



Universidad Nacional Autónoma  
de México

Hospital Infantil de México

“Dr. Federico Gómez”

ESCLERODERMIA LINEAL

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the author, Elizabeth Ibarra Coria.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

p r e s e n t a

Dra. Elizabeth Ibarra Coria

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the director of the thesis, Dr. Antonio Zamora Chávez.

Director de Tesis: Dr. Antonio Zamora Chávez



México, D. F.

Enero de 1989

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pag.
I - INTRODUCCION.....	1
II - ETIOPATOGENIA.....	5
III- HALLAZGOS INMUNOLOGICOS.....	11
IV - CUADRO CLINICO.....	18
V - DIAGNOSTICO.....	28
VI - TRATAMIENTO.....	33
VII- PRONOSTICO.....	38
VIII-PRESENTACION DE UN CASO CLINICO.....	39
IX - COMENTARIO.....	43
X - BIBLIOGRAFIA.....	44

## ESCLERODERMIA LINEAL

\*\*\*\*\*

El término esclerodermia quiere decir "piel dura", con características cutáneas adicionales que incluyen hipo e hiperpigmentación, engrosamiento o adelgazamiento y pérdida de la elasticidad.

Es una enfermedad rara en niños, heterogénea en sus formas diversas, varía desde trastornos pigmentarios circunscritos y bien limitados, hasta afectación incapacitante y -- desfigurante de una extremidad, o bien, puede incluir una enfermedad difusa cutánea, con alteración de múltiples órganos internos y un pronóstico de muerte pronta. Su histopatología incluye componentes microvasculares e inflamatorios, pero el predominio de la fibrosis ha conducido a su inclusión taxonómica dentro de los trastornos del tejido conectivo.

Básicamente se habla de dos grandes grupos; uno denominado Esclerodermia Localizada o Focal, en donde existe fibrosis en placas, es decir, circunscrita y limitada a la piel y a los tejidos subyacentes; y un segundo grupo conocido como Esclerosis Sistémica Progresiva ( PSS ), en el cual existe engrosamiento simétrico de la piel con fibrosis y cambios de generativos en el tejido sinovial, arterias, pulmones, corazón y riñones. Sin embargo, durante el transcurso del tiempo, la clasificación de la Esclerodermia ha evolucionado para incluir cinco grupos principales; siendo las formas localizadas o focales las más comunes durante la infancia; posteriormente la esclerosis sistémica progresiva y en tercer lugar fascitis eosinófila.(1,2)

## CLASIFICACION DE LA ESCLERODERMIA

\*\*\*\*\*

- I. Formas Localizadas (focales) de esclerodermia.
  - A. Morfea (semejante a placas, gotas o generalizada; morfea subcutánea o queloide).
  - B. Esclerodermia Lineal.
  - C. Esclerodermia "En golpe de sable", con o sin hemitrofia facial.
  
- II. Esclerosis Generalizada Progresiva (PSS).
  - A. Afectación simétrica difusa de la piel de cara, tronco y extremidades proximales, distales o ambas; tendencia a la afectación visceral temprana.
  - B. Síndrome de CREST: afectación relativamente limitada a la piel, a menudo limitada a dedos y cara; tendencia a la afectación visceral muy retrasada.
  - C. Síndrome de superposición, esclerodermatomiositis y -MCTD.
  
- III. Fascitis eosinófila.
  
- IV. Padecimientos similares a la esclerodermia inducidos externamente.
  - A. Enfermedad de cloruro de polivinililo.
  - B. Enfermedades inducidas por medicamentos:
    - 1.-Fibrosis inducida por pentazocina.
    - 2.-Fibrosis inducida por bleomicina.
    - 3.-Carbidopa y L-5 HTP.
  - C. Transplante de Médula Osea.
  
- V. Pseudoesclerodermia.
  - A. Edematosa (escleredema, escleromixedema).
  - B. Indurativa (enf. amiloidea, porfiria cutánea tardía-- Sx carcinóide, fenilcetonuria, acromegalia).
  - C. Atrófica ( progeria, Sx Werner, liquen esclerótico).

La esclerodermia no tiene predilección racial y su distribución es global; Christianson en 1956 y Jablonska en 1975, reportaban que la ocurrencia era mayor en el sexo femenino en relación 3:1; en las últimas series reportadas en 1986 se indica que la diferencia en cuanto al sexo se eleva 5:1 a favor del sexo femenino, sobre todo durante la vida reproductiva.

En términos generales se menciona que la esclerodermia localizada es más frecuente en niños comparada con la esclerosis sistémica; en series antiguas de los años sesenta, se reporta una frecuencia de 1.5% en niños; actualmente dos investigaciones señalan un índice anual de detección de 4.5 a 12 casos nuevos por millón de habitantes riesgo. Es importante señalar que éstas últimas series reportan que sólo el 1.5% de todos los casos de esclerodermia en adultos y niños; se producen en niños menores de 10 años, con un 7.2% adicional entre los 10 y los 19 años de edad.

En cuanto a la etiología de la enfermedad, podemos decir que es poco conocida; como la esclerodermia frecuentemente simula o se superpone a otros trastornos reumáticos, basado natural, desde hace mucho tiempo, suponer que tenga una base inmunológica.

En general, las funciones inmunitarias mediadas por células se encuentran clínicamente intactas en la esclerodermia y los pacientes con esta enfermedad no experimentan problemas especiales en el control de infecciones, excepto frente a insuficiencia vascular o cuando se agregan algunos inmunosupresores.

Existen tres teorías sobre la patogénesis de la esclerodermia sistémica: la teoría vascular; la inmune, ya mencionada y la teoría sobre las anomalías en el metabolismo de la colágena; sin embargo, ninguna de éstas teorías explica lo suficientemente las características de la esclerodermia. Además la relación entre la esclerodermia sistémica y la esclerodermia localizada, variedad morfea generalizada, aun no está clara; es notable, sin embargo, la relación que existe entre esclerodermia y lupus eritematoso sistémico y particularmente entre las dos formas cutáneas de ambas enfermedades.

## PATOGENESIS

=====

Se han descrito tres fases en la evolución de la esclerodermia; una fase edematosa, otra indurativa y la atrófica.

En la primera fase, la edematosa, algunas de las características encontradas son: generalmente es indolora, bilateral y simétrica, apareciendo edema en manos y dedos, pudiendo afectarse también antebrazos, pies y piernas; este edema puede persistir por semanas o bien meses en los pacientes con tendencia a desarrollar esclerosis sistémica progresiva, y conforme transcurre el tiempo, va siendo reemplazado por el endurecimiento y engrosamiento de la piel. En ésta fase se observa un incremento en la permeabilidad capilar, desarrollándose secundariamente el edema, sin embargo, el agua tisular está ligada a la sustancia base glicosaminoglicano, por lo que el edema se desarrolla dentro de un gel de mucina. (3)

Histológicamente en esta fase temprana hay evidencia de un incremento de mucopolisacáridos en la dermis; el ácido hialurónico hidrofílico y osmóticamente activo, explican un segundo mecanismo de producción del edema; el condroitin sulfato estimula el depósito de fibras de colágena iniciando de esta manera la fase de fibrosis o indurativa.

La segunda fase de engrosamiento y endurecimiento de la piel persiste generalmente por muchos años; las regiones que primero son afectadas son los dedos, las manos, la porción distal de miembros inferiores y la cara, en menor grado los brazos, la porción anterior del torax y el abdomen; mientras la esclerodermia progresa, en la piel se incrementa el brillo

y la induración. La contracción y el endurecimiento de los tejidos, hace que se modifiquen los surcos y pliegues normales de la piel adquiriendo la cara, expresión de inmovilidad. El engrosamiento de la piel se acompaña; y en algunos casos es precedido de hiperpigmentación melanocítica, la cual puede ser tan intensa como en la enfermedad de Addison, sin embargo, los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de los melanocitos se reporta generalmente dentro de límites -- normales.

Las telangiectasias consisten en la dilatación de redes capilares y venosas que aparecen principalmente en dedos, -- palmas, labios y cara; estas telangiectasias pueden ser causa de sangrados serios cuando afectan el tracto gastrointestinal, ya que se les ha encontrado en todas las mucosas.

Es antiguo el concepto de que las alteraciones vasculares tienen un papel muy importante en la patogénesis de la -- esclerodermia; Dinkler en 1891 asumía que los cambios en la piel que aparecían en la esclerosis sistémica progresiva, reflejaban enfermedad vascular.

El fenómeno de Raynaud es la expresión más significativa de afectación vascular, y aunque estos cambios pueden aparecer aisladamente ante la exposición al frío; es más común que acompañe a la esclerosis sistémica. Llama la atención, que en la esclerodermia es muy raro encontrar alteraciones-- en los grandes vasos; y cuando se llega a presentar casi -- siempre es secundario al daño en los vasa vasorum. En contraste, las lesiones de pequeñas arterias y arteriolas son -- notorias; afectando todas las víceras, la piel, tejido subcutáneo y músculos. Se ha encontrado que la mayor anormalidad

es el engrosamiento de la capa íntima de las arteriolas; estos cambios arteriulares se han clasificado en tres categorías: 1) arteritis aguda, que afecta a las tres capas de los vasos, 2) proliferación de la íntima, con diversos grados de obstrucción del lumen y 3) lesiones arterioescleróticas. En los análisis de autopsias; al observar al microscopio a las arterias afectadas; se ha encontrado hipertrofia de la media, con marcada proliferación de la capa íntima con presencia de disminución irregular del lumen vascular y segmentos de obstrucción total.

En cuanto a la afectación a nivel de microcirculación; al analizar bajo microscopía los capilares de los dedos, se encontraron tres principales anormalidades: un descenso importante en el número absoluto de redes capilares, dilatación y distorsión con disminución en flujo sanguíneo capilar y engrosamiento y duplicación de la membrana basal endotelial. En pacientes con esclerodermia y fenómeno de Raynaud el flujo sanguíneo digital y los pulsos, disminuyen entre los ataques; y durante los episodios desaparecen totalmente.

(4)

En cuanto a los cambios fibróticos y al engrosamiento de la piel que surgen en los pacientes con esclerodermia, en algunos estudios se ha mencionado que son el resultado de una biosíntesis superactiva de colágena. Al analizar la colágena dérmica por medio de la microscopía electrónica, se ha encontrado la presencia de numerosas fibras inmaduras y por otro lado, la apariencia ultraestructural de los fibroblastos, también sugiere fibrinogénesis. También se ha visto un

incremento en la actividad de la hidroxilasa de protocólagena prolina en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, ésta enzima cataliza la conversión del péptido ligado prolina de la hidroxiprolina en protocólagena, el precursor de la colágena.

Se ha encontrado que los fibroblastos dérmicos de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva sintetizan glicosaminglicanos, en especial las células de las porciones más profundas de la dermis y tejido subcutáneo. Algunos autores han concluido que el incremento en la síntesis es el responsable del acumulamiento excesivo de colágena en algunos casos de esclerosis sistémica progresiva; sin embargo, otros autores afirman que posiblemente se deba a anomalías en la degradación de la misma, pero aun no se ha podido establecer el rol que juega la colagenasa en el metabolismo de la colágena para la evolución de la esclerodermia (3).

En cuanto a las anomalías en la composición de la colágena, análisis bioquímicos de la piel han demostrado valores bajos de hidroxiprolina y de hidroxilisina, particularmente de la primera; la relación entre ambas también es baja. La hidroxilación de la prolina aparentemente es incompleta.

En orina de 24 horas bajo una dieta libre de colágena se ha encontrado incremento del péptido ligado de hidroxiprolina, también se ha encontrado elevación del ácido urónico en la orina, lo cual indica que el sustrato de la sustancia glicosaminglicano también está elevado. Así mismo, los valores de los metabolitos de la colágena, indican cuantitativamente la actividad de la enfermedad, ya que durante el tratamiento con inhibidores de la síntesis de tejido conectivo --

los valores se encuentran bajos. (5)

En resumen, la evaluación bioquímica de la esclerodermia analiza los siguientes puntos:

- 1.- Acido urónico elevado en orina.
- 2.- Péptido ligado de hidroxiprolina elevado en orina.
- 3.- Hidroxiprolina, prolina, hidroxilisina bajas en la piel con esclerodermia.
- 4.- Relación molar, entre hidroxiprolina e hidroxilisina baja en la piel con esclerodermia.
- 5.- Relación molar de prolina e hidroxiprolina elevada en la piel con esclerodermia.

Refiriendonos ahora al proceso de calcinosis, se ha encontrado que pacientes portadores de esclerosis sistémica progresiva y en especial, aquellos que son portadores de síndrome de CREST ( calcinosis C, fenómeno de Raynaud R, afección esofágica E, esclerodactilia S, telangiectasias T ), desarrollan calcificaciones cutáneas y subcutáneas, las cuales se presentan más frecuentemente en los dedos, cercanas a la articulación metacarpofalángica, a lo largo de la superficie extensora del antebrazo, en la bolsa del olécrano y en área patelar. La calcinosis varía en cuanto a tamaño, desde pequeños depósitos entre los dedos, hasta largos conglomerados en los antebrazos.

Los análisis químico y por difracción de rayos X de las calcificaciones han demostrado que éstas están formadas principalmente por hidroxapatita; al examinarlas con microscopio las sales precipitadas de calcio en la piel aparecen como cristales pleomórficos, unas en pequeñas agujas y otras en largas placas.

La concentración normal del calcio sérico, fósforo y de la fosfatasa alcalina, son la regla en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, con o sin aparente calcinosis por lo que no hay evidencia de anormalidad primaria en el metabolismo del calcio; las calcificaciones probablemente son el resultado de alguna anormalidad local en los tejidos afectados.

Algunas de las características patológicas de la esclerodermia localizada son: la esclerosis del tejido conectivo de la dermis y tejido subcutáneo. Cuando se desarrolla completamente, en la dermis hay un incremento en el espesor, como resultado de la hialinización del tejido conectivo reemplazando a la grasa subcutánea.

En la esclerodermia localizada también se encuentran -- cambios inflamatorios vasculares de los pequeños vasos, de manera similar a la esclerosis sistémica progresiva.

Algunos de los cambios e infiltrados inflamatorios se caracterizan por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que pueden ser encontrados en arreglos perivasculares, o bien, de manera dispersa y difusa perineurales o entre las fibras colágenas, o entre la dermis y el tejido subcutáneo. (9)

En el año de 1977 Perlish y Reeves encontraron abundante infiltrado inflamatorio en los estadios tempranos de la esclerosis localizada, durante el primer año de la enfermedad.

En cuanto al tercer estadio de la enfermedad, la atrofia, se caracteriza clásicamente por la presencia de ésta en los grupos de fibras de colágena de la dermis y tejido subcutáneo, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas son escasas y atróficas.

## HALLAZGOS INMUNOLOGICOS

=====

La esclerodermia, frecuentemente simula o se superpone a otros trastornos reumáticos, por lo que durante mucho tiempo se ha pensado que tiene una base inmunitaria.

Durante un estudio de niños con esclerodermia focal en el Hospital Infantil de Los Angeles (6), fueron encontrados en algunos pacientes, títulos altos de factor reumatoide; se estudiaron 21 niños con esclerodermia focal y se compararon con 23 niños sanos; siete niños tuvieron factor reumatoide positivo; los años de positividad del mismo en promedio fueron de cuatro a ocho años y la duración de la enfermedad de seis meses a cinco años; en promedio, los títulos encontrados fueron de 1:32 y de 1:256 en células de carnero y de 1:40, 1:20 y 1:480 por aglutinación en latex, ninguno de los testigos fueron positivos.

Las lesiones más severas y destructivas en las extremidades fueron vistas en niños con altos títulos de factor reumatoide. El rol principal del factor reumatoide tal vez sea, el probar, que no es más que una amplificación de una respuesta inmune como ocurre en la neutralización de virus, fijación de complemento, quimiotaxis y fagocitosis.

Títulos significativos de factor reumatoide pueden encontrarse en una variedad de enfermedades infecciosas, o en enfermedades de la colágena o bien en condiciones neoplásicas. el factor reumatoide está compuesto por anti-gamaglobulinas, fundamentalmente IgM, IgG, IgA, con el método de aglutinación en latex y en células de carnero se detecta principalmente -

IgM; hay fuertes evidencias de que el factor reumatoide IgM-  
contibuye a la patogénesis de la sinovitis en adultos con ar-  
tritis juvenil y factor reumatoide (FR) positivo. La asocia-  
ción de altos niveles de FR con daños tisulares severos en -  
niños con esclerodermia, sugiere la posibilidad de que un me-  
canismo similar opere en estos casos.

En otros estudios, el FR se encontraba presente en el -  
26% de los casos con niveles promedio de 1:20 a 1:2560. En-  
contrándose además, que la presencia de positividad del mis-  
mo no se correlacionaba con cualquier característica clínica  
en los pacientes con esclerodermia, sino que usualmente se a-  
sociaba con alteraciones cutáneas severas y articulares i-  
gualmente graves. (7)

Ya desde 1974 Hanson, Drexler y Kornreich, encontraron-  
presentes anticuerpos antinucleares, incluyendo títulos al-  
tos de anticuerpos contra una cadena de DNA y factor reuma-  
toide. Otros estudios han demostrado la presencia de anti-  
cuerpos antinucleares en el suero del 15 al 47.6 % de los pa-  
cientes con esclerodermia localizada.

En un estudio publicado en el año de 1983 , utilizando-  
como sustrato células HeLa para la detección de anticuerpos  
antinucleares ANA por medio de técnicas de inmunofluores-  
cencia, inunodifusión y otro métodos, se encontró que la --  
frecuencia de ANA en células HeLa fue de 72.7 %, siendo ésta  
una de las frecuencias más altas publicadas; de acuerdo a es-  
udios previos la frecuencia de ANA en morfea generalizada era  
más alta que en los otros tipos de esclerodermia localizada,  
sin embargo, en este estudio se encontró que el 100% de los-  
pacientes con morfea generalizada tuvieron ANA presentes.

Quando se utilizó como sustrato riñón de ratón la positividad de anticuerpos antinucleares fue del 50 %, la distribución de la frecuencia de ANA con células HeLa en los 3 subgrupos de esclerodermia localizada fue, morfea 50 %, morfea generalizada 100 % y esclerodermia lineal 67 %; en cuanto al patrón, el homogéneo fue el más observado en los sueros utilizando células HeLa. (8)

En otro estudio publicado en el año de 1986, se encontró, una frecuencia del 31 % de positividad de ANA utilizando riñón de ratón y 46 % en las pruebas con células HeLa; -- los títulos encontrados en promedio fueron de 1:20 a 1:4860 con riñón de ratón y de 1:20 a 1:3240 en células HeLa, se encontró patrón homogéneo en el 75 % de los casos, seguido del moteado nuclear fino en 17 % y nucleolar en el 8 %. En este estudio se observó que el patrón por inmunofluorescencia no es específico en la esclerodermia lineal y que estos patrones pueden ser encontrados en pacientes con otro tipo de enfermedades del tejido conectivo, sin embargo, fue notable -- que el patrón periférico estuvo ausente y que el nucleolar -- se encontró poco; estos patrones son más específicos del lupus eritematoso sistémico y de la esclerosis sistémica progresiva. (7)

Continuando con las características inmunológicas de la esclerodermia, se han encontrado que la especificidad de los ANA en la esclerodermia localizada aparentemente es diferente que en la esclerosis sistémica progresiva. Uno de los anticuerpos antinucleares más interesante y relativamente específico para la esclerosis sistémica progresiva es el anticuerpo anticentrómera; esta reacción con la región del cen--

trómero de los cromosomas es considerada como marcador serológico del síndrome de CREST, sin embargo, hay poco escrito sobre la ocurrencia de este tipo de anticuerpos en la esclerodermia localizada.

Ruffatti y colaboradores, realizaron un estudio en el año de 1986, utilizando cromosomas en metafase y analizando el suero de 25 pacientes con esclerodermia localizada, de los cuales 20 tenían morfea; uno tenía morfea generalizada y 2, esclerodermia lineal; los resultados fueron los siguientes: se encontraron anticuerpos anticentrómero en el 12 % de los pacientes con títulos séricos de 320, 40 y 40, en comparación con los sujetos normales, la prevalencia de estos anticuerpos no fue estadísticamente significativa, así mismo, en comparación con la esclerosis sistémica progresiva, la presencia de estos anticuerpos tampoco fue significativa; la presencia de anticuerpos anticentrómero en los pacientes con esclerodermia localizada fue significativa sólo en aquellos con esclerodermia lineal. En este estudio, todos los sueros con estos anticuerpos positivos tuvieron un patrón homogéneo por inmunofluorescencia con células HeLa; a pesar de que los anticuerpos anticentrómera son considerados como marcadores serológicos del síndrome de CREST, en ninguno de los pacientes con esclerodermia localizada se encontró fenómeno de Raynaud,acroesclerosis o algún otro síntoma de este síndrome. Por lo tanto estos anticuerpos pueden ser encontrados sin que necesariamente se desarrolle síndrome de CREST y al mismo tiempo, es evidente que existe una gran relación entre la esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica progresiva. (10)

Además de los anticuerpos ya mencionados, se han encontrado también anticuerpos anti una cadena de DNA en pacientes con esclerodermia localizada. Falanga y colaboradores realizaron un estudio en el año de 1987 analizando el suero de 22 pacientes con morfea y morfea generalizada, y sin afectación a órganos internos, o fenómeno de Raynaud o datos de esclerosis sistémica progresiva, encontrando anticuerpos antinucleares en el 23 % de los casos con sustrato en riñón de ratón, y en el 54 % de los pacientes con sustrato de células HeLa, los títulos de ANA encontrados en ambos sustratos fueron bajos y no tuvieron relación con la actividad de la enfermedad, el patrón más frecuentemente encontrado por inmunofluorescencia fue el homogéneo, seguido del moteado y del nucleolar. Los anticuerpos anti una cadena de DNA estuvieron presentes en el 38 % de los pacientes con morfea y en el 56 % de los pacientes con morfea generalizada. En estudio llamó la atención que seis pacientes con anticuerpos anti una cadena de DNA la prueba para ANA fue negativa utilizando los dos sustratos, lo cual indica que los anticuerpos anti una cadena de DNA ( ssDNA ) pueden ocurrir en ausencia de ANA y viceversa. (11)

Otros estudios han demostrado que pacientes con esclerodermia activa, o con múltiples lesiones dérmicas, tienen niveles medios de anticuerpos anti una cadena de DNA; similares a los encontrados en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Así mismo la actividad de la enfermedad, va paralelamente a los niveles séricos de los anticuerpos ssDNA, y el hecho de que puedan estar presentes en ausencia de ANA, sugiere la posibilidad de que estén involucrados dos sistemas de

anticuerpos. Está claro hasta el momento que en la esclerodermia existe una gran heterogeneidad en la respuesta inmune.

La hipergamaglobulinemia se produce aproximadamente en un tercio de los casos; el nivel de IgG está aumentado en pacientes con enfermedad activa y extensa, y son todavía más elevados los títulos, en aquellos con contracturas articulares; se pueden encontrar elevados los niveles séricos de IgM y de IgA hasta en un 51 % y 47 % respectivamente sin poderse correlacionar con otras características clínicas de la enfermedad. (7)

La especificidad de los anticuerpos anticentriolo, anti linfocito T y anticólera; en la esclerodermia aun están en investigación, en los últimos años hay especial interés en el anticuerpo anti-Scl-70 que se encuentra en el 20% de los sueros de los pacientes con esclerodermia variedad sistémica progresiva y que puede estar asociado con afección pulmonar.

En general, las funciones inmunitarias mediadas por células se encuentran clínicamente intactas en la esclerodermia, aunque en sangre periférica los niveles de linfocitos T están disminuidos; los estudios sobre las relaciones y funciones de los linfocitos T supresores y T ayudadores, aun no están bien aclaradas.

Los pacientes con esclerodermia no experimentan problemas especiales en el control de infecciones, excepto frente a insuficiencia vascular o cuando se agregan agentes inmunosupresores al manejo.

Finalmente en los dos últimos años, se han realizado estudios encaminados a la detección de anticuerpos para Borre

lia burgdoferi en pacientes con morfea. En marzo del 87 Hansen y colaboradores propusieron como hipótesis que B. burgdoferi era el organismo causal de la morfea, basandose en la presencia de títulos séricos de anticuerpos para este organismo en los pacientes con esclerodermia localizada. (12,13) Otros estudios, sugieren que la morfea puede ser secundaria a una infección, tomando en cuenta sus características clínicas e histológicas; las cuales son en algunos aspectos similares a la acrodermatitis y al eritema crónico migratorio; enfermedades que como se sabe están relacionadas con infección por la espiroqueta Borrelia burgdoferi. En septiembre de 1987 se publicó un estudio en el cual sólo uno de los 25 pacientes estudiados con esclerodermia localizada tuvo anticuerpos para B burgdoferi, detectados por técnica de ELISA lo cual no fue estadísticamente significativo.

Hasta el momento no hay manera de establecer una relación significativa entre esclerodermia localizada e infección por Borrelia burgdoferi. (14)

## CUADRO CLINICO

=====

En este capítulo se mencionarán algunos aspectos clínicos de la Esclerosis Sistémica Progresiva y de la Fascitis - Eosinófila y se hará mayor énfasis en los hallazgos de la -- Esclerodermia focal o localizada.

La esclerosis sistémica progresiva se define por el fenómeno de Raynaud, afectación cutánea difusa, grados diversos de calcinosis cutánea y una microvasculopatía que conduce a disfunción progresiva de esófago, pulmones, corazón a menudo intestino grueso y particularmente riñón. Algunas de las características de presentación son fenómeno de Raynaud-artritis o artralgias, contracturas de flexión inexplicables y asintomáticas, cambios cutáneos escleromatosos, en ocasiones están presentes la fatiga, debilidad muscular, falta de incremento ponderal, dificultad para la deglución, disnea de esfuerzo y calcificaciones cutáneas.

Los cambios en la piel varían desde una endurecimiento cédrea, con engrosamiento de los dedos de las manos y edema de pies; hasta una fase edematosa que afecta a los antebrazos--miembros inferiores y cara, esta piel se hace muy vulnerable a lesiones por traumatismos leves, por lo que es frecuente que los pacientes frecuentemente desarrollen ulceraciones sobretodo en la piel localizada en el dorso de las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpo-falángicas, estas ulceraciones frecuentemente se infectan, y es notoria la dificultad para su manejo. Los cambios difusos tienden a propagarse de la porción distal a la proximal, y en el transcur

so de meses a años, la piel se vuelve dura, tensa, brillante y atrófica; se puede observar hipo o hiperpigmentación, telangiectasias, y diversos grados de calcinosis.

En cuanto al fenómeno de Raynaud, se produce por espasmo arterial digital inducido por frío o estrés emocional, y consiste en una reacción triple de color blanco (palidez)-a azul (cianosis) y a rojo (eritema). Se le encuentra en el 90 a 95 % de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, los dedos de las manos son más frecuentemente afectados y pueden acompañarse en ocasiones de parestesias.

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la esclerosis sistémica progresiva, pueden incluir la iniciación temprana de poliartritis simétrica, gelificación y rigidez generalizada matutina, los músculos regularmente desarrollan fibrosis, degeneración de la sustancia contractil y vacuolización, además se desarrolla inflamación de las articulaciones con fibrosis de la membrana sinovial, finalmente estos cambios vasculares, articulares y cutáneos, pueden avanzar hasta esclerodactilia. Estos pacientes pueden cursar con debilidad de los músculos proximales en el 20-40 % de los casos, y algunos muestran miopatía inflamatoria con elevación de las enzimas séricas.

El 70 % de los pacientes con esclerodermia desarrollan manifestaciones gastrointestinales, incluyendo insuficiencia motora, presentando disfunción esofágica y reflujo esofágico secundario a la atrofia de la túnica muscular. Los cólicos abdominales, alteraciones como constipación o diarrea son síntomas comunes secundarios a la afectación de intestino. La mala absorción secundaria, da lugar a un desgaste intenso

y a hipermotilidad intestinal con la consecuente reproducción excesiva de la flora. En el intestino grueso, la formación de placas atróficas en la capa muscular, puede dar lugar a la formación de divertículos.

La afectación pulmonar es casi invariable en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, es frecuente la presencia de taquipnea, disnea de esfuerzo y tos al examen físico, sin encontrarse generalmente ningún otro signo a la exploración. Esta sintomatología se puede explicar por la fibrosis y el engrosamiento del tejido conectivo de la membrana entre el alveolo y el capilar, también pueden encontrarse formaciones quísticas y engrosamiento pleural con o sin exudados.

En cuanto a la afectación cardíaca, consiste en pericarditis, insuficiencia izquierda o biventricular, presencia de arritmias, derrames pericárdicos que en general son asintomáticos e insignificantes; en el miocardio se ha observado la presencia de un edema mucinoso y fibrosis, además el pericardio puede estar engrosado, la vasculitis y lesiones fibrinoides ocurren también con frecuencia.

En un 40 a 60 % de los pacientes presentan afectación renal, el inicio de esta afectación se produce en los primeros años de la esclerosis y se asocia a hipertensión arterial maligna, se presenta hematuria, proteinuria e hiperazotemia y puede llegar hasta la oliguria, en el riñón se pueden observar cambios vasculares similares a los del fenómeno de Raynaud.

La calcinosis está asociada a esta enfermedad, los depósitos de calcio se localizan preferentemente en los dedos, -

en las crestas iliacas, en el dorso de los pies y en las articulaciones.

En resumen algunos de los criterios clínicos diagnósticos son: (6)

- 1.-Esclerosis dérmica.
- 2.-Esclerosis yacroesclerosis proximal.
- 3.-Edema de manos bilateral.
- 4.-Deformidad de manos y contracturas.
- 5.-Pigmentación anormal.
- 6.-Telangiectasias.
- 7.-Crisis vascular.
- 8.- Fenómeno de Raynaud.

En cuanto a las características clínicas de la esclerodermia focal, sus inicio generalmente es insidioso y aunque se reconoce fácilmente cuando está avanzada, las lesiones localizadas pueden pasar inadvertidas o confundirse con otros padecimientos. En uno de los primeros estudios escritos sobre esclerodermia en niños, se encontró que el inicio de la enfermedad en la mayoría de los casos era anunciado por lesiones cutáneas, un pequeño número de niños iniciaba con rigidez dolorosa de las articulaciones y lesiones cutáneas simultáneamente en otros, el inicio de la enfermedad se caracterizaba por la presencia de dolor y edema de las articulaciones siendo catalogados en ocasiones como artritis reumatoide. (15)

En otro estudio se analizaron 16 casos de niños con esclerodermia focal, encontrando que la edad promedio del inicio de la enfermedad era de 6 a los 15 años con una media de 6 años; en este grupo de pacientes los cambios en la piel más significativos fueron: endurecimiento, cambios en la --

pigmentación y apariencia brillante; lo más común encontrado fue el endurecimiento alrededor de las articulaciones. En esta serie todos los niños tuvieron incremento en la pigmentación de la piel, la pérdida del tejido subcutáneo fue también observada; algunos niños desarrollaron gangrena como efecto secundario del vasoespasmo, y sólo un niño de esta serie presentó calcificaciones subcutáneas. (16)

Las características encontradas en piel en orden de frecuencia son:

- 1.- Estrechez sobre todo de articulaciones.
- 2.- Incremento en la pigmentación.
- 3.- Piel brillante.
- 4.- Engrosamiento, endurecimiento de la piel.
- 5.- Atrofia subcutánea.
- 6.- Piel delgada.
- 7.- Cambios tróficos.
- 8.- Despigmentación.
- 9.- Ulceración.
- 10.- Gangrena.
- 11.- Calcificaciones subcutáneas.

La esclerodermia localizada debe considerarse como una enfermedad de espesor completo, con potencial de producir una atrofia profunda de grasa, músculo, periostio y hueso. La esclerodermia localizada de ordinario, se presenta como placas cutáneas discretas o bandas lineales de afectación.

La esclerodermia lineal puede comenzar con una coloración eritematosa o violácea de la piel, que va creciendo y que puede elevarse o deprimirse, la piel se siente endurecida y posteriormente adquiere un aspecto céreo o de marfil.

Finalmente aparecen áreas de hiperpigmentación, las lesiones se vuelven lisas sin pelo, y a menudo dejan de sudar y la atrofia subcutánea de ordinario está avanzada y se produce fijación de las estructuras situadas debajo.

Muchas lesiones de esclerodermia lineal, se expanden al final hacia su extremidad proximal, en forma de abanico y a menudo hasta la línea media o un poco más allá de ésta. La afectación frontoparietal de cara, frente y cuero cabelludo es llamada en "golpe de sable" y puede conducir de manera insidiosa a hiperplasia ósea regional del maxilar inferior, superior, cigoma y cráneo.

La esclerodermia lineal unilateral de una extremidad puede estar asociada con detención prematura del crecimiento acortamiento del miembro y deformidades fijas, valgus o varus. También se ha señalado la presencia de hemiatrofia completa que incluye cabeza, tronco y ambas extremidades.

Es importante examinar la piel de 10 a 20 cm fuera de los límites de las lesiones lineales discretas, en vista de su propensión a dejar áreas intermedias de piel normal que más adelante puedan ser afectadas, con frecuencia, las lesiones de la esclerodermia lineal después de meses y/o años se reblandecen y las manchas disminuyen.

La esclerodermia morfea, puede presentarse en forma de lesiones simples, múltiples y adyacentes, coalescentes o muy dispersas. Ocasionalmente presenta los anillos de color lila característicos, que representan un borde continuo de actividad inflamatoria. Las lesiones en placa se presentan como porcelana blanca o induración marfil con contornos distintos y bordes violáceos; el que éstas lesiones se hagan más -

extensas, pueden indicar actividad de la enfermedad; además de estas lesiones, los folículos pilosos son atróficos, la secreción sebácea está marcadamente disminuida; en un estadio posterior, las lesiones aparecen atróficas e irregularmente hiper o hipopigmentadas; en este tipo de esclerodermia localizada el tejido subcutáneo también se encuentra afectado y los cambios musculares usualmente son detectados por electromiografía.

Como la Morfea puede ser una manifestación inicial de la esclerosis sistémica progresiva, resulta importante hacer una evaluación amplia y minuciosa de la función de los órganos internos, sin embargo, la mayor parte de los problemas están limitados a la piel. Se ha descrito que algunos niños con Morfea evolucionan hasta la forma focal difusa de esclerodermia con afectación casi total de la piel. Estos pacientes pueden tener varios episodios de artralgiás, artritis, o ambas.

En la Morfea generalizada las lesiones en placa, pueden envolver casi la piel entera, la atrofia de las estructuras es prominente en extremidades conduciendo a deformidades que más tarde llegan a ser invalidantes. La cara generalmente está respetada, las lesiones usualmente se presentan de manera irregular, pero no es raro que también lo hagan de manera estrictamente simétrica en el tronco y extremidades. Puede llegar a afectar órganos internos sin embargo, la mayoría de las veces la esclerodermia morfea generalizada se confina exclusivamente a la piel. Este tipo de esclerodermia localizada es la que más se ha relacionado con la esclerosis sistémica progresiva. (18)

La definición de afectación general en la esclerodermia-

localizada es un tema complejo; en algunos casos se han observado defectos de conducción cardíaca, síndrome Sjögren, pericarditis o fenómeno de Raynaud. Las lesiones del cerebrocabeludo y de la cara se han asociado con anomalías del Sistema Nervioso Central, incluyendo crisis convulsivas, alteraciones visuales, cefaleas o ataques isquémicos transitorios.

Hay referencias de la presencia de cambios glomerulares inespecíficos en algunos pacientes con esclerodermia focal; ninguno llegó a desarrollar insuficiencia renal. La función esofágica también ha sido evaluada por múltiples autores y se menciona que cerca del 20 % de los niños tienen datos manométricos, radiográficos de trastornos de la motilidad, pero casi ninguno se queja de disfagia. Rara vez el problema avanza, puede regresar a la normalidad en algunos casos y nunca es presagio de esclerosis sistémica progresiva normalmente no se produce avance de esclerodermia localizada a esclerosis sistémica progresiva con desarreglos viscerales.

La Fascitis Eosinófila fue descrita por primera vez por Shulman en 1974, como edema doloroso e induración de las extremidades distales, respetando las manos y los pies, acompañándose de eosinofilia periférica, hipergamaglobulinemia, elevación de la eritrosedimentación y endurecimiento e inflamación de la fascia profunda. Esta enfermedad es más frecuente en adultos y se ha considerado como una enfermedad de esclerodermia.

La hinchazón dolorosa similar a la de la esclerodermia, pero sin fenómeno de Raynaud puede iniciarse en manos y pies y a menudo está limitada a los antebrazos y a las piernas, -

pero puede afectar progresivamente a toda la extremidad. -- Suele ser notable el edema con formación de fóveas a la presión y en ocasiones la piel adquiere un aspecto rugoso o de " cáscara de naranja", sin embargo la pigmentación usualmente es normal y no hay signos de aumento de la temperatura local con atrofia y esclerosis.

Por lo general la piel se siente firme y parece fija a las estructuras vecinas. En muchos de los casos la fascitis eosinófila da origen a las lesiones de morfea o esclerodermia localizada, pero en pocas ocasiones se produce esclerodactilia; además las alteraciones de orden general no son comunes y no hay trastornos de los órganos internos.

El síndrome del tunel del carpo es una característica temprana de la enfermedad en muchos casos; aunque la etiología es desconocida, se ha observado que frecuentemente es precedida por una actividad física extenuante; también se ha pensado en una etiología inmunológica por la identificación de inmunoglobulinas y C3 a nivel de la fascia inflamada y elevación de la IgG sérica. La confirmación histológica para el diagnóstico de la enfermedad requiere de la toma en cuña profunda, o de biopsia en bloque que incluya piel, tejido subcutáneo, aponeurosis y músculo. En todas las capas se aprecia inflamación y fibrosis; la infiltración eosinófila de tejidos puede ser notable en las etapas preliminares de la enfermedad, pero comunmente predominan los linfocitos, histiocitos y células plasmáticas en las áreas alteradas.

(18)

La mayoría de los pacientes con fascitis eosinófila, en

su inicio mejoran notablemente con la administración de corticosteroides; las contracturas de flexión extensas parecen producirse rápidamente. Con el transcurso del tiempo se distinguen tres tipos o grupos de enfermedad:

- 1.- Una enfermedad de resolución espontánea después de aproximadamente dos años.
- 2.- Fascitis eosinófila persistente o recurrente que se controla sólo parcialmente con el tratamiento.
- 3.- Estructuras de flexión fijas progresivas que originan una incapacidad manifiesta.

En 1983 se publicó el caso de un paciente adulto que -- después de padecer durante 12 años reumatismo, en un mes desarrolló características clínicas de fascitis eosinófila y -- que más tarde, en un lapso de tres meses, mostró datos de esclerodermia, tanto clínicos como histológicos. (19)

En 1986 se publicó el caso de un paciente de tres años de edad, quien desarrolló fascitis eosinófila, la cual aparentemente se resolvió después de un año de manejo con prednisona, posteriormente desarrolló características y cambios en la piel que eran similares a la esclerodermia lineal, por lo que también vino a reforzar la idea de que la fascitis -- eosinófila puede ser una manifestación temprana de una variante de la esclerodermia localizada. (20)

## DIAGNOSTICO

=====

Antes de iniciar con las características y los hallazgos de laboratorio y gabinete, es importante señalar que la esclerodermia lineal en algunos estudios, es considerada como enfermedad activa si hay aparición de nuevas lesiones dérmicas, o bien si las lesiones antiguas se desarrollaron en un lapso dentro de los precedentes seis meses; por otro lado la enfermedad se consideró como inactiva si no aparecían nuevas lesiones o bien si la extensión de las mismas no se modifican en un lapso mínimo de seis meses, la duración de la actividad de la enfermedad es calculada como el número de años que hay entre el inicio o la aparición de la primera lesión cutánea, hasta el momento en que se detecta la última lesión activa, en algunos casos hay períodos de remisión de la enfermedad alternados con períodos de actividad de las lesiones cutáneas, en estos casos se considera como una enfermedad recurrente.

Uno de los hallazgos de laboratorio frecuentemente encontrados en estos pacientes es la eosinofilia periférica, la cual puede definirse como una cuenta de eosinófilos de 300 células/mm<sup>3</sup> o más. (22)

En 1986 se hizo un análisis de 53 pacientes portadores de esclerodermia lineal, encontrando que 21 de estos pacientes presentaron eosinofilia periférica, en ninguno de estos pacientes se atribuyó a efectos adversos a drogas o bien que fuera secundaria a parasitosis. La eosinofilia se encontró en los pacientes con enfermedad activa y no tuvo relación con el número de lesiones cutáneas.

Falanga y Medager en 1987 realizaron una investigación sobre la frecuencia, niveles y la significancia de la eosinofilia en sangre en los pacientes con esclerodermia. Se analizaron 715 pacientes con esclerosis sistémica progresiva, 72 pacientes con esclerodermia localizada y 22 con fascitis eosinófila; del grupo portador de esclerosis sistémica progresiva se encontró eosinofilia sólo en el 8 % de los casos, aquellos que tuvieron esclerosis localizada tuvieron eosinofilia en un 31 % teniendo la mayor frecuencia la Morfea generalizada, - 8 % de estos pacientes presentaron un conteo de células de más de 1000/mm<sup>3</sup>; existiendo relación entre eosinofilia y enfermedad activa. En los pacientes afectados con fascitis eosinófila un 83 % tuvieron eosinofilia y el 61 % de los pacientes presentaron cuentas de más de 1000 células.

Se ha mencionado que el hallazgo de eosinofilia en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva o en los que estén afectados con esclerodermia focal puede considerarse como un factor pronóstico, sobre todo por la relación que existe entre actividad de la enfermedad y presencia de eosinofilia ya que al mismo tiempo éste factor pronóstico puede contribuir al manejo de los pacientes. (22)

Los niveles de IgG están incrementados en los pacientes con esclerodermia localizada, cuando ésta se encuentra en la fase activa, o bien, cuando la enfermedad es extensa y hay contracturas articulares. Los niveles de IgM y de IgA se encuentran elevados en el 51 % y 46 % respectivamente en los pacientes portadores de esta patología y clásicamente no tienen ninguna correlación con las características clínicas.

En cuanto al factor reumatoide, se ha observado en la esclerodermia local en 7 de 21 niños en las series de Hanson y en 9 de 34 pacientes en las series de Falanga con títulos promedio de 1:20 a 1:2560; los títulos altos generalmente se re-

lacionan con lesiones cutáneas severas y con afectación articular. El factor reumatoide, puede persistir por muchos años y asociarse con sinovitis activa.

Refiriendonos ahora a la presencia de anticuerpos antinucleares, en algunos reportes se menciona que 11 de 12 niños - con esclerodermia lineal, tienen ANA positivos; en los estudios realizados por Falanga se reporta que un 31 % de los pacientes con esclerodermia lineal presentan anticuerpos antinucleares positivos utilizando como sustrato riñón de raton, y hasta el 46 % en los casos que se utilizaron células HeLa; - en ambos sustratos se encontró relación entre anticuerpos antinucleares positivos y lesiones severas de piel o enfermedad muy extensa.

En cuanto a la presencia de anticuerpos anti una cadena de DNA en los pacientes con esclerodermia activa o con múltiples lesiones, los niveles que se encuentran en sangre, son muy similares a los encontrados en el Lupus eritematoso sistémico, la actividad de la enfermedad, tiene un curso paralelo a los niveles séricos de los anticuerpos anti una cadena de DNA.

El curso serológico de los pacientes con Esclerodermia lineal, es un tanto discordante en cuanto al tiempo de aparición de los tres sistemas distintos de anticuerpos. (7)

En general para establecer el diagnóstico de esclerodermia, basta con la inspección general, sin llegar a ser necesaria la biopsia; sin embargo existe ya un esquema establecido sobre el análisis y evaluación bioquímica de la esclerodermia realizado en la piel de estos pacientes y cuyos puntos más importantes se mencionan a continuación:

- 1.- Elevación de ácido urónico en orina.
- 2.- Péptido ligado de hidroxiprolina en orina, elevado.
- 3.- Hidroxiprolina, prolina, hidroxilisina bajas.

4.- Relación molar baja entre hidroxiprolina e hidroxilisina.

5.- Relación molar elevada entre prolina e hidroxiprolina

En la Esclerosis sistémica progresiva, la angiografía y - la pletismografía, demuestran enfermedad obstructiva de la arteria digital, asas capilares gigantes y una reducción general de los vasos del replegue supraungueal; lo cual es compatible con la presencia de fenómeno de Raynaud.

También son de utilidad pruebas de viscosidad de la sangre, y el hallazgo de aumento en la liberación de tromboxano - A 2, beta tromboglobulina y otros mediadores vasoactivos.

En cuanto a las manifestaciones musculoesqueléticas, pocas veces hay pruebas radiológicas de erosión de los cartílagos articulares, o pérdida del hueso subcondral; sin embargo, es posible corroborar radiológicamente los depósitos de calcio tanto en la esclerosis sistémica progresiva como en la esclerodermia lineal. Cuando hay afección muscular, es posible observar alteraciones en las enzimas séricas como la CPK que traduce el proceso de miopatía inflamatoria. La electromiografía-- generalmente es muy útil para la detección de afectación a nivel muscular y en muy raras ocasiones se llega hasta la biopsia de músculo.

En cuanto a la afectación gastrointestinal, en la radiografía simple de abdomen, es posible observar niveles hidroaéreos y dilatación de asas intestinales; los estudios con bario con frecuencia muestran un retraso en el tránsito intestinal, retención con atonía, y dilatación amplia. Puede presentarse - el signo del acordeón cerrado, causado por la fibrosis a nivel yeyunal.

En cuanto a las alteraciones pulmonares, a menudo la radiografía de torax, sólo muestra engrosamiento de la pleura pueden desarrollarse cambios progresivos de fibrosis pulmonar que se manifiestan como patrones reticulares de densidades nodulares o lineales en los campos pulmonares, en algunas ocasiones se puede encontrar enfisema buloso. Las pruebas de función pulmonar son recursos diagnósticos y terapéuticos muy útiles, el deterioro de la capacidad de difusión, defectos de ventilación y reducción en la distensibilidad pulmonar pueden estar presentes.

El monitoreo de la función renal, será necesario para los pacientes con esclerodermia tanto en la variedad localizada como en la sistémica; sobre todo en los pacientes que estén bajo tratamiento con D-penicilamina.

## TRATAMIENTO

=====

Antes de iniciar con el manejo estrictamente farmacológico, creo necesario analizar otros puntos y aspectos, que pueden modificar el curso de la enfermedad.

En primer lugar, se debe considerar como necesario el explicar a los padres y al niño, dentro de lo que sea posible; todo lo referente a su enfermedad, ya que en muchos de los casos la ignorancia origina que los tratamientos sean abandonados, creyendo que no habrá mejoría en el paciente. El programa completo de tratamiento también debe incluir asesoría a la familia en relación a los aspectos estéticos, psicosocial, financiero y de incapacidad, así como de recursos terapéuticos— aun no comprobados.

Algunas medidas generales son útiles en el tratamiento de la esclerodermia, como por ejemplo el evitar traumatismos— de áreas con vascularización deteriorada; la protección al frío también es crucial, e incluye el mantener una temperatura ambiente adecuada, prendas adicionales de ropa durante el invierno y uso continuo de guantes y medias.

El buen cuidado de la piel incluye, el evitar astringentes, detergentes y exposición al sol de manera excesiva; se han recomendado una gran cantidad de aceites y lociones emolientes para reblandecer y proteger la piel afectada, sin embargo no han probado su eficacia todavía.

La terapia física y ocupacional es de importancia crucial para preservar la fuerza muscular. La aplicación de férulas, análisis de la marcha, y evaluación de cambios de actividades diarias, también deberán ser tomadas en cuenta.

El tratamiento quirúrgico de la esclerodermia, debe considerarse con cautela, puede ser beneficiosa la debridación de las úlceras causadas por insuficiencia vascular, pero la extirpación de depósitos de calcinosis, debe restringirse en las áreas que causan un deterioro funcional significativo.

Los resultados de la cirugía para mejorar las contracturas de flexión, han sido muy variables, pero la liberación de tendones y de tejidos blandos en la mano en garra o dedos de los pies en martillo, pueden mejorar. La amputación ocasionalmente es necesaria, en caso de infecciones o ulceraciones recurrentes incontrolables.

Desde hace mucho tiempo, se considera que los esteroides son de utilidad en el manejo de la esclerosis sistémica progresiva, y en el caso especial de la miopatía inflamatoria o polioseritis activa.

Como en los últimos años se ha hecho incapié en la posibilidad de que mecanismo inmunitarios celulares y humorales estén involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, agentes inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida y el clorambucil; parecen atractivos como posibles modificadores de la enfermedad. Aunque inmunosupresores y esteroides continúan siendo apropiados para el manejo de la esclerodermia que plantea la posibilidad de muerte, se han realizado estudios con el fin de ofrecer otras opciones al manejo.

Algunos autores han recomendado la Plasmaféresis, considerando las bases inmunológicas de la enfermedad; sin embargo la mayoría de los pacientes que mejoran, han recibido al mismo tiempo otros medicamentos, lo que hace difícil su evaluación.

Recientemente la D-penicilamina ha mostrado ser una opción más para el manejo de las manifestaciones tanto a nivel cutáneo, como visceral en la esclerodermia. El uso de la D-penicilamina en esta enfermedad, fue sugerido por Harris y Sjoerdsma en el año de 1966; ellos encontraron que utilizando éste medicamento a dosis adecuadas, para la enfermedad de Wilson, para la cistinuria y para la artritis reumatoide había un incremento en la solubilidad de la colágena dérmica, y una disminución de los enlaces cruzados intermoleculares. Ellos realizaron un análisis completo de los pacientes manejados con este medicamento.

El efecto de la penicilamina sobre la colágena, parece ser acumulativo. Altas dosis, por largos períodos, rompen el equilibrio entre la colágena insoluble y la soluble hacia un incremento de la solubilidad. Este incremento de la colágena soluble y el acúmulo de las cadenas alfa, sugieren que los enlaces covalentes y la maduración normal, son fallidos. Ellos no obtuvieron evidencia de que la síntesis y la degradación de la col'gena estuvieran alteradas. Lograron demostrar que los efectos de la penicilamina, pueden desarrollarse en un período tan corto como dos semanas. (22)

En otro estudio realizado en 1982 por Steen y colaboradores, se hizo un análisis retrospectivo sobre la esclerosis sistémica progresiva, comparando 73 pacientes que recibieron terapia con D-penicilamina por un período de 6 meses consecutivos, con 45 pacientes que no recibieron esta droga todos los pacientes tenían una duración mínima de la enfermedad de tres años, la D-penicilamina fue prescrita por un tiempo promedio de 24 meses, con una dosis máxima al día de 500 a 1500mg, con media

de 750 mg; durante el seguimiento de estos pacientes, se encontró que el grado y la extensión de las lesiones dérmicas, disminuyeron de manera considerable en los pacientes manejados -- con D-penicilamina, por otro lado, la relación entre nuevos brotes afectados se redujo también. (23)

En cuanto a las dosis utilizadas de éste fármaco, en uno de los primeros artículos publicados al respecto, se recomiendan dosis bajas de 150 a 300 mg/día, con incrementos graduales hasta una dosis máxima de 1800 mg/día. Estas dosis pueden ser manejadas por un tiempo aproximado de 2 meses, posteriormente pueden establecerse dosis de mantenimiento de 500 mg diarios, las dosis y los incrementos deberán estar sujetos a la tolerancia al medicamento. (24)

Aunque es posible que el 25 % de los pacientes tenga que suspender la D-penicilamina a causa de sus efectos adversos, muchos casos de toxicidad frecuentemente se reducen cuando el medicamento se aumenta de manera gradual durante un plazo de varios meses; por ejemplo en niños, administrar 3 mg/día/kg, durante dos meses, e incrementar luego de 2-3 mg/kg/día una vez al mes, hasta alcanzar una dosis máxima de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis máxima del adulto es de 750 a 1500 mg diarios.

En cuanto a sus efectos adversos, el más frecuente y temprano es la reacción alérgica en la piel, ésta frecuentemente se acompaña de fiebre, y aparición de lesiones vesiculares --- con contenido seroso y hemorrágico. El efecto más serio de la D-penicilamina, es el desarrollo de nefropatía, esta complicación puede aparecer después de 6-12 meses de tratamiento, se ha reportado una frecuencia del 25 %; como manifestación de la misma se presenta proteinuria que puede exceder a los 2g/día.

Los cambios morfológicos de los riñones son similares a los encontrados tempranamente en la glomerulonefritis membranosa, se ha demostrado por microscopía inmunofluorescente depósitos de IgG y C3, aparentemente el desarrollo de la nefropatía no sólo se ha explicado por complejos inmunes, sino aparentemente por la acción directa de la D-penicilamina sobre la colágena de la membrana basal del glomérulo.

Hasta el momento, no ha quedado establecido un esquema terapéutico que ofrezca beneficios sin efectos adversos, por lo que queda abierta la posibilidad de nuevas investigaciones al respecto.

## PRONOSTICO =====

El pronóstico de la esclerodermia infantil, está relacionado con la localización y grado de afectación cutánea, con el grado de deterioro funcional, con los órganos internos que están afectados, con los recursos emocionales, físicos y de tratamiento disponibles.

En el caso de la esclerodermia focal, el desarrollo de trastornos viscerales, es poco probable, y la evolución hacia la esclerosis sistémica progresiva es poco común. La mayor parte de las lesiones dórnicas, no evolucionan más allá de 3- a 4 años posteriores a su diagnóstico. El pronóstico se basa en las complicaciones locales, tales como atrapamiento vascular o nervioso, trastornos del crecimiento óseo o contracturas intensas. Después de varios años, muchas lesiones cutáneas, localizadas o difusas se reblandecen y se hacen menos lisas y brillantes presentando menos cambios pigmentarios; -- sin embargo pocos tienen una resolución completa. (25)

En cuanto a la esclerosis sistémica progresiva y su afectación visceral, es muy difícil predecir sus etapas preliminares, e inclusive se ha mencionado la posibilidad de abandonar el término de progresiva. En término generales varios estudios sobre el pronóstico de la misma, han señalado índices de supervivencia acumulados a cinco años del 34 a 73% representando los mayores efectos adversos la lesión renal pulmonar y cardíaca.

PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

L.S.A.

Edad: 6 años 9/12

Sexo: femenino.

AHP: Padre de 23 años aparentemente sano, madre de 22 años aparentemente sana, tiene una hermana de 3 años aparentemente sana.

APNP: Proviene de medio socioeconómico bajo, originaria y residente del estado de Oaxaca, es producto de la I gestación, de un embarazo normoevolutivo, de término, producto de parto domiciliario atendido por empírica, se niegan antecedentes de hipoxia, se ignora el peso al nacimiento. Su desarrollo psicomotor es adecuado para su edad al momento de su ingreso y recibe una alimentación deficiente en aporte calórico-proteíco.

APP: Dentro de estos antecedentes, se refieren cuadros frecuentes de vías respiratorias superiores. Se refiere esquema de inmunizaciones completo.

P.A. Su padecimiento lo inicia a los 8 meses de edad, con la aparición de lesiones en piel, manifestadas como manchas, con bordes eritematosos, que evolucionaron a manchas hipercrómicas, y que iniciaron en miembro pélvico izquierdo y posteriormente se diseminaron a ambos miembros inferiores en un tiempo no especificado, progresivamente en la zona de las manchas, la piel se hizo dura, presentando posteriormente rigidez de ambos miembros inferiores, llegando a tener incapacidad para la flexión y deambulación. A partir de los 14 meses

inicia deformidad progresiva de ambas extremidades inferiores. A la exploración física, se le encontró con buen estado general, con manchas hipercrómicas en ambas mejillas, sin compromiso a nivel cardiopulmonar, abdomen sin viceromegalias, extremidades superiores con disminución de la fuerza y de la resistencia muscular, con reflejos conservados, las extremidades inferiores con genu-valgo bilateral, con imposibilidad para la flexión de la articulación de la rodilla, disminución de la fuerza muscular y de los reflejos, en cuanto a las alteraciones en piel, se observaban manchas hipercrómicas diseminadas en las extremidades, con endurecimiento de la piel, y existía discreto edema maleolar bilateral, los pulsos pedio y popliteo, estaban disminuidos.

Se le inició manejo con dieta normal iniciándose su estudio; en las radiografías de miembros inferiores, se encontró calcinosis en ambos miembros, sobre todo en la región cercana a la articulación de la rodilla, se realizó una electromiografía, la cual se reportó compatible con lesión de fibromuscular crónica, se realizó una manometría esofágica, encontrando esfínter esofágico inferior de aproximadamente 8 mm de longitud, con una presión de 8-10 mm de Hg, a la deglución se verificó relajación adecuada de este esfínter y las contracciones primarias medidas fueron normales, fue valorada por el servicio de ortopedia quien opinó que el manejo para este caso, dadas las características clínicas, era poco efectivo. También fue valorada por el servicio de cardiología quien a la ecocardiografía encontró un derrame pericárdico de 5 cm, dejándose sin manejo, por considerarse innecesario, la radiografía de torax sin mostrar alteraciones su electrocardiogra-

ma también dentro de límites normales. La paciente se manejó de manera inicial con Diamino Difenil Sulfona a 2 mg/kg/día lo cual se mantuvo durante 2 días, posteriormente se inició manejo con D-penicilamina a 300/m2SC iniciándose también manejo por parte del servicio de rehabilitación, posteriormente la dosis de D-penicilamina se ajustó a 5 mg/kg manteniéndose con monitoreo de funcionamiento renal, su estancia en el servicio fue de 3 meses egresándose en mejores condiciones generales y se continuó su control por medio de la consulta externa.

Dentro de sus exámenes de laboratorio que se realizaron durante su estancia se encuentran los siguientes:

BIOMETRIA HEMATICA:

Fecha	Hb	HTO	Leuc.	Linf.	segm.	Bas.	eos.	mon.
2-III-88	12	39	5800	30	55	1	8	6
11-III-88	12.9	39	6400	28	49	-	10	12
25-IV-88	12.9	37	6400	46	47	-	2	4
9-V-88	12.8	38	6000	25	63	2	5	5

QUIMICA SANGUINEA:

Fecha	Urea	Creat.	Gluc.	F.A.	BD	BI	Tot	A	G	T
2-03-88	51	.74	83	123	.1	.3	.4	4.1	3.1	7.2
11-03-88	65	1.6	69	-	.1	.6	.7	4	3.3	7.3
25-04-88	66	2	62	358	.1	.4	.5	4	3	7
9-05-88	46	.6	-	-	.1	.3	.4	3.7	3	6.7
27-05-88	45	1.6	60	-	.1	.4	.5	3.9	3.7	7.6

Fecha	TGP	TGO	Na	K	Mg	P	CPK	DHL	aldolasa	Ca
2-03-88	33	12	136	4.5	2.1	3.4	8	84	9.5	8.9
8-03-88	-	-	-	-	.9	5.1	-	-	-	8
11-03-88	41	18	-	-	2.7	4.2	-	-	-	11
25-03-88	33	14	141	4.5	-	-	-	-	-	-
9-05-88	36	34	139	4.7	-	-	-	-	-	-
10-05-88	-	-	139	4.5	-	-	-	-	-	-
27-05-88	14	12	-	-	-	-	-	-	-	-

EXAMEN GENERAL DE ORINA:

Fecha	pH	Densidad	eritrocitos	leucocitos
2-03-88	7	1020	escasos	3/campo
4-04-88	7	1022	-	abundantes
11-04-88	5	1018	-	escasos
19-04-88	5	1020	-	escasos
25-04-88	6	1015	-	escasos
2-05-88	7	1021	-	-
7-05-88	5	1029	-	400/mm <sup>3</sup>

Fecha	Ca	FR	IgG	TP	TPT
2-03-88	21.5	Neg	1020	58.5 %	120"

Fecha	Ca urinario	Ac. anti ENA	Hemocultivo
7-03-88	7.30	+ 1:8	
27-03-88	-	-	negativo

Fecha	Urocultivo	Cr en orina	Na orina	K orina	FeNa
29-03-88	Negativo	-	-	-	-
10-05-88	-	73	62	115	.36

## COMENTARIO

\*\*\*\*\*

L.S.A. femenino de 6 años 9 meses de edad, con sintomatología de 5 años 8 meses de evolución, fue catalogada como portadora de Esclerodermia lineal; este diagnóstico, fue basado - en los hallazgos clínicos principalmente como lo son la aparición temprana de manchas en piel con bordes eritematosos que - evolucionaron posteriormente a manchas hipercrómicas, localizadas en ambos miembros inferiores, las cuales más tarde se acompañaron de endurecimiento de la piel; presentando rigidez y -- contracturas de las articulaciones de las rodillas con genu -- valgo e incapacidad para la marcha.

La afectación a nivel sistémico se descartó en forma clínica, por laboratorio y gabinete.

Los hallazgos de laboratorio que apoyaron el diagnóstico de esclerodermia fueron: anticuerpos antinucleares positivos, elevación sérica de IgG; y por medio de rayos X se corroboró-- la presencia de calcinosis, sobre todo a nivel de las articulaciones de las rodillas.

Al momento de su ingreso, la enfermedad se consideró como inactiva, ya que no habían lesiones cutáneas nuevas, y las lesiones antiguas tenían más de 6 meses de evolución.

Recibió tratamiento con D-penicilamina a dosis adecuadas y su evolución fue satisfactoria y durante este período, no-- tuvo manifestaciones de afectación renal.

Aunado a lo anterior, se le rehabilitó, logrando la deambulación en un lapso de tres meses.

Actualmente se lleva a cabo un seguimiento de la paciente por medio de la consulta externa.

## BIBLIOGRAFIA

\*\*\*\*\*

- 1.-Rodan and Jablonska: Classification and nomenclature of progressive Systemic Sclerosis (Sclerodermia). Clin Rheumatol 1979.
- 2.-Bernhard: Esclerodermia en la Infancia. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 5:1986.
- 3.-Rodan: Progressive systemic sclerosis:clínica features and - pathogenesis of cutaneous involvement (Scleroderma).Clin --- Rheumatol 1979.
- 4.-Walter: Vascular disease in progressive systemic Sclerosis (Scleroderma).Ann of Intern Med 73:317-324. 1970
- 5.-Hansen and Denmark: Scleroderma. Journ of Am Acadm Derm 17 (1) julio 1987.
- 6.-Hanson: Rheumatoid factor ( Anti Gama-globulins) in chil--- dren with focal scleroderma. Pediatrics 53:945-47. 1974.
- 7.-Falanga: Linear Scleroderma. Ann Intern Med 1986 104:849-857.
- 8.-Takehara: Antinuclear antiboides in localized scleroderma. Arthritis and Rheumatism 26(5) may 1983.
- 9.-Doyle: Cutaneous and Subcutaneous inflamatory Sclerosis - syndromes. Arch Derm 118 Nov 1982.
- 10-Ruffatti, Pesarico. Anticentromere antibody in localized -- scleroderma. Am Acad of Derm 15 (4) part I oct 1986.
- 11-Falanga, Thomas. Antinuclear and Anti-Single-Stranded DNA --- antiboides in Morphea and generalized Morphen. Arch Derm 123 Marzo 1987.
- 12-Antiboides to Borrelia Burgdoferi and localized scleroderma Hansen et al. Lancet marzo 21, 1987.

- 13-Stanek: Shulman Syndrome a Scleroderma subtype caused by *Borrelia Burgdoferi*. Lancet (27) June 1987.
- 14-Hoesly: Localized scleroderma (morphea) and antibody to *Borrelia Burgdoferi*. Journ Am Acadm Derm 17 (3) sept 187.
- 15-Kass: Scleroderma in Childhood. Journal of Pediatrics (68) 2-feb 1966.
- 16-Jablonska, Kodan: Localized forms of Scleroderma. Clin Rheum 1979.
- 17-Ohtaki: Concurrent multiple morphea and neonatal lupus erythematosus in an infant boy born to a mother with SLE Br Jour Derm 1986. 115:85-90.
- 18-Viraben: Eosinophilic Fascitis in Association with Morphea, Immunological disturbance and profuse achromia. Dermatologica 174:93-95. 1987.
- 19-Urbano: Eosinophilic Fascitis evolving into Scleroderma. --- Ann Intern Med 99 (3) sept 1983.
- 20-Williams: Childhood Eosinophilic Fascitis progression to linear scleroderma. Jour of Rheum 1986 13:5.
- 21-Palanga: Frequency levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma and eosinophilic fascitis. Jour Am Acadm Derm 17(4) oct 1987.
- 22-Harris: Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. Lancet Nov-5, 1966.
- 23-Virginia: D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 1982, 97:652-59.
- 24-Valentinu, Nassonova. PPS Managment. Clin Rheum 1979.
- 25-Curtis: The prognosis of localized scleroderma. AMA Arch Derm 78 Dec 1958.