

Ingrés d'Acadèmics corresponents

L'ESCLERODÈRMIA: TRES SEGLES DESPRÉS DE CARLO CURZIO

Vicent FONOLLOSA i PLA

Carlo Curzio. Nàpols, 1753

Si Carlo Curzio aixequés el cap i comprovés que l' esclerodèrmia és, tres segles després que aquest metge napolità descrivís, l'any 1753, la que es considera primera descripció titulada: "*Discussioni anatòmic-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo gran Ospedale degli'Incurabili*", una malaltia en la qual les llums s'han ofuscat amb encara moltes ombres, quedaria sumit, segurament, en la perplexitat¹. No obstant això, el que no sap Carlo Curzio és que la feliç curació amb petites dosis de mercuri de Patrizia Galiera -la jove italiana de l'article- i el coneixement actual que es té de la malaltia han suposat que la primigènia ressenya quedés, des de fa temps, ineluctablement il·lustrada pel dubte de si el diagnòstic d'esclerodèrmia tenia més aparença de possibilitat que de certesa. No tot, no obstant, és qüestionable en la descripció i Curzio encerta quan qualifica de rar al *morbo cutaneo*, perquè l'esclerodèrmia forma part del grup de malalties rares i la seva incidència se situa entre 10 i 12 nous casos per milió d'habitants i any. També que la malaltia afecti a una *giovane Donna* és perfectament compatible amb el clar predomini del sexe femení que es registra, no sense algunes diferències, en totes les sèries publicades: de 14:1 a 3:1. L'edat del diagnòstic hauria de desplaçar-se. Doncs, si bé hi ha malaltes joves, és la quarta dècada de la vida on el degoteig esporàdic, de casos observats en els anys precedents, es fa llavors persistent.

Endoteli, autoimmunitat i fibrosi

L'etiologia desconeguda i la patogènia empresonada per la incertesa, se sumen a les particularitats d'aquest *stravagante morbo cutaneo*. En la actualitat, no obstant, tot apunta al fet que sigui la cèl·lula endotelial, i la seva lesió/activació, la que hagi de figurar com a primer motor de la seqüència patocrònica. No se sap, malgrat tot, la causa que origina la lesió vascular, encara que s'han involucrat diversos mecanismes: infecciosos, immunològics, diverses substàncies químiques (com el, en mala hora recordat, oli de colza, per exemple), o pro-

cessos d'isquèmia/reperfusió; sempre incidint, però, amb un subjecte genèticament predisposat.

L'activació de l'endoteli comporta un desequilibri entre la proporció de substàncies vasoconstrictores (endotelina) i vasodilatadores (prostaciclina i òxid nítric), en favor de les primeres. La persistent lesió vascular ocasiona una pèrdua de capil·lars, un engruiximent de la paret vascular i una progressiva oclusió dels vasos, la qual cosa condueix a una hipòxia hística i a un maliciós estrès oxidatiu. Però, de l'activació de l'endoteli es desprenen més conseqüències, i així es demostra: un augment de les molècules d'adhesió, tant vasculars com intercel·lulars i de selectina-E, conduint tot plegat a l'acumulació de cèl·lules inflamatòries. Encara, però, l'endoteli continua intervenint en la seqüència patogènica i fa que s'activin les plaquetes, els limfòcits (T_H2 i B), els monòcits i els macròfags amb la corresponent síntesi, per part d'aquestes cèl·lules, i del propi endoteli, de nombroses citosines i factors de creixement. El "cocktail" de mediadors tindrà, finalment, com cèl·lula diana: el fibroblast, que un cop transformat en miofibroblast, serà el responsable de l'excessiva producció de matriu extracel·lular i de la fibrosi característica de la malaltia².

Stravagante morbo cutaneo

Stravagante morbo cutaneo, diu Curzio en la descripció que fa del cas. I *morbo cutaneo* serà fins gairebé a la meitat del segle XX, doncs la *scleroderma* de Fantonetti (1836) i la *sclerodermie* de Gintrac (1847) són termes que, si bé donen entitat a la malaltia, limiten a la pell la seva expressió clínica. Serà, però, el japonès Matsui (1924) qui descriu, amb els seus estudis necròpsics, l'afectació del pulmó, de l'aparell gastrointestinal i dels ronyons. Tot un preludi perquè, després de poc més d'un parell de decennis, Goetz (1945) confirmi el caràcter multiorgànic de la malaltia, i encunyi el terme Esclerosi Sistèmica Progressiva, al que sense massa demora se li va amputar, per inadequada i alarmista, la qualificació de progressiva, quedant-se amb la denomi-

nació d'Esclerosi Sistèmica que és com se la reconeix en l'actualitat³.

Però Carlo Curzio insisteix i ens recorda que qualifica a la malaltia com *stravagante*. En efecte, curioses, excèntriques, per *stravaganti*, podríem dir, són les característiques que es destil·len de l'anàlisi dels malalts amb esclerodèrmia, fins al punt de poder indicar -no sense reconèixer l'exagerada càrrega en l'afirmació- que no hi ha cap malalt igual o semblant. Sent variable en la seva forma de presentació, l'heterogeneïtat és l'empremta que determina la diversitat en les manifestacions clíniques, els diferents tipus d'anticossos, la moltes vegades desconcertant evolució, la resposta al tractament i, sens dubte, la supervivència d'aquests malalts.

Forma difusa, forma limitada,...

No és menys cert, però, que és la magnitud de l'afectació de la pell la que permet distingir les dues formes clíniques més característiques de la malaltia: la forma limitada i la forma difusa, de les que es pot desprendre, en moltes ocasions, un encertat pronòstic. És propi de la forma limitada, l'enduriment cutani que afecta les parts distals als colzes i genolls, així com també a la cara i al coll, mentre que en la forma difusa també s'afecten les parts proximals de les extremitats i el tronc. En el reconeixement de les dues formes ajuda, a més de l'extensió de l'afecció cutània, la presència d'altres peculiaritats que integren el quadre clínic de cadascuna d'elles^{2,4}.

En els malalts amb la forma limitada, el fenomen de Raynaud precedeix en mesos o, fins i tot, anys, a l'enduriment cutani i a les altres manifestacions clíniques. L'afecció visceral és poc freqüent, a excepció del quasi universal reflux gastroesofàgic. El pronòstic és, en general, bo, excepte en els casos -al voltant d'un 10-15%- en els quals, al cap d'uns anys del diagnòstic, es demostra la presència d'hipertensió arterial pulmonar. Els capil·lars, que poden observar-se mitjançant la tècnica de la capil·laroscòpia periungueal, estan preferentment dilatats. Els anticossos antinuclears més característics d'aquesta forma clínica són els anticossos anticentromèrics, que es poden demostrar en un 60-70% dels malalts.^{2,4}

En la forma difusa, la presència del fenomen de Raynaud és gairebé simultània amb l'afecció cutània. Les complicacions viscerals, en aquest subtipus clínic, com poden ser: la neumopatia intersticial, la crisi renal, l'alteració esofàgica i/o la hipertensió pulmonar, s'ob-

serven, en general, en els primers anys del curs clínic de la malaltia. Amb la presència d'alguna de aquestes manifestacions -concretament de l'afecció renal i pulmonar- el pronòstic del malalt s'enfosqueix. La lesió vascular té una clara traducció en l'examen capil·laroscòpic i s'observa una pèrdua capil·lar molt accentuada. Completen els trets d'aquesta forma clínica la presència dels anticossos anti-topoisomerasa I (o anti-Scl-70) que, malgrat es detecti només en un 30%, són gairebé exclusius del subtipus difús de la malaltia.^{2,4}

...i pre-esclerodèrmia, i esclerodèrmia sine esclerodèrmia

Com en l'esclerodèrmia l'excepció és gairebé sempre rutina, convé tenir present que existeixen altres dos subtipus de malalts que tenen, precisament, en l'absència del *skleros* cutani la seva característica més peculiar. En un queden emmarcats els casos que presenten fenomen de Raynaud, alteracions capil·laroscòpiques i anticossos antinuclears específics de la malaltia, sense evidència d'enduriment cutani. Es diu que tenen una pre-esclerodèrmia, doncs tenen seixanta vegades més risc de desenvolupar la malaltia de manera completa. En l'altre subtipus també hi ha fenomen de Raynaud, anticossos antinuclears específics, amb alguna de les afeccions viscerals pròpies de l'esclerodèrmia, però sense afectació de la pell. És la forma nomenada esclerodèrmia *sine* -és a dir: sense- esclerodèrmia, que, convé considerar-ho com un subtipus diferenciat i amb identitat pròpia.^{2,4}

Per fi: criteris de classificació, 2013

I bé, quan el quadre clínic que presenta el pacient té les característiques més genuïnes de la malaltia el diagnòstic no té gaires complicacions. D'altra banda, l'any 1980, l'*American College of Rheumatology* va establir uns criteris de classificació amb la finalitat d'introduir homogeneïtat en els estudis de recerca. La seva utilitat clínica, no obstant, no va respondre a les expectatives esperades, ja que amb la seva aplicació, si més no, s'excloïen un considerable nombre de malalts que, sens dubte, podien ser diagnosticats, clínicament, d'esclerodèrmia.⁵ Sorprenentment, han hagut de passar trenta-tres anys, concretament fins l'any 2013, quan l'*American College of Rheumatology* i l'*European League against rheumatism* estableixen, de forma conjunta, uns nous criteris de classificació en els que, a diferència dels publicats el 1980, es van incloure: dades específiques de laboratori, la majoria de manifestacions clíniques i les alteracions capil·laroscòpiques pròpies de

la malaltia⁶. La sensibilitat i especificitat arriben al 91% i 92%, respectivament, i amb la seva aplicació, ara sí, es poden classificar, com afectes d'una esclerodèrmia, aquells malalts que els criteris de 1980 havien deixat pel camí, com eren: les formes clíniques limitades, sobretot aquelles que nomenem *sine esclerodèrmia*, és a dir: sense afectació de la pell.⁷

¿Tantes esclerodèrmies com anticossos antinuclears?

Mancant uns paràmetres definitius que valorin l'activitat de la malaltia, s'ha espigolat entre la col·lecció d'autoanticossos que es detecten en l'esclerodèrmia per intentar establir algun tipus de relació entre la presència de cadascun d'ells i un determinat conjunt de manifestacions clíniques. A part dels ja esmentats anti-Scl-70 i anti-centròmer en les formes difusa i limitada, respectivament, s'ha apuntat l'associació dels anticossos anti-ARN polimerasa III amb la forma difusa de la malaltia, la greu crisi renal i, possiblement, també amb la presència de càncer. Així mateix, els anti-fibrilarina (U3-RNP), tant en la forma limitada com difusa, s'ha pogut relacionar amb l'afecció muscular i la hipertensió pulmonar; en els malalts amb l'anticòs Pm/Scl es poden trobar signes de solapament amb miositis i fibrosi pulmonar, com a manifestacions més característiques; els anti-Th/To, exclusius de la forma limitada, s'associen amb pneumopatia intersticial i, per fi, els anti-Ku tenen relació amb miopatia i també amb fibrosi pulmonar.⁸

Esclerodèrmia: *quo vadis*...

En quant a l'evolució dels malalts pot indicar-se que és, com en d'altres aspectes de l'esclerodèrmia, molt variable. La majoria, afortunadament, té un curs clínic i una supervivència perllongada. En contrast, hi ha un grup reduït de malalts que desenvolupen un curs ràpidament progressiu cap al deteriorament orgànic general i la mort, en un curt espai de temps. Abundant amb aquesta particularitat, cal indicar que la classificació de la malaltia en les formes limitada i difusa (amb l'afegit dels altres dos subtipus) està ben establerta i, fins i tot, s'ha pogut relacionar la magnitud de l'afecció cutània amb el dictat d'un pronòstic. Així, mentre la supervivència dels malalts amb la forma difusa és del 64% als 20 anys, el percentatge de pacients amb el subtipus limitat, que viuen en el mateix període, es del 83%⁹. Segons estudis recents, l'afecció respiratòria ocupa el primer lloc entre les causes de mort per esclerodèrmia. Tant en forma de malaltia pulmonar intersticial difusa com per hipertensió arterial pulmonar, ja bé separades

o ambdues juntes. Més per darrere es situen la crisi renal esclerodèrmica i la malaltia cardíaca isquèmica. Són factors de risc de mortalitat: la forma difusa, l'edat de començament de la malaltia més enllà dels 65 anys, la malaltia pulmonar intersticial difusa, la hipertensió arterial pulmonar i la crisi renal esclerodèrmica. Aquestes mateixes particularitats patològiques s'han demostrat que són factors independents determinants del pronòstic dels malalts amb esclerodèrmia, segons el resultat dels últims estudis publicats.⁹

Malaltia incurable.....però no intractable

Amb una etiologia incerta, una patogènia amb encara molts buits per emplenar i una expressió clínica tan heterogènia es fa difícil poder establir unes directrius terapèutiques adequades i satisfactòries. És quan llavors Carlo Curzio, confús, apel·laria a l'èxitós resultat del seu cas *-felicemente curato, recordem-*, sense adonar-se del lloc on la malalta havia estat assistida: *a questo grande Hospedale degl'Incurabili*. Apropiat presagi?, potser. Perquè, en efecte, i malauradament, l'esclerodèrmia segueix sent una malaltia incurable,..... però no intractable. Assegurar el diagnòstic, establir el subtipus clínic, determinar l'estadi evolutiu i el propòsit de realitzar un estret seguiment, per tal de detectar precoçment les complicacions visceralis que puguin sorgir, són els aspectes que s'han de considerar abans d'indicar la pauta terapèutica més convenient. L'arsenal terapèutic disponible és fruit de les tres suposades guies que conformen la patogènia de la malaltia. És a dir: medicaments amb efectes sobre el vasos sanguinis (en concret, sobre la microcirculació); fàrmacs amb influència sobre la immunitat (immunosupressors o immunomoduladors) i teràpies que intenten aturar la fibrosi hística.^{2,4} Deixem indicat que no hi ha un tractament estandarditzat per el malalt amb esclerodèrmia, el plantejament terapèutic descansa sobre dos tipus de mesures: unes de caràcter general o tractament de fons i altres específiques o d'òrgan.

El llistat de fàrmacs considerats com a tractament de fons és molt nombrós. No obstant, en gairebé cap d'ells s'han aconseguit els resultats desitjats. Es segueixen assajant, però, medicacions dirigides contra les potencials vies patogèniques de la malaltia, com per exemple: rituximab, tocilizumab, abatacept, fresolimumab i rilonacept.² Hem d'esmentar, també, que en els darrers anys s'han comunicat els resultats d'alguns assaigs consistents en la pràctica d'un autotrasplantament de progenitors hematopoètics, en malalts seleccionats, amb

mal pronòstic i poc temps d'evolució clínica. Tant l'afecció cutània com la pneumopatia intersticial experimenten una notable millora, segons les dades obtingudes. Un 10%, però, moren, al primer any del curs clínic, per motius relacionats directament amb el tractament. Així, doncs, tot fa pensar que si bé les aportacions dels estudis publicats tenen un caire esperançador, cal perfeccionar, segurament, la pauta terapèutica, i realitzar més estudis amb més malalts valorant, a més, els resultats a llarg termini.^{2,4} Salvant, doncs, totes aquestes possibilitats restaria assenyalar que l'opció més utilitzada, com a tractament de fons en l'actualitat, amb el suport de les guies clíniques vigents, és la del micofenolat o també la del metotrexat amb petites dosis de glucocorticoides. Aquesta pauta està indicada, no obstant, només en aquells malalts afectes d'una forma clínica difusa i amb menys de tres anys d'evolució de la malaltia.

La guia terapèutica específica d'òrgan té, gairebé sempre, un caràcter simptomàtic i es planifica a partir del tipus i la gravetat de les manifestacions clíniques. En el fenomen de Raynaud tenen utilitat els antagonistes dels canals del calci i en cas d'úlceres necròtiques, la perfusió amb prostaciclina, el bosentan i/o el sildenafil estan indicats en combinació o de manera seqüencial. En aquests casos, l'àcid acetilsalicílic pot tenir una acció complementària. Quasi tots el malalts hauran de prendre inhibidors de la bomba de protons, doncs el reflux gastroesofàgic és molt freqüent. El tractament específic de la pneumopatia intersticial s'estratifica en dos paràmetres: la capacitat vital forçada (CVF) i l'extensió de l'afecció pulmonar segons la TAC d'alta resolució (TACAR). Si la CVF és inferior al 70% o s'observa més d'un 20% d'alteració a la TACAR està indicat començar el tractament. I quin és, doncs: ciclofosfamida en *bolus* durant dos anys amb un escalonat mensual descendent, o micofenolat sòdic (o de mofetil) per temps no definit. El resultat terapèutic d'ambdós fàrmacs són semblats i s'aconsegueix en bastants malalts establir la funció respiratòria. En favor del micofenolat aniria, tal vegada, la menor proporció d'efectes adversos.^{14,15} En la hipertensió arterial pulmonar s'ha comprovat una millora de la clínica, i dels valors funcionals respiratoris i hemodinàmics, així com de la supervivència, amb l'ús -tant en monoteràpia com en teràpia combinada, que és en la majoria d'ocasions la pauta més emprada- dels antagonistes dels receptors de l'endotelina (bosentan, ambri-sentan, macitentan), els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil), les prostaciclina i/o el selexipag (agonista del receptor de la prostaciclina), darrerament

assajat.^{2,4,10} Amb la introducció dels inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina II en el tractament de la greu crisi renal esclerodèrmica, el pronòstic ha experimentat, des de ja fa uns anys, un canvi radical i d'una supervivència del 10% a l'any s'ha passat al 65% als 5 anys, a partir de la dècada dels setanta.²

Malgrat tot, en l'actualitat, podem dir que l'esclerodèrmia és una malaltia que es diagnostica en etapes inicials del seu desenvolupament, es classifica de manera més precisa que abans, es pot establir un pronòstic més ajustat i el tractament és més eficaç que en èpoques pretèrites. Esperem que arribi aviat el dia en que Carlo Curzio pugui despertar-se sense sobresalts.

Referències Bibliogràfiques

1. Curzio C: "Discussioni anatomico-pratiche di un raro, e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo gran Ospedale degli'Incurabili", Giovanni di Simone, Napoli 1753.
2. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, Varga J. Systemic sclerosis. Nat Rev (Disease Primers). 2015;1:1-21
3. Denton CP, Black CM. Historical perspective, en Varga J, Denton CP, Wigley FM. Editores. Scleroderma. 1ª ed. Londres: Springer; 2012. p: 3-6
4. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. Autoimmun Rev. 2016;15:417-426
5. 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
6. 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. Ann Rheum Dis. 2013;82:1747-55
7. Saez L, Simeón CP, Pérez M, Vallejo C, Tolosa C, Iniesta N. et al. Applying the ACR/EULAR Systemic sclerosis classification criteria to the spanish scleroderma registry cohort. J Rheumatol. 2015 ;42:2327-31
8. Steen VD. The many faces of scleroderma. Rheum Dis Clin N Am. 2008;34:1-15
9. Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Espinosa G, Ramos M, Campillo M. et al. Registry of de Spanish network for systemic sclerosis: Survival, prognostic factors and causes of death. Medicine (Baltimore). 2015;94:pe1728
10. Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP. Hipertensión pulmonar en la esclerodermia. Med Clin (Barc). 2016;146:21-23