

# ARTRALGIAS, RAYNAUD Y ESCLEROSIS



**ÁUREO SANZ CEPERO**  
**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.U. RAMÓN Y CAJAL**

# Paciente de 50 años



- 1) La remiten desde el S. de Nutrición para evaluación por aumento estable de marcadores.
- 2) Artralgias generalizadas ocasionalmente inflamatorias en manos., parestesias distales, Calambres M.I
- 3) Sequedad ocular y bucal y dérmica
- 4) Pérdida de piezas dentarias. Bruxismo.
- 5) Disminución progresiva de la apertura bucal, realizaron cirugía.
- 6) Raynaud sintomático (más con el frío) de larga duración palidez, fase reactiva y ulceraciones afectando los 5 dedos.

# Síntomas



- Trastorno anímico, distimia con anorexia persistente. Sonda NG durante años..
- Jaquecas frecuentes.
- Gastritis crónica, úlceras gástricas, Helicobacter pylori +(2 ciclos de tratamiento
- Disfagia de años de duración.. Micosis orales.
- Osteopenia en densitometría.
- Paniculitis en MI y dudosa flebitis hace años
- Hipertiroidismo (diarreas + pérdida de peso). Metimazole y resolución.

# Antecedentes



- Tabaquismo activo, desde hace años. No ingesta de alcohol.
- Tuberculosis pulmonar activa en 2011. Tratada con 4 fármacos (7 meses).
- GAV 2-0-2.. Cesárea. NO anticonceptivos.
- .Cirugía de ovario poliquístico D a los 23 años.
- Pólipo colónico benigno hace 6 años. Colono reciente normal.

# Tratamientos



- Sumial 10 : 2 C.
- Omeprazol 40: 1 c.
- Ferrograddumet : 2c.
- Vitaver A+B: 1.
- Paracetamol entre 1-3 g.
- Orfidal 1c /8 h.
- Xeristar 60 mg: 0 - 0 - 1.
- Seroquel 200 mg .: 0 - 0 - 1.
- Seroxat 20 mg.: 1/2 - 0 - 0.
- Mirtazipina: 15 mg
- Suplementos nutricionales
- Neurontin 800: 3 1/2 comp día

# Exploración



- TA 120/80- PA 72 rr Talla: 170 cm. peso: 45 Kg.
- No exoftalmos. Boca pequeña. Aisladas telangiectasias.
- Piel de aspecto escleriforme sin infiltración palpable
- Coloración morena. Máculas melánicas. Vitíligo.
- Ligera desviación cubital,
- Engrosamiento art. inter-falángicas. No artritis
- Manos y pies fríos sin trastornos tróficos.
- Ligero bocio. No adenopatías. AC, AP. normal.
- Abdomen: hepatomegalia de 2 cm.
- No edemas ni flebitis. Reflejos débiles.
- Sensibilidad táctil conservada.

# Aproximación clínica



- Anorexia, caquexia.
- Síndrome seco.
- Raynaud con trastorno trófico.
- Disfagia, Ulcus y Gastritis (H.P. +).
- Cambios escleriformes dérmicos, boca y piel.
- Artralgias, parestesias, reflejos débiles.
- Disminución global de fuerza.
- Hipertiroidismo tratado.
- S. distímico.
- ¿Esclerodermia?

# Analítica



- Hemograma: Hb 14,4, VCM: 94, plaq:284000, leuc.9.300 N 60%, Linf 27%, eos, monos y basof <1%.. **VS:32.** CD4 843. Coagulación: TP, TC, INR y fibrinógeno: normal.
- BQ:glucemia, creatinina, a. úrico, Ca, Na, K, Cl, osmolaridad, calcio, bilir, LDH, F, alc, CPK, amilasa, colesterol. HDL y LDL-colest, TG:
- normales. **GOT: 55, GPT: 47, GGT: 61.**
- Fe 30, ferritina, B12 y ac. fólico: normal
- Orina sistemático: normal.

# Analítica



- **MARCADORES: CEA 7,8, Ca125 : 25-50, (<35) Ca19 <2**
- **Proteinograma: PT 8,5. ( alb: 50%, alfa -1:2,8 y a-2;9,9, beta: 7,7, gamma 29,1%. .IgG 2620: policlonal. IgA:234, IgM: 355.**
- **PCR: 2,1 normal. FR:21 (0-40).**
- **CH50: 101,C4 20, C3:86,4 (90-180).**
- **TSH, TG: normales. Ac TPO: 80, A-TG: 942**
- **FSH, LH y estradiol: (peri-menopausia)**
- **Cortisol: normal**
- **H Pylori: negativo.**

# Analítica



- **ANA: 1/80** patrón citoplasmático.
- Repetido : negativo. a.DNA: negativo.
- ASMA +, , LKM, Cels. parietales negativos
- **AMA** negativo. **anti M2:+ (relación CBP)**
- ENA:negativo. **Ro, La y Jo1 SCL 70 : negativos.**
- ANCA p y c:negativos.
- AFL: ACL IgG e IgM y B2GP: negativos
- Antitransglutaminasa, antigliadina IgA e IgG:negativos.
- crioglobulinas: negativas.
- Crioaglutininas: positivas
- VHB, VHC, VIH: negativos. CMV, EBV: pasada no reciente.

# Imagen



- TAC body: Tractos pleuro-parenquima en vértice pulmonar derecho y lob. medio. Bazo de pequeño tamaño. Resto normal.
- EGD: afectación de la motilidad (leve)
  - en tercio distal sin dilatación
- Manometría esofágica: En esófago inferior relajación muy incompleta casi ausente.
- Fibroscan hepático: fibrosis media.  
F2 (escala F1- F4)

# Pruebas



- EMG: : PNP sensitivo-motora distal simétrica mas acusada en MII. Túnel carpiano (leve) MSD.
- Capiloscopia positiva.
- PF Respiratoria : FVC: 3460(103%), FEV1:2510(88%):. Difusión: levemente disminuida.
- ECO cardio: válvulas, cavidades , FEVI: normales. No HTP.
- Sat O2: 97%
- Colonoscopia – ileoscopia: normal.  
Panendoscopia: gastritis.  
Biopsia de piel: pedida , no realizada.

# Resultado del estudio



- Raynaud sintomático sin trastorno trófico actual.
- Polineuropatía mixta sensitivo motora bilateral.
- S. seco.
- Esclerosis cutánea. Esclerodactilia.
- Coloración morena, Vitíligo.
- Alteración leve función hepática y marcadores: ANA+, SLA-M2+: CBP
- Hipergammaglobulinemia policlonal.
- Hipertiroidismo inmune tratado.
- Trastorno mixto de personalidad.
- Anorexia.

# Indicaciones Terapéuticas



- ❖ Abstención de tabaco.
- ❖ Reducir en lo posible medicación psiquiátrica.
- ❖ Solinitrina pomada local y protección frío.
- ❖ Ac. Deoxicólico.
- ❖ Calcio + vit D.
- ❖ Sin otros cambios.

# RESUMEN



- **Raynaud.**
- **Dismotilidad esofágica.**
- **Esclerodactilia.**
- **Telangiectasias.**
- **Polineuropatía.**
- **CBP**
- **Hipertiroidismo.**
- **Cutaneo: pigmentación, esclerosis dérmica.**

# Raynaud (Norberto Ortego Centeno. Máster EAS. U.Barcelona. SEMI).

<b>Enfermedades Autoinmunes</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Esclerodermia (99%)</li><li>• Enfermedad mixta del tejido conectivo (85%)</li><li>• Lupus eritematoso sistémico (40%)</li><li>• Miopatías inflamatorias (25%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Artritis reumatoide (10%)</li><li>• Vasculitis</li><li>• Conectivopatía indiferenciada</li></ul>
<b>Enfermedades hematológicas y oncológicas</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome paraneoplásico</li><li>• Policitemia vera</li><li>• Leucemia</li><li>• Trombocitosis</li><li>• Paraproteinemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastornos de hipercoagulabilidad: deficiencia de proteína C, S y antitrombina III, factor V Leiden</li><li>• Crioglobulinemia</li><li>• Criofibrinogenemia</li><li>• Enfermedad por crioaglutininas</li></ul>
<b>Enfermedades endocrinológicas</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroidismo</li><li>• Enfermedad de Graves</li><li>• Síndrome de Cushing</li></ul>	
<b>Enfermedad vascular</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Compresión neurovascular (túnel del carpo, síndrome del desfiladero torácico)</li><li>• Trombosis</li><li>• Embolización</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arteriosclerosis</li><li>• Tromboangeitis obliterante</li><li>• Angina de Prinzmetal</li></ul>
<b>Enfermedades neurológicas</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Túnel del carpo</li><li>• Migraña</li></ul>	

## ESCLERODERMIA SISTÉMICA

- Esclerodermia cutánea limitada.
- Esclerodermia cutánea difusa.
- Sine esclerodermia.
- Preesclerodermia

## ESCLERODERMIA LOCALIZADA

- Lineal.
- Morfea generalizada.
- Morfea en placas (guttata).

## SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

- Escleredema
- Escleromixedema
- Enfermedades endocrinológicas: Diabetes Mellitus
- Mixedema
- Enfermedades Hematológicas: POEMS
- Amiloidosis
- Fascitis eosinofílica
- Enfermedad de injerto contra huésped

- Fibrosis sistémica nefrogénica (probablemente relacionada con la administración de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica)
- Inducidas por Fármacos: Bleomicina, docetaxel, pentazocina
- Inducidas por Tóxicos: Solventes orgánicos, Sílice, Resinas Epoxi, Aceite tóxico, L-Triptófano, Cloruro de vinilo

(Norberto Ortego Centeno.  
Máster EAS. U.Barcelona. SEMI).

# S. Aceite Tóxico -SAT



- El SAT afectó a más de 20.000 personas, de las cuales varios cientos murieron durante el primer año. ¿susceptibilidad genética de los afectados, por mutaciones específicas en el gen NAT2?
- La adulteración fue con anilidas de ácidos grasos y derivados del fenilamino propandiol y la gravedad de la enfermedad, se relacionó con la concentración de tóxico del aceite .
- Demostración de la elevada toxicidad es que el primer lote de aceite de colza es del 14 de Abril de 1981 y, los primeros casos de afectados conocidos son de 15 días después

# SAT : 3 fases evolutivas



## □ **Fase aguda :**

- Fiebre, Eosinofilia (entre 500 y 3000/) hiper Ig E,
- Dolor torácico, tos seca , disnea y Edema pulmonar.
- Hipertrigliceridemia, trombocitopenia y aumento de transaminasas.

## □ **Fase intermedia:**

- Pérdida de peso. Alopecia, Síndrome seco.
- Edema cutáneo, pérdida de flexibilidad de la piel y Raynaud.
- Mialgias, Alteración de la sensibilidad
- Trombocitopenia (o trombocitosis. Eosinofilia,
- hiperglucemia, hiperlipemia, hipoalbuminemia)
- Hepatopatía, aumento de transaminasas, colestasis, amilasa.
- Hipertensión arterial y pulmonar.
- Colitis isquémica Trombosis mesentérica.

# SAT : 3 fases evolutivas



## □ Fase crónica:

- Disfagia, Síndrome seco
- Esclerodermia con atrofia e induración de la piel , deformaciones de los miembros e intensas contracturas.
- Hipertensión pulmonar e Insuficiencia respiratoria.
- Hepatopatía, fibrótica.
- Alteración neuro-muscular: debilidad y atrofia muscular,
- Neuropatía periférica con hiporreflexia y alteraciones de la sensibilidad, calambres y miotonías.
- Osteoporosis y osteonecrosis.
- Eosinofilia en general no presente.

# Tratamiento



- ❑ Los esteroides en las fases aguda e intermedia redujeron la eosinofilia y mejoraron el estado de los pacientes con edema pulmonar pero, no frenaron el desarrollo de la fase crónica.
- ❑ Ningún otro tratamiento mejoró ni la evolución ni el pronóstico de la enfermedad.
- ❑ ( azatioprina, antibióticos, D-penicilamina, plasmaféresis, vitamina E, superóxido-dismutasa, vasodilatadores, AINES,....)

# Evolución



- La mayor parte de los supervivientes presentan una mejoría clínica progresiva al cabo de al menos una década.
- Se diagnostican nuevos casos de hipertensión pulmonar, hepatitis crónica y elevado riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperlipidemia y diabetes) .
- La posibilidad de efectos vasculares, neoplásicos y psiquiátricos a largo plazo es más incierta. Suelen presentarse alteraciones psíquicas asociadas.
- Las secuelas neurológicas se observan en el 50%, principalmente como calambres.
- No se han observado aumento malformaciones ni mayor frecuencia de cáncer, aunque el seguimiento continúa.

# Patogenia



- Características fase aguda : eosinofilia en el 85 %, bajo recuento de basófilos en el 94% y linfopenia CD8 en el 78.5 %..
- La disminución del recuento de basófilos y la presencia de anticuerpos IgE específicos contra la oleilánilida, apuntaban a reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- El agente tóxico pudo reaccionar con la membrana de los eosinófilos, provocando liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata y activación de I-LK (4 y 5)
- En el LED y síndrome de hiper-IgE) intervienen mecanismos patogénicos análogos y hay disminución de CD8, eosinofilia y aumento de IgE.
- Se ha encontrado relación en la expresión clínica del SAT con haplotipos( DR3 y DR4), y de los hallazgos inmunológicos con la presencia de autoanticuerpos , sugieren mecanismos patogénicos de tipo autoinmune, tales como los que se observan en la esclerodermia o en el síndrome de Sjögren.

# Patogenia



- El polimorfismo genético de la Glutathion transferasa unido a la presencia de mutaciones en el gen NAT2 (N-acetiltransferasa-2 arilamina), responsable del metabolismo de tóxicos químicos, condiciona en los enfermos que presentan esta mutación una mayor afectación por el SAT
- Trabajos recientes apuntan a considerar como antígeno principal a la anilina –el contaminante del aceite- que puede ser metabolizado en el organismo por las células macrofágicas, dando lugar a la formación de neoantígenos que son reconocidos por las células T. En la toxicidad fue importante el tiempo de almacenaje y la elevada temperatura a la que fueron sometidas determinadas partidas de aceite, porque se provocó mayor grado de toxicidad en el proceso de refinamiento.

# Bibliografía

1. Ladona MG, Izquierdo-Martínez M, de la Paz MP, de la Torre R, Ampurdanes C, Segura J, Sanz EJ. Pharmacogenetic profile of xenobiotic enzyme metabolism in survivors of the Spanish toxic oil syndrome. *Environ Health Perspect* 2001 Apr; 109(4):369-375.
2. El Síndrome del Aceite Tóxico. Conocimientos actuales y perspectivas futuras. Organización Mundial de la Salud. Oficina regional para Europa. Copenhague. 1992.
3. Posada de la Paz, M, Abaitua Borda I, Kilbourne EM, Tabuenca Oliver JM, Diaz de Rojas F, Castro Garcia M. Late cases of toxic-oil syndrome: evidence that the aetiological agent in oil stored for up to one year. *Food Chem Toxicol*. 1989, Aug; 27(8): 517-521.
4. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet* 1981, 2: 567-568.
5. Bascom R, Fisher JF, Thomas RJ, Young WN, Baser ME, Baker JH. Eosinophilia, respiratory symptoms and pulmonary infiltrates in rubber workers. *Chest* 1988 Jan; 93(1): 154-158.
6. Allen, JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WD. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Eng J Med* 1989 Aug 31; 321(9): 569-574.
7. Castro García M, Posada M, Diaz de Rojas F, Abaitua Borda J, Tabuenca Oliver JM. Hypercoagulable states and the toxic oil syndrome. *Ann Intern Med* 1986. May, 104 (5): 730.
8. Fonseca Capdevilla E. Manifestaciones cutáneas del síndrome tóxico por aceite de colza adulterado. *Actas Dermatosifilográficas*. 1983, 74: 297-316.
9. Abaitua Borda I, Posada de la Paz M, Diaz de Rojas F, Castro Garcia M, Tabuenca Oliver JM, Alonso Gordo JM. Esophagus and toxic oil syndrome. *Dig dis sci*. 1986 Apr; 31 (4): 443.
10. Iglesias JL, de Moragas JM. The cutaneous lesions of the Spanish toxic oil syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1983, 9: 159-160.
11. Cruz Martínez A, Perez Conde MC, Ferrer MT, Canton R, Tellez I. Neuromuscular disorders in a new toxic syndrome: electrophysiological study –a preliminary report. *Muscle Nerve*. 1984 Jan; 7(1): 12-22.
12. Leiva C. Abnormal movements in the Spanish toxic oil Syndrome. *J Neurol*. 1985, 232: 242.
13. Solís Herruzo JA. Clinico-biochemical evolution and late hepatic lesions in the toxic oil syndrome. *Gastroenterol*. 1987, 93: 558-568.
14. Oliva Aldamiz H, Aguilera Tapia G, Segura Pezoa G, Rivas Manga C. Patología de la glándula salival labial en el síndrome por aceite tóxico adulterado en España: una forma de síndrome de Sjögren secundario. *Revista Clínica Española*. 1988, 182: 71-78.
15. Leal González L, Sampedro Santos S. Hallazgos radiológicos en el sistema osteoarticular de enfermos del síndrome del aceite tóxico. *Rehabilitación*. 1984, 18: 551-560.
16. Pastrana R. Técnicas y programas de rehabilitación utilizados en el tratamiento del síndrome tóxico. *Rehabilitación*. 1984, 18: 491-496.
17. Velicia R, Sanz C, Martinez Barredo F, Sanchez-Tapias JM, Bruguera M, Rodes J. Hepatic disease in the Spanish toxic oil syndrome. A thirty months follow-up. *J of Hepatol*. 1986; 3(1): 59-65.
18. Martínez Frías et al. Spanish toxic oil and congenital malformations. *Lancet* 1982. 2: 1349.
19. Martín Álvarez H, Plaza Cano M, Estirado del Cabo E, García de Aguinaga M, Izquierdo Martínez M, Posada de la Paz M. *Rev Clin Esp*. 2000 Jun; 200(6): 305-309.
20. García Gil M et al. The effect of fatty anilides on the generation of arachidonic acid by human polymorphonuclear leukocytes. *Federation of European Biochemical Societies letter* 1983, 162: 151-155.
21. Leung DY, Brozek D, Frankel R, Geha RX. IgE-specific suppressor factors in normal human serum. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984 Sep, 32(3): 339-350.
22. Posada de la Paz M, Philen RM, Schurz H, Hill RH Jr., Jiménez Ribota O, Gómez de la Camara A, Kilbourne EM, Abaitua I. Epidemiologic evidence for a new class of compounds associated with toxic oil syndrome. *Epidemiology* 1999 Mar; 10(2):130-134.
23. Wulferink M, González J, Goebel C, Gleichmann E. T cell ignore aniline, a prohapten, but respond to its reactive metabolites generated by phagocytes: possible implications for the pathogenesis of toxic oil syndrome. *Chem Res Toxicol* 2001 Apr; 14 (4): 389-397.
24. Ruiz-Mendez MV, Posada de la Paz M, Abian J, Calaf RB, Blount B, Castro-Molero N, Philen R, Gelpi E. Storage time and deodorization temperature influence the formation of aniline-derived compounds in denatured rapeseed oils. *Food Chem Toxicol* 2001 Jan; 39 (1): 91-96.

MUCHAS GRACIAS

