

Frecuencia de úlceras digitales en esclerodermia

M.E. Lara¹, M.A. Rivero¹, F. Zazzetti¹, M.C. Khoury², H.A. Laborde¹, J.C. Barreira¹

¹Servicio de Reumatología, ²Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico de Buenos Aires.

Resumen

Nuestro objetivo fue describir la frecuencia de úlceras digitales en una población de pacientes con Esclerosis Sistémica y comparar las características clínicas de los que desarrollaron úlceras de los que no lo hicieron. Se incluyeron en forma retrospectiva pacientes que cumplían criterios ACR para Esclerosis Sistémica. Se recolectaron datos demográficos, clínicos y serológicos de las historias clínicas. Se clasificó a los pacientes en dos grupos: un **Grupo A** con úlceras digitales y **Grupo B** aquellos pacientes sin antecedentes de úlceras digitales. Se compararon ambos grupos. Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica, 33% subtipo difuso, edad promedio al diagnóstico de $50,75 \pm 14,75$ años, el 15% (9 pacientes) eran de sexo masculino. La frecuencia de úlceras digitales fue de 33,33% (n=20). Los pacientes del grupo A eran más jóvenes al momento del diagnóstico ($p=0,03$) y tenían más tiempo de evolución de la enfermedad (pNS). En este grupo, fue más frecuente la forma difusa ($p=0,002$) y el fenómeno de Raynaud se inició a edades más precoces ($p=0,006$). Los pacientes del grupo A presentaron menor capacidad funcional, medida por HAQ score, y mayor frecuencia de patente tardía en la capilaroscopia, aunque no fue estadísticamente significativo. La totalidad de los pacientes de género masculino (n=9) tuvieron úlceras digitales ($p < 0,0001$).

Conclusión: El desarrollo de úlceras digitales en nuestro estudio se asoció a inicio más precoz de la enfermedad, a sexo masculino, a la forma difusa y a inicio más temprano de fenómeno de Raynaud.

Palabras clave: Esclerosis Sistémica, úlceras digitales, Raynaud.

Abstract

The aim of this study was to describe digital ulcer frequency in a patient population with Systemic Sclerosis and to compare the clinical features of those who developed ulcers with those who did not. Retrospectively, patients meeting ACR criteria for Systemic Sclerosis were included. Demographic, clinical, and serological information was obtained from medical records. Patients were classified into two groups: **Group A** comprised patients with digital ulcers, while **Group B** included patients with no digital ulcers on their records. Findings for both groups were compared. We studied 60 patients diagnosed with Systemic Sclerosis, 33% with diffuse cutaneous subset, the mean age at the time of diagnosis was 50.75 ± 14.75 years, 15% (9 patients) were males. The frequency of digital ulcers was 33.33% (n=20). Group A patients were younger at the time of diagnosis ($p=0.03$) and had longer time of evolution (pNS). The diffuse variant was more frequent in this group ($p=0.002$) and Raynaud's phenomenon onset occurred at earlier ages ($p=0.006$). All male patients (n=9) entered into the study had digital ulcers ($p < 0.0001$).

Conclusions: In our study, development of digital ulcers was associated with an earlier onset of disease, males, diffuse subset and an earlier onset of Raynaud's phenomenon.

Key words: Systemic Sclerosis, digital ulcers, Raynaud.

Correspondencia

E-mail: eugelara@hotmail.com

Introducción

La esclerodermia es una enfermedad crónica y autoinmune, caracterizada por fibrosis cutánea, patología micro y macrovascular y compromiso visceral. La vasculopatía se manifiesta por fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, hipertensión arterial pulmonar y crisis renal. Las úlceras digitales constituyen una de las manifestaciones más frecuentes. Entre el 30% y el 50% de los pacientes con esclerodermia desarrollan úlceras digitales cada año¹. Complicaciones locales y el dolor local limitan tanto la capacidad funcional como la calidad de vida de los pacientes con vasculopatía distal^{2,3,4,5,6}. Algunos autores han relacionado la presencia y severidad de las úlceras digitales al patrón de esclerodermia observado en la capilaroscopia⁷. Actualmente, existe controversia si el tabaco se asocia a mayor incidencia y severidad de las úlceras^{8,9,10}. Los objetivos de este estudio fueron: describir la frecuencia de úlceras digitales en una población de pacientes con esclerodermia, identificar los factores asociados a ellas y comparar las manifestaciones clínicas de los pacientes que desarrollaron úlceras versus aquellos que no.

Método

Se realizó un análisis retrospectivo de 60 pacientes mayores de 18 años que cumplían criterios del Colegio Americano de 1980 para esclerodermia (SSc)¹⁰. Analizamos las historias clínicas desde enero a agosto de 2012 y obtuvimos datos demográficos, clínicos y serológicos. El daño microvascular se evaluó por videocapilaroscopia, realizado por un único observador entrenado y utilizando la clasificación de Cutolo: patrón temprano, activo y tardío¹¹. Por ser un estudio retrospectivo, la presencia de úlceras digitales no siempre coincidió temporalmente con la realización de la videocapilaroscopia. La capacidad funcional se evaluó a través del Health Assessment Questionnaire (HAQ). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: **Grupo A** incluyó pacientes con úlceras digitales según constara en la historia clínica la presencia de úlceras o descripción de áreas denudadas de bordes definidos en la superficie palmar de los dedos y distales a la interfalángica proximal o descripción de presencia de un área de depresión central con hiperqueratosis en el pulpejo de los dedos; mientras que el **Grupo B** estaba constituido por pacientes sin úlceras. Los resultados se informaron como media \pm desvío

estándar para variables numéricas y como porcentajes para las categóricas. Para comparar diferencias entre ambos grupos se utilizaron prueba de Mann-Whitney para variables numéricas y Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las categóricas. Los intervalos de confianza se calcularon para el 95%.

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica, 33% presentó el subtipo difuso. La edad promedio al diagnóstico fue de $50,75 \pm 14,7$ años, 15% (9) eran de sexo masculino y presentaron un HAQ score promedio de $0,659 \text{ DS} \pm 0,738$. La frecuencia de úlceras digitales fue de 33,33% (n=20) (IC 95% = 22,08-47,39). Observamos un 15% (n=9) de complicaciones entre las que figuran amputación digital, infección de partes blandas, gangrena y requerimiento de simpatectomía. En la Tabla 1 se compararon los pacientes con y sin úlceras. Se observó que los pacientes con úlceras digitales (Grupo A) eran más jóvenes al momento del diagnóstico (p=0,03) y tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad pero sin significancia estadística.

Variables	Grupo A con úlceras digitales %, media \pm DS (n=20)	Grupo B sin úlceras digitales (n=40)	Valor de p
Edad al diagnóstico (años)	42,6 \pm 16,3	55,05 \pm 12	0,0014
Tiempo de evolución de ES (años)	7,47 \pm 7	3,83 \pm 4	0,081
Sexo masculino	45 (9)	0	<0,0001
ES difusa	60 (12)	20,51 (8)	0,002
Edad de inicio del Raynaud (años)	39 \pm 14	50,78 \pm 13	0,006
Tabaquismo	15 (3)	2,5 (1)	0,10
HAQ	0,92 \pm 0,857	0,478 \pm 0,596	0,07
Patente de capilaroscopia			
Temprana	14,29 (3)	37,14 (13)	0,07
Activa	33,33 (7)	34,29 (12)	1
Tardía	52 (11)	28 (10)	0,068

Tabla 1. Diferencias entre las variables del grupo A y B.

En este grupo, fue más frecuente la forma difusa (p=0,002), y el fenómeno de Raynaud se inició a edades más tempranas (p=0,006). Todos los pacientes de sexo masculino (9), de la población estudiada, tuvieron úlceras

Características	Grupo Canadiense (Khimdas ¹⁴)	Base de Pittsburgh (Steen ¹⁵)	Grupo Francés (Mouthon ¹²)	Base de Hospital Británico
Menor edad de inicio del Raynaud	+	no aclarado	no evaluado	+
Menor edad al diagnóstico de Esclerosis Sistémica	+	+	-	+
Sexo masculino, mayor frecuencia de úlceras	-	-	no aclarado	+
Esclerosis Sistémica Difusa	+	-	-	+
Tabaquismo	-	+	no evaluado	-
Patente tardía	-	no evaluado	no evaluado	-
HAQ score elevado	+	+	+	+

Tabla 2. Comparación de pacientes con úlceras digitales y otras series publicadas.

digitales ($p < 0,0001$). Por otro lado, los pacientes del Grupo A presentaron menor capacidad funcional, medida por HAQ score, y mayor frecuencia de patente tardía en la capilaroscopia, aunque no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, debemos tener en cuenta la relación temporal de la capilaroscopia y la presencia de úlceras. No hallamos diferencias en cuanto al antecedente de tabaquismo ($p=0,1$)

Discusión

La frecuencia de úlceras en nuestro grupo coincide con lo publicado en la literatura^{1,4,6,12}. En cuanto a las complicaciones, su prevalencia varía entre el 4,5 y 15%, coincidiendo también con el 15% observado en nuestra serie^{3,12,13}. Los pacientes con úlceras eran más jóvenes al momento del diagnóstico, tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad (pNS) y fue más frecuente la variante clínica difusa. El inicio del Raynaud fue a edades más tempranas en este grupo. En la Tabla 2, se compara nuestro trabajo con otras series^{12,14,15}.

Mouthon también describió mayor tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con úlceras digitales¹². Así como Caramaschi y colaboradores observaron historia prolongada de Raynaud en este grupo de pacientes¹³. La edad de inicio del Raynaud fue similar a la de otras series publicadas^{14,16}. En un estudio en el cual evaluaron la vasculopatía periférica, la misma predominó en la forma difusa, como lo descrito en nuestra serie¹⁷.

Un hallazgo importante a destacar es que el 100% ($n=9$)

de los pacientes de sexo masculino ingresados al estudio presentó úlceras y todos correspondían a la variante difusa. Varios autores sostienen que, en el subtipo difuso, la relación de sexo femenino/masculino es menor con respecto a la forma limitada, 4:1 y 10:1 respectivamente¹⁶. Se ha sugerido también que estos pacientes suelen tener una enfermedad más agresiva y con compromiso vascular más severo.

Mouthon y colaboradores observaron mayor HAQ score en los pacientes con úlceras, como en nuestro estudio, aunque esto no fue estadísticamente significativo¹². No hallamos diferencias en la frecuencia de tabaquismo entre ambos grupos, coincidiendo con lo descrito por el grupo de Caramaschi¹³.

Conclusiones

Para concluir, el desarrollo de úlceras digitales en nuestro estudio fue del 33,33%, al igual que otras series publicadas. Su presencia se asoció a inicio más precoz de la enfermedad, al sexo masculino, a la forma difusa y a inicio temprano de fenómeno de Raynaud. Debido al deletéreo impacto que tienen las úlceras digitales en la calidad de vida del paciente con Esclerosis Sistémica, resulta fundamental la identificación de factores de riesgo que precedan su desarrollo. Se necesitan más estudios prospectivos para conocer los factores asociados modificables y no modificables, y así decidir sobre el tratamiento más oportuno en forma individual.

Bibliografía

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, Montagna G et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139–53.
2. Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):P578.
3. Nihtyanova S et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:120-123.
4. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
5. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1):32-8.
6. Matucci-Cerinic M, Seibold JR. Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma. *Rheum* 2008;47:46-47.
7. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: A multicenter validation study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1):67-70.
8. Harrison et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3312-6.
9. Black C, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis – open label extension to a double-blind trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65(II):384.
10. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980; 23:581-90.
11. Cutolo M et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheum* 2004;43:719-26.
12. Mouthon L et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:214-217.
13. Caramaschi P et al. Digital amputation in systemic sclerosis: Prevalence and clinical associations. A retrospective Longitudinal Study. *Journal of Rheumatol* 2012; 39:1648-1653.
14. Khimdas et al. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group Registry. *Arthritis Care & Research* 2011;63:142-149.
15. Steen V et al. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheum* 2009;48:19-24.
16. Meier M et al, EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012; 17:1355-1360.
17. Ostojic P et al. Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;31:281-5