



# Esclerodermia

P.E. Carreira\*, M. Martín-López, y J.L. Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Esclerosis sistémica difusa
- Esclerosis sistémica limitada
- Fenómeno de Raynaud

## Keywords:

- Diffuse systemic sclerosis
- Limited systemic sclerosis
- Raynaud phenomenon

## Resumen

**Definición.** La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, caracterizada por fibrosis en la piel y en los órganos internos.

**Etiopatogenia.** Esta fibrosis aparece como consecuencia de un proceso no bien conocido que incluye daño microvascular, alteración inmunológica e hiperproducción de colágeno y proteínas de la matriz extracelular.

**Manifestaciones clínicas.** El fenómeno de Raynaud es normalmente el primer síntoma, y el principal signo centinela para la identificación precoz de la enfermedad. Un avance importante de los últimos años ha sido el desarrollo de nuevos criterios de clasificación que permiten un diagnóstico y tratamiento temprano, antes de la aparición de fibrosis irreversible. Tanto las manifestaciones clínicas como el curso de la enfermedad son heterogéneas, aunque existen subgrupos, con manifestaciones clínicas concretas, que se asocian a alguno de los anticuerpos específicos de la enfermedad.

**Pronóstico y tratamiento.** Su pronóstico depende de la afectación de órganos importantes como pulmón, riñón y corazón, por lo que todavía es una enfermedad con alta morbimortalidad. Los avances en el estudio de la patogenia y la identificación de biomarcadores ha permitido la aparición de nuevas terapias con resultados esperanzadores, aunque son necesarios ensayos clínicos que avalen su eficacia.

## Abstract Scleroderma

**Definition.** Systemic sclerosis is an autoimmune disease of unknown cause, characterised by fibrosis of the skin and internal organs.

**Etiopathogenesis.** This fibrosis appears as a consequence of a not well-known process that includes microvascular damage, immune abnormality and hyperproduction of collagen and extracellular matrix.

**Clinical manifestations.** Raynaud phenomenon is usually the first symptom, and the key sentinel sign for an early diagnosis of the disease. An important breakthrough over the last years has been the development of new classification criteria that allow for an early diagnosis and treatment, before irreversible fibrosis occurs. Both the clinical manifestations and the course of the disease are heterogeneous, though there are subgroups with particular clinical manifestations associated to some of the specific antibodies of the disease.

**Prognosis and treatment.** Its prognosis depends on the involvement of important organs such as the lungs, kidneys and heart, which is why it is still a disease with a high morbidity and mortality. Progress in the study of the pathogenesis and the identification of biomarkers has allowed for the emergence of new therapies with promising results, though clinical trials to evidence their efficacy is required.

\*Correspondencia

Correo electrónico: carreira@h12o.es

## Concepto y clasificación

Esclerodermia es una palabra de origen griego que significa “piel dura” (*skleros*: duro; *dermis*: piel). Dentro de la esclerodermia se incluyen un amplio grupo de enfermedades cuya característica común es la fibrosis dérmica, que se manifiesta principalmente como endurecimiento de la piel. En algunos casos, como es el de la esclerosis sistémica (ES), la fibrosis puede afectar además a algunos órganos internos.

La esclerodermia se clasifica en dos grandes grupos, como se especifica a continuación. Además, existe un buen número de enfermedades de diferentes etiologías que pueden presentar fibrosis dérmica. Son los denominados síndromes esclerodermiformes que se describen en el apartado de diagnóstico diferencial.

### Esclerodermia localizada

La fibrosis se localiza exclusivamente en la piel, sin afectación visceral e incluye las siguientes variantes.

#### Morfea

Caracterizada por placas blanquecinas, de tamaño variable y borde bien definido, que crecen hacia el exterior y se vuelven atróficas en el interior. Es más frecuente en mujeres de 20-40 años y tiene buen pronóstico en general.

#### Esclerodermia lineal

La lesión suele ser única, tiene forma de banda y es más frecuente en las extremidades inferiores, afecta a estructuras subyacentes de la piel, con deformidades y atroñas secundarias. Es más frecuente en niños. Existe una forma de esclerodermia lineal denominada “*en coup de sabre*” (en golpe de sable) que se localiza en la cabeza y se acompaña de atrofia de la hemicara afectada.

Actualmente, el tratamiento más utilizado tanto para la morfea extensa como para la esclerodermia lineal es metotrexate semanal, asociado inicialmente a esteroides en dosis medias (20-30 mg/día). Para las lesiones más leves de morfea pueden utilizarse esteroides o tacrolimus tópicos.

### Esclerodermia generalizada o esclerosis sistémica

Es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por fibrosis de la piel y de algunos órganos internos, vasculopatía y alteraciones en el sistema inmune. La incidencia y la prevalencia varían según la zona, sugiriendo una predisposición genética y/o exposición a factores ambientales. Ambas son mayores en afroamericanos que en caucásicos, y la ES parece más prevalente en Estados Unidos (276 casos por millón de adultos y año)<sup>1</sup> que en Europa (80-150 casos por millón de adultos y año). La incidencia anual es de 1 a 20 casos por millón de habitantes por año y es una enfermedad más frecuente en mujeres que en varones (3-5:1) con un pico de incidencia de 30 a 50 años.

La ES es una enfermedad clínicamente muy heterogénea, por lo que en la actualidad se está intentado establecer una subclasificación que permita identificar pacientes con diferente gravedad y pronóstico. Hasta el momento, la subclasificación más aceptada divide la enfermedad en 2 grandes grupos. Cada subgrupo tiene un perfil característico de autoanticuerpos, manifestaciones orgánicas y patrón capilaroscópico.

#### Esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada

La esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada (EScl) se caracteriza por un endurecimiento de la piel en zonas acras, distal a codos y/o rodillas y en la cara. La afectación dérmica aparece lentamente a lo largo de años. Las complicaciones viscerales son menos frecuentes y tardías (después de 10-15 años), principalmente hipertensión arterial pulmonar (HAP) y enfermedad gastrointestinal con malabsorción y episodios subocclusivos. El síndrome de CREST (término actualmente en desuso) es una entidad englobada en la EScl, acrónimo de Calcinosis, Raynaud, afectación Esofágica, eSclerodactilia y Telangiectasias.

#### Esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa

La esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa (EScd) se define por un engrosamiento de la piel del tronco y/o regiones proximales de miembros. Habitualmente el endurecimiento cutáneo aparece rápidamente, a lo largo de semanas o meses, y la afectación visceral es precoz, paralela a la dérmica, principalmente en pulmón, corazón y riñón.

Además de estos 2 subgrupos, existe un grupo pequeño de pacientes (5%) que tienen características vasculares y serológicas de ES, sin afectación cutánea, al que se denomina ES *sine* esclerodermia.

## Etiopatogenia

Es desconocida, pero sabemos que hay alteraciones a 3 niveles: el endotelio vascular, la matriz extracelular y el sistema inmune. Como posibles causas se han descrito factores genéticos y ambientales. Entre los ambientales están la exposición al sílice, cloruro de vinilo, resinas y solventes orgánicos y las infecciones, especialmente citomegalovirus y parvovirus B19<sup>2</sup>. En cuanto a la genética, el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II ha sido el más asociado con más frecuencia, aunque también se han descrito otros genes no HLA (IRF5, STAT4), mecanismos epigenéticos y el microquimerismo de células fetales<sup>3</sup>. El género femenino es también otro factor genético importante.

El daño vascular con proliferación de la íntima es una de las alteraciones iniciales en la patogénesis de la esclerodermia. Afecta principalmente a las pequeñas arteriolas y es mediado por citoquinas y quimioquinas producidas por linfocitos activados y por anticuerpos contra células endoteliales. La respuesta inflamatoria está mediada fundamentalmente por linfocitos T CD4+ y se produce una hiperactivación de células B con producción de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares –ANA–, anti-Scl-70, anticentrómero, anti-RNA polimerasa I y III, entre otros). La fibrosis es el paso final en

la patogénesis de la esclerodermia, responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Puede exacerbarse por alteraciones intrínsecas de los fibroblastos, cambios epigenéticos con activación persistente de fibroblastos o fracaso en los mecanismos intrínsecos que regulan la activación de fibroblastos. Existe una alteración de la regulación de los genes que sintetizan colágeno, principalmente del factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF-β) que se produce en grandes cantidades, aumenta la síntesis de matriz extracelular, disminuye la producción de metaloproteinasas y estimula la producción de inhibidores de proteasas que previenen que se destruya la matriz extracelular<sup>4</sup>. El TGF-β también regula el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). La expresión aumentada de PDGF promueve la proliferación de células endoteliales y disminuye el factor de crecimiento vascular endotelial, responsable de la neovascularización.

Se desconoce la causa que inicia la lesión, pero las evidencias actuales sugieren que el agente etiológico, directamente o a través de mecanismos inmunes, dañaría las células endoteliales y ello induciría fenómenos inflamatorios y autoinmunes capaces de activar los fibroblastos.

## Manifestaciones clínicas

La ES tiene formas de presentación, manifestaciones clínicas y curso evolutivo muy heterogéneos. Al contrario que otras enfermedades autoinmunes, no suele cursar en brotes. La afectación general con astenia, malestar difuso y pérdida de peso son frecuentes al inicio de la ES, especialmente en la EScl.

## Afectación vascular

El fenómeno de Raynaud (FR) es el síntoma más precoz, y aparece en el 100% de las EScl y en el 70% de las EScd. Se caracteriza por episodios vasoespásticos en zonas acras (manos y pies), con palidez, seguido de cianosis (debido a la isquemia) y finalmente reperusión con hiperemia. Se desencadena por frío o estrés y se acompaña de hinchazón, disestesias y dolor en los dedos afectados (fig. 1). Puede aparecer en otras partes acras (punta de la nariz, lóbulo de la oreja, etc.) y se ha descrito también en algunos órganos como riñón, corazón o pulmón. Con la isquemia crónica, los dedos se afilan progresivamente y pueden aparecer úlceras en los pulpejos de los dedos y en la superficie extensora de metacarpofalángicas e interfalángicas (fig. 2). Estas lesiones cicatrizan con dificultad y pueden sobreinfectarse, producir osteomielitis y, en casos más graves, gangrena y amputación de los dedos. La lesión estructural del FR es visible con capilaroscopia periungueal, que puede mostrar dilataciones (megacapilares), áreas avasculares, microhemorragias y capilares ramificados, con desestructuración de la arquitectura capilar. Hace unos años se propusieron 3 patrones capilaroscópicos: precoz, activo y tardío, asociados al estadio evolutivo de la enfermedad<sup>5</sup> (tabla 1), aunque esta asociación nunca se ha validado. En la EScl los capilares están globalmente dismi-



Fig. 1. Fenómeno de Raynaud.



Fig. 2. Lesiones ulceradas isquémicas por fenómeno de Raynaud.

TABLA 1  
Capilaroscopia en la esclerosis sistémica. Patrones evolutivos

	Precoz	Activo	Tardío
Hemorragias	++	++++	+
Dilataciones	++	++++ (megacapilares)	+
Desestructuración	No/leve	++	++++
Pérdida capilar	No	++	++++ (áreas avasculares)
Ramificaciones	No	+	+++

nudos y dilatados, con formación de megacapilares y en la EScd hay extensas zonas avasculares y capilares ramificados, con escasas dilataciones.

En la piel pueden verse dilataciones capilares, las telangiectasias, que son redondeadas y de bordes nítidos a diferencia de las arañas vasculares. Se localizan preferentemente en cara, escote, palmas y tronco.

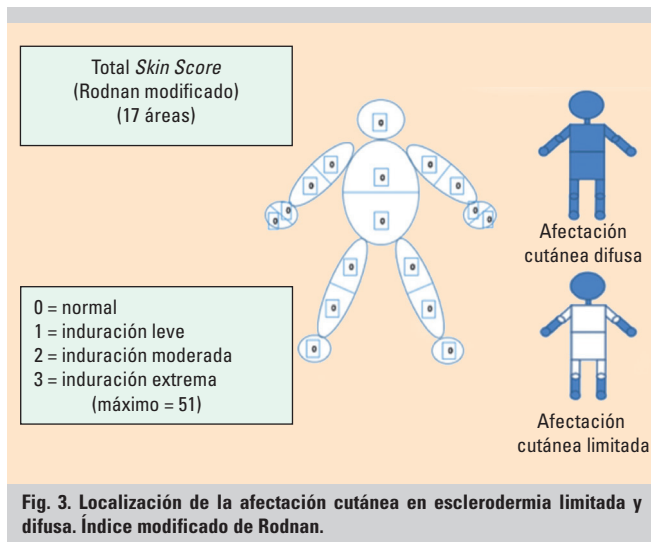


Fig. 3. Localización de la afectación cutánea en esclerodermia limitada y difusa. Índice modificado de Rodnan.

## Afectación cutánea

En la EScl se produce un engrosamiento lentamente progresivo de la piel en zonas distales de manos y pies y en la cara. En la EScd, el endurecimiento dérmico progresa rápidamente en semanas o meses desde manos y pies a brazos, piernas y tronco. La extensión de la afectación cutánea se asocia con la supervivencia. La lesión cutánea evoluciona en 3 fases: edematosa, indurativa o esclerótica y atrófica. Cuando solo se afectan los dedos de las manos se denomina esclerodactilia. Es frecuente la microstomía por afectación de la piel perioral. También pueden aparecer cambios en la pigmentación con patrón en “sal y pimienta” y el “signo del cuello” (bridas endurecidas que se ven en extensión forzada), especialmente en la EScd. La escala más utilizada para medir el grado y la extensión de la afectación cutánea es la de Rodnan modificada, que divide la superficie cutánea en 17 regiones que se evalúan de forma semicuantitativa desde 0 (piel normal) hasta 3 (induración extrema), con una puntuación máxima de 51 (fig. 3).

Es frecuente la calcinosis (depósito de cristales de hidroxipatita a nivel subcutáneo en zonas de roce, principalmente manos y codos) en ambos subgrupos, la cual suele aparecer después de años de evolución de la enfermedad.

## Afectación musculoesquelética

La manifestación más frecuente son las contracturas secundarias a la fibrosis, principalmente en manos y codos. La afectación articular, muscular o tendinosa es más frecuente en la EScd, en la que es característica la afectación tendinosa con “roces articulares” (que pueden oírse y sobre todo palparse), las contracturas articulares y la acroosteólisis. La afectación articular aparece en el 46-97% de los casos, con artralgias y rigidez matutina, en fases tempranas de la enfermedad. La artritis, cuando aparece, es similar a la artritis reumatoide y puede originar erosiones hasta en el 40% de estos casos<sup>6</sup>. La presencia de uno o más roces tendinosos es un factor de mal pronóstico y se asocia con afectación grave

vascular, muscular y renal<sup>7</sup>. Los roces afectan preferentemente a las vainas tendinosas de los flexores de las manos, tibial anterior o músculos peroneos. Debido a la isquemia digital crónica puede aparecer resorción ósea de las falanges distales de los dedos (acroosteólisis) en ES de larga evolución, asociada a úlceras digitales. La afectación muscular más frecuente es la atrofia muscular por desuso. Algunos pacientes, sobre todo en EScd precoz, desarrollan una miopatía inflamatoria, indistinguible de la idiopática.

## Afectación gastrointestinal

Es la más frecuente, tras el FR y la afectación cutánea. Puede presentarse en cualquier región del tubo digestivo pero, con diferencia, las zonas más afectadas son el esófago y el esfínter anal. El esófago se afecta en el 75-90% de los pacientes, desde el inicio de la enfermedad, con hipomotilidad del esfínter esofágico inferior y de los dos tercios distales del esófago. Produce disfagia para sólidos, regurgitaciones, reflujo gastroesofágico (RGE), pirosis y dolor retroesternal. El RGE puede complicarse con tos nocturna por el decúbito, neumonías por microaspiración, esofagitis erosiva, estenosis esofágica, hemorragia y esófago de Barrett (10-40% de los pacientes)<sup>8</sup>. La afectación rectal (50-70%) produce la pérdida del tono muscular del esfínter anal interno, que provoca incontinencia anal, lo cual empeora la calidad de vida de los pacientes, y en casos más graves prolapso rectal. La afectación gástrica con hipomotilidad y sintomatología generalmente leve (dispepsia, saciedad precoz...) está presente en al menos el 50% de los pacientes y puede complicarse con gastroparesia. Otro hallazgo en estudios endoscópicos es la presencia de telangiectasias en la mucosa gástrica, que cuando son muy abundantes y prominentes se llaman “*watermelon stomach*” (estómago en sandía) o ectasia vascular gástrica antral; puede producir anemia ferropénica por sangrado crónico o hemorragia digestiva aguda. La hipomotilidad del intestino delgado, presente en el 40% de los pacientes, puede ser asintomática, o producir náuseas, vómitos, distensión, dolor abdominal, pseudoobstrucción, diarrea, malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano. La manifestación más frecuente a nivel de intestino grueso es el estreñimiento crónico, que da lugar a la formación de divertículos colónicos y puede complicarse con cuadros de oclusión o suboclusión intestinal. La complicación más temible en fases avanzadas de la enfermedad es la neumatosis intestinal quística, presencia de gas en las paredes intestinales con disección de las mismas y riesgo de perforación. La afectación del hígado es poco frecuente, pero es bien conocida la asociación de la ES con la cirrosis biliar primaria (síndrome de Reynolds), especialmente en pacientes con EScl con anticuerpos anticentrómero positivos.

## Afectación intersticial pulmonar

Es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con ES<sup>9</sup>, más frecuente en la EScd y más grave en fumadores. Cursa con disnea de esfuerzo y tos seca, los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afectación es incipiente o insi-



diosa, aunque en ocasiones puede ser rápidamente progresiva. En la exploración destacan los crepitantes secos de predominio basal. La neumonía intersticial no específica es el patrón histológico más frecuente, seguido de la neumonía intersticial usual<sup>10,11</sup>. Cuando la enfermedad avanza, pueden aparecer hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* secundarios.

### Hipertensión arterial pulmonar

La HAP no asociada a alteración parenquimatosa aparece en el 15-20% de los pacientes, sobre todo en EScl de larga evolución. Cursa con disnea intensa y rápidamente progresiva, siendo en las fases tempranas asintomática. En la auscultación destaca un refuerzo del segundo tono y murmullo de insuficiencia tricúspide y pulmonar. Se asocia a mal pronóstico, ya que el aumento de la presión en la arteria pulmonar conlleva una hipertrofia del ventrículo derecho, una disminución del gasto cardíaco y, finalmente, insuficiencia cardíaca y muerte.

### Afectación cardíaca

Clínicamente se detecta en el 15% de los pacientes, especialmente en la EScl. Es secundaria a fibrosis en el miocardio y el sistema de conducción, y se asocia a mal pronóstico. La afectación subclínica es mucho más frecuente, ya que se ha descrito como hallazgo necrópsico hasta en un 81% de los pacientes<sup>12</sup>. La distribución típica de la fibrosis es parcheada en ambos ventrículos. Los síntomas son disnea de reposo, síncope, palpitaciones e insuficiencia cardíaca congestiva. La fibrosis del tejido de conducción es la responsable de bloqueos auriculoventriculares y de rama y de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, asociadas a muerte súbita. La pericarditis es frecuente (40-50%) y suele ser subclínica. En pacientes con HAP la presencia de derrame pericárdico se asocia a mal pronóstico. Puede aparecer también ángor e infarto agudo de miocardio por vasoespasmismo (Raynaud coronario), y miocardiopatía inflamatoria de forma menos frecuente.

### Afectación renal

La crisis renal esclerodérmica, con una prevalencia del 10%, afecta fundamentalmente a pacientes con EScl. Antes de la aparición de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) era la principal causa de muerte. Los factores de riesgo para desarrollar crisis renal son: EScl con progresión dérmica rápida y roces tendinosos, primeros cuatro años de la enfermedad, uso de corticoides en dosis mayor de 15 mg/día

de prednisona (o equivalente), depleción aguda de volumen (por ejemplo, en relación con los diuréticos), anemia reciente inexplicable y presencia de anti-RNA polimerasa III. Consiste en la instauración abrupta de hipertensión arterial maligna, con insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva, asociado a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y alteraciones del sedimento urinario (proteinuria y microhematuria) en un contexto de hiperreninemia. En el 11% de los casos puede ser normotensiva. El 50% de los pacientes con ES puede presentar alguna disfunción renal, y hasta en el 80% se observan lesiones vasculares renales que pueden ser silentes.

### Diagnóstico, criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es clínico, y se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias. En las etapas tempranas, la enfermedad supone un reto diagnóstico, ya que las alteraciones cutáneas características de la ES no están todavía presentes en muchos casos. Bajo el término de preesclerodermia denominamos a aquellos pacientes con FR, capilaroscopia patológica y ANA positivos, sin otros hallazgos clínicos.

Los criterios de clasificación preliminares del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1980, utilizados hasta el año 2013, eran poco sensibles, ya que se centraban en pacientes con enfermedad establecida, en los que resulta difícil modificar el curso de la enfermedad<sup>13</sup>. En el año 2013 se actualizaron los criterios de clasificación de la ES en un esfuerzo conjunto del ACR y la *European League Against Rheumatism* (EULAR)<sup>14</sup>. Se amplió el espectro de pacientes con ES, incluyendo a pacientes con enfermedad precoz o afectación cutánea muy limitada, lo que ha aumentado su fiabilidad en la práctica diaria. Estos nuevos criterios incluyen manifestaciones vasculares, inmunológicas y fibróticas (tabla 2).

TABLA 2  
Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2013*

Ítems	Subítems	Puntuación
Esclerosis cutánea proximal a MCF de las manos (criterio suficiente)		9
Esclerosis cutánea de los dedos (solo la puntuación más alta)	Edema de manos	2
	Esclerodactilia (distal a MCF, pero proximal a IFP)	4
Lesiones en pulpejos de los dedos (sólo la puntuación más alta)	Úlceras digitales	2
	<i>Pitting scars</i> digitales	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica (megacapilares y/o pérdida capilar)		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o afectación pulmonar intersticial (máximo 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia (máximo 3)	Anticentrómero	3
	Antitopoisomerasa I (Scl70)	3
	Anti-RNA polimerasa III	3

IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.  
\*El engrosamiento proximal de la piel de MCF es suficiente para el diagnóstico, si no, de los 7 criterios con un score ≥ 9 es suficiente para la clasificación. Sensibilidad 91% y especificidad 92% (frente a 75% y 72% respectivamente de los criterios ACR 1980).

Recientemente, el grupo EUSTAR (*EUropean Scleroderma Trials and Research group*) ha propuesto un algoritmo para intentar diagnosticar la ES de forma muy precoz (*very early diagnosis of systemic sclerosis –VEDOSS–*)<sup>15</sup>, el cual todavía no está validado. Los signos de alarma para este algoritmo son el FR, el edema de manos (*puffy fingers*) y la presencia de ANA. Con estos hallazgos se recomienda una derivación precoz al especialista para la evaluación con capilaroscopia y anticuerpos específicos de ES. Si cualquiera de estas pruebas resulta positiva, se diagnosticaría de ES muy precoz y se completaría un estudio con el resto de pruebas complementarias. Esta estrategia permitiría actuar durante el periodo llamado “ventana de oportunidad”, mediante el inicio de tratamiento precoz antes de que se desarrolle una fibrosis irreversible.

## Hallazgos de laboratorio

Más del 95% de los pacientes con ES tienen ANA positivos<sup>16-18</sup>. Los más frecuentes son los anticentrómero (ACA) y los antitopoisomerasa I (Scl-70), aunque se han descrito 7 anticuerpos específicos, mutuamente excluyentes. Los ACA aparecen en el 30-80% de las formas limitadas y en menos del 5% de las difusas. Los anti-Scl70 aparecen en el 30-70% de las formas difusas, y hasta en un 30% de las limitadas. Los anticuerpos en la ES son marcadores de perfiles clínicos, genéticos y posiblemente etiológicos. No son marcadores de actividad pero sí se asocian con el pronóstico, siendo de peor pronóstico los anti-Scl70, anti-Th/To y anti-U3RNP. En la

tabla 3 se describe el patrón de afectación orgánica según la presencia de estos anticuerpos.

## Pruebas complementarias

Para la afectación articular, la radiografía simple permite detectar calcinosis en cualquiera de sus localizaciones, es típica la acroosteólisis en ES de larga evolución y pueden observarse erosiones, con afectación de interfalángicas distales, hasta en un 40% de los pacientes con ES.

Para el estudio de la afectación pulmonar, la radiografía de tórax tiene una escasa sensibilidad para detectar enfermedad intersticial, por lo que resulta imprescindible solicitar además pruebas de función respiratoria (PFR) con capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y tomografía de alta resolución (TACAR). En las PFR se evidencia un patrón restrictivo con descenso de la capacidad vital forzada (CVF) y DLCO (CVF (%)/DLCO (%) < 1,4). La TACAR es el patrón oro para el diagnóstico, permite diferenciar áreas de alveolitis, con aspecto de vidrio deslustrado, de las de fibrosis, con aspecto reticular, bronquiectasias de tracción y panalización, de predominio basal y subpleural (fig. 4).

Para el estudio de la HAP, el ecocardiograma Doppler es fundamental en el diagnóstico precoz y la monitorización. En pacientes con sospecha de HAP si la presión sistólica de arteria pulmonar (PAP) es mayor de 35-40 mm Hg debe realizarse cateterismo derecho, que es el patrón oro: confirma el diagnóstico (PAP media mayor de 25 mm Hg en reposo, o mayor de 30 mm Hg durante el esfuerzo con presión

TABLA 3  
Asociación con perfil clínico de los anticuerpos específicos de la esclerosis sistémica

ACA	Th/To	U1-RNP	PM-Scl
EScl	EScl	EScl (20% EScl)	EScl (20% EScl)
Más frecuente en mujeres y mayores	Tiempo desde FR a Dx corto	Más frecuente en jóvenes y afroamericanos	El menos frecuente
Tiempo desde FR a Dx largo	Edema de manos	EMTC	Overlap DM
↑↑ HAP	Calcinosis tardía	Tiempo desde FR a Dx precoz	Miopatía inflamatoria
↑↑ UD/acroosteolisis	EPI precoz	Edema de manos	Afectación articular
Telangiectasias	HAP grave	Afectación articular	Calcinosis lineal (músculo)
Esclerodactilia		Miopatía inflamatoria	1faUD/acroosteolisis
Calcinosis tardía		HAP (precoz)	EPI
Afectación esofágica		EPI	
		GN lúpica	
Scl-70	RNApol III	U3-RNP	
EScl	EScl	EScl (25%EScl)	
30% afroamericanos	Tiempo desde FR a Dx corto	Más frecuente en jóvenes y afroamericanos	
Más frecuente en varones y jóvenes	Afectación cutánea más grave	Neuropatía periférica	
Tiempo desde FR a Dx corto	↑↑ Afectación articular y tendinosa	Hipo/hiperpigmentación cutánea	
Telangiectasias	Telangiectasias	↑↑ Miopatía inflamatoria	
↑ Afectación articular y tendinosa	↑↑ Crisis renal	Afectación articular	
↑↑ UD/acroosteolisis	Ectasia vascular antral <sup>22</sup>	Calcinosis	
↑ EPI precoz	Neoplasias	EPI precoz	
Crisis renal		HAP aguda	
Afectación cardíaca		Crisis renal	
Afectación GI global		Afectación cardíaca	
		↑↑ Afectación GI	

DM: dermatomiositis; Dx: diagnóstico; EMTC: enfermedad mixta de tejido conectivo; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; GI: gastrointestinal; GN: glomerulonefritis; HAP: hipertensión arterial pulmonar; UD: úlceras digitales.

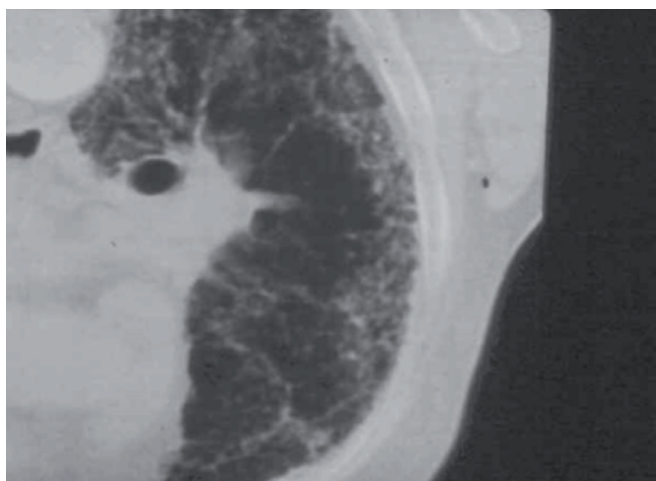


Fig. 4. Panalización con bronquiectasias de tracción en tomografía computarizada de alta resolución de paciente con esclerosis sistémica.

de enclavamiento capilar pulmonar menor de 15 mm Hg), evalúa la gravedad y la indicación y eficacia del tratamiento farmacológico<sup>19</sup>. El electrocardiograma (EKG) puede evidenciar hipertrofia de ventrículo derecho y dilatación de aurícula derecha; las PFR han demostrado predecir la aparición de HAP si la razón CVF (%)/DLCO (%) es mayor de 1,8 y/o si existe un descenso aislado de DLCO inferior a 50-55%, y la prueba de la marcha de 6 minutos (T6M) es útil para evaluar la capacidad de ejercicio y la respuesta al tratamiento.

Para el estudio de la afectación cardíaca, el EKG (con tira de ritmo) y el Holter pueden evidenciar alteraciones de la conducción y arritmias, microvoltaje, datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI) y alteraciones del ST. La radiografía de tórax descarta el derrame pericárdico y/o la alteración del índice cardiotorácico. El ecocardiograma evalúa la fracción de eyección del VI, la función diastólica, el gradiente tricuspídeo, el derrame pericárdico, etc. La resonancia cardíaca es útil para valorar la fibrosis y descartar miocarditis y, por último, los estudios nucleares pueden ser útiles para evaluar función e isquemia miocárdica (gammagrafía de perfusión con talio o dipiridamol).

Para el estudio de la afectación digestiva, se realiza un estudio esofágico con bario o manometría esofágica (más sensible en fases precoces) para evaluar la motilidad del esófago, la prueba del aliento con xilosa para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano y la endoscopia digestiva si hay sospecha de sangrado agudo o crónico.

Para el estudio de la afectación renal debe monitorizarse la presión arterial en el domicilio, vigilar alteraciones de la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria de 24 horas, presencia de esquistocitos en sangre periférica si existe anemia microangiopática, trombopenia de consumo, alteraciones en fondo de ojo secundarias a cambios hipertensivos agudos (hemorragias y exudados), ecografía Doppler y/o biopsia renal (histológicamente hay una proliferación de la íntima con trombosis *in situ*, necrosis de la media y fibrosis perivascular, sin infiltrado inflamatorio significativo).

## Diagnóstico diferencial

Los síndromes esclerodermiformes son enfermedades que cursan con endurecimiento dérmico similar al observado en la ES. Se diferencian las siguientes entidades.

### Inducidas por tóxicos y fármacos

Bleomicina, cloruro de vinilo, resinas epoxy, aceite de colza adulterado (síndrome por aceite tóxico), L-triptófano contaminado (síndrome eosinofilia-mialgia), pentazocina.

### Metabólicos

Porfiria cutánea tarda, diabetes mellitus (queiroartropatía diabética).

### Escleromixedema o liquen mixedematoso (mucinosi cutánea idiopática)

Pápulas liquenoides que confluyen formando placas induradas en la dermis de manos, cara y espalda. Se asocia con paraproteína IgG lambda (el 10% aproximadamente desarrolla mieloma múltiple).

### Dermopatía fibrosante nefrogénica

Afecta a pacientes con insuficiencia renal crónica, hemodializados o trasplantados renales, expuestos a gadolinio, contraste utilizado en la resonancia magnética (RM). Rápido endurecimiento e hiperpigmentación de la piel en 2-4 semanas en tronco y extremidades, respetando la cara.

### Fascitis eosinofílica

Placas de inflamación y fibrosis en la dermis y fascia profunda, localizada casi siempre en extremidades (piel de naranja o leñosa). La eosinofilia, en sangre y fascia, sugiere una reacción de hipersensibilidad a una toxina no identificada. Para la confirmación diagnóstica se necesita la biopsia profunda de piel que incluya fascia. Puede asociarse a enfermedades hematológicas (anemia aplásica, leucemias, linfoma de Hodgkin...).

### Síndrome POEMS

Es un acrónimo de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal IgM y alteraciones cutáneas.

### Reumatismo fibroblástico

Nódulos cutáneos, induración de la piel en antebrazos, esclerodactilia, poliartritis simétrica no erosiva y contracturas de los dedos.

### Inmunológicos

Enfermedad injerto contra huésped crónica. El 60-70% de los pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea y, en menor grado, del trasplante hepático. Complicación tardía que cursa con fibrosis de la dermis papilar.

### Síndromes esclerodermiformes asociados a cáncer

Recientemente se ha descrito la ES como fenómeno paraneoplásico, en el que la enfermedad aparecería como consecuencia de la respuesta inmune del huésped contra el tumor.

## Factores pronósticos

En una enfermedad tan heterogénea como la ES, con presentación y evolución muy variables, es imprescindible identificar factores pronósticos que nos ayuden a establecer la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente. El diagnóstico y tratamiento precoz, así como el conocimiento de los factores de riesgo de desarrollo de las principales complicaciones asociadas a morbilidad, afectación pulmonar, cardíaca e HAP, han permitido mejorar la supervivencia de la ES al año al 75% y a los 5 años al 60%<sup>20</sup>. Los factores pronósticos de supervivencia en HAP son: clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*), T6M, PFR (DLCO basal menor de 55%; FVC (%)/DLCO (%) basal mayor de 1,8; DLCO aislada menor de 40%), eco-doppler cardíaco (área de aurícula derecha, derrame pericárdico) y parámetros hemodinámicos (PAP media, presión aurícula derecha media, índice cardíaco). En cuanto a la fibrosis pulmonar, la reducción de DLCO es un signo temprano de enfermedad intersticial pulmonar, además de un importante predictor de mortalidad (DLCO menor del 40% o descenso muy rápido de esta); la enfermedad grave definida en TACAR con extensión igual o superior al 20% o en casos indeterminados (extensión 10-20%) con CVF menor del 70% se asocia a un mayor riesgo de deterioro o muerte<sup>21</sup>. El deterioro de la función pulmonar ocurre con más frecuencia durante los primeros 4-5 años de la enfermedad.

Como se describe en la tabla 3, los diferentes anticuerpos asociados a la ES se relacionan con un subtipo de enfermedad determinado, con diferencias en cuanto a gravedad de la enfermedad, extensión de la afectación cutánea, manifestaciones en órganos internos y pronóstico. La presencia de anti-U1RNP, anticentrómero y antipolimerasa III se asocian a mejor pronóstico, mientras que el anti-U3RNP, anti-Scl70, anti-Th/To y PM-Scl se han asociado a peor pronóstico.

Tienen mayor morbilidad los pacientes con EScd, mayor edad al inicio del diagnóstico, raza negra, sexo masculino, presencia de anti-Scl 70 y valores más bajos de CVF y DLCO<sup>22</sup>. Los pacientes con ES tienen un riesgo aumentado de infecciones, no solo asociado al tratamiento inmunosupresor, sino también como consecuencia de la propia enfermedad (neumonías por aspiración en pacientes con afectación esofágica, infecciones cutáneas y de partes blandas favorecido por isquemia digital y/o calcinosis...). Como ya se ha mencionado, existen múltiples evidencias de la asociación entre ES y cáncer, especialmente de pulmón, mama, esófago y neoplasias cutáneas.

## Tratamiento

### Medidas generales

Se debe evitar la exposición al frío y los cambios bruscos de temperatura, el estrés, el tabaco y los medicamentos vasoconstrictores para prevenir fenómenos de vasoespasmo. Es imprescindible realizar ejercicio para prevenir deformidades, y fisioterapia o terapia ocupacional para mantener las activi-

dades habituales en la vida diaria. Evitar roces, traumatismos y sequedad de la piel, aplicando regularmente cremas hidratantes. Poner medidas antirreflujo en pacientes con afectación esofágica: elevar el cabecero de la cama, evitar el consumo de tabaco y alcohol, hacer comidas menos copiosas y más frecuentes, evitar ingesta de ciertos alimentos y fármacos, etc.

### Tratamiento farmacológico

En la actualidad no disponemos aún de un fármaco modificador de la evolución de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de las manifestaciones y/o complicaciones que pueda presentar<sup>23</sup>.

#### Tratamiento del fenómeno de Raynaud

Incluye el uso de antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino) como primera línea de tratamiento, antagonistas del receptor de la angiotensina (losartán), inhibidores de la endotelina como bosentán que previenen la aparición de nuevas úlceras<sup>24</sup>, inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenafil y tadalafil y, en casos de mayor gravedad, uso de prostanoideos intravenosos cíclicos (iloprost el más usado) eficaces en la curación de úlceras digitales activas o en casos de isquemia<sup>25</sup>. Otros tratamientos empleados en úlceras refractarias son la cámara hiperbárica y la simpatectomía, cervical y lumbar, aunque esta última está en desuso por falta de eficacia a largo plazo.

#### Tratamiento de la afectación cutánea

Incluye el uso de metotrexato como primera línea de tratamiento, ciclofosfamida, sobre todo en casos de afectación pulmonar y cutánea importante<sup>26</sup>, y más recientemente se ha usado micofenolato mofetilo (MMF) para intentar disminuir los efectos secundarios. Pequeñas series y estudios de casos y controles<sup>27</sup> han mostrado resultados esperanzadores con tocilizumab y rituximab. Un ensayo clínico reciente demuestra una mejoría dérmica y pulmonar, así como una disminución de la mortalidad con trasplante autólogo de células hematopoyéticas comparado con ciclofosfamida oral, en EScd con afectación visceral grave, aunque este tratamiento no está exento de efectos adversos. Otras opciones en estudio son los fármacos antifibróticos (nintedanib, pirfenidona, abituzumab...) asociados a inmunosupresores, el trasplante de grasa autóloga o el suero caprino hiperinmune.

No hay ningún tratamiento que haya demostrado eficacia en la calcinosis, por lo que sigue siendo una complicación de muy difícil manejo. Aunque las lesiones tienden a reproducirse, se recomienda la extirpación quirúrgica para prevenir complicaciones. Otras opciones no farmacológicas incluyen ondas de choque extracorpóreas, láser dióxido de carbono e iontoforesis con ácido acético y ultrasonido.

#### Tratamiento de la afectación articular

Incluye: antiinflamatorios no esteroideos, corticoides en dosis inferiores a 10 mg/día, hidroxiclороquina, metotrexato, azatioprina y, en casos refractarios, se han utilizado anti-TNF, aunque existe la posibilidad de exacerbación de una enfermedad pulmonar intersticial<sup>28</sup>. Hay estudios observacionales



con tocilizumab y abatacept en pacientes con artritis refractaria que muestran mejoría del DAS28<sup>29</sup>. Las contracturas se deben tratar con fisioterapia y en ocasiones con artrodesis. La miositis inflamatoria se trata con corticoides en dosis más altas (siempre con precaución por el posible desarrollo de crisis renal) y, en caso de mala evolución, pueden añadirse azatioprina, metotrexato o inmunoglobulinas intravenosas.

### Tratamiento de la afectación digestiva

La disfunción esofágica mejora con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas o combinados con anti-H2 en pacientes con RGE refractario, además de agentes procinéticos (metoclopramida, domperidona) para aumentar la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico. En la pseudoobstrucción intestinal eritromicina y octreótido subcutáneo son eficaces estimulando la motilidad intestinal, al tiempo que disminuyen el sobrecrecimiento bacteriano. Este debe tratarse con antibioterapia de amplio espectro (rifaximina y metronidazol) en ciclos de 7-10 días cada 4-12 semanas. Es recomendable añadir probióticos para mejorar el microbioma intestinal. En casos de malnutrición evidente está indicada la nutrición enteral o parenteral<sup>30</sup>. Para el estreñimiento deben utilizarse laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol) y ablandadores de heces. La ectasia vascular gástrica antral, que puede desarrollar sangrado crónico, se maneja con láser argón y otras técnicas ablativas con alto porcentaje de éxito a corto plazo. Por último, en la incontinencia anal la neuroestimulación del nervio sacro es una opción terapéutica que también puede realizarse por vía transcutánea (TENS).

### Tratamiento de la afectación pulmonar

Su manejo va a depender de 3 variables: grado de extensión, grado de inflamación y deterioro funcional. El tratamiento consta de una fase de inducción inicial y una terapia de mantenimiento, para evitar recaídas. La terapia de inducción consiste en el uso de ciclofosfamida (CYC), generalmente pulsos intravenosos de 0,5-2 g/m<sup>2</sup> mensual, durante 6-18 meses, o si existe intolerancia o contraindicación a CYC, MMF 2 g/día por vía oral. Si se consigue la remisión debe mantenerse el tratamiento con MMF 2 g/día o azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía oral. Si no se consigue remisión puede valorarse el empleo de rituximab (si existe tratamiento previo con CYC o MMF) o trasplante de células hematopoyéticas. Se pueden usar corticoides en dosis medias-bajas en combinación con la terapia inmunosupresora. En casos seleccionados, el trasplante pulmonar sería una opción terapéutica que debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min), alteraciones de la conducción cardíaca, afectación esofágica o intestinal grave, úlceras en piel y esclerosis grave en la pared torácica. El riesgo de rechazo agudo es más alto en pacientes con ES (posiblemente por dismotilidad esofágica), aunque una revisión sistemática refiere que los pacientes con ES tienen la misma morbimortalidad a corto plazo e intermedio que pacientes con fibrosis pulmonar idiopática<sup>31</sup>.

### Tratamiento de la hipertensión pulmonar

Debe realizarse en unidades de referencia especializadas. Incluye medidas de soporte: oxigenoterapia, diuréticos, digoxi-

na, ejercicio moderado, vacunación antigripal y antineumocócica y tratamiento farmacológico que dependerá de la clase funcional, de la edad del paciente y de la presencia de otras comorbilidades. La prueba de vasorreactividad no se utiliza en ES, ya que solo es positiva en menos del 2,6% de los casos. El tratamiento de la HAP asociada a la ES sigue el mismo algoritmo que el de la HAP idiopática. Como primera línea en clase funcional II-III se utilizan los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE): bosentán 125 mg/12 horas, ambrisentán 5-10 mg/24 horas y macitentan 10 mg/24 horas<sup>32</sup>, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5): sildenafil 20-80 mg/8 horas y tadalafil 40 mg/24 horas y desde el año 2013 los estimuladores de la guanilato ciclasa, riociguat 2,5 mg/8 horas. Como segunda línea la combinación de ARE más iPDE5 y como tercera línea los prostanoides, epoprostenol intravenoso (20-40 ng/kg/minuto), treprostinil subcutáneo/intravenoso (40-80 ng/kg/minuto) o iloprost inhalado (2,5-5 µg)/6-9 veces al día. Para clase funcional IV, la primera línea son los prostanoides IV. El uso temprano de la terapia está asociado significativamente con una mejoría en la supervivencia. El trasplante pulmonar se ofrece como último recurso para pacientes con HAP que no han logrado una respuesta clínica favorable con la terapia médica.

### Tratamiento de las complicaciones cardíacas

En la ES no difiere del habitual. La pericarditis leve asintomática no requiere tratamiento específico en la gran mayoría de los pacientes, en caso de derrame grave recurrente pueden utilizarse antiinflamatorios. La miocarditis aguda debe tratarse con medicación habitual (diuréticos, IECA, bloqueadores beta y soporte hemodinámico) y además con inmunosupresión precoz y agresiva. No hay protocolos de inmunosupresión establecidos, se utilizan glucocorticoides, IVIG y CYC o en su defecto MMF, metotrexato o azatioprina.

### Tratamiento de la afectación renal

El tratamiento se hace con el paciente ingresado y el fármaco de elección son los IECA en pauta ascendente de forma precoz hasta que se normalice la presión arterial diastólica. Si a las 72 horas no se ha normalizado se añadirán antagonistas de calcio y de los receptores de aldosterona II. A pesar de ello, dos tercios de los pacientes con crisis renal esclerodérmica van a necesitar terapia sustitutiva renal, de los cuales el 50% presentarán insuficiencia renal terminal y requerirán diálisis<sup>33</sup>. Los IECA se deben administrar incluso en pacientes con crisis renales normotensivas, ya que reducen la mortalidad del 85% al 24%, aproximadamente<sup>34</sup>. El tratamiento preventivo con IECA no está indicado y, en caso de utilizarse, hay que tener presente que puede enmascarar una crisis renal esclerodérmica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. ●● Mayers MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
2. Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Viral infections and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32Suppl86:S-229.
3. Allanore Y, Dieude P, Boileau C. Updating the genetics of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(6):665-70.
4. ● Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33Suppl92:S3-S7.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Cravioito C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:719-26.
6. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1088-92.
7. Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(6):1146-51.
8. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):124-8.
9. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-9.
10. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(2):121-7.
11. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581-6.
12. ● Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):545-54.
13. ● LeRoy GC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Kreig T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-5.
14. ●● Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-47.
15. ● Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2087-93.
16. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13R172.
17. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* 2011;38:2406-9.
18. Hudson M, Satoh M, Chan JY, Tatibouet S, Mehra S, Baron M, et al. Prevalence and clinical profiles of 'autoantibody-negative' systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6)Suppl86:S127-32.
19. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(18):1976-97.
20. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and metanalysis. *Sem Arthr Rheum.* 2014;44:208-19.
21. ● Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease. A systematic review. *Chest.* 2014;146:422-36.
22. ● Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, Valentini G, Beretta L, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1788-92.
23. ● Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8.
24. Mattucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):32-8.
25. ● Mattucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953-62.
26. ● Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:42-55.
27. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) Group. *Ann Rheum Dis.* 2014;74:1188-94.
28. ● Phumetum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:289-96.
29. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al; EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group). Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1217-20.
30. Wollheim FA, Akesson A. Management of intestinal involvement in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:116-8.
31. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013;107:2081-7.
32. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18.
33. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1989-2003.
34. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113:352-7.