palma por su colaboración y ayuda en el proyecto y finalización de esta tesis y por el refuerzo moral que siempre me ha dado.

A la Dra. Celia Ocaña Medina por su aliento y ayuda.

A los miembros del servicio de respiratorio, particularmente al Dr Jose Martín de Juan y Francisco Valenzuela Mateos por la colaboración y ayuda en la metodología de la tesis.

A los Dres. Javier Martín de Pablos y D. Joaquín Fernández Cruz por su colaboración en la valoración radiológica de la tesis.

A todas y cada una de las personas (médicos, enfermeras, auxiliares y administrativa) tanto de la consulta externa como de la planta de hospitalización que hacen posible el buen funcionamiento de la Unidad de colagenosis.

A Jose Miguel del Rio Tapia por cederme los medios para escribir la tesis.

A mis compañeros de trabajo que me han apoyado y animado, especialmente, al Dr. Jose Lapetra Peralta, Jose Manuel Santos Lozano y a Carmen Arroyo, por la descarga asistencial, así como al resto de los miembros del equipo que en algún momento he necesitado.

INDICE.

	Pgs.
I.- INTRODUCCION	1
1.1.- ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA). GENERALIDADES.	2
A) CONCEPTO. PERSPECTIVA HISTORICA	2
B) EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL.	5
C) PATOGENIA	8
a) Factores genéticos.	9
b) Factores ambientales.	10
c) Factores inmunológicos.	10
1.2.- MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES Y EXTRAPULMONARES EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA.	14
A) AFECCION VASCULAR.	14
B) AFECCION CUTANEA.	17
C) AFECCION MUSCULO ESQUELETICA.	18
D) AFECCION DIGESTIVA.	19
E) AFECCION CARDIACA.	20
F) AFECCION RENAL.	21
G) OTRAS LOCALIZACIONES.	22
1.3.- AFECCION PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA.	23
A) ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.	24
a) Características clínicas.	25
b) Histopatología.	26
c) Patogénesis.	27
B) HIPERTENSION PULMONAR.	29
a) Características clínicas.	29
b) Histopatología.	30
c) Patogénesis.	31
C) OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES.	33
1.4.- DIAGNOSTICO.	35
A) DIAGNOSTICO CLINICO Y EVALUACION GENERAL DEL PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTEMICA.	35
B) EVALUACION PULMONAR.	37
a) Tests de función pulmonar.	38
b) Radiografía de tórax.	40
c) Gammagrafía con Galio ⁶⁷ .	41
d) Tomografía axial computadorizada.	42
e) Lavado broncoalveolar.	43
1.5.- TRATAMIENTO.	44
A) TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR.	45
B) TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.	46
II.- OBJETIVOS.	49

III.- MATERIAL Y METODO.	53
3.1.- CRITERIOS DE SELECCION DE PACIENTES Y MUESTRAS.	55
A) CRITERIOS DE INCLUSION.	55
B) CRITERIOS DE EXCLUSION.	55
a) Criterios endoscópicos de exclusión.	55
b) Criterios de exclusión del fluido recuperado del lavado broncoalveolar.	56
1.- Aspecto macroscópico.	56
2.- Aspecto microscópico.	56
3.2.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO.	57
A) CRITERIOS CLINICOS.	57
B) CRITERIOS DE AFECCION PULMONAR.	58
a) Semiología clínica.	58
b) Criterios diagnósticos por imagen.	60
1.- Radiografía de Torax.	60
2.- Tomografía axial computadorizada de Torax.	61
c) Tests de función pulmonar.	63
1.- Espirometría.	63
2.- Volumen estático.	64
3.- Intercambio de gases.	64
4.- Presiones musculares.	66
d) Broncofibroscopia y lavado broncoalveolar.	67
1.- Técnica.	67
2.- Procesamiento de muestras.	69
3.- Concentración celular.	69
4.- Distribución celular.	70
4.1.- Macrófagos.	70
4.2.- Linfocitos.	71
4.3.- Neutrófilos.	71
4.4.- Eosinófilos.	71
4.5.- Células plasmáticas.	71
3.3.- ESTUDIO ESTADISTICO.	72
A) ESTUDIO DESCRIPTIVO.	72
B) COMPARACIONES SIMPLES.	72
C) COMPARACIONES MULTIPLES.	72
D) LIMITES DE SIGNIFICACION.	72
E) SOPORTE INFORMATICO.	72
IV.- RESULTADOS.	73
4.1.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS.	74
4.2.- DATOS CLINICOS.	76
A) VALORACION GENERAL.	76
B) AFECCION CUTANEOMUCOSA.	77
C) AFECCION ESOFAGICA.	81
D) AFECCION MUSCULOESQUELETICA.	82
E) AFECCION NEUROLOGICA.	83

F) AFECCION CARDIOVASCULAR.	83
G) AFECCION RENAL.	83
H) VALORACION ANALITICA.	83
4.3.- VALORACION DE LA AFECCION PULMONAR.	85
A) CLINICA Y EXPLORACION PULMONAR.	86
B) RADIOGRAFIA DE TORAX.	88
C) TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA DE TORAX.	89
D) TESTS DE FUNCION PULMONAR.	92
E) LAVADO BRONCOALVEOLAR.	92
a) Tolerancia y porcentaje de líquido recuperado.	93
b) Viabilidad.	94
c) Celularidad.	94
1.- Distribución celular.	95
2.- Hallazgos celulares de los pacientes con E.S.	95
3.- Hallazgos celulares de los controles.	98
d) Valores medios de celularidad.	98
e) Comparaciones.	100
V.- DISCUSION.	107
VI.- CONCLUSIONES.	125
VII.- RESUMEN.	130
VIII.- ICONOGRAFIA.	137
IX.- BIBLIOGRAFIA.	147

TABLAS.

	Pgs.
MATERIAL Y METODO.	
Tabla 3.1.- Características generales (pacientes/controles).	55
Tabla 3.2.- Pacientes incluidos en estudio y porcentaje de muestras excluidas según criterios establecidos.	57
Tabla 3.3.- Criterios diagnósticos.	59
 RESULTADOS.	
Tabla 4.1.- Características epidemiológicas de los pacientes.	75
Tabla 4.2.- Características epidemiológicas de los controles.	76
Tabla 4.3.- Criterios diagnósticos.	76
Tabla 4.4.- Datos clínicos iniciales.	77
Tabla 4.5.- Manifestaciones clínicas de los pacientes.	78
Tabla 4.6.- Datos clínicos.	79
Tabla 4.7.- Protocolo Síndrome de Sjögren.	80
Tabla 4.8.- Otras alteraciones cutáneas.	81
Tabla 4.9.- Capilaroscopia.	82
Tabla 4.10.- Datos analíticos.	84
Tabla 4.11.- Anticuerpos antinucleares.	85
Tabla 4.12.- Clínica y exploración pulmonar.	87
Tabla 4.13.- Radiografía de tórax.	88
Tabla 4.14.- Tomografía axial computadorizada de tórax.	90
Tabla 4.15.- Tests de función pulmonar.	91
Tabla 4.16.- Datos medios de distintos patrones funcionales en pacientes.	93

Tabla 4.17.- Relación entre tolerancia al LBA, valores espirométricos y porcentaje recuperado.	94
Tabla 4.18.- Casos: datos del lavado broncoalveolar.	96
Tabla 4.19.- Controles: datos del lavado broncoalveolar.	99
Tabla 4.20.- Porcentaje medio de la celularidad: pacientes y controles.	99
Tabla 4.21.- Celularidad media del lavado broncoalveolar.	100
Tabla 4.22.- Lavado broncoalveolar. Contenido celular total.	101
Tabla 4.23.- Lavado broncoalveolar. Contenido en macrófagos.	102
Tabla 4.24.- Lavado broncoalveolar. Contenido en linfocitos.	104
Tabla 4.25.- Lavado broncoalveolar. Contenido en neutrófilos.	106

**VALORACION DE LA AFECCIÓN VASCULAR
EN EL PULMON ESCLERODERMICO MEDIANTE
EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA.**

***(DISTINCION DE LOS PATRONES VASCULAR-PARENQUIMATOSO-NORMAL
Y CORRELACIÓN CON LOS DATOS DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR).***

I.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA). GENERALIDADES.-

A) CONCEPTO. PERSPECTIVA HISTÓRICA.

El término escleroderodermia (del griego, *skleros*: duro y *derma*: piel), incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen como denominador común la induración cutánea. El espectro clínico es muy amplio y comprende desde la esclerosis sistémica hasta las formas localizadas de esclerodermia. Es preciso destacar que actualmente está aceptado el uso indistinto de los términos esclerosis sistémica y esclerodermia ¹.

La esclerosis sistémica es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de causa desconocida, caracterizada por transformación fibrosa, incremento de colágeno y alteraciones estructurales del lecho vascular que afectan fundamentalmente a piel, articulaciones, pulmones, aparato digestivo, corazón y riñones ^{1,2}.

Estas dos características: afección sistémica junto con fibrosis colágena, la separan de otros procesos que, o no son sistémicos, como la esclerodermia localizada (morfea, esclerodermia lineal), o presentan un infiltrado de distinta naturaleza. El engrosamiento dérmico (rasgos esclerodermiformes) es una característica clínica intrínseca de muchos cuadros afines entre los que se engloba la fascitis eosinofílica, alteraciones esclerodermiformes inducidas por sustancias químicas (cloruro de polivinilo, pentazocina, bleomicina, tricloroetileno, aceite tóxico) y los síndromes seudoesclerodermiformes (porfiria cutánea tarda, amiloidosis, síndrome carcinoide, progeria, síndrome de Werner, fenilcetonuria, acrodermatitis atrófica, lipoatrofia localizada, escleromixedema, escleredema de Buschke)^{2,3}.

La primera descripción convincente de esclerodermia encontrada en la literatura ha sido atribuida a Carlo Curzio (Nápoles, 1753)⁴: "*Discussioni Anatomico-Prattiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili*" (Fig.1). Sin embargo, hay razones para sospechar que la mujer joven descrita por este autor tenía probablemente escleredema en lugar de esclerodermia.

Este caso despertó considerable interés. Más tarde, se hace referencia a esta entidad bajo la denominación de "*ictiosis córnea*"⁵. Esta parece ser la única aportación acerca de esta entidad hasta que, en 1847, la enfermedad es redescubierta por Grisolle⁶: "*Cas rare de maladie de la peau*" y por Forget⁷: "*Mémoire sur le chorionitis ou la sclérosténose cutanée (maladie non décrite par les auteurs)*"².

Gintrac⁵ (1847) realiza una descripción seriada muy detallada de la enfermedad en su "*Note sur la sclérodemie*". En esta publicación revisa 8 casos semejantes a los descritos por Curzio y acuña el término "*esclerodermia*".

Raynaud⁸, en 1872, describe el fenómeno trifásico de cambio de coloración de los dedos asociado a esclerodermia difusa. Osler en 1947⁹ describe claramente la naturaleza sistémica de la enfermedad y el compromiso del esófago, corazón, pulmones y riñones .

DISCUSSIONI

ANATOMICO-PRATICHE

Di un raro, e stravagante morbo cutaneo in
una giovane Donna felicemente curato in
questo grande Ospedale degl' Incurabili

INDIRIZZATE

AL CHIARISSIMO SIGNOR

ABATE NOLLET

Membro della Real Accademia delle Scienze
in Parigi, e Maestro di Fisica del
SERENISSIMO DELFINO

DA

CARLO CURZIO

MEDICO NAPOLETANO.



NAPOLI. Presso Giovanni di Simone MDCCLIII.

Con Licenza de' Superiori.

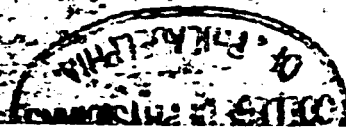


Fig. 1: Título de la monografía de Carlo Curzio. Primera descripción de esclerodermia en una mujer de 17 años⁴.

En los primeros casos descritos, la tos y la disnea de los pacientes esclerodérmicos era atribuida a compresión torácica secundaria al engrosamiento de la piel. Von Notthafft⁹ aporta por primera vez en 1898 un estudio anatomopatológico de los pulmones de una paciente con esclerodermia que tenía un incremento del tejido conectivo intersticial. La capa media de las arterias estaba marcadamente engrosada; tanto la media como la íntima contenían un infiltrado celular. La existencia de fibrosis pulmonar fué confirmada por Matsui¹⁰ en 1924 y Getzowa¹¹, en 1945, es el primero que expone los cambios quísticos como consecuencia de la degeneración de la pared alveolar .

Gradualmente fue abriéndose paso la concepción de que la esclerodermia constituía la manifestación cutánea de una enfermedad generalizada. Finalmente Goetz¹², en 1945, en una amplia revisión de las lesiones viscerales, propone reemplazar el término esclerodermia por el de esclerosis sistémica progresiva.

Actualmente se aconseja el uso de los términos esclerodermia y esclerosis sistémica (ES) en lugar de esclerosis sistémica progresiva ya que la enfermedad no siempre es de carácter progresivo; con la terminología actual se mantienen las particularidades de la enfermedad y se elimina una característica que no siempre se ajusta a la realidad¹.

B) EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL.

Los estudios epidemiológicos de la ES se han visto dificultados por su relativa rareza, por su considerable variabilidad clínica, por las dificultades que entraña el diagnóstico y por la frecuencia con que sus rasgos se solapan con otras enfermedades, tales como lupus eritematoso sistémico (LES) y polimiositis-dermatomiositis¹³.



La enfermedad es muy polimorfa y es difícil establecer unos criterios diagnósticos satisfactorios. En la actualidad se utilizan los de la American Rheumatism Association (A.R.A.)¹⁴: Se considera un criterio mayor, la esclerosis cutánea proximal (con respecto a articulación metacarpo o metatarso falángica) y tres criterios menores: esclerodactilia, úlceras digitales puntiformes y fibrosis pulmonar bibasal detectada mediante radiología. El diagnóstico exige que se cumpla el criterio mayor o dos de los menores. De esta clasificación se excluyen la esclerodermia localizada y los trastornos pseudoesclerodérmicos.

Estos criterios tienen una sensibilidad del 97% y 98% de especificidad. No son útiles por su carácter muy restrictivo en el diagnóstico concreto de un paciente, ni en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Es reconocido que hay pacientes con diagnóstico seguro de ES que no cumplen estos criterios. Su utilidad se refiere sobre todo a la homogeneización de los pacientes para la investigación. En un futuro los criterios de la A.R.A. tendrán que modificarse y añadir datos fisiopatológicos, histológicos y/o inmunológicos, que ayuden a precisar mejor las variantes de la ES^{15,16,17,18}.

El espectro de enfermedades incluido bajo el término ES es muy amplio. El método aceptado por la mayoría de los autores es la clasificación de pacientes de acuerdo con el máximo grado y extensión del engrosamiento de la piel en dos grupos :

1º.- Esclerodermia difusa: daño simétrico y difuso de la piel que afecta el tronco y porción tanto distal como proximal de las extremidades, y tendencia a la aparición relativamente temprana de la afección visceral (esófago, intestino, corazón, pulmón y riñón).

2°.- Esclerodermia limitada: daño relativamente circunscrito de la piel, a menudo limitada a los dedos de la mano y a la cara, con prominencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasias y demora prolongada de la aparición de manifestaciones internas distintivas (incluyendo una grave hipertensión arterial pulmonar y cirrosis biliar). Este complejo llamado CREST no siempre consta de todos los elementos por lo que es más correcto hablar de formas distales de ES, grupo que actualmente es posible definir mediante criterios inmunológicos que apoyan los supuestos clínicos¹⁷.

Dentro de este segundo grupo estaría también incluida la ES sin afección dérmica (*ES sine scleroderma*) y los casos que únicamente presenta síndrome de Raynaud asociado a la presencia de capilares ungueales patológicos o a positividad de los anticuerpos anticentrómero¹⁸.

Además pueden aparecer datos de ES en otras enfermedades como la artritis reumatoide, el LES y la dermatomiositis/polimiositis. Son los llamados síndromes overlap o de superposición.

No se conoce la frecuencia exacta de esta enfermedad. En Estados Unidos, se estima que la incidencia es de 4,5 a 12 pacientes por millón y año^{19,20} y la prevalencia de 126 a 253 pacientes por millón^{13,20}.

Hay un claro predominio del sexo femenino (3/1), aunque entre los 20 y 40 años esta relación aumenta significativamente (8-15/1). La edad de comienzo suele corresponder a la tercera década con un intervalo entre los 20 y los 60 años. No se han observado diferencias significativas entre razas y su distribución es universal^{13,21}.

La supervivencia acumulada es del 60 al 70% y del 40 al 50% a los 5 y 10 años respectivamente^{13,15}. Es menor en pacientes mayores de 50 años y en varones^{13,15}. La afección de riñón, corazón y pulmón también disminuye significativamente la supervivencia¹³.

La evolución de los pacientes muestra dos patrones diferentes: los que presentan afección cutánea generalizada suelen tener una enfermedad más grave y mayor repercusión visceral; los que presentan esclerosis cutánea limitada a dedos o a zonas distales de los dedos tienen una evolución más benigna^{16,22}.

La utilización de las técnicas más avanzadas de diagnóstico para el estudio de la patología pulmonar y digestiva y el gran desarrollo alcanzado por la inmunología proporcionan una ayuda muy valiosa para el diagnóstico (incluso de formas precoces de la enfermedad), el tratamiento y el pronóstico²³⁻²⁶.

C) PATOGENIA.

Como se desglosa a continuación son muchas las hipótesis que han intentado explicar las sucesivas fases que conducen a la presencia de las dos peculiaridades más genuinas de la enfermedad, es decir: la fibrosis y las alteraciones vasculares. Sin embargo, aún hoy, no se sabe con seguridad si ambas ocurren simultáneamente o si una es consecuencia de la otra. La propuesta más generalizada es la que sostiene que el trastorno vascular, más concretamente la lesión y disfunción de la célula endotelial, es el que determina la aparición de fibrosis. El mecanismo implicado en su producción no se conoce pero la participación de un factor agresor circulante (factor citotóxico, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos) es la hipótesis más aceptada. Por otra parte, al igual que en el resto de enfermedades sistémicas, la ES no se aparta de la teoría que

responsabiliza a ciertos factores genéticos, ambientales, tóxicos y/o infecciosos, como los causantes de la alteración inmunológica inicial²⁷⁻⁵⁰.

a) Factores genéticos

El factor genético más llamativo en la ES lo constituye el hecho de que la mayoría de los pacientes son mujeres²⁷. Muchos estudios han investigado la influencia del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la ES; la asociación encontrada es débil, y aparece en relación con subgrupos de la enfermedad, severidad, afectación de ciertos órganos o pronóstico^{25,27}. La inestabilidad cromosómica y factores metabólicos son también características genéticamente determinadas que probablemente participen en la etiología de la ES^{28,29}.

Aunque se ha descrito agregación de la enfermedad, es poco frecuente³⁰. En estudios de HLA, en casos no familiares de ES, se ha comprobado asociación con B8, DR1, DR3 y DR5 en grupos étnicos diferentes³¹. Por otra parte se ha encontrado asociación de fibrosis pulmonar con la combinación DR3/DRw52a²⁵. Se ha descrito una mayor frecuencia de alelos nulos para el locus C4A del CMH en los pacientes con ES³².

Es evidente que ciertos factores químicos, metabólicos u hormonales desencadenan la enfermedad en personas genéticamente susceptibles²⁷. Hay evidencia de una fuerte asociación entre ciertos marcadores genéticos y producción de autoanticuerpos, concretamente, entre C4A Q0 y anticuerpos antinucleares (ANA)³³. Es posible que haya alguna relación entre el CMH y autoanticuerpos en la ES.

b) Factores ambientales

Recientemente se ha implicado una multitud de factores ambientales como posible causa o factor desencadenante de ES y síndromes relacionados. Incluyen varios agentes químicos (cloruro de vinilo y de polivinilo, dicloro y tricloroetileno, resinas con aminometil-ciclohexil-metano), sílice e implantes de silicona, la bleomicina, el aceite de colza desnaturalizado y otros. En unos casos la asociación parece bien documentada, en otros es simplemente casual^{31,34-36,51}. Muchos de estos condicionantes tienen características clínicas y de laboratorio que la distinguen y no son típicas de ES. Tales observaciones son importantes y sugieren que alguna o repetidas exposiciones ambientales pueden desencadenar la enfermedad en sujetos con una determinada predisposición genética. Tal circunstancia activaría uno o más de los procesos fisiopatológicos involucrados: vascular, endocrino-metabólico, inmunológico o activación de fibroblastos para iniciar o perpetuar la enfermedad^{1,2}.

c) Factores inmunológicos

Existen evidencias acerca de alteraciones de la inmunidad celular y humoral en la ES. La mayoría de estas anormalidades reflejan la puesta en marcha de reacciones autoinmunes que determina la aparición de una gran variedad de autoanticuerpos contra constituyentes tisulares y celulares.

Hay defectos en la inmunorregulación que favorecen la actividad excesiva de los linfocitos CD4. La presencia en la circulación de citocinas y la pérdida de receptores para interleucina-2 sugieren la puesta en marcha de reacciones de la inmunidad celular, que generan citocinas y linfocinas capaces de determinar lesiones vasculares y fibróticas que constituyen la marca de la enfermedad³⁷. Los linfocitos T están disminuidos en sangre periférica y aumentados en las zonas

afectadas (piel en fase edematosa). Hay un mayor cociente CD4/CD8, por disminución del número de los linfocitos CD8. Se ha demostrado igualmente que existe sensibilización de los linfocitos T de los pacientes frente a células epiteliales, musculares y fibroblastos. La interleucina-1, factor estimulante de los timocitos y sintetizada por monocitos, es capaz de estimular el crecimiento de los fibroblastos y la producción de colágeno. La estimulación de los monocitos por factores no conocidos desencadenaría tanto la agresión por linfocitos T como el infiltrado fibro-colágeno. Se sabe que la sílice es capaz de incrementar la liberación de interleucina-1 por parte de los monocitos³⁷⁻⁴¹. Se han encontrado niveles elevados de interleucina-2 en sangre de pacientes con ES y han sido directamente correlacionados con progresión de la enfermedad; la estimulación mitógena de linfocitos CD4 de sangre periférica de pacientes con ES produce más interleucina-2, especialmente si también está presente la fibrosis pulmonar⁴². Se han encontrado factores humorales que son lesivos para las células endoteliales: se supone que la lesión del endotelio puede favorecer, por una parte, el edema por hiperpermeabilidad vascular y, por otra, la agregación plaquetaria con ulterior liberación y difusión de factores capaces de estimular fibrosis, trombosis y respuesta inflamatoria. Otras teorías suponen un estado de disregulación del tono vascular como origen de todo el proceso⁴³⁻⁴⁴.

Las alteraciones de la inmunidad humoral están entre las primeras alteraciones serológicas encontradas en los pacientes con ES. La anormalidad serológica más frecuente es la presencia de autoanticuerpos contra antígenos celulares y tisulares³⁷.

Se han observado diferentes patrones de tinción en los sueros individuales, esta diversidad de patrones de inmunofluorescencia indica que hay varios autoantígenos en la ES.

La respuesta humoral autoinmune en la ES está restringida a un número bien definido de antígenos nucleares, nucleolares y citoplásmicos. Estos autoantígenos no parecen tener un papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad, pero tienen un valor diagnóstico y pronóstico importante, ya que presentan una asociación clínica con determinados subgrupos de ES⁴⁵.

Los pacientes con ES producen autoanticuerpos contra antígenos nucleares, nucleolares y mitocondriales. El 95-98% de los pacientes presenta en sangre anticuerpos antinucleares y antinucleolares⁴⁶. En los últimos años se han definido, a nivel molecular, diversos autoantígenos como DNA, RNA, histonas y un gran número de proteínas nucleares no-histonas como los snRNA (*small nuclear RNA*) comprendidos dentro del espectro de "*antígeno nuclear extraíble*" (ENA). La especificidad antiRNP es característica de la enfermedad mixta del tejido conectivo; (está presente, por definición, en el 100% de estos pacientes) y es más rara su detección en otras enfermedades del sistema autoinmune, incluyendo la ES⁴⁷.

El subgrupo de pacientes con ES y síndrome de Sjögren secundario tienen anticuerpos anti-SS-A y SS-B que se asocian con gran frecuencia a esta entidad⁴⁸⁻⁵⁰.

El patrón antinucleólo se observa con gran frecuencia en la ES. Se describen varias especificidades⁴⁸⁻⁵⁰:

- **punteado** (antiRNA polimerasa I), frecuente en la ES de progresión rápida y grave;
- **en racimo** (antifibrilarina o anti-U3 RNP), común en hombres, con telangiectasias, afección de pulmón y corazón y poca afectación articular;

-homogéneo (anti PM-Scl) frecuente en pacientes en que se asocian afectación muscular y renal.

En el 30% de los pacientes con ES se encontró un anticuerpo circulante contra un elemento nuclear denominado Scl-70 (DNA Topoisomerasa I). El 28-75% de pacientes con ES difusa presentan anti-Scl-70, mientras que solo se encuentra en un 18% de las formas limitadas. Clínicamente los pacientes con ES en los que se detecta anti-Scl-70 presentan mayor frecuencia de fibrosis pulmonar intersticial, afección dérmica difusa y enfermedad vascular periférica⁵²⁻⁵³.

El 44-98% de pacientes con formas limitadas (C.R.E.S.T. completo o incompleto) presenta anticuerpos anticentrómero (ACA). Dichos anticuerpos sólo se detectan en menos del 5% de las formas de ES difusa. Los ACA, junto con los anti-Scl-70, son altamente específicos de ES. Los segundos solo se encuentran en el 1% de los pacientes con enfermedades sistémicas distintas de la ES, y los primeros, en el 2% de la población control. Casi todos los individuos con ACA positivo sin evidencia de ES presentan fenómeno de Raynaud; probablemente se trate de casos muy iniciales de ES. La presencia de estos anticuerpos parece asociarse con mayor desarrollo de calcinosis y telangiectasias y menor presentación de enfermedad pulmonar restrictiva⁵³⁻⁵⁶.

Existen otros autoanticuerpos en la ES que aparecen con menor frecuencia. Un 15-25% de pacientes con ES presentan anticuerpos antimitocondriales, la mayoría de ellos son CREST o sufren cirrosis biliar primaria⁵⁷. Otro anticuerpo detectado en la ES es el dirigido contra la láminina (proteína de las membranas basales). Aparece también en algunos pacientes con fenómeno de Raynaud primario; estos pacientes suelen evolucionar hacia una ES. No se

comprueban anticuerpos anti-laminina en los pacientes con Raynaud que evolucionan hacia un LES⁵⁸.

1.2.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES Y EXTRAPULMONARES EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA .-

La ES tiene un inicio generalmente insidioso. El fenómeno de Raynaud es, en la mayoría de pacientes, la forma de presentación más frecuente; en otros casos la enfermedad comienza por alteraciones de la piel de los dedos y dorso de las manos. En ocasiones la pérdida de peso, debilidad, fatigabilidad, rigidez, dolor musculoesquelético generalizado, e incluso algún trastorno visceral, pueden ser los síntomas de inicio llegando a interpretarse como manifestaciones secundarias a un proceso distinto^{2,59}.

A) AFECCION VASCULAR.

Clínicamente, la afección más frecuente es el fenómeno de Raynaud, que está presente prácticamente en todos los casos y que es el síntoma de comienzo en un 70% de los pacientes⁶⁰. Consiste en ataques isquémicos de los dedos inducidos por frío o estrés, con cambios de color de la piel. La severa reducción (>75%) de la luz vascular, resultante de las alteraciones estructurales, puede, por sí sola, ser de suficiente severidad para justificar el fenómeno de Raynaud en la ES. Una respuesta vasoconstrictora normal al frío o un estímulo emocional superpuestos a la obstrucción anatómica, causaría oclusión completa o casi completa de la luz arterial⁶¹. Similares alteraciones histopatológicas están presentes en pequeñas arterias y arteriolas de los órganos

internos afectados y un trastorno vasomotor similar al fenómeno de Raynaud daría lugar a síndromes de importancia clínica tales como la hipertensión pulmonar y la crisis renal en la ES^{62,63}. En el miocárdico, aparece con elevada frecuencia necrosis en bandas de contracción, lesión histológica característica de la isquemia seguida de reperfusión, que podría representar la lesión secundaria a un fenómeno de Raynaud coronario¹⁸. El fenómeno de Raynaud también puede ser primario o aparecer asociado a otros procesos distintos de la ES².

La afección de los capilares de la dermis papilar es visible a nivel del pliegue ungueal por capilaroscopia (el microscopio de luz proporciona un rango de aumento de 12-100). En los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado, los capilares presentan la morfología normal en asas filiformes dispuestas en empalizada, perpendiculares a la lúnula. Ocasionalmente puede verse algún asa capilar dilatada, sobre todo en pacientes con Raynaud de larga evolución⁶⁴. En los pacientes con ES, el patrón de alteraciones capilares puede predecir el tipo de afección (difusa o limitada), antes del desarrollo de fibrosis dérmica. En la ES limitada, las asas capilares aparecen muy dilatadas, con formación de abundantes megacapilares, con zonas aisladas de pérdida de vascularización, disminución del número de capilares y hemorragias. En la ES difusa, los capilares gigantes son escasos y aparece una importante disminución del número de asas capilares, con extensas zonas avasculares y capilares "ramificados". La sensibilidad de la microscopia capilar para el diagnóstico de ES es del 83-97%, mientras que la especificidad no es alta ya que las alteraciones descritas para la ES pueden ser vistas en otras entidades, sobre todo en enfermedades del tejido conectivo, especialmente en la dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de superposición^{64,65}.

La hipótesis vascular en la patogénesis de la ES esta apoyada por una diversidad de observaciones clínicas y de laboratorio. Hay alteraciones estructurales características de la red microvascular y de las pequeñas arterias en los estadios más tempranos de la enfermedad y las manifestaciones clínicas reflejan el aspecto dominante de la alteración vascular en el curso de la misma. Por ejemplo, en la ES, la hipertensión pulmonar y la hipertensión vásculo-renal contribuyen considerablemente a la morbilidad y mortalidad. Por otra parte la isquemia microvascular cardiaca y gastrointestinal aunque son menos prominentes, resultan igualmente importantes en el curso de la enfermedad.

Las alteraciones vasculares pueden ser reconocidas por:

- Inestabilidad vasomotora con interrupción reiterada y fugaz de la perfusión tisular⁶⁶.
- Anormalidades estructurales de los pequeños vasos caracterizadas por proliferación intimal arterial y obliteración del sistema microvascular dejando un estado de isquemia crónica. La media se conserva generalmente intacta y puede haber diversos grados de fibrosis periadventicial⁶¹. A nivel de la microcirculación se observa vacuolización y edema de las células endoteliales con necrosis y desaparición de las mismas, reduplicación de la membrana basal e infiltración perivascular por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos⁴⁴.
- Anormalidades intravasculares manifestadas por incremento de la actividad plaquetaria, disminución de la deformabilidad de los eritrocitos y aumento de la formación de trombos, citados en la patogenia⁴⁴.

B) AFECCION CUTANEA.

El engrosamiento de la piel comienza en casi todos los casos por los dedos de las manos. En la ES limitada, la lesión cutánea se extiende muy lentamente, durante años, a antebrazos, cara y cuello. En la ES difusa dicha lesión progresa rápidamente, durante meses, desde las manos y los pies a los antebrazos, piernas, brazos, muslos y tronco. La induración cutánea a veces se restringen solo a manos y cara y es relativamente ligera. La expresividad clínica de la afección cutánea pasa por tres fases: edematosa, esclerótica y atrófica. En la fase edematosa la piel está tensa y pueden aparecer cambios de coloración. En la fase esclerótica la piel aparece dura, rígida, fina y brillante, adherida a estructuras profundas. Los pliegues cutáneos desaparecen y la piel no se deja pellizcar. La afección de los dedos de las manos (esclerodactilia) limitan la movilidad articular y aparecen contracturas en flexión, los dedos se afilan y pueden aparecer úlceras isquémicas en zonas acras o sobre prominencias óseas que dejan cicatrices puntiformes (en "mordedura de rata") . En la cara es característica la inexpresividad y la aparición de surcos labiales peribucales y la disminución de abertura bucal (microstomía). Los anejos cutáneos desaparecen. Por último en la fase atrófica disminuye el engrosamiento de la dermis , vuelven a aparecer pliegues cutáneos y la epidermis y anejos están atróficos⁵⁹.

Pueden aparecer trastornos pigmentarios: hiper-hipopigmentación generalizada o focalizada o hiperpigmentación perifolicular sobre un fondo despigmentado semejante al vitíligo (patrón en sal y pimienta)⁶⁷. Las telangiectasias en dedos, palmas de las manos, labios, cara, lengua y lecho ungueal, son más llamativas en el síndrome de CREST. También se describen úlceras vasculíticas y livedo reticularis. Son características las calcificaciones subcutáneas, especialmente en zona distal de los dedos, áreas de extensión del antebrazo, olécranon y región prepatelar⁶⁸.

Histopatologicamente en la dermis existe un excesivo acúmulo de los componentes de la matriz extracelular sobre todo de colágeno, glucosaminoglicanos y fibronectina, junto a una hialinización y obliteración de los pequeños vasos. Al microscopio electrónico se observa que las fibrillas de colágeno son similares a las encontradas en la piel embrionaria, pero no a las de un adulto normal. Junto a ello existe, en el 50% de los pacientes, un infiltrado dérmico en el que predomina los linfocitos T activados. Se ha demostrado una correlación significativa entre el grado de este infiltrado y la progresión del engrosamiento cutáneo. A medida que aumenta la fibrosis este infiltrado disminuye y son los fibroblastos y las células mesenquimales indiferenciadas las que configuran el tipo celular predominante^{2,68,69}.

C) AFECCION MUSCULOESQUELETICA.

La rigidez de los dedos y las artrálgias son las quejas más frecuentes que expresan los pacientes. En un 30% de ellos son los síntomas iniciales. Pueden aparecer roces palpables a nivel de carpos, tobillos y codos, por afectación inflamatoria y tendinosa de las vainas y/o tendones periarticulares, así como compresión nerviosa (síndrome del túnel carpiano). La inflamación articular es rara pero a veces es severa y simula una artritis reumatoide, con sinovitis inflamatoria poliarticular. Las formas erosivas y deformantes son aún menos frecuentes.

En cuanto a la radiología, lo más destacable es la osteopenia articular, el pinzamiento de la interlínea articular y las erosiones óseas confinadas a las falanges distales de los dedos de las manos (más frecuentes en pacientes con síndrome de CREST). La calcinosis subcutánea aparece sobre todo en ES limitada, se localiza preferentemente en dedos de las manos, zona olecraneana y bursa prepatelar. También se ha observado osteolisis de las porciones distales de cúbito y radio, costillas y ángulo del maxilar inferior.

Histológicamente, en la sinovial hay edema, infiltración linfoplasmocitaria y depósito de fibrina, sobre todo en las articulaciones con fricciones, con posterior fibrosis de la misma^{2,59,70,71}.

La afección muscular más frecuente es la debilidad proximal, sobre todo secundaria al desuso. Hay casos descritos de miositis. En general las enzimas musculares son normales, aunque a veces están discretamente elevadas. La electromiografía pone de manifiesto frecuentemente signos de atrofia. La biopsia muscular muestra, por lo general, depósitos de colágeno e infiltrados de linfocitos en el intersticio; en las miofibrillas existe atrofia, pérdida de estriaciones, degeneración y necrosis. Son raros los infiltrados inflamatorios tales como los que se observan en la polimiositis⁶⁸.

D) AFECCION DIGESTIVA.

La afección del tracto gastrointestinal es la tercera manifestación, en orden de frecuencia de la ES, sólo precedida por la afectación cutánea y el fenómeno de Raynaud. La dismotilidad esofágica está presente en el 80% de los pacientes. Puede detectarse incluso antes de la aparición de esclerosis cutánea en un 10% de los casos, aunque casi la mitad de los pacientes están asintomáticos. La afección más precoz es la insuficiencia del esfínter esofágico inferior con clínica de disfagia a sólidos mal masticados, pirosis, regurgitación y, a veces, dolor retroesternal intenso. La disfagia puede agravarse o ser consecuencia de la hiposecreción salival (síndrome seco) que presenta más de un tercio de los pacientes. Puede complicarse con esofagitis erosiva secundaria y, más raramente, con metaplasia de Barret y estenosis esofágica. El esofagograma puede poner de manifiesto disminución de la peristalsis, dilatación o retención prolongada del bario en la porción inferior y hernia hiatal. La manometría esofágica puede detectar precozmente la disminución o ausencia de ondas peristálticas y descenso o ausencia de presión del esfínter

esofágico inferior. Histologicamente, el esófago muestra, sobre todo en los dos tercios inferiores, atrofia de fibras musculares lisas y fibrosis de las capas muscular, submucosa y lámina propia, con adelgazamiento y erosiones de la mucosa^{72,73}. La afección de estómago es muy infrecuente y se manifiesta como atonía y retraso del vaciado.

En el 50% de los pacientes hay afección del intestino delgado con poca traducción clínica. Puede aparecer a veces dolor abdominal, cuadros pseudo-obstructivos y malabsorción intestinal. Radiológicamente puede haber dilatación de asas, floculación y espiculación. De forma esporádica existen complicaciones como infarto, hemorragia, ulceración, perforación y neumatosis cistoidea. Histologicamente las alteraciones son similares a las esofágicas. Las regiones más afectadas son la segunda y tercera porción duodenal y el yeyuno^{68,72,74}.

La afección del colon es muy frecuente pero con poca expresión clínica. En la radiología se aprecian los característicos pseudodivertículos de boca ancha localizados en el borde antimesentérico, hipomotilidad, dilatación y pérdida de haustras⁷⁵.

La hepatopatía es rara en la forma difusa, pero en la variante CREST es conocida su asociación con cirrosis biliar primaria⁷⁶.

E) AFECCION CARDIACA.

Con frecuencia, y de forma subclínica, las pequeñas arterias miocárdicas se afectan produciendo disfunción y fibrosis miocárdica. En estudios necrópsicos de ES, un 80% de los pacientes presentan fibrosis miocárdica difusa de distribución irregular, propia de necrosis en bandas de contracción, secundarias a fenómenos de isquemia/reperfusión. Sugieren la existencia

en su patogenia de un vasospasmo coronario intermitente, (fenómeno de Raynaud miocárdico), sobreañadido a las alteraciones estructurales de los pequeños vasos. Estos vasos coronarios presentan engrosamiento de la íntima junto a infiltrado focal de células redondas. Los grandes troncos coronarios están generalmente indemnes. La afección cardíaca es clínicamente más evidente cuando existe afección pulmonar, pericárdica o renal ⁷⁷. La afección miocárdica difusa parece ser la causa más frecuente de las alteraciones del sistema de conducción más que la fibrosis del propio sistema. Debe realizarse monitorización con Holter en pacientes con sospecha de afección cardíaca para diagnóstico de arritmias y prevención de muerte súbita, no rara en pacientes afectados ⁷⁸.

La pericarditis, ecográficamente está presente casi en la mitad de los pacientes, aunque clínicamente es rara, presentándose como edemas persistentes en zonas declives. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia renal ⁷¹.

F) AFECCION RENAL.

La aparición de nefropatía en el curso de la enfermedad lleva asociado un mal pronóstico. La manifestación típica es la "crisis renal esclerodérmica" definida por comienzo súbito de hipertensión maligna acelerada, insuficiencia renal rápidamente progresiva, hiperreninemia y hemólisis microangiopática. Este acontecimiento es muy raro (nosotros lo hemos documentado clínica e histológicamente, tan sólo en un caso entre una serie de 85) puede presentarse en cualquier momento evolutivo aunque es más frecuente en pacientes con ES difusa grave y con rápida progresión de las manifestaciones cutáneas. La afección renal, cuando aparece, lo hace habitualmente dentro de los tres primeros años de evolución de la enfermedad contribuyendo a acortar la supervivencia de estos pacientes. Las crisis renales son más frecuentes en épocas frías,

en relación con un fenómeno de Raynaud a nivel renal. También se han visto relacionadas con pérdida rápida de volumen y quizás con terapia esteroidea o con ciclosporina. Antes del advenimiento de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina la enfermedad renal esclerodérmica estaba asociada con una alta mortalidad. La histología muestra la típica lesión vascular, con proliferación de la intima y necrosis fibrinoide de la media secundaria. Las arterias que se afectan con más frecuencia son las arcuatas y las interlobares^{59,71,79}.

G) OTRAS LOCALIZACIONES.

Las manifestaciones neurológicas son menos frecuentes: se ha descrito, no obstante, neuropatía periférica, neuralgia del trigémino, síndrome del túnel carpiano, meralgia parestésica, parálisis facial, infartos cerebrales (arteritis cerebral), degeneración cordonal por déficit de vitamina B12 debida a malabsorción y disfunción autonómica^{2,59,80}. Nuestro grupo ha observado una asociación relativamente frecuente de neuropatía sensitiva del V par en pacientes con ES o con conectivopatías de superposición que incluían rasgos esclerodérmicos⁸¹.

El síndrome de Sjögren se presenta con gran frecuencia (alrededor del 40 % del total de nuestros pacientes). Se ha descrito asociación con enfermedades tiroideas autoinmunes⁸² y puede coexistir insuficiencia pancreática^{2,59}.

La retinopatía puede darse, secundariamente a hipertensión en pacientes con afección renal. También están descritas zonas isquémicas en el lecho coroideo, coriorretinitis e iridociclitis⁵⁹.

1.3.-AFECCION PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA.

Los pulmones se afectan con frecuencia en la ES. Dicha afección ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las afecciones viscerales después de la esofágica y continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad. En la década de los setenta la reducción de la supervivencia en la ES se debía a afección renal, cardíaca y pulmonar⁸³. Desde 1980 la terapia con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina ha mejorado el porcentaje de supervivencia de las crisis renales esclerodérmicas⁷⁹. Esto, junto con la relativa frecuencia de la afección pulmonar, hace que esta última sea la principal causa de muerte en la actualidad.

Las principales manifestaciones pulmonares en la ES son la fibrosis intersticial y la hipertensión pulmonar. Ambas afectan a un importante porcentaje de estos pacientes. Otras manifestaciones pulmonares menos frecuentes son: derrame o fibrosis pleural, neumotórax espontáneo por rotura de espacios quísticos subpleurales, neumonía por aspiración, neumoconiosis asociada, neoplasias y alteraciones inducidas por drogas. La afección pleural ocurre a menudo en asociación con complicaciones renales o cardíacas, pero generalmente carece de significación clínica²³.

La patogénesis de las complicaciones pulmonares principales en la ES no está suficientemente aclarada. La fibrosis pulmonar asociada con ES se caracteriza por incremento del componente fibroso en la matriz pulmonar y activación de células intersticiales. Los fibroblastos activados en el intersticio y en el espacio aéreo sintetizan y depositan una cantidad excesiva de matriz macromolecular constituida por colágeno, proteoglicanos y fibronectina. El engrosamiento

de la pared alveolar y la alteración estructural de los espacios aéreos deterioran el intercambio gaseoso.

Los mecanismos que conducen a la hipertensión pulmonar en la ES están también poco claros. Uno de ellos sería la obliteración del lecho capilar secundario a fibrosis intersticial. En otros pacientes cabe la posibilidad que el vasoespasmo prolongado y severo (fenómeno de Raynaud pulmonar) determine el desarrollo de lesiones estructurales fijas del lecho pulmonar que culminarían en hipertensión pulmonar.

La fibrosis pulmonar ocurre en aproximadamente el 80% de los pacientes con ES y la hipertensión pulmonar en aproximadamente el 50%⁸⁴. En un estudio reciente sobre ES difusa con participación pulmonar, sin afección concomitante cardíaca ni renal, se ha encontrado una supervivencia media de 78 meses, con una mortalidad a los 8 años de un 50%⁸³. La afección pulmonar es por tanto un importante factor pronóstico en la ES por lo que es muy importante el diagnóstico precoz de la misma.

A) ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.

La manifestación pulmonar más frecuente en la ES es la fibrosis intersticial. La prevalencia depende de la sensibilidad de los métodos de detección. Una revisión de 195 casos de ES encuentra que la prevalencia de síntomas respiratorios es del 54%, la de anomalías radiológicas del 53% y la de anomalías funcionales pulmonares del 92%⁸⁵. En un estudio postmortem se encontró fibrosis intersticial en el 74% de los pacientes con ES⁸⁶.

a) Características clínicas

El síntoma más frecuente es la disnea de esfuerzo, que puede progresar a disnea de reposo en casos severos²³. No existe una clara correlación entre el grado de disnea y los cambios intersticiales en la radiografía de torax. Sin embargo la existencia de disnea severa en ausencia de fibrosis radiológica, alertaría acerca de la posible presencia de enfermedad vascular pulmonar. Ocasionalmente (menos del 1%) la disnea o la fibrosis intersticial puede ser la forma de presentación de la ES, precediendo u ocurriendo en ausencia de afección cutánea (esclerosis sistémica sine esclerodermia)^{1,87,88,89}.

La tos es un síntoma frecuente y, generalmente, no es productiva. En caso contrario hay que sospechar sobreinfección (bronquitis, bronquiectasias, o neumonía por aspiración). La hemoptisis es rara y cuando se presenta hay que excluir asociación neoplásica. El dolor torácico es poco frecuente y, generalmente, se debe afección pleural o pericárdica^{23,78,90,91}.

En la exploración física destaca la presencia, en el 50% de los casos, de crepitantes secos tipo "velcro", en las bases pulmonares, que pueden ir extendiéndose a lo largo del tiempo hacia regiones apicales^{88,92}. El roce pleural solo se detecta en el 13% de los pacientes. Es raro que se observen uñas en "vidrio de reloj", quizás debido a la habitual aparición precoz de esclerodactilia. Cuando la fibrosis pulmonar está muy evolucionada se desarrollan manifestaciones de *cor pulmonale*, tales como desdoblamiento fijo del segundo tono, sobrecarga ventricular derecha, soplo de regurgitación pulmonar o insuficiencia tricuspídea, edemas maleolares y cianosis^{2,59,78,90}.

b) Histopatología

El hallazgo más frecuente en autopsias, en el pulmón, es la fibrosis intersticial bibasal, que se detecta en más del 74% de los pacientes^{93,94}. En el examen macroscópico los pulmones aparecen rígidos y cubiertos de quistes de 1-2 centímetros, llenos de aire^{10,11,86}. Inicialmente suelen observarse quistes subpleurales en los dos tercios inferiores del pulmón; en pacientes más evolucionados se observa fibrosis difusa y pérdida de unidad funcional pulmonar. Las vías aéreas grandes y pequeñas pueden desarrollar cambios consistentes en bronquioloctasias y bronquiectasias, incluyendo distorsión de dichas vías, sustitución de los músculos bronquiales por tejido fibroso, transformación de las células de revestimiento epitelial de columnar a cuboide y obliteración de la arquitectura submucosa normal. La pleura parietal puede estar engrosada y sembrada de adherencias. En el 80% de las autopsias se descubren efusiones pleurales, con mucha mayor frecuencia de lo sospechado por radiografía de torax^{86,92}.

Microscópicamente pueden detectarse, ya en estadios precoces, áreas afectadas dispersas entre tejido pulmonar aparentemente normal. Estas lesiones incluyen congestión capilar, hiper celularidad de paredes alveolares, incremento de tejido fibroso en el septo alveolar, edema intersticial y fibrosis⁹². El intersticio puede tener un número incrementado de células mononucleares y neutrófilos y, también en estadios iniciales, hay un número aumentado de fibroblastos^{92,95,96}. A medida que progresa la proliferación de tejido conectivo, se desarrolla hialinización y fibrosis de la pared alveolar⁹⁷. Los capilares están obliterados y los grandes vasos pueden también estar interesados, aunque con menos frecuencia, presentando afección de los *vasa vasorum*⁹⁸. Las arteriolas muestran proliferación concéntrica de la íntima, hipertrofia de la media y degeneración mixomatosa^{86,88,92,98,99}. Se produce fibrosis perivascular. Estos cambios vasculares están asociados con frecuencia con desarrollo de hipertensión pulmonar y son más severos en pacientes con ES

limitada y con escasa o nula participación intersticial. Los que presentan síndrome de CREST pueden presentar con mayor frecuencia enfermedad vascular pulmonar severa con poca o ninguna fibrosis intersticial^{99,100,101}. La combinación de obliteración vascular y fibrosis alveolar contribuye a disminuir la capacidad de difusión observada frecuentemente en la clínica⁹⁸. El análisis histológico no pone en evidencia necrosis fibrinoide o arteritis; es la proliferación endotelial y el proceso fibrótico, más que la secuencia degenerativa o inflamatoria, lo que produce el estadio final en "panal de abeja"^{88,99}.

c) Patogénesis

La patogénesis de la enfermedad pulmonar en la ES es poco conocida pero hay datos que sugieren mecanismos comunes con los que dan lugar a fibrosis pulmonar idiopática. En la ES los fibroblastos de piel y pulmón producen más cantidad de colágeno que en condiciones normales^{102,103}. El número de fibroblastos está aumentado en las muestras de biopsias de las citadas localizaciones. Además tienen el retículo endoplásmico dilatado con abundante procolágeno intracelular, con un mayor potencial proliferativo que los fibroblastos obtenidos de pulmones normales. Estos cambios ocurren ya en las lesiones iniciales tanto en la fibrosis pulmonar idiopática como en la ES^{40,95,104}.

La presencia de fibroblastos con capacidad proliferativa aumentada en el pulmón de pacientes con ES puede ser el resultado de un desbalance entre la señal estimuladora e inhibidora para la proliferación fibroblástica dentro del medio pulmonar²³. Los macrófagos alveolares son capaces de liberar una gran variedad de citocinas inhibitoras y estimuladoras. La fibronectina puede actuar como un factor quimiotáctico para mononucleares y células mesenquimales así como factor de crecimiento de fibroblastos. Los macrófagos alveolares obtenidos mediante lavado

broncoalveolar, tanto de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática como de pacientes con ES, liberan significativamente mayor cantidad de fibronectina que los controles normales¹⁰⁵. Sin embargo, los pacientes con ES y alveolitis producen significativamente mayor cantidad de fibronectina que pacientes con ES sin alveolitis¹⁰⁶. La presencia de macrófagos alveolares conteniendo altos niveles de mRNA de fibronectina apoya el concepto que afirma que los macrófagos alveolares juegan un papel central en la patogénesis de la afección pulmonar en la ES a través de la liberación de estos y otros factores capaces de estimular la replicación de fibroblastos. El estado de activación macrofágica puede ser valorado por la presencia de fibronectina y de actividad quimiotáctica neutrófila¹⁰⁷. La alveolitis se acompaña de fibrosis en la ES. En las lesiones tempranas del tejido pulmonar de pacientes con ES el número de fibroblastos está incrementado, ello expresa una característica de diferenciación de la célula del músculo liso¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. En el fluido del lavado broncoalveolar de pacientes con ES pueden ser cultivadas células con fenotipo miofibroblástico; esto no ocurre en individuos normales¹¹⁰. Se han observado células similares en el espacio aéreo de pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica¹¹¹. Se ha comprobado una respuesta proliferativa incrementada de los fibroblastos del pulmón de estos pacientes frente a muchos factores: factores transformadores del crecimiento celular (TGF- β) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), lo que sugiere un papel importante de las citocinas en la patogénesis de la fibrosis pulmonar en la ES. Los macrófagos alveolares activados son una fuente de tales citocinas fibrogénicas¹¹².

Se han detectado anticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo I y tipo IV e inmunocomplejos circulantes en el suero de pacientes con ES y su presencia se ha correlacionado con fibrosis intersticial; estos anticuerpos pueden jugar un papel activador de macrófagos alveolares¹¹³⁻¹¹⁴. La presencia de niveles relativamente altos de inmunoglobulina G e inmunocom-

plejos, en el fluido del lavado broncoalveolar de pacientes con ES, apoya este concepto^{88,89,91,93,94,97-116}. La citada activación de macrófagos alveolares junto a factores estimuladores de la liberación de fibroblastos puede también liberar factores quimiotácticos de neutrófilos que lesionen el parénquima pulmonar por la acción de colagenasa y radicales de oxígeno^{96,107,117}.

B) HIPERTENSIÓN PULMONAR.

La hipertensión pulmonar ocupa el segundo lugar en importancia dentro de las manifestaciones pulmonares en la ES y es responsable de una significativa morbilidad y mortalidad. Puede presentarse de forma primaria o secundaria a afección cardíaca o a enfermedad intersticial pulmonar en el 35-80% de los pacientes con ES (dependiendo de los métodos de detección usados)^{46,101,118}. La hipertensión pulmonar se define por presión arterial pulmonar media por encima de 20 mmHg, en condiciones de reposo, y de 30 mmHg en el ejercicio¹¹⁹. La hipertensión pulmonar aislada se detecta generalmente en pacientes con ES limitada⁴⁶ y la hipertensión secundaria en pacientes con fibrosis pulmonar intersticial^{101,118}. No se ha encontrado correlación entre la hipertensión pulmonar y edad, sexo o duración de la enfermedad¹³.

a) Características clínicas

El síntoma más común de los pacientes con hipertensión pulmonar es la disnea de esfuerzo, tanto en la primaria como en la secundaria. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes pueden ser asintomáticos^{118,120-122}. Casi todos tienen fenómeno de Raynaud. En un estudio realizado en pacientes con ES limitada e hipertensión pulmonar primaria se encontró que el 100% presentaba fenómeno de Raynaud como síntoma de comienzo¹²¹. Los signos clínicos incluyen un refuerzo del componente pulmonar del segundo tono cardíaco y crepitantes bibasales

en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar¹²². La anomalía funcional más común es la disminución de la capacidad de difusión (DLCO)^{118,121}. La existencia aislada, en pacientes con ES limitada, de una disminución de la DLCO inferior al 55% del valor teórico está asociada con el desarrollo de hipertensión pulmonar primaria¹²³. La hipertensión pulmonar es clínicamente detectable en el 9% de pacientes con ES limitada¹²¹. Sin embargo los estudios anatomopatológicos (autopsias o biopsias) revelaron su presencia en el 65% de tales pacientes¹¹⁸.

El estudio de autoanticuerpos también se ha utilizado para intentar delimitar precozmente el grupo de pacientes de mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar. Varios estudios han comprobado la estrecha asociación entre ES limitada y anticuerpos anticentrómero (ACA): más del 95% de pacientes ACA-positivos tenían ES limitada^{46,124}. Sin embargo en solo el 43% de los pacientes con ES limitada que presentan hipertensión pulmonar primaria se detectan ACA¹²⁴. La detección de estos anticuerpos no es totalmente predictiva de la presencia de hipertensión pulmonar. Los pacientes con ES limitada tienen una menor probabilidad de desarrollar enfermedad intersticial pulmonar^{40,122}. La existencia de hipertensión pulmonar aislada conlleva un mal pronóstico, con una supervivencia a los dos años del 40%¹²¹.

b) Histopatología

En estudios de autopsias los cambios histológicos encontrados en la vascularización pulmonar son predominantemente fibrosis de la íntima e hiperplasia del músculo liso^{101,118,121}. Las alteraciones son más marcadas en arterias de pequeño y mediano tamaño y ocasionalmente afecta a las de gran tamaño; las venas pulmonares y arterias bronquiales por lo general no están afectadas¹²¹. Los cambios vasculares anteriormente citados no están limitados a regiones de fibrosis parenquimatosa. La presencia de enfermedad intersticial pulmonar está asociada con

proliferación de la íntima. A medida que progresa la enfermedad parenquimatosa, se desarrolla fibrosis de la íntima así como obliteración de la luz vascular^{118,121,125}.

La hipertensión pulmonar generalmente ocurre de forma secundaria a enfermedad intersticial pulmonar que comprime y oblitera los pequeños vasos pulmonares, pero puede ocurrir en ausencia de fibrosis intersticial¹²⁰.

La presencia de hipertensión pulmonar en ausencia de fibrosis intersticial es especialmente frecuente en pacientes con la variante CREST de ES (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). Esta entidad se caracteriza por fenómeno de Raynaud de larga evolución (media de 13,6 años, rango de 2-34), poca o ninguna afectación de la piel y telangiectasias¹²¹. Como hemos mencionado previamente, la presencia de anticuerpos anticentrómero puede ser un marcador para pacientes con riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar en ausencia de fibrosis pulmonar¹²⁴. La proliferación de la íntima y cambios mixomatosos de la arteria pulmonar se asemejan a las detectadas en las arterias digitales de pacientes con fenómeno de Raynaud severo y en las arterias interlobulares de pacientes con crisis renales esclerodérmicas¹⁰¹. Generalmente la hipertensión pulmonar en el síndrome de CREST ocurre después de diez años o más de evolución de ES relativamente benigna, pudiendo progresar rápidamente a fracaso respiratorio, cor pulmonale y muerte²³.

c) Patogénesis

El vasospasmo pulmonar puede ser importante en la patogénesis de la hipertensión pulmonar aislada y en la disminución de la DLCO¹²³. El fenómeno de Raynaud ocurre en aproximadamente el 90% de pacientes con ES y prácticamente en todos los casos de ES con



hipertensión pulmonar; se ha observado variabilidad estacional de la DLCO en estos pacientes¹²⁶. El cambio de tiempo cálido a frío se ha asociado con una disminución de la DLCO sin cambios asociados en los volúmenes pulmonares. Además, mientras la exposición al frío incrementa la DLCO en sujetos con enfermedad de Raynaud (pacientes con fenómeno de Raynaud primario, sin enfermedad del tejido conectivo), en pacientes con ES no ocurre ningún cambio de la DLCO¹²⁷. La falta de incremento de la DLCO y su disminución durante las estaciones más frías sugieren una incapacidad del lecho vascular pulmonar para restablecer de forma válida los vasos sanguíneos e incrementar el volumen sanguíneo pulmonar, esto puede ser debido en parte a un "*fenómeno de Raynaud pulmonar*". Existe evidencia de vasospasmo en otros órganos, en pacientes con ES^{128,129}. Se han comunicado experimentos que prestan soporte a la existencia de fenómeno de Raynaud pulmonar, precipitado con la infusión de suero salino con hielo, estudiado mediante monitorización hemodinámica¹¹⁹.

Entre las causas de hipertensión pulmonar secundaria en la ES destacan la enfermedad cardíaca y la enfermedad intersticial pulmonar. La hipertensión pulmonar debida a fibrosis pulmonar puede ocurrir tanto en pacientes con ES difusa como en ES limitada¹²¹. La enfermedad intersticial pulmonar causa compresión y obliteración de pequeños vasos pulmonares con disminución del volumen sanguíneo pulmonar secundario. Existe una relación lineal entre el volumen sanguíneo pulmonar y la capacidad vital. La disminución de la capacidad vital y del volumen sanguíneo vascular pulmonar dan como resultado un aumento de la resistencia pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria. Una capacidad vital del 50-80% está asociada con presión arterial pulmonar normal en reposo y elevada durante el ejercicio. Una reducción más marcada (capacidad vital menor del 50%) se asocia con incremento de la presión arterial pulmonar en

reposo. Esto supone un marcado deterioro pulmonar en pacientes con ES que presenten ambos compromisos pulmonares (vascular y parenquimatoso)¹²⁵.

Mediante estudios de función miocárdica con perfusión de talio se demuestran defectos de la perfusión en pacientes con ES limitada en comparación con pacientes con ES difusa y también disfunción ventricular predominantemente derecha. La función ventricular derecha disminuida se asocia con disminución aislada de la DLCO¹³⁰. Estos datos sugieren enfermedad vascular pulmonar. La ecocardiografía es un método efectivo para la detección de hipertensión pulmonar moderada o severa, pero no es sensible para la detección de alteraciones precoces¹³¹. Con cateterismo cardíaco se comprueba que el incremento de la resistencia vascular pulmonar está asociada con disminución de la DLCO y que la hipertensión pulmonar está en relación con reducción del volumen sanguíneo del lecho vascular pulmonar^{101,122}.

Las técnicas no invasivas no son sensibles para el diagnóstico precoz de hipertensión pulmonar. La combinación de disminución de la DLCO, radiografía de torax anormal y ecocardiografía anormal identifica correctamente el 75% de pacientes con hipertensión pulmonar definida¹³². El cateterismo cardíaco puede ser el único medio para la detección de hipertensión pulmonar ligera²³.

C) OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES.

Los pacientes con ES tienen disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y dismotilidad esofágica. Estas alteraciones pueden predisponer a la aspiración de contenido gástrico y provocar neumonía por aspiración con exacerbación de la enfermedad pulmonar de base. Pacientes con miositis sobreañadida pueden tener un mayor riesgo de aspiración,



particularmente si está afectada la musculatura faríngea. La neumonía por aspiración se sospecharía en presencia de tos productiva o neumonía^{91,92,133}. La disfunción diafragmática es rara¹³⁴.

La neumoconiosis, particularmente la que se debe a exposición a sílice, se ha asociado con el desarrollo de ES^{92,135,136}. La enfermedad pulmonar en tales casos puede presentarse con clínica de disnea, tos, dolor pleural, signos radiológicos evidentes de silicosis y fibrosis pulmonar con disminución de la difusión de monóxido de carbono y de la capacidad vital^{135,136}. En estudios de autopsias han demostrado fibrosis de alveolos, intersticio y vasos, similar al observado en otros pacientes con ES¹³⁶. La incidencia y prevalencia de ES en mineros de carbón excede a las de la población general. La prevalencia de ES en altas hospitalarias de mineros es de 17 por 100.000 (6 por 100.000 en no mineros)^{135,136}.

El riesgo de cancer de pulmón es mayor en la ES, tanto para el carcinoma de células alveolares como para el adenocarcinoma, cancer de células escamosas y cáncer de células pequeñas. Esta asociación ocurre en el 3-21% de los pacientes. En un estudio realizado en 680 pacientes con ES, el 62% de los pacientes con cancer de pulmón tenía evidencias de fibrosis parenquimatosa mientras que, en los que no tenían cancer de pulmón, la frecuencia de fibrosis pulmonar era del 28%. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad intersticial pulmonar incrementa el riesgo de malignidad. El desarrollo de cancer de pulmón puede preceder, ocurrir simultáneamente o aparecer tras larga evolución en individuos con ES^{92,94,137,138}.

La hemoptisis, como manifestación de ES, es rara. Está descrito que el uso de la D-penicilamina, una droga frecuentemente usada en el tratamiento de la ES, puede producir, como efecto secundario, bronquiolitis obliterante y síndrome de Goodpasture^{134,139,140}.

El derrame y la fibrosis pleural se encuentran más frecuentemente en autopsias que clínicamente. La evidencia clínica de derrame pleural ocurre generalmente cuando es secundario a afección cardíaca o hipertensión renovascular. Puede producirse neumotorax espontáneo debido a la ruptura de quistes aéreos subpleurales (neumatoceles). También pueden observarse, a veces, calcificaciones en parénquima pulmonar^{78,90}, especialmente en ES secundaria a exposición laboral a sílice⁵¹.

1.4.- DIAGNOSTICO.-

A) DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EVALUACIÓN GENERAL DEL PACIENTE CON E.S.

Junto a los interrogantes etiopatogénicos planteados, ciertos aspectos, de algo tan tangible como es el cuadro clínico continúan aún siendo oscuros. En efecto, no hay explicación para la especial distribución de la afección cutánea y de los órganos internos ni tampoco para su desigual compromiso. Sigue sin saberse por qué las manifestaciones cutáneas tienen su comienzo, en general, en los dedos y, por último, tampoco se conoce la causa de la notable variabilidad en la extensión de la fibrosis. Sin duda, las respuestas a estas preguntas ayudarían, al menos, a poder establecer una correcta clasificación de cada una de las diversas formas clínicas que estos

pacientes pueden presentar. La diferenciación y precisa definición de cada una de las variantes de la enfermedad continúa siendo motivo de discusión¹⁴¹. Una aproximación a este problema, de interés indudable, la encontramos en la publicación por parte de la A.R.A. de los criterios de clasificación¹⁴. A pesar de que continúan siendo reconocidos y utilizados como un método de estandarización adecuado, resultan ciertamente restrictivos y delimitan un grupo de enfermos parcialmente representativos del espectro completo que comprende la ES¹⁴¹. Parece pues conveniente que, en el futuro, se modifiquen los criterios de la A.R.A., al igual que los modelos surgidos en estos últimos años para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico, y añadir datos fisiopatológicos, histológicos y/o inmunológicos, que ayuden a precisar mejor las variantes de la ES^{18,142}.

El examen de la piel realizado por un experto es de una gran sensibilidad. La comprobación de engrosamiento dérmico supone el diagnóstico en más del 90% de los pacientes. El examen cuidadoso del grado y la extensión de la afección dérmica ("*total skin score*") es una buena técnica para detectar a aquellos pacientes con riesgo de presentar afección visceral severa. La afección del tronco es específica de la ES difusa, que presenta una elevada incidencia de afección visceral en los primeros cinco años. La línea divisoria entre ES limitada y ES difusa, cuando la piel del tronco es normal, no está todavía bien delimitada aunque la mayoría de los autores opinan que un engrosamiento dérmico proximal a los codos, rodillas o clavículas es diagnóstico de ES difusa¹⁸.

La incidencia de fenómeno de Raynaud en la población general es mucho mayor que la incidencia de ES. Un 95% de pacientes con ES presenta fenómeno de Raynaud⁶⁰. Mediante la capilaroscopia del lecho ungueal y el estudio serológico, utilizando células HEp-2 como sustrato,

procedimientos sencillos, no invasivos, se puede detectar prácticamente a todos aquellos individuos con síndrome de Raynaud que posteriormente desarrollaran ES. Los patrones de capilaroscopia que predicen ES son, entre otros, la presencia de múltiples asas capilares dilatadas, o la existencia de zonas avasculares, con destrucción capilar^{64,65}. Los patrones serológicos que predicen ES en estos pacientes son los anticuerpos anticentrómero y los anticuerpos anti Scl-70^{52,54}.

Ya hemos citado que la historia natural de la ES es variable. La supervivencia acumulada es del 40-50% a los 10 años. Por el contrario existen otros pacientes, en un tanto por ciento reducido, con un curso rápidamente progresivo que les conduce a una grave insuficiencia orgánica o a la muerte, en un relativo corto espacio de tiempo después del comienzo de la enfermedad. Por tanto, es oportuno establecer, en etapas iniciales, algún tipo de valoración con capacidad para discriminar aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar una o varias de las alteraciones que marcarán el pronóstico: afección cardíaca, renal y/o pulmonar¹⁴¹.

La evaluación inicial del paciente con ES debe incluir, además de una exploración clínica detallada con "*total skin score*" y capilaroscopia periungueal, electrocardiograma con tira de ritmo, esofagograma, aclaramiento de creatinina, proteinuria en 24 horas, estudio de autoanticuerpos, radiografía de torax y de masnos y pruebas funcionales respiratorias.

B)EVALUACIÓN PULMONAR DEL PACIENTE CON ES.

Como ya se ha referido, el síntoma más frecuente en pacientes con afección pulmonar, tanto intersticial como vascular, es la disnea^{88,91}. Los tests de función pulmonar son más sensibles

para detectar cambios iniciales de esta patología que puede pasar desapercibida mediante la radiología¹⁴³⁻¹⁴⁴.

a) Tests de función pulmonar

Las alteraciones de la función pulmonar han sido extensamente estudiadas a lo largo de los años. La interpretación de los datos es con frecuencia difícil debido a diversos factores que pueden estar presentes en estos pacientes: debilidad de los músculos respiratorios debido a miositis, limitación de la pared torácica, tabaquismo o enfermedad vascular pulmonar.

El test más sensible para la detección de afección pulmonar precoz en la ES es la DLCO. Se correlaciona muy bien con la existencia de disnea, así como con la presencia de fibrosis pulmonar en la autopsia^{91,92,122,143,145}. Sin embargo la detección precoz de hipertensión pulmonar continúa siendo muy difícil, especialmente en el grupo de pacientes asintomáticos¹²¹. Catterall y Rowel¹⁴³ encuentran disminución de la DLCO en 16 pacientes con ES y correlación entre el grado de reducción de la DLCO y la intensidad de la disnea. La disminución de los volúmenes pulmonares también se correlacionan con el declinar de la DLCO; esto sugiere que la fibrosis pulmonar ocurre a nivel de la interfase alveolar-capilar¹⁴³. La disminución de la DLCO puede ocurrir de forma aislada, pero en presencia de la fibrosis pulmonar la pérdida de volúmenes pulmonares es paralela al defecto del intercambio de gas^{143,146}. La DLCO y la capacidad vital forzada (FVC) son importantes factores pronósticos para determinar la supervivencia en la ES⁸³. La reducción severa de la DLCO (inferior al 40%) está asociada con peor pronóstico (supervivencia del 9% a los cinco años), mientras que la DLCO superior al 40% está asociada con una significativa mejoría en el porcentaje de supervivencia (75%) a los cinco años¹⁴⁷. Una DLCO

por debajo del 43% tiene un 87% de sensibilidad para predecir la existencia de hipertensión pulmonar¹³².

Los análisis serológicos demuestran asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Scl-70 y anormalidades en los test de función pulmonar, particularmente de la DLCO y capacidad pulmonar total (TLC). Los ACA se encuentran con más frecuencia en pacientes con ES con tests de función pulmonar normales o con una disminución aislada de la DLCO^{46,145}. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-Scl-70 para la disminución de la DLCO es del 76%¹⁴⁵. Los anti-Scl-70 se encuentran más frecuentemente asociados a ES difusa y los ACA a ES limitada⁴⁶.

Se han descrito varios patrones distintos en función del estudio funcional respiratorio. Aproximadamente un 30% de los pacientes tiene los tests de función pulmonar completamente normales¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Quizás el patrón más común es la enfermedad pulmonar restrictiva, caracterizada por una disminución de la FVC, TLC y volumen residual (RV) observado en casi el 60% de los pacientes⁸⁵. Como en otras enfermedades intersticiales pulmonares, la disminución de la capacidad vital se observa antes que la del volumen residual. A medida que la fibrosis progresa y la compliance disminuye, la TLC comienza a caer en paralelo con la capacidad vital. Eventualmente todos los parámetros decrecen, incluyendo el volumen residual, si bien la relación FEV1/FVC permanece normal o elevada. Los fumadores y ex-fumadores muestran una caída más exagerada de la FVC¹⁴⁷.

Aproximadamente 15-30% de los pacientes con ES tienen un patrón obstructivo, caracterizado por FVC normal o disminuida, RV y relación RV/TLC elevadas y disminución de la relación FEV1/FVC¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Se discute si tales cambios están directamente relacionados con la

ES o reflejan enfermedad de vías aéreas secundarias al hecho de ser fumador. Guttadauria y colaboradores¹⁴⁸ observan con frecuencia un incremento en el VR en pacientes con ES que no tenían ninguna otra evidencia de enfermedad obstructiva o restrictiva en los tests de función pulmonar. Ellos atribuyen el incremento del VR a enfermedad de vías aéreas pequeñas y concluyen que la enfermedad de pequeñas vías aéreas es una alteración temprana y frecuente en la ES. Sin embargo otros autores discrepan con los anteriores al no encontrar ninguna evidencia de enfermedad de vías aéreas pequeñas en pacientes con ES que no eran fumadores¹⁵¹. Hay un peor pronóstico asociado a enfermedad pulmonar obstructiva en pacientes con ES difusa, particularmente si la DLCO está disminuida¹⁴⁷.

Finalmente, aproximadamente el 15% de los pacientes tiene una disminución de la DLCO con espirometría normal. La gran dispersión del porcentaje de estos pacientes encontrados en la literatura, del 0 al 30%, probablemente se deba a que los grupos estudiados no son homogéneos²³. Este patrón es más común en pacientes con ES limitada (CREST) que en pacientes con ES difusa, y se considera indicativo de enfermedad vascular pulmonar¹⁴⁹.

b) Radiografía de torax

La radiografía de torax puede ser normal, incluso en pacientes sintomáticos y con anormalidades funcionales respiratorias, o puede revelar un fino patrón reticular^{92,143,146}. Estos cambios ocurren con más frecuencia en las bases pulmonares y con el tiempo pueden progresar y hacerse densos envolviendo los dos tercios inferiores del pulmón. Las anormalidades radiológicas están presentes en 13-78% de los pacientes con ES^{23,92}. La afección apical es rara. Con la progresión aparecen cambios quísticos que determinan un patrón radiológico en panel indistinguible del observado en otras enfermedades intersticiales pulmonares evolucionadas. La

alteración más frecuente es la imagen en panal de distribución basal. Otros hallazgos radiográficos incluyen quistes subpleurales, que a veces pueden romperse y dar lugar a neumotorax, derrame o engrosamiento pleural, granulomas calcificados (más frecuentes en pacientes con ES limitada o síndrome de CREST), muescas en costillas superiores y aumento del diametro de la arteria pulmonar^{92,143,144,146,149}.

La valoración de disminución/normalidad de la DLCO combinada con la presencia/ausencia de alteraciones radiológicas compatibles con hipertensión pulmonar (ensanchamiento de la arteria pulmonar derecha) y un electrocardiograma normal/anormal (bloqueo completo de rama derecha, hipertrofia de ventriculo derecho o dilatación de aurícula derecha), permite identificar el 75% de pacientes con hipertensión pulmonar y el 97% de pacientes con presión pulmonar normal. Por el contrario, los pacientes con hipertensión pulmonar ligera, potencialmente reversible, no son identificables¹³².

c) Gammagrafía con Galio-67

Se ha investigado la posible correlación entre el grado de actividad de la enfermedad y el grado de captación pulmonar de Galio-67 mediante gammagrafía pero los resultados no han sido concluyentes. El galio es captado por los macrófagos alveolares activados y otras células inflamatorias, como los neutrófilos y linfocitos, por lo que se considera como indice de la actividad inflamatoria pulmonar. Algunos trabajos han detectado incremento en la captación pulmonar de galio en pacientes con ES^{62,96}. Esto podría ser indicativo de un proceso inflamatorio activo y precoz en el curso de la enfermedad. En estudios posteriores se han analizado características clínicas, radiológicas, fisiológicas e histológicas y no se ha encontrado ninguna relación entre actividad y captación de galio¹⁵². En otros trabajos se ha comparado la captación

de galio con el grado de actividad inflamatoria detectada por lavado broncoalveolar y no se ha encontrado ninguna correlación entre captación y actividad inflamatoria¹⁵³. Por tanto la investigación con galio no se recomienda para evaluación rutinaria¹⁵⁴.

d) Tomografía axial computadorizada (TAC)

La TAC de alta resolución se ha utilizado para evaluar pacientes con afección pulmonar precoz. En ellos puede ponerse de manifiesto la presencia de enfermedad intersticial pulmonar mediante líneas de engrosamiento septal, líneas subpleurales, bandas en parénquima, quistes subpleurales y panalización¹⁵⁵. La TAC también tiene una gran capacidad para detectar linfadenopatías mediastínicas que pueden ser indicativas de la actividad inflamatoria y no necesariamente de malignidad^{156,159}. En estudios comparativos se ha comprobado que pacientes con ES y radiografía de torax normal tienen alteraciones en la TAC de alta resolución y que las anomalías más tempranas aparecen en las bases pulmonares^{158,159}. Por tanto, esta última técnica diagnóstica se considera más sensible que la radiografía convencional de torax para el diagnóstico temprano de la enfermedad pulmonar¹⁶⁰. En otro trabajo, donde se analizaba la eficacia de la radiografía de torax, de la TAC de alta resolución y del lavado broncoalveolar (LBA), se comprobó que todos los pacientes con ES y radiografía de torax anormal tenían TAC de alta resolución anormal y que el 44% de los pacientes con ES con radiografía de torax normal tenía TAC de alta resolución anormal. De forma similar el fluido del LBA era anormal en todos los pacientes con una radiografía de torax anormal y en el 73% de los que tenían radiografía de torax normal¹⁵⁸. Por tanto, el LBA confirma no sólo la presencia de enfermedad intersticial pulmonar revelada radiográficamente, sino también permite la detección de alveolitis activa en un alta proporción de pacientes en los que no habría sido detectada mediante la radiografía de torax de rutina.

e) Lavado broncoalveolar

El LBA es una técnica segura, relativamente no invasiva y sensible para la detección de un proceso inflamatorio activo que afecte el tracto respiratorio más bajo. Ha sido aplicada a una gran variedad de enfermedades intersticiales pulmonares, incluida la ES¹⁶¹. Aporta información acerca del número y tipos de células presentes en el tracto respiratorio inferior, así como proteínas, inmunorreactantes y otros mediadores potenciales de la inflamación. Además se ha demostrado una buena correlación entre el LAB y las características histopatológicas (por biopsia pulmonar abierta) en un buen número de enfermedades intersticiales pulmonares por lo que ofrece la ventaja de su alto rendimiento. El LAB de un área parece ser representativo de cualquier otra área del pulmón^{144,153}.

Numerosos autores han aportado información sobre LAB en pacientes con ES^{96,97,105,106,117,130,153,162-169}. La alveolitis de la ES se caracteriza por la presencia de un número incrementado de macrófagos y granulocitos alveolares¹⁰⁶. Algunos pacientes con ES, particularmente los afectados por síndrome de Sjögren, tienen frecuentemente una alveolitis linfocitaria¹⁶⁹. El hallazgo de una alveolitis granulocítica está asociado frecuentemente con tests de función pulmonar anormales y disnea^{105,106,164}. El LAB puede ayudar a definir la actividad de la enfermedad y puede servir como un indicador pronóstico de la afección pulmonar. En un estudio se puso de manifiesto que los pacientes con ES con alveolitis persistente, demostrada mediante LAB seriado, sufrieron una disminución significativa de la DLCO y de la FVC, mientras que los pacientes con LAB seriados normales tendían a mantener estables los tests de función pulmonar¹⁰⁶.

El fluido del lavado de muchos pacientes con ES contiene un incremento significativo de fibronectina, una glicoproteína producida por macrófagos alveolares activados^{105,106,153}. Actúa

como factor quimiotáctico y como factor de crecimiento y puede jugar un importante papel en la patogénesis de la ES y de otras enfermedades intersticiales pulmonares. La fibronectina es un marcador para la detección temprana del proceso inflamatorio pulmonar en la alveolitis fibrosante criptogénica y podría serlo también para la ES.

La detección de alveolitis, mediante el LAB, parece ser el hallazgo más precozmente detectado y puede preceder a la sintomatología clínica¹⁶⁴ y a los cambios radiológicos¹⁵⁸. Ello proporciona un medio para la detección de enfermedad pulmonar subclínica²⁶. Un estudio de biopsias pulmonares de pacientes con ES demostró que el estadio más temprano de la enfermedad está caracterizado por inflamación intersticial y fibrosis alveolar¹⁴⁴. La coexistencia de alveolitis con la pérdida de la arquitectura alveolar y fibrosis es comparable con lo observado en la alveolitis fibrosante criptogénica. Como en otros procesos intersticiales del pulmón, la injuria endotelial y/o epitelial es evidente en los estadios más tempranos de la enfermedad. En la ES, la lesión de las células endoteliales está presente en todos los órganos afectados y puede preceder a la fibrosis. Los mecanismos que conducen a la injuria endotelial y subsecuente fibrosis, como ya hemos citado en la patogénesis, no están totalmente aclarados.

1.5.- TRATAMIENTO.-

La etiología y la etiopatogenia de la ES son desconocidas, por lo que, por el momento, no existe tratamiento etiológico. Además, la ES es una de las enfermedades sistémicas menos comprendida. Los progresos (escasos) en el tratamiento se han realizado en las últimas décadas.

Hay abundantes reseñas en la literatura referentes al tratamiento de la ES. Un número importante de estas aportaciones son casos anecdóticos de respuestas favorables a numerosos agentes terapéuticos. Los estudios controlados en relación al tratamiento en esta enfermedad se enfrentan a múltiples dificultades: la relativa baja prevalencia, la variabilidad de la expresión de la enfermedad, curso crónico y necesidad, por tanto, de valoraciones a largo plazo. Esta variabilidad clínica (tanto en relación a la evolución como en relación al número e intensidad de órganos afectados) requiere una vigilancia y un tratamiento específico en función de la repercusión visceral de cada paciente¹⁷⁰⁻¹⁸⁰.

A) TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

El tratamiento eficaz de la hipertensión pulmonar requiere una detección precoz de la misma ya que la terapia vasodilatadora es ineficaz en el estadio de la enfermedad en el que los cambios histológicos son irreversibles⁹⁹. Se han ensayado varios agentes vasodilatadores. Estos fármacos causan disminución de la resistencia del sistema vascular y, secundariamente, incrementan el rendimiento cardíaco. En pacientes con obliteración del lecho vascular pulmonar, como ocurre en los pacientes con ES que padecen hipertensión pulmonar, la capacidad para tolerar un incremento del retorno venoso puede estar muy disminuida¹⁸¹. Se ha comprobado que la resistencia vascular pulmonar mejoraba con la oxigenoterapia en pacientes con ES que presentaban hipoxemia e hipertensión pulmonar lo que sugiere un componente de hipoxemia inductor de vasoconstricción e hipertensión pulmonar¹⁸². La ketanserina, un vasodilatador antagonista de los receptores de la serotonina, produce una ligera mejoría (no estadísticamente significativa) de la presión arterial pulmonar¹⁸¹. Un estudio sobre efectos agudos del nifedipino en la hipertensión pulmonar, medida por cateterismo cardíaco, mostró una significativa disminución aguda de la resistencia vascular pulmonar. Dicho efecto no se comprobó en pacientes

con resistencia vascular pulmonar normal antes de la administración de la droga¹⁸³. Un paciente se trató con nifedipino en combinación con prazosin y tuvo una mejoría en la resistencia vascular pulmonar y en la presión arterial pulmonar en terapia mantenida durante un mes¹⁸⁴. Otros autores han sugerido el uso de la terapia inmunosupresora en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con ES o manifestaciones de otras enfermedades del tejido conectivo¹²². Se han ensayado otros fármacos sin resultados¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. El trasplante (pulmón o pulmón-corazón) es una opción terapéutica en pacientes muy evolucionados. Los que tienen enfermedad intersticial pura pueden tener éxito con un simple trasplante de pulmón, mientras que los pacientes con significativa hipertensión pulmonar necesitarían trasplante de corazón y pulmón. El riesgo de recurrencia en los órganos trasplantados es aún incierto²⁶.

B) TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.

El mejor método para la detección de la enfermedad en un estadio subclínico, potencialmente reversible, aún no ha sido trazado, por lo que no es sorprendente que aún no se haya encontrado un tratamiento satisfactorio. Es importante determinar marcadores de actividad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento^{26,175}.

El LAB permite identificar pacientes con alto riesgo de deterioro pulmonar. Se ha publicado que la neutrofilia en el LAB responde a la terapia con corticosteroides. Tras este tratamiento hay disminución de neutrófilos e incremento de linfocitos en asociación con mejoría inicial de los volúmenes pulmonares. La falta de respuesta de los tests de función pulmonar sugiere la existencia de un componente fibrótico irreversible en la enfermedad¹⁸⁸.

En pacientes tratados con *p*-aminobenzoato potásico se ha demostrado una reducción del deterioro de la FVC; sin embargo no se modificaba la DLCO¹⁸⁹. Ensayos no controlados de tratamiento con D-penicilamina han mostrado una disminución de la velocidad de caída de la DLCO; sin embargo no se observó mejoría clínica concomitante¹⁹⁰. Un estudio diferente con D-penicilamina y seguimiento de la respuesta al tratamiento con LAB, mostró una disminución en el contenido de linfocitos del LAB y una mejoría de la alveolitis¹⁵². La fototerapia no ha demostrado mejoría en los tests de función pulmonar¹⁹¹ y la irradiación linfoide nodal total ha sido asociada con empeoramiento¹⁹². En vista a la pobre respuesta proporcionada por las variadas terapias, ha crecido el interés hacia el uso de tratamientos con fármacos inmunosupresores.

Se ha comunicado que los pacientes con ES y alveolitis definida por LAB tienen mayor disnea y menores los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión en relación con pacientes con ES y LAB normal; el primer grupo experimentaba una pérdida significativa de la función pulmonar a lo largo del tiempo comparado con el segundo grupo. El tratamiento de los pacientes con probada alveolitis en el LAB, con un régimen de ciclofosfamida oral diaria y prednisona oral a bajas dosis, se asoció con mejoría de la disnea y una reducción del porcentaje de caída de la FVC y la DLCO²³. Por tanto, la existencia de alveolitis puede representar una fase activa de la enfermedad pulmonar que puede ser subclínica y potencialmente sensible a agentes inmunosupresores. La presencia de alveolitis en la ES difusa temprana (duración media de la enfermedad de 14 meses), con evidencia de opacidad en "vidrio deslustrado" en la TAC de alta resolución¹⁵⁷, o LAB anormal¹⁰⁶ soporta la sospecha de que la enfermedad pulmonar ocurre precozmente en el curso de la ES. Encontramos un apoyo adicional en estudios que muestran que la mayor disminución de la FVC ocurre en los primeros dos años de la enfermedad¹⁹³. Es muy posible, por

lo tanto, que las intervenciones terapéuticas futuras se dirijan a pacientes con enfermedad pulmonar intersticial precoz y activa.

II.- OBJETIVOS

Es muy conocida la existencia de una frecuente participación pulmonar en la ES, su significativa influencia en la morbilidad y mortalidad de dicha enfermedad, así como su catalogación actual como la principal complicación asociada a la muerte en estos pacientes. Dentro de esta patología son los pacientes detectados en estadios tempranos de la enfermedad los que mejor responden al tratamiento. De ello se deriva la importancia primordial que tiene la valoración de la afectación pulmonar tanto en pacientes asintomáticos como en los que la tal afectación es ya conocida. Por otra parte, suele considerarse que los pacientes con alteraciones funcionales leves, limitadas a disminución del coeficiente de difusión (clásicamente encuadrados en el subgrupo de alteración "vascular"), sufren realmente un daño inflamatorio pulmonar menor para el que no estarían indicados tratamientos inmunosupresores agresivos. Consideramos de un gran interés el diagnóstico del grado de afección pulmonar en todo paciente con ES con o sin sospecha de su existencia e independientemente del grado de repercusión funcional respiratoria que presenten.

La elección de una estrategia óptima para establecer un diagnóstico correcto requiere el conocimiento a fondo de las ventajas y los inconvenientes inherentes a todas las técnicas de investigación, tanto invasivas como no invasivas, de que se disponga. Esto es, conocer la sensibilidad y la especificidad que pueden aportar cualquiera de los métodos (la valoración clínica, los tests de función pulmonar, el diagnóstico por imagen, incluyendo radiografía de torax y tomografía axial computadorizada, y el lavado broncoalveolar).



Nos hemos propuesto en el planteamiento de este trabajo los siguientes objetivos:

1.- Conocer el patrón funcional respiratorio de todos los pacientes con ES incluidos en nuestro estudio y en relación con los datos aportados dividirlos en 3 grupos:

1.1.- Pacientes con "patrón normal".

1.2.- Pacientes con "patrón vascular".

1.3.- Pacientes con "patrón parenquimatoso".

2.- Conocer la precisión de la tomografía axial computadorizada con respecto a la radiografía de torax e intentar catalogar a los pacientes en los patrones descritos en el apartado anterior pero desde el punto de vista radiodiagnóstico.

3.- Estudiar la celularidad del lavado broncoalveolar en la serie de pacientes con ES y en un grupo control.

4.- Estudiar las características diferenciales que presentaban los grupos derivados del estudio funcional respiratorio, en cuanto al contenido celular de las muestras del lavado broncoalveolar, tanto en lo que se refiere a concentración celular total como a la de los distintos tipos celulares y compararlas entre sí y con el grupo control .

5.- Analizar las relaciones entre: afección clínica, patrón funcional respiratorio, patrón radiológico, patrón tomográfico y patrón alveolar.

6.- Comprobar si en formas clínico-funcionales consideradas como de buen pronóstico (patrón "vascular") subyacen, por el contrario, alteraciones inflamatorias activas que pueden modificar un criterio conservador preestablecido e indicar una necesidad de intervención terapéutica.

III.- MATERIAL Y METODOS.

Desde principios de septiembre de 1994 hasta principios de septiembre de 1995, en la consultas externas de la Unidad de Colagenosis de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío" de Sevilla, hemos realizado un estudio basado en la investigación de la participación pulmonar en pacientes con ES.

Se incluyeron todos los paciente con diagnóstico de ES que, a partir de la fecha del comienzo del estudio, fueron vistos en consulta, aceptaron la participación en el estudio y no cumplían ningún criterio clínico de exclusión. El grupo de estudio comprende un total de 14 pacientes.

El grupo control se formó con 16 pacientes, con estudio funcional respiratorio normal, que acudieron para estudio fibrobroncoscópico de rutina por hemoptisis o por imagen nodular o agrandamiento hilar en radiografía de torax. El estudio microbiológico y citopatológico de las muestras obtenidas no evidenciaron hallazgos. Un primer escrutinio de las características del LBA en la serie control puso en evidencia una importante distorsión de los recuentos celulares en los 10 pacientes fumadores de este grupo por lo que decidimos reducir dicha serie tan solo a seis individuos, no fumadores. Las características generales de pacientes y controles figuran en la Tabla 3.1.

TABLA 3.1.- Características generales(pacientes/controles).		
Características	Pacientes	Controles
Número:	14	6
Edad		
media.	55	48
D.S.	13,0	6,0
límites	18-72	41-57
Sexo (V/M):	2/12	0/6
Tabaq (F/NF) :	0/14	0/6

F: fumador; NF: no fumador; V: varón; M: mujer; D.S.: desviación típica.

3.1.- CRITERIOS DE SELECCION DE PACIENTES Y MUESTRAS:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con ES, con o sin manifestaciones clínicas de afección pulmonar. Diez de ellos satisfacían los criterios de clasificación de la A.R.A¹⁴. Los 4 restantes presentaban suficientes datos clínicos, funcionales e inmunológicos para etiquetarlos de ES también eran incluidos.

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

a) Criterios endoscópicos de exclusión

- 1.-Presencia de claros signos inflamatorios en la luz bronquial (enrojecimiento importante y secreción mucosa o mucopurulenta).
- 2.-Sufusión hemorrágica visible con la aspiración mantenida.

b) Criterios de exclusión del fluido recuperado del lavado broncoalveolar**1.- Aspecto macroscópico:**

1.1.-Muestras con aspecto muy hemorrágico (lo que implica contaminación con sangre periférica).

1.2.- Aspecto grumoso por excesivo moco en suspensión.

2.- Aspecto microscópico (criterios de Chamberlain y cols, 1987¹⁹⁴).

2.1.-Excesivo número de células epiteliales (escamosas o bronquiales), sobre todo cuando supera el de macrófagos.

2.2.-Conglomerados de exudado mucopurulento con acúmulo de gran cantidad de células polimorfonucleares.

2.3.-Artefactos inducidos por el propio procesamiento de laboratorio que dificultan la identificación celular.

2.4.- Número excesivo de hematíes junto con uno o más de los anteriores criterios.

2.5.-Escaso número de macrófagos por campo en combinación con excesivo número de células epiteliales o exudado mucopurulento.

En la Tabla 3.2 adjunta se detallan los pacientes incluidos en protocolo de estudio y el porcentaje de muestras excluidas en los distintos grupos según los criterios previamente establecidos.

Tabla 3.2.- Pacientes incluidos en estudio y porcentaje de muestras excluidas según criterios establecidos		
Indicación del LBA	Pacientes incluidos	Muestras excluidas
Sin manifestaciones pulmonares	2	0%
Con manifestaciones pulmonares	12	0%

3.2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO:

A) CRITERIOS CLINICOS.

El diagnóstico de ES se realizó basándonos en los criterios de clasificación establecidos por la A.R.A¹⁴:

- Criterio mayor:

* esclerosis cutánea proximal (con respecto a articulación metacarpo o metatarso- falángica).

- Criterios menores:

- * esclerodactilia.
- * úlceras digitales puntiformes.
- * fibrosis pulmonar bibasal .

El diagnóstico exige que se cumpla el criterio mayor o dos de los menores. No obstante se incluyeron en el estudio pacientes que, sin cumplir totalmente estos criterios (por otra parte, útiles tan solo en formas muy avanzadas de la enfermedad), presentaban un cuadro clínico-biológico suficientemente expresivo para que el diagnóstico de ES se considerara absolutamente firme (se detallan más adelante sus características).

En la Tabla 3.3 se muestran los criterios diagnósticos de los pacientes, según edad y sexo

B) CRITERIOS DE AFECCION PULMONAR.

a) Semiología clínica

Historia clínica de los pacientes para la búsqueda de afección pulmonar en la que a parte de valorar hábitos tóxicos, se investigaron exposición profesional y tóxico-ambiental (cloruro de vinilo y polivinilo, sílice, aceite de colza, proximidad de su domicilio a industrias contaminantes, etc.), aficiones (colombofilia), toma de fármacos (amiodarona, bleomicina, etc.), radioterapia previa, patología predisponente a la aspiración pulmonar de contenido gástrico y antecedentes familiares de fibrosis pulmonar. Se hizo hincapié en la existencia de disnea (grado y tiempo), fatigabilidad, tos (irritativa o productiva), sensación de malestar torácico, dolor pleural o hemoptisis¹⁹⁵⁻¹⁹⁸.

En la exploración se buscaron signos sugerentes de afección respiratoria: auscultación de estertores crepitantes (sobre todo "tipo *velcro*"), especialmente en plano posterior de bases pulmonares; estridor localizado, egofonía, ruidos respiratorios tubulares o roce pleural; osteoartropatía hipertrófica; afección cutánea de la piel del torax que pudiese provocar restricción

de su movimiento; signos de hipertensión pulmonar: refuerzo del segundo ruido cardiaco en el foco pulmonar, desdoblamiento fijo del segundo tono, chasquido/soplo de eyección en el área pulmonar, disfonía, edemas, cianosis^{132,196,198}.

Tabla 3.3.- Criterios diagnosticos						
Criterios:			Mayor	Menores		
Paciente	Edad	Sexo	Esclerosis cutánea prox.	Esclerodactilia	Ulcera digital puntiforme	Fibrosis pulm.bibasal
1	49	M	1	0	1	0
2	57	M	0	1	0	0
3	52	M	1	0	0	0
4	63	M	1	0	1	0
5	18	V	1	1	1	0
6	49	V	1	0	1	0
7	72	M	1	1	1	1
8	66	M	1	1	0	0
9	61	M	0	1	0	0
10	49	M	0	1	0	0
11	61	M	1	1	0	0
12	55	M	0	1	1	0
13	59	M	1	0	0	0
14	58	M	0	1	0	0
%			64,3	64,3	42,8	7,1

V= varón; M= mujer; 0= ausente 1= presente

b) Criterios diagnósticos por imagen

Sin conocimiento de las condiciones clínicas de los pacientes, dos radiólogos (M.P.J.y J.F.C), de forma independiente y en orden aleatorio, analizaron los estudios realizados que a continuación se citan. Las conclusiones finales se adoptaron por consenso.

1.- La Radiografía de Torax: se realizó la radiología convencional simple en dos proyecciones: Tórax porteroanterior y lateral (a un voltaje de 125 kV y a una distancia foco-placa de 2.5 m).

Los hallazgos radiológicos se clasificaron en patrones y puntuaciones dependiendo de la afección y grado de severidad:

-"**Patrón vascular**": si existen alteraciones en los vasos sugerentes de hipertensión arterial pulmonar. Utilizamos la medida del diámetro transversal de la arteria interlobular derecha desde su borde lateral hasta la columna aérea del bronquio intermedio, en inspiración completa, considerando como patológico los siguientes valores^{132,199,200}.

- en el hombre: diámetro >16 milímetros

- en la mujer: diámetro >15 milímetros.

-"**Patrón intersticial**": la radiografía era evaluada para detectar si existía afección intersticial en seis áreas pulmonares : superior (por encima de la carina), medio (desde la carina a 4-5 cm por debajo de ella) e inferior (encima del diafragma), para el pulmón derecho e izquierdo.

La gravedad era clasificada usando las siguientes puntuaciones para cada área pulmonar^{111,201,202}.

0= ninguna afección intersticial,

1= patrón reticular mínimo,

2= claro patrón reticular,

3= patrón en panal.

2.- Tomografía axial computadorizada (TAC) de torax: todos los registros se obtuvieron en inspiración con el paciente en posición prona o supina. No se utilizó ningún medio de contraste. Se realizaron cortes consecutivos de 10,5 y/o 1 mm de espesor, que abarcaban desde los vértices pulmonares hasta los diafragmas y se obtuvo así una visión completa de todas las estructuras anatómicas que comprenden la caja torácica. Todas las imágenes se fotografiaron en dos ventanas: una para visualizar las estructuras mediastínicas y pared torácica, y otra para identificar las estructuras pulmonares.

Los hallazgos tomográficos se clasificaron en patrones y puntuaciones dependiendo de la afección y gravedad¹⁶².

-**"Patrón vascular"**: alteraciones compatibles con hipertensión pulmonar
Utilizamos la medida del diámetro transversal de la arteria interlobular derecha

desde su borde lateral hasta la columna aérea del bronquio intermedio, en inspiración completa, considerando como patológico los siguientes valores²⁰⁰.

- en el hombre: diámetro >16 milímetros

- en la mujer: diámetro >15 milímetros

-**"Patrón intersticial"**: para corresponder con la radiografía, las imágenes obtenidas en la TAC del pulmón eran también divididas en seis áreas: las zonas superiores eran definidas como las áreas por encima del nivel de la carina; las zonas medias entre el nivel de la carina y el nivel de la vena pulmonar inferior y las zonas inferiores por debajo de la vena pulmonar inferior^{162,203-205}. Los radiólogos determinaron la presencia y distribución de los siguientes signos tomográficos^{160,202,206}.

0= ninguna afección parenquimatosa,

1= micronódulos (<7mm de diámetro), nódulos (7-20mm de diámetro) y masas (>20mm de diámetro) situados en parénquima, con o sin presencia de calcificaciones.

2= opacidades lineales: líneas septales (que representa engrosamiento del septo interlobular y se identifica como una fina opacidad lineal o como un patrón de múltiples líneas poligonales) y líneas no septales.

3= irregularidades de la interface entre pleura periférica y parénquima pulmonar aireado definido por opacidades nodulares (micronódulos subpleurales) o pequeñas líneas perpendiculares a la pleura detectadas a lo largo de la pared torácica y el mediastino y también a lo largo de los

vasos centrales y bronquios. Confluencia de micronódulos subpleurales codificadas como pseudoplasmas (<7mm de anchura).

4= incremento de la atenuación pulmonar: a) opacidad en vidrio deslustrado, definida como áreas de hiperatenuación, variando desde mínima a marcada atenuación, en la que los bronquios y vasos permanecen visibles, b) consolidación, definida como una hiperatenuación con oscurecimiento de paredes bronquiales y vasos.

5= anelamiento: áreas de espacios quísticos con engrosamiento de las paredes. La distinción se hace entre espacios quísticos aéreos pequeños (<1cm de diámetro) y grandes (>1cm de diámetro), respectivamente descritos como patrón en panel microquístico o macroquístico.

6=bronquiectasias y bronquioloectasias: la bronquioloectasia se reconocía por la apariencia anormal del bronquio en localización periférica (división bronquiolar dilatada a lo largo de su longitud cuando se ven horizontalmente y periférica signo del "anillo de sello" cuando se ve tomando una dirección vertical).

7= arquitectura distorsionada, reconocida como desplazamiento de fisuras, bronquios y vasos.

8= engrosamiento difuso de la superficie pleural.

c) Tests de función pulmonar

1.- La espirometría la realizamos siguiendo la normativa de la SEPAR²⁰⁷. Se utilizó un neumatógrafo tipo Fleisch se obtuvo tanto una curva volu-

men/tiempo como una curva flujo/volumen. Los parámetros de interés para nuestro estudio fueron:

-Capacidad vital forzada (FVC)= volumen máximo espirado en el menor tiempo posible después de una inspiración forzada.

-Indices de flujo espiratorios:

*Volumen espiratorio forzado medido durante el primer segundo de la FVC (FEV1). Lo valoramos en relación con la FVC: índice FEV1/FVC % (índice de Tiffeneau).

*Flujo medio máximo medido entre el 50 % y el 75% de la espiración forzada (MMEF 50-75).

Los valores teóricos normales para cada sujeto, basados en el sexo, edad, talla y peso se obtuvieron de tablas standard²⁰⁷. Los datos se expresaron como porcentajes del valor predictivo.

2.- El volumen estático que medimos fué la capacidad pulmonar total (TLC) : volumen de aire pulmonar después de una inspiración máxima. La medición la realizamos estimando el volumen de gas compresible dentro del torax mediante pletismografía corporal. Los valores predictivos para cada sujeto se obtuvieron igualmente de tablas standard basadas en edad, sexo, talla y peso corporal. Los datos se expresaron como porcentajes de los valores predictivos¹⁹⁸.

3.- El intercambio pulmonar de gases se analizó mediante:

3.1.-La DLCO/VA (KCO) que mide la cantidad de monóxido de carbono (CO) transferido desde el alvéolo a la sangre, por unidad de tiempo y unidad de presión

parcial de CO (DLCO) corregida para el volumen alveolar real (VA). Para medir la capacidad de transferencia de CO (DLCOsb) se ha utilizado el método de respiración única: realizando inspiración rápida y máxima, desde volumen residual, de una mezcla con concentraciones conocidas de monóxido de carbono (0.3%), helio (10%), oxígeno (21%) y nitrógeno y manteniendo la maniobra inspiratoria 10 segundos, se mide el volumen inspiratorio y seguidamente se efectúa una espiración rápida con recogida de una muestra de gas para analizar las concentraciones espiratorias de monóxido de carbono y helio. El uso de un gas inerte como el He permite medir el volumen alveolar (VA) en que se efectúa la transferencia de CO. Los valores predictivos para la capacidad de difusión también se obtuvieron desde tablas standard^{208,209}.

3.2.- La gasometría arterial basal mediante punción arterial en las condiciones aconsejadas²¹⁰. Se valoró el pH y las presiones parciales de oxígeno (PaO₂) y anhídrido carbónico (PaCO₂) disueltos en la sangre expresadas en mm de Hg. A partir de las presiones parciales de los gases obtenidas por la gasometría arterial se valoró la transferencia alvéolo-capilar de los gases. Para ello nos basamos en el cálculo del gradiente o diferencia de presiones (imprescindible para que se produzca la transferencia). Este gradiente depende de la presión alveolar y arterial del gas. La medida de de la presión parcial de oxígeno y anhídrido carbónico en la gasometría arterial nos permite el cálculo de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) aplicando la fórmula del gas alveolar ideal para el oxígeno²¹¹:

$$PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2/R + F,$$

siendo: PAO_2 =presión alveolar de oxígeno; PIO_2 = presión inspiratoria de oxígeno=fracción inspiratoria de oxígeno (21%) x [760 mmHg (presión barométrica) - 47 mmHg (presión parcial del vapor de agua a 37°C)]=150 mmHg; $PaCO_2$ =presión arterial de CO_2 ; R=cociente respiratorio o relación existente entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 que viene a ser de 0,87; F=factor de corrección, despreciable desde el punto de vista clínico.

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno $G(A-a)_{O_2}$ lo obtenemos restando las dos presiones^{211,212}.

$$G(A-a)_{O_2} = PAO_2 - PaO_2$$

4.-Las medidas de las presiones musculares se realizaron midiendo con manómetro de presión las presiones máximas generadas en la boca mientras se impedía la entrada o salida de aire tanto durante la inspiración como durante la espiración. La realizamos para descartar disfunción muscular.

Basándonos en los datos aportados por el estudio funcional respiratorio, los pacientes se clasificaron según tres patrones funcionales:

- 1) "**Patrón normal**": en ausencia de toda anomalía en el estudio funcional respiratorio.
- 2) "**Patrón vascular**": cuando el único dato anormal era una disminución aislada del coeficiente de difusión del monóxido de carbono (valor inferior al 70% del teórico).

3) "**Patrón parenquimatoso**": cuando la capacidad vital forzada no superaba el 70% del valor teórico.

El estudio funcional respiratorio fué absolutamente normal (criterio de inclusión) en todos los individuos de la serie control.

d) Broncofibroscopia y lavado broncoalveolar

1.- Técnica: Se realizó en todos los casos en posición de decúbito supino. Como premedicación se utilizó sistemáticamente atropina por vía intramuscular seguida a los 30 minutos de aplicación de anestesia en región nasofaríngea en forma de nebulización e inyección intratraqueal de 5 cc de lidocaina al 2%. Ocasionalmente se usaron benzodiazepinas como medicación sedante. Habitualmente el broncoscopio (modelos Olympus BF10/1T20D) se introdujo por vía nasal, aunque en algunos pacientes se recurrió a la vía oral cuando la anterior era imposible. Antes del inicio de cualquier procedimiento, se revisaron ambos árboles bronquiales para descartar existencia de patología endoluminal neoformativa o signos de inflamación bronquial (abundante secreción acuosa-mucosa o mucopurulenta, sufusión hemorrágica o hipertrofia y edema de mucosa).

Se procuró realizar el LBA antes de otra técnica endoscópica, bien sea cepillado o biopsia transbronquial, con la finalidad de reducir al máximo la posibilidad de contaminación del fluido del LBA con sangre periférica.

Se introdujo cuidadosamente el extremo del broncoscopio en el bronquio lobar correspondiente hasta alcanzar una posición "en cuña" evitando dañar la mucosa

bronquial. Normalmente fue introducido en un bronquio segmentario del lóbulo medio o lingula, por ser éstos los que mejor drenan en posición de decúbito. La técnica empleada, en su esencia, varió poco de la descrita originalmente por Reynolds y Newball²¹³ en 1974. El LBA se realizó mediante instilación de suero fisiológico estéril a temperatura ambiente con una jeringa de 50 cc de capacidad. La cantidad utilizada osciló entre 100 y 200 ml repartida en alíquotas de 50 ml. Habitualmente cada alíquota fue instilada en 10 seg (flujo aproximado de 5 ml/segundo). El volumen empleado varió dependiendo de la tolerancia por parte del paciente²¹⁴.

Una vez finalizada la instilación de cada alíquota, se inició de forma inmediata la recuperación mediante aspiración mecánica con presión negativa constante, procurando evitar el excesivo colapso de la pared bronquial y la consiguiente sufusión hemorrágica, efecto no deseable por la alteración de la composición celular del fluido recuperado. Se consideró como mala tolerancia cuando el paciente presentaba tos continua o sensación de disnea y ante la necesidad de limitar el volumen instilado por falta de colaboración del paciente o la evidencia de caída de saturación importante por pulsioximetría.

La buena tolerancia se reflejó en general en una excelente colaboración, ausencia de tos y posibilidad de realización de la técnica de forma adecuada, según se ha descrito anteriormente. El fluido recuperado fue filtrado de forma rutinaria a través de una gasa esteril de 2-3 capas para evitar el moco y se vertió secuencialmente en tubos de 50 ml de material plástico siliconado con la finalidad de retardar la adherencia de las células.

Una vez valorado el porcentaje de líquido recuperado, se suspendió cada alícuota recuperada en solución buffer (PBS) con EDTA (dilución final EDTA 0.05%) sin calcio ni magnesio para mantener la estabilidad del medio y evitar la agregación celular. El tiempo que transcurrió desde la obtención hasta su procesamiento en el laboratorio (que en ninguno de los casos fué mayor de dos horas) se procuró el mantenimiento de las muestras en hielo o cámara frigorífica. La alícuota inicial recuperada, designada "**muestra bronquial**" se considera poco representativa del espacio alveolo-intersticial, pues procede del lavado de las vías de conducción aérea, bronquios y bronquiolos. El conjunto de las muestras restantes, denominado "**muestra alveolar**", fue el utilizado para estudio.

2.- Procesamiento de muestras: Si en la suspensión de células existía moco visible se añadió a cada tubo 50 microlitros de solución de ditioneitol y se incubaron los tubos durante 5 minutos a 37 grados en atmósfera de 5% de CO₂. Posteriormente las muestras fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 10 minutos para separar las células del sobrenadante. Los pellets fueron resuspendidos con vortex y mediante aspiración suave con pipeta fueron mezclados en un solo tubo y nuevamente llevados hasta 50 ml con PBS+EDTA. Las muestras fueron centrifugadas de nuevo a la misma velocidad y durante el mismo tiempo. Este proceso fue repetido un total de tres veces y las células fueron entonces resuspendidas en 3-5 ml de PBS+EDTA.

3.- Concentración celular: Para recuento de células totales y viabilidad celular se tomaron 45 microlitros de azul trypan y se mezclaron con 5 microlitros de

suspensión celular. Con esta dilución la décima parte de la cantidad de células contadas en el hemocitómetro (cámara de Neubauer) corresponde al número de células por ml de suspensión. El número total se obtuvo al multiplicar este número por el número de ml de suspensión celular final. Dado que el número total de células guarda una relación con el volumen instilado y el porcentaje de éste que se recupera, se determinó la concentración celular en la suspensión celular original dividiendo el número total de células entre el volumen de fluido recuperado. Lo expresamos como número de células/ml de fluido del lavado broncoalveolar $\times 10^3$.

Tras determinar el número de células se ajustó la concentración celular a 10 millones de células/ml, para lo cual fue necesario volver a centrifugar si la concentración celular era inferior a la cantidad referida. Si era superior se añadió la cantidad de PBS+EDTA necesaria.

4.- Estudio de distribución celular: La muestra de la suspensión obtenida tras la primera centrifugación se utilizó para recuento celular diferencial tras fijación y tinción con Wright-Giemsa modificado. Se realizó un recuento tanto porcentual como en valores absolutos para cada tipo de célula. Los criterios citológicos establecidos para la identificación de cada tipo de célula fueron los siguientes²¹⁵

4.1.- *Macrófagos alveolares*: reconocidos fácilmente como células con una amplia variedad de tamaño, oscilando desde pequeñas células semejantes a monocitos hasta hasta grandes células maduras que generalmente tienen un núcleo indentado o convoluto o núcleos separados. El citoplasma contiene gránulos y vacuolas de diferentes tamaños.

4.2.-*Linfocitos*: generalmente pleomórficos y variables en tamaño: desde pequeñas células de una o dos veces el tamaño de un eritrocito hasta grandes linfocitos con diámetro aproximado al de los monocitos sanguíneos. Los pequeños linfocitos muestran una cromatina muy condensada. El núcleo tiene una colocación excéntrica y el citoplasma adopta una forma en media luna. Los grandes linfocitos tienen un núcleo de tamaño variable de morfología redondeada o lobulada y la cromatina es menos condensada. Ocasionalmente estos linfocitos presentan gránulos en el citoplasma.

4.3.-*Neutrófilos*: generalmente reconocidos por la característica lobulación de los núcleos. El citoplasma habitualmente es poco abundante pero contiene gránulos.

4.4.-*Eosinófilos*: identificados por la intensa eosinofilia de sus gránulos citoplasmáticos. Los núcleos pueden ser bilobulados y tener cromatina muy condensada.

4.5.-*Células plasmáticas*: fueron identificadas por la situación excéntrica del núcleo, la distribución de la cromatina en forma de rueda de carro y la intensa acidofilia de su citoplasma.

Se aceptó el término "*alveolitis*" para definir un incremento en el número de células, tanto si existía un incremento selectivo de un tipo celular determinado como si se mantenía la distribución celular porcentual normal, con respecto a los valores de referencia.

3.3.- ESTUDIO ESTADISTICO.

A) ESTUDIO DESCRIPTIVO: se determinaron la media aritmética, los valores límites y la desviación típica para todas las variables paramétricas, así como el cálculo de porcentajes para las no paramétricas (tanto para pacientes como para controles).

B) COMPARACIONES SIMPLES: se realizaron mediante la prueba *U* de *Mann-Withney* (se escogió un test no paramétrico debido a que la muestra era reducida y al carácter disperso de los valores en algunas series).

C) COMPARACIONES MÚLTIPLES: se llevaron a cabo mediante la prueba no paramétrica de *Kruskal-Wallis* y la representación gráfica de la significación estadística de dichas comparaciones mediante el método de *Tukey*.

D) LÍMITES DE SIGNIFICACIÓN: en todos los casos se rechazó la hipótesis nula cuando el error alfa (valor *p*, de significación estadística) era inferior a 0.05. No obstante, se adoptó la expresión "*casi significativo*" cuando dicho valor excedía de 0.05 pero era inferior a 0.1, indicando con ello la existencia de indicios que aconsejan nuevas comprobaciones en series más extensas.

E) SOPORTE INFORMÁTICO: Los datos se recogieron en un fichero dBase III+ (Ashton-Tate, 1987) y se emplearon, para el análisis de los mismos, los paquetes estadísticos SPSS+ (SPSS Inc, 1994) y Kwikstat.4 (TexaSoft, 1994).

IV.-RESULTADOS

4.1- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La prevalencia de la esclerosis sistémica, en nuestro país, no es bien conocida. En nuestro medio, ha sido calculada con anterioridad por nuestro grupo de trabajo en un valor aproximado de 143/1.000.000 habitantes (valor obtenido de acuerdo con la proporción de pacientes procedentes del área asistencial atendida por nuestro Hospital). Este valor es muy próximo al que citan otros autores^{13,20}. Hay que tener en cuenta, no obstante, que nuestra serie comprende también un grupo numeroso de individuos con esclerosis sistémica secundaria a exposición laboral a sílice que tenían en común el antecedente de haber trabajado durante muchos años en una fábrica de detergentes⁵¹, aunque ninguno de estos pacientes está incluido en nuestro estudio.

La serie objeto de este trabajo comprende 14 pacientes. Como controles se utilizó una serie de 6 individuos no fumadores. Las principales características epidemiológicas de ambos grupos están descritas en la tabla 4.1 y 4.2 respectivamente.

Diez pacientes cumplían los criterios de clasificación establecidos por la A.R.A¹⁴ en el año 1980 (Tablas 3.3 y 4.3). En cuatro pacientes se cumplían de forma incompleta los criterios de la A.R.A. de esclerosis sistémica definida, pero tenían suficientes datos clínicos y/o inmunológicos para que los catalogáramos de esclerosis sistémica:

* La paciente nº 2 presentaba esclerodactilia, telangiectasias, discromía, capilaroscopia anormal, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, alteración de la motilidad esofágica, artritis y anticuerpos antinucleares y anticentrómero positivos.

* La paciente nº 9 presentaba esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, artritis y capilaroscopia anormal.

* La paciente nº 10 presentaba esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, discromía, síndrome seco, artritis, capilaroscopia anormal y anticuerpos antinucleares positivos.

* La paciente nº 14 presentaba esclerodactilia, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, capilaroscopia anormal, artritis, y anticuerpos anticentrómero positivos.

Cinco pacientes correspondían a la forma distal o limitada de esclerosis sistémica (35,7%) y nueve (64,3%) a la forma generalizada.

Tabla 4.1.- Características epidemiológicas de los pacientes.	
Número de pacientes:	14
Proporción hombre/mujer:	2/12
Tabaco (si/no):	0/14
Edad en el momento del estudio:	55 años (DS: 13,0; límites:18-72)
Tiempo de evolución de la enfermedad:	7,85 años (DS:11,9 ;límites:1-30)

DS=desviación standar de la media

Tabla 4.2.- Características epidemiológicas de los controles.	
Número de individuos:	6
Proporción hombre/mujer:	0/6
Tabaco (si/no):	0/6
Edad en el momento del estudio:	48 años (DS: 6; límites:41-57)

DS=desviación standar de la media.

Tabla 4.3.- Criterios diagnósticos¹⁴.			
CRITERIOS	DEFINICION	PACIENTES:14	%
Criterio mayor	Esclerosis cutánea proximal	9	64,3
Criterios menores	Esclerodactilia	9	64,3
	Úlceras digitales puntiformes	6	42,8
	Fibrosis pulmonar bibasal	1	7,1

4.2.- DATOS CLÍNICOS.

A) VALORACION GENERAL.

No se comprobaron antecedentes familiares de la enfermedad. En la tabla 4.4 se detallan los síntomas que estuvieron presentes en el inicio de la enfermedad. El síntoma de inicio más frecuente fué el fenómeno de Raynaud . En la tabla 4.5 se recogen los datos clínicos más relevantes, relacionados con la esclerosis sistémica, que, de forma acumulativa, presentaba cada uno de los pacientes: fenómeno de Raynaud, manifestaciones cutáneas (esclerosis cutánea proximal con respecto a articulacion metacarpo o metatarsofalángica, esclerodactilia y úlceras

digitales puntiformes), sequedad de mucosas (oral y ocular), afección digestiva, musculoesquelética, neurológica, cardíaca, renal, y pulmonar. Se indica así mismo la frecuencia relativa de dichas manifestaciones (tabla 4.6). Destaca en frecuencia la afección cutánea y así mismo el fenómeno de de Raynaud, presentes ambos en el 100% de los pacientes.

Tabla 4.4.- Datos clínicos iniciales.		
MANIF. CLINICAS	NUMERO	%
Fenómeno de Raynaud	8	57,2
Iden + sequedad mucosas	2	14,2
Artralgias	2	14,2
Síndrome febril prolongado	1	7,2
Dolor torácico	1	7,2

B) AFECCION CUTANEOMUCOSA.

La sequedad de mucosas (xerostomía o xeroftalmía) se estudió mediante protocolo propio basado en el European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome²¹⁵ (Tabla 4.7). Siete pacientes (50 %) sufrían un síndrome de Sjögren completo (xerostomía+xeroftalmía) asociado y cinco incompleto: tres (21,4%) con xerostomía aislada) y dos (14,3 %) con xeroftalmía aislada.

Tabla 4.5.- Manifestaciones clínicas de los pacientes.

PAC.Nº	SEXO	F.R.	CUT.	MUC.	ESO.	M./E.	NEU.	CAR.	REN.	PUL.
1	M	1	1	1	1	0	0	1	0	1
2	M	1	1	1	1	1	0	0	0	1
3	M	1	1	1	1	0	1	0	0	1
4	M	1	1	1	1	0	0	1	0	1
5	V	1	1	0	0	1	0	0	0	0
6	V	1	1	0	1	1	0	1	1	1
7	M	1	1	1	1	1	0	0	0	1
8	M	1	1	1	1	1	0	0	0	1
9	M	1	1	1	0	1	0	0	0	1
10	M	1	1	1	0	1	1	1	0	1
11	M	1	1	1	0	1	1	0	0	1
12	M	1	1	1	1	1	0	0	0	1
13	M	1	1	1	1	0	0	0	0	0
14	M	1	1	1	1	1	0	1	1	1

PAC. Nº= número de paciente; M=mujer; V=varón; F.R.=fenómeno de Raynaud; CUT.=afección cutánea; M.U.C.=id. mucosa; ESO.=id. esofágica; M./E.=id. musculoesquelética; NEU.=id. neurológica; CAR.=id. cardiaca; REN.=id.renal; PUL.=id.pulmonar; 1=presente; 0=ausente.

El 100% de los pacientes tuvo afección cutánea. La piel indurada, engrosada y tirante a nivel de metacarpo y metatarso así como antebrazos y piernas estaba presente respectivamente en 9 (64,3%) y 6 pacientes (42,8%) (Tabla 4.3).

Tabla 4.6.- Datos clínicos.		
MANIF. CLINICAS	NUMERO	%
Fenómeno de Raynaud	14	100
Afección cutánea	14	100
Afección mucosa	12	85,7
Afección esofágica	10	71,4
Afección musculoesquelética	10	71,4
Afección neurológica	3	21,4
Afección cardíaca	5	35,7
Afección renal	2	14,3
Afección pulmonar	12	85,7

Otras alteraciones cutáneas destacables por su frecuencia fueron (Tabla 4.8) las telangiectasias (64,3%) y discromías (50%), localizadas sobre todo en la cara, zona del escote, palmas y dedos de las manos.

La visión de la dermis papilar a nivel del lecho ungueal con el capilaroscopia mostró (Tabla 4.9) disminución del número de capilares y áreas avasculares en 13 pacientes (93%), presencia de megacapilares en 9 pacientes (64,3%) y desorganización del lecho capilar con alteración de su morfología (tortuosa, glomerular o *en sacacorchos*) en el 100% de los pacientes. En uno de ellos (7,1%) se observó hemorragia pericapilar.

Tabla 4.7.- Protocolo Síndrome de Sjögren.			
Grupos	Criterios	Nºpacientes	%
1.-Síntomas oculares	Sequedad ocular >3 meses.	9	64,3
	Sensación de arenilla.	4	28,5
	Lágrimas artificiales (más de 3 veces/día)	5	35,7
2.-Síntomas orales	Sequedad oral >3 meses.	9	64,3
	Tumefacción glándulas salivares en adulto.	2	14,3
	Toma de líquidos para ingerir alimento seco.	7	50,0
3.-Signos oculares	Shirmer-I (</ = 5mm. en 5 minutos).	5	35,7
	Rosa de Bengala (</ = 4).	6	42,8
4.-Rasgos histológ.	Puntuación de focos >/ = 1 punto. *foco: agregado de más de 50 cél. mononuc. *punto: nº de focos/ 4 mm ²	-	-
5.-Afección salivar	Gammagrafia de glándulas salivares.	7	50,0
	Sialografía de parótidas.	-	-
	Flujo salivar no estimulado (< 1,5 ml/ 15 minutos)	1	7,1
6.-Autoanticuerpos.	Ro/SS-A ó La/SS-B	1	7,1
	ANA	10	71,4
	Factor reumatoide	2	14,3
VALORACION GLOBAL			
S.SJÖGREN:	1 de los criterios 1 ó 2 + 1 de los criterios 3-4-5	2	14,3
a) Probable:....			
b) Firme:.....	1 de los criterios 1 ó 2 + 2 de los criterios 3-4-5.	7	50,0

Tabla 4.8.- Otras alteraciones cutáneas.				
Caso	Telangiectasias	Discromías	Calcinosis	Livedo reticularis
1	+	+	-	-
2	+	+	-	-
3	+	+	-	+
4	+	-	+	+
5	+	-	-	-
6	+	-	-	-
7	-	-	+	-
8	-	+	-	-
9	-	-	-	-
10	-	+	-	-
11	+	-	-	-
12	+	+	+	-
13	-	+	-	+
14	+	-	-	-
%	64,3	50,0	21,4	21,4

(+)= presente, (-)= ausente.

C) AFECCION ESOFAGICA.

En 10 pacientes (71,4%) existía afección esofágica caracterizada por hipomotilidad con retraso del tránsito, sobre todo en la porción inferior del esófago. Dos de estos pacientes (20%) sufrían disfagia, 1(10%) tenía una hernia hiatal y 3 (30%) presentaban reflujo gastroesofágico.

Tabla 4.9.- Capilaroscopia						
Caso	Densidad (n°por mm)	Tamaño		Morfología capilar	Areas avascul.	Plexo venular visible
		>2 a<5 D	>5 D(MC)			
1	12	+	-	tortuosa, "banco de peces", hemorragias	si	no
2	4	-	+	tortuosa, "banco de peces", "sacacorchos"	si	no
3	2-3	+++	+	abigarrada	si	no
4	3-4	+	+	abigarrada	si	no
5	3-4	+	++	abigarrada	si	no
6	5	+	-	glomerular	no	no
7	4-5	+	-	tortuosa	si	no
8	4-5	+	+	abigarrada	si	si
9	3-4	-	+	abigarrada	si	no
10	5-6	++	+	abigarrada	si	no
11	4-5	+	-	abigarrada,glomerular	si	si
12	5-6	+	+	glomerular	si	no
13	4-5	+	-	glomerular	si	no
14	4-5	-	+	glomerular	si	no

D:diámetro de capilar normal; MC= megacapilar; (+): presente,(-):ausente.

D) AFECCION MUSCULOESQUELETICA.

La clínica de afección articular estaba presente en 10 pacientes (71,4%). En el 14% de los casos, fué la manifestación inicial de la enfermedad. La sintomatología más frecuentemente referida (50%) fué la rigidez de los dedos de las manos y las artralgias carpianas y metacarpofalángicas. En 2 pacientes (14,3%) se detectó acrosteolisis en las falanges distales de los dedos de la mano y en 3 pacientes (21,4%) artritis erráticas de interfalángicas proximales, carpos, rodillas y tobillos. La calcinosis subcutánea estaba presente en 3 pacientes (21,4%). No hubo afección muscular evidente en ningún paciente.

E) AFECCION NEUROLÓGICA.

La afección neurológica estaba presente en 3 pacientes (21,4%), en 2 de ellos (66,6%) se manifestó como polineuritis periférica de miembros inferiores; el otro paciente (33,3%) sufrió un accidente vascular cerebral embolígeno (tenía un prolapso de la válvula mitral).

F) AFECCION CARDIOVASCULAR.

En 1 paciente (7,1%) existía cardiopatía isquémica. Dos (14,3%) sufrían episodios de angor en relación con el frío. En ambos, los estudios de perfusión miocárdica con Talio-201 fueron negativos. Tres pacientes (21,4%) eran hipertensos. Otro paciente (7,1%) presentó un episodio de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. Un paciente (7,1%) presentaba prolapso de la válvula mitral y otro (7,1%) una miocardiopatía dilatada .

G) AFECCION RENAL.

Dos pacientes (14,3%) presentaban proteinuria discreta como única alteración funcional renal. Ninguno de ellos era hipertenso ni diabético.

H) VALORACION ANALITICA.

En los datos analíticos generales (Tabla 4.10) destaca la presencia de linfopenia en el 14,3% de los pacientes. La velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y el factor reumatoide estaban elevados o presentes en el 28.6%, 35.7% y 14.3% de los pacientes respectivamente. Cierta grado de anemia y leucocitosis estaban presentes en el 7,1%. Respecto al complemento sérico, presentaban descenso de C3 o de C4 nueve de los pacientes (64,3%). El resto de parámetros sanguíneos analizados (recuento de eosinófilos, gammaglobulinemia, crioproteinas, función renal y hepática, fermentos musculares, inmunocomplejos circulantes,

calcemia y anticuerpos anticardiolipina) fueron normales o negativos.

Caso	Hb	Leucoc	Linfoc.	Plaquetas	V.S.G.	Hipocom.	PCR	FR
1	12,6	6.574	1.510	320.500	12	+	-	-
2	12,1	4.580	1.513	205.000	9	+	-	-
3	12,4	4.490	1.030	180.000	57	+	-	+
4	15,2	6.100	2.080	195.000	9	-	-	-
5	13,3	10.400	790	381.000	38	+	+	-
6	13,1	11.100	1.250	385.000	108	+	+	+
7	10,6	6.350	1.000	282.000	92	-	-	-
8	12,2	9.940	2.470	176.000	6	+	+	-
9	14,8	6.400	1.460	180.000	6	+	+	-
10	13,8	8.680	2.160	303.000	22	-	+	-
11	12,2	6.850	1.420	103.000	25	+	-	-
12	13,5	6.260	1.860	202.000	6	+	-	-
13	13,8	4.690	890	216.000	9	-	-	-
14	15,5	11.860	1.340	249.000	12	-	-	-
Media	13,2	7.433	1.484	241.250	29,3			
DS	1,3	2.469	502	82.514	33,4			
% (+)						64,3	35,7	14,3

DS= Desviación standar. (+) = Presente. (-) = Ausente. VSG= velocidad de sedimentación globular. Hb= hemoglobina, LEUCOC= leucocitos. LINFOC.= linfocitos. HIPOCOM= hipocomplementemias. PCR= proteína C reactiva. FR= factor reumatoide.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en 12 pacientes (85,7%) (Tabla 4.11), siempre a títulos altos. Sólo en dos de ellos (16,6%) el título fué inferior a 1/320. El patrón moteado fué el que se detectó más frecuentemente (67% de los pacientes con ANA positivo). En 5 pacientes (35,7%) fueron positivos los anticuerpos anticentrómero (ACA) sobre sustrato Hep2, mostrando en todos los casos títulos superiores a 1/1280. Los anticuerpos frente a antígeno nuclear extraíble (anti-ENA) se detectaron en 3 pacientes (21,3%). La especificidad de dichos

anticuerpos fué respectivamente: SS-A y SS-B; nRNP; Scl-70 (7,1%). Sobre sustrato Hep-2 se detectaron anticuerpos distintos de los ACA en 8 de los casos (57,1%). En su mayoría se trataba de un patrón moteado fino.

Tabla 4.11.- Anticuerpos antinucleares (ANA).

Pac.	ANA. Patrón					ACA	Otros ANA en HEP-2			Anti-ENA			
	Mixto	Homo	Motd	Nucl.	Perif		Motd	Homo	Nucl.	n-RNP	SS-B	SS-A	Scl-70
1				1/1280			1/640	1/1280	1/1280				
2			1/640			1/1280							
3			1/320			1/1280	1/640				1/32	1/16	
4			1/160			1/1280							
5			1/640	1/640			1/1280		1/1280				+
6													
7			1/320				1/640						
8	1/320		1/640				1/640						
9													
10	1/80						1/160						
11			1/640				1/640						
12						1/1280							
13			1/1280				1/1280			1/32			
14						1/1280							
%	14,3	0,0	57	14,3	0	35,7	57,1	7,1	14,3	7,1	7,1	7,1	7,1

Pac.=pacientes; Homo: homogéneo; Motd: moteado; Nucl: nucleolar; Perif: periférico; ACA: antic, anticentrómero; ENA= antígeno nuclear extraíble.

4.3.- VALORACION DE LA AFECCION PULMONAR.

Ningún paciente tenía antecedentes personales de exposición a tóxicos ambientales, ni profesionales (sílice, vinilo, etc), toxicomanías, toma de fármacos, radioterapia, ni otras

circunstancias que pudiesen provocar afección pulmonar. No había antecedentes familiares de fibrosis pulmonar.

A) CLINICA Y EXPLORACION PULMONAR.

En la Tabla 4.12 se reflejan los síntomas y signos detectados. La disnea estaba presente en 10 pacientes (71,4%), con un tiempo de evolución de 9,4 años (± 10 ; límites: 2-30). En estos 10, la disnea era de grado IV en 1(10%); de grado III en 5 (50%) , de grado II en 3 (30%) y de grado I en 1 (10%), según la clasificación habitual ya descrita¹⁹⁶.

Cuatro pacientes (38,6%) se quejaban de fatiga muscular; 3 de ellos sufrían disnea grado III y otro la presentaba en grado IV.

La tos estaba presente en 6 pacientes; en 4 (66%) era de tipo irritativo y en un 50% correspondía a pacientes con disnea de grado III. De los 2 pacientes que tenían tos productiva uno tenía bronquiectasias evidentes en la TAC de torax y disnea grado IV; el otro sufría disnea de grado III.

Una paciente presentaba episodios de dolor torácico desencadenados por el frío y que cedían espontáneamente con el calor ambiental.

Una paciente se quejaba de dolor de características pleurales. Sin embargo no había signos radiológicos ni tomográficos de afectación pleural.

Una paciente sufrió una hemoptisis, aunque no se pudo constatar ni por técnicas radiodiagnósticas ni por fibrobroncoscopia patología orgánica que pudiese explicarla.

En 10 pacientes (71,4%) se auscultaban crepitantes tipo "velcro" en regiones pulmonares posteroinferiores. Este fue el signo clínico más frecuente y estaba presente en el 80% de los pacientes con disnea y en el 90% de los pacientes con tos. En otros 2 pacientes se auscultaba este tipo de crepitantes sin ningún síntoma respiratorio acompañante.

Se observaron acropaquias tan sólo en 1 paciente (7,1%) que, a su vez, también presentaba disnea de grado III, fatigabilidad, tos irritativa y dolor pleural, al que le eran audibles crepitantes de tipo "velcro".

Tabla 4.12.- Clínica y exploración pulmonar.

Caso	Disnea (años)	Fatigabilidad	Tos	Dolor toracico	Dolor pleural	Hemoptisis	Crepi tantes	Acropaquias
1	grado II (7)	no	no	si	no	no	si	no
2	grado III (3)	si	irritativa	no	si	no	si	si
3	no	no	no	no	no	no	si	no
4	grado III (25)	si	no	no	no	no	si	no
5	no	no	no	no	no	no	no	no
6	grado III (3)	si	irritativa	no	no	no	si	no
7	grado IV (3)	si	productiva	no	no	no	si	no
8	grado III (6)	no	productiva	no	no	no	si	no
9	grado I (13)	no	no	no	no	no	si	no
10	grado II (2)	no	irritativa	no	no	si	no	no
11	grado II (2)	no	no	no	no	no	no	no
12	no	no	no	no	no	no	si	no
13	no	no	no	no	no	no	no	no
14	grado III (30)	no	irritativa	no	no	no	si	no
% M±sd	71,4 (9,4±10)	28,6	42,8	7,1	7,1	7,1	71,4	7,1

(Años)= años de evolución de la disnea. M±sd= media ±desviación standad de los años de evolución.

Grado I= disnea al subir una cuesta o dos pisos.

" II= " " " un piso.

" III= " " andar por terreno llano.

" IV= " en reposo.¹⁹⁶

Tabla 4.13.- Radiografía de torax.

Caso N°	Patrón radiolog. normal	Patrón radiolog. vascular	Patrón radiológico intersticial					
			Areas pulmón derecho			Areas pulmón izquierdo		
			S	M	I	S	M	I
1	si	no	0	0	0	0	0	0
2	si	no	0	0	0	0	0	0
3	si	no	0	0	0	0	0	0
4	si	no	0	0	0	0	0	0
5	si	no	0	0	0	0	0	0
6	si	no	0	0	0	0	0	0
7	no	si	0	3	3	0	3	3
8	si	no	0	0	0	0	0	0
9	si	no	0	0	0	0	0	0
10	si	no	0	0	0	0	0	0
11	si	no	0	0	0	0	0	0
12	si	no	0	0	0	0	0	0
13	si	no	0	0	0	0	0	0
14	no	si	0	3	3	0	3	3
%	85,7	14,3	0,0	14,3	14,3	0,0	14,3	14,3

Areas pulmonares: S= superior (por encima de la caOrina), M= media (desde la carina a 4-5cm por debajo de ella) e I= inferior (encima del diafragma). P. Vascular(si/no)= diámetro transversal de la arteria inter lobular derecha >15 milímetros.

0= ninguna afectación intersticial.

1= patrón reticular mínimo.

2= claro patrón reticular.

3= patrón en panal.

B) RADIOGRAFIA DE TORAX.

Sólo en 2 pacientes (14,3%) se apreciaron anomalías. Ambos presentaban signos de hipertensión arterial pulmonar (con diámetro transversal de la arteria pulmonar derecha de 19 mm de diámetro) y patrón de afección intersticial en áreas medias e inferiores de ambos pulmones. Uno de ellos sufría una disnea de grado IV, fatigabilidad y tos productiva y se le auscultaban crepitantes. El otro disnea grado III, tos irritativa y también se le auscultaban crepitantes.

C) TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA DE TORAX.

Se realizó en 12 pacientes (85,7%). Se observaron patrones patológicos solo en 2 de ellos (16,6%) (Tabla 4.14). En 5 pacientes (41,6%) se realizaron cortes tomográficos de 10 mm de espesor; de estos pacientes uno tenía un claro patrón vascular sumado a un patrón intersticial a nivel de la seis áreas pulmonares, como se muestra en la tabla 4.14. La opacidad en vidrio deslustrado y el apanelamiento solo existían a nivel de áreas medias e inferiores de ambos pulmones.

En 3 pacientes (25%) los cortes tomográficos fueron de 5 y 10 mm de espesor. No se evidenció patología vascular ni intersticial.

Por último, en otros 3 pacientes (25%) se realizaron cortes de alta definición (1mm). Sólo en uno de ellos se observó opacidad en vidrio deslustrado, en área pulmonar inferior derecha. En el resto no se evidenció patología alguna desde el punto de vista radiológico.

Tabla 4.14.- Tomografía axial computadorizada de torax.

Caso (espe sor)	Patrón normal	Patrón vascu lar	Patrón intersticial					
			Areas pulmón derecho			Areas pulmón izquierdo		
			S	M	I	S	M	I
1 (10mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
2 (1 mm)	no	no	0	0	4	0	0	0
3 (10mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
4 (10-5mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
5 (1 mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7 (10mm)	no	si	1,2,3,6,8	1,2,3,4,5,6,8	1,2,3,4,5,6,8	1,2,3,6,8	1,2,3,4,5,6,8	1,2,3,4,5,6,8
8 (10mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
9 (10mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
10 (10-5mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
11 (10mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
12 (10-5mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
13 (1 mm)	si	no	0	0	0	0	0	0
14	-	-	-	-	-	-	-	-
%	83,3	8,3	8,3	8,3	16,6	8,3	8,3	8,3

Areas pulmonares: S= superior (por encima del nivel de la carina), M= media (entre el nivel de la carina y el nivel de la vena pulmonar inferior) e I= inferior (por debajo de la vena pulmonar inferior). P.Vascular(si/no)= diámetro transversal de la arteria inter lobular derecha >15 milímetros.

Puntuaciones: 0= ninguna afectación parénquimatosa, 1= micronódulos en parénquima, 2= opacidades lineales, 3= micronódulos subpleurales, 4= opacidad en vidrio deslustrado, 5= apanelamiento, 6= bronquiectasias, 7= arquitectura distorsionada, 8= engrosamiento pleural. - = no realizada esta técnica. mm= milímetros de espesor de los cortes de la TAC.

Tabla 4.15.- Tests de función pulmonar.

Caso N°	F	FVC ml %	FEV ₁ ml %	FEV ₁ /FVC % (I.Tiffeneau)	MMEF ml %	TLC ml %	DLCO/VA (KCO) %	PO ₂ , G(A-a)O ₂ mmHg	PCO ₂	PM ccH ₂ O
1	no	2.333 92	1.720 81	73	1.200 41	4.140 92	91	82 26	36	71
2	no	2.250 90	1.740 83	77	1.600 55	4170 98	59	95 16	34	102
3	no	2.420 96	1.830 86	75	1.400 47	3.360 78	62	84 18	41	72
4	no	2.600 124	2.110 121	80	2.200 81	4.210 100	53	92 17	35	-
5	no	3.900 75	3.401 77	87	3.294 65	5.118 83	78	98 4	42	85
6	no	1.940 42	1.280 34	65	600 15	3.550 49	68	96 17	32	-
7	no	1.450 77	1.340 87	92	2.100 88	2.700 74	72	72 31	41	-
8	no	1.190 42	880 39	73	600 21	3.560 83	-	68 28	47	60
9	no	2.307 100	1.890 98	81	1.980 71	2.203 51	92	86 20	38	69
10	no	2.720 102	2.300 102	84	2.700 87	4.800 113	106	86 18	40	142
11	no	3.110 125	2.430 117	78	2.200 79	5.310 114	85	99 2	43	-
12	no	2.770 101	2.370 102	85	3.000 97	4.620 100	77	100 3	41	85
13	no	2.610 98	1.999 88	76	1.500 52	3.500 74	91	100 5	39	122
14	no	1.750 70	1.299 62	78	838 28	3.000 69	39	57 57	31	-

F=fumador. FVC= capacidad vital forzada. Todas las medidas estan realizadas en mililitros y porcentajes del valor predictivo. FEV₁ = volumen espiratorio forzado medido en el 1°segundo. FEV₁/FVC= el FEV₁ medido en el 1° segundo de la FVC. MMEF= flujo medio máximo medido entre el 50% y el 75% de la espiración forzada. TLC= capacidad pulmonar total. DLCO/VA= cantidad de monóxido de carbono transferido desde el alveolo a la sangre corregida para el volumen alveolar real. G(A-a)O₂= gradiente alveoloarterial de oxígeno. PO₂/PCO₂= presiones parciales de O₂/CO₂. PM= presiones musculares. -= no se determinó el parámetro.

D) TESTS DE FUNCION PULMONAR.

Los valores espirométricos, la estimación de la capacidad pulmonar total, el coeficiente de difusión del monóxido de carbono, los valores de la gasometría arterial basal y los de las presiones musculares estan reflejados en la Tabla 4.15.

Basándonos en los datos aportados por el estudio funcional respiratorio, los pacientes se clasificaron según tres patrones funcionales (Tabla 4.16):

- 1) "**Patrón normal**": en ausencia de toda anomalía en el estudio funcional respiratorio.
- 2) "**Patrón vascular**": cuando el único dato anormal era una disminución aislada del coeficiente de difusión del monóxido de carbono (valor inferior al 70% del teórico).
- 3) "**Patrón parenquimatoso**": cuando la capacidad vital forzada no superaba el 70% del valor teórico.

El estudio funcional respiratorio fué absolutamente normal (criterio de inclusión) en todos los individuos de la serie control.

E) LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA).

Durante la fibrobroncoscopia no se observaron alteraciones patológicas (ni en los pacientes ni en los controles). Se realizó LBA, tanto en los 14 pacientes esclerodérmicos como en los individuos controles, con ulterior estudio citopatológico y microbiológico de las muestras.

Tabla 4.16.- Datos medios de distintos patrones funcionales pulmonares en pacientes.

	TOTAL	PATRON NORMAL	PATRON PARENQUIMATOSO	PATRON VASCULAR
F/NF	0/14	0/8	0/2	0/4
EDAD M±SD	55±13	53±16	57±12	57± 4
SEXO (V/H)	2/12	1/7	1/1	0/4
FVC M±SD	88% ± 25%	96% ± 15%	42% ± 0%	95% ± 22%
FEV ₁ M±SD	84% ± 25%	94% ± 13%	36% ± 3%	88% ± 24%
FEV ₁ /FVC % M±SD	79% ± 6%	82% ± 6%	69% ± 5%	77% ± 2%
MMEF % (50-75) M±SD	59% ± 26%	72% ± 19%	18% ± 2%	52% ± 22%
TLC M±SD	84% ± 20%	87% ± 21%	66% ± 24%	86% ± 15%
DLCO/VA M±SD	78% ± 18%	86% ± 11%	-	53% ± 10%
PO ₂ M±SD	86 ± 13	90 ± 10	82 ± 20	82 ± 17
PCO ₂ M±SD	38± 4	40 ± 2	39 ± 10	35 ± 4
G(A-a)O ₂ M±SD	18 ± 14	13 ± 11	22 ± 8	27 ± 20

M±SD= media ± desviación standar. Para siglas ver la tabla 4.15.

a) Tolerancia y porcentaje de líquido recuperado

La mala tolerancia de la técnica se manifestó fundamentalmente por la aparición de tos continua o sensación de disnea. En el grupo control la técnica de LBA fué bien tolerada en 5 (83,3%) de ellos y se recuperó el 56% del líquido instilado (± 9 ; límites: 45-70). En el grupo de pacientes la tolerancia fué buena en 12 (85,7%), y el porcentaje de líquido recuperado fue de 56

(± 7 ; límites: 45-65) en los que tuvieron buena tolerancia y de 60 (± 14 ; límites: 50-70) en los que la tuvieron mala.

Los porcentajes del valor predictivo de FVC, FEV₁, FEV₁/FVC% y MMEF% eran más bajos en los que la tolerancia había sido mala dentro del grupo de pacientes (Tabla 4.17).

Tabla 4.17.-Relación entre tolerancia al LBA, valores espirométricos y % recuperado.						
Tolerancia	n°casos	FVC*	FEV ₁ *	FEV ₁ /FVC%*	MMEF*	Líqu.recuperado*
Buena	12	93,5 \pm 22	89,6 \pm 22	79 \pm 7	65 \pm 24	56 \pm 7
Mala	2	56 \pm 20	50,5 \pm 16	75,5 \pm 3,5	24,5 \pm 5	60 \pm 14

(*) en porcentajes. Ver tabla 4.15 para el resto de las siglas.

b) Viabilidad

En los pacientes, la viabilidad celular determinada con azul de Trypan fué del 89% (± 2). No existían diferencias significativas con respecto al grado de tolerancia de la técnica. Estos valores fueron muy semejantes en la serie control.

c) Celularidad

La concentración celular se obtuvo dividiendo el número total de células entre el volumen de fluido recuperado. Se expresa como n° células/ml de fluido del lavado broncoalveolar $\times 10^3$ (ver Tablas 4.18 y 4.19).

1.-Distribucion Celular:

En la serie en estudio se identificaron: macrófagos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Los recuentos se expresan como porcentaje de la concentración celular como número absoluto de células /mililitro x 10³.

En los controles solo se valoró el recuento de: macrófagos, linfocitos y neutrófilos (Tablas 4.18 y 4.19).

2.-Hallazgos celulares de los pacientes con ES:

Caso n° 1 : presenta una alveolitis linfocitaria (34%) y en menor proporción neutrofílica (7%), con discreto incremento de células plasmáticas (7%). Este paciente tenía un patrón funcional respiratorio "normal".

Caso n° 2 : presenta una concentración celular en los límites de la normalidad con linfocitosis moderada (22%). Tiene un patrón "vascular" en el estudio funcional respiratorio.

Caso n° 3: existe una alveolitis linfocitaria (35%) muy evidente; la población de neutrófilos está escasamente representada. El patrón funcional fue "vascular".

Caso n° 4: aumento de la concentración celular con predominio de células plasmáticas. Patrón funcional "vascular".

Tabla 4.18.-Casos: datos del lavado broncoalveolar.

P	EDAD	PR	CELULAS	MACROF	LINFOC	NEUTROF	EOSINOF	C.PLASM
1	49	55	404,0	214,1 (53)	137,3 (34)	28,3 (7)	0	24,2 (6)
2	57	60	127,6	88,1 (69)	28,1 (22)	3,8 (3)	0	7,6 (6)
3	52	58	306,0	189,7 (62)	107,1 (35)	6,1 (2)	0	3,1 (1)
4	63	55	585,7	333,8 (57)	58,5 (10)	0	0	193,3 (33)
5	18	50	126,0	78,1 (62)	26,4 (21)	7,5 (6)	2,5 (2)	11,3 (9)
6	49	65	695,0	653,3 (94)	34,7 (5)	0	0	6,9 (1)
7	72	65	190,0	117,8 (62)	24,7 (13)	0	0	47,5 (25)
8	66	50	445,0	324,8 (73)	84,5 (19)	35,6 (8)	0	0
9	61	60	139,6	50,2 (36)	46,0 (33)	16,7 (12)	0	26,5 (19)
10	49	45	213,3	97,2 (45)	19,8 (9,3)	0	0	95,9 (45)
11	61	50	245,6	208,7 (85)	24,5 (10)	0	0	12,3 (5)
12	55	46	83,3	65,9 (79)	14,1 (17)	3,1 (4)	0	0
13	59	65	160,0	121,6 (76)	24,0 (15)	0	0	14,4 (9)
14	58	70	215,0	197,8 (92)	12,9 (6)	4,3 (2)	0	0
M±	55	56	281,1	195,8	45,5	7,5	0,2	31,6
SD	±13	±8	±185,3	±159,4	±38,2	±11	±0,7	±53,1

P= paciente. PR= porcentaje de líquido recuperado del LBA. CELULAS= n° de células por mililitro de fluido recuperado multiplicado por 10^3 . MACROF= macrófagos, LINFOC= linfocitos, NEUTROF= neutrófilos, EOSINOF= eosinófilos y C.PLASM= células plasmáticas expresados todos en n° de células por mililitro de fluido recuperado ($n \times 10^3$) y en porcentaje de la concentración celular. M= media de los valores absolutos. SD= desviación standar de los valores absolutos.

Caso n° 5: concentración celular normal. Incremento de linfocitos (21%) y células plasmáticas (9%) y moderado de neutrófilos. Patrón funcional "normal".

Caso n° 6: alveolitis macrofágica (94%) predominantemente de células pequeñas, macrófagos en su mayoría cargados de pigmento oscuro. Patrón funcional "parenquimatoso".

Caso n° 7: recuento celular por encima de la normalidad. Discreto aumento de linfocitos (13%) y gran incremento de células plasmáticas (25%). El patrón funcional era "normal".

Caso n° 8: concentración celular incrementada, alveolitis neutrofílica (8%) junto a incremento de la población de linfocitos (19%). Patrón funcional "parenquimatoso".

Caso n° 9: concentración celular normal. Alveolitis mixta, tanto linfocitaria (33%) como neutrofílica (12%), con incremento de células plasmáticas (19%). Patrón funcional "normal".

Caso n° 10: incremento moderado de la concentración celular. Gran incremento de células plasmáticas (45%). Patrón funcional "normal".

Caso n° 11: discreto incremento de la concentración celular y pequeño aumento de células plasmáticas (5%). Patrón funcional "normal".

Caso n° 12: concentración celular normal. Alveolitis linfocitaria (17%) y discreto incremento en la población de neutrófilos (4%). Patrón funcional "normal".

Caso n° 13: concentración celular normal. Población linfocitaria en límites altos del rango (15%), incremento discreto del porcentaje de células plasmáticas (9%). Patrón funcional "normal".

Caso n° 14: concentración celular por encima de la normalidad. No muestra alteraciones en la población alveolar ni en la concentración celular. Patrón funcional "vascular".

3.-Hallazgos celulares de los controles:

En la tabla 4.19 se expresa el porcentaje de fluido recuperado, concentración celular y distribución celular porcentual y global en células por mililitro x 10³ en cada caso.

En el grupo control, en conjunto, la concentración celular media fue de 153,2±33,6 x 10³ cél/ml. de LBA. El promedio de la distribución celular fue de 91% macrófagos (±5,5; límites: 81-96), 7,5% linfocitos (±4,9; límites: 4-17) y 1,1% neutrófilos (±0,4; límites: 0,9-2).

d) Valores medios de celularidad:

Se muestran las características diferenciales que presentaban los diferentes grupos en cuanto al contenido celular de las muestras de lavado broncoalveolar, tanto en lo que se refiere a contenido celular total como a los distintos tipos celulares (Tablas 4.20 y 4.21).

Tabla 4.19.- Controles: datos del lavado broncoalveolar .

Nº	EDAD	F	PR	CELULAS	MACROF	LINFOC	NEUTROF
1	57	no	55	160,9	152,8 (95)	6,4 (4)	1,4 (0,9)
2	46	no	70	147,9	119,8 (81)	25,1 (17)	2,9 (2)
3	51	no	66	121,2	111,5 (92)	8,5 (7)	1,2 (1)
4	52	no	50	150,0	144,0 (96)	6,0 (4)	1,3 (0,9)
5	43	no	45	214,3	192,9 (90)	17,8 (8,3)	2,3 (1,1)
6	41	no	53	125,0	117,5 (94)	6,2 (5)	1,1 (0,9)
M± SD	48 ± 6		56 ±9	153,2 ± 33,6	139,7 ± 30,6	11,6 ± 7,9	1,7 ± 0,7

M= media aritmética de los valores absolutos. SD= desviación standar de los mismos. F= fumador. Restos de las siglas ver tabla 4.15.

Tabla 4.20.- Porcentaje medio de la celularidad: pacientes y controles

		PACIENTES			CONTROLES
		Patrón Normal	P.Parenquimatoso	P. vascular	
F/NF(nº casos)		0/8	0/2	0/4	0/6
EDAD	M ± SD	53 ±16	57,5 ±12	57,5 ±4	48,3 ±6
SEXO	(V/H)	1/7	1/1	0/4	0/6
P.R.	M ± SD	54,5 ±8	57,5 ±10,6	60,7 ±6,5	56,5 ±9,6
CELULAS por ml	M ± SD	195.225 ±98657	570.000 ±176.776	308.590 ±198.571	153.216 ±33.615
MACROF (%)	M ± SD	62,35 ±17,09	83,5 ±14,8	70,0 ±15,4	91,3 ±5,5
LINFOC (%)	M ± SD	19,0 ±9,6	12,0 ±9,8	18,2 13±	7,5 ±4,9
NEUTR (%)	M ±SD	3,5 ±4,4	4,0 ±5,6	1,7 ±1,2	1,1 ±0,4
EOSINOF (%)	M ±SD	0,2 ±0,7	0	0	-
C.PLASM (%)	M ±SD	14,7 ±14,6	0,5 ±0,7	10 ±15,5	-

P= patrón. V/H= varón/hembra. P.R.= porcentaje de líquido recuperado, del lavado broncoalveolar. M±SD= media aritmética±desviación standar de la concentración celular y de los valores porcentuales de las distintas células (macrófagos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas).(-): determinación no realizada



Tabla 4.21.- Celularidad media del lavado broncoalveolar					
		PACIENTES			CONTROLES
		Patrón Normal	P.Parenquimatoso	P. vascular	
F/NF(n° casos)		0/8	0/2	0/4	0/6
EDAD	M ±SD	53 ± 16	57,5 ± 12	57,5 ± 4	48,3 ± 6
SEXO (V/H)		1/7	1/1	0/4	0/6
P.R.	M ±SD	54,5 ± 8	57,5 ± 10,6	60,7 ±6,5	56,5 ± 9,6
CELULAS por ml	M ±SD	195.225 ± 98.657	570.000 ±176.776	308.590 ±198.571	153.216 ±33.615
MACROF por ml	M ±SD	119.237 ± 61.869	489.075 ±232.249	202.363 ± 100.877	139.754 ±30.667
LINFOC por ml	M ±SD	39.643 ±40.533	59.650 ± 35.213	51.663 ± 41.551	11.683 ±7.975
NEUTR por ml	M ±SD	6.959 ±10.416	17.800 ± 25.173	3.562 ± 2.572	1.741 ± 742
EOSINOF por ml	M ±SD	315 ±891	0 0	0 0	-
C.PLASM por ml	M ±SD	29.033 ± 30.481	3.475 ± 4.914	51.000 ±94.906	-

P= patrón. V/H= varón/hembra. P.R.= porcentaje de líquido recuperado, del lavado broncoalveolar. M±SD= media aritmética±desviación standar de la concentración celular y de los valores absolutos de las distintas células (macrófagos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas).(-): determinación no realizada.

e) Comparaciones

Se compararon las características diferenciales que presentaban los diferentes grupos en cuanto al contenido celular de las muestras de lavado broncoalveolar, tanto en lo que se refiere a contenido celular total como a los distintos tipos celulares. Las comparaciones se realizaron atendiendo a valores absolutos de los recuentos (las comparaciones utilizando porcentajes no resultaron útiles en una primera estimación general). En el grupo control primitivo se observó que el hábito de fumar distorsionaba considerablemente el contenido y la distribución celular del líquido alveolar. Por ello se utilizaron como controles sólo individuos no fumadores (los pacientes de la serie en estudio tampoco fumaban).

En la tabla 4.22 se expresan las diferencias encontradas en cuanto a contenido celular total. Los grupos difieren entre sí de forma "casi significativa" (Kruskal-Wallis) con un máximo de celularidad para los pacientes de tipo parenquimatoso y valores intermedios para los de tipo vascular. Estos dos grupos difieren significativamente entre sí (Tukey) y con respecto a controles y pacientes con estudio funcional normal (que a su vez no difieren significativamente). La gráfica 4.1 muestra los valores medios y el error standard para cada subgrupo.

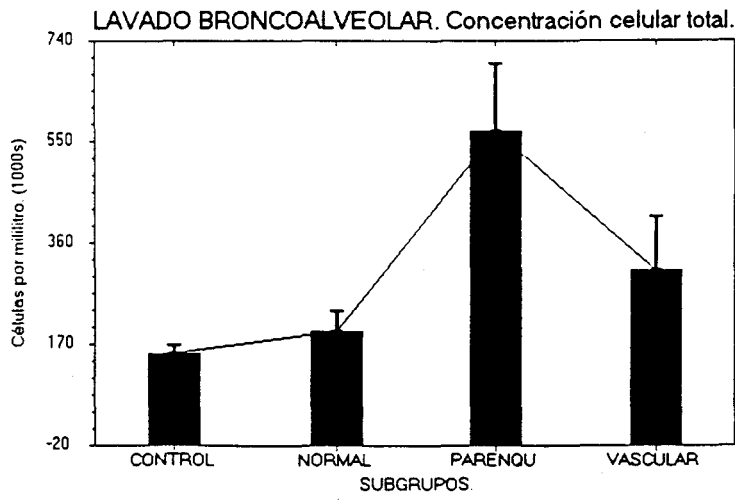
Tabla 4.22.- Lavado broncoalveolar. Contenido celular total.		
Grupos (Clasificados según el estudio funcional respiratorio)	N	Células x ml Valor medio (D.S.)
Controles no fumadores.	6	153.216 (33.615)
Pacientes:	14	
* Normales	8	195.225 (98.657)
* Parenquimatosos	2	570.000 (176.776)
* Vasculares	4	308.590 (198.571)
Kruskal-Wallis: valor H: 7,35 valor P (Chi-cuadrado) : 0,06.	Representación gráfica (Tukey)*: Gp Gp Gp Gp C N V P ----- ---- ----	
(*) Los grupos subrayados por una misma línea no difieren estadísticamente ($p > 0,05$).		

En la tabla 4.23 se expresan las diferencias encontradas en cuanto a contenido en macrófagos (en valores absolutos). Los grupos también en este aspecto difieren entre sí de forma "casi significativa" (Kruskal-Wallis) con un máximo de celularidad para los pacientes de tipo parenquimatoso y valores intermedios para los de tipo vascular. Los primeros difieren

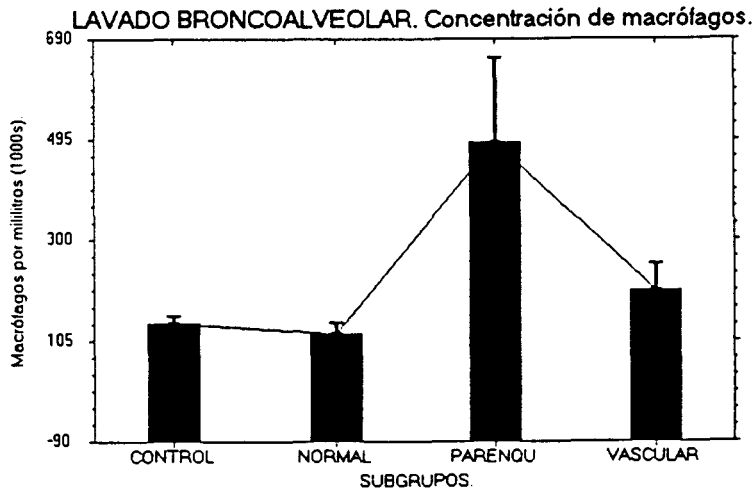
significativamente (Tukey) con respecto a todos los demás pero los vasculares, aunque difieren de los parenquimatosos no lo hacen respecto a los controles. La gráfica 4.2 muestra los valores medios y el error standard para cada subgrupo.

Tabla 4.23.- Lavado broncoalveolar. Contenido en macrófagos.		
Grupos (Clasificados según el estudio funcional respiratorio)	N	Células x ml Valor medio (D.S.)
Controles no fumadores.	6	139.754 (30.667)
Pacientes:	14	
* Normales	8	119.237 (61.869)
* Parenquimatosos	2	489.075 (232.249)
* Vasculares	4	202.363 (100.877)
Kruskal-Wallis: valor H: 6,51 valor P (Chi-cuadrado) : 0,09.	Representación gráfica (Tukey)*: Gp Gp Gp Gp N C V P ----- ----- ----	
(*) Los grupos subrayados por una misma línea no difieren estadísticamente ($p > 0,05$).		

En la tabla 4.24 se expresan las diferencias encontradas en cuanto a contenido en linfocitos (en valores absolutos). Los grupos difieren entre sí de forma significativa (Kruskal-Wallis) con valor de $p < 0,03$. El valor es máximo para los pacientes de tipo parenquimatoso (que se diferencian claramente de normales y controles) aunque la diferencia con los vasculares no llega a alcanzar significación (Tukey). A su vez normales y vasculares, aunque no difieren entre ellos, sí que se separan de los controles con respecto a todos los demás pero los vasculares, aunque



Gráfica 4.1.

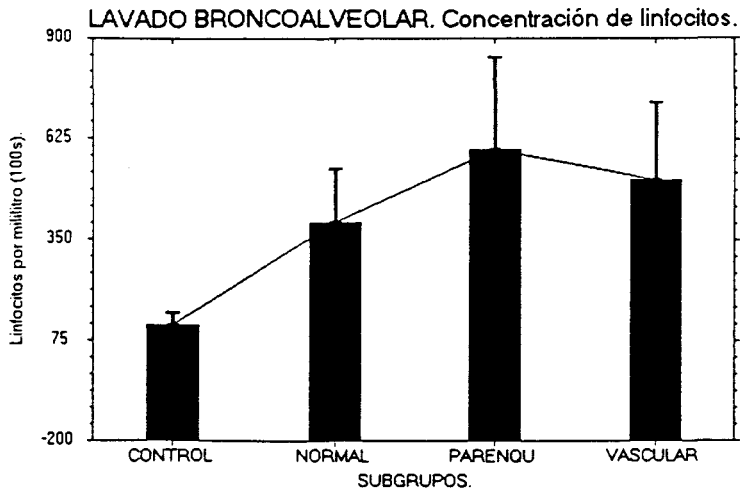


Gráfica 4.2.

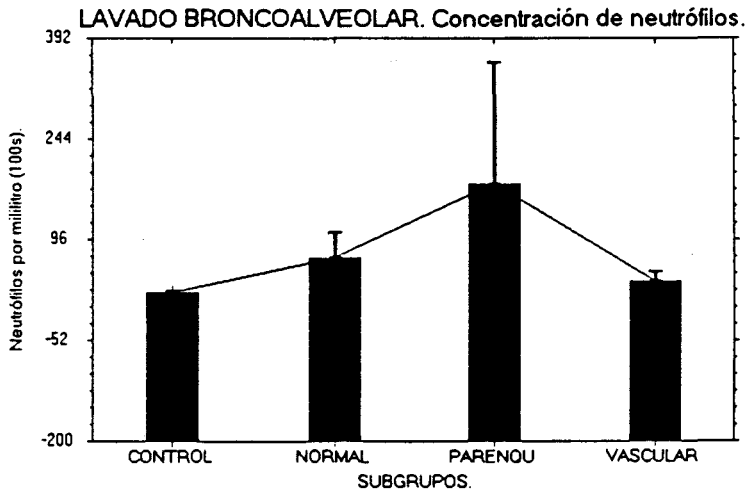
difieren de los parenquimatosos no lo hacen respecto a los controles (Tukey). La gráfica 4.3 muestra los valores medios y el error standard para cada subgrupo.

Tabla 4.24.- Lavado broncoalveolar. Contenido en linfocitos.		
Grupos (Clasificados según el estudio funcional respiratorio)	N	Células x ml Valor medio (D.S.)
Controles no fumadores.	6	11.683 (7.975)
Pacientes:	14	
* Normales	8	39.643 (40.555)
* Parenquimatosos	2	59.650 (35.213)
* Vasculares	4	51.663 (41.551)
Kruskal-Wallis: valor H: 9,06 valor P (Chi-cuadrado) : 0,03.	Representación gráfica (Tukey)*: Gp Gp Gp Gp C N V P ----- ----- ----	
(*) Los grupos subrayados por una misma línea no difieren estadísticamente ($p > 0,05$).		

En la tabla 4.25 se expresan las diferencias encontradas en cuanto a contenido en neutrófilos (en valores absolutos). Los grupos no difieren entre sí de forma significativa (Kruskal-Wallis) con valor de $p = 0.89$. Los valores son máximos para los pacientes de tipo parenquimatoso e intermedio para los normales, acercándose más los valores de la media de los vasculares a la de los controles aunque ninguna de estas diferencias llega a alcanzar el nivel de significación estadística (Tukey). La gráfica 4. 4 muestra los valores medios y el error standard para cada subgrupo.



Gráfica 4.3.



Gráfica 4.4.

Tabla 4.25 Lavado broncoalveolar. Contenido en neutrófilos.		
Grupos (Clasificados según el estudio funcional respiratorio)	N	Células x ml Valor medio (D.S.)
Controles no fumadores.	6	1.741(742)
Pacientes:	14	
* Normales	8	6.959(10.416)
* Parenquimatosos	2	17.800 (25.173)
* Vasculares	4	3.562 (2.572)
Kruskal-Wallis: valor H: 0,61 valor P (Chi-cuadrado) : 0,8	Representación gráfica (Tukey)*: Gp Gp Gp Gp C V N P -----	
(*) Los grupos subrayados por una misma línea no difieren estadísticamente ($p > 0,05$).		

V.- DISCUSSION.

La prevalencia de ES en nuestro medio, según estimaciones realizadas por nuestro grupo de trabajo (143 pacientes por millón de habitantes) está por encima del límite inferior de la encontrada en E.E.U.U.^{13,20}, que oscila entre 126 y 253 pacientes por millón. Son muy variables las apreciaciones existentes acerca de la frecuencia de participación pulmonar en la ES^{23,85,87,92}. Dicha apreciación depende, lógicamente, de la precisión de las técnicas que se utilizan para el diagnóstico. Dado que la participación pulmonar va a condicionar muy seriamente el pronóstico de la enfermedad (en cuanto a morbilidad y mortalidad) es muy importante detectar su presencia, incluso en las formas precoces de la enfermedad, por todos los medios que tengamos a nuestro alcance^{1,26,153,157-159,164}.

Si bien las técnicas invasivas (biopsia pulmonar transbroncoscópica o biopsia mediante toracotomía)¹⁴⁴ son métodos indiscutibles para establecer con toda seguridad una valoración lesional absoluta, es evidente que es necesario relegarlas a una situación de excepcionalidad dado que:

- 1.- Conllevan unos riesgos añadidos que, además, pueden incrementarse por las circunstancias clínicas e inmunológicas subyacentes en estos pacientes.
- 2.- Son difícilmente aplicables tanto en pacientes con sintomatología mínima o ausente (en donde, precisamente, juegan su papel más importante los elementos preventivos del tratamiento) como en pacientes con enfermedad avanzada, en los que el alto riesgo que implican las técnicas invasivas impide utilizarlas como elementos decisivos en cuanto a la pertinencia o no de continuar con tratamientos potencialmente peligrosos.

3.- Si es discutible su aplicación aislada, tanto más difícil sería emplearlas como método de seguimiento secuencial.

La valoración clínica es de gran ayuda en cuanto a la predicción de participación pulmonar^{23,78,90,91,118}. Son los pacientes con formas difusas de ES los que están más amenazados por ella, mientras que en los que padecen formas localizadas (tipo CREST) es mucho más infrecuente^{18,46}. Los avances en la inmunología también resultan de gran ayuda ya que los ACA y los anticuerpos anti-topoisomerasa delimitan respectivamente los dos bloques clínicos, ya aludidos, de bajo y alto riesgo^{22,25,52-55}.

Todo ello es, no obstante, muy relativo. Si bien las formas difusas están más amenazadas de participación pulmonar que las limitadas, estudios de series amplias ponen de manifiesto que, estas últimas, se caracterizan por un riesgo permanente (aunque bajo) durante toda la vida, mientras que en las formas difusas, cuando aparece participación pulmonar suele hacerlo tan sólo en los primeros años de su evolución^{18,26,106,157}.

La rápida evolución de las técnicas de imagen ha dejado obsoleto el primitivo criterio diagnóstico radiológico de afección pulmonar^{157-159,204}. Pero hoy sabemos^{33,106,201,164}, y nuestra propia experiencia lo confirma, que pacientes con radiología absolutamente normal pueden sufrir, ya, importantes lesiones inflamatorias alveolares radiológicamente mudas.

El estudio funcional respiratorio se considera que puede ofrecer indicios de disfunción (con base lesional) mucho más precozmente que la radiología^{92,143-146}. Datos muy sutiles, como por ejemplo un incremento inesperado de los flujos ventilatorios, pueden poner sobre aviso en

relación con cambios precoces del índice de retracción elástica por incremento del contenido en fibras¹⁴⁸. Por otra parte, una correlación clínico-funcional ya conocida permite establecer dos modalidades de participación pulmonar en los pacientes con ES. Por un lado, alteraciones palpables de los parámetros mecánicos (disminución de capacidad vital, incremento de la presión máxima inspiratoria) reconocerían a pacientes con lesiones infiltrativas intersticiales y/o alveolares^{125,143,146}; por otro, pacientes con espirometría rigurosamente normal, pero con coeficiente de difusión alterado, corresponderían a un subgrupo con alteraciones predominantemente vasculares^{118,123}. En este sentido son muy ilustrativos los experimentos^{126,127} que dan lugar a disminución reversible de dicho coeficiente tras la exposición brusca al frío (lo que podría interpretarse como un "*Raynaud pulmonar*"). Así, el estudio funcional nos permitiría separar a los pacientes con ES y participación pulmonar en dos grupos diferentes en cuanto a pronóstico y tratamiento: con patología pulmonar restrictiva predominante y con patología vascular-pulmonar predominante, respectivamente. A pesar de la indudable utilidad de los estudios funcionales^{92,91,121,143}, no podemos perder de vista que sus resultados muestran sólo un aspecto muy global y general del funcionamiento de todo el aparato respiratorio, y que no hay una correspondencia muy exacta entre disfunción y lesión¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. En muchas ocasiones hemos podido comprobar, en algunos de estos enfermos, que coinciden estudios funcionales rigurosamente normales con imágenes radiológicas absolutamente patológicas.

Las técnicas de LBA pueden ocupar, a nuestro juicio, un importantísimo papel en cuanto a la discriminación de los distintos grupos. Es una técnica segura, relativamente no invasiva y sensible para la detección de un proceso inflamatorio activo que afecte el tracto respiratorio más bajo¹⁶¹. Informa acerca del número y tipos de células presentes en este último, ayudando con ello a definir la actividad de la enfermedad¹⁵³. Tiene un alto rendimiento y se ha demostrado su

correlación con las características histopatológicas pulmonares obtenidas por biopsia pulmonar abierta¹⁴⁴. El LAB nos puede servir para la detección de enfermedad pulmonar en un estadio subclínico (antes de que aparezca la sintomatología clínica o los cambios radiológicos), potencialmente reversible^{158,164}, como indicador pronóstico y para el seguimiento del deterioro pulmonar²⁶. Al detectar pacientes con alto riesgo de deterioro pulmonar permite escoger los casos más agresivos para iniciar tratamientos más potentes y cambiar de actitud terapéutica en respuesta al tratamiento^{175,188}, disminuyendo el cociente riesgo/beneficio .

La base de nuestro estudio ha consistido en la valoración pulmonar de los pacientes a partir de ser clasificados en tres grupos con los datos aportados por el **estudio funcional respiratorio**. Comparamos las características diferenciales que presentan los grupos en cuanto a contenido y distribución celular de las muestras de lavado broncoalveolar y hacemos comparaciones de los mismos con un grupo control (con estudio funcional respiratorio normal y ausencia de enfermedad pulmonar). Realizamos una valoración clínica general y pulmonar, así como radiodiagnóstica (radiografía y TAC de torax).

La serie de pacientes analizada la seleccionamos empleando preferentemente los criterios establecidos por la ARA¹⁴ en 1980. Con anterioridad explicamos las razones, de acuerdo con otros autores¹⁵⁻¹⁸, por las que incluimos a varios pacientes en los que aunque cumplieran estos criterios de forma incompleta establecimos un diagnóstico firme de ES.

Con los datos del **estudio funcional respiratorio**, hemos clasificado a los pacientes en tres patrones funcionales:

- 1.- "**Patrón normal**": con estudio funcional sin alteraciones¹⁴⁸⁻¹⁵⁰: 8 pacientes.
- 2.- "**Patrón vascular**": con disminución aislada de la DLCO/VA (valor inferior al 70% del valor de referencia) como único dato anormal^{23,118,121,123,132,143}: 4 pacientes.
- 3.- "**Patrón parenquimatoso**": cuando la FVC no superaba el 70% del valor de referencia^{83,85,147,152}: 2 pacientes.

El predominio del sexo femenino en nuestra serie (6:1), teniendo en cuenta la edad media de inicio de la enfermedad 44,8 años ($\pm 15,6$; límites: 17-68, algo más elevada que lo habitual), no varió ostensiblemente de lo citado por otros autores^{13,21}. No hay diferencias apreciables relativas a sexo y edad en los subgrupos de pacientes considerados en la serie en estudio.

Los síntomas iniciales, el fenómeno de Raynaud, la afección articular, esofágica, cardíaca, neurológica, renal, mucocutánea y el síndrome de Sjögren están presentes con una frecuencia similar a la citada por otros autores^{2,59,60,68,70,77,79,80} en el total de pacientes. Es de destacar que la afección esofágica la padecen el 100% de los pacientes de los grupos "**parenquimatoso**" y "**vascular**" mientras en el grupo "**normal**" la detectamos en un 50%. La distribución de la afección cutánea es difusa en 5 de los 8 (62,5%) del grupo "**normal**", 2 de los 4 (50%) del grupo "**vascular**" y en los dos pacientes (100%) del grupo "**parenquimatoso**".

La frecuencia de ANA (patrón moteado en un 57% de los pacientes) en nuestra serie es similar a la encontrada en la literatura⁴⁶, la detección de ACA fue más frecuente que en otras series⁴⁷, mientras que los anti-Scl-70 los encontramos con menos frecuencia⁵²; otros ANA

distintos de ACA en HEP-2 (patrón moteado) se observaron también con frecuencia similar a la publicada⁴⁶. La frecuencia para el resto de parámetros biológicos investigados no difiere significativamente de lo citado por otros autores^{2,18}.

Los ACA están presentes en los 4 pacientes (100%) con afección pulmonar de patrón vascular, en uno del subgrupo de función pulmonar normal y en ninguno con patrón parenquimatoso pulmonar. De los 4 pacientes vasculares, dos tenían formas difusa y dos formas limitadas. Está descrito en la literatura que, en las formas de ES difusa, los ACA solo aparecen en el 5% y que todos los pacientes en los que concurren estas circunstancias tienen tests de función pulmonar normales o con una disminución aislada de la DLCO/VA^{46,53,54}. La presencia de estos anticuerpos en la ES parece que se asocia con mayor desarrollo de calcinosis y telangiectasias y menor frecuencia de afección pulmonar parénquimatosa^{46,68}. En nuestros pacientes "**vasculares**" las *telangiectasias* están presentes en todos ellos y la *calcinosis* en sólo uno. En ninguno de ellos se detecta *anti-Scl-70*; estos anticuerpos están descritos asociados a anomalías en los tests de función pulmonar, particularmente disminución de la DLCO/VA, en pacientes con ES difusa¹⁴⁵. Por otra parte, en los pacientes con ES en los que se detecta *anti-Scl-70* está descrita^{52,53} una mayor frecuencia de afectación parenquimatosa pulmonar, afección dérmica difusa y enfermedad vascular periférica. En nuestra serie el único paciente en el que se detecta este anticuerpo está catalogado por los tests de función pulmonar dentro del grupo de pacientes con "**patrón normal**". En ningún otro paciente "normal" o "parenquimatoso", fueron positivos los ACA o los anti-Scl-70. Por lo tanto, la ayuda que las características inmunológicas pueden prestar a la clasificación clínica de los pacientes es sólo aproximada.

En la **valoración clínica pulmonar** la utilidad potencial de determinar el estado clínico de forma cuantitativa y reproducible es indiscutible^{88,91}. *La disnea de esfuerzo* es el síntoma más frecuente, tanto en la enfermedad intersticial pulmonar²³, como en la hipertensión pulmonar^{118,120}. Aunque no existe una correlación clara entre el grado de disnea y los cambios intersticiales en la radiografía de torax, la existencia de disnea grado IV, en ausencia de fibrosis radiológica, alertaría a la posible presencia de enfermedad vascular pulmonar^{78,87}. En nuestra serie la frecuencia de disnea, incluyendo cualquier grado, estaba presente en el 71% de individuos (en 7,1% era de grado IV, en 35,5% de grado III y en el resto de grado I y II). En la literatura este porcentaje varía, dependiendo de la valoración realizada, desde un 9%²⁰ en pacientes con hipertensión pulmonar hasta un 54-88%^{23,85} en pacientes con patología intersticial.

La disnea, en el "**grupo normal**" era de grado IV en 1 paciente, de grado I ó II en 6 pacientes y 3 estaban asintomáticos. Tres de los 4 pacientes (75%) de los del "**grupo vascular**" tenían disnea de grado III; el cuarto estaba asintomático. Los dos del "**grupo parenquimatoso**" tenían disnea de grado III.

La *tos* y los *crepitantes* tipo "*velcro*", en las bases pulmonares, están presentes en el 43% y el 71% de los pacientes, respectivamente, sin encontrar diferencias en los distintos grupos, salvo en cuanto a los crepitantes, que se auscultan en el 100% de los pacientes con "**patrón vascular**" y "**patrón parenquimatoso**" mientras que, en los que tienen "**patrón normal**", se auscultan en un 50%. En la literatura se describe con más frecuencia la tos (tipo irritativo) en los pacientes con patología pulmonar parenquimatosa⁸⁷, y los crepitantes en patología parenquimatosa⁹² y/o vascular¹²¹.

Una paciente de nuestra serie (7%) presenta acropaquia, signo que en la literatura está reflejado como raro, quizás debido, se arguye, a la habitualmente precoz aparición de esclerodactilia⁷⁸. No obstante, en la citada paciente, coexisten acropaquia y esclerodactilia. El resto de los síntomas respiratorios se presentó con una frecuencia similar a la encontrada en la literatura^{23,78,90,91}.

La **radiografía de torax** presenta alteraciones en 2 pacientes (14%). En la literatura la frecuencia de anormalidades radiológicas es variable, desde un 13 a un 78%^{144,146,201,203} y la localización más frecuentemente descrita es en las bases pulmonares. La mayoría de investigadores^{152,154,155} la consideran un método poco sensible para el diagnóstico tanto de patología parenquimatosa como vascular. Los dos pacientes tienen patrón en panal en los dos tercios inferiores de ambos campos pulmonares junto con alteraciones compatibles con hipertensión pulmonar²⁰⁰. Uno de los pacientes está clasificado dentro del grupo "**patrón normal**" por el estudio funcional respiratorio y el otro dentro del grupo con "**patrón vascular**" por esta última clasificación.

La **TAC de torax** se realizó en 12 pacientes (85%). Sólo se utilizó la técnica de alta definición en 3 pacientes (22%). Hubo alteraciones significativas exclusivamente en dos casos. En uno se detecta afección parenquimatosa difusa, más consolidada en los dos tercios inferiores, junto con alteraciones compatibles con hipertensión pulmonar²⁰⁰; en este paciente la radiografía de torax muestra alteraciones similares, y está clasificado dentro del grupo "**patrón normal**" por el estudio funcional respiratorio. El segundo paciente solo muestra imagen de opacidad en vidrio deslustrado en la base pulmonar derecha y está clasificado dentro del grupo con "**patrón vascular**" por el estudio funcional respiratorio; la radiografía de torax no mostró anormalidades.

Por tanto la TAC de torax está alterada en solo en 1 paciente de los 11 (9%) con radiografía de torax normal. En la literatura¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ se refleja que el 44% de los pacientes con ES con radiografía de torax normal muestran alteraciones parenquimatosas en TAC de alta resolución, pero este porcentaje desciende²⁰⁶ cuando la TAC no es de alta resolución, como ocurre en el 75% de los pacientes estudiados mediante TAC en nuestra serie.

La radiología, al menos en nuestro grupo de de pacientes, ha aportado poco al diagnóstico y a la discriminación entre los distintos grupos de pacientes. Aunque no se ha empleado una técnica de corte fino, la TAC no ha supuesto ninguna ventaja sobre la radiología convencional.

La DLCO y la FVC son importantes como factores pronósticos para determinar la supervivencia en la ES⁸³. La frecuencia de anomalías funcionales en nuestra serie ha sido de 43% (67% con "patrón vascular" y 33% con "patrón parenquimatoso"). Esta cifra es inferior a la encontrada en la literatura que oscila del 70% al 92%^{85,148-150}. Quizás esta discrepancia, y las que se observan en los hallazgos radiológicos previamente mencionados, se deba a distintos criterios de selección de los pacientes, y probablemente, en nuestra serie haya un porcentaje elevado de estadios precoces de afección pulmonar.

El **lavado broncoalveolar** ha sido una técnica bien tolerada en nuestra serie. Hemos obtenido, en el 100% de los casos, muestras adecuadas para el estudio de la concentración y distribución celular. Hay que destacar que las contraindicaciones absolutas de esta técnica son prácticamente inexistentes y que la morbilidad es mínima^{96,153,162-167}. Esto, junto con la información que proporciona, la convierte, como hemos citado anteriormente y ha sido el motivo que nos ha conducido a llevar a cabo el presente trabajo, en una técnica con alta rentabilidad con vistas a la

detección precoz de la afección pulmonar (en pacientes con patología no demostrable por otras técnicas menos agresivas) y evaluación de la enfermedad pulmonar ya existente. Por otra parte, la posibilidad de realizar estudios seriados permite evaluar la respuesta al tratamiento, aspecto que ha dado origen a otra línea de investigación, referida a patología pulmonar de naturaleza autoinmune (no sólo ES), que ha iniciado nuestro grupo de trabajo.

Las observaciones clinicopatológicas ponen al descubierto^{105,96,97,106,117,130} que antes que aparezca la fibrosis pulmonar existen alteraciones inflamatorias del tracto respiratorio inferior. La injuria pulmonar en la enfermedad intersticial pulmonar está asociada con un aumento de células inflamatorias y células inmunes dentro del espacio alveolar denominada comúnmente **alveolitis**.

Queremos reiterar que aunque alveolitis, en sentido estricto, es un diagnóstico histológico que requiere biopsia pulmonar abierta, el incremento de la celularidad total y del porcentaje de linfocitos, neutrófilos y/o eosinófilos en el LBA es característico de la existencia de un proceso inflamatorio en el tracto respiratorio inferior^{106,164}. Ya hemos citado que comparaciones del LBA con muestras obtenidas por biopsia pulmonar abierta¹⁴⁴ han demostrado la validez del LBA como medio fiable para la valoración de procesos inflamatorios del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, estos datos pueden reflejar solo inflamación alveolar o "alveolitis" y no necesariamente afección intersticial pulmonar. Recordemos que nosotros concebimos la *alveolitis* como un aumento en el número total de células independientemente del recuento diferencial.

Como ya hemos mencionado, se han excluido del grupo control todos los pacientes fumadores dada la gran dispersión en el recuento celular diferencial que presentan estos últimos.

En la mayoría de las series revisadas los grupos controles son también no fumadores^{23,106,153,162,165,167}. Este punto de partida es totalmente correcto en nuestro estudio porque ninguno de los 14 pacientes de la serie problema era fumador.

Cuando se valoran los distintos tipos celulares (macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos...) hemos observado discrepancias según las comparaciones se establezcan entre porcentajes o se utilicen valores absolutos. En el primer caso (cuando se comparaban porcentajes), no había diferencias significativas en cuanto a distribución celular entre el total de pacientes y los diversos grupos funcionales y los controles. Por el contrario, cuando se comparaban, en estos mismos grupos, las concentraciones totales para cada variedad celular, las diferencias eran muy llamativas. Estas discrepancias también son patentes en algunas series de otros autores que analizan comparaciones semejantes a las que nosotros hemos llevado a cabo^{89,165,167}.

Los datos que aporta el estudio de las concentraciones celulares del LBA, en nuestra serie de 14 pacientes con ES y en los 6 individuos controles (no fumadores), son los siguientes:

En cuanto a la *concentración celular total* los valores más altos se detectan en el grupo de pacientes con "**patrón parenquimatoso**" y "**patrón vascular**" en comparación a los controles. Además la concentración celular era significativamente más alta en el primer grupo (parenquimatoso) que en el segundo (vascular). No hubo diferencias significativas entre los controles y el grupo de pacientes con "**patrón normal**". Se constata una relación directa entre la *alveolitis*, tal y como la hemos definido (aumento del contenido celular total), y el patrón definido por el estudio funcional respiratorio, de tal manera, que no hay alveolitis en los pacientes

con "**patrón normal**" y ésta es máxima en los pacientes en los que se sospecha daño intersticial ("**patrón parenquimatoso**"), e intermedia, aunque evidente, en los pacientes con "**patrón vascular**". En los casos con discrepancia evidente entre patrón funcional y patrón radiológico (que hemos comentado anteriormente) el recuento celular total resultó mas concordante con los datos funcionales que con los radiológicos.

En cuanto a las *concentraciones celulares diferenciales*, la distribución de los valores, globalmente, alcanza un nivel de diferencias "casi significativas". Comparando los grupos de forma independiente (representación de Tukey), los *macrófagos* estaban significativamente aumentados en el grupo de pacientes con "**patrón parenquimatoso**" y, al igual que ocurre con la concentración celular total, los macrófagos en el grupo de "**patrón vascular**" alcanzan valores intermedios entre los parenquimatosos y los controles. Los parenquimatosos difieren en este aspecto, significativamente, de todos los demás. Pero los vasculares, aunque en nuestra serie alcanzan recuentos intermedios (como ya hemos dicho), no difieren significativamente de los controles. No hay diferencia significativa, tampoco, entre el grupo del "**patrón normal**" y controles. Owens GR y colaboradores¹⁶⁷ encuentran tambien un aumento de la concentración de las cifras absolutas de macrófagos en pacientes con esclerodermia en relación a controles sanos y a pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y esta diferencia es mayor en el subgrupo de pacientes con ES precoz. Silver RM y colaboradores¹⁰⁶ tambien encuentra esta diferencia entre su grupo de pacientes con ES y controles y, además, los macrófagos obtenidos mediante lavado alveolar de los pacientes, liberaban una cantidad significativamente mayor de fibronectina que los controles. Ninguno de estos autores, no obstante, estudia las diferencias entre subgrupos funcionales ("vasculares" versus "parenquimatosos").

El número total de *linfocitos* estaba aumentado en los tres grupos de pacientes con respecto a controles. Los valores, de nuevo, son máximos en los "**patrones parenquimatosos**" y en segundo lugar en los "**vasculares**" (aunque no son significativamente diferentes entre si). Los recuentos alcanzan valores intermedios para el "**patrón normal**" donde los linfocitos son, de nuevo, significativamente más numerosos que en los controles. Harrison NK y colaboradores¹⁶⁶ encuentra aumento de linfocitos en pacientes en relación a controles mientras que esto no ocurre en otras series^{106,165,167}. Algunos autores sugieren que el aumento de linfocitos en el LBA en los pacientes con esclerodermia ocurre sólo en aquellos con síndrome de Sjögren asociado^{23,26,164,169}. Este hecho no ocurre en nuestro grupo de pacientes, ya que el aumento de linfocitos afecta a todos los casos, tengan o no síndrome de Sjögren.

La media de los valores relativos al recuento de *polimorfonucleares* es llamativamente diferente en los cuatro grupos estudiado: 1.741 para los controles, 6.959 para los pacientes con estudio funcional normal, 3.562 para el subgrupo "vascular" y 17.800 para el subgrupo "parenquimatoso". Aunque dichos valores, aparentemente, parecen separar de una manera muy clara a los pacientes de los controles, por un lado, y al subgrupo "parenquimatoso" de todos los demás, no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa cuando se aplicaron los test correspondientes al estudio global o a la comparación biunívoca entre grupos. hubo ninguna diferencia significativa, en cuanto a la distribución del recuento de neutrófilos en los cuatro grupos. Al estudiar la tabla 4.25 se aprecia que las dispersiones de los distintos valores son muy grandes (sobre todo en los subgrupos de pacientes) lo que, pensamos, resta una considerable fuerza estadística a los métodos empleados. Probablemente un tamaño de la muestra mayor alcanzaría unos niveles de significación mucho más apreciables ya que, en la mayoría de las series revisadas^{23,96,106,117,162,164,165,167}, sí hay diferencias en la concentración de neutrófilos y/o granulocitos

en pacientes con ES respecto a controles y, en algunas, se establece correlación entre dicho aumento y la tendencia a la fibrosis^{96,117,164,165,167}.

No se ha estudiado el porcentaje de células plasmáticas en controles. Por tanto, no se puede establecer comparaciones en relación a la concentración de estas células. Sin embargo un estudio previo realizado en nuestra Unidad de Colagenosis en pacientes con patología pulmonar de naturaleza autoinmune y con una sistemática de estudio muy similar, estableció una correlación entre el porcentaje de células plasmáticas, menor tiempo de evolución y ausencia de tratamiento previo con esteroides²¹⁶. En la presente serie, los valores medios del recuento de células plasmáticas en la serie de pacientes con ES es de 29.033 (D.S. 30,481) células por ml para patrón espirográfico normal, de 51.000 (D.S. 94.906) para el vascular y de 3.475 (D.S. 4.914) para el parenquimato. Al igual que en el trabajo citado, la cuantía de células plasmática fué mucho menor en los pacientes con enfermedad más agresiva (patrón parenquimatoso). Tampoco esta vez fueron las diferencias estadísticamente significativas aunque las grandes dispersiones encontradas en una serie tan corta dificultan considerablemente el rendimiento del método estadístico empleado. No obstante, aunque de manera provisional, podemos adelantar que la presencia de altas concentraciones de células plasmática puede interpretarse como una circunstancia de buen pronóstico por lo que proponemos incluir la investigación cuidadosa de células plasmática de forma rutinaria en los protocolos de estudio del LBA.

Podemos resumir los datos aportados por la clínica, el estudio de autoanticuerpos, la radiología y el lavado broncoalveolar en cada uno de los "patrones funcionales" de la siguiente manera:

1) **"Patrón normal" (8 casos).**- La disnea invalidante está presente en un solo caso y en los demás de forma moderada o ausente, hay crepitantes tipo velcro y afección esofágica solo en el 50% de los casos. La distribución de la afección cutánea es predominantemente difusa (65,2%). Los ANA y la radiología no aportan datos significativos. La concentración alveolar del total de células y de macrófagos es similar a la de los controles mientras que la de linfocitos está aumentada. El contenido en células plasmáticas es bajo. Este grupo se caracteriza por ser el más "benigno" o precoz en cuanto a la frecuencia e intensidad de manifestaciones clínicas y en cuanto a los datos de actividad inflamatoria pulmonar. Es además el más numeroso por lo que podemos decir que en nuestra serie predominan las formas precoces y leves con respecto a las demás.

2) **"Patrón vascular" (4 casos).**-

Tres de los 4 pacientes tienen disnea a moderados esfuerzos, en todos se auscultan crepitantes tipo "velcro" y tienen afección esofágica. Dos tienen afección cutánea distal y en todos se detectan ACA. La concentración celular total es similar a la de los controles pero los linfocitos y macrófagos están aumentados. Este grupo se parece más en cuanto a la intensidad y frecuencia de sus manifestaciones clínicas al "parenquimatoso" pero los datos del LBA indican una actividad inflamatoria menos intensa que en éste último.

3) **"Patrón parenquimatoso" (2 casos).**- Los dos tenían disnea a esfuerzos moderados, afección esofágica, crepitantes "velcro" y afección cutánea difusa. No tienen características inmunológicas definidas. La concentración celular total y de macrófagos es máxima, mientras que los linfocitos están igualmente representados en este grupo y en el "vascular" pero en ambos superiores a controles. El recuento de células plasmáticas arroja un valor mucho menor que en

las otras variantes espirográficas. Este grupo constituye el extremo más grave del espectro de los pacientes con ES que hemos estudiado.

Analizando las relaciones entre la sintomatología respiratoria y el patrón observado, en cuanto al LBA observamos que cuatro de los 14 pacientes (28,5%) están asintomáticos desde el punto de vista respiratorio (no tienen disnea). De ellos, sólo 1 (25%) tiene una concentración celular aumentada; sin embargo, en todos ellos hay claras alteraciones en el recuento diferencial con respecto a los controles: el porcentaje medio de linfocitos es más elevado. Por tanto la presencia de alveolitis (entendida como anormalidad en la distribución celular porcentual) determinada por LBA, en este subgrupo de pacientes asintomático, ha sido del 100%. Nuestro estudio refuerza una vez más la evidencia, ya mencionada, de que la alveolitis, según el LBA, parece ser la anormalidad pulmonar detectada más precozmente y que, además, precede a la clínica¹⁶⁴, a los cambios radiológicos¹⁵⁸ y a las alteraciones funcionales respiratorias¹⁶⁴. De los 10 pacientes restantes que tienen disnea, 8 tienen clara *alveolitis* con un recuento celular total incrementado; sólo 2 presentaban un recuento celular total en límites normales; sin embargo presentaban un recuento diferencial francamente alterado con aumento evidente de linfocitos.

En resumen, podemos afirmar que aunque la práctica del estudio funcional respiratorio en todos los pacientes con ES, tengan o no sintomatología, nos permite detectar alteraciones precoces de la afección pulmonar, el estudio de estos pacientes queda incompleto sin la realización del LBA. Mediante esta técnica hemos objetivado datos patológicos en la totalidad de los pacientes, lo que nos ha permitido subclasificarlos de manera más precisa e indicar el inicio del tratamiento inmunosupresor en algunos de ellos. Fruto de este estudio es un protocolo de

valoración, tratamiento y seguimiento de pacientes con diversas enfermedades sistémicas autoinmunes y afección pulmonar, que hemos desarrollado recientemente y en el que se han incluido todos los pacientes de la presente serie. Este protocolo utiliza combinadamente la valoración funcional y citológica de forma seriada como método de control de la respuesta terapéutica. Así se han podido establecer indicaciones más precisas de tratamiento inmunosupresor. Los resultados iniciales son alentadores, aunque todavía es pronto para sacar conclusiones definitivas.

VI.- CONCLUSIONES

1.- Las alteraciones funcionales respiratorias aparecieron en esta serie de pacientes no seleccionados en un 43%, porcentaje muy inferior al que se comunica en la mayoría de las revisiones. Por ello podemos deducir que se trata de un grupo con fases precoces de la enfermedad. Los 14 pacientes, objeto del presente estudio, han quedado clasificados (en los distintos patrones), de acuerdo con los datos del **estudio funcional respiratorio**, de la siguiente forma:

1.- **Patrón normal**: con estudio funcional respiratorio sin alteraciones en volúmenes, flujos ni difusión: **8 pacientes (57 %)**.

2.- **Patrón vascular** con disminución aislada de la DLCO/VA (valor inferior al 70% del valor de referencia) como único dato anormal: **4 pacientes (28 %)**.

3.- **Patrón parenquimatoso**: cuando la FVC no superaba el 70% del valor de referencia: **2 pacientes (14 %)**.

2.- La sintomatología clínica pulmonar, cuantificada por el grado de disnea no es un elemento suficientemente discriminante de afección pulmonar: concuerda con el patrón funcional respiratorio (83%) cuando valoramos solo el grado III-IV pero no lo hace (0%) con el grado I-II. La frecuencia de la clínica de disnea en sus dos grados máximos (43%) es igual a la de alteraciones funcionales respiratorias.

3.- La radiología convencional de torax, en esta serie de pacientes, no se comportó como un medio eficaz para detectar afección pulmonar, al menos en fases precoces .

4.- La tomografía computarizada de torax estandar, no aporta beneficio sustancial sobre la radiología convencional.

5.- No existe concordancia entre los datos radiológicos y los datos funcionales en los pacientes estudiados.

6.- El rendimiento de la técnica de lavado broncoalveolar (LBA) en cuanto a tolerancia, porcentaje de líquido recuperado y viabilidad celular de la muestra, fué del 100%.

7.- Las comparaciones porcentuales de los distintos tipos celulares valorados en el LBA no ofrecen diferencias estadísticamente significativas entre el total de pacientes, los diversos grupos funcionales y los controles. Estas comparaciones ponen de manifiesto diferencias estadísticamente significativas (o que tienden a la significación), cuando se comparan, en los mismos grupos, las concentraciones celulares totales.

8.- *La concentración celular global* estuvo más elevada en los grupos con alteraciones funcionales respiratorias (sobre todo en el "parenquimatoso", seguido del "vascular"), en relación a los "normales" y controles.

9.- La concentración celular de *macrófagos* fue más elevada en el grupo "parenquimatoso" con respecto a los demás grupos y a controles. En el grupo "vascular" las concentraciones son algo más elevadas que en controles aunque no de forma significativa. Las encontradas en el grupo "normal" no difieren de las de los controles.

10.- La concentración celular de *linfocitos* está aumentada en los tres grupos funcionales con respecto a los controles. No hay diferencias entre los "vasculares" y "parenquimatosos".

11.- La concentración celular de *neutrófilos* no difieren entre los distintos grupos ni con respecto a los controles.

12.- La concentración elevada de células *plasmáticas*, en los pacientes vasculares, podría interpretarse como una circunstancia de buen pronóstico ya que definirían una categoría de individuos con corta evolución de la enfermedad o agresión inflamatoria más incipiente.

13.- Los pacientes con patrón "normal" representan el grupo menos evolucionado en cuanto a la frecuencia e intensidad de manifestaciones clínicas y en cuanto a los datos de actividad inflamatoria pulmonar en el LBA.

14.- Los pacientes del grupo "vascular" tienen un comportamiento intermedio con manifestaciones clínicas evolucionadas y datos de mayor actividad inflamatoria en el LBA (aumento de macrófagos y linfocitos) que el grupo "normal". No obstante su concentración de células plasmáticas suele ser alta. Los ACA estaban presentes en todos los casos por lo que se comportan como un buen marcador inmunológico de este grupo.

15.- Los pacientes del grupo "parenquimatoso" constituye el extremo más grave del espectro de los pacientes con ES de este estudio y donde se encuentran los datos más significativos de actividad inflamatoria en el LBA.

16.- En todos los pacientes sin clínica pulmonar objetivable encontramos elevación porcentual de linfocitos (en detrimento del porcentaje de macrófagos) a veces con recuento total normal, que indicaría afección pulmonar subclínica.

VII.- RESUMEN.

La esclerosis sistémica es una enfermedad generalizada del tejido conectivo. Predomina claramente en el sexo femenino. Su prevalencia en Estados Unidos es de 126 a 253 pacientes por millón; en nuestro medio ha sido calculada en 143 por millón de habitantes.

La causa de la ES continúa siendo desconocida. La enfermedad se caracteriza por transformación fibrosa, incremento de colágeno y alteraciones estructurales del lecho vascular que afectan fundamentalmente a piel, aparato digestivo, pulmones, articulaciones, corazón y riñones.

La afección pulmonar es muy común en la ES (es la segunda localización más frecuente después de la esofágica) y es la causa más importante de morbilidad y mortalidad para esta enfermedad. La estimación de la frecuencia de la participación pulmonar varía dependiendo de la precisión de las técnicas que se utilizan para el diagnóstico. Las principales manifestaciones pulmonares son en primer lugar la fibrosis intersticial y en segundo lugar la hipertensión pulmonar.

El LBA ocupa, a nuestro juicio, un importante papel en cuanto a la discriminación de los distintos grupos de pacientes en cuanto a participación pulmonar. Es una técnica segura, bien tolerada, relativamente no invasiva y sensible para la detección de un proceso inflamatorio activo que afecte el tracto respiratorio más bajo.

Hemos estudiado 14 pacientes diagnosticados de ES, apoyándonos en los criterios establecidos por la A.R.A. (1980). No obstante se incluyeron en el estudio 4 individuos que, sin cumplir totalmente estos criterios (por otra parte, útiles tan solo en formas muy avanzadas de la

enfermedad), presentaban un cuadro clínico-biológico suficientemente expresivo para que el diagnóstico de ES se considerara absolutamente firme.

El grupo control se formó con 16 pacientes, con estudio funcional respiratorio normal, que acudieron para estudio fibrobroncoscópico de rutina por hemoptisis o por imagen nodular o agrandamiento hilar en radiografía de tórax. Un primer escrutinio de las características del LBA en la serie control puso en evidencia una importante distorsión de los recuentos celulares en los 10 pacientes fumadores de este grupo por lo que, teniendo en cuenta que ninguno de los pacientes era fumador, decidimos reducir dicha serie tan solo a 6 individuos, no fumadores. La distribución por edad y sexo era homogénea con respecto a los pacientes.

Las alteraciones funcionales respiratorias aparecieron en esta serie de 14 pacientes no seleccionados en un 43%, porcentaje muy inferior al que se comunica en la mayoría de las series. Por ello podemos deducir que se trata de un grupo con fases precoces de la enfermedad.

Los 14 pacientes han quedado clasificados, de acuerdo con los datos del **estudio funcional respiratorio**, en los siguientes patrones "funcionales":

- 1.- **Patrón normal**: con estudio funcional respiratorio sin alteraciones: **8 pacientes (57%)**

- 2.- **Patrón vascular** con disminución aislada de la DLCO/VA (valor inferior al 70% del valor de referencia) como único dato anormal: **4 pacientes (28 %)**

3.- **Patrón parenquimatoso:** cuando la FVC no superaba el 70% del valor de referencia: **2 pacientes** (14 %).

A partir de aquí hemos realizado, por una parte, una valoración clínica y radiológica de los pacientes y, por otra, un estudio de las características diferenciales que presentan los pacientes de cada uno de los grupos en cuanto a contenido y distribución celular de las muestras de lavado broncoalveolar (comparaciones realizadas también, a su vez, con el grupo control).

El rendimiento de la técnica de lavado broncoalveolar (LBA) en cuanto a tolerancia, porcentaje de líquido recuperado y viabilidad celular de la muestra, fue del 100%.

Las comparaciones porcentuales de los distintos tipos celulares valorados en el LBA no ofrecen diferencias estadísticamente significativas entre el total de pacientes y los diversos grupos funcionales y los controles. Estas comparaciones se hacen diferentemente significativas o tienden a la significación, cuando se comparan, en los mismos grupos, las concentraciones celulares totales.

La sintomatología clínica pulmonar, cuantificada por el grado de disnea no es un elemento suficientemente discriminante de afección pulmonar: concuerda con el patrón funcional respiratorio (83%) cuando valoramos solo el grado III-IV pero no lo hace (0%) con el grado I-II. La frecuencia de la clínica de disnea en sus dos grados máximos (43%) es igual a la de alteraciones funcionales respiratorias.

La radiología convencional de tórax, en esta serie de pacientes, no es un medio eficaz para detectar afección pulmonar, al menos en fases precoces. La tomografía computarizada de tórax estándar, no aporta ningún beneficio sustancial sobre la radiología convencional. Tampoco se ha comprobado concordancia entre los datos radiológicos y los datos funcionales en los pacientes estudiados.

Hay mayor concentración celular total en los grupos con alteraciones funcionales respiratorias (sobre todo en el "parenquimatoso", seguido del "vascular"), en relación a los normales y controles. En los casos con discrepancia evidente entre "patrón" funcional y "patrón" radiológico, el recuento celular total resultó más concordante con los datos funcionales que con los radiológicos.

Las concentraciones celular de macrófagos es más alta en el "patrón parenquimatoso", seguido del "vascular". En los normales y controles estos valores fueron mas bajos y no diferían estadísticamente.

Las concentraciones de linfocitos son máximas en los grupos "parenquimatoso" y "vascular", sin diferencias significativas entre ambos. Los valores eran intermedios en los "normales", seguidos de los controles.

La distribución del recuento de neutrófilos entre los distintos grupos no resultó de ayuda como elemento diferencial.

En cuanto a los recuentos medios de concentración celular de células plasmáticas, aunque no ofrecían diferencias significativas entre los distintos grupos funcionales, observamos que adoptaban una relación inversa entre cuantía de células plasmáticas y agresividad del "patrón" funcional (más numerosas en los tipos normales y vasculares que en los parenquimatosos). La concentración elevada de células *plasmáticas*, en los grupos funcionales, podría interpretarse como una circunstancia de buen pronóstico.

Los pacientes con patrón "normal" representan el grupo menos evolucionado en cuanto a la frecuencia e intensidad de manifestaciones clínicas y en cuanto a los datos de actividad inflamatoria pulmonar en el LBA. Los pacientes del grupo "vascular" tienen un comportamiento intermedio con manifestaciones clínicas evolucionadas y datos de mayor actividad inflamatoria en el LBA (aumento de macrófagos y linfocitos) que el grupo "normal". Los ACA estaban presentes en todos los casos por lo que se comportan como un buen marcador inmunológico de este grupo. Los pacientes del grupo "parenquimatoso" constituye el extremo más grave del espectro de los pacientes con ES de este estudio y donde se encuentran los datos más significativos de actividad inflamatoria en el LBA.

En todos los pacientes que estaban asintomáticos desde el punto de vista clínico, el porcentaje medio de linfocitos fue más elevado que en los controles. Esta circunstancia puede interpretarse como indicativa de la existencia de alveolitis subclínica.

Por tanto, aunque la práctica del estudio funcional respiratorio en todos los pacientes con ES, tengan o no sintomatología, es un referente obligado para una primera clasificación con vistas a la estrategia terapéutica, el LBA nos permite detectar alteraciones precoces de la afección

pulmonar y cuantificar el componente inflamatorio en grupos considerados previamente poco agresivos (formas vasculares). Por ello consideramos que el estudio de estos pacientes queda incompleto sin la realización de métodos que cuantifiquen más específicamente la inflamación propiamente dicha, como el LBA queda incompleto y puede inducir a errores.

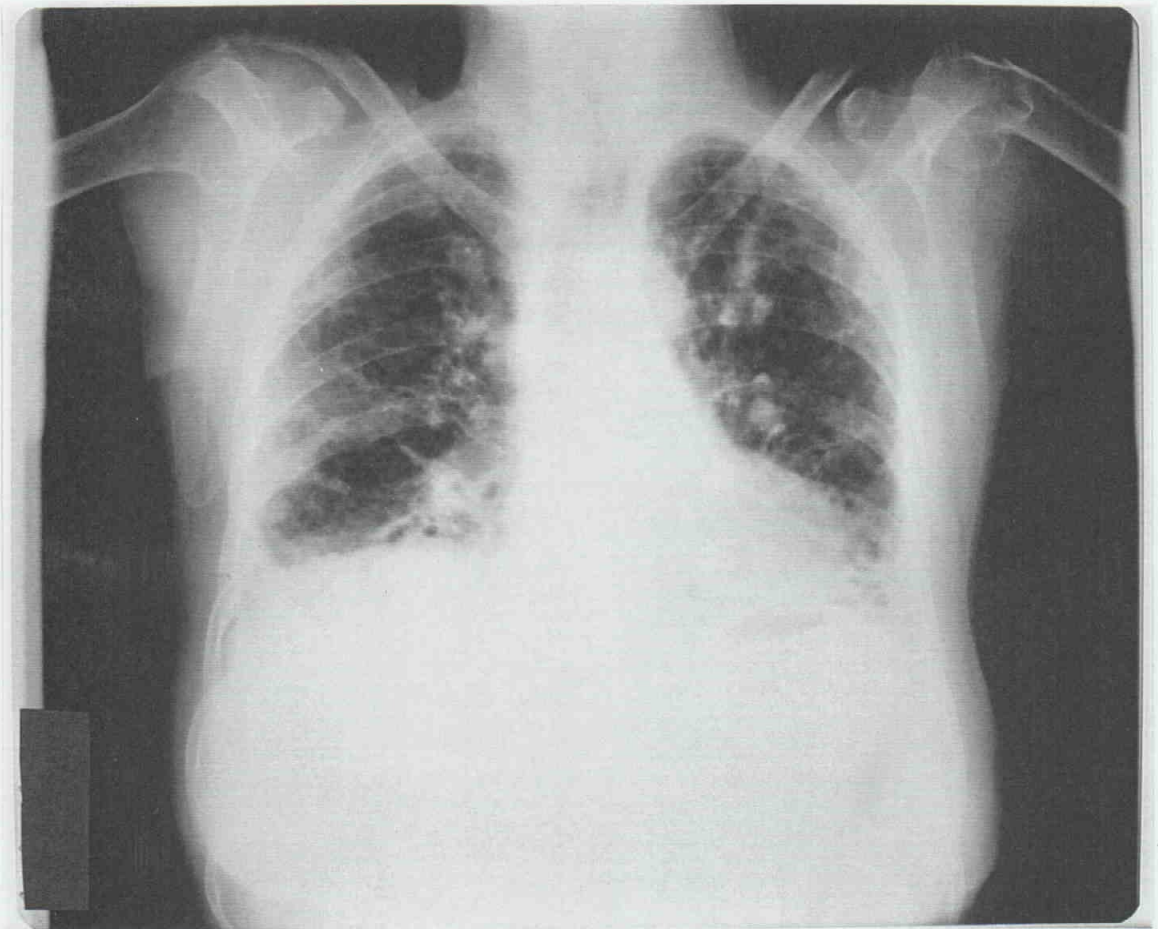
VIII.- ICONOGRAFIA.



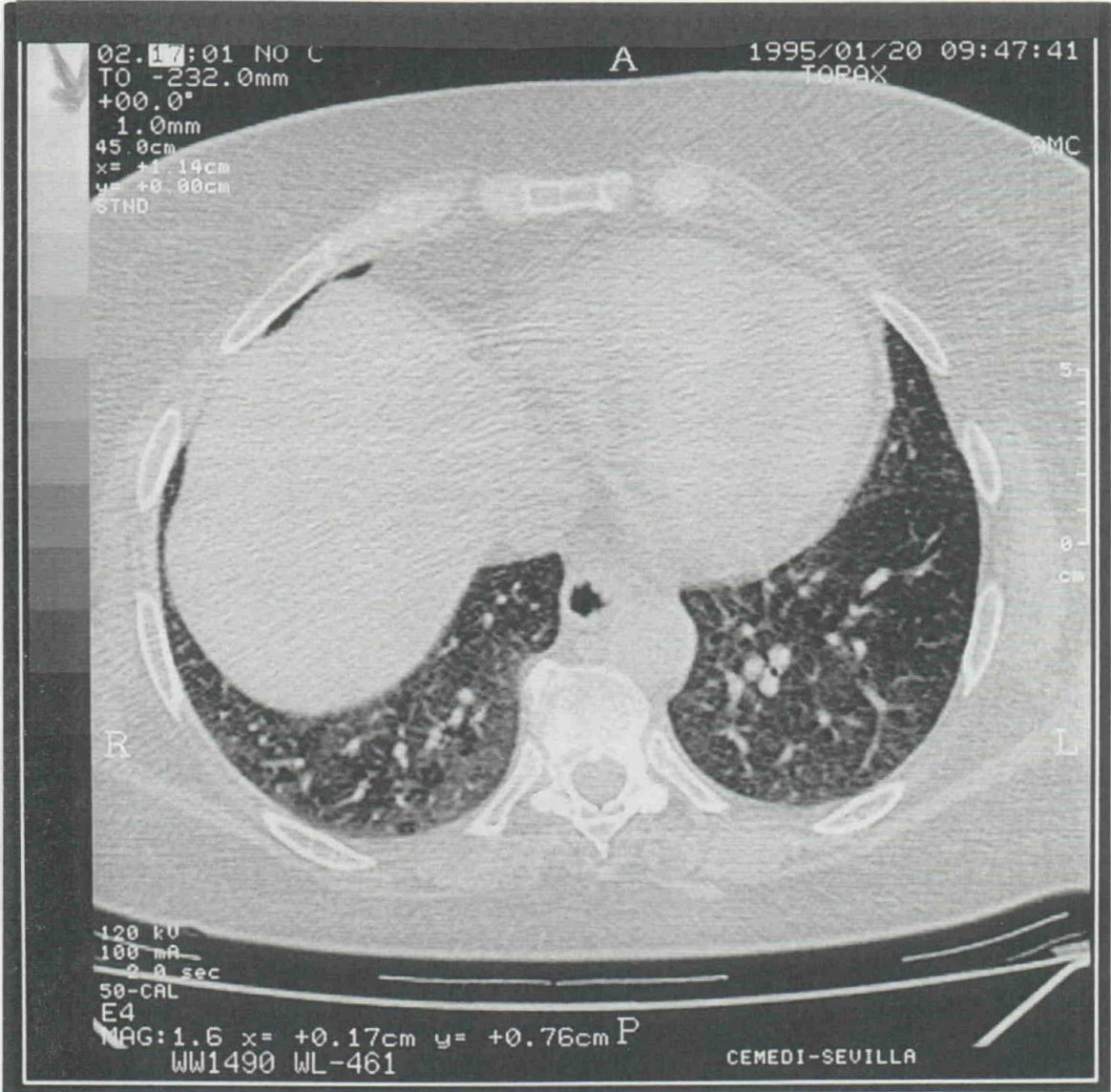
8.1.- Esclerosis sistémica. Esclerodactilia y esclerosis sistémica proximal. Discromía, acortamiento de falanges distales por acrosteolisis. Fenómeno de Raynaud espontáneo.



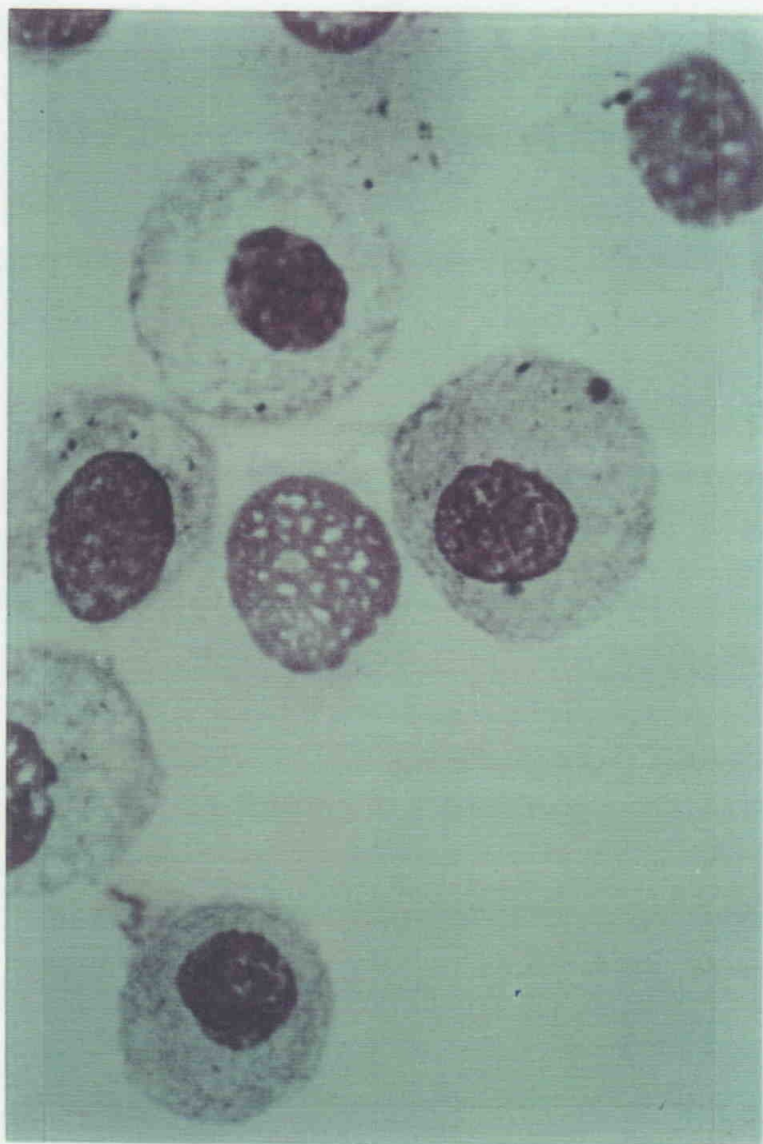
8.2.- Esclerosis sistémica. Calcinosis.



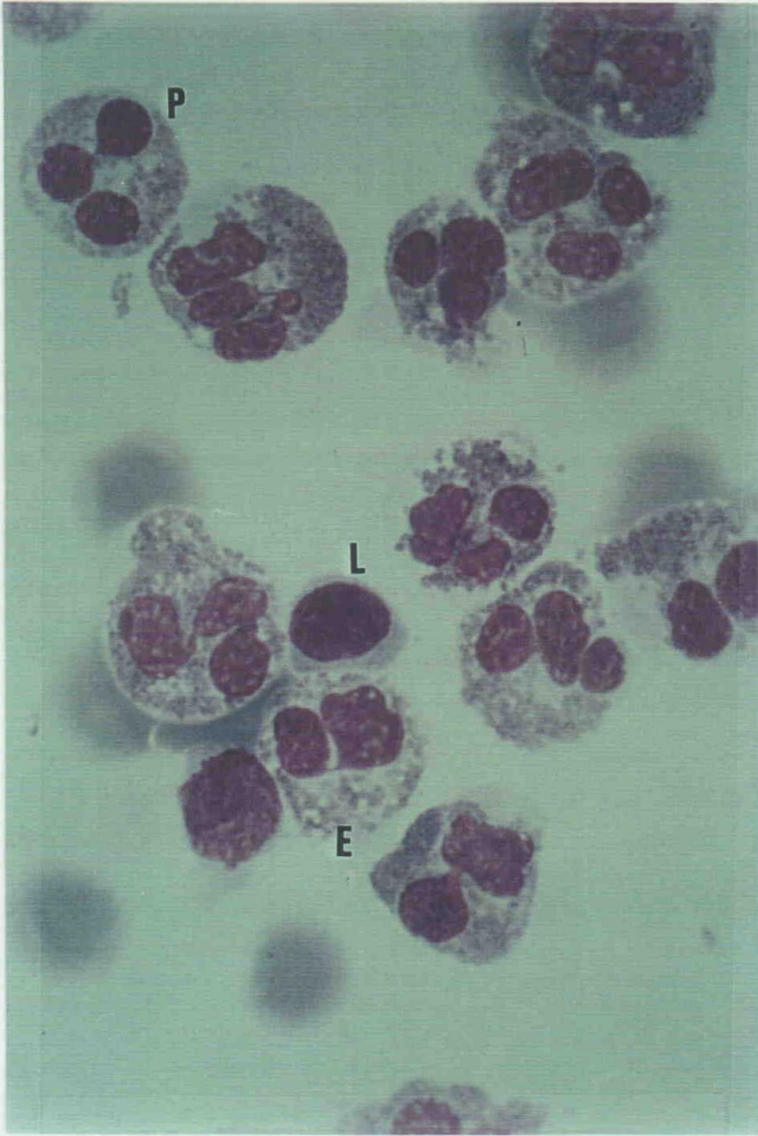
**8.3.- Esclerosis sistémica. Radiografía de tórax:
fibrosis pulmonar. Patrón "en panal".**



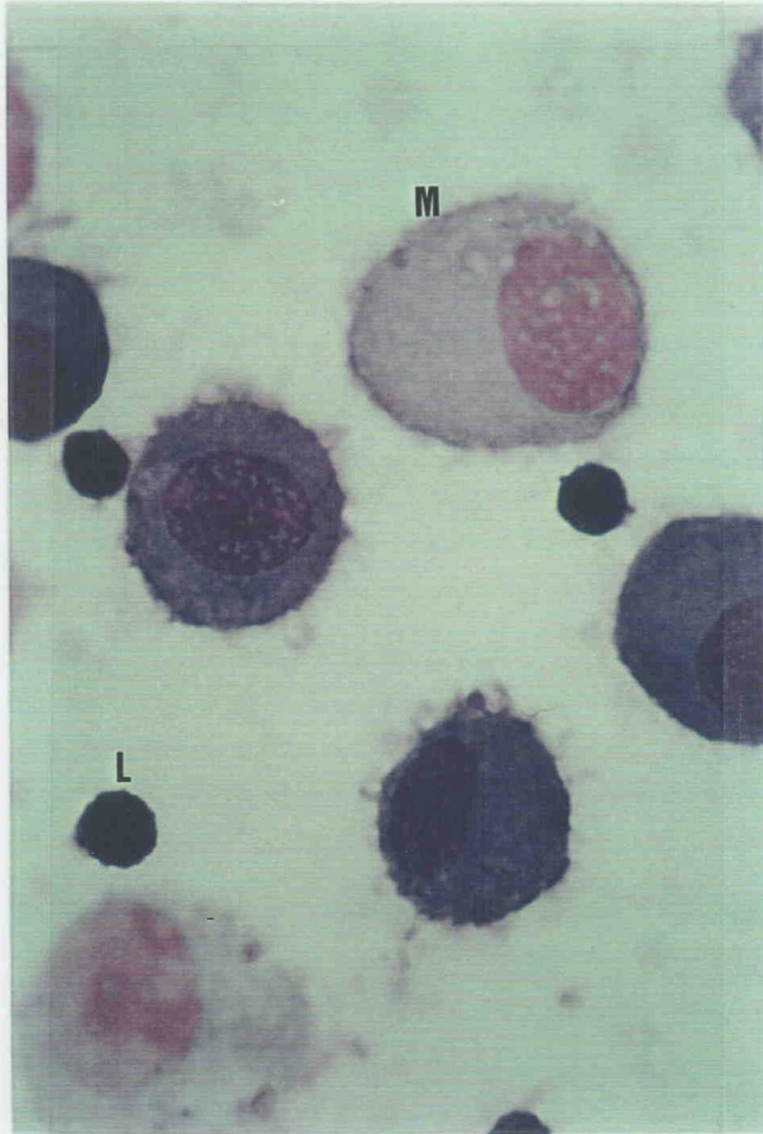
8.4.- Esclerosis sistémica. TAC de tórax:
 fibrosis pulmonar.



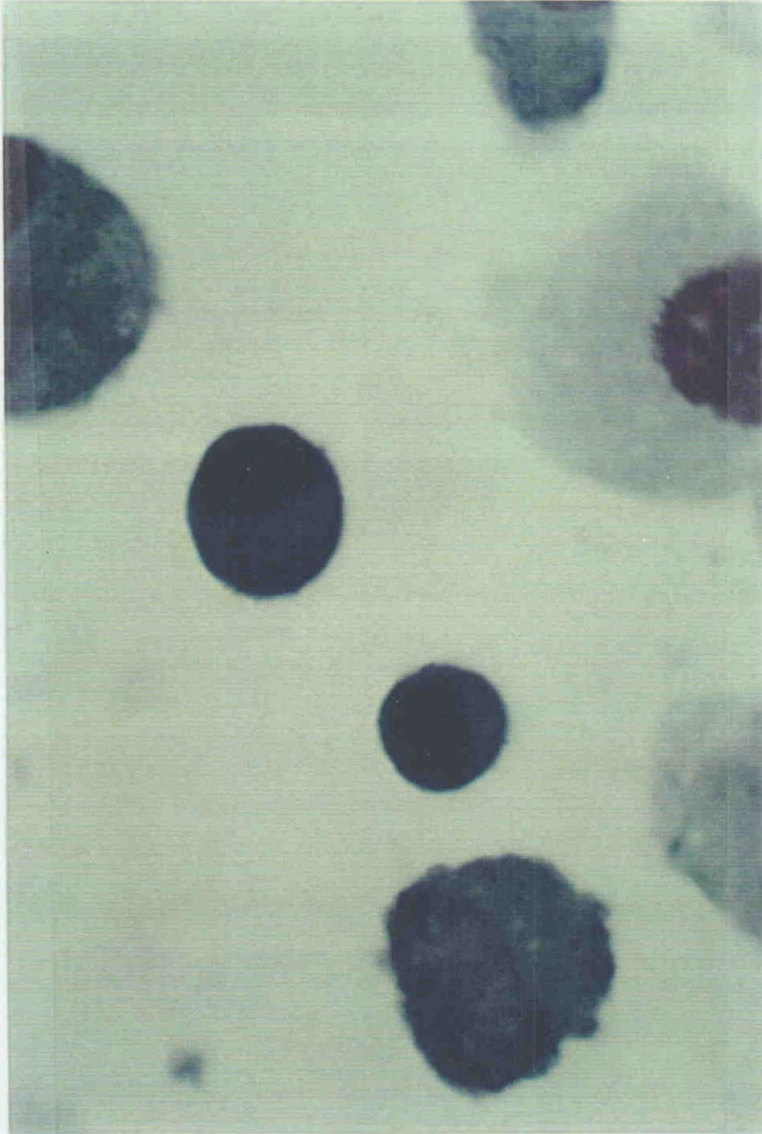
8.5.- LBA en individuo normal. Predominio de macrófagos.



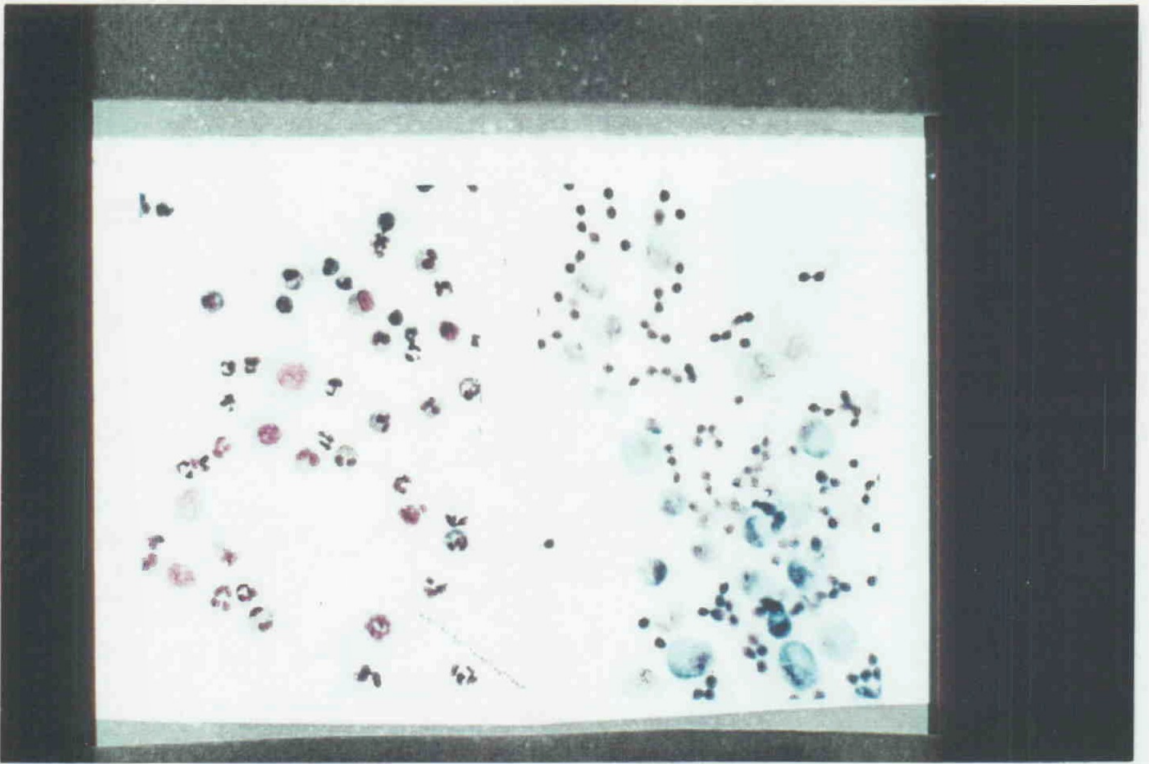
8.6.- LBA. Paciente con ES. Se observan abundantes polimorfonucleares (p), eosinófilos (e) y algún linfocito (l).



8.7.- LBA. Paciente con ES. Linfocitos (l) y macrófagos (m).



8.8.- LBA. Paciente con ES.- Presencia de células plasmáticas (núcleos excéntricos).



8.9.- LBA. Comparación entre alveolitis neutrofílica (izquierda) y linfocítica (derecha).

IX.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and Natural History of Systemic Sclerosis. Scleroderma. Le Roy E.C.(ed). Rheum Dis Clin Norht Am 1990; 16: 1-10.
- 2.- Seibold JR. Scleroderma. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds. Textbook of Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1989; 1215-1244.
- 3.- Jablonska S. Classification of scleroderma. Clin Dermatol 1994; 12: 225-228.
- 4.- Curzio C. Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili. Giovanni di Simone, Napoli 1753.
- 5.- Rodnan GP, Benedek TG. Medical History : An Historical Account of the Study Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). Ann Intern Med 1962; 57: 305-319.
- 6.- Grisolle M. Cas rare de maladie de la peau. Gaz Hôp Civ Milit. Paris 1847; 9: 209.
- 7.- Forget C. Mémoire sur le chorionitis ou la sclérosténose cutanée (maladie non décrite par les auteurs). Gaz Méd Strasbourg 1847; 7: 200.
- 8.- Raynaud M. Gangrène symétrique des extrémités, in Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie Pratiques. Baillière JB et Fils. Paris 1872, 15: 636.

- 9.- Christian H. Diffuse scleroderma. In The principles and Practice of Medicine (originally written by Willian Osler M.D.,F.R.C.A.) 16th ed. D. appleton-Century Co., New York 1947; 1145-1156.
- 10.- Matsui S. Überdie Pathologie und Pathogenese von Skerodermia universalis. Mitt. Med. Fakult. Kaiserl. Univ. Tokyo 1924; 31:55-116.
- 11.- Getzowa S. Cystic and compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. Arch Path 1945; 40:99-106.
- 12.- Goetz R H. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin Proc (S. Afric.)1945; 4: 337-392.
- 13.- Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma). Ann Intern Med 1971; 74: 714-721.
- 14.- Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF et al. Preliminary criteria for the classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590.
- 15.- Masi AT. Clinical-epidemiological perspective of systemic sclerosis (scleroderma).In Systemic Sclerosis: Scleroderma. Jayson MIV, Black CM (eds). John Willey and Sons Ltd 1988; 7-31.

- 16.- Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J. Rheumatol* 1988; 15: 276-283.
- 17.- Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in scleroderma patients with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-916.
- 18.- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis (ed.). *J Rheumatol* 1988; 15: 200-205.
- 19.- Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma) among male United States Veterans. *J Chronic Dis* 1978; 31: 73-85.
- 20.- Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 105-113.
- 21.- Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 1-10.

- 22.- Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 125-131.
- 23.- Silver RM, Miller KS. Lung involvement in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 199-216.
- 24.- Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shian YF, Levine GM, Jimenez S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterology* 1980; 79: 155-161.
- 25.- Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KJ, Myers A, Dubois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 661-662.
- 26.- Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillière's Clin Rheumatol* 1993; 7: 79-97.
- 27.- Briggs D, Black C, Welsh K. Genetic Factors in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 31-51.
- 28.- Emerit I. Chromosomal breakage and systemic sclerosis and related disorders. *Dermatologica* 1976; 153: 145-156.
- 29.- Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex susceptibility. *Lancet* 1980; 1: 1107-1109.

- 30.- Rendall JR, Mckenzie AW. Familial scleroderma. *Br J Rheumatol* 1974; 91: 417-422.
- 31.- Welsh KI, Briggs D. Genetic and environmental factors in scleroderma. *Curret Opin Rheumatol* 1990; 2:290-921.
- 32.- Briggs DC, Pereira RS, Black CM. A strong association between null alleles at the C4A locus in the major histocompatibility complex and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1274-1277.
- 33.- Maddison PJ, Skinner RP, Pereira RS, Black CM, Mansell B, Jayson MV et al. Antinuclear antibodies en the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum* 1986; 45: 793-799.
- 34.- Walder BK. Do solvents cause scleroderma? *Int J Dermatol* 1983; 22:157-158.
- 35.- Schrier DJ, Phan Sem H. Modulation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the BALB/c mouse by cyclophoshamide -sensitive T cells. *Am J Pathol* 1984; 116: 270-278.
- 36.- Black CM, Welsh KT, Walker AE. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet* 1983; 1: 53-55.
- 37.- Postlethwaite AE. Early Immune Events in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 125-139.

- 38.- Mackel AM, DeLustro F, Harper FE, LeRoy EC. Antibodies to collagen in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 522-531.
- 39.- Fischer ER, Rodnan GP Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis: An electron microscopic, histologic and immunohistochemical study. *Arthritis Rheum* 1960; 3: 536-545.
- 40.- Fleischmajer R, Perlish JS, West WP. Ultrastructure of cutaneous cellular infiltrates in scleroderma. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1661-1666.
- 41.- Aiba S, Tabata N, Ohtani H, Tagami H. CD34+ spindle-shaped cells selectively disappear from the skin lesion of scleroderma. *Arch Dermatol* 1994; 130: 593-597.
- 42.- Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma. Correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* 1989; 110: 446-450.
- 43.- Claman HN. On scleroderma: mast cells, endothelial cells and fibroblasts. *JAMA* 1989; 262: 1206-1209.
- 44.- Kahaleh MB. Vascular disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin Norht Am* 1990; 16: 53-57.
- 45.- Reimer G. Autoantibodies Against Nucler, Nucleolar, and Mitochondrial Antigens in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin Norht Am* 1990; 16: 169-183.

- 46.- Steem VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
- 47.- Sharp GC, Irwin W, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
- 48.- Matter L, Schopfer K, Wilhem JA, Nyffenegger T, Parisot RF, DeRobertis EM. Molecular characterization of ribonucleoprotein antigens bound by antinuclear antibodies: a diagnostic evaluation. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1278-1283.
- 49.- Parker MD. Ribonucleoprotein antibodies: frequencies and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 769-775.
- 50.- Osial TA, Whiteside TL, Buckingham RB, Singh G, Barnes EL, Pierce JM et al. Clinical and serological study of Sjögren's syndrome in patient with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983; 500-508.
- 51.- Sánchez-Román J, Pamies E, Fernández J, Núñez R, Castillo J, Rivera I. Esclerodermia secundaria a exposición a sílice. Estudio en 5 pacientes. *Ann Intern Med* 1984; (supl.) 4: 39.
- 52.- Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyc M, Jablonska S. Scl-70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986; 41: 382-387.

- 53.- Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patient with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
- 54.- Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Blaszczyk M, Jarzabek-Chorzelska M, Kencka D et al. Anticentromere antibody: an immunological marker of a subset of systemic sclerosis. *Brit J Dermatol* 1985; 113: 381-389.
- 55.- Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Morol Y, Fritzler MJ, Peebles C Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617-625.
- 56.- Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 87-92.
- 57.- Fregeau DR, Leung PSC, Coppel RL, McNeilage LJ, Medsger TA, Gershwin ME. Autoantibodies to mitochondria in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 386-392.
- 58.- Kallenberg CGM. Early Detection of Connective Tissue Disease in Patients with Raynaud's Phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 11-30.
- 59.- Rocco VK, Hurd ER. Scleroderma and scleroderma-like disorders. *Sem Arthritis Rhem* 1986; 16: 22-69.

- 60.- Black C. Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndromes and other fibrosing syndromes. *Current Opin Rheumatol* 1990; 6: 917-919.
- 61.- Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393-408.
- 62.- Furst DE, Davis JA, Clements PJ, Chopra SK. Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1403-1408.
- 63.- Salerni R, Rodnan GP, Leon DF. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86: 394-399.
- 64.- Joyal F, Choquette D, Roussin A. Nailfold capillary microscopy in Raynaud's phenomenon: a study of 454 patients. In Boccalon H (ed): *Angiologie*. Paris, John Libbey Eurotext 1988: 535-536.
- 65.- Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
- 66.- Zweifler AJ, Trinkhaus P. Occlusive digital artery disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1986; 77: 995-1001.

- 67.- Sánchez JL, Vázquez M, Sánchez NP. Vitiligo-like macules in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1983; 119: 129-133.
- 68.- Rodnan GP. Progressive systemic sclerosis: clinical features and pathogenesis of cutaneous involvement. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 49-79.
- 69.- Roumm AD, Whitside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 645-653.
- 70.- Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 147-152.
- 71.- LeRoy EC. Sentinel signs and symptoms of systemic sclerosis. *Current Opin Rheumatol* 1989; 1: 499-504.
- 72.- Myers AR. Progressive systemic sclerosis: gastrointestinal involvement. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 115-129.
- 73.- Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987; 82: 46-52.
- 74.- Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shian YF, Levine GM, Jimenez s. The gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterology* 1980; 79: 155-161.

- 75.- Shamberger RC, Crawford JL, Kirkham SE. Progressive systemic sclerosis resulting in megacolon. *JAMA* 1983; 50: 1063-1065.
- 76.- Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EB, Williams R. Rheumatic disorders in primary biliary cirrosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 42-46.
- 77.- Follanse WP, Curties EI, Medsger TA. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Eng J Med* 1984; 310: 142-147.
- 78.- Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 1987; 91: 118-127.
- 79.- Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 393-400.
- 80.- Sonnex C, Paice E, White AG. Autonomic neuropathy in systemic sclerosis: a case report and evaluation of six patients. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 957-960.
- 81.- Ponce F, Sánchez Román J, Pamies E, Gonzalez-Marco J. Neuropatía sensitiva del V par secundaria a colagenosis (revisión de la literatura y aportacion de tres casos). *Rev Clin Esp* 1988; 182:423-425.
- 82.- Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 58-70.

- 83.- Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 403-413.
- 84.- Scully RE, Mark EJ, MCNeely WF, McNeelly BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1989; 320: 1333-1340.
- 85.- Alton E, Turner-Warwick M. Lung involvement in sclero-derma. In Jayson MIV, Black CM (eds): *Systemic Sclerosis: Scleroderma*. London, John Wiley and Sons Ltd 1988; 181-205.
- 86.- D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-440.
- 87.- Steen VD, Owens GR, Fino GL. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1985; 28: 759-767.
- 88.- Weaver AL, Kivertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968; 54: 490-498.
- 89.- Lomeo RM, Cornella RJ, SchabelSI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-527.

- 90.- Guttadauria M, Ellman H, Kaplan D. Progressive systemic sclerosis: Pulmonary involvement. Clin Rheum Dis 1979; 5: 151-166.
- 91.- Doll NJ, Salvaggio JE. Pulmonary manifestation of de collagen vascular diseases. Sem Respir Med 1984; 5: 273-281.
- 92.- Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. The lung in sclero-derma. Mayo Clin Proc 1967; 754-766.
- 93.- Hughes DT, Lee FI. Lung function in patients with systemic sclerosis. Thorax 1963; 18: 16-20.
- 94.- Talbott JH, Barrocas M. Carcinoma of the lung in pro-gressive systemic sclerosis: a tabular review of the literature and a detailed report of the roentgenographic changes in two cases. Sem Arthritis Rheum 1980; 9: 191-217.
- 95.- Read J, Colebatch HJ, Smith KV. Acute diffuse inters-titial pulmonary fibrosis in scleroderma. Austr Ann Med 1960; 9: 271-275.
- 96.- Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. Am Rev Resp Dis 1985; 131: 612-617.

- 97.- Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH. Interstitial lung disease in scleroderma-analysis by bronchoalveolar lavage. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1254-1262.
- 98.- Norton WL, Nardo JM. Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1970; 73: 317-324.
- 99.- Al-Sabbagh MR, Steen VD, Zee BC. Pulmonary arterial histology and morphometry in systemic sclerosis: a case-control autopsy study. *J Rheumatol* 1989; 16: 1038-1042.
- 100.- Enson Y, Thomas HM, Bosken CH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Relation of vascular resistance to abnormal lung structure. *Trans Assoc Am Phys* 1975; 88: 248-255.
- 101.- Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86: 394-399.
- 102.- LeRoy EC, Smith EA, Kahaleh MB, Trojanowska M, Silver RM. A strategy for determining the pathogenesis of systemic sclerosis: is transforming growth factor the answer?. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 817-825.
- 103.- Seyer JM, Hutcheson ET, Dang AH. Collagen polymorphism in idiopathic chronic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1976; 57: 1498-1507.

- 104.- Weissler JC. Southwestern Internal Medicine Conference: Idiopathic pulmonary fibrosis: cellular and molecular atherogenesis. *Am J Med Sci* 1989; 297: 91-104.
- 105.- Kinsella MB, Smith EA, Millers KS, Leroy EC, Silver RM. Spontaneous production of fibronectin by alveolar macrophages in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 577-583.
- 106.- Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470-476.
- 107.- Wallaert B, Bart F, Aerts C. Activated alveolar macrophages in subclinical pulmonary inflammation in collagen vascular diseases. *Thorax* 1988; 43: 24-30.
- 108.- Ashba JK, Ghanem MH. The lungs in systemic sclerosis. *Dis Chest* 1965; 47: 52-64.
- 109.- Sappino AP, Masouye I, Saurat JH, Gabbiani G. Smooth muscle differentiation in scleroderma fibroblastic cells. *Am J Pathol* 1990; 137: 585-591.
- 110.- Ludwicka A, Trojanowska M, Smith EA. Growth and characterization of fibroblasts obtained from bronchoalveolar lavage of scleroderma patients. *J Rheumatol* 1992; 19: 1716-1723.
- 111.- Leslie K, King TE, Low R. Smooth muscle actin is expressed by air space fibroblast-like cells in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1991; 99: 47-48.

- 112.- Ludwicka A, Trojanowska M, Smith EA, Leroy EC, Silver RM. Proliferation of scleroderma lung fibroblasts: increased responsiveness to TGF-beta and PDGF. *FASEB J* 1992; 6: 1203.
- 113.- Chenz Z, Virella G, Tung HE. Immune complexes and antinuclear, antinucleolar, and anticentromere antibodies in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 461-467.
- 114.- Seibold JR, Medsger TA, Winklestein A. Immune complexes in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1167-1173.
- 115.- Raghu G, Chen Y, Rusch V. Differential proliferation of fibroblasts cultured from normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 703-708.
- 116.- Silver RM, Metcalf JF, Leroy EC. Interstitial lung disease in scleroderma-immune complexes in sera and bronchoalveolar lavage fluid. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 525-531.
- 117.- Konig G, Lunderschmidt C, Hammer C. Lung involvement in scleroderma. *Chest* 1984; 85: 318-324.
- 118.- Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990; 21: 467-474.

- 119.- Ohar J, Polatty C, Robichaud A. The role of vasodilators in patients with progressive systemic sclerosis: interstitial lung disease and pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88: 263-265.
- 120.- Young RH, Mark GJ. Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med* 1978; 64: 998-1004.
- 121.- Stupi AM, Steen VD, Owens GR. Pulmonary hypertension in the Crest syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
- 122.- Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63: 92-107.
- 123.- Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-770.
- 124.- Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69: 520-526.
- 125.- Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 79-97.
- 126.- Emmanuel G, Saroja D, Gopinathan K, Gharpure A, Stuckey J. Environmental factors and the diffusing capacity of the lung in progressive systemic sclerosis. *Chest* 1976; 69: 304-307.

127.- Wise RA, Wigley F, Newball HH, Stevens MB. The effect of cold exposure on diffusing capacity in patients with Raynaud's phenomenon. *Chest* 1982; 81: 695-698.

128.- Cannon PJ, Hassar M, Case DB. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974; 53: 1-46.

129.- Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, Kronenberg MW. Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1986; 80: 385-392.

130.- Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA. Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77: 489-496.

131.- Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS): correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979; 66: 28-33.

132.- Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983; 75: 65-74.

133.- Denis P, Ducrotte P, Pasquis P, Lefrançois R. Esophageal motility and pulmonary function in progressive systemic sclerosis. *Respiration* 1981; 42: 21-24.

- 134.- Chausw AM, Kane T, Levinson D. Reversible hypercapnic respiratory insufficiency in scleroderma caused by respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 142-144.
- 135.- Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwa-terstrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med* 1957; 3: 209-231.
- 136.- Rodnan GP. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miner's pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967; 66: 323-334.
- 137.- Roumm AD, Medsger TA. Cancer in systemic sclerosis: an epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 19-23.
- 138.- Salvant EE, Carter JM, Armstrong EM. CREST syndrome: a variant of progressive systemic sclerosis associated with interstitial pulmonary fibrosis and malignancy. *South Med J* 1988; 81: 1185-1187.
- 139.- Kallenbach J, Prinsloo I, Zwi S. Progressive systemic sclerosis complicated by diffuse pulmonary haemorrhage. *Thorax* 1977; 32: 767-770.
- 140.- Kim JH, Follett JV, Rice JR. Endobronchial telangiectasias and hemoptysis in scleroderma. *Am J Med* 1988; 84: 173-174.
- 141.- Vilardell M, Fonollosa V. Esclerosis sistémica (esclerodermia). *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 736-739.

- 142.- Carreira PE, Gomez-Reino JJ. Esclerosis sistémica y otros procesos caracterizados por fibrosis. *Medicine* 1992; 6: 826-838.
- 143.- Catterall M, Rowell NR. Respiratory function in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1963; 18: 10-15.
- 144.- Harrison NK, Myers AR, Corrin B. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 706-713.
- 145.- Manoussakis MN, Constatinopoulos SH, Gharavi AE, Moutsopoulos HM. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: association with anti-Scl 70 antibody and digital pitting. *Chest* 1987; 92: 509-513.
- 146.- Colp CR, Riker J, Williams MH. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1398-1400.
- 147.- Peters-Golden M, Wise RA, Schnieder P. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. *Medicine* 1984; 63: 221-231.
- 148.- Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G. Pulmonary function in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1071-1079.
- 149.- Owens CR, Fino CJ, Hebert DL. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84: 546-550.

150.- Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med* 1982; 73: 385-394.

151.- Bjerke RD, Tashkin DP, Clements PJ. Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med* 1979; 66: 201-209.

152.- Edelson JD, Hyland RH, Ramsden M. Lung inflammation in scleroderma: clinical, radiological, physiologic and cytopathological features. *J Rheumatol* 1985; 12: 957-963.

153.- Miller KS, Smith EA, Kinsella M, Schabel SI, Silver RM. Lung disease associated with progressive systemic sclerosis: assessment of interlobar variation by bronchoalveolar lavage and comparison with non-invasive evaluation of disease activity. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 301-306.

154.- Schwarz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis (Medical Staff Conference). *West J Med* 1988; 149: 199-203.

155.- Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-799.

156.- Bergin C, Castellino RA. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. *A J R* 1990; 154: 251-254.

157.- Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1520-1528.

158.- Harrison ND, Glanville AR, Strickland B. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and ^{99m}Tc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83: 403-414.

159.- Strickland B, Strickland NH. The value of high definition, narrow section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Clin Radiol* 1988; 39: 589-594.

160.- Müller NL, Miller RR. State of the art: computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease: II. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1440-1446.

161.- Stumpf IJ, Feld MK, Cornelius MJ. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest* 1981; 80: 268-271.

162.- Remy - Jardin M, Remy J , Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.

163.- Wallaert B, Hoorelbeke A, Sibille Y, Rossi GA. The clinical role of bronchoalveolar lavage in collagen-vascular diseases. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 64-68.

- 164.- Wallaert B, Hatron P-Y, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-580.
- 165.- Chanez P, Lacoste JY, Guillot B, Giron J, Barneon G, Enander I et al. Mast cells' contribution to the fibrosing alveolitis of the scleroderma lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1497-1502.
- 166.- Harrison NK, McNulty RJ, Haslam PL, Black CM, Laurent GJ. Evidence for protein oedema, neutrophil influx, and enhanced collagen production in lungs of patients with systemic sclerosis. *Thorax* 1990; 45: 606-610.
- 167.- Owens GR, Paradis IL, Gryzan S, Medsger TA, Follansbee WP, Klein HA et al. Role of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 253-260.
- 168.- Ohba T, McDonald JK, Silver RM, Strange C, Leroy EC, Ludwicka A. Scleroderma bronchoalveolar lavage fluid contains thrombin, a mediator of human lung fibroblast proliferation via induction of platelet-derived growth factor alpha-receptor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 405-412.
- 169.- Begin R, Masse S, Cantin A. Airway disease in a subset of nonsmoking rheumatoid patients. Characterization of the disease and evidence for an autoimmune pathogenesis. *Am J Med* 1982; 72: 743-750.

- 170.- Torres MA, Daniel EF. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 217-241.
- 171.- Legerton CW, Smith EA, Silver RM. Systemic sclerosis (scleroderma). Clinical management of its major complications. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 203-216.
- 172.- Yamada H, Tajima S, Nishikawa T. Tranilast inhibits collagen synthesis in normal, scleroderma and keloid fibroblasts at a late passage culture but not at an early passage. *J Dermatol Sci* 1995; 9: 45-47.
- 173.- Danese C, Zavattaro E, Calis L, Marcian F, Perego MA. Long-term thymopentin treatment in systemic scleroderma. *Curr Med Res Opin* 1994; 13: 195-201.
- 174.- White B, Bauer EA, Goldsmith LA, Hochberg MC, Katz LM, Korn JH. et al. Guidelines for clinical trials in systemic sclerosis (scleroderma). I. Disease-modifying interventions. The American College of Rheumatology Committee on Design and Outcomes in Clinical Trials in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 351-360.
- 175.- Van-Den-Hoogen FH, Van-den-Putte LB. Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 637-641.
- 176.- Bryckaert M, Fontenay M, Liote F, Belluci S, Carriou R, Tobelem G. Increased mitogenic activity of scleroderma serum: inhibitory effect of human recombinant interferon-gamma. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 776-779.

- 177.- Hendel L. Esophageal and small intestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. A clinical and experimental study. *Dan Med Bull* 1994; 41: 371-385.
- 178.- Owyang C. Octreotide in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1994; 35: 11-14.
- 179.- Herrick AL, Gush RJ, Tully M, Jayson MI. A controlled trial of the effect of topical glyceryl trinitrate on skin blood flow and skin elasticity in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 212.
- 180.- Clegg DO, Reading JC, Mayes MD, Seibold JR, Harris C, Wigley FM et al. Comparison of aminobenzoate potassium and placebo in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1994; 21: 105-110.
- 181.- Seibold JR, Molony RR, Turkevich D, Ruddy MC, Kostis JB. Acute hemodynamic effects of ketanserin in pulmonary hypertension secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1987; 14: 519-524.
- 182.- Morgan JM, Griffiths M, de Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99: 551-556.
- 183.- Sfikakis S, Kyriakidis MK, Vergos CG. Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med* 1991; 90: 541-546.
- 184.- Glikson M, Pollack A, Dresner-Feigin R, Galun E, Rubinow A. Nifedipine and prazosin in the management of pulmonary hypertension in CREST syndrome. *Chest* 1990; 98: 759-761.

- 185.- Baron M, Skrinkas G, Hyland R, Urowitz MB. Effects of prostaglandin E₁ and other vasodilator agents in pulmonary hypertension of scleroderma. *Br Heart J* 1982; 48: 304-305.
- 186.- Robin ED. Some basic and clinical challenges in the pulmonary circulation. *Chest* 1982; 81: 357-363.
- 187.- Thurm CA, Wigley FM, Dole WP, Wise RA. Failure of vasodilator infusion to alter pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis. *Am J Med* 1991; 90: 547-552.
- 188.- Kallenberg GM, Jansen HM, Elema JD, They TH. Steroid-responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis: monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1989; 86: 489-492.
- 189.- Zafaronetis CJD, Dabich L, Devol EB. Retrospective studies in scleroderma: pulmonary findings and effect of potassium *p*-aminobenzoate on vital capacity. *Respiration* 1989; 56: 22-33.
- 190.- De Clerck LS, Dequeker J, Franck L, Demedts M. D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 643-650.
- 191.- Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy: results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992; 128: 337-346.
- 192.- O'Dell JR, Steigerwald JC, Kennaugh RC. Lack of clinical benefit after treatment of systemic sclerosis with total lymphoid irradiation. *J Rheumatol* 1989; 16: 1050-1054.

- 193.-Steen VD, Conte C, Owens G, Medsger TA. Natural history of severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 157.
- 194.- Chamberlain DW, Braude AC, Rebeck AS. A critical evaluation of bronchoalveolar lavage. Criteria for identifying unsatisfactory specimens. *Acta Cytol* 1987; 31: 599-605.
- 195.- Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. Clinical features, natural history and complications. *Sem Resp Med* 1984; 6: 71-79.
- 196.- Agusti Vidal A. Síntomas y signos en las enfermedades respiratorias. In *Neumología básica. Medicine. Idepsa* 1986; 67-70.
- 197.- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Eng J Med* 1984; 310: 154-166.
- 198.- Roca J, Segarra F, Rordiguez-Roisin R, Agusti-Vidal D. Static lung volumes and single-breath diffusing capacity reference values from a latin population. *Am Rev Respir Dis (Abstract)* 1985; 131:352.
- 199.- Fishman AP. Cor pulmonale. In *Pulmonary diseases and disorders. Fishman AP, MacGraw-Hill Book Company* 1980; 853-882.

- 200.- Chang CH. The normal roentgenographic measurement of the right descending pulmonary artery in 1.085 cases. *Am J Roentgenol* 1962; 87: 929-932.
- 201.-Genereux GP. Pattern recognition in diffuse lung disease. *Med Radiogr Photogr* 1985; 61: 2-31.
- 202.-McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353-363.
- 203.- Yoshimura H, Hatakeyama M, Otsuji H. Pulmonary asbestosis: CT study of subpleural curvilinear shadow. *Radiology* 1986; 158:653-658.
- 204.- Klein J, Gamsu G. High-resolution computed tomography of diffuse lung disease. *Invest Radiol* 1989; 24: 805-812.
- 205.- Aberle DR, Gamsu G, Ray CS. High-resolution CT of benign asbestos-related disease: clinical and radiographic correlation. *AJR* 1988; 151: 883-891.
- 206.- Hansell DM, Kerr IH. The role of high-resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. *Thorax* 1991; 46: 77-84.
- 207.- Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la espirometria forzada. Grupo de Trabajo de la SEPAR, para la práctica de la espirometría en clínica. Ed Doyma 1985; 6-29.

- 208.- Davies NJ. What does the transfer of carbon monoxide mean? *Br J Dis Chest* 1982; 76: 105-124.
- 209.- Ferris BG. Epidemiology standarization project. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 55-88.
- 210.- Wagner PD. Interpretation of arterial blood gases. *Chest* 1980; 77: 131-132.
- 211.- Piiper J, Sscheid P. Blood-gas equilibration in lungs. In West JB, ed. *Pulmonary gas exchange. Ventilation, blood flow, and diffusion*. New York: Academic Press Inc.(II) 1980; 132-173.
- 212.- Wagner PD, West JB. Ventilation-perfusion relation ships. In West JB, ed. *Pulmonary gas exchange. Ventilation, blood flow, and difussion*. New York: Academic Press Inc (II) 1980; 219-262.
- 213.- Reynolds HY, Newball HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 559-573.
- 214.-Martin de Juan J. Valoración de los hallazgos citológicos e inmunológicos en el fluido del lavado broncoalveolar en patología intersticial pulmonar no neoplásica (Tesis Doctoral). Sevilla 1993.

215.- European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. Preliminary criteria for the classification of Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36:340-347.

216.- Martín Juan J, Valenzuela Mateos F, Sánchez Román J, Castillo Gómez J. Significado clínico del incremento de células plasmáticas en el fluido de lavado broncoalveolar de pacientes con conectivopatía. *Arch Bronconeumol.* 1995; 31:1

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Inmaculada Rivera Benito
titulada valoración de la afectación renal en el
pulmon. esclerosis mediante exploración fun-
cional respiratoria
acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 23 de Febrero 1996

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,