

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

Desarrollo de lupus eritematoso sistémico en paciente con esclerosis sistémica

José B. Martínez¹, Yimmy F. Medina¹, José Félix Restrepo², Federico Rondón³, Antonio Iglesias G.⁴

Resumen

Una mujer de 56 años con antecedente de esclerosis sistémica, que consulta por deterioro de su función pulmonar y renal de forma rápidamente progresiva, desarrolla un síndrome de sobreposición con lupus eritematoso sistémico; presentación inusual que responde con altas dosis de corticosteroides y ciclofosfamida. Este es el primer caso reportado, en la literatura, de este síndrome de sobreposición que inicia con esclerosis sistémica. Se discute su posible asociación, características clínicas y perfil inmunológico.

Palabras clave: esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de sobreposición, anti-SCL-70.

Summary

A 56 years old woman with systemic sclerosis consult by rapidly progressive deterioration of his pulmonary and renal function developing a superposition syndrome with systemic lupus erythematosus, unusual presentation that respond to high doses of corticosteroid and ciclophos-

phamide. This is the first reported case in the literature of a superposition syndrome that begins with systemic sclerosis. The clinical finding, immunologic profile, and its possible association are discussed.

Key words: systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, superposition syndrome, anti-SCL-70.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son dos de las entidades que hacen parte de los trastornos difusos del tejido conectivo (EDTC), las cuales muchas veces comparten signos y síntomas que hacen difícil el diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad, por lo que los marcadores serológicos son de gran ayuda diagnóstica y facilitan una decisión terapéutica.

Los anticuerpos antinucleares (ANAS) suelen estar presentes en las dos entidades: en la ES han sido informados positivos hasta en un 90% de los pacientes con patrones de inmunofluorescencia homogéneos, moteados y nucleolares cuando se fijan a sustratos tisulares; en el LES han sido informados hasta en un 99% de los pacientes^{1,2}. Estos son esenciales para el diagnóstico; sin embargo, no están re-

1 Médicos internistas, residentes I reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor asociado de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Unidad de Reumatología.

3 Profesor asociado de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

4 Profesor titular de medicina interna y reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: enero 28/2005

Aceptado en forma revisada: febrero 28/2005

lacionados con actividad de la enfermedad. Existen otros anticuerpos con características específicas, como son el anticuerpo anti-Sm para el LES, el cual está presente hasta en un 25-30% de los pacientes; este anticuerpo está ausente en pacientes con ES³; lo mismo ocurre con el anti-ADN topoisomerasa I (Scl-70), el cual, es específico para la ES (variedad progresiva difusa) y está asociado a peor pronóstico por su compromiso pulmonar y renal^{4,5,6}.

Este anticuerpo está presente en un 18-56% de pacientes con ES⁷.

Se ha informado que este anticuerpo puede estar presente en pacientes con LES cuando se realiza por técnica de ELISA hasta en un 25%, asociándose con actividad de la enfermedad y desarrollo de hipertensión pulmonar y nefritis⁸.

Nuestro interés es informar el caso clínico de una paciente con diagnóstico serológico y clínico de esclerodermia, quien desarrolla durante el curso de la enfermedad compromiso renal consistente con lupus eritematoso sistémico; síndrome de sobreposición de presentación inusual.

Reporte de caso

MC, paciente femenina de 52 años, residente y procedente de Bogotá. Consulta al servicio de reumatología (julio de 2004) por tos húmeda de dos meses de evolución con expectoración blanco-amarillenta asociada a disnea sibilante, deterioro de clase funcional I a III sin hemoptisis, fiebre no cuantificada y escalofríos de predominio vespertino, odinofagia, disfonía, disminución de volúmenes urinarios y edema de miembros inferiores en las dos últimas semanas.

A la *revisión por sistemas*, como datos positivos presentaba, de tres meses de evolución, poliartralgias simétricas en manos, muñecas, rodillas y cuellos de pie, sin artritis, con rigidez matinal de diez minutos, mialgias generalizadas tanto proximales como distales, sin alteraciones en sensibilidad y fuerza, Raynaud, xerostomía y livedo reticular. Como *antecedentes* tenía diagnóstico de esclerosis sistémica (ES) hace cuatro años (2000) hecho en otro centro hospitalario, enfermedad que inicia con pérdida de peso, artralgias en manos asociadas a edema difuso, engrosamiento de la piel en cara y dedos de ambas manos, Raynaud con ANAS positivos a títulos altos

(1/2560) patrón moteado, complemento C3-C4 normales (C3: 118 – C4: 22 mg/dl), anti DNA (–), anti RNP (–), anti Ro (–), anti La (–), anti Sm(–), anti Scl-70 (+) a títulos altos 348 AAU/ml.

Venía en tratamiento con nifedipina 30 mg/día y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) según dolor, sin controles desde entonces por especialidad. Sin otros antecedentes de importancia.

Al *examen físico* de ingreso se encuentra taquipneica, afebril, hidratada, hipertensa, taquicardia con signos vitales TA: 150/90 mm/Hg, FC: 106 por minuto, FR: 24 por minuto, T: 37 grados. Presencia de telangiectasias en rostro y labio inferior, con disminución de la apertura bucal, aumento de pliegues radiados a nivel peri bucal (figura 1), orofaringe eritematosa, S2 reforzado en foco pulmonar con estertores velcro en bases pulmonares, sinovitis residual en metacarpofalángicas con esclerodactilia, capilaritis, Raynaud, edema difuso en manos (figura 2), livedo reticular en miembros inferiores y escleroderma en región frontal y malar. No se encuentra compromiso cutáneo en tronco, abdomen ni cuello, edema de miembros inferiores grado II con perfusión distal conservada. Con base en estos hallazgos se hace diagnóstico presuntivo de esclerosis sistémica, variedad CREST incompleto, con fibrosis e hipertensión pulmonar secundaria sin descartar sobre infección pulmonar y compro-



Figura 1. Disminución de apertura bucal, aumento de pliegues radiados peribucales.



Figura 2. Esclerodactilia, Raynaud y edema difuso en manos.

miso renal por hipertensión y disminución de volúmenes urinarios.

Se realizan paraclínicos que informan radiografía de tórax, signos de hipertensión pulmonar precapilar, cardiomegalia grado II a expensas de cavidades izquierdas, presencia de infiltrado intersticial retículo-nodular en bases pulmonares con signos de pérdida de volumen de lóbulo inferior izquierdo. Creatinina: 6.55 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN): 77 mg/dl, electrolitos (sodio, potasio, cloro, fósforo) normales, hemograma con leucocitosis 11900, neutrofilia 8800, eosinofilia 1060, linfocitos 1600 con anemia normocítica/normocrómica (Hb: 8,4 gr/dl – Hto: 27% – VCM: 88 – CMH: 28), uroanálisis telescopado con proteinuria 150 mg/dl – hematíes incontables. VSG: 65 segundos, baciloscopia seriada negativa para bacilo alcohol resistente (BAAR), ANAS positivos 1280 patrón moteado, C3: 2,47 g/l alto – C4: 0,54 g/l normal. Se plantea con los paraclínicos diagnósticos de esclerosis sistémica localizada (ESL), fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria, crisis renal *versus* glomerulonefritis rápidamente progresiva, secundaria a lupus eritematoso sistémico.

Se solicita anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, los cuales fueron negativos; se inicia tratamiento con metilprednisolona 125 mg IV/día por tres días previa desparasitación, continuando prednisona 20 mg/día, ciclofosfamida 500 mg IV en bolo, azatioprina 100 mg/día, colchicina 0,5 mg/

día, captopril 25 mg cada 12 horas, protección gástrica, suplemento de calcio y vitamina D.

Se realizó biopsia renal, cuyo informe histopatológico mostró riñón con 17 glomérulos, 5 esclerosados y los demás con proliferación extracapilar de tipo celular y fibroso, con atrapamiento de polimorfonucleares en los capilares glomerulares, atrofia tubular focal, sin alteraciones histopatológicas en los vasos. La inmunofluorescencia mostró 9 glomérulos positivos para fibrinógenos capilares glomerulares +, C1q mesangial focal puntiforme, C3 mesangial focal puntiforme, C4 mesangial focal puntiforme e IgM mesangial focal puntiforme.

La tomografía pulmonar de alta resolución (Tacar) mostró cambios consistentes con fibrosis pulmonar bilateral de predominio basal con patrón de panal de abeja (figura 3), la curva flujo volumen informó alteración ventilatoria restrictiva, la capilaroscopia mostró un patrón para esclerosis sistémica y el ecocardiograma informó hipertrofia de ventrículo izquierdo, con hipertrofia septal moderada, con función ventricular conservada del 65%, cavidades derechas de tamaño normal, esclerosis mitro-aórtica con insuficiencia leve, sin hallazgos de hipertensión pulmonar.

La paciente con el tratamiento instaurado evoluciona favorablemente, resolviendo síntomas respi-

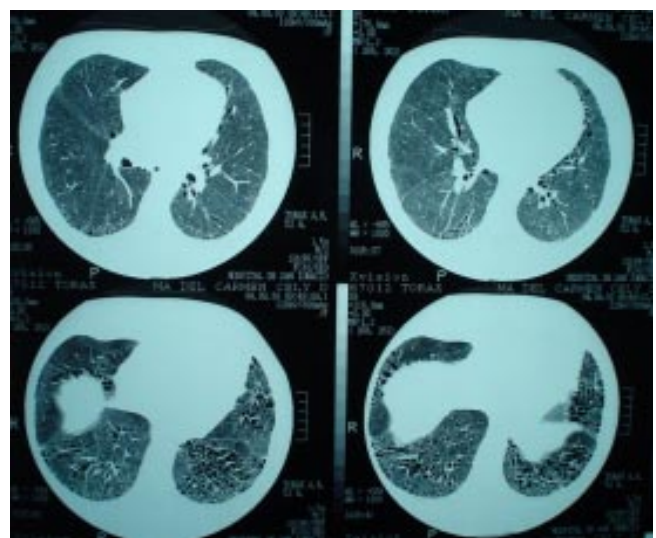


Figura 3. TAC de tórax. Muestra fibrosis pulmonar bilateral.

Tabla 1. Manifestaciones que se sobreponen en las principales EDTC.

Manifestación clínica	ES	LES	AR	PM-DM
Fenómeno de Raynaud	++++	++	+/-	+
Esclerodactilia	++++	+	+/-	-
Escleroderma no-acro	+++	-	-	-
Livedo reticular	++	+++	+	+
Artropatía erosiva	+	+/-	++++	-
Serositis	+	++++	+	-
Miosotis inflamatoria	+	++	+	++++
Úlceras orales	-	++++	-	-
Fibrosis pulmonar	+++	+	+	++
Hipertensión pulmonar	++	++	+	+
Neuropatía periférica	+/-	++	++	-
Psicosis o convulsión	-	++	-	-
GMN membranosa/proliferativa -	++++	-	-	-
Vasculitis inflamatoria	+	++	++	+
Vasculopatía no inflamatoria	++++	-	-	-
Alteración motilidad esofágica	++++	+	-	+

ES, esclerosis sistémica; LES, lupus eritematoso sistémico; AR, artritis reumatoide; PM, polimiositis; DM, dermatomiositis; GMN, glomerulonefritis.

Modificada de: Kelley's Textbook of rheumatology, sixth edition, vol. III, p. 1247.

ratorios, edema de miembros inferiores, fiebre, escalofríos a los 10 días, mejora su función renal llegando a valores de creatinina: 2,0 mg/dl, BUN: 52 mg/dl, depuración de creatinina en orina 24 horas en 52 mil/minuto, uroanálisis con proteinuria de 75 mg/dl, hematuria 15-20x campo, manteniéndose con bolos mensuales de ciclofosfamida 500 mg IV, prednisolona 45mg VO/día.

Discusión

La esclerosis sistémica (ES) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son dos enfermedades que hacen parte de los trastornos difusos del tejido conectivo (EDTC), de los que también hacen parte la polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y la artritis reumatoide (AR), las cuales comparten muchas manifestaciones, como son el fenómeno de Raynaud, artralgias, mialgias, disfunción esofágica, anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos, entre otros, dificultando el diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad. En un 25% de los pacientes se presentan

síndromes clínicos de sobreposición⁹, mientras que la mayoría evoluciona a un cuadro clínico diferenciado que corresponde a la descripción tradicional de una EDTC. Raramente, una EDTC puede con el tiempo evolucionar a otra EDTC diferente.

La expresión clínica de la ES es variable: puede presentarse como un cuadro cutáneo difuso, de mal pronóstico, hasta una afección cutánea limitada de pronóstico generalmente favorable; asimismo, puede presentar diversas manifestaciones clínicas que se superponen con otras enfermedades del tejido conectivo, donde la presencia de marcadores serológicos se hace importante para esclarecer el diagnóstico (tabla 1).

Como se describió anteriormente, los ANAS pueden estar presentes en un 90% de los pacientes con ES, el patrón anticentrómero es más específico en la ES localizada (CREST: calcinosis, Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasias) encontrándose en el 50-96% de los pacientes con esta variedad y solo en un 10% en la variedad difusa^{10,11}.

La presencia de estos anticuerpos confiere a estos pacientes pronóstico favorable, menor probabilidad de fibrosis pulmonar, mayor aparición de telangiectasias y calcinosis, con respecto a los pacientes que no lo tienen^{11,12}.

En 1979 fue descrito por primera vez, por Douvas y cols.⁵, un autoanticuerpo dirigido contra un antígeno nuclear extraíble de 70 kD denominado anti-Scl-70, cuyo antígeno se ha caracterizado como una ADN topoisomerasa I, enzima intracelular involucrada en el desenrollamiento inicial del ADN espiral antes de la transcripción, situada en el centrómero y en otros sitios intracelulares¹³.

Este anticuerpo fue detectado principalmente en pacientes con ES en la forma difusa, localizada (CREST) y en el fenómeno de Raynaud primario¹⁴, presente hasta en un 18-56% de los pacientes con ES^{7,15}.

Kallenberg *et al.* informaron que este anticuerpo es altamente específico para predecir el desarrollo de ES en pacientes con Raynaud primario¹⁶.

También se ha asociado con el desarrollo de fibrosis pulmonar, disfunción esofágica, compromiso renal y enfermedad vascular periférica en pacientes con ES quienes tienen este anticuerpo positivo^{6,15,17}.

La presencia de anti-Scl-70 en otras enfermedades del tejido conectivo es muy rara, sin embargo, existen algunos informes en la literatura de la presencia de anti-Scl-70 en pacientes con LES. En 1989, Takehara y cols., informaron el primer caso de síndrome de superposición entre LES-ES con anti-Scl-70 positivo¹⁸. Se trataba de una paciente femenina con eritema generalizado similar al lupus discoide y pérdida de cabello sin compromiso neurológico ni renal, desarrollando síndrome de superposición ES-LES durante los 10 años siguientes al diagnóstico de LES.

Un reporte de casos, en 1997, informó la coexistencia de anti-Sm y anti-Scl-70, en pacientes que expresaban clínicamente tanto manifestaciones de LES como de ES cumpliendo con los criterios de la American Rheumatism Association, para LES así como los criterios preliminares para ES propuestos en 1980^{19, 20}. Estos pacientes manifestaban

glomerulonefritis membranosa, proliferativa difusa, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, crisis renal, compromiso cutáneo difuso y localizado, psicosis en una sola paciente, soportando el concepto de la correlación clínica con la presencia de anticuerpos positivos. Esta asociación, además, tiene un comportamiento más agresivo y compromiso multiorgánico²¹.

Se ha informado de pacientes con LES quienes tienen anti-Scl-70 positivo, manifestando clínicamente rash discoide, linfadenopatías y compromiso del sistema nervioso central, sin compromiso renal^{22,23}, hallazgos no presentes en nuestra paciente ni en pacientes con ES (tabla 2).

El desarrollo de ES en pacientes con LES y síndrome de Sjogren en presencia de anti-Scl-70 positivo, ha sido informado, manifestándose por fibrosis pulmonar y escleroderma proximal durante la evolución de la enfermedad^{24,25}.

Estos informes sugieren que la presencia de anti-Scl-70 en pacientes con LES es un marcador

Tabla 2. Manifestaciones clínicas presentes en el síndrome de sobreposición.

Manifestación	LES+ES	ES+LES
Alopecia	+	-
Artritis/poliartralgias	+	+/-
Disfagia	-	+
Escleroderma proximal o localizada	+/-	+
Fibrosis pulmonar	+	+
Hematológico *	+	+
Linfadenopatías	+	-
Hipertensión pulmonar	+	+
Compromiso renal**	+/-	+
Compromiso neurológico***	+	-
Rash cutáneo (LED)	+	-
Raynaud	+	+

LES, lupus eritematoso sistémico; ES, esclerosis sistémica; LED, lupus eritematoso discoide.

* Anemia, leucopenia < 4000, linfopenia < 1500 cel/mm³.

** Glomerulonefritis membranosa, proliferativa, crisis renal.

*** Psicosis, convulsiones.

predictivo para desarrollar en el transcurso del tiempo ES, además de tener mayor riesgo de desarrollar nefritis lúpica, fibrosis e hipertensión pulmonar⁸.

Las manifestaciones clínicas descritas de nuestra paciente son similares a las de los informes ya expuestos de este síndrome de sobreposición, cumpliendo también con los criterios para las dos enfermedades (tabla 3); sin embargo, nuestra paciente tenía ausencia del anti-Sm e inicia su enfermedad con ES localizada desarrollando durante su evolución manifestaciones de LES sin que aun manifieste compromiso neurológico.

El informe histopatológico y la inmunohistoquímica de la biopsia renal de nuestra paciente mostró una glomerulonefritis crónica y activa en fase, rápidamente progresiva, con depósitos de fibrinógeno e inmunofluorescencia para C1q, C3, C4 e IgM, hallazgos encontrados más frecuentemente en la nefritis lúpica, y hallazgos histopatológicos que difieren de

la afectación renal por la ES, en la cual se observa la típica lesión proliferativa de la íntima, con evidencia de necrosis fibrinoide acompañante de la media, alteraciones más llamativas en las arterias interlobares y arqueadas²⁶⁻²⁸. Depósitos discretos de inmunoglobulinas (IgM), componentes del complemento (C3), fibrinógeno, han sido informados, sin embargo, son hallazgos raramente encontrados en pacientes con ES²⁹.

El compromiso renal en nuestra paciente respondió favorablemente al tratamiento convencional con dosis altas de corticosteroides y ciclofosfamida endovenosa, respuesta que esta más a favor de LES que de ES.

El interés de informar nuestro caso es el dar a conocer las características clínicas de este síndrome de sobreposición, el cual, según lo revisado en la literatura médica, es de carácter agresivo y de peor pronóstico; por lo tanto, sugerimos que a todo paciente con LES que tenga hipertensión pulmonar con fibrosis pulmonar y compromiso neurológico y renal, le sean determinados los niveles de anticuerpos anti-Scl-70 en busca de esta asociación, al igual que realizar biopsia renal a todo paciente con ES difusa o localizada cuyo compromiso renal sea rápidamente progresivo y no sugiera estar ante la presencia de crisis renal esclerodérmica, como sucedió con nuestra paciente.

Tabla 3. Manifestaciones encontradas en nuestra paciente.

ES	Hallazgos
Escleroderma proximal	-
Esclerodactilia	+
Úlceras digitales/microinfartos	-
Fibrosis pulmonar	+
Anti-Scl-70	+
LES	
Eritema malar	-
Lupus discoide	-
Fotosensibilidad	-
Úlceras orales	-
Artritis	+
Serositis	-
Alteración renal	+
Alteración neurológica	-
Alteración hematológica	+
Alteración inmunológica	-
ANAS	+

Otros hallazgos positivos: Raynaud, telangiectasias, xerostomia, livedo reticular, disestesias en miembros inferiores, capilaritis, hipertensión pulmonar.
ES, esclerosis sistémica; LES, lupus eritematoso sistémico.

Referencias

1. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 71-81.
2. Reeves WH, Satoh M. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 14th edition, volume 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1480-1502.
3. Mueves EF, Schur PH. Antibodies to Sm and RNP. Prognosticators of disease involvement. Arthritis Rheum 1983; 26: 848.
4. Rothfield NF, Rodnan GP. FERUM antinuclear antibodies in progresive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1968; 11: 607-617.
5. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. J Biol Chem 1979; 254: 10514-10522.
6. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1988; 31: 196-203.

7. Tan EM, Rodnan GP, García I et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617.
8. Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 376-383.
9. Dubois EL, Wallace DJ. Differential diagnosis. In: Wallace DJ, Dubois EL, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987: 470.
10. Kallenberg CGM, Pastoor GW, Wouda AA et al. Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: Clinical significance of anticentromere antibodies. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 382.
11. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: A distinct serologic entity anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69: 520.
12. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP et al. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 125.
13. Maul GG, French BT, van Venrooij WJ et al. Topoisomerase I identified by scleroderma 70 antisera: Enrichment of topoisomerase I at the centromere in Mouse mitotic cells before anaphase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 5145.
14. Jarzabek-Cholzelska M, Blaszczyk M et al. Scl-70 antibody a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 393-401.
15. Catoggio LJ, Bernstein RM et al. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 23-27.
16. Kallenberg CG, Wouda AA et al. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 634-641.
17. Igarashi A, Takehara K et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Dermatologica* 1990; 180: 136-140.
18. Takehara K, Ogata F et al. A case of SLE-PSS overlap syndrome with positive anti-Scl-70 antibody. In the 1989 report of the scleroderma study group. Japanese Ministry of Health and Welfare held in Tokyo, 1989: 255-259.
19. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries J et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
21. Kameda H, Kuwana M et al. Coexistence of serum Anti-DNA Topoisomerase I and Anti-Sm Antibodies: Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1997; 24: 400-403.
22. Mukai M, Sagawa M, Dooley MA et al. 3 cases of anti-Scl-70 (topoisomerase I) antibody associated with central nervous system lupus without renal disorder. *J Rheumatol* 1993; 20: 1594-1597.
23. Stajanov L, Satoh M et al. Autoantibodies to topoisomerase I in a patients with systemic lupus erythematosus without features of scleroderma. *Lupus* 1995; 4: 314-317.
24. Thompson D, Juby A, Davis P. The clinical significance of autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 15-19.
25. Ito A, Yasue T. A case of overlap syndrome with SLE and Sjogren's syndrome having anti Scl-70 antibody and later developing PSS. *Hifu-Rinsho* 1990; 32: 1853-1856.
26. Fisher ER. Pathologic observations concerning renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Arch Pathol* 1958; 65: 29-39.
27. D' Angelo WA, Fries JF et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428.
28. Cannon PJ, Hassar M et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 1.
29. Lapenas D, Rodnan GP et al. Immunopathology of renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Pathol* 1978; 37: 67-74.