

# Escleroderma

## Scleroderma

FREDY ORLANDO GUEVARA PULIDO, MARIO ENRIQUE DÍAZ CORTÉS  
• BOGOTÁ, D.C.

### Resumen

La escleroderma es un desorden que afecta la piel y algunas vísceras, generando una alteración tanto a nivel inmunológico, vascular y de tejido conectivo, lo cual conlleva a la presencia de fibrosis y alteración sistémica; en la siguiente revisión se discute el estado del arte en las opciones de tratamiento disponibles hasta el momento, realizando un análisis sistemático de cada uno de los artículos que abordan el tema y que se encuentran referenciados en bases de datos como MEDLINE, LILACS y BIREME, se dividen los tratamientos de acuerdo con el mecanismo fisiopatogénico específico sobre el cual actúan en la resolución de la enfermedad, lo anterior con el fin de abordar ampliamente este tópico y dar pautas claras acerca del estado actual del tratamiento y las implicaciones clínicas de las nuevas opciones disponibles. (*Acta Med Colomb* 2006; 32: 83-91)

**Palabras clave:** *escleroderma sistémica, escleroderma difusa, tratamiento*

### Abstract

Scleroderma is a disorder that affects the skin and some viscera, producing an alteration at immunologic, vascular and connective tissues level, which leads to the presence of fibrosis and systemic alterations. In this review we discuss the state of the art in the treatment options available so far, making a systematic analysis of each one of the articles approaching the subject and that are included in the data bases of Medline, Lilacs and Bireme. The treatments are divided according to the specific physiopathogenic mechanism on which they act according to the resolution of the disease. This is in order to make a broad approach to this subject and to provide clear guidelines about the present status of the treatment and the clinical implications of the new options available. (*Acta Med Colomb* 2006; 32: 83-91).

**Key words:** *systemic scleroderma, diffuse scleroderma, treatment.*

Dr. Fredy Orlando Guevara Pulido: Residente de primer año. Departamento de Medicina Interna; Dr. Mario Enrique Díaz Cortés: Internista y Reumatólogo, Jefe de la sección de Reumatología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C.  
Correspondencia: Dr. Mario Enrique Díaz Cortés, Calle 116 No. 9-02, Departamento de Medicina Interna, teléfono 6030303 Ext. 5191. Bogotá, D.C.  
E-mail: diazmachi@hotmail.com  
Recibido: 27/02/06 Aceptado: 27/05/06

La palabra escleroderma (ES) proviene de los términos griegos *skleros* (duro) y *dermis* (piel), por lo que etimológicamente significa “piel dura”; consiste en un desorden crónico multisistémico, de etiología desconocida, caracterizado por engrosamiento y fibrosis de la piel y órganos viscerales, causado por acumulación de tejido conectivo y por anomalías funcionales y estructurales de los órganos afectados tales como pulmón, corazón, riñón y tracto-gastrointestinal especialmente (1).

Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada utilizando las bases de datos MEDLINE, LILACS y BIREME, utilizando como palabras clave escleroderma, esclerosis sistémica, tratamiento y los enlaces con cada uno de los medicamentos evaluados. Se obtuvieron ensayos clínicos

controlados, revisiones, metanálisis y otros estudios clínicos que se incluyeron por su pertinencia y relevancia. De esta forma se revisó el estado del arte en la terapia de escleroderma para dar pautas para un tratamiento efectivo con fármacos, tanto antiguos como nuevos que aún se están estudiando.

### Clasificación

Según Wigley, se ha clasificado en una variedad limitada, en la cual existe engrosamiento cutáneo, distal, simétrico de los dedos, antebrazos, piernas, cara y cuello, compromiso visceral tardío con hipertensión pulmonar, asociada a anticuerpos anticentrómero y relativamente buen pronóstico y otra difusa en donde prevalece el engrosamiento

dérmico proximal que afecta cara, cuello, tronco y de manera simétrica dedos, manos, brazos y piernas. Es de inicio rápido, con compromiso visceral significativo (pulmonar, gastrointestinal o renal), asociada a anticuerpos antitopoisomerasa I (Anti Scl-70) y curso variable pero globalmente de mal pronóstico (2, 3, 10, 11).

En estudios realizados en la década de los 80 se avanzó en el conocimiento de los factores pronóstico y en tablas de seguimiento como la diseñada por Rodnan (puntaje de piel de Rodnan) que tomó gran importancia y consiste en la evaluación clínica de la piel de determinadas zonas en total 26, a las cuales se asigna una calificación que va de 0 para la piel normal hasta cuatro para el engrosamiento extremo de la piel, uno será leve engrosamiento, dos moderado y tres severo; la importancia radica en el seguimiento y el control clínico de los tratamientos instaurados, así como el pronóstico de la enfermedad y la posibilidad de compromiso visceral (10).

## Epidemiología

La ES tiene una incidencia y prevalencia que varían considerablemente entre los estudios, dadas las diferentes metodologías y criterios diagnósticos utilizados, aunque no se pueden descartar factores locales que puedan influir en estas diferencias; los trabajos más grandes han determinado incidencias desde 3,7 casos por millón en el Reino Unido, hasta 18,7 casos por millón en los Estados Unidos; los datos de prevalencia oscilan entre 31 y 38 casos por millón en el Reino Unido y Japón, respectivamente, hasta 240 casos por millón en los Estados Unidos; comparado con la artritis reumatoidea que se estima una prevalencia de 1% de la población norteamericana y una incidencia de 327 casos por millón por año y con el lupus eritematoso sistémico (LES) con una incidencia de 55,6 casos por millón por año, la escleroderma quedaría subestimada dada su baja incidencia. En realidad se trata de una patología que tiene alta mortalidad en su forma difusa (50% a 5 años), especialmente cuando existe compromiso pulmonar y renal y tiene mayor importancia cuando entendemos que hasta el momento, aparte del uso de los inhibidores de conversión de la angiotensina (IECA), ningún otro medicamento ha logrado mejorar la sobrevida de quien la padece (4, 5).

## Fisiopatología y tratamiento racional

La fisiopatología de la escleroderma aunque está lejos de ser dilucidada por completo, ha avanzado notablemente en su conocimiento y se destaca el compromiso a tres niveles: inmunológico, vascular y fibroblástico, teniendo como factor disparador agentes medioambientales desconocidos y como factor predisponente el componente genético el cual contribuye con un riesgo 10 a 15 veces mayor entre familiares de primer grado, aunque el riesgo absoluto es bajo (1.6%) (4, 6).

La patogénesis de la ES es un campo de notable investigación. Se ha encontrado la alteración a nivel endotelial como el mecanismo iniciador de una serie de eventos que

en últimas generan la acumulación de colágeno y fibroblastos activados en los tejidos. El desencadenante de esta lesión endotelial no se ha establecido, se han postulado múltiples mecanismos entre otros inmunológicos, infecciosos o medioambientales; se reconoce la presencia de anticuerpos antiendotelio como uno de los disparadores de la enfermedad, obedeciendo probablemente a un mecanismo de mimetismo molecular. Estos anticuerpos se han detectado en otras patologías como lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémicas, enfermedad de Kawasaki y en enfermedades infecciosas como el dengue (12-14).

Entre los hallazgos de la investigación celular y molecular se ha reportado el papel que desempeña la "resistencia" a la apoptosis de células endoteliales y fibroblastos, generando una selección clonal de los fibroblastos más activos que sintetizan y secretan más colágeno tipo I y II que se acumulará en los tejidos. Es relevante el papel que cumplen las quemoquinas y entre éstas la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) como estimulador de la fibrosis, generando en su secuencia de eventos el incremento de la síntesis del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) que posee diversas acciones dependiendo del tipo celular; de esta forma es mitogénico y quimiotáctico de los fibroblastos, además estimula la síntesis de RNAm para proteínas como colágeno, fibronectina e integrinas; por otra parte el mecanismo de transducción de señales a nivel molecular del TGF- $\beta$  que escapa de esta revisión se basa en activación de un receptor transmembrana tipo serina/reonina quinasa, que desencadena activación de proteínas SMAD (llamadas así por su homólogo encontrado en *Drosophila*, *MAD mothers against decapentaplegic*), que servirán como factores activadores de la transcripción, estimulando la expresión de genes que aumentarán la síntesis de proteínas como el colágeno tipo I (15, 16).

La investigación básica provee nuevos blancos terapéuticos y es así como se han encontrado moléculas a nivel endotelial como son la prostaciclina, un potente vasodilatador que tiene efectos antiproliferativos en músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria, por esta razón fármacos como el epoprostenol y el treprostinil han demostrado beneficios en el manejo de la hipertensión pulmonar como lo veremos posteriormente; de igual forma la endotelina-1, un potente vasoconstrictor ha dado origen a alternativas terapéuticas. Al realizarse la inhibición no selectiva de los receptores ETa/b se ha encontrado beneficio en pacientes con hipertensión pulmonar; por otra parte los inhibidores de la fosfodiesterasa que es una enzima encargada de degradar el AMPc y lograr aumentar los niveles de este último, como el sildenafil que está aprobado para el tratamiento de la disfunción eréctil y está siendo estudiado para el manejo de la hipertensión pulmonar, con resultados promisorios (17).

Otros hallazgos no tan bien relacionados consisten en los niveles aumentados de quemoquinas como proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), IL-8, IL-1A, IL-4 y la activación anormal de enzima convertidora de angio-

tensina y de óxido nítrico sintetetas, así como el papel patogénico que pueden cumplir los autoanticuerpos anticentrómero y Scl-70 (18).

Aunque son muchos los avances en la patogénesis de la ES aún no se conoce el iniciador de la cadena de eventos que generarán el resultado de la fibrosis extensa, por esta razón seguiremos por el momento atacando puntos intermedios del proceso y no hemos podido terminar con el primer paso y encontrar un efecto terapéutico como el que esperaríamos.

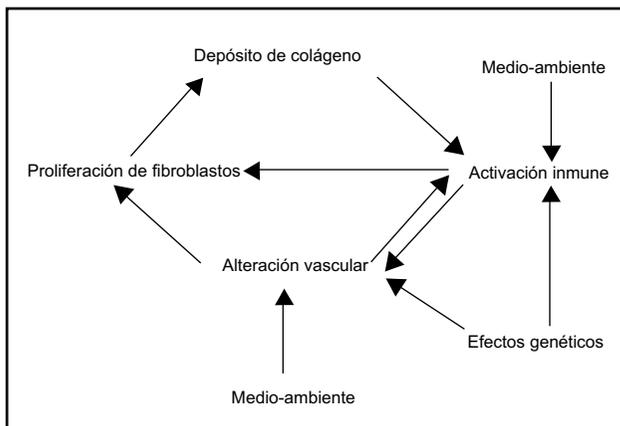
El tratamiento de la ES ha sido un tópico difícil de tratar dado que los estudios realizados cuentan con muestras pequeñas, no son controlados y algo relevante es la pérdida de sujetos en los estudios, que llega en muchas ocasiones hasta 35%; de esta forma el poder de los estudios está disminuido, además existen pocos ensayos clínicos controlados con alta validez estadística para permitir establecer recomendaciones.

En 1995 White (6) desarrolló las guías para realizar ensayos clínicos donde se establecen los desenlaces que se deben tener en cuenta, entre los cuales están, muerte o desarrollo de daño significativo de órgano (riñón, cardiopulmonar, gastrointestinal, piel, vascular); además se establece la escala funcional y de evaluación global del sujeto. Con base en esto se han realizado la mayoría de estudios y de esta forma realizamos la revisión.

Como se ha establecido anteriormente, la fisiopatología de la ES obedece a un compromiso de tres niveles vascular, inmunológico y fibroblástico (Figura 1). De esta forma abordaremos el manejo y las diferentes estrategias terapéuticas (6-9).

### Inmunosupresión

Desde hace mucho tiempo se sabe que existe un componente inmunitario donde están implicados el sistema inmune innato y adaptativo, y a la vez compromiso del sistema humoral y celular, con importantes hallazgos recientes como la identificación de anticuerpos antiendotelio y su implica-



**Figura 1.** Mecanismos patogénicos de la esclerosis sistémica (adaptado de Furst DE. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 2000;12(6):540-4).

ción en la inmunopatogenia no sólo de la ES, sino también de vasculitis, síndrome de Sjögren y LES.

### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (Cy) es un agente alquilante que disminuye la replicación del ADN, es citotóxica, generando inmunosupresión humoral y celular. Ha sido utilizada ampliamente en ES cuando se asocia a alveolitis y fibrosis pulmonar intersticial.

En el estudio abierto controlado no aleatorizado realizado por White *et al.*, entre 1991 y 1998 se comparó el tratamiento en 39 pacientes con alveolitis diagnosticada por lavado broncoalveolar que recibieron Cy a dosis promedio de 100 mg/día vía oral, contra 30 pacientes con alveolitis que no recibieron tratamiento; se encontró en el grupo sin tratamiento disminución de la capacidad vital funcional (CVF) en un 7.1% del basal y empeoramiento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) de un 9.6%, mientras que en el grupo de tratamiento tuvo mejoría o estabilización de CVF y DLCO ( $p < 0.005$ ). En otro estudio realizado por Apras (24) con 13 pacientes usando Cy y prednisona encontró mejoría en CVF y DLCO, del compromiso cutáneo evaluado con el puntaje modificado de Rodnan (mRSS) y disminución de los valores de E-selectina y trombomodulina que son marcadores de lesión endotelial (23).

No existen estudios absolutamente conclusivos, por lo tanto se necesita un estudio clínico controlado (ECC) con alto poder estadístico para dar recomendaciones claras y precisas.

Con respecto al uso de Cy en administración intravenosa se ha reportado menor incidencia de cistitis hemorrágica e incluso de neoplasia vesical. Un estudio piloto abierto prospectivo realizado por Varai *et al.* que incluye cinco pacientes a quienes administró un gramo mensual de Cy durante 48 semanas, reporta mejoría notable en la medición de disnea, pero no hay cambios en la medición de CVF y DLCO. A su vez disminuyó el conteo celular total en el lavado broncoalveolar pero no el conteo de neutrófilos, no encontró cambios en la TAC de tórax de alta resolución y concluye indicando que el tratamiento con Cy no previene, ni revierte el desarrollo de cambios a nivel pulmonar (19).

Posteriormente se han realizado otros estudios entre los cuales está el realizado en Grecia por Davas *et al.* prospectivo en 16 pacientes, sin control con placebo, en el cual administró Cy en bolos mensuales de 750 mg/m<sup>2</sup> durante 12 meses, con prednisona 10 mg/día, encontrando que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la medición de volumen espiratorio forzado en 1 segundo, ni en CVF y capacidad pulmonar total; la DLCO mejoró de 60% a 81.5% ( $p = 0.012$ ) y el compromiso radiológico se evaluó mediante TAC de alta resolución, especialmente en aquellos pacientes en los que el compromiso era menor. En 2002 se publica un estudio italiano por Giacomelli *et al.* el cual es prospectivo multicéntrico no aleatorizado, ni placebo controlado, que

incluyó 23 pacientes que recibieron 1 g/m<sup>2</sup> de Cy en bolos mensuales durante 12 meses y prednisona 5 mg/día, reportando que no hay cambios significativos en CVF, DLCO, lavado broncoalveolar, ni tampoco se evidencian cambios en el patrón radiológico evaluado con TAC de alta resolución; de esta forma concluyen que la Cy estabiliza la alveolitis en la mayoría de los casos de ES, lo cual según los resultados y el poder del estudio es discutible (20-22).

En conclusión, con el uso de Cy intravenosa para ES se han realizado pocos estudios y los que se han realizado no aportan un nivel de evidencia esperable, dado que utilizan pocos pacientes, no son placebo controlados, ni aleatorizados y los criterios de inclusión varían entre los estudios. Por otra parte no hay reproducibilidad entre los estudios, lo cual no permite un consenso acerca de la eficacia de Cy en alveolitis, además no se ha establecido el papel real que desempeña en el tratamiento el uso de prednisona asociado a Cy; por el momento tenemos que el uso de Cy si bien no revierte los hallazgos a nivel pulmonar, ni los valores en espirometría, puede ser una opción terapéutica que estabilice el daño pulmonar aunque para confirmarlo necesitamos ensayos clínicos controlados con suficiente poder estadístico.

### **Metrotexate**

El metrotexate es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, depletando los niveles de folatos necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas, inhibiendo de esta forma la proliferación celular.

En el único ensayo clínico placebo controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico desarrollado por Pope, en 71 pacientes con ES de menos de tres años de evolución, con seguimiento de 12 meses, encontró mejoría del mRSS de -4.8% en el grupo tratado, contra empeoramiento de 1.8% en el grupo placebo (p 0.009), sin encontrar diferencias importantes en DLCO y evaluación global subjetiva, el estudio tuvo una pérdida de poder importante dado que se retiraron el 33% de los pacientes por ineficacia del tratamiento; además, la respuesta al metrotexate fue evidente en la fase inicial, por lo tanto, si bien el medicamento parece tener un papel benéfico, se necesitan estudios con mayor número de pacientes para establecer su papel (25).

### **Ciclosporina**

La ciclosporina es un péptido de 11 aminoácidos que posee actividad inmunosupresora por medio de la unión intracelular a la proteína ciclofilina formando un complejo que inhibe la enzima calcineurina con lo cual inhibe la primera fase de activación de los linfocitos T y la producción de IL-2.

En los estudios abiertos que se han realizado, puesto que no hay ECC, se encuentra el estudio de Clements que incluyó a 10 pacientes con evolución inferior a 60 meses y seguimiento a 48 meses, utilizando ciclosporina a dosis de 1 mg/kg/día con aumento de 1mg/kg cada mes, hasta 5 mg/kg/día; encontró disminución significativa del índice de grosor

de piel (p < 0.004), sin efecto significativo a nivel visceral. Al aumentar la dosis de 3mg/kg/día se incrementa notablemente la creatinina y disminuyen depuración, por lo cual la nefrotoxicidad es una reacción adversa importante que obliga a controlar de manera estrecha la función renal, especialmente en pacientes con enfermedad severa (26).

Otros estudios con pocos pacientes han encontrado similares resultados, pero sólo un ECC con una cantidad de pacientes adecuada nos definirá la utilidad de este medicamento, aunque parece promisorio (27, 28).

### **Clorambucil**

El clorambucil es un agente alquilante que inhibe la replicación del ADN, llevando a inmunosupresión preferentemente de los linfocitos B circulantes, de menor potencia que la ciclofosfamida.

En dos ensayos clínicos placebo controlados, bien hechos, con 64 pacientes a tres años, utilizando clorambucil como intervención no mostró ninguna diferencia significativa en los parámetros evaluados, con respecto al placebo, excepto aumento en las reacciones adversas (leucopenia, linfopenia) (29, 30).

### **5-Fluorouracilo**

El 5-fluorouracilo es un medicamento antineoplásico que inhibe la biosíntesis de pirimidinas por su analogía con ellas.

Se realizó un estudio en 1990, doble ciego, placebo controlado, aleatorizado, utilizando 5-fluorouracilo en 20 pacientes mostrando una leve mejoría cutánea; la toxicidad gastrointestinal y la mielosupresión fue notoria (45% grupo tratado vs 5% en el control) (p<0.005); además los raros pero importantes casos de ataxia cerebelar e isquemia miocárdica convirtieron esta intervención como de uso restringido (31).

### **Trasplante autólogo de células hematopoyéticas**

La idea de realizar trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) como terapia de manejo para enfermedades autoinmunes, se inicia hacia 1986 cuando Jacobs y Roubenoff observan que pacientes con artritis reumatoidea quienes han presentado anemia aplásica secundaria a sales de oro o D-penicilamina se mejoraron de la artritis reumatoidea (AR) al realizarles trasplante de médula ósea; otras líneas de investigación por las cuales se llegó a este hallazgo fue el estudio con modelos animales (Dirk Van Bekkum 1991) de AR quienes mejoraron luego de trasplante de médula ósea y radioterapia; y la otra línea de investigación en pacientes con linfoma y LES, así como miastenia gravis y linfoma que al ser sometidos al tratamiento hematológico, mejoraron de su patología autoinmune (Salzman- Fastenrath 1994-1995). Las primeras intervenciones terapéuticas se realizaron en 1996, por el grupo europeo donde médicos como Alberto Marmont del Hospital San Martino (Génova, Italia), y Alan Tyndall del Hospital Felix-Platter (Basel, Suiza), reportaron los primeros resultados (32-35).

Se han realizado estudios importantes para evaluar el impacto de esta novedosa intervención. Binks y Tindall en el 2001 (36) (EBMT/EULAR), realizaron un estudio abierto multicéntrico fase I/II, que incluyó 41 pacientes, 18 centros, ocho países, con duración de tres años. Demostraron disminución del índice de piel en 25% del inicial, en 69% de los pacientes no encontraron cambios en los parámetros de función pulmonar; ni progreso de la hipertensión pulmonar; de los hallazgos relevantes se encuentra una recaída en el 19% de los pacientes al cabo del estudio y mortalidad en 27% de los pacientes, 17% secundaria al procedimiento y 10% secundaria a la progresión de la enfermedad, por lo tanto la sobrevida global es de 73%.

Posteriormente en los estudios realizados (37, 38) utilizando diferentes esquemas de manejo se ha reportado sobrevida del 79%, mejoría del mRSS a tres meses del 21% y a los 12 meses mejoría en un 40%, y mejoría clínicamente significativa en la evaluación global subjetiva utilizando el HAQ (*health assessment questionnaire*) a los 12 meses del 100%. No se ha encontrado mejoría en parámetros de compromiso de órgano blanco visceral, y reportan como complicaciones más importantes la muerte e infecciones.

Tal vez el avance más importante ha sido el establecimiento de un grupo europeo EBMT/EULAR que está evaluando este tratamiento contando con el registro de 57 pacientes sometidos a esta alternativa terapéutica de donde se extraen una serie de conclusiones: el TACH mejoró en 25%, el mRSS en 79% de pacientes; se encontró parcial o completa remisión en 92% en los sujetos teniendo en cuenta el índice de piel, la mortalidad asociada al tratamiento ha disminuido de un 17% inicialmente hasta un 7.5% en la actualidad (39).

En este momento se está llevando a cabo el estudio ASTIS (*Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma*) y su versión norteamericana SCOT (*Scleroderma Cyclophosphamide or Transplantation*) donde se está evaluando la utilidad del TACH contra pulsos de ciclofosfamida (1gr/m<sup>2</sup>) por 12 meses [criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1), esquema de TACH (Tabla 2)] (40).

Los factores en contra del procedimiento son la significativa mortalidad asociada, la tasa de recaídas, la posibilidad de persistencia de células de memoria en el sistema inmune y la probabilidad de reinfundir el factor autoinmune que hasta el momento no lo conocemos.

Probablemente el cambio en la mortalidad se debe a una mejor selección de los pacientes, cambio en los regímenes de tratamiento y mejoramiento en la curva de aprendizaje; actualmente un problema importante en esta modalidad terapéutica es el alto porcentaje de recaída, que podría disminuirse mejorando el tratamiento inmunosupresor y aplicando terapia de mantenimiento a largo plazo. Sin embargo, las expectativas son grandes con respecto a este promisorio tratamiento que en nuestra institución ya se comenzó a realizar, considerando que la selección del paciente por parte del reumatólogo es la variable más importante (41, 42).

Tabla 1. Criterios de selección en el estudio ASTIS.

<b>Inclusión</b>	Edad 16-60 años. Alteración de por lo menos más de un órgano vital. Duración de ES < 4 años. Índice de piel modificado de Rodnan >14.
<b>Exclusión</b>	Fracción de eyección ventricular izquierda <45% del normal. Arritmias cardíacas no controladas. Hipertensión no controlada. DLCO* <40% del predicho. Falla respiratoria (PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg). PAP* >50 mm Hg. Falla renal (Depuración de creatinina < 40 ml/min) Dosis acumulada de Cy* > 5gr o > 3 meses con Cy 2 mg/kg/día
* DLCO: tasa de difusión de CO, PAP: presión en arteria pulmonar, Cy: ciclofosfamida	

Tabla 2. Esquema de inmunoblación y trasplante en el estudio ASTIS.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase de iniciación: ciclofosfamida (2x2 g/m<sup>2</sup>).</li> <li>• Filgrastim (factor estimulador de colonias-granulocito), 10 ug/kg.</li> <li>• Leucoféresis.</li> <li>• Selección CD34 del producto de la aféresis.</li> <li>• Fase de condicionamiento: ciclofosfamida (200 mg/kg, ATG* de conejo 7.5 mg/kg)</li> <li>• Trasplante autólogo de células hematopoyéticas.</li> </ul>
*ATG = globulina antitimocito.

## Otras terapias

Existen otros tratamientos que no han demostrado eficacia y no tienen estudios importantes acerca de su utilidad, aparte de reportes de series de casos, por lo tanto no se discutirán ampliamente, estos son: colágeno bovino tipo I, azatioprina, etanercept, plasmaféresis y fotoféresis extracorpórea.

## Antifibróticos

Los agentes que inhiben la fibrosis se han utilizado a lo largo de mucho tiempo; se sustenta su uso en el hallazgo histopatológico de que el depósito de colágeno excesivo ocasiona muchas de las manifestaciones de la escleroderma, además de la fibrosis tisular y la activación del sistema inmune.

## D-Penicilamina

La D-Penicilamina ha sido utilizada por mucho tiempo dadas sus propiedades teóricas antifibróticas, al bloquear los grupos aldehído involucrados en la formación de puentes inter e intramoleculares en el colágeno.

Durante muchos años se utilizó como terapia de primera línea por los efectos benéficos descritos en estudios abiertos no controlados, entre los cuales se cuentan disminución de la induración en la piel, en el compromiso visceral, reducción en la incidencia de crisis renales e incremento de la sobrevida.

En un ensayo clínico controlado multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que involucró 68 pacientes con ES temprana (< 18 meses) fueron divididos en dos grupos, uno de los cuales fue tratado con dosis de 750-1000 mg de D-penicilamina y el otro con dosis de 125 mg interdiario, con seguimiento de dos años. No se encontraron beneficios con el uso de altas dosis de D-penicilamina en lo relacionado con disminución del compromiso cutáneo, incidencia de crisis renales, ni mortalidad; se reportó aumento notable en la incidencia de reacciones adversas (80% en el grupo de altas dosis), por lo tanto no se justifica su empleo, si bien no se puede establecer el verdadero efecto de la D-penicilamina sobre los pacientes, dado que no se ha realizado un estudio con bajas dosis y placebo controlado, sí se puede pensar que el efecto antifibrótico e inmunosupresor de la D-penicilamina no es tan importante como se pensaba (43-45).

### **Interferón- $\gamma$**

El interferón- $\gamma$  es producido por los linfocitos T activados, activa los macrófagos y es un potente inhibidor de la síntesis de colágeno.

Un ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico realizado en 44 pacientes con una duración de 18 meses (12 meses de tratamiento y seis meses de seguimiento), con dosis de 100  $\mu$ g tres veces a la semana, mostró leves efectos benéficos a nivel de piel, no se evidenciaron crisis renales y mostró una gran proporción de pacientes con síntomas similares a influenza como la reacción adversa más común (46).

En otro estudio fase I/II realizado con 14 pacientes, con dosis de 150  $\mu$ g y 500  $\mu$ g tres veces a la semana, durante 18 semanas; se observó menor induración de la piel al inicio del estudio, se encontró que a mayor dosis mayor respuesta, pero así mismo, a mayor dosis aumenta la cantidad de reacciones adversas entre éstas las más comunes son síntomas similares a influenza y crisis renales, hallazgos que son similares a otros estudios publicados (47, 48).

Observaciones realizadas por Hunzelmann mediante un estudio clínico multicéntrico incluyó 32 pacientes, seguidos a un año. No encontró ningún cambio en la induración de la piel con respecto al inicio del estudio, que se puede deber bien a estabilización de la enfermedad o a no generar ningún efecto, pero no se puede aclarar el interrogante, dado que no se incluyó un grupo control; también se encontró aumento de las reacciones adversas similar a lo mostrado en los otros estudios, con el interrogante de la presencia de crisis renales como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento, lo cual no se ha podido dilucidar (49).

Los estudios con interferón- $\gamma$  se han realizado con diferentes dosis, número de pacientes y de diferente duración entre cada uno de ellos. Por lo tanto si bien el interferón- $\gamma$  tiene efectos benéficos, son leves y la alta tasa de reacciones adversas incluyendo la posibilidad de crisis renales han limitado su uso.

### **Interferón- $\alpha$**

El interferón- $\alpha$  es un agente que inhibe la fibrosis, por inhibición de la síntesis de colágeno y proliferación de fibroblastos en la piel *in vitro*. Además reduce el RNAm del TGF $\beta$ 1 que está involucrado en la fisiopatología de la enfermedad.

El ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego a 12 meses utilizando interferón- $\alpha$  debió suspenderse antes de tiempo dado porque se presentó una pérdida del 33% de los pacientes debido a ineficacia o reacciones adversas y no se evidenció ninguna superioridad con respecto al placebo; es más, el placebo fue superior cuando se midió la capacidad vital funcional. En el grupo del interferón- $\alpha$  se presentaron tres muertes y variadas reacciones adversas (50).

El interferón- $\alpha$  no tiene ningún valor en el tratamiento de la SSc y aumenta innecesariamente los riesgos en los pacientes.

### **Relaxina**

La relaxina es una proteína producida por el cuerpo lúteo y la placenta durante el embarazo, que inhibe la síntesis de colágeno y aumenta su degradación preparando las estructuras pélvicas para el momento del parto.

Se utilizó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado con 68 pacientes y seguimiento a 24 semanas, que fueron asignados a recibir 25  $\mu$ g/kg, 100  $\mu$ g/kg o placebo, encontrando en sus resultados disminución estadísticamente significativa de la induración de la piel en el grupo que recibió 25  $\mu$ g/kg en 3.6 puntos a las 4 semanas ( $p = 0.021$ ), 7.5 puntos a las 12 semanas ( $p < 0.001$ ) y 8.7 puntos a las 24 semanas ( $p = 0.040$ ), pero no en el que recibió 100  $\mu$ g/kg. Las reacciones adversas más comunes fueron menometrorragia, disminución de la hemoglobina y reacciones locales al sitio de infusión. No se han realizado más estudios que corroboren estos hallazgos, pero se convierte en una atractiva opción terapéutica para la ES (51).

### **Otras terapias**

Existen otras opciones terapéuticas en experimentación que actúan inhibiendo el TGF- $\beta$ , pero aún no han sido evaluadas clínicamente. La colchicina se ha usado en el manejo de ES pero el único soporte que se tiene es un estudio abierto, no controlado, realizado en 1979 por Alarcón-Segovia que involucró 15 pacientes y obtuvo mejoría en la induración de la piel en 13 de ellos. No se han realizado estudios grandes que puedan determinar una recomendación.

## **Vasodilatadores**

### **Epoprostenol**

Es un producto derivado del ácido araquidónico, producido por las células endoteliales y tiene potentes propiedades vasodilatadoras.

Se han realizado estudios con epoprostenol para manejo especialmente de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Badesh y col., realizaron un estudio clínico aleatorizado multicéntrico que incluyó a 111 pacientes con HAP moderada a severa, que fueron tratados con infusión intravenosa continua durante 12 semanas, mostrando mejoría en la capacidad de ejercicio, evaluada mediante la distancia caminada en seis minutos, con una diferencia de 108 m entre los dos grupos ( $p < 0.001$ ); en la clase funcional evaluada con la escala de la NYHA, los índices de disnea y menor aparición de úlceras digitales, se encontró mejoría en parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar PAP, resistencia vascular pulmonar RVP) aunque no estadísticamente significativos; las reacciones adversas más comunes fueron cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal, trombosis, sepsis relacionada con el catéter, malfuncionamiento de la bomba y edema pulmonar con la suspensión súbita de la infusión (52).

### Treprostinil

Es un nuevo análogo estable de la prostaciclina con acciones farmacológicas similares al epoprostenol, con similares efectos hemodinámicos; químicamente estable a temperatura ambiente y pH neutro; tiene vida media más larga, que permite aplicación subcutánea, disminuyendo los riesgos con respecto al epoprostenol.

Se llevó a cabo un estudio por Simonneau et al. en 470 pacientes con HAP primaria y secundaria con seguimiento de 12 semanas, encontrando aumento en la distancia caminada en seis minutos, de 16 metros entre los dos grupos ( $p = 0.006$ ), también se encontró mejoría significativa en los índices de disnea ( $p = 0.001$ ) y en los parámetros hemodinámicos (PAP y RVP); las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el sitio de la infusión y muy ocasionalmente hemorragia gastrointestinal; otro estudio realizado recientemente por este mismo grupo, con metodología similar encontró, mejoría en la distancia caminada en seis minutos de 12 metros con respecto al placebo ( $p = 0.055$ ), en parámetros hemodinámicos (índice cardiaco, PAP y RVP), en los índices de disnea y en la calidad de vida, la reacción adversa más común fue dolor local en el sitio de la infusión (53, 54).

En conclusión, la infusión subcutánea de treprostinil es moderadamente efectiva y segura en pacientes con hipertensión arterial pulmonar moderada a severa, disminuyendo las reacciones adversas observadas con epoprostenol.

### Bosentan

Es una nueva molécula que actúa como antagonista oral de la endotelina por medio del bloqueo de sus receptores A y B, que tiene un potente efecto vasoconstrictor y mitógeno del músculo liso.

Un ensayo clínico placebo controlado, doble ciego, que incluyó 32 pacientes de los cuales cinco tenían ES utilizando bosentan 62,5 mg dos veces al día por cuatro semanas y

luego 125 mg dos veces al día hasta completar 12 semanas, reportó incremento en la capacidad de ambulación 70 m en el grupo tratado contra disminución en 6 m en el grupo placebo ( $p = 0.021$ ), mejoría en los parámetros hemodinámicos (RVP e índice cardiaco) ( $p = 0.0002$ ) ( $p = 0.0001$ ) respectivamente, en los índices de disnea y en su clase funcional previa. Otro estudio realizado recientemente (BREATHE-1) con una mayor cantidad de pacientes (213 pacientes) de los cuales el 20% tenían ES corroboró los hallazgos encontrados por Channick y col con lo cual se puede establecer que bosentan mejora significativamente la capacidad de ejercicio y los índices hemodinámicos; la limitante actual para su utilización es el elevado costo (55, 56).

### Inhibidores de conversión de la angiotensina (IECA)

Las crisis renales fueron durante mucho tiempo la primera causa de mortalidad en los pacientes con ES. Hacia 1980 con la primera descripción realizada por López-Ovejero se logró entender que el uso de IECA en las crisis renales, sería capaz de disminuir la severidad y mejorar la sobrevida, convirtiéndose de esta forma en una de las intervenciones más importantes realizadas en el tratamiento (57).

Hasta el momento no hay estudios clínicos placebo controlados y tal vez es imposible realizarlos dadas las implicaciones éticas que conlleva el realizar un estudio de este tipo; existen reportes de estudios abiertos realizados desde 1980 hasta 2000 donde se reafirma que el uso de IECA disminuye la mortalidad significativamente, mejora el pronóstico y disminuye la cantidad de pacientes que necesitarán diálisis secundario a la crisis renal.

### Otras terapias

Se están realizando estudios con nuevos medicamentos entre éstos los más importantes son el uso de inhibidores de fosfodiesterasa como el sildenafil oral. En un reciente estudio (SUPER), de Galie y col se encuentra que el uso de sildenafil mejora la capacidad de ejercicio con una correlación dosis dependiente, 20 mg (45m, 13%), 40 mg (46m, 13.3%), 80 mg (50m, 14.7%), ( $p = 0.001$ ). Todas las dosis de sildenafil reducen PAP y mejoran la clase funcional previa; las reacciones adversas más comunes fueron dispepsia y diarrea, el uso de sildenafil ofrece una atractiva modalidad terapéutica que se debe intentar aplicar en la clínica.

### Manejo de síntomas específicos

En escleroderma se presentan una serie de síntomas que requieren un manejo especial y que pueden llegar a ser un motivo aún más frecuente de consulta para el médico que tiene a cargo el cuidado de estos pacientes.

Casi todos los pacientes con ES experimentan episodios de cambio de color en los dedos provocados por exposición al frío o tensión emocional; el fenómeno de Raynaud constituye un motivo importante de consulta, se debe instruir al

paciente para el uso de guantes, calcetines, atuendos abrigados, evitar la tensión emocional, fumar, exposición al frío, uso de medicamentos vasoconstrictores y el trauma digital, al mismo tiempo que se inician medicamentos vasodilatadores entre los cuales los calcioantagonistas del grupo de los dihidropiridínicos (v.g. nifedipino) de liberación prolongada especialmente, son los que más evidencia poseen acerca de efectos benéficos y mejoría de la sintomatología; se debe tener en cuenta sus efectos adversos como cefalea, edema de miembros inferiores y aumento de los síntomas de reflujo gastroesofágico (59).

Otras terapias menos efectivas son los nitratos (tópicos, sublinguales u orales), antiagregantes plaquetarios (v.g. ácido acetilsalicílico) y los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos (prazosin). Entre los medicamentos en investigación los más importantes son las prostaglandinas (iloprost, beraprost), antiendotelina (bosentan) y los inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil), pero existe el problema de su costo y en algunos su vía de administración (59).

Las úlceras digitales son un problema frecuente en ES; la consideración más importante por tener en cuenta es la relación que tienen con la infección, por lo tanto el aseo y cuidado de la piel es esencial; la terapia vasodilatadora ha tenido pocos beneficios en el manejo; se recomienda el uso de lubricantes tópicos, reducción del trauma digital y terapia antibiótica cuando sea necesario.

Los síntomas musculoesqueléticos como las mialgias y artralgias se han reportado hasta en un 30% de los pacientes; pueden llevar a un trastorno importante en la motilidad y en el desempeño social; el tratamiento es sintomático con el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos y en algunos casos el uso de corticoides, asociado a fisioterapia por personal capacitado; se han descrito algunos estudios con el uso de agentes como metotrexate, e hidroxicloroquina, sin tener conclusiones aplicables (60).

Otros síntomas como la calcinosis crean un problema en el manejo del paciente puesto que no hay evidencia de fármacos eficaces para este síntoma específico; con respecto a los síntomas gastrointestinales se debe enfatizar en medidas dietarias para prevenir el reflujo gastroesofágico y el uso de medicamentos como la metoclopramida pueden aliviar parcialmente la molestia; en casos de defectos del vaciamiento gástrico por hipomotilidad intestinal se puede emplear ciclos intermitentes de antibióticos (eritromicina, metronidazol, neomicina y tetraciclina); así mismo, el uso de laxantes o fármacos ablandadores de heces para combatir el estreñimiento; en casos de pseudoobstrucción intestinal crónica el uso de octreótido propone nuevas estrategias aunque faltan estudios que ratifiquen su eficacia, para poder ser recomendado.

Por último es importante enfatizar en la educación del paciente tanto en el conocimiento de su enfermedad como en evitar los factores de riesgo cardiovascular, dado que se ha reportado un aumento en la prevalencia de enfermedad macrovascular en pacientes con ES que puede llevar al

aumento en las causas cardiovasculares de mortalidad (61); instruir al paciente y realizar terapia psicológica puede ser una intervención eficaz en la disminución de dolor, depresión y en el mejoramiento de la actividad funcional y psicosocial.

## Conclusión

La escleroderma es una enfermedad del tejido conectivo con implicaciones importantes en la práctica clínica que están dadas por su pobre pronóstico, especialmente cuando existe compromiso visceral; se ha avanzado notablemente en el entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad pero aún estamos lejos de encontrar las bases fundamentales de este trastorno que posiblemente nos permitirán aplicar intervenciones terapéuticas que proporcionen un mejor pronóstico y un incremento notable en la sobrevida.

En cuanto a las opciones terapéuticas actuales, se debe realizar una terapia racional donde la alteración de los tres componentes (vascular, inmunológico y tejido conectivo) se deben tener en cuenta y de esta forma aplicar el mejor tratamiento disponible en el momento, con base en la evidencia, reconociendo su limitación y la pobre aplicabilidad que tenemos en nuestro medio para terapias más recientes por su alto costo.

Se espera que se lleven a cabo nuevos estudios metodológicamente adecuados que nos permitan establecer recomendaciones claras y confiables, dado que es grande la expectativa de novedosas terapias como es el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Esperamos los resultados de los estudios ASTIS y SCOT hacia 2008, que se llevan a cabo en pacientes con ES temprana y factores de mal pronóstico.

## Referencias

1. **De Blanco García FJ.** Manual de las Enfermedades Reumáticas. Ed. Médica panamericana, Madrid: 2004: 120-32.
2. **Quintana Duque MA, Gamarrá Iglesias A, Restrepo Suarez JF.** Tratamiento de esclerosis sistémica. Evidencia actual. *Rev Col Reumatol* 2005;**12**: 350-61.
3. **Allanore Y, Kahan A.** Esclerosis sistémica. En: Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P, eds. Tratado de Medicina Interna. Cuarta Edición, Celsus. Bogotá; 2004: 1915-25.
4. **Mayes D, Maureen.** Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; **29**: 239-54.
5. **Ioannidis PA, Vlachoyiannopoulos GP, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al.** Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; **118**: 2-10.
6. **Lin TH, Clements JP, Furst ED.** Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; **29**: 409-26.
7. **Gilliland BC.** Systemic sclerosis and related disorders. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds Harrison's principles of internal medicine. 16ª edición, McGraw-Hill; 2005: 1979-1990.
8. **Sapadin AN, Fleischmajer R.** Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 99-105.
9. **Stummvoll GH.** Current Treatment Options in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Acta Med Austriaca* 2002; **29**: 14-9.
10. **Medsger TA.** Systemic sclerosis (scleroderma), localized scleroderma, eosinophilic fasciitis and calcinosis. En: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and allied conditions, 12th ed. Philadelphia: Lee and Febiger, 1993:1113-1143.
11. **Wigley FM.** Systemic sclerosis and related syndromes: clinical features. En Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL (eds): Primer on the rheumatic diseases.

- 11<sup>th</sup> ed. Atlanta. The Arthritis Foundation. 1997:267-272.
12. **Denton CP, Abraham DJ.** Transforming growth factor b and connective tissue growth factor:key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001 **13**: 505-11.
  13. **Jun JB, Kuechle M, Marlan JM, Elkon KB.** Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 756-60.
  14. **Ahmed SS, Tan FK.** Identification of novel targets in scleroderma: update on population studies, cDNA arrays, SNP analysis, and mutations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 766-71.
  15. **Atamas SP, White B.** The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 772-7.
  16. **Ihn H.** Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- $\beta$  and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; **14**: 681-5.
  17. **Schachna L, Wigley FM.** Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002; **14**: 686-93.
  18. **Harris ML, Rosen A.** Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 778-84.
  19. **Varai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Varga J.** A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998; **25**: 1325-9.
  20. **Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC.** Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999; **18**: 455-61.
  21. **Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al.** Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; **29**: 731-6.
  22. **Mittal G, Udawadia Z, Joshi VR.** Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; **30**: 1121-2.
  23. **White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA.** Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 947-54.
  24. **Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al.** Effects of oral Cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2256-61.
  25. **Pope EJ, Bellamy N, Seibold RJ, Baron M, Ellman M, Carrette S, et al.** A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1351-8.
  26. **Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, Hawkins R, Ippoliti A, et al.** Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 75-83.
  27. **Ippoliti G, Miori L, Negri M, Rovati B, Loenzutti F, Zerbinati N, et al.** Cyclosporine in treatment of progressive systemic sclerosis: Clinical and immunologic findings. *Transplant Proc* 1994; **26**: 3117-8.
  28. **Filaci G, Cutolo M, Basso M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R, et al.** Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology* (Oxford) 2001; **12**: 1431-2.
  29. **Furst DE, Clements PJ, Hillis S, Lachenbruch PA, Miller BL, Sterz MG, et al.** Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, Randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 584-93.
  30. **Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H.** The course of skin involvement in systemic sclerosis over three in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 1575-9.
  31. **Casas JA, Saway PA, Villareal I, Nolte C, Menajovski BL, Escudero EE, et al.** 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990; **11**: 926-8.
  32. **Marmont AM.** Historical perspectives, rationale and future directions for hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Haematologica* 2002; **87**: 24-7.
  33. **Tyndall A, Gratwohl A.** Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1996; **55**: 149-51.
  34. **Marmont AM, Tyndall A, Gratwohl A, Vischer T.** Haemopoietic precursor cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet* 1995; **345**: 978.
  35. **Tyndall A, Black C, Finke J, Winkler J, Mertlesmann R, Peter HH, et al.** Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet* 1997; **349**: 254.
  36. **Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C, et al.** Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 577-84.
  37. **Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A.** Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 702-7.
  38. **McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, Storek J, Crofford LJ, Dansey R, et al.** High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood* 2002; **100**: 1602-10.
  39. **Farge D, Passweg J, Van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, et al.** Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 974-81.
  40. **Van Laar JM, Farge D, Tyndall A.** Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1515.
  41. **Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C, et al.** Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1555-63.
  42. **Burt RK, Traynor AE, Craig R, Marmont AM.** The promise of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2003; **31**: 521-4.
  43. **Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al.** High-Dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1194-203.
  44. **Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K.** Effect of D-penicillamine on pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 1019-20.
  45. **DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al.** Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis. The high-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2983-89.
  46. **Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, et al.** Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 639-48.
  47. **Freundlich B, Jimenez SA, Steen VD, Medsger TA, Szkolnicki M, Jaffe H, et al.** Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 1134-42.
  48. **Vlachoyiannopoulos PG, Tzifetaki N, Diomitrrios I, Galaris D, Papiris SA, Moutsopoulos HM.** Safety and efficacy of recombinant gamma interferon in the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996; **55**: 761-8.
  49. **Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, et al.** Systemic Scleroderma. Multicenter trial of 1 year of treatment with recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 609-13.
  50. **Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, et al.** Interferon - alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 299-305.
  51. **Seibold JR, Korn JH, Simms R, Clement PJ, Moreland LW, Mayes MD, et al.** Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 871-9.
  52. **Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al.** Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; **132**: 425-34.
  53. **Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al.** Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 800-804.
  54. **Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, et al.** Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; **126**: 420-7.
  55. **Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al.** Effects of the dual endothelin-receptor antagonist Bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Lancet* 2001; **358**: 1119-23.
  56. **Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; **346**: 896-903.
  57. **Steen VD.** Scleroderma Renal Crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; **29**: 315-33.
  58. **Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2148-57.
  59. **Hummers LK, Wigley FM.** Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; **29**: 293-313.
  60. **Pope JE.** Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; **29**: 391-408.
  61. **Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J.** Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**: 39-43.