

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVI Número 3, 2014 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica

Phatogenycs' mechanisms in the Systemic Sclerosis

Susel Elizabet Batista Remedios ^I, Grass Velázquez Alberto ^{II}, Eduardo Avilés del Campo ^{III}, Liliana Pérez Torres ^{IV}

^I Especialista de 1er Grado en Reumatología y Medicina General Integral. Servicio Provincial de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landin. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{II} Especialista de 1er Grado en Reumatología. Servicio Provincial de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landin. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{III} Especialista de 1er Grado en Reumatología. Servicio Provincial de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landin. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{IV} Especialista de 1er Grado en Reumatología. Servicio Provincial de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landin. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

RESUMEN

En la esclerosis sistémica al igual que en resto de las enfermedades que corresponden al grupo de las enfermedades del tejido conectivo, su etiopatogenia no está bien establecida; en ella interviene muchos factores como son la asociación genética, herencia, factores ambientales y respuesta inflamatoria, su relación con infecciones endógenas comportándose de manera especial a otras enfermedades reumáticas inflamatorias. Se realiza una revisión bibliográfica del proceso inflamatorio que se desarrolla en la esclerosis sistémica como parte importante en la etiopatogenia de la enfermedad, con el objetivo de obtener mayor conocimiento sobre el mismo e interpretar de mejor manera la forma en la que se desarrolla el mismo para poder emplear esquemas terapéuticos más eficaces en el tratamiento de la esclerodermia.

Palabras Clave: esclerosis sistémica, microquimerismo.

ABSTRACT

In the systemic sclerosis the same as in rest of the illnesses that correspond to the group of the Connectivity's their pathogeny it is not very established; in her it intervenes many factors like they are the genetic association, inheritance, environmental factors and inflammatory answer, their relationship with endogenous infections behaving from a special way to other inflammatory rheumatic illnesses. He/she is carried out a bibliographical revision of the inflammatory process that is developed in the systemic sclerosis as

important part in the pathogeny of the illness, with the objective of to obtain bigger knowledge on the same one and to interpret in a better way the form in which the same one is developed to be able to use more effective therapeutic outlines in the treatment of the systemic sclerosis.

Keywords: systemic sclerosis, microquimerismo.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (escleroderma) es una enfermedad extremadamente compleja. Hasta la actualidad no existe ninguna hipótesis unificada que explique su patogenia. Sin embargo, al menos anormalidades fundamentales en tres tipos de células, están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad. Estos tipos son: fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmunológico, principalmente linfocitos T y B. Las alteraciones funcionales en estas células ocasionan la característica tríada de cambios patológicos en la enfermedad, importante fibrosis cutánea y visceral, obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas, así como anormalidades en la inmunidad humoral y celular. Estas últimas originan la producción de numerosos anticuerpos (algunos altamente específicos para la enfermedad), la infiltración crónica de células mononucleares en los tejidos afectados, y la alteración de la regulación de la producción de linfocinas y factores de crecimiento.¹⁻²

Entre los posibles agentes causales se habla de factores genéticos que contribuyen a su desarrollo, la observación de varios miembros de una familia afectados con la enfermedad; la alta frecuencia de trastornos autoinmunes y anticuerpos en familiares de pacientes con esclerosis sistémica; las diferencias en la prevalencia y las manifestaciones clínicas en grupos de diferentes etnias, y la elevada prevalencia de ciertos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en grupos étnicos diferentes y en pacientes con diferentes subtipos clínicos de la enfermedad o diferentes tipos de autoanticuerpos.³

Este artículo revisa algunos elementos, que según autores coinciden, en su posible relación dentro de la compleja patogenia de la enfermedad, donde se pueda trabajar en la búsqueda de efectivas terapias para esta enfermedad incurable.⁴⁻⁵

MÉTODOS

Con el objetivo de ampliar los conocimientos sobre el proceso inflamatorios que se produce en la ES, se realiza una revisión bibliográfica sobre el tema para entender aún más la etiopatogenia de la enfermedad, lo que nos aporta un mayor nivel de conocimientos y la vez nos permite encontrar nuevos esquemas de tratamiento par esta enfermedad.

DESARROLLO

Existe fuerte evidencia de que la producción de autoanticuerpos en la esclerosis sistémica está determinada principalmente por factores genéticos. A pesar de que la concordancia de la enfermedad en mellizos idénticos es sólo del 4,2 %, no diferente de lo que ocurre en mellizos no idénticos (5,9 %), la concordancia en la presencia de anticuerpos específicos es substancialmente mayor.¹ Estudios entre gemelos homocigóticos ha demostrado baja concordancia lo que indica que el componente hereditario es muy bajo, estas observaciones indican que los factores genéticos son importantes para la producción de anticuerpos, pero no son suficientes para el desarrollo de la enfermedad, y que el factor más importante es el ambiental o de origen adquirido.⁶⁻¹⁰

Numerosos agentes infecciosos, químicos y físicos se han implicado en la etiología de la enfermedad. La hipótesis de que los agentes infecciosos son los causales se ha estudiado extensamente. Algunos estudios han sugerido que la producción de auto anticuerpos se debe a un proceso de "mimetismo molecular". El concepto de mime-mismo molecular sugiere que los anticuerpos en contra de antígenos propios se producen porque estos antígenos contienen epítopes que tienen estructura similar a la de las proteínas virales o bacterianas, entre ellos el virus del herpes, los retrovirus y el citomegalovirus humano. La hipótesis retroviral está sustentada por la existencia de homologías entre ciertas proteínas retrovirales y la proteína topoisomerasa I, la cual es el antígeno reconocido por los anticuerpos anti-Scl-70 y también por el hecho de que la expresión inducida de proteínas retrovirales en los fibroblastos normales humanos resulta en la adquisición de un fenotipo similar al de la esclerosis sistémica con un incremento en la producción de proteínas de la matriz extracelular, además, se han detectado anticuerpos contra proteínas retrovirales en el suero de los pacientes.^{11,12}

Algunos estudios han mostrado que la exposición al polvo de sílice y a ciertos metales pesados está relacionada con la etiopatogenia de la enfermedad.³ Por otro lado, la exposición a disolventes orgánicos puede ser un importante factor ambiental que desencadene la enfermedad. De hecho, los individuos expuestos a cloruro de vinilo tienen un mayor riesgo de desarrollar engrosamiento de la piel, fenómeno de Raynaud, y úlceras digitales.^{13,14}

También exposiciones a otros agentes ambientales se han asociado con el desarrollo de la enfermedad, incluso ciertos plaguicidas, tintes del pelo, los llamados productos escleros de la industria cosmética, más recientes los implantes de silicona, y humos industriales o procedentes del petróleo.¹⁵

Una hipótesis relativamente nueva en la etiología de la esclerosis sistémica es la del microquimerismo. Esta hipótesis postula que durante el embarazo las células fetales o de origen materno atraviesan la placenta en un tránsito bidireccional. Estas células alogeneicas se injertan y permanecen en la circulación y los tejidos de la madre o del feto, debido a la compatibilidad inmunológica.

Estas células injertadas se pueden activar por un evento subsiguiente y pueden iniciar una reacción de “injerto contra huésped” que se manifiesta clínicamente como esclerosis sistémica. Las semejanzas en las manifestaciones clínicas, histopatológicas y serológicas entre la reacción “injerto contra huésped” y la esclerosis sistémica proveen fundamento a esta hipótesis. Estas semejanzas incluyen el compromiso cutáneo, esofágico y pulmonar, así como la producción de autoanticuerpos específicos.

La hipótesis fue postulada inicialmente como resultado de la demostración de células fetales en la circulación de mujeres normales mucho tiempo (décadas) después del parto. Posteriormente, se identificaron ADN y células fetales en los tejidos afectados en mujeres con esclerosis sistémica. De acuerdo con esta hipótesis, es posible explicar la gran frecuencia de la enfermedad en mujeres.

También se han encontrado células microquiméricas de origen materno en la circulación de sus descendientes, observación que permite explicar, de acuerdo con la hipótesis, la presentación de la enfermedad en hombres y en mujeres nulíparas. Aunque algunos estudios han encontrado que la frecuencia de microquimerismo es similar en mujeres con esclerosis sistémica y en mujeres sin la enfermedad, la cuantificación de estas células ha demostrado que su número es mucho más elevado en pacientes que en personas normales, lo cual indica que no es la mera presencia de estas células, sino su número, el factor importante en la patogenia de la enfermedad.

Un estudio más reciente ha confirmado la diferencia en el número de células microquiméricas en pacientes con esclerosis sistémica y personas normales. Este estudio, además, demostró que una estimulación inmunológica capaz de iniciar una reacción de linfocitos T específica para un antígeno causó, en los pacientes, diferente a los normales, una expansión muy potente de las células microquiméricas.^{16-20,}

A pesar de estos estudios, hasta la actualidad, el papel de las células microquiméricas en la patogenia de la enfermedad no se ha esclarecido completamente.

Alteraciones de la inmunidad humoral: La presencia de anticuerpos específicos es una de las características más comunes de la esclerosis sistémica y más del 90% de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares; algunos son altamente específicos para la enfermedad y otros se asocian con diferentes manifestaciones clínicas.²¹

Los anticuerpos anti-Scl-70 reaccionan con la ADN topoisomerasa I y se encuentran casi exclusivamente en el suero del 30 % a 40 % de los pacientes con la forma difusa de la enfermedad. Los anticuerpos anticentrómero están presentes en el 80 % al 90 % de los pacientes con la forma limitada de la esclerosis sistémica y sólo se encuentran en menos del 10% de los casos con la forma difusa.

Estos dos anticuerpos raramente se presentan juntos en el mismo paciente. Otros anticuerpos menos comunes incluyen los anticuerpos anti-ARN polimerasas I y III, encontrados en pacientes con enfermedad con progresión rápida y compromiso visceral grave; los anticuerpos antifibrilarina, se encuentran en la forma difusa, y los anti-PM-Scl en pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan una miopatía inflamatoria.

Aunque los autoanticuerpos son comunes en la esclerosis sistémica, no están implicados directamente en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, debido a su alta frecuencia y especificidad por ciertos subtipos clínicos, su presencia es de gran ayuda para establecer el diagnóstico y predecir el tipo de compromiso visceral, la gravedad y la progresión de la esclerosis sistémica.²²

La inflamación Tisular como evento primario en la patogenia: la posibilidad de que un proceso inflamatorio crónico y persistente sea el mecanismo inicial en la patogenia de la esclerosis sistémica fue sugerida por la presencia de infiltración linfocitaria en la piel afectada de pacientes con inicio reciente de la enfermedad.²³

Las células mononucleares presentes en los infiltrados son predominantemente linfocitos T CD4+ y expresan el antígeno DR de la clase II del CMH, que es un indicador de activación inmunológica.²⁴

La expansión subsiguiente de estas células en los tejidos afectados parece ser oligoclonal, lo que sugiere que el proceso inflamatorio es producido como respuesta a un antígeno, aunque hasta el momento no hay ninguna información acerca del antígeno responsable. La población de células inflamatorias que resultan de la expansión oligoclonal es activada, ya sea por contacto con el antígeno putativo o por mecanismos

autocrinos. Las células activadas producen citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios y profibrosis, los cuales inician y perpetúan el proceso de fibrosis y causan las lesiones endoteliales y vasculares. En efecto, se ha demostrado que clones de células T aislados de la piel afectada de pacientes con esclerosis sistémica producen citocinas capaces de estimular la producción de colágeno por fibroblastos en cultivo.²⁵

Las proporciones y el número absoluto de células T supresoras/inductoras (CD4+/CD45RA+) y células T supresoras (CD8+/CD11b+) están disminuidos, lo cual altera profundamente el equilibrio normal de las células inmunorreguladoras. Los linfocitos T de la sangre periférica manifiestan evidencias de activación previa incluyendo la expresión espontánea del receptor de interleucina 2 de alta afinidad (IL-2R) en sus membranas. Numerosas observaciones confirman el estado de activación inmunológica de estas células: 1) el suero de pacientes con esclerosis sistémica contiene, aproximadamente, tres veces más IL-2R soluble que el suero normal; 2) los pacientes con un curso grave y progresivo de la enfermedad tienen un número mayor de receptores que los pacientes con un curso más benigno; 3) las células mononucleares del lavado broncoalveolar de los pacientes con compromiso pulmonar se encuentran activadas; y 4) se han demostrado niveles elevados de IL-2 en el suero y su producción excesiva por células T en cultivo, en pacientes con esclerosis sistémica. Sin embargo, no está claro si las alteraciones en las proporciones de los subtipos de células T y de las citocinas son un efecto secundario de la actividad de la enfermedad o representan un evento fundamental en su patogenia.²⁵

Papel del TGF- β , y proteínas Smad: Hasta el momento, no se sabe si la producción exagerada de tejido conectivo por los fibroblastos con esclerosis sistémica representa una regulación anormal de un proceso fisiológico en respuesta al agente etiológico desconocido, o si el evento principal es una alteración de la regulación de la expresión de los genes de las proteínas relevantes de la matriz. Se ha postulado que las alteraciones de la regulación de la expresión de los genes de la matriz extracelular pueden ser inducidas por citocinas y factores de crecimiento liberados por las células inflamatorias presentes en el tejido. En la esclerosis sistémica se han encontrado numerosas alteraciones en la expresión de las citocinas y los factores de crecimiento, que producen serios efectos en la síntesis de colágeno por los fibroblastos, en las funciones de células endoteliales y en las respuestas de las células T.²⁶

Algunos estudios han examinado los efectos de varios productos de células inflamatorias, inclusive el TGF- β , el factor de crecimiento del tejido conectivo, el factor de

crecimiento producido por las plaquetas (PDGF), las interleucinas 1, 2 y 4, los interferones y el factor de necrosis tumoral, en varios aspectos de la biología del fibroblasto.²⁶

Pequeñas cantidades de TGF- β sensibilizan los fibroblastos y los mantienen en un estado de activación permanente por medio de un mecanismo autocrino que causa mayor producción de TGF- β .

Los fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica expresan altos niveles de receptores para TGF- β en su superficie, lo cual puede ser responsable del incremento de la señal inducida por TGF- β y del aumento de la producción de colágeno. El TGF- β también reduce la producción de metaloproteinasas que degradan el colágeno y estimula la producción de inhibidores de proteasas, como el inhibidor de metaloproteinasas 1 (TIMP-1), lo cual previene la degradación de la matriz extracelular.²⁷

Luego, una serie de reacciones en cadena ocurre a través de las proteínas de la familia Smad. La Smad 2 ó la Smad 3 son fosforiladas por el complejo de los dos receptores del TGF- β . Una vez fosforiladas, la Smad 2 ó la Smad 3 forman un complejo con la proteína citoplasmática Smad 4, la cual permite la translocación del complejo Smad al interior del núcleo.

La Smad 7 es una proteína inhibitoria que puede prevenir la fosforilación de Smad 2 ó Smad 3. Parece que el IFN γ y el TNF- α , dos potentes citocinas inhibitorias de la síntesis de colágeno, estimulan el incremento de la expresión de Smad 7, lo que ocasiona una reducción de la expresión del gen de colágeno inducido por el TGF- β .²⁸

Después de su traslocación nuclear, los complejos estimuladores de las proteínas Smad se unen con secuencias específicas de los promotores de numerosos genes y activan su expresión. Recientemente, se ha revisado la relación potencial de las proteínas Smad con la patogenia de la esclerosis sistémica. Un reciente estudio demostró niveles reducidos de Smad 7 en los pacientes con esclerosis sistémica.^{27,28}

Fibrosis Tisular y Vascular: las manifestaciones clínicas más prominentes de la esclerosis sistémica se deben a la acumulación exagerada de colágeno y otros componentes del tejido conectivo en los órganos afectados, debida a la producción excesiva de colágeno por los fibroblastos.

Cualquiera que sea el suceso etiológico, son cruciales las alteraciones consecuentes en el fenotipo biosintético de los fibroblastos en la patogenia de la enfermedad. En efecto, la activación persistente de los genes que codifican varios tipos de colágeno en los fibroblastos afectados que diferencia la cicatrización normal de la fibrosis progresiva, es la característica primordial de la esclerosis sistémica.²⁸

CONCLUSIONES

Mecanismos etiopatogénicos basados en anormalidades moleculares, pueden ser correctas en la Esclerosis Sistémica. Su espectro clínico heterogéneo responde a una etiopatogenia distinta en cada individuo, así como a eventos complejos que pueden ocurrir en fases iniciales de la enfermedad y no a una patogenia única.

Hipótesis en cuanto a factores genéticos, hereditarios, ambientales, de origen infeccioso, forman parte de los elementos detonadores del disturbio inmunológico y las reacciones individuales en el huésped susceptible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chakravarty E. Pre-disease pregnancy complications and systemic sclerosis: pathogenic or pre-clinical? 2012;14(1):102.
2. Milanetti F, Bucha J, Testori A, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. 2011;6(1):16-28.
3. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. 2011;40(2):84-91.
4. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Settas L, Kitas GD. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension: unique characteristics and future treatment targets. 2012;18(11):1457-64
5. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1985-93.
6. Alarcón Segovia D. Tratado hispanoamericano de Reumatología, volumen 2. Bogotá: Ed. Nomos S.A; 2006. p. 887-909.
7. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. 2012;106(5):730-9
8. García de la Peña Lefebvre P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. *Reumatología Clínica.* 2008;4 Suppl 1:S45-9.
9. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène JP, Foïs E, Poiraudreau S. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap In System Sclerosis scale (MHSS). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1651-5.
10. Arnaud L, Huart A, Plaisier E, Francois H, Mougenot B, Tiev K, et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the "normotensive scleroderma renal crisis" *Clin Nephrol.* 2007;68(3):165-70.
11. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P, et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1985-93.
12. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Galiè N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(1):78-84.
13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):1026-34.
14. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4):613-6.
15. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Current opinion in rheumatology.* 2009;21(6):636-41.
16. Fertig N, Domsic R, Rodríguez-Reyna T, Kuwuana M, Lucas M, Medsger T, Karol JR, Li-Bostwick F. Anti-U11/U12 RNP Antibodies in Systemic Sclerosis: A New Serologic Marker Associated With Pulmonary Fibrosis. 2009;61(7):958-65.
17. Leal Mursulí A, Rodríguez López E, Ramos Díaz N, Izquierdo Lara T, Adefna Pérez I. Esclerodermia como causa de sangramiento digestivo alto: A propósito de un caso. *Rev Cubana cir [revista en Internet].* 2000 Abr [citado 25 abril 2014];39(1):82-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7493200000100012&lng=es.
18. Barriga Oropeza J, Murillo Sanchez C, Agreda Guerrero J. Esclerodermia o esclerosis sistémica. A propósito de un caso. *Rev. bol. ped. [revista en Internet].* 2003 [citado 3 abril 2014];42(2):97-9. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S102406752003000200004&script=sci_abstract
19. Musteliev JV, Cabrera Rego JO, García Fernández R, López Mantecón AM. Miocardiopatía restrictiva y comunicación interauricular en un paciente con esclerodermia. *Rev cubana med [revista en Internet].* 2010 Sep [citado 6 mayo 2014];49(3):275-81. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300007&lng=es

20. Romero-González A, Gil-Agramonte M, Ortiz-Labrada A, Tamayo-Rodríguez M, Álvarez Vladimir F, Suárez-Castillo JC, et al. Síndrome de Evans Fisher asociado con esclerodermia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]*. 2014 Mar [citado 6 mayo 2014];30(1):81-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100011&lng=es
21. Leal Mursulí A, Rodríguez López E, Ramos Díaz N, Izquierdo Lara FT, Adefna Pérez RI. Esclerodermia como causa de sangramiento digestivo alto: A propósito de un caso. *Rev Cubana cir [revista en Internet]*. 2000 Abr [citado 6 mayo de 2014];39(1):82-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932000000100012&lng=es
22. Kashif M, Qureshi A, Adil SN, Khurshid M. Successful use of Rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(1):64-5.
23. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, Santoriello C. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology*. 2011;50(2):317-23.
24. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(6):697-702.
25. Leitão de MN, Azevedo Edda MT, Bernardini EF, Salles F, Heinzmann F, Marconde T, Mello, Rios Gomes BE. CysLT1 receptor inhibition in patients with Raynaud's phenomenon: capillaroscopic evidence of the role of leukotriene. *Rev. Bras. Reumatol*. 2012;52(1):30-2.
26. Martins TC, Fernandes Adan RF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev. Bras. Reumatol*. 2012;52(3):423-30.
27. Correia Leite C; Costa Maia A. Symptoms of disease and psychological adaptation in Brazilian scleroderma patients. *Rev. Bras. Reumatol*. 2013;53(5):405-11.
28. Gerent Petry D, Len CA, Esteves MO, Ramos Ascensão MT. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):727-32.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 12 de mayo de 2014

Aprobado 17 de julio de 2014

Autor para la correspondencia: Dr. Eduardo Avilés del Campo. E-Mail: campo@hcqho.sld.cu

Servicio Provincial de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landin, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba.