

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**CALCINOSIS, FENOMENO DE RAYNAUD,
ESCLERODACTILIA Y TELANGIECTASIAS
EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA**

Análisis estadístico de contingencias *

GREGORIO MINTZ †

El síndrome de calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias (CRET) se ha considerado como una variante benigna de la esclerosis sistémica, sin que en la literatura haya evidencia suficiente para esta aseveración.

En el presente trabajo se analiza la experiencia lograda con 72 pacientes con esclerosis sistémica que fueron agrupados por la presencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, telangiectasias y sus combinaciones.

En los grupos resultantes se comparó la edad de inicio y duración de la enfermedad, el ataque a diversos órganos y sistemas, la progresividad de la enfermedad y la mortalidad.

Los resultados fueron similares en todos los grupos estudiados y no se encontraron diferencias significativas que permitan asegurar la existencia del síndrome de CRET como entidad clínica separada de la esclerodermia.

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 31 de octubre de 1973.

† Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se concluye que la esclerodactilia es el endurecimiento de la piel de los dedos, secundaria al fenómeno de Raynaud crónico, sin manifestaciones sistémicas y que es diferente de la esclerosis sistémica progresiva. El fenómeno de Raynaud es habitual en la esclerodactilia y muy frecuente en la esclerosis sistémica, y tanto la calcinosis como las telangiectasias son frecuentes en pacientes con fenómeno de Raynaud crónico. Por lo tanto, la coexistencia de todas estas manifestaciones clínicas es factible en ambas enfermedades y no modifica su comportamiento clínico ni su pronóstico.

La esclerodermia o esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad descrita hace siglos; su etiología es aún desconocida; la evolución y pronóstico son muy variables, y hasta la fecha no hay tratamiento efectivo. Se la reconoce como una de las enfermedades del tejido conjuntivo, y está caracterizada por proliferación y degeneración de las fibras colágenas, inflamación, fibrosis y cambios vasculares en la piel y diversos órganos.

La esclerodermia (que significa endurecimiento de la piel) tiene una amplia gama de manifestaciones que va desde la localización a una área relativamente pequeña, hasta una distribución generalizada y masiva, afectando incluso a otros órganos. El curso clínico en estos casos varía también desde uno muy benigno y crónico, hasta otro rápidamente progresivo y mortal.

Al considerar un espectro tan amplio de enfermedad y siguiendo la inveterada costumbre clínica de tendencia descriptiva, se han propuesto clasificaciones de la enfermedad según su localización (generalizada, sistémica, *l i n e a r*, distal, y otras). También se ha propuesto y aceptado la existencia de síndromes dentro de la misma enfermedad, como la asociación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, es-

clerodermia y telangiectasias (CRET),¹ el síndrome de Thieberge-Weissenbach,² y los síndromes mixtos en los que se asocia a otras enfermedades del tejido conjuntivo, con neoplasias y con neumoconiosis.

El propósito de este trabajo es comunicar la experiencia del Servicio de Reumatología del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, con la esclerosis sistémica progresiva, describir cinco casos del llamado síndrome CRET, y analizar la existencia de dicho síndrome como entidad diferente de la esclerosis sistémica.

Material y métodos

En el decenio comprendido entre marzo de 1963 y marzo de 1973 se comprobó el diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva en 72 pacientes. El criterio para establecer tal diagnóstico fue la existencia de un cuadro clínico característico y la presencia, en la biopsia de piel, de hiperplasia y homogeneización de las fibras colágenas, edema e infiltrado mononuclear perivascular en las fases tempranas, fragmentación del tejido elástico y alteraciones vasculares que van desde proliferación mínima de la íntima y hialiniza-

ción, hasta cambios severos de panarteritis con infiltrados celulares masivos y necrosis fibrinoide, y en las fases más avanzadas, fibrosis y esclerosis, no sólo en la dermis sino también en el tejido subcutáneo. De los 72 pacientes que llenaron estos criterios diagnósticos, 34 están vivos y continúan asistiendo al servicio, 20 han abandonado la consulta y 18 han fallecido.

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de todos estos pacientes y los protocolos de autopsia de los casos que habían fallecido. Los datos obtenidos de este análisis se codificaron y fueron sometidos a análisis mediante computación electrónica. Así, se agrupó a los pacientes según la presencia de calcinosis (C), fenómeno de Raynaud (R) y telangiectasias (T), además de la esclerodermia (E) y las combinaciones de estos síntomas. Cada uno de los grupos resultantes se analizó en cuanto a sexo, edad, manifestaciones viscerales, pronóstico y fallecimiento. Posteriormente se correlacionaron entre sí para estudiar la validez de la subclasificación propuesta para el síndrome de CRET. Para esto se utilizó el método de χ^2 , el cual permite comparar una parte de la muestra con el todo y calcular la significación estadística de la diferencia.

Resultados

Los 72 pacientes tenían esclerodermia, la cual, en 50 casos se encontró asociada a fenómeno de Raynaud, en 23 a calcinosis y en 10 a telangiectasias cutáneas y/o en mucosa bucal. Al agruparlos por las diversas combinaciones que mostraban se encontró que 30 pacientes tenían R y E; 14 tenían sólo E; 4 tenían R, E y T; 11

Cuadro 1 Edad de inicio de la enfermedad y tiempo de evolución

Entidad	Edad (años)	Evolución (años)
R, E	31	6.38
E	33	3.39
R, E, T	38	9.25
C, R, E	29	9.45
C, R, E, T	28.6	17.00*
C, E	39	7.30
E, T	38	4.00

* $p < 0.01$

tenían C, R y E; 5 tenían C, R, E y T; 7 tenían C y E y sólo un caso tenía la combinación E y T.

Las edades de inicio de la enfermedad fueron similares y no se demostró diferencia significativa en ningún grupo. Sin embargo, el tiempo de evolución de la enfermedad varió desde 3.39 años para el grupo E, hasta 17 años para el grupo CRET. Esta diferencia es muy significativa ($p < 0.01$) y está condicionada por uno de los 5 pacientes de este último grupo, que tiene 42 años de evolución desde su primer síntoma (cuadro 1).

Caso No. 1: Es una paciente femenina que inició fenómeno de Raynaud intermitente a los 12 años de edad. A los 35 años notó endurecimiento de la piel distal de los dedos de las manos y se percató de la presencia de telangiectasias cutáneas y, a los 40 años, de nódulos subcutáneos en antebrazos, manos y glúteos. En la actualidad, a los 54 años de edad, sus síntomas han permanecido prácticamente estacionarios y no hay manifestaciones clínicas o de laboratorio de afección a otros órganos, aunque la paciente es hipertensa sin nefropatía.

COMENTARIO. Este caso tiene la evolución más prolongada de nuestro grupo de pacientes y consideramos que en realidad debería ser considerada como esclerodactilia y no como esclerosis sistémica.

Sexo: De los 72 pacientes, sólo 12 eran del sexo masculino, 6 en el grupo RE y 6 en el grupo E.

La fiebre no es un síntoma frecuente en la esclerosis sistémica; son raros los pacientes en quienes se puede documentar su existencia sin evidencia de infección. Del grupo total estudiado, sólo 8.3 por ciento tuvieron fiebre o febrícula en alguna época de la evolución de su enfermedad. El análisis por grupos no muestra diferencias significativas (cuadro 2).

Manifestaciones articulares: Las artralgias son frecuentes en esta enfermedad; se presentaron en 65.2 por ciento del total de los pacientes y el análisis por grupos no demostró diferencia significativa. El 33.3 por ciento de los pacientes tuvo artritis y tampoco se encontró diferencia

Cuadro 2 Características encontradas en 72 pacientes con esclerosis sistémica progresiva

	Grupo						Total
	RE	E	RET	CRE	CRET	CE	
No. de casos	30	14	4	11	5	7	72
Fiebre	3	2	1	1	0	0	7
Artralgias	22	9	3	7	3	3	47
Artritis	10	4	3	5	1	1	24
Infecciones pulmonares	12	5	1	3	2	4	27
Pulmón de esclerodermia	6*	6	2	3	3	3	23
Hipertensión arterial	10	1	2	0	1*	2	16
Síntomas musculares	20	8	1	7	2	4	42
Esófago anormal	25	6**	3	8	4	4	50
Enfermedad renal	10	4	1	4	3	1	23
Curso progresivo	12	7	1	6	2	4	33
Defunciones	24	9	3	10	3*	4	53
Síndrome de Sjögren	8	1	1	4	1	0	15

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

significativa en su incidencia en los diversos grupos (cuadro 2).

Las infecciones broncopulmonares de repetición se presentaron en 37.5 por ciento del total de pacientes estudiados, sin encontrar diferencias en los diversos grupos (cuadro 2).

La esclerosis sistémica afectó pulmones en 31.9 por ciento de los pacientes. En el grupo RE se encontró una incidencia menor, significativa al nivel de $p < 0.05$ (cuadro 2).

Caso No. 2: Femenina que inicia fenómeno de Raynaud a los 32 años y, posteriormente, esclerodermia de manos, antebrazos, cuello y cara. A los 40 años aparecen telangiectasias en cara y cuello, y calcinosis en glúteos, muslos, piernas, brazos y pared abdominal. Presentaba albuminuria persistente, y el esófago se encontró aperistáltico. Radiológicamente había fibrosis pulmonar y en las pruebas funcionales respiratorias se demostró bloqueo alvéolo-capilar. Se instaló una *cor pulmonale* progresiva que llevó a la muerte a la paciente. La autopsia mostró datos de esclerosis sistémica en pulmón, riñón, esófago, hígado y piel.

COMENTARIO. Esta paciente tenía todos los componentes del síndrome CRET y su evolución no difiere de la esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar. La causa de la muerte fue el *cor pulmonale* crónico.

La hipertensión arterial con crecimiento de ventrículo izquierdo se encontró en 16 pacientes, o sea 22.2 por ciento del total. Fue poco frecuente en el grupo E y ausente en el grupo CRE ($p < 0.05$); aunque en presencia de una cifra de 0, la interpretación matemática debe hacerse con cuidado y no necesariamente es cierta (cuadro 2).

El 58.3 por ciento de los pacientes tuvieron dolor, atrofia o biopsia anormal de músculo estriado. Aunque el grupo RET se acerca al nivel de $p = 0.05$, nin-

gún grupo es significativamente diferente del total (cuadro 2).

En todos los pacientes se estudió la motilidad esofágica radiológicamente y en la gran mayoría se hizo también el registro manométrico de las presiones intraluminales. En 69.4 por ciento de los casos se encontraron anomalías que iban de la disminución de la presión de las contracciones hasta la aperistalsis. El grupo E tuvo la incidencia más baja de anomalías esofágicas, significativa al nivel de $p < 0.01$. En contraste con el grupo RE, que tuvo una incidencia mayor que el total, que casi llega a $p = 0.05$. Los grupos RET, CRE y CRET tienen extraordinaria correlación de similitud con la cifra total (cuadro 2).

En 31.9 por ciento de los casos se demostraron anomalías renales, evaluadas por análisis de orina, determinación de elementos nitrogenados en sangre, depuración de creatinina y biopsia en algunos pacientes. No hay diferencia significativa entre los diferentes grupos y el total (cuadro 2).

Caso No. 3: Femenina. A los 23 años presenta fenómeno de Raynaud; a los 25 esclerodactilia y a los 27 telangiectasias en cara y calcinosis en manos y pies. A los 29 años desarrolla artralgias y mialgias. A los 31 años se encuentra anemia normocítica y proteinuria persistente. La biopsia renal demostró glomerulitis inespecífica. Falleció por sangrado post-biopsia y la autopsia mostró, además de la glomerulitis, hialinización de arteriolas hepáticas.

COMENTARIO. Esta paciente tenía los cuatro componentes del síndrome CRET y nefropatía incipiente de la esclerosis sistémica. Desafortunadamente, falleció por una complicación de la biopsia renal, pero se puede suponer que en presencia de nefropatía su pronóstico sería malo a corto plazo.

La enfermedad se consideró progresiva en 33 pacientes (45.8 por ciento) y estacionaria en 39 de ellos (54.2 por ciento); sin diferencias significativas entre los grupos y el total (cuadro 2).

Sobrevida. Como ya se había mencionado, del total de 72 pacientes han fallecido 18 y 20 han abandonado la consulta. Para efectos de este cálculo, se computaron juntos los pacientes vivos con los que se han perdido, en comparación con los fallecimientos conocidos. El único grupo que tiene más fallecimientos que sobrevivientes es el CRET y la diferencia es significativa con $p < 0.05$ (cuadro 2).

Caso No. 4: Se trató de una paciente del sexo femenino que inició su padecimiento con fenómeno de Raynaud a los 34 años, y durante los diez años siguientes desarrolló esclerodermia de manos, antebrazos, cara y tórax, e hiperpigmentación generalizada. A los 49 años se percató de la aparición de telangiectasias en cara, labios, brazos y tórax. A los 53 años apareció calcinosis y falleció a los 55 años con insuficiencia respiratoria con fibrosis pulmonar y bloqueo alvéolo-capilar.

COMENTARIO. En esta paciente encontramos fenómeno de Raynaud, calcinosis y telangiectasias, en presencia de esclerosis sistémica, no esclerodactilia, y falleció por el padecimiento sistémico a los 21 años de su iniciación.

La asociación del síndrome de Sjögren a las enfermedades del tejido conectivo es bien conocida y la esclerosis sistémica no es una excepción ya que 28.3 por ciento de los pacientes tenían el componente *sicca* (cuadro 2). Aunque no hay diferencia significativa entre los diversos grupos y el total, es interesante hacer notar que los pacientes sin fenómeno de Raynaud, los grupos E y CE, son los de menor incidencia de síndrome de Sjögren.

Caso No. 5: Paciente femenina que a los 40 años presentó un cuadro de artritis, atrofia muscular y pérdida de fuerza, además de febrícula, caída del cabello y baja de peso. Los niveles de transaminasas, deshidrogenasa láctica y creatina fosfoquinasa se encontraron elevados y la biopsia de músculo demostró polimiositis. La motilidad esofágica era anormal. Fue tratada con esteroides y rehabilitación. Un año después había recuperado el 70 por ciento de la fuerza muscular; apareció fenómeno de Raynaud y telangiectasias en cara. La búsqueda de anticuerpos antinucleares fue positiva (patrón moteado). La biopsia cutánea de pierna era característica de esclerodermia, y un año más tarde aparecieron múltiples zonas de calcinosis subcutánea en manos.

COMENTARIO. Esta paciente ejemplifica la coexistencia de manifestaciones típicas de polimiositis, con anticuerpos antinucleares positivos, esclerodermia y síndrome de CRET.

Se hizo el mismo tipo de cálculo para todos los parámetros analizados, dividiendo a los pacientes ya no en combinaciones, sino en grupos de síntomas aislados, los que tenían E, R, T y C. Sólo se encontraron diferencias en lo que respecta a las alteraciones de la motilidad esofágica, apreciando una incidencia significativamente mayor de anomalías esofágicas cuando había fenómeno de Raynaud y una incidencia significativamente menor cuando sólo existía esclerodermia (cuadro 3).

También se intentó calcular la correlación de las diferencias o similitudes entre un grupo y el resto de los pacientes. Las posibilidades que este análisis permitiría

Cuadro 3 Frecuencia de alteración esofágica en las diferentes entidades

	C	R	E	T
Sí/No	16/7	40/10*	6/8*	7/3
χ^2	0.067	7.041	7.449	0.108

* $p < 0.01$

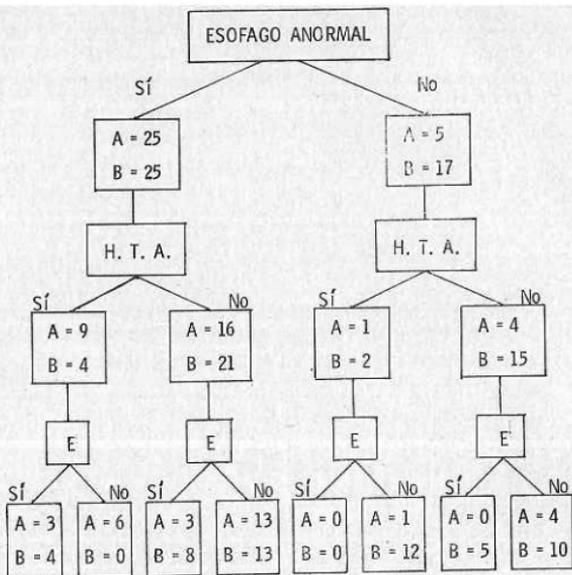
son de 49 152 casillas de correlación. En vista de lo numéricamente disímulo de los diferentes grupos y de que los resultados iniciales mostraron que no habría diferencias significativas, no se continuó este tipo de análisis (figura 1).

Discusión

En 1964, Winterbauer¹ actualizó la asociación sintomática, previamente descrita por Thieberge y Weissenbach,² de calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias. Este autor hizo especial hincapié en las telangiectasias y el diagnóstico diferencial de este síndrome con el de Rendu-Osler-Weber, o telangiectasias hemorrágicas hereditarias, y describió siete casos, de los cuales tres tenían manifestaciones gastrointestinales de esclerosis sistémica y uno no tenía calcinosis.

De hecho, la existencia de telangiectasias en pacientes con esclerodermia ya había sido descrita previamente por Ormsby en 1912 y analizada por Verel en 1956,³ quien las diferencia de las telangiectasias simples, las telangiectasias en forma de araña y de las telangiectasias múltiples hereditarias. Este autor concluye que en los pacientes con fenómeno de Raynaud de más de 10 años de evolución, prácticamente en el 100 por ciento se pueden encontrar telangiectasias que son diferenciables de los otros tipos de lesión capilar cutánea por su falta de respuesta contráctil al estímulo punzante.

Las telangiectasias se han descrito también como parte del cuadro clínico de la esclerosis sistémica, y su frecuencia alcanza 13.8 por ciento en la serie de Tuffanelli y Winkelman,⁴ quienes las encontraron en 101 de 727 pacientes. En el



1 RE/E + RET + CRE + CRET + CE A/B

material revisado por nosotros se encontró una proporción idéntica, 10 de 72, que da el mismo 13.8 por ciento de incidencia de telangiectasias en pacientes con esclerosis sistémica.

Estas lesiones se presentan en la cara, los labios y mucosa bucal, dorso y palma de manos y, con menos frecuencia, en cuello, tórax, antebrazos y piernas. Habitualmente son menores de 0.5 cm. de diámetro y son de color rojo brillante, pero con el frío cambian a color azul violáceo.

Por lo general, las telangiectasias de la esclerosis sistémica no sangran, en comparación con las del síndrome de Rendu-Osler-Weber, y tampoco hay mayor incidencia en los familiares. Sin embargo, hay excepciones y se han encontrado 10 casos^{1, 5, 6} en los que han sido causa de sangrado en aparato gastrointestinal y de epistaxis.

Al hablar de calcinosis en la esclerosis sistémica es necesario hacer diferenciación con la calcinosis metastásica. Las calcificaciones metastásicas rara vez afectan piel y tejido subcutáneo y fundamentalmente se localizan en riñones, cartílago articular, pulmones y estómago. Se les encuentra, con valores elevados de calcio y/o fósforo en sangre, en hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, enfermedad renal, neoplasia y otros. En contraste, la calcinosis de la esclerodermia ocurre habitualmente sólo en piel y tejido subcutáneo, en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo.

La presencia de calcinosis en la esclerodermia es conocida desde hace mucho tiempo y el primer grupo de pacientes con la alteración fue colectado y descrito por Thieberge y Weissenbach en 1911.² Desde entonces se le ha reconocido como

una de las manifestaciones de la esclerosis sistémica, de la esclerodactilia y del fenómeno de Raynaud crónico. Su incidencia según diversas comunicaciones⁷⁻¹⁰ varía de 8.7 a 36 por ciento; en esta serie, 23 de 72 pacientes (31.9 por ciento) tuvieron calcificaciones anormales.

Por medios clínicos, sólo en una minoría de los pacientes se detectó la presencia de estas calcificaciones subcutáneas; algunas se fistulizaron y drenaron el material cálcico subcutáneo por semanas o meses. En la mayoría de los casos, sólo con estudios radiológicos de múltiples regiones de tejidos blandos se pueden detectar estas calcificaciones, que ocurren con mayor frecuencia en manos, codos, muslos, brazos y hombros. De acuerdo con informes previos, los pacientes con calcinosis de esta serie tienen una evolución de 11.2 años, comparada con 5.75 años de aquellos sin calcinosis; por esto algunos autores la consideran una secuela tardía del padecimiento de fondo.

El fenómeno de Raynaud, completo o incompleto, se encontró en 50 de nuestros 72 pacientes (69.4 por ciento), ya sea como síntoma inicial o de aparición en etapas más tardías de la enfermedad. En algunos pacientes la aparición del fenómeno vasoespástico precedió por años a la instalación de otros síntomas de la enfermedad. Su frecuencia varía de 81 a 94 por ciento en diversas series;^{4, 9-11} pero es difícil comparar estas cifras, ya que en la mayoría de las comunicaciones se hacen subclasificaciones de la esclerodermia, que no necesariamente son válidas y que han aumentado la confusión.

El término acroesclerosis fue propuesto inicialmente por Hutchinson,¹² después por Sellei¹³ y más recientemente por O'Leary y Waisman.¹⁴ Estos últimos apoyan

la subclasificación de esclerodermia acroesclerótica, diferenciándola de la esclerosis sistémica progresiva, basados en la mayor incidencia de fenómeno de Raynaud, esclerosis cutánea que se inicia distalmente en manos, y que más adelante puede generalizarse a antebrazos, brazos, cuello, cara y tórax, además de la existencia de pigmentación cutánea, telangiectasias, ulceraciones y calcinosis. Es frecuente la enfermedad gastrointestinal y de otros órganos, y el curso clínico en la mayoría de estos pacientes es muy crónico.

En contraste, la esclerodermia difusa inicia el endurecimiento de piel en tórax y cara, y de ahí se generaliza a las regiones distales; las manifestaciones sistémicas son muy frecuentes y su curso es rápidamente progresivo llevando a la muerte en uno o dos años.

Estos mismos autores consideran a la esclerodactilia como parte del grupo de esclerodermia acroesclerótica.

Farmer y col.,¹⁵ en un excelente estudio a largo plazo de 71 pacientes con fenómeno de Raynaud, encuentran que sólo tres pacientes desarrollaron esclerosis sistémica y el resto permaneció con los síntomas de fenómeno de Raynaud en manos, y cambios secundarios, mínimos, de esclerodactilia. Estos pacientes no tuvieron manifestaciones sistémicas e incluso en 6 pacientes que fallecieron por otras causas, no se encontró esclerosis sistémica en ningún órgano. Encontraron también que la esclerodactilia se desarrolla tardíamente y que sólo en 4 por ciento de los pacientes la esclerodactilia evolucionó a enfermedad sistémica.

Por lo anterior, se considera que deben usarse criterios muy estrictos, y diferenciar el fenómeno de Raynaud con esclerodactilia de la esclerosis sistémica en

cualquiera de sus formas, ya que son padecimientos diferentes.

La presencia de calcinosis, Raynaud y telangiectasias en pacientes con esclerosis sistémica no cambia el pronóstico de la enfermedad de base, ni tampoco la convierte en una "variante benigna", como proponen Winterbauer,¹ Carr y col.,¹⁶ y Schimke y col.¹⁷ Los datos obtenidos de esta serie de pacientes demuestran que la presencia de uno o varios de los componentes del llamado síndrome de CRET no modifica el comportamiento de la enfermedad en cuanto a su ataque sistémico, al pronóstico ni a la sobrevida. Esto se hace más evidente a nivel de enfermedad renal y pulmonar.

En los casos de CRET descritos en la literatura se encuentran dos con evidencia indudable de esclerosis sistémica en vísceras;^{16, 17} ambos tenían enfermedad pulmonar y uno de ellos falleció por *cor pulmonale*. En ninguno de los pacientes se describe alteración renal, aunque algunas de estas comunicaciones son incompletas. En la presente serie, 2 pacientes tuvieron enfermedad renal, y 2 pacientes enfermedad pulmonar, en todos ellos con evolución característica de la esclerosis sistémica progresiva.

Por otra parte, el caso No. 1 tiene 42 años de evolución con fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, telangiectasias y calcinosis, y ha mostrado evolución y sobrevida benignas porque no tiene esclerosis sistémica.

Por último, queda por comentar la asociación de cirrosis biliar primaria y síndrome de CRET, descrita por Reynolds y col.⁶ y por Murray-Lyon y col.¹⁸ Ya con anterioridad a ellos, D'Angelo y col.¹⁹ habían encontrado 5 pacientes con cirrosis en 57 autopsias de esclerosis sistémica.

Bartholomew y col.²⁰ describen 8 de 727 pacientes, y hay múltiples comunicaciones de casos aislados de diversas enfermedades hepáticas asociadas a la esclerosis sistémica, al síndrome de Sjögren y otras enfermedades del tejido conjuntivo. Parecería que las enfermedades hepáticas coinciden tanto con la esclerosis sistémica como con la esclerodactilia. Aunque con los datos actuales es difícil especular si esta coexistencia es simplemente coincidental, o bien hay factores etiológicos o patogénicos comunes; obviamente este es un terreno abierto a la investigación.

En resumen, después de analizar nuestra casuística y compararla con la literatura existente, se concluye que:

1. La calcinosis cutánea y subcutánea se presentan tanto en el fenómeno de Raynaud crónico como en la esclerosis sistémica con fenómeno vasoespástico y representa una secuela tardía.

2. El fenómeno de Raynaud es de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la esclerosis sistémica y es habitual en la esclerodactilia.

3. La esclerodactilia es consecuencia del fenómeno de Raynaud crónico "idiopático" y debe distinguirse de la esclerosis sistémica porque sólo afecta a las porciones distales de las manos, no hay ataque visceral y su pronóstico es benigno.

4. Las telangiectasias son una manifestación muy frecuente en el fenómeno de Raynaud de más de diez años de evolución y también se les encuentra en 14 por ciento de los pacientes con esclerosis sistémica con fenómenos vasoespásticos.

5. La presencia, en determinado paciente, de C, R, y T asociados a esclerodactilia o a esclerosis sistémica no modifica el pronóstico ni la evolución de la enfermedad de base.

Por todo lo anterior, el llamado síndrome de CRET no es una entidad clínica diferenciable de la esclerodactilia ni de la esclerosis sistémica progresiva.

El autor agradece la colaboración del doctor Antonio Fraga del Servicio de Reumatología del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., y del físico matemático Julio César Margáin y del doctor Francisco Gómez-Mont Avalos, de la División de Biomatemáticas del Departamento de Investigación Científica del I.M.S.S., por su valiosa colaboración en la elaboración del presente trabajo.

El doctor Gregorio Mintz se graduó en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en 1956. Efectuó su internado rotatorio y residencia en medicina interna y hematología en el Hospital Michael Reese de Chicago, de 1956 a 1960, y su adiestramiento en reumatología en el Instituto Nacional de Cardiología, de 1960 a 1962. Es jefe del Servicio de Reumatología del Hospital General del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social y profesor titular de postgrado de reumatología en la Facultad de Medicina y de numerosos cursos breves. Ha publicado numerosos trabajos relativos a su especialidad en la literatura nacional y extranjera. La Academia Nacional de Medicina lo recibió como socio numerario de su Departamento de Medicina, el 31 de octubre de 1973.

REFERENCIAS

1. Winterbauer, R.H.: *Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 114:361, 1964.
2. Thieberge, G. y Weissenbach, A.J.: *Concretions calcáires souscutanées et sclérodémie*. Ann. Dermat. Syph. 2:129, 1911.
3. Ormsby, O.S.: *J. Cutan. Dis.* 30:109, 1912. Citado por Verel, D.: *Telangiectasia in Raynaud's disease*. Lancet 2:914, 1956.
4. Tuffanelli, D.L.L. y Winkelmann, R.K.: *Systemic scleroderma*. Arch. Derm. 84:359, 1961.
5. Frayha, R.A.; Scarola, J.A. y Shulman, L.E.: *Calcinosis in scleroderma: A reevaluation of the CRST syndrome*. Presentado en la Re-

unión Anual de la American Rheumatism Association, Los Angeles, 1973.

6. Reynolds, T.B.; Demson, E.K.; Frankl, H.D.; Lieberman, F.L. y Peters, R.L.: *Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia*. Amer. J. Med. 50:302, 1971.
7. Atkinson, F.R.B. y Parkes, F.: *Cutaneous and subcutaneous calcinosis*. Brit. J. Dermat. 50: 267, 1958.
8. Muller, S.A.; Brunsting, L. A. y Winkelmann, R.K.: *Calcinosis cutis: its relationship to scleroderma*. Arch. Dermat. 80:15, 1959.
9. Leinwand, I.; Duryee, A.W. y Richter, M.N.: *Sclerodermia (based on a study of over 150 cases)*. Ann. Intern. Med. 41:1003, 1954.
10. Farmer, R.G.; Gifford, R.W. y Hines, E.A.: *Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma*. Circulation 21:1088, 1960.
11. Rodnan, G.P.: *The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma)*. Bull. Rheum. Dis. 13:301, 1963.
12. Hutchinson, J.: *Cases demonstrated at the clinical museum: Acro-sclero-derma following Raynaud's phenomenon*. Clin. J. 7:238, 1896.
13. Sellei, J.: *Die Akrosklerosis (Sklerodaktilie) an deren Symptomen komplex nebst Neuren untersuchungen bei Sklerodermie*. Arch. Dermat. Syph. 163:343, 1931.
14. O'Leary, P.A. y Waisman, M.: *Acrosclerosis*. Arch. Dermat. Syph. 47:382, 1943.
15. Farmer, R.G.; Gifford, R.W. y Hines, E.A.: *Raynaud's disease with sclerodactyly*. Circulation 23:13, 1961.
16. Carr, R.D.; Heisel, E.B. y Stevenson, T.D.: *CRST syndrome*. Arch. Derm. 92:519, 1965.
17. Schimke, R.N.; Kirkpatrick, C.H. y Delp, M.H.: *Calcinosis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and telangiectasia*. Arch. Intern. Med. 119:365, 1967.
18. Murray, I.M.; Thompson, R.F.M.; Ansell, I.D. y Williams, R.: *Scleroderma and primary biliary cirrhosis*. Brit. Med. J. 3:258, 1970.
19. D'Angelo, W.A.; Fries, J.F.; Masi, A.T. y Shulman, L.E.: *Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma)*. Amer. J. Med. 46:428, 1969.
20. Bartholomew, L.G.; Cain, J.C.; Winkelmann, R.K. y Baggenstoss, A.H.: *Chronic disease of the liver associated with systemic scleroderma*. Amer. J. Dig. Dis. 9:43, 1964.
21. Piper, W.N. y Helwig, E.B.: *Progressive systemic sclerosis; visceral manifestations in generalized scleroderma*. Arch. Derm. 72:555, 1955.
22. Goetz, R.H. y Berne, M.B.: *The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera*. Clin. Proc. 4:337, 1945.
23. Copeman, P.W.M. y Medd, W.E.: *Diffuse systemic sclerosis with abnormal liver and gallbladder*. Brit. Med. J. 3:353, 1967.

COMENTARIO OFICIAL

DONATO ALARCÓN-SEGOVIA *

No voy a ser parco en los elogios que tribute al doctor Gregorio Mintz a su ingreso a la Academia. La austeridad de este recinto, su tradición centenaria y lo eminente de sus miembros a menudo hacen que así se sea y esto puede ser injusto.

La reumatología mexicana está de plácemes porque el tercero de sus representantes ingresa a la Academia Nacional de Medicina. Gregorio Mintz es uno de los más dinámicos, de los que más han contribuido a la enseñanza de esta especialidad y, recientemente, a su certificación, como promotor y primer presidente del Consejo Nacional de Reumatología. Formador de un importante grupo de reumatólogos, ha dado prestigio a esa especialidad tanto dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social como en el resto del país y en el extranjero.

Su comunicación resulta importante porque representa el estudio de un grupo considerable de pacientes con una enfermedad que desde hace años reta la imaginación de quienes la estudian. No sería justo para con este esfuerzo si no hubiera hecho un análisis cuidadoso de los datos que aporta y los comparara con nuestras propias observaciones en el Instituto Nacional de la Nutrición. Al hacerlo, me llamaron la atención las diferencias apreciables entre la serie de casos que él presenta con la de nuestros pacientes. Parte de esas diferencias se explican porque sus casos provienen de un hospital general con un servicio de dermatología activo y los nuestros han sido sujetos de la selección, natural o artificial, que deriva del carácter mismo del instituto. Sin embargo, aparte de esta consideración, a hacerse siempre en investigación clínica, he podido extraer otras enseñanzas del análisis de este trabajo y de su comparación con nuestros pacientes. Nos llamó la atención de que en un grupo de 25 pacientes consecutivos con esclerodermia,

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

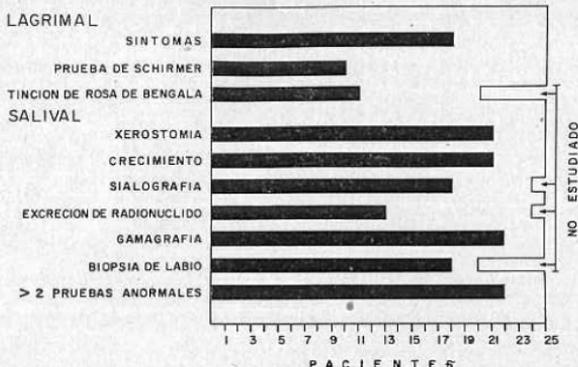
Cuadro 1 Frecuencia de CRET* en pacientes con esclerosis generalizada progresiva

Alarcón-Segovia, INN (58 casos)		Mintz, CMN (72 casos)
Prospectivo* (25)	Retrospectivo (33)	
8	1	5

* Calcinosis, Raynaud, esclerodermia, telangiectasias.

estudiados en forma prospectiva, tuviéramos ocho casos de la asociación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia y telangiectasias, en comparación con los cinco pacientes que en 72 casos de esclerodermia encontró Mintz (cuadro 1). Para descartar el factor de selección que se mencionó anteriormente, comparamos la incidencia de esta asociación con la encontrada en 33 pacientes estudiados en nuestro instituto, estudio retrospectivo en este caso, es decir, de los datos consignados en el expediente, como lo hizo Mintz, y esto nos reveló un caso de la tetrada mencionada entre los 33 pacientes estudiados. La diferencia encontrada muestra gran significancia estadística y aporta la segunda enseñanza de este análisis, al revelar la diversidad entre los datos obtenidos en forma prospectiva y los obtenidos en forma retrospectiva, así como el valor de los primeros.

El tercer punto que nos llamó la atención fue la incidencia de síndrome de Sjögren en los pacientes con esclerosis generalizada progresiva, y no porque sus datos difieran de los encontrados en la literatura médica, sino porque varían importantemente de los que nosotros encontramos al hacer un estudio, no solamente prospectivo, sino también sistemático y multidisciplinario, de esta cuestión. La figura 1 ilustra los hallazgos en 25 pacientes con esclerosis generalizada progresiva a los que se les estudió, con una amplia batería de pruebas, la función y patología lagrimal y sa-



1 Alteraciones en las glándulas lagrimales y salivales en pacientes con esclerosis generalizada progresiva.

lival. Esto nos enseña también cómo los estudios prospectivos y sistemáticos dan información que no revelan los no sistemáticos y menos aún los retrospectivos.

La cuarta enseñanza para la valoración de la investigación clínica viene a caer dentro de lo muchas veces expresado como falacias de la estadística y se deriva en el presente estudio de lo pequeño que las muestras pueden resultar cuando, al analizarse, se subdividen en grupos que a más de pequeños son desiguales en número. El trabajo lo ilustra, por ejemplo, al obtener un valor estadísticamente diferente para la sobrevida del grupo de la tétrada CRET, debido a la larga evolución de un solo paciente. Por otra parte, los casos de CRET que presenta el doctor Mintz, así como los que nosotros hemos visto, muestran cómo cada una de esas contingencias se pueden ir sumando a través del tiempo, lo cual lleva a una quinta enseñanza, de cómo la verdad de hoy puede no ser la de mañana, cuando ya se hayan sumado algunas de estas contingencias en el curso natural del padecimiento. Esto me lleva directamente a estar de acuerdo con la conclusión del doctor Mintz acerca de que la tétrada de CRET no es una entidad clínica que pueda o deba separarse de la esclerodermia.

Hay, en cambio, otra conclusión de este trabajo con la que no puedo estar de acuerdo porque, por una parte, no está debidamente fundamentada, y por la otra, encierra una contradicción. Es difícil afirmar que la esclerodactilia es consecuencia del fenómeno de Raynaud idiopático y yo no puedo sacar esta conclusión del trabajo, al menos como se presenta. Esto puede derivar de que del grupo E no se define cuáles eran esclerodactilias y cuáles esclerodermias generalizadas. Por tanto, si el grupo de E aislada incluye casos de esclerodactilia, hay invalidación automática de lo postulado. Por otra parte, el análisis estadístico de los grupos de Raynaud y esclerosis y de esclerosis sin los otros elementos de la tétrada, no revela datos que confirmen el que haya menos ataque visceral o mejor pronóstico en comparación con el total del grupo.

Mi comentario a este trabajo ha estado animado de un espíritu constructivo y de los anhelos de conocimiento que sé comparte el doctor Mintz. Por ello, agradezco la oportunidad de haberlo hecho y felicito al comité de admisión por haberle conferido este sitio, desde el cual colaborará, y le pido que así lo haga, para una mejor Academia.