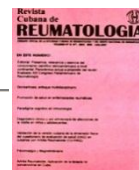




## Revista Cubana de Reumatología

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen 22, Número 2; 2020 ISSN: 1817-5996  
[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

# Esclerosis sistémica y neoplasias, a propósito de un estudio en la provincia de Holguín

Systemic Sclerosis and neoplastic purpose of a study at Holguin province

Susel Elisabet Remedios Batista<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6702-3421>

Mayelin Proenza Claro<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0300-9847>

Lourdes Gladis Rodríguez Ramírez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0109-3336>

<sup>1</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Nefrología. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [suseler@infomed.sld.cu](mailto:suseler@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad de causa desconocida, que se caracteriza por una producción exagerada de moléculas que componen la matriz extracelular. La disminución en la producción de óxido nítrico por las células endoteliales de la microvasculatura parece jugar un papel central en la patogenia de la enfermedad. Los resultados alcanzados en un estudio de serie de casos de universo de 44 pacientes y muestra de 31, con baja incidencia de las causas neoplásicas en la muerte

y como reacciones secundarias a tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida según conducta terapéutica aplicada fue de motivación para la presentación de este trabajo, que reflejó la posible relación entre la esclerosis sistémica y las neoplasias. Se concluyó que la relación entre autoinmunidad y cáncer puede ser el resultado de un origen etiológico común genético, hormonal, metabólico o factores ambientales o un mecanismo de síndrome paraneoplásicos. La enfermedad es terreno de riesgo para la ocurrencia de neoplasias, así como las neoplasias pueden inducir esclerosis sistémica.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica; neoplasias; apoptosis.

---

## ABSTRACT

The systemic sclerosis is a disease of unknown cause, that the fact that they fix the extra-cell womb characterizes itself for a production exaggerated of molecules. The decrease in the production of nitric oxide for the microvasculatura's endothelial cells seems to play a central role in the pathogenesis of the disease. The results attained in 44 patients' study of series of cases of universe and immunosupresor with ciclophosphamide according to therapeutic applied conduct shows of 31, with low incidence of the causes neoplastic in the death like secondary reactions and to treatment you went from motivation for the presentation of this work, that you reflected the possible relation between the systemic sclerosis and the neoplastic. It was concluded that the relation between auto-immunity and cancer can stem from an etiological common origin genetic, hormonal, metabolic or environmental factors or a mechanism of syndrome paraneoplastics. The disease is earthly of risk for neoplastics funny remark, the same way that the neoplastics can induce systemic sclerosis.

**Keywords:** Systemic sclerosis; neoplastic; apoptotic.

Recibido: 03/09/2019

Aprobado: 06/01/2020

---

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad de causa desconocida, que se caracteriza por una producción exagerada de moléculas que componen la matriz extracelular, particularmente colágena, la cual paralelamente al proceso inflamatorio produce fibrosis de los órganos internos.<sup>(1)</sup>

Existen muchas evidencias que sugieren que la lesión patológica es iniciada en la microvasculatura, y es seguida de trastornos de la regulación del control microvascular para la vasodilatación.

La disminución en la producción de óxido nítrico por las células endoteliales de la microvasculatura parece jugar un papel central en la patogenia de la enfermedad.<sup>(1)</sup> Los fibroblastos, además de producir matriz extracelular, aumentan la producción de endotelina 1.

Las endotelinas corresponden a una familia de péptidos que se derivan del endotelio con amplia variedad de funciones, entre las que se destacan la inducción de vasoconstricción.<sup>(2)</sup>

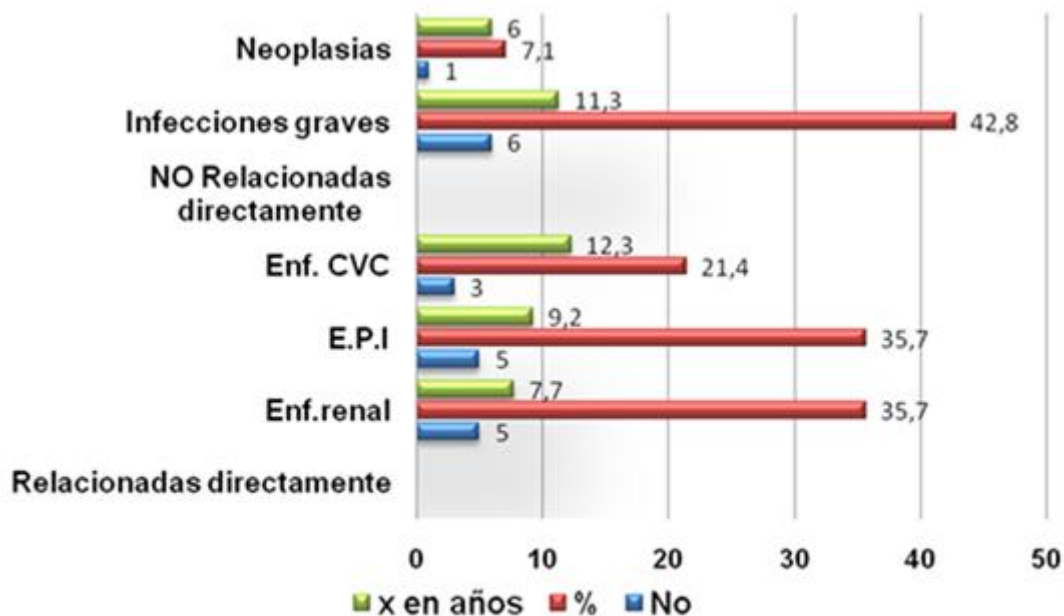
El gen de la endotelina 1 es sobreexpresado durante el proceso de reparación, y su proteína promueve la contracción y migración del fibroblasto.

Los pacientes con ES tienen aumento en la producción de endotelina1, cuyo efecto incrementa la expresión de proteínas procontráctiles como la actina de músculo liso, erzina, paxilina y miosina.<sup>(2)</sup>

**DESARROLLO**

Se realizó un estudio de serie de casos con 44 pacientes y una muestra seleccionada de forma no probabilística intencional, de la provincia de Holguín atendidos en la consulta provincial de pacientes con ES, del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez, con el objetivo de estudiar variables de interés entre las que se evaluó las causas de muerte así como las reacciones adversas del tratamiento utilizado con ciclofosfamida (CYC) durante 24 meses, estudio ya publicado.<sup>(3)</sup>

Se alcanzó como resultado que las principales causas de muerte fueron las relacionadas directamente con la enfermedad renal (la insuficiencia renal aguda por nefropatía y crisis renal esclerodérmica) para un 35,7 % en un tiempo de 7,7 años y la enfermedad pulmonar intersticial (EIP) con igual por ciento, pero en un período de 9,2 años.<sup>(3)</sup> (Figura 1)



**Fig 1.** Causas de muerte y tiempo de evolución de pacientes con ES.

Las causas no relacionadas directamente con la enfermedad incluyeron las infecciones graves, en este caso, (la sepsis grave con fallo múltiple de órganos), que concomitaron con otras causas directas ya relacionadas, que cobró la vida de seis pacientes (42,8 %), pero con diferencia de tiempo en 11,3 años.

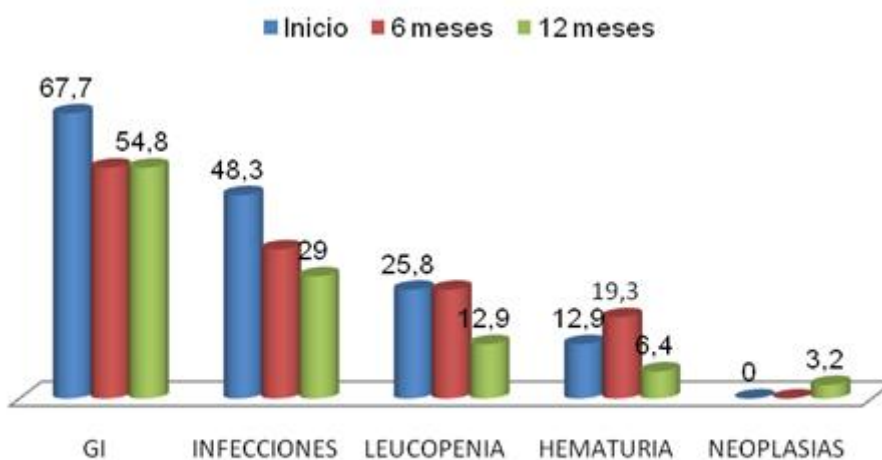
Entre las características de la serie se obtuvo 30 pacientes vivos para un 68,1 % y 14 fallecidos para el 31,8 %, del sexo femenino 12 (27,2 %) y masculino 2 (4,5 %), con una media según tiempo de evolución desde el diagnóstico a la muerte de 15 años, según procesamiento estadístico realizado. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Procesamiento estadístico de la supervivencia.

<b>Media (a)</b>			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
15,049	1,665	11,786	18,312
<b>Mediana</b>			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
12,000	1,897	8,282	15,718

(a) La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Entre las reacciones adversas predominaron las manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas), 67,7 %; seguidas de las infecciones (oportunistas a nivel de la piel, respiratorias altas y bajas), 48,3 %; asociadas a un bajo nadir de leucocitos, 25,8 %; las temidas neoplasias, en una paciente del sexo femenino con cáncer de pulmón, 3,2 %; a los ocho meses del uso del esquema terapéutico, descrita posiblemente como más anecdótico que real y dependiente del uso, según estudios realizados. (Figura 2).<sup>(3)</sup>



**Fig 2.** Reacciones adversa presentes evolutivamente.

Los pacientes con ES tienen un riesgo mayor de padecer de neoplasias, las más asociadas son de mama y pulmón con un riesgo relativo de 8.3 favorecida por la fibrosis pulmonar.

El cáncer gástrico no se recogió en la literatura con la frecuencia que presupone el terreno de riesgo que condiciona en la enfermedad el llamado Síndrome de Barret. La relación temporal entre la ES y el diagnóstico de cáncer sugieren bases genéticas similares, una posible causa compartida o un síndrome paraneoplásico.<sup>(4,5-9)</sup>

Los cambios que tienen lugar en la etiopatogenia de la enfermedad a nivel de órganos y tejidos son favorecedores de angiogénesis exagerada, apoptosis patológica, necrosis, y proliferación celular, por consiguiente puede tener lugar desarrollo de células tumorales.<sup>(1-3)</sup>

A estos aspectos enunciados se añade el riesgo de neoplasia por el uso de CYC, por su acción citotóxica, sin embargo el índice de ocurrencia no es elevado. Se describen aproximadamente a los siete u 11 años después de haber utilizado el medicamento, preferiblemente por vía oral, y una dosis acumulada de alrededor de 30 gramos.<sup>(2,3)</sup>

Por todo lo anterior a pesar de no ser suficientes los argumentos científicos que avalen la relación causal entre tratamiento y la aparición del cáncer de pulmón a los ocho meses de iniciada la terapéutica, con solo haber recibido seis gramos de CYC por vía EV (según cálculo de dosis) y seis años de evolución de la ES, no consideramos pertinente registrar este único caso como directamente relacionada con la terapéutica, y como pendiente estaría evaluar si estuvo directamente relacionada con la enfermedad.<sup>(3)</sup>

El uso de los pulsos intermitentes reducen la toxicidad por CYC, adecuar las dosis a rangos terapéuticos y de mantenimiento entre 0,5 y 1 g/ m<sup>2</sup> pueden ser alternativas inteligentes para mantener su uso en un tiempo donde inactiva la enfermedad o quizás logre regresión de síntomas y signos.<sup>(1,3)</sup>

Sobre la aparición de la enferma con cáncer de pulmón, a la que fue necesario interrumpir el esquema terapéutico a los ocho meses de aplicado, es difícil predecir la posibilidad de causa efecto con relación al tratamiento. La mayoría de las literaturas que abordan el tema hacen consideraciones sobre la presencia de tumor en un lapso de tiempo mayor de haber recibido tratamiento inmunosupresor con CYC, más frecuente para el sexo masculino en próstata y pulmón.<sup>(2,3,4-7)</sup>

La activación de mecanismos autoinmunes en pacientes con procesos proliferativos ocultos o diagnosticados con cáncer, puede asociarse al desarrollo de enfermedades reumáticas autoinmunes. Por mecanismos secundarios a la producción de autoanticuerpos, a la presencia de síndromes paraneoplásicos, a la invasión directa de las articulaciones y los músculos por células tumorales, o como consecuencia de quimioterapia combinada durante los tratamientos.<sup>(1,6,7)</sup>

Al mismo tiempo paciente con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen un riesgo aumentado de sufrir cáncer. En algunos pacientes la enfermedad maligna se diagnostica unos meses o años antes que la enfermedad autoinmune se manifieste.<sup>(8-11)</sup>

Los anticuerpos anti nucleares (ANA) son detectados en el suero de los pacientes con cáncer. El suero de los pacientes con enfermedades malignas reacciona contra el DNA, las histonas, y los antígenos nucleares extractables (ENAS) Ro, La, Sm y RNP. Los anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) y el factor reumatoideo (FR) también pueden encontrarse en estos pacientes.<sup>(1,6,10,11)</sup>

En el caso específico de la ES se asocia más a tumores sólidos en alrededor de 7- 10 %. Identificar en los pacientes factores de riesgo que predisponen a diferentes tipos de cáncer, no sería complejo, más cuando la propia esclerosis sistémica etiopatogénicamente provoca cambios en aparatos y sistemas favorecedores de metaplasia, proliferación anárquica y otros cambios, como es el caso del tumor gastrointestinal en toda su extensión, pulmón, piel, sistema hematopoyético, entre otros.<sup>(9-11)</sup>

No obstante, en relación con la definición de la causa de muerte, debemos señalar que en varios enfermos se torna difícil de precisar aunque se disponga del estudio anatomopatológico, pues es una afección compleja donde pueden enmascarse diversos procesos, además en etapas finales de la

enfermedad coinciden complicaciones sistémicas e infecciones, lo que hacen difícil definir una causa directa de muerte.

### ¿Por qué la incidencia de cáncer en la esclerosis sistémica es baja a nivel global?

Según revisión de múltiples literaturas que abordan este tema se encontró la necesidad de algunas premisas como: un individuo genéticamente predispuesto según el antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA), (DQ A1 0404), presencia de la Proteína p- 53 y otras sustancias oncosupresoras, que como su nombre lo indica suprimen la multiplicación de células cancerígenas.<sup>(1,3,5-11)</sup>

La ruta etiopatogénica que da curso a la enfermedad, es otra pieza del entramado, o sea si es a través del predominio de factores ambientales entre ellos las causas virales, tóxicas, o si predomina la patogenicidad directa en la matriz extracelular con disminución del óxido nítrico e incremento de endotelina 1, citoquinas y moléculas de adhesión, o si las anomalías inmunitarias son preponderantes, a pesar que sobre el daño vascular existe la confluencia de factores.<sup>(3-11)</sup>

El tipo de apoptosis, que puede ocurrir en la enfermedad, en dos formas fundamentales, la apoptosis excesiva por daños por isquemia reperusión o por enfermedad de injerto contra huésped, que está presente en determinados momentos de los eventos etiopatogénicos de la enfermedad, o si por el contrario, se trata de una apoptosis disminuida como en las enfermedades autoinmunes como en la ES y las neoplasias.<sup>(9-12)</sup>

Otro aspecto es la respuesta del huésped susceptible a las diferentes terapéuticas, y por último a la escasa supervivencia de los pacientes con ES, que no da tiempo a que se geste actividad oncogénica suficiente para la aparición de neoplasias.<sup>(13,14)</sup>

### CONCLUSIONES

La relación entre autoinmunidad y cáncer puede ser el resultado de un origen etiológico común (genético, hormonal, metabólico o factores ambientales) o un mecanismo de síndrome paraneoplásicos (apoptosis disminuida). La enfermedad es terreno de riesgo para la ocurrencia de neoplasias, así como las neoplasias pueden inducir ES. Estudios posteriores deben realizarse para evaluar el valor diagnóstico, pronóstico de los autoanticuerpos que reaccionan contra oncoproteínas, genes supresores de tumores y antígenos asociados con proliferación.

### REFERENCIAS

1. Fériz AR, Louis MR, Espinoza RL, Khamashta M, Cerinic MM, Sanmartí R, et al. Enfermedades inflamatorias reumatológicas. ed. Producciones científicas Ltda. PANLAR, 2016; cap.18. p.397-419.
2. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A, et. al. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. CCM [Internet]. 2016;[citado 2016 Junio 22]; 20(1):[aprox 1 p.] Disponible en: <http://www.revcomed.sld.cu>
3. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Rivas Carralero R. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. Rev Cub de Reuma [Internet]. 2018 [citado 2019 Abr. 30]; 20(1). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/>
4. Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients. Clin Exp Rheumatol



[Internet]. 2014 [Citada 2019 Abr 30]; 32 (Suppl. 86): 154-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

5. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, Orenti A, Boracchi P, Allanore Y, Foeldvari I, Sulli A, Cutolo M, Smith V, Herrick AL. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. Rheumatol [Internet]. 2017 [citado 2019 Abr 30] Nov; 37(11):1879-1890. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47469583/>

6. Anaya J.M, Shoenfeld Y, Correa Paula A, Carrasco García M, Carrasco RC, et al. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. El Mosaico de la autoinmunidad. Endotelio: órgano blanco en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Medellín: Nomos; 2005; 2(11):p.147-54.

7. Moizadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah A, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2014 [Citado 25 Abril 2019]; 16: R-53 Disponible en: <https://arthritisresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/ar4486>

8. Sakurai K, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Fixed drug eruption induced by Cyclophosphamide. Eur. J. Dermatol [Internet]. 2012 [Citada 23 Mar 2019]; 22(3): 401-2. Disponible en: <http://www.jle.com/Medline.md>

9. Anton JM, Castro P, Espinosa G, Marcos M, Gandia M, Merchan R, et al. Mortality and long term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit. Clin Exp. Rheumatol [Internet]. 2012 [Citada 25 jun 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

10. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Nicole S.L. Serum Interleukin 6 Is Predictive of Early Functional Decline and Mortality in Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis. J Rheumatol [Internet]. 2013 [citado 2019 Abr 30]; 40: 435-446 Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/40/4/435>

11. del Pilar Cruz-Domínguez M, Martínez-Godínez Á, Miliar-García Á, Itandehui Bautista-Jiménez M, Jandete -Rivera F, Vera-Lastra OL, et al. Grosor íntima-media de las variantes alélicas G894T y T-789C de eNOS en pacientes con esclerosis sistémica. Revista Médica del IMSS [Internet]. 2015 Jun 2 [citado 2019 Abr 30]; 53:S46-52. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx>

12. Graña D, Vargas A, Bèrez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Rev. Urug. Med. Interna [Internet]. 2018 [citada 2019 Abr 30]; 1:15-22. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v3n1/2393-6797-rumi-3-01-15.pdf>

13. Santosa A, Tan, CS, Teng GG, Fong W, Lim A, et al. Lung and gastrointestinal complications are leading causes of death in SCORE, a multi-ethnic Singapore systemic sclerosis cohort Scandinavian Journal of Rheumatology [Internet]. 2016 [Citado 23 jun 2017]; 45(6): [aprox 1]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47469583/>

14. Montoya N, Díaz CJ. Angiosarcoma cutáneo asociado a esclerosis sistémica. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica [Internet]. 2016 Abr [Citado 2019 Abr 30]; 24(2): 122-6. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login>

**Conflicto de interés:**

Los autores refieren no tener conflicto de interés.