



U.N.A.M.

11212
6
29.
A.M.A.L.A.C.

Centro Dermatológico
" Dr. Ladislao de la Pascua "

ESCLERODERMIA LOCALIZADA
Y SU RELACION CON LA BORRELIA
BURGDORFERI.

TESIS DE POSGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

Dra.: Ma. de la Luz Díaz Soberanes.
Directora: Obdulia Rodríguez Rodríguez.
Asesores: Dra. Silvia Ortíz Carranco
Dr. Fermin Jurado Santa Cruz
Dra. Josefa Novales Santa Coloma

México, D.F.

257661
1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

CENTRO DERMATOLOGICO

"Dr. Ladislao de la Pascua"

**ESCLERODERMIA LOCALIZADA
Y SU RELACION CON BORRELIA
BURGDORFERI**

TESIS DE POSTGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

Dra. María de la Luz Díaz Soberanes

Asesores: Dra. Silvia Ortíz Carranco

 Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

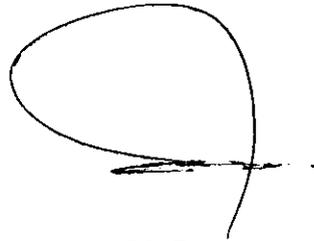
Asesor en

Histopatología: Dra. Josefa Novales Santa Coloma

México, D.F.

1990-1993

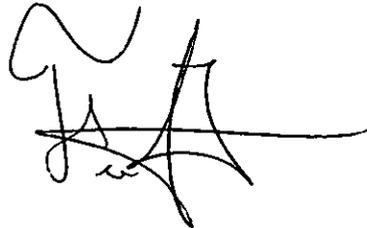
1996



VoBo

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO



VoBo

DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

JEFE DE ENSEÑANZA

Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO



OTROS COLABORADORES

Dr. Luis Padierna Olivos.

Pasante en química: Claudia Estrada.

Histotecnólogo: Alberto Castillo Naranjo.

Lic. Daniel Castro Orozco.

Dedico este trabajo a mi familia, especialmente a Rodrigo; y aprovecho el espacio para pedir una disculpa por el tiempo que por ello le robe.

**ESCLERODERMIA LOCALIZADA
Y SU RELACION CON
BORRELIA BURGENDORFERI**

INDICE

CAPITULO I: ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Definición.....	7
Historia.....	8
Epidemiología.....	12
Clasificación.....	13
Etiopatogenia.....	18
Cuadro clínico.....	34
Lesiones asociadas.....	40
Datos de laboratorio.....	42
Histología.....	43
Diagnóstico.....	47
Diagnóstico diferencial.....	48
Pronóstico.....	50
Tratamiento.....	51

CAPITULO II: BORRELIA BURGDORFERI

Clasificación bacteriana. Generalidades.....	55
Principales grupos bacterianos.....	56
Vectores.....	65
Diagnóstico de borreliosis.....	72

CAPITULO III: Borreliosis Lyme

Borreliosis Lyme.....	77
Acrodermatitis crónica atrófica.....	79

CAPITULO IV: PROTOCOLO DE TESIS

Problema.....	95
Hipótesis operativa.....	95
Objetivos.....	95
Justificación.....	96
Diseño.....	96
Financiamiento.....	101
Problemas éticos.....	102
Carta de consentimiento.....	102
Calendario de actividades.....	102
Resultados.....	102
Conclusiones.....	123

ANEXO 1. IFI: Lyme Spot IF.....	125
---------------------------------	-----

Bibliografía.....	127
-------------------	-----

CAPITULO I

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

DEFINICION

La esclerodermia es considerada como un trastorno del tejido conjuntivo, de etiología desconocida, caracterizada por el endurecimiento de la piel (esclerosis), de evolución crónica, que cursa con dos formas clínicas; una variante cutánea pura, autoresolutiva, benigna y otra que presenta compromiso sistémico, progresiva y de alta morbilidad llegando a ser mortal.

HISTORIA

La esclerodermia es un enfermedad conocida desde los tiempos de Hipócrates y Galeno¹. Efectivamente es posible que la esclerodermia sea conocida desde tiempos antiguos. Hipócrates (460-370 a.c.), describe el caso de un ateneo cuya piel se encontraba indurada, condición por la cual era imposible "pellizcarla"; Galeno (130-200 d.c.) describió una enfermedad caracterizada por "un tipo de obstrucción de los poros de la piel con condensación o empastamiento de la misma, manchas blancas, pigmentaciones y ausencia de glándulas sudoríparas"². Otros como Aetis de Amida (600 d.c), Paulus Aegineta (625-690 d.c.) y Avicena (990-1306 d.c.)³ también citaron descripciones de probables casos de esclerodermia.

Sin embargo, las descripciones no son lo suficientemente precisas para ser aceptadas definitivamente como casos de esclerodermia, de la forma como en la actualidad se define a ésta enfermedad. También es difícil por la falta de información detallada de las primeras descripciones en los tiempos modernos.

Diferentes autores han citado en varios escritos datos sobre la esclerodermia, como Zacutus Lusitanos en 1634, Diemerbroeck en 1660, Curzio en 1753, Watson en 1754 y Thirial en 1845. Rodnan y Benedek en 1962 hicieron un estudio cuidadoso de la historia de la esclerodermia, primera descripción convincente de la enfermedad, fundamentada en una monografía escrita por Carlo Curzio⁴, la cual fue publicada en Nápoles en 1753, traducida al inglés un año después, en 1754, bajo el título "Un relato de una enfermedad extraordinaria y su remedio", posteriormente, en 1755 fue traducida al francés; describieron el caso de una mujer de diecisiete años con una dureza de la piel generalizada, más severa en la frente, párpados y cuello, con

dificultad para abrir su boca, empeoramiento de los movimientos del cuello y sus ramas; atribuyendo la tirantez de la piel más bien a una afección de las articulaciones o musculos.

Este caso sí fue aceptado como uno de esclerodermia difusa, aunque es más de llamar la atención la notable respuesta al tratamiento que consistió en leche caliente, baños de vapor y pequeñas dosis de plata; después de un período de once meses, la piel de la paciente se encontró completamente flexible, capaz de ser moldeable y de levantar y extender perfectamente sus miembros, recuperando todas sus funciones normales; éste resultado fue más allá de lo esperado con las potentes drogas modernas, incluyendo a los corticoesteroides². También fue publicado en 1808 por Willan en su texto dermatológico, con la designación de "Ictiosis Cornea"³.

Este célebre caso de Curzio fue aclamado por otros autores como Tourraine y sus colaboradores en 1937, como el primer caso publicado de una enfermedad diferente: esclerodermia del adulto.

Posteriormente, fue notable la ausencia de observaciones de esta enfermedad, por casi una centuria, hasta 1847. Durante ese año se reportaron tres casos de esclerodermia por Grisolle ("Las rare de maladie de la peau"), Forget ("Mamorie sur le chorionitis o la scarostanose cutanae") y Thirial ("De esclerome des adultes")².

En el mismo año (1847), Gintrac revisó ocho casos que comprendieron aquellos antes citados y posiblemente los casos de Curzio, los que llamó enfermedad "Sclerodermie", nombre francés con que actualmente se conoce a la enfermedad.

Siete años después, en 1854, Gillette recopiló los datos de doce casos. En 1864 Addison reporta una entidad a la que llamó "Verdadero Queloide" o "Esclerosis", actualmente conocida como esclerodermia lineal. Para el año de 1878 un físico suizo describió los depósitos subcutáneos de calcio de algunos casos de esclerodermia.

Jonathan Hutchinson entre 1893 y 1895, además de reconocer las características del fenómeno de Raynaud y su asociación con la esclerodermia, también distinguió algunas variantes de la enfermedad, como aquella que afecta predominantemente las extremidades ("esclerosis acotérica"), la forma difusa y la forma localizada en placas.

En 1895, Lewen y Heller publicaron una monografía en la que conjuntaron 507 casos. En 1898, Osler describió ocho casos de la forma generalizada, una de las más dramáticas y severas, comentando en su trabajo: "Dentro está la forma agravada de la esclerodermia, la difusa, una de las más terribles enfermedades de la humanidad".

El primer estudio postmortem de un paciente con esclerodermia fue hecho por Steven en 1882; quién nota los cambios en los vasos y en otros órganos, como el "cordón medular" y los riñones.

En 1900 Buschke individualiza la enfermedad que lleva su nombre al mostrar signos objetivos y evolutivos diferentes.

Thibierge y Weissenbach en 1910 publican también los depósitos calcicos subcutáneos de algunos casos de esclerodermia.

Durante este siglo se han continuado los estudios de la entidad con seguimientos clínicos extensos que han ayudado a reconocer el daño a otros

órganos y a dividir la enfermedad en dos tipos principales. Debe mencionarse, también, que los estudios patológicos y fisiológicos han sido extensos.

Las lesiones patológicas de la esclerodermia fueron descritas en detalle en 1924 por Matsui, quién fundamentó el incremento de la colágena y su condensamiento en los vasos pequeños de la piel, así como cambios semejantes en otros órganos.

Los aspectos fisiológicos de las alteraciones vasculares han sido estudiados también por diferentes autores: Brown y O'leary en 1925, Brown y colaboradores en 1930 y Lewis y Landis en 1931.

O'Leary y Nomland en 1930, en un extenso estudio clínico distinguieron las formas difusas o generalizadas de las formas localizadas o morfea. Otros autores que reconocieron esta diferencia fueron Sellei en 1931 y O'Leary y Waisman en 1943. Este último, además, definió claramente la diferencia entre ambas.²

Klemper, Pollack y Baehr acuñan el término de enfermedades de la colágena en 1942-1960.³

En este siglo, sobre todo a partir de la década de los cuarentas, aparecieron una serie de publicaciones en torno a las afecciones viscerales de la esclerodermia, mismas que únicamente se citan, sin comentario alguno, pues hablan sólo de las formas sistémicas de la enfermedad.

Ya en la segunda mitad de este siglo, los trabajos sobre las formas (puramente cutánea y no) son numerosos y aparecen por separado. Además, incluyen aspectos inmunológicos, estudios de microscopía electrónica, del metabolismo de la colágena, de genética, de tratamiento, etc., que tratan de esclarecer todo aquello que implica la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La esclerodermia localizada es un enfermedad cosmopolita relativamente poco frecuente, pero que se presenta con mayor prevalencia que la forma sistémica.

Se observa en cualquier edad, pero se sabe que en un 75% de los casos comienzan entre la segunda y quinta décadas de la vida, al parecer el tipo clínico lineal se presenta antes de los cuarenta años de edad⁵. En algunas series el 25% de los pacientes son pediátricos, y para algunos el 10% de los enfermos inician antes de los 10 años.⁶

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la raza blanca. Afecta a ambos sexos aunque predomina en las mujeres, siendo afectadas tres veces más que los varones,^{3,4,7} lo que nos da una relación de 3:1.

CLASIFICACION

Existen numerosas clasificaciones, pero la mayoría de los autores coinciden en dividir la esclerodermia en formas localizadas y sistémica, algunos agregan a la clasificación síndromes esclerodermiformes; y separan además otros tipos, nombrándolas formas especiales.

A continuación se expondrán algunas de las clasificaciones más representativas:

Degos⁸ la divide de la siguiente forma:

1. Esclerodermia localizada
 - a) monomérica
 - b) circunscrita
 - placas o morfea
 - pigmentadas
 - deprimidas (Atrofodermia de Pasini y Pierini)
 - bulosas hemorrágicas
 - ulcerosas
2. Esclerodermia generalizada (de acuerdo a la extensión)
 - a) en gotas
 - b) en bandas
 - de miembros
 - golpe de sable
 - c) anular
 - congénita
 - ainhum

La propuesta por Winkelmann⁶

- A. Esclerodermia
 1. Localizada
 - a) Morfea (puede estar distribuida en forma difusa en la piel)
 - b) Esclerodermia lineal (en golpe de sable)
 - c) Morfea en gotas o regional (Melorheostática)
 2. Sistémica
 - a) Acroesclerosis
 - b) Esclerodermia difusa
 - c) CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones Esofágicas, Esclerosis y Telangiectasias)
 - d) Sx. de Thiberge-Weisenbach (=CREST)
- B. Enfermedades de la niñez con características esclerodermoides
 1. Progeria de la niñez
 2. Fenilcetonuria
 3. Esclerodermia del recién nacido
 4. Poiquilodermia congénita
 5. Sx. de Werner (también en adultos)

6. Necrosis de grasa subcutánea en el recién nacido
 7. Acrogeria
 8. Sx. de Hurler
 9. Otras enfermedades de la colágena (raras)
- C. Trastornos tipo esclerodermia
1. Escleredema
 2. Liquen mixedematoso
 3. Mixedema pretibial
 4. Amiloidosis primaria
 5. Estados edematosos
 - a) Enfermedad de Milroy
 - b) Edema obstructivo
 - c) Insf. venosa crónica
 6. Anetoderma
- D. Enfermedad del adulto (principalmente) con características esclerodermoides
1. Cancer (en cuirasse o en coraza)
 2. Porfiria cutánea tarda
 3. Sx. carcinoide

Gómez de la Cortina⁹ usa la siguiente clasificación :

1. Esclerodermia de los recién nacidos
2. Esclerodermia generalizada o Esclerema de los adultos
3. Esclerodermia progresiva y Esclerodactilia
4. Esclerodermias parciales:
 - En placas o morfea: -alba plana
 - lardacea
 - tuberosa
 - En bandas o linear, incluyendo "Golpe de sable"

La clasificación de Peyri¹⁰ es más sencilla :

1. Esclerodermias cutáneas localizadas
 - a) Morfea lineal
 - b) Morfea en placa (grandes o pequeñas gotas)
 - c) Morfea generalizada
 - d) Hemiatrofia facial
2. Esclerodermias sistémicas
 - a) CREST
 - b) Acroesclerosis
 - c) Esclerosis sistémica progresiva
3. Formas especiales
 - a) Fascitis eosinofílica (de Shulman)
 - b) Morfea invalidante panesclerótica infantil

Lever¹¹ también la divide en dos grupos principales:

1. Esclerodermia circunscrita (Morfea)

Tipos:

- veteado
- placas
- lineal
- segmentario
- subcutáneo
- generalizado

Variantes:

- Atrofodermia de Pasini y Pierini
- Fascitis eosinofílica de Shulman

2. Esclerodermia Sistémica (Esclerosis progresiva)

Fitzpatrick ⁵ la clasifica en:

1. Esclerodermia sistémica
2. Esclerodermia localizada
 - Morfea
 - Generalizada (simétrica y bilateral)
 - "Gotas"
 - Lineal; puede asociarse con hemiatrofia

Otras clasificaciones incluyen además aquellos casos en que la esclerodermia es producida por sustancias químicas.

Según la propuesta del Rodnan:¹²⁻¹⁴

1. Esclerosis sistémica progresiva (ESP) o esclerodermia generalizada.
 - A. Con esclerodermia difusa
 - B. Síndrome de CREST
 - C. Síndromes traslapados, entre los que se incluyen esclerodermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.
2. Formas localizadas (focales) de esclerodermia
 - A. Morfea en placas, guttata, generalizada, formas atípicas
 - B. Esclerodermia lineal con o sin melorreosis
 - C. Esclerodermia en golpe de sable con o sin hemiatrofia facial
3. Afecciones tipo esclerodermia inducidas por productos químicos
 - A. Enfermedad por cloruro de polivinililo
 - B. Fibrosis inducida por pentazocina
 - C. Fibrosis inducida por bleomicina
 - D. Fibrosis inducida por tricloroetileno (discutible)
4. Fascitis eosinofílica
5. Pseudoesclerodermia
 - A. Edematosa
 - escleredema
 - escleromixedema
 - B. Indurativa
 - síndrome carcinoide
 - fenilcetonuria
 - porfiria congénita

- amiloidosis primaria y asociada con mieloma
- acromegalia
- C. Atrófica
 - síndrome de Werner
 - progeria
 - síndrome de Rothmund
 - acrodermatitis crónica atrófica
 - liquen escleroso y atrófico
 - lipotrofia

Barret^{2,3} usa la siguiente:

- A. Esclerodermia generalizada (ESP)
 - Tipo I. Fenómeno de Raynaud y Esclerodactilia
 - Tipo II. Acroesclerosis
 - Tipo III. Esclerodermia con cambios difusos en la piel
- B. Esclerodermia localizada
 - Tipo I. En placas
 - Tipo II. En bandas
 - Tipo III. Diseminada (grandes áreas irregulares)
 - Tipo IV. Otras variantes

En fin las clasificaciones son numerosas, muchas de ellas hasta confusas. Nosotros proponemos la siguiente clasificación:

Cuadro 1.1.

Clasificación de esclerodermia localizada

<p>I. Esclerodermia cutánea pura</p> <p style="padding-left: 20px;">Según su <i>topografía</i>: localizada diseminada</p> <p style="padding-left: 20px;">Según su <i>morfología</i>: en placas o morfea en gotas lineal o en banda, monomélica y golpe de sable macular nodular, profunda o subcutanea</p> <p>II. Esclerosis sistémica progresiva</p>

Como un punto aparte quedarían los Síndromes esclerodermiformes, donde se incluirían algunos cuadros clínicos que muchos autores han puesto

dentro de la clasificación de esclerodermia y que consideramos son entidades totalmente separadas y que sólo cursan con lesiones semejantes en algún momento de su evolución, por tal motivo deben considerarse más bien dentro de los diagnósticos diferenciales; ejemplos de estas enfermedades son la atrofodermia de Passini y Pierini, hemiatrofia facial y la fascitis eosinofílica.

ETIOPATOGENIA

La causa básica de la enfermedad no se conoce hasta la fecha, existen una serie de teorías propuestas de diferente índole, para tratar de explicar los fenómenos que conllevan a su desencadenamiento, trataremos de documentar todas las causas posibles de producción de la enfermedad en éste rubro del trabajo. Lo que si podemos saber con seguridad es que sea cual sea el factor o los factores iniciadores todos terminaran en la fibrosis de la piel.

TRANSTORNOS DE LA COLAGENA

La mayoría de los autores coinciden en que las alteraciones de la colágena dan origen a la esclerodermia tanto en su variedad sistémica como en la localizada, siendo en ésta última sólo afectadas las capas más superficiales de la piel. Además la fibrosis de la colágena es la alteración predominante en la esclerodermia, haciendo suponer que alteraciones metabólicas de la misma son causantes de la esclerosis.

La colágena es la molécula estructural principal del tejido conectivo, y es el constituyente más importante de la dermis ocupando el 70% del peso seco de la misma¹⁵. Se han identificado diversos tipos de colágena, en la piel los tipos I y III son los principales, aunque este último predomina en la vida embrionaria. La colágena de la dérmis es producida por los fibroblastos locales, los cuales son capaces de producir las diferentes clases de colágena. En el citosol fibroblástico se forma un precursor soluble de la colágena llamado procolágena mediante el enrollamiento de tres cadenas polipeptídicas (cadenas alfa) en una triple hélice, estas moléculas de procolágena son transportadas al exterior de la célula⁶, dónde se acortan en

una 30-40% por remoción de los extremos carboxi y amino terminales a cargo de peptidasas fibroblásticas¹⁵, al agregarse mediante enlaces covalentes específicos entre residuos de lisina e hidroxiprolina forman colágena madura, no soluble, que tiene una banda característica cruzada de 680 Å. Cada fibrilo mide 1000 Å por 20 a 150 Å de ancho y tienen un peso molecular de 94.000. aproximadamente, lo que finalmente da un peso total a la molécula de 290.000.

La mayoría de la veces la molécula de colágena tiene dos cadenas iguales en su contenido y distribución de aminoácidos y se les conoce como alfa 1, y la otra cadena diferente se le nombra alfa 2; pocas veces las tres cadenas son idénticas. El 22% de los aminoácidos que constituyen a éste tipo de colágena son la glicina, prolina e hidroxiprolina. La glicina se distribuye de manera uniforme en el polipéptido, ocupando un lugar cada tres posiciones, por lo que las cadenas polipeptídicas del colágeno pueden ser consideradas como un triplete repetido representado como X-Y-Gli; dónde las posiciones X y Y pueden estar ocupadas por otros aminoácidos, pero frecuentemente la posición X es ocupada por prolina y la posición Y por hidroxiprolina. La composición en triple hélice de la colágena se da principalmente gracias al alto contenido de la glicina y la hidroxiprolina necesaria para la estabilización de la ya mencionada triple hélice a temperaturas fisiológicas.^{16,17}

De los posibles mecanismos de control incluyen: 1) Control transcripcional y postcripcional de la formación de moléculas funcionales de ARNm procolágeno, 2) Control de la velocidad de ensamblado polipeptídico mediante la traducción de ARNm, 3) Control postranslacional de la formación

de la triple hélice, secreción y conversión de las formas precursoras a colágeno 4) Degradación intracelular de cadenas pro-alfa no helicoidales y remoción de las fibras de colágena extracelular¹⁶, donde son necesarias una serie de proteasas.

Existe evidencia de que en ciertas etapas de la esclerodermia, la síntesis de colágena se incrementa y por consiguiente hay una producción excesiva de colágena joven.

Durante la fase indurada de la enfermedad se ha encontrado un aumento marcado y altamente significativo del espesor de la piel y en el contenido total de la colágena dérmica, haciendo que las biopsias de los pacientes con esclerodermia sean más pesadas en comparación de las personas normales. En cultivos de fibroblastos de piel humana normal en presencia de suero de pacientes con esclerodermia, eran seleccionadas clonas de fibroblastos que producían mucha colágena y suprimían las células que producían poca colágena. Esto sugiere que el factor sérico de esclerodermia puede centrarse sobre clonas seleccionadas de fibroblastos que estén programados para producir grandes cantidades de colágena. La piel normal injertada de una lesión de morfea adquiere aspecto de morfea en 6 a 9 meses y la piel de una lesión de morfea en una región no afectada se convierte en piel normal¹⁶, éste último hecho probablemente se debe a los cambios del microambiente, al no estar presentes los factores que estimulan a los fibroblastos a la producción de la colágena.

Los cultivos de fibroblastos cutáneos humanos representan una población heterogénea, las células de la dermis papilar crecen más rápido y por más tiempo que las de la reticular, lo que sugiere factores selectivos

capaces de afectar una población celular final (una clona); como se menciona anteriormente. Los fibroblastos expuestos a mediadores de células mononucleares pueden conducir a alteraciones metabólicas como son el aumento de la síntesis de colágena.^{4,5}

Localmente pueden liberarse moléculas que tienen acción sobre la función de los fibroblastos.

El término "factores de crecimiento" es usado para una variedad de proteínas que promueven el crecimiento y la replicación celular; otros nombres comunmente utilizados incluyen péptidos, polipéptidos, citoquinas, y factores de estimulación clonal. Los diferentes nombres son el resultado de la acción biológica que primeramente se le ha reconocido a cada factor de crecimiento. En ocasiones los términos pueden ser confusos ya que un factor para los inmunólogos es interleucina, mientras que para los hematólogos sería factor de estimulación clonal. Actualmente los agentes angiogénicos más potentes para la estimulación del crecimiento de los fibroblastos son los factores de crecimiento de los fibroblastos (ver cuadro 1.2.)

Los factores de crecimiento epidérmico con actividad en el sistema epidérmico también son angiogénicos. La interleucina 1 (IL-1) alfa y beta fueron inicialmente reconocidas como importantes factores de crecimiento en células linfoides, pero posteriormente se supo que son secretadas también por los queratinocitos¹⁸, y que son importantes en la reparación de heridas.

Difícilmente se asigna una función específica a los factores de crecimiento, pues pueden mostrar diferencias en la actividad en vivo y en vitro; por ejemplo, el factor beta de transformación de crecimiento (TGF-beta) en vitro inhibe la proliferación de la células endoteliales pero no en vivo; ver cuadro

1.1.¹⁹ Los factores de crecimiento se unen a receptores celulares específicos y su actividad biológica puede ser regulada por los mismos. Por medio de tales receptores los factores de crecimiento pueden producir su efecto a las células vecinas (forma paracrina) así como en las células que les dio origen (forma autócrina). Es claro que un sistema complejo de fosforilación y desfosforilación de la unión de los receptores y otras proteínas juegan un papel fundamental en la regulación de la actividad de los factores de crecimiento.¹⁹

Cuadro 1.2.

Factores de Crecimiento

Factor	Célula de origen	Célula blanco
de crecimiento epidérmico	monocito plaquetas macrófago	endotelial fibroblasto queratinocito
de crecimiento de fibro— blastos	monocito endotelial macrófago	endotelial fibroblasto queratinocito
de c. "insulina like"	fibroblasto linfocito	fibroblasto queratinocito
Interleucina 1	queratinocito macrófago plaquetas endotelial	monocito queratinocito fibroblasto neutrófilo
de c. derivado de plaquetas	monocito macrófago	fibroblasto músculo liso
F. de c. B de transformación	músculo liso plaqueta osteoblasto mastocito	fibroblasto endotelial queratinocito linfocito
F. alfa de necrosis tumoral	macrófago monocito	neutrófilo fibroblasto

Hay estudios que sugieren la intervención de algunos factores de crecimiento en la patogénesis de la esclerodermia. Como son el detectar con mayor frecuencia del suero de pacientes con esclerodermia a la IL-1-alfa, IL-2²⁰ y la IL-4, también se han detectado leves incrementos plasmáticos del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, éste último péptido junto con su receptor se ha detectado en la piel con esclerodermia.¹⁹⁻²¹

El factor beta de transformación de crecimiento puede ocasionar: 1) liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas y; 2) actuar como un factor quimiotáctico para los fibroblastos, de esta forma iniciar o aumentar la fibrosis. También otros factores, como el de crecimiento de células endoteliales y el de crecimiento derivado de las plaquetas, incrementan la producción de matriz por los fibroblastos.²²

Estudios enzimáticos señalan un aumento de la actividad de los fibroblastos y la producción de la colágena en la fase activa de la esclerodermia, demostrado en los cultivos de fibroblastos que revelan aceleración de la síntesis de ADN y colágeno cutáneo, como ya se ha mencionado.

Se han evidenciado alteraciones en la regulación de la síntesis de colágena tipo I por los fibroblastos, en el tejido de la matriz, debido a que la vida media del RNA mensajero para ello está aumentada. La prolil y lisyl-hidroxilasa de la piel se eleva, así como la incorporación de prolina radioactiva al colágeno cutáneo, lo que sugiere un aumento de su actividad.²³

Las proporciones de colágeno de tipos I y III son muy similares a las de la dermis normal del adulto. Como consecuencia del incremento de la síntesis de colágena en la esclerodermia, muchas fibrillas son más delgadas que las de

la piel normal, si bien el diámetro de estas últimas es de 70 a 140 nm, con un promedio de 100 nm, en una investigación¹¹ 38% de las fibras de colágena de los pacientes con esclerodermia median menos de 50 nm; por lo que además de existir alteraciones cuantitativas, también las hay cualitativas.

TRANSTORNOS VASCULARES

Con frecuencia se ha debatido si la fibrosis colágena es un hecho primario en la enfermedad o secundario a los cambios vasculares que ocurren en la esclerodermia; de los que se han descrito inflamación y sobrepoblación de células endoteliales, engrosamiento del lumen, degeneración hialina y fibrinoide, engrosamiento de la íntima en arterias de pequeño tamaño y reducción franca en el número de capilares de la piel y musculo.^{6,24}

La proliferación concéntrica de la íntima se acompaña de un depósito de tejido mucoide, hay pocos cambios en la capa media de los vasos de pequeño calibre, y fibrosis de la adventicia, cambios que se han considerado consecuencia del daño repetido y persistente del endotelio capilar de las pequeñas arterias y capilares. Lo anterior clínicamente se traduce en el edema subcutáneo observado en las fases iniciales de la enfermedad, que reflejan un incremento en la permeabilidad capilar debido a una disfunción endotelial y varias reacciones como son la adherencia plaquetaria, proliferación endotelial y disminución de la luz de los vasos, activación de fibroblastos y finalmente fibrosis reactiva. No se sabe aún cual es el mecanismo responsable de este daño del endotelio. Se ha demostrado la existencia de un factor sérico

citotóxico para las células endoteliales que puede ser bloqueado por inhibidores de proteasas, sugiriendo un mecanismo dependiente de proteasas.²²

Se han encontrado cambios a nivel de los vasos dérmicos de los pacientes con esclerodermia por examen de microscopía electrónica al inicio de la enfermedad, cuando los mismos no son percatados en la microscopía de luz, siendo los hallazgos principales la vacuolización y destrucción ulterior de las células endoteliales, reduplicación de la membrana basal, infiltración perivascular con células mononucleares, y presencia de fibroblastos y pericitos con retículo endoplásmico rugoso prominente; indicador de mayor actividad, todo ello acompañado de fibrosis perivascular.

Los infiltrados celulares y el daño de las células endoteliales parecen preceder a la etapa de fibrosis.¹¹

TRANSTORNOS INMUNOLOGICOS

Otro elemento interrelacionado en la patogénesis de la esclerodermia, además de las alteraciones del tejido conjuntivo y las vasculares, es el mecanismo inmune.

Lo anterior es apoyado por una serie de estudios, como son la detección en el suero de pacientes con formas localizadas y generalizadas de morfea, anticuerpos antinucleares⁶, dicha demostración se favorece por el empleo de cultivos tisulares humanos como el HEp-2 (células del papiloma epitelial humano). En la morfea cuando se utilizan las células del cultivo mencionado, se detectan anticuerpos antinucleares en el 50% de los casos¹¹ y para algunos autores hasta el 72%²⁶ para anticuerpos antinucleares de cadena sencilla

(ANA-s), sin embargo Falanga y cols. recientemente reportan elevaciones de anticuerpos antinucleares de doble cadena (ANA-ss), y cuya positividad se correlacionaba con contractura muscular y actividad de la enfermedad.

No se han detectado alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas como en el caso de las formas sistémicas que cursan frecuentemente con hipergamaglobulinemia²⁷, únicamente existe un reporte donde se detecto en 1 de 43 pacientes mediante ELISA niveles elevados de IgG e IgM; sugiriendo que la esclerodermia localizada sea una enfermedad autoinmune con afección orgánica específica, ésto es, limitada a piel, tejido celular subcutáneo y a veces músculo.

Hablando de las alteraciones de la inmunidad celular, se refiere que generalmente se observa un infiltrado inflamatorio denso mononuclear compuesto por linfocitos T y algunos plasmocitos en las áreas activas e iniciales de la morfea, particularmente en la región perivascular; mientras que en etapas tardías predominan los fibroblastos e histiocitos. No se ha demostrado una correlación entre las anormalidades inmunológicas y la presencia o severidad de los infiltrados celulares o la duración de la enfermedad.

Las linfocinas solubles de los linfocitos T activados y de los monocitos modulan el metabolismo de las células del tejido conectivo en crecimiento, incluyendo la síntesis de colágena²⁰. A ese respecto se han incriminado varias citoquinas como la interleucina 1,4 y 6 y el factor beta de transformación de crecimiento, en cambio una disminución en la producción de interferon gama por las células mononucleares de la esclerodermia sugieren el incremento en la síntesis de colágena.²⁵ También aunado a las citoquinas, la matriz

extracelular muestra una profunda influencia en el metabolismo de los fibroblastos, mediante mecanismos de regulación por retroalimentación con varios grupos de receptores²⁸, igualmente moléculas de la matriz extracelular como la misma colágena tipo I y fibronectina, así como sus productos de degradación, actúan como co-estimuladores para dirigir a los fibroblastos.²³

Se ha demostrado que productos solubles de células mononucleares son capaces de aumentar la síntesis de glucosaminglicanos por fibroblastos normales y de aquellos provenientes de pacientes con esclerodermia. También se ha encontrado un factor producido por los linfocitos T al que se le ha llamado factor inhibidor de la producción de colágena, capaz de inhibir in vitro, la producción de la misma por los fibroblastos de los pacientes con esclerodermia, que ha hecho suponer que un defecto en la producción de este factor explicaría, en parte, la acumulación excesiva de colágena en los fibroblastos.²²

Estudios con anticuerpos monoclonales sugieren un promedio aumentado de CD4+/ CD8+ producido por la reducción de células CD8+ con niveles normales de CD4+; en sangre periférica de algunos pacientes también aparece una proporción semejante entre las dos subpoblaciones de linfocitos.²⁹

Existe un incremento en la función de las células T de ayuda, respuesta proliferativa temprana en cultivo mixto autólogo, en los niveles de IL-2 y del receptor para IL-2 de las células mononucleares de sangre periférica y un número mayor de lo esperado de linfocitos T que expresan antígenos Ia en el lavado bronquial (que indica activación celular). El estudio de inhibidores séricos de IL-2 ha probado ausencia de este inhibidor en el suero de los

pacientes con esclerodermia, mismo que se encuentra presente en personas sanas; este fenómeno puede atribuirse a la ausencia real del inhibidor, o bien a una saturación del mismo con una ausencia relativa; no se conoce dicho inhibidor natural. Se sugiere una alteración en la inmunoregulación en la patogenia de la esclerodermia, ya que hay producción espontánea de la IL-1 en algunos pacientes con esclerodermia de corta evolución y se ha informado de una respuesta defectuosa de los linfocitos T a IL-1²⁰. La producción temprana aumentada de IL-1 podría producir proliferación de fibroblastos e incremento en la síntesis de colágena con su depósito subsecuente.

Las evidencias actuales de un síndrome de pérdida capilar observado en pacientes con neoplasia después de la administración de IL-2 asocian el daño vascular con los mecanismos mediados por la IL-2. La IL-2 induce adherencia de linfocitos al endotelio vascular y los linfocitos activados son en extremo citotóxicos a las células endoteliales. El daño quizá esté mediado por linfoxina (FNT-B), FNT-alfa e IFN-gama. En la enfermedad de injerto contra huésped hay un subgrupo de células T específicas de antígeno que producen predominantemente IL-4, la cual activa de manera directa a los fibroblastos. Las células T producen mitógenos para los mastocitos, como son la IL-3 y 4.

La existencia de autoinmunidad celular a determinantes antigénicos tisulares como la laminina, también apoya la intervención de la inmunidad celular en la patogenia de la esclerodermia.

Otro dato que apoya la hipótesis de que la inmunidad celular interviene en la patogenia de la esclerodermia, es el hecho de encontrar lesiones semejantes a la esclerodermia en pacientes con reacción de injerto contra

huésped crónica, después de un trasplante exitoso de médula ósea, cuadro que es mediado por los linfocitos T y sus productos inmunológicamente competentes del donante, que reaccionan contra los tejidos del huésped.^{29,30}

Como conectivopatía más frecuente tras mamoplastía estética de aumento mediante la inyección de sustancias extrañas, como el silicón, aparece la esclerodermia; observación que apoya también la participación de la inmunidad mediada por células en la génesis de la esclerodermia. Aunque se considera que la silicona utilizada en medicina es química y físicamente inerte, ésta puede fluir a través de la firme cubierta de elastómero de silicona, del tal forma que se convierte biológicamente activa; pudiendo evocar una respuesta autoinmune si se convierte en sílice, así, actúa como un estímulo continuo para que los macrófagos liberen moléculas como el ya conocido factor beta de transformación de crecimiento, o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que como ya sabemos son capaces de reclutar y estimular a los fibroblastos para sintetizar colágena. El implante podría actuar como una fuente continua de material antigénico. La silicona podría actuar como coadyuvante asociado a un antígeno relacionado con una infección subclínica, o bien podría alterar las moléculas biológicas locales para crear un antígeno "endógeno".^{27,31}

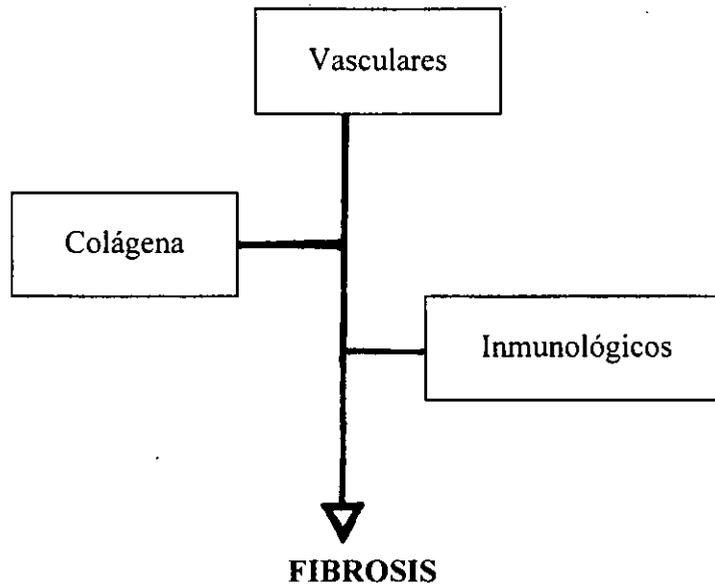
La presencia de abundantes macrófagos, células gigantes multinucleadas y granulomas ("siliconomas"), en el tejido periprotésico, en los ganglios linfáticos que drenan el implante e incluso en sitios lejanos son observaciones que aparecen frecuentemente e indican una respuesta inflamatoria crónica.³²

Una hipótesis aceptada en la actualidad para explicar la patogenésis de la esclerodermia es que diversos antígenos probablemente endoteliales activan la inmunidad celular que puede iniciar y mantener una respuesta inflamatoria; los monocitos activados liberan factores solubles e interleucina-1 que son capaces de activar fibroblastos, la síntesis de colágena, fibronectina y glucosaminglicanos, y desencadenar toda la gama de alteraciones inmunológicas e inflamatorias que finalmente llevan a la fibrosis de la esclerodermia.²²

También es importante señalar que no es raro observar esclerodermia en ausencia de anormalidades inmunológicas demostrables, por lo que no siempre ha sido posible implicar directamente a las alteraciones inmunológicas en la patogenésis de la enfermedad.

Figura 1.1.

Factores Etiopatogénicos de la esclerodermia



OTROS TRANSTORNOS

Además de estas tres alteraciones básicas en la patogenia de la esclerodermia (colágena, vasculares e inmunológicas), existen otras ya estudiadas, como son disturbios metabólicos entre la serotonina y la monoaminoxidasa, que finalmente conllevarían a la fibrosis.^{30,33}

Probablemente a consecuencia de las alteraciones de la actividad de la monoaminoxidasa se produzcan alteraciones en las aminas biogénicas derivadas del triptofano, hecho sustentado por los casos de esclerodermia secundarios a la administración de L-triptofano³⁴⁻³⁶. En animales de

experimentación a los que se les inyecta repetidamente de manera subcutánea serotonina, se produce una fibrosis localizada, pero no ha sido identificado como un factor significativo en la patogenésis^{5,27}. Probablemente dicha fibrosis no sea secundaria a la serotonina, sino al traumatismo repetido de la propia administración.

En ocasiones se ha referido una incidencia familiar, por lo que algunos casos de esclerodermia en golpe de sable podrían tener una base genética.^{29,37}

Hasta la fecha no existen datos de asociación genética en forma definitiva. Como acabamos de mencionar la incidencia familiar es rara y en algunos estudios se ha encontrado una frecuencia discretamente aumentada de algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad como el A1, A9, AW23, AW24, B8, B40, DRW4, DR5, DR2 y D1²². Algunos autores mencionan que si es evidente que el antecedente genético juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad; igualmente mencionan que el riesgo de desarrollar diferentes compromisos internos (en el caso de la esclerodermia diseminada) esta vinculado a ciertos genes de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.²⁵

El hecho de que puede aparecer después de un traumatismo ya ha sido citado^{13,37,38}, al parecer como factor desencadenante; así como secundaria a la inmovilización.³⁷

Debemos mencionar que en más del 90% de los pacientes con esclerodermia se han detectado anomalías cromosómicas adquiridas que incluyen roturas de las cromátides, fragmentos acéntricos y cromosomas anulares, datos que se observan además en un 10% de las células mitóticas. En el suero de los enfermos se ha identificado un factor de rotura

cromosómica, aunque todavía no se conoce la importancia de las alteraciones mencionadas.²⁹

Otro factor implicado en la etiopatogenia es el infeccioso, se han visualizado bacilos y cuerpos de inclusión virales en los tejidos de los pacientes con esclerodermia.³⁹

Recientemente se le atribuye a la infección por *Borrelia burgdorferi* una serie de enfermedades cutáneas en las que se incluyen el liquen escleroso y atrófico, y esclerodermia localizada, motivo de este trabajo. La relación entre Morfea y *Borrelia burgdorferi* se detallaran en otro capítulo.

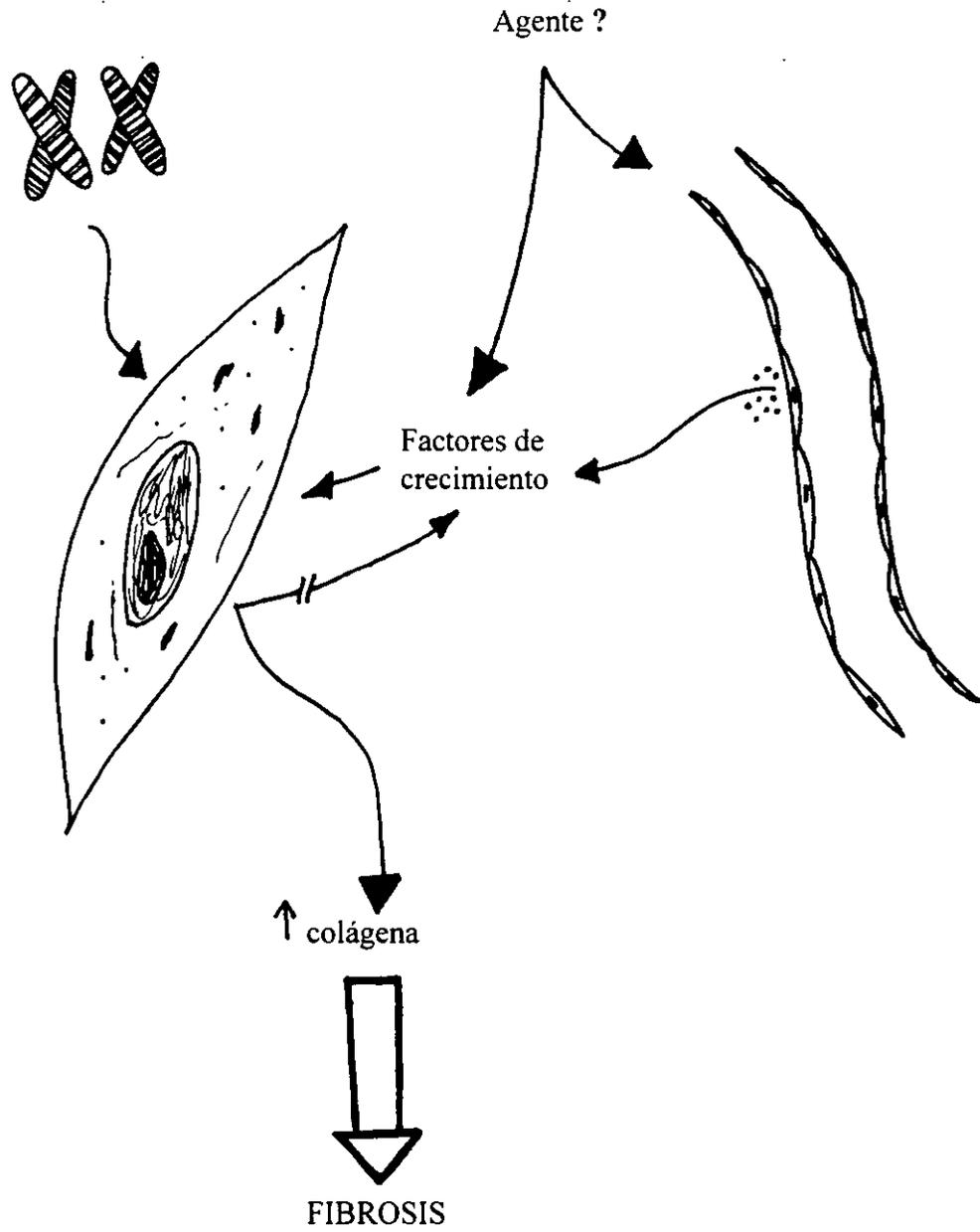
Otras atribuciones etiológicas de tipo infeccioso son el presentarse el cuadro después de sufrir sarampión o varicela; también se han observado casos de morfea tras la aplicación de la vacuna BCG³⁷, éste último hallazgo probablemente no sólo por el proceso infeccioso sino como disparador de una respuesta inmune celular o secundario al propio traumatismo.

En el mismo tratado Rook³⁷ hace mención que puede aparecer o empeorar durante el embarazo y que además no esta clara la relación con la menopausia; estos dos últimos factores con importantes cambios hormonales que no se sabe con seguridad como pueden interactuar en la patogénesis, o si son simplemente factores desencadenantes o tal vez eventos coincidentales.

Un esquema que incluye a la mayoría de los factores implicados en la patogénesis de la esclerodermia localizada, sería el siguiente:

Figura 1.2.

Patogénesis de la Esclerodermia Localizada



CUADRO CLINICO

Generalmente las lesiones aparecen de manera espontanea, sin que existan factores desencadenantes específicos.

Se puede localizar en cualquier topografía, aunque es mas frecuente en el tronco³³, seguida por los miembros y cara, cuando se afectan piernas, abdomen inferior y/o nalgas es común la asociación con espina bífida¹⁰, aunque es importante mencionar que el autor no refiere cifras. Con frecuencia las lesiones son bilaterales, múltiples pero asimétricas.

Su curso evolutivo se caracteriza por tres fases: 1) Inicial o edematosa, 2) Esclerosa y 3) Atrófica o resolutive; que se presentan en la mayoría de las formas clínicas.

La variedad en placas es la habitual³⁷, está caracterizada por la presencia de una o varias placas redondas u ovals con esclerosis, atrofia, brillantes, bien limitadas en su borde, donde se pierde el dibujo normal de la piel. Son de tamaño variable que puede ir desde escasos centímetros hasta 15 o 20 cm o más, en fases iniciales de la enfermedad suelen estar rodeadas de un halo eritematovioláceo ("lilac ring") indurado, lo que indica actividad de la lesión, inmediatamente después de éste halo puede haber un segundo de hiperpigmentación, pueden haber telangiectasias diseminadas, e hipopigmentación dando un tono blanco perlado o amarillento dentro de las placas, estas son alopecicas y anhidroticas y pueden ser hipostésicas si la placa es muy gruesa; pueden estar claramente deprimidas y al tacto son duras. Ocasionalmente los orificios foliculares son prominentes y en zonas aledañas a las lesiones pueden encontrarse telangiectasias¹⁰. Se encuentran adheridas a

planos profundos. A veces se producen vesículas o ampollas y hemorragia^{8,11,37}. Sintomatológicamente no aportan datos.

Pueden coexistir las formas lineales y en placa.

Las lesiones tienden a curar en 3 a 5 años dejando de manera residual una placa cicatrizal atrófica con hipopigmentación que persiste durante muchos años, siendo las secuelas solamente de orden estético en la mayoría de los casos.

Existe una variedad exclusivamente eritematosa que es la más difícil de diagnosticar, ya que carece de esclerosis; con frecuencia es la lesión inicial. Aparece como una placa eritematoviolacea de bordes bien definidos los cuales son blandos al igual que el resto de la superficie que en ocasiones es lisa y brillante.⁶

Otro tipo no indurado de esclerodermia es la lilacea, llamada también atrofia brillante, formada por atrofia, depresión, cambios de coloración tipo hipopigmentación, son placas brillantes carentes de induración e hiperpigmentación periférica.³⁹

Las placas de esclerodermia son poco frecuentes en la piel cabelluda y la lesión puede ser única o múltiple, los estadios iniciales de la esclerodermia pocas veces son apreciables en la piel cabelluda, a menos que se forme una zona alopésica. Suele manifestarse como una mancha lilacea que crece lentamente por la periferia. El centro adquiere una coloración perlada o marfil, se hace lisa, brillante, y adherente a planos profundos. Si la enfermedad se conserva activa el halo lilaceo persiste, lo que habitualmente sucede por tres a cinco años, aunque la placa puede seguir creciendo mucho

mas tiempo. Rápidamente se desprende el cabello para dejar una zona de alopecia cicatrizal, sin ninguna característica especial.

En la variedad lineal de la región frontal aparece en la línea media o a un lado llamada "en sablazo" o "en golpe de sable" por su parecido con la cicatriz producida por esta circunstancia, la manifestación inicial puede ser leucotriquia o pérdida de los cabellos en la línea paramedia y posteriormente surgen las características ya mencionadas, produciéndose rápidamente la lesión cicatrizal con un tamaño de 2 a 5 cm a veces un poco mayor. En estos casos se puede asociar con hemiatrofia facial, la cual es evidente habitualmente al cabo de un año⁷, recibiendo el nombre de Sx. de Parry-Rromberg, que rara vez es bilateral. También puede coexistir con lesiones en placa en otras regiones corporales. En menos del 10% de los casos se produce atrofia de la extremidad superior. El surco frontal se puede extender hacia abajo en dirección de la nariz, pasando por la mejilla, mentón y cuello; alterando muchas veces la dirección de la dentadura y perturbaciones en la arquitectura de la mandíbula, no se afecta la membrana periodontal. La lengua ipsilateral o a nivel central de la misma puede estar atrófica. La atrofia contralateral o bilateral es rara. Los huesos del cráneo a veces tienen anomalías y se objetivan en el electroencefalograma datos de disritmia.

De las lesiones oculares se han documentado enoftalmos, miopatía de los músculos oculomotores, atrofia de la porción nasal del iris y heterocromía del iris. La esclerodermia en golpe de sable puede presentarse como un edema palpebral unilateral.³⁷

La forma lineal, golpe de sable (ya descrita) monomelica o en banda, origina placas escleróticas que siguen habitualmente el trayecto de un

miembro, por lo que las lesiones son lineales y dificultan el crecimiento del mismo cuando se presentan en niños. En el muslo es frecuente que siga el trayecto del músculo sartorio³³. Afecta predominantemente a niños y adolescentes, generalmente se inicia alrededor de los 7 u 8 años de edad y hay un ligero predominio en el sexo femenino.⁶

Las manifestaciones clínicas esenciales son prácticamente las de la esclerodermia en placas, sólo que el halo periférico de color lila es menos aparente; suelen ser únicas y por lo tanto asimétricas, afecta mas frecuentemente los miembros inferiores. En caso de afectar un miembro superior y uno inferior son homolaterales, también puede afectar la cara anterior de tórax, abdomen o glúteos y raramente involucran a la mitad del cuerpo. En los casos más severos transforma a la extremidad afectada en un gran bloque esclerótico con las consecuentes retracciones tendinosas y articulares, que aunado a la afección del hueso subyacente provocan detención del crecimiento del mismo, originando una extremidad acortada de manera permanente.^{6,10}

Rara vez existe calcinosis en el interior de una lesión de esclerodermia lineal.⁵

Ocasionalmente puede presentarse melorreosis que es una hiperostosis cortical lineal y densa en un miembro afectado⁵; al parecer se presenta con una incidencia del 17%, pero en la serie estudiada no solo incluían alteraciones esclerodermiformes lineales (16 casos en la literatura mundial)⁴⁰, sino también aquellas con proliferación y malformación de vasos sanguíneos y linfáticos; es una enfermedad rara de causa desconocida, que se caracteriza por esclerosis ósea, afecta predominantemente a una extremidad pero puede

ser generalizada; progresa con rapidez en los niños y lentamente en los adultos, provocando contracturas y deformidades de las articulaciones afectadas, radiológicamente la imagen de la melorreosis ha sido comparada con la cera fundida fluyendo por los bordes de una vela encendida; al parecer la hiperostosis cortical podría estimular la proliferación del tejido subcutáneo y dermis profundo cercanos a la alteración ósea, por los que las alteraciones óseas preceden a las cutáneas, que son esclerodermiformes y no esclerodermia localizada para algunos autores.⁴⁰

Ocasionalmente la banda se puede localizar al rededor de la base de un dedo o rodeando una extremidad, para semejar de tal modo un ainhum³⁷. Anteriormente se consideraba una variedad anular, misma que no es aceptada en la actualidad, pues se referían a bridas anulares congénitas y excepcionales, que son de origen amniótico^{8,9}. El verdadero ainhum es una brida anular de la base del quinto dedo de los pies que lleva finalmente a la amputación del dedo afectado por isquemia secundaria; se observa exclusivamente en los varones de la raza negra y su origen es desconocido.^{8,39}

La morfea subcutánea, nodular y queloidea son en realidad variantes de la misma, que dependen de la cantidad y la profundidad de las lesiones inflamatorias y la esclerosis.³⁷

La esclerodermia en gotas se localiza en cara anterior del tórax a nivel del pecho y cuello, también puede involucrar hombros y otras regiones corporales. Son placas múltiples de 2 a 6 mm de diámetro con esclerosis, atrofia, en ocasiones cubiertas de escama, con orificios foliculares dilatados³⁹, es la variedad que sigue en frecuencia a la forma lineal³⁷, aunque realmente no lo es tanto. Para fines prácticos las lesiones son semejantes a las de la

esclerodermia en placas pero más pequeñas y numerosas, pero la esclerosis no es tan evidente; la mayoría de los casos diagnosticados de esta forma son más bien casos de liquen escleroso y atrófico³⁷; sin embargo, ambas entidades pueden aparecer simultáneamente en el mismo paciente.⁴¹

En la variedad diseminada, que es más común en mujeres de 30 a 50 años, da grandes placas esclerosas que pueden afectar a todo un segmento, tendiendo en ocasiones a la generalización, pero predominan en tronco y muslos. Puede haber sintomatología articular y fenómeno de Raynaud, sin otros datos de afectación sistémica; aunque de un 4.5 a 5.4% de estos pacientes su enfermedad puede pasar a una forma sistémica³⁹, dato que nos parece muy elevado.

Típica de adultos jóvenes o niños es la morfea generalizada que inicia de manera insidiosa pero progresiva, primero en el tronco para generalizarse en 1 a 2 años al resto de los segmentos corporales con grandes placas. Por la afección tan generalizada la apertura de la boca puede dificultarse pero no aparecen los surcos radiales periorales que caracterizan a la esclerosis sistémica progresiva. No hay esclerodactilia en las lesiones de manos y pies. Es rara la presencia de fenómeno de Raynaud. Presenta grandes problemas secundarios a las enormes contracturas y deformidades, así como por la frecuente formación de ampollas, exulceraciones, úlceras y atrofas residuales con sobreinfecciones.

LESIONES ASOCIADAS

Como mencionamos con anterioridad, puede haber espina bífida en un 33% de los casos (aunque los autores no refieren el número de casos)³⁷, particularmente si existe esclerodermia en miembros inferiores, abdomen y nalgas; otras alteraciones óseas que pueden asociarse son sacralización; prolongación de los arcos transversos, cifosis y escoliosis; estas alteraciones de la columna vertebral se documentan radiológicamente en el 47% de los enfermos³⁷ (tampoco se documentan el número de casos), sobre todo en aquellos con afección de tipo lineal. De las anomalías costales puede haber costillas cervicales o rudimentarias, torticollis, atrofia clavicular, ausencia del músculo pectoral, contractura pélvica, acortamiento cubital y deformidades óseas de los pies.

En cara puede haber atrofia muscular de hueso y dientes.⁴²

Ya hablamos de la asociación de esclerodermia lineal y melorreosis.⁴⁰

Ocasionalmente se asocia con artralgias⁴³, a veces localizadas en las extremidades con involucro cutáneo, dolor abdominal cólico intermitente y recurrente.

Entre las anomalías cutáneas asociadas se incluyen nevos vasculares, pigmentados o verrugosos; generalmente en asociación con esclerodermia lineal y se presentan del mismo lado, también puede encontrarse concomitantemente alopecia areata, manchas café con leche, vitiligo, ictiosis, distrofias ungueales e hirsutismo. Se refiere la aparición de morfea localizada sobre una melanosis de Becker. Los niños pueden tener precocidad intelectual. En un caso de morfea con panatrofia esclerótica se asocia con granuloma anular diseminado. Se han descrito casos de carcinoma

epidermoide, lo cual es excepcional⁴⁴ en morfeas graves de largo tiempo de evolución. En los enfermos con esclerodermia sistémica pueden aparecer placas localizadas de morfea. En raras ocasiones pueden producirse lesiones viscerales, gastrointestinales en pacientes con lesiones localizadas en tórax posterior y mandíbula; casos que podrían corresponder a la forma sistémica. La esclerodermia se ha observado en pacientes con lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia en golpe de sable. Se ha comunicado también la coexistencia de esclerodermia y penfigoide ampoloso localizado y pustulosis subcornea; dermatomiositis, síndrome del túnel carpiano, nefritis, cirrosis biliar, liquen plano y vitiligo³⁷. También se han descrito alteraciones neurológicas y anomalías oculares.⁴³

No hay evidencia de afectación cardíaca como sucede en la esclerodermia sistémica.⁴⁵

En fin las lesiones asociadas son numerosas y variadas, no sabemos con seguridad si se tratan efectivamente de asociaciones o únicamente de hechos coincidentes, al respecto es necesario más investigación.

DATOS DE LABORATORIO

La esclerodermia localizada no tiene un perfil de laboratorio característico, sin embargo, en todas las formas de esclerodermia localizada se han registrado anticuerpos antinucleares (ANA) tanto de cadena sencilla como de cadena doble²⁶; entre el 37 y 50% de los casos de esclerodermia lineal en niños tienen anticuerpos antinucleares ya sea de tipo homogéneo o moteado^{6,10}; otros autores han reportado elevación de dichos anticuerpos sólo en un 23%⁴⁶ aunque en una serie de 11 pacientes con esclerodermia localizada 9 presentaron ANA positivos⁴³, 5 con títulos <250 y cuatro <500, de patrón homogéneo; en la mayoría de estos pacientes los títulos elevados se correlacionaron con mayor extensión de las lesiones e incluso con daño muscular; en tales circunstancias además pueden presentarse aumento ligero de las enzimas y alteraciones electromiográficas.⁴³

También se han registrado niveles elevados de inmunoglobulinas, aunque la incidencia global del hallazgo no ha sido definida adecuadamente.^{5,10}

Se ha comunicado elevación del factor reumatoide en niños.^{10,37}

La trombocitopenia fue documentada en dos casos y también se ha descrito eosinofilia; aceleración de la velocidad de sedimentación globular e hipocomplementemia, estos últimos hallazgos en morfea generalizada.^{10,37}

HISTOPATOLOGIA

Las características histológicas en los diversos tipos de esclerodermia son similares.

Se sabe que las alteraciones a encontrar en los cortes depende del estadio de evolución de la enfermedad, existiendo dos etapas principales: a) inicial inflamatoria y b) tardío esclerótico, aunque en la mayoría de las muestras se encuentra un cuadro mixto.

Es importante recordar que la mayoría de las alteraciones se encuentran a nivel subcutáneo por lo que las biopsias deben contar con una buena cantidad de esta porción de tejido.

Los cambios consisten fundamentalmente en edema, fibrosis y alteraciones vasculares; que varían según el estadio.⁴⁷

En el primer estadio, tomada la biopsia del borde violáceo periférico de las lesiones, se observa en la dermis reticular un engrosamiento de los haces de colágeno y un infiltrado inflamatorio moderado con linfocitos entre las fibras colágenas y alrededor de los vasos. Frecuentemente el infiltrado inflamatorio es más pronunciado en el tejido celular subcutáneo y sus proyecciones ascendentes hacia las glándulas sudoríparas ecrinas. El depósito de colágena y la presencia del infiltrado inflamatorio engrosa las trabeculas que subdividen al tejido celular subcutáneo, dicho tejido es substituido en grandes áreas por colágeno neoformado, que se compone de fibras onduladas delicadas, más que de haces, y se colorea debilmente con la tinción de hematoxilina-eosina. A nivel de los vasos sanguíneos puede existir tumefacción y edema de sus paredes, cambios que se consideran leves.

En el estadio tardío, más evidente en el centro de las lesiones, casi desaparece por completo el infiltrado inflamatorio, excepto en algunas zonas subcutáneas. No se encuentran alteraciones en la epidermis. En el interior de la dermis reticular los haces de colágena están gruesos, condensados, además son más eosinofílicos de lo habitual. En la dermis papilar donde normalmente el colágeno tiene fibras laxas, se puede hacer homogéneo. Las glándulas sudoríparas ecrinas se vuelven atróficas, y el tejido adiposo que las rodea es mínimo o nulo, sin embargo se encuentran rodeadas y "oprimidas" por el colágeno neoformado. Como resultado de la sustitución del tejido celular subcutáneo por colágena neoformada las glándulas sudoríparas parecen estar inclinadas hacia la dermis, en vez de ubicarse cerca del borde dermoepidérmico. Dentro del colágeno esclerótico se encuentran algunos vasos, frecuentemente con paredes fibróticas y estenosis de su luz. La colágena que sustituye a los adipocitos subcutáneos está formada por haces gruesos, pálidos, escleróticos, homogéneos o hialinizados, con escasos fibroblastos.

En los tipos de morfea lineal, segmentaria o generalizada se pueden afectar los músculos y sus fascias; comprobándose la fibrosis y esclerosis tanto en el tejido celular subcutáneo como en las fascias. Las fibras musculares se tornan vacuoladas y separadas por edema y colecciones focales de células inflamatorias.

En casos excepcionales de morfea generalizada y subcutánea hay formación de ampollas subepidérmicas, probablemente como consecuencia de la obstrucción linfática que provoca edema a ese nivel.¹¹

El infiltrado esta constituido predominantemente por linfocitos, e histiocitos, en muchos casos puede haber gran número de plasmocitos y ocasionalmente numerosos mastocitos. Los infiltrados mononucleares son más frecuentes y más severos en la esclerodermia localizada que en otras variantes (84 Vs 49%), también se ha observado la formación de típicos folículos linfoides con centros germinativos.

La estructura de las fibras musculares esqueléticas subyacentes a las zonas de piel afectada pueden mostrar indicios de lesión en ausencia de alteraciones a nivel de los vasos capilares musculares.⁵

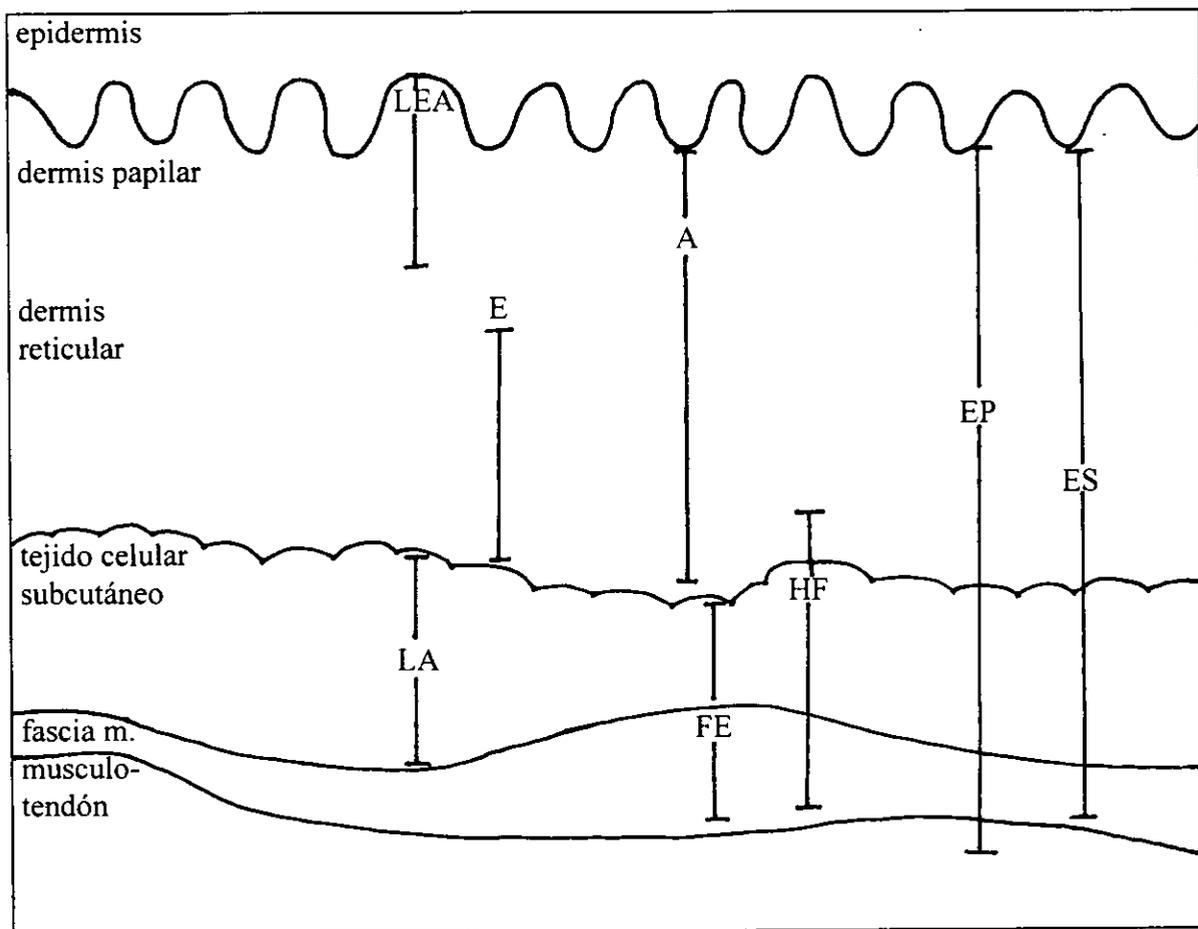
La distinción histológica entre morfea tardía y liquen escleroso y atrófico puede ser problemática, sobre todo porque ambos procesos pueden aparecer de manera simultánea, las dos enfermedades pueden mostrar homogenización de la dermis papilar y esclerosis de la dermis reticular. En el liquen escleroso y atrófico hay hiperqueratosis de los orificios foliculares, atrofia del estrato espinoso, degeneración hidrópica de la capa basal y edema acentuado en la dermis papilar. Ocasionalmente en la esclerodermia hay formación de ampollas subepidérmicas siendo más comunes en el liquen escleroso y atrófico. Con las tinciones específicas (orceína o resorcina-fucsina) se observa ausencia de las fibras elásticas en el liquen escleroso y atrófico y presencia de las mismas en la esclerodermia.¹¹

Los cambios de la colágena en la esclerodermia inician en la profundidad de la dermis en la vecindad con el tejido celular subcutáneo, en cambio en el liquen escleroso y atrófico los cambios son en la dermis papilar abajo de la epidermis.*

* Comunicación verbal por la Dra. G. Navarrete

Figura 1.3.

Niveles de Profundidad de Esclerosis en esclerodermia y estados esclerodermiformes.



- LEA Liquen escleroso y atrófico
- A Atrofodermia
- E Esclerodermia localizada
- EP Esclerodermia pánesclerótica
- ES Esclerodermia subcutánea
- HF Hemiatrofia facial
- FE Fascitis eosinofílica
- LA Lipoatrofia

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnóstico de esclerodermia como en la mayoría de los padecimientos los datos clínicos son lo más importante; en esta enfermedad la presencia de esclerosis es fundamental para realizarlo, este dato se corrobora haciendo la maniobra de "pinzamiento", consiste en tomar una porción de piel entre los dedos índice y pulgar tratando de pegarla, lo cual es negativo. Lo primero que hay que hacer es pensar en la entidad y junto a una buena historia clínica prácticamente no hay problema para hacer el diagnóstico.

En la variedad macular es más difícil establecer el diagnóstico por la ausencia de esclerosis.

En piel cabelluda ante una placa alopecica cicatrizal más la asociación de otras placas de morfea en la piel se establece el diagnóstico.⁷

Se corrobora de manera histológica mediante una biopsia de la lesión, la cual debe ser profunda, esto es, hasta tejido celular subcutáneo ya que los cambios inician igualmente de manera profunda.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de otros estados esclerodemiformes que pueden presentarse en diversas enfermedades como progeria y fenilcetonuria infantiles en las formas múltiples⁶, epiteloma basocelular esclerodermiforme, hay autores³³ que refieren que la lepra y la dermatitis crónica en algún momento presentan ese estado pero nos parece dudoso.

Debe diferenciarse de la esclerosis sistémica progresiva.^{39,48}

La atrofodermia de Pasini y Pierini⁴⁹, el liquen escleroso y atrófico y el Síndrome de hemiatrofia facial^{50,51}, para algunos autores se trata de procesos de la misma familia, con grados diferentes de afectación, pero para otros y en ellos nos incluimos, consideran que son entidades completamente diferente.

El escleredema de Bushcke es otra entidad a descartar.

La necrosis grasa subcutánea del recién nacido se elimina con facilidad por sus características clínicas que incluyen la evolución de las lesiones, así como por su histología.⁶

También debemos incluir en los diagnósticos diferenciales, todas aquellas entidades producidas por sustancias químicas en cuya evolución pueden presentar estados esclerodermiformes, ver tabla 1.1.⁵²

Tabla 1.1.

Estados esclerodermiformes producidos por químicos

Compuestos químicos:

Monomeros de plástico: cloruro de vinilio
resinas epoxi

Solventes:

Hidrocarburos clorinados (tricloroetileno, percloroetileno, hexaclorotano)
Hidrocarburos aromáticos (benzeno, xilol)
Hidrocarburos alifáticos (aceite diesel)
Pesticidas

Drogas:

Bleomicina
Pentazocina
Carbidopa³⁵
D-penicilamina

Otros:

Parafina
Silicona
Abuso de cocaína
Aceite de colza contaminado con anilina⁵³
L-triptofano^{34,35}

Minerales:

Silice (induce esclerodermia idiopática)

La fascitis eosinofílica también es un diagnóstico a diferenciar.^{54,55}

PRONOSTICO

Ya se comento que la actividad de la enfermedad persiste por 3 a 5 años, tiempo después la induración disminuye notablemente dejando una hiperpigmentación o hipopigmentación residual, esto es aplicable a las lesiones en placa en un 50% de los casos. En otros casos puede involucionar por completo. En las lesiones de tipo lineal duran ligeramente más tiempo, en cambio las lesiones en golpe de sable generalmente no se modifican o progresan. La forma panesclerótica incapacitante no involuciona.

Finalmente las lesiones en su mayoría llegan a la atrofia y el problema básico es estético, sobre todo cuando las lesiones asientan en sitios visibles como en la cara o las de tipo golpe de sable.

Las bandas de los miembros pueden impedir el crecimiento de los mismos produciendo acortamientos importantes.

La progresión de la esclerodermia localizada a sistémica progresiva es dudosa o de bajo porcentaje para algunos, se reporta del 5 al 7%⁵, aunque no se menciona el número de casos. Villarreal⁵⁷ en México publica el caso de una paciente con diagnóstico inicial de morfea que un año después presenta esclerosis sistémica progresiva (ESP), al respecto pensamos que no se trata de un caso de ESP, sino de esclerodermia localizada diseminada con secuelas funcionales en manos (predominio izquierdo), con fenómeno de Raynaud dudoso, clínicamente con disfagia?, pero con serie esofagoduodenal normal. Hacen falta más observaciones para poder afirmar que progresa a una forma sistémica.

TRATAMIENTO

Los tratamientos hasta hoy utilizados son desalentadores, ya que no existe alguno totalmente eficaz, ni siquiera la combinación de ellos; lo que se desprende de la ignorancia de la causa patológica básica.

Tratamiento local

Puede utilizarse un emoliente, la urea es un buen candidato por su capacidad de fijar agua, permite una mayor flexibilidad de la piel, es usada a concentraciones del 20 o 30% dos o tres veces al día. En la clínica de Enfermedades de la Colágena del Centro Dermatológico Pascua (CDP) se utiliza en combinación con dimetil sulfóxido al 10% con la finalidad de aumentar la absorción del lubricante; los pacientes refieren mejoría.

En fases tempranas o activas de la enfermedad han mostrado cierta utilidad las infiltraciones locales⁵⁵ de esteroide como el acetónido de triamcinolona a razón de 5mg por mililitro cada 4 semana o la aplicación local de corticoesteroides potentes en cura oclusiva¹⁰; aunque para algunos autores los resultados son insatisfactorios.⁵

Tratamiento sistémico

Se ha utilizado la diaminodifenilsulfona a dosis de 50-100-200 mg. por día, pero los resultados favorables son inconstantes.^{33,39,59}

Existen ensayos con vitamina E en dosis elevadas, administrándose como tabletas masticables de 100 mg de una a tres veces al día^{6,39}; sin resultados satisfactorios.

El uso de hidroxiprolina por vía oral se ha comunicado, a dosis de 200 mg. por día³⁹ y la piridoxina con una administración de 20 mg. al día⁷. No hay una respuesta espectacular.

Es difícil valorar los resultados del tratamiento a largo plazo con para-amino-benzoato potásico por vía oral a razón de 15 a 20 gr, pues en ocasiones logra cierto reblandecimiento de la piel.^{33,37}

Existen ensayos al parecer esperanzadores con difenilhidantoina (DFH) a dosis de 100 mg cada 12 hrs. en la morfea lineal.^{10,37}

El tratamiento con etretinato no ha revelado resultados espectaculares.³⁷ La salazopirina oral de 2 a 4 g por día de preferencia con capa entérica, ha conseguido mejorías en casos de morfea generalizada de rápida evolución.³⁷ No esta disponible en México.

Otros tratamientos que se han manejado y que son más bien históricos son los extractos tiroideos, la vitamina D, la griseofulvina⁵⁸, quelantes como el EDTA y el versinato; estos últimos con la finalidad de formar complejos con el calcio de los tejidos y sacarlo de esta manera. Los resultados fueron muy pobres.

La colchicina se sabe que inhibe la acumulación de colágena, al bloquear la conversión de procolágena a colágena, por lo que se ha utilizado a dosis de 1 a 2 mg por día de acuerdo a la tolerancia del paciente durante varios meses; también los resultados son inconstantes.^{8,22,39}

Con resultados también irregulares se ha administrado la D-penicilamina⁵⁹ con una dosis inicial de 250 mg por día, hasta 750 a 1000 mg diarios, incluso dosis mayores para algunos autores, se recomienda en fases iniciales de la enfermedad¹³; el medicamento es delicado por lo que existe controversia para su uso en una forma relativamente benigna de enfermedad, ya que sus efectos secundarios pueden ser de magnitud considerable, de los que podemos citar: anemia, alteraciones gastrointestinales, lesiones tipo lupus

eritematoso e incluso tipo pénfigo^{33,39}. La D-penicilamina es un droga que interfiere con el entrecruzamiento intermolecular de la colágena. En la clínica de Enfermedades de la Colágena del CDP se emplea la D-penicilamina cuando la enfermedad es muy diseminada o bien, afecta articulaciones.

Recientemente fue propuesta la terapia con fotoféresis, pero los estudios disponibles a la vista no lo justifican.²⁸

Las pruebas clínicas del uso de citoquina con interferón a dado mejores resultados²⁸ no existen estudios de este tipo en esclerodermia localizada.

Tratamiento rehabilitatorio

En los casos con involucro de los miembros, sobre todo si asientan sobre las articulaciones o abarcan grandes superficies de los mismos, hay que incluir en el tratamiento una adecuada fisioterapia que cuente con ejercicios de extensión activa y pasiva que ayuden, a una mejor y mayor movilidad, previniendo además la anquilosis de las articulaciones involucradas.

Tratamiento quirúrgico

En ocasiones son necesarias las intervenciones quirúrgicas con el fin de mejorar las contracturas, efectuar alargamiento de los miembros y corregir deformidades³⁹, como en el caso de esclerodermia en golpe de sable, que pueden mejorar notablemente con el lipoimplante.

Puede ser necesario en algunos casos el tratamiento odontológico, cuando el proceso incluye la mandíbula y dientes.³⁹

En el siguiente cuadro sintetizaremos los tratamientos que pueden ser útiles en la actualidad.

Cuadro 1.2.

Tratamiento útil en Morfea

Local

- * Urea 20-30%
- + dimetil sulfoxido 10%
- * Esteroide intralesional
- * Esteroide oclusivo

Sistémico

- * Colchicina 1-2mg
- * D penicilamina 250-750mg

Rehabilitatorio

- * Fisioterapia

Quirúrgico

- * Alargamiento de Ms (para)
- * Corrección de contracturas
- * Lipoimplante

CAPITULO II

BORRELIA BURGdorFERI

CLASIFICACION BACTERIANA. GENERALIDADES

Durante más de cien años los biólogos han descrito especies de plantas, animales y microorganismos, dando nombres a los mismos; una vez que se contó con un gran número de los mismos el siguiente paso fue recopilar esta información en forma ordenada y sistematizada, es decir clasificarla.

En contraste con las plantas y los animales superiores las bacterias se multiplican casi exclusivamente en forma vegetativa; no existe un mecanismo por el cual puedan aparecer especies discontinuas; en lugar de esto las mutaciones se acumulan para formar gradientes de tipos relacionados.

El término especie no tiene significado real cuando se aplica a las bacterias; ni puede definirse como se hace con los microorganismos que se reproducen sexualmente (etapa en la evolución de una población de organismos), en lugar de esto los taxonomistas bacterianos se ven obligados a ser completamente arbitrarios al decir hasta qué punto deben diferir dos tipos antes clasificados como especies diferentes.

Las técnicas de la genética molecular han introducido nuevos criterios para determinar el grado de relación evolutiva entre bacterias diferentes.⁶⁰

Aún cuando son concebibles muchas clases de recopilaciones sistemáticas, sólo dos son las generalmente usadas en la taxonomía: las claves o "clasificaciones artificiales" y las clasificaciones filogenéticas o "naturales".

En una clave las propiedades descriptivas se arreglan de tal modo que un microorganismo determinado puede ser identificado rápidamente y no

necesariamente están relacionados en sentido filogenético; se reúnen porque comparten características fácilmente reconocibles.

Una clasificación filogenética agrupa a tipos que se encuentran emparentados, es decir, que tienen un ancestro común. Este tipo de clasificación se auxilia de las características morfológicas. Las especies que se han originado por evolución divergente de un ancestro común se agrupan en un solo género; los géneros con un origen común son agrupados en una sola familia.

El método computacional ha sido aplicado a la taxonomía de los grupos bacterianos en los que existe un gran número de cepas, las cuales pueden ser descritas en términos de cien o más propiedades taxonómicas claramente definidas. La computadora compara los datos e imprime una lista de cepas, de tal manera que cada una sea seguida en la lista por la cepa con la cual comparte la mayor parte de sus características. Una vez hecho esto, la lista revela con frecuencia varios subgrupos amplios de cepas, cada subgrupo caracterizado por un número importante de características compartidas. En esta forma la cepa que ocupa la posición intermedia de cada subgrupo puede ser considerada arbitrariamente como la especie tipo.

No existe una clasificación de las bacterias que sea universalmente aceptada, tampoco existe un mecanismo conocido para la evolución de las distintas especies bacterianas y sólo se pueden discernir amplios bosquejos de la evolución de estas.

PRINCIPALES GRUPOS BACTERIANOS

Pueden reconocerse cuatro grupos principales de bacterias basándose en el mecanismo del movimiento y carácter de la pared celular: 1) bacterias deslizantes, 2) espiroquetas, 3) bacterias rígidas y 4) micoplasmas.

A continuación (cuadro 2.1) se dan las claves de los principales grupos de bacterias, incluyendo especies patógenas importantes para el hombre.⁶⁰

En detalle únicamente hablaremos del grupo que nos interesa en este trabajo, el de las espiroquetas.

Durante las etapas iniciales de la historia de la microbiología los microorganismos en forma de espiral y curvos se agruparon bajo diversos nombres, tales como Spirochete, Spirillum y Vibrio; pero con el advenimiento de métodos modernos de observación se comprobó que las espiroquetas tortuosas poseen una morfología y estructura fina fundamentalmente diferente de las bacterias espirales y curvas rígidas. Según esto se situaron en un orden distinto los Spirochaetales.⁶¹

Por algún tiempo muchos investigadores consideraron a las espiroquetas como microorganismos intermedios entre las bacterias verdaderas y los protozoos. Sin embargo, en la actualidad se acepta que son de naturaleza procariótica, y se sabe que difieren de los protozoos por que carece de polaridad anteroposterior, de membrana nuclear, por la presencia de ácido murámico y la sensibilidad a los antibióticos antibacterianos y a la lisozima. A diferencia de otras bacterias, su pared celular no es extremadamente rígida y su movilidad está controlada por las estructuras celulares y no por flagelos externos típicos.

Aunque algunas espiroquetas pueden desarrollarse en medios artificiales, otras pueden cultivarse con dificultad o no se logra, y no se les pueden aplicar las reacciones bioquímicas y otras de cultivo utilizadas para la diferenciación bacteriana. Su caracterización depende casi totalmente de una base morfológica y se ha facilitado considerablemente gracias al microscopio electrónico. El hábitat saprófito o parásito también tiene valor diferencial.

La estructura básica de las espiroquetas es la de un cilindro protoplasmático de forma helicoidal, constituido por el citoplasma contenido en una membrana citoplásmica y rodeado por una capa delgada de peptidoglicano. La diferenciación morfológica entre la membrana citoplásmica y la capa de glicano no es clara, y la estructura combinada frecuentemente se denomina complejo peptidoglicano-membrana. Aparte de su forma espiral, el cilindro protoplasmático es semejante a la célula gramnegativa típica y su estructura se correlaciona con el carácter de tinción gramnegativa observado en las espiroquetas. Los elementos citoplásmicos incluyendo la región nuclear y las

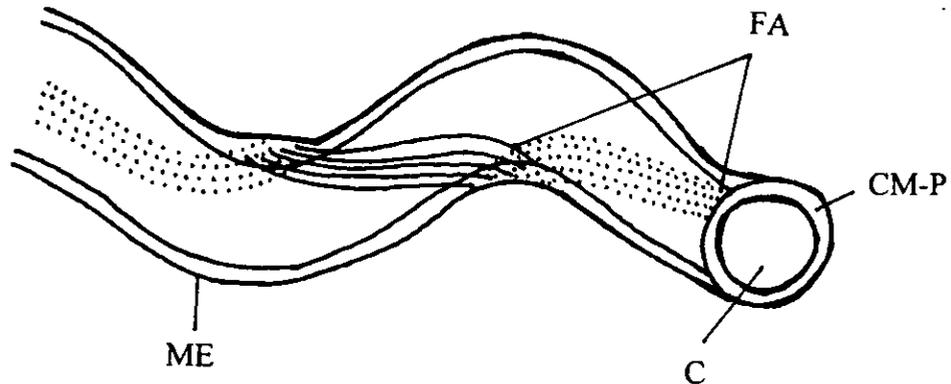
inclusiones son semejantes a los que se encuentran en otras bacterias. Colocada en forma laxa sobre el cilindro protoplásmico se encuentra una membrana o envoltura exterior que es elástica, frágil y aparentemente esencial para la integridad de la célula.

La reacción de anticuerpos específicos con los antígenos de la envoltura externa en presencia de complemento es de carácter bactericida.

Entre la envoltura externa y el complejo peptidoglicano-membrana citoplásmica, se encuentra una o más fibrillas axilares, que son estructuras que semejan a los flagelos externos de otras bacterias y se consideran responsables de la motilidad. Las fibrillas individuales en la misma forma que los flagelos, están constituidas por un filamento (algunas veces recubierto con una vaina), un gancho y un cuerpo basal. Las fibrillas se insertan en la membrana citoplásmica cerca de las extremidades de la célula y se extienden a lo largo del cilindro protoplasmático por debajo de la envoltura exterior. Los que se originan en las extremidades opuestas de la célula pueden superponerse cerca al área central.

Figura 2.1.

Estructura básica de las espiroquetas



- ME =Membrana exterior
- CM-P=Complejo membrana péptido glicano
- C =Citoplasma
- FA =Fibrillas axiales

Las espiroquetas varían mucho en longitud, desde 2 milimicras hasta 50 milimicras. Algunas de las espiroquetas más pequeñas se han considerado filtrables porque pueden atravesar los filtros de Berkefeld y de membrana, probablemente mediante un movimiento activo que taladra a través de las vías y poros de tales filtros.

En conjunto son extremadamente sensibles a la desecación y la mayoría mueren por acción de antisépticos usuales. No forman esporas y mueren con el calor a 60°C durante treinta minutos.

Antiguamente el orden Spirochetaceae sólo tenía una familia y cinco géneros:

1) Spirochaeta, 2) Cristispira, 3) Treponema, 4) Borrelia y 5) Leptospira⁶¹.

Actualmente en el mismo orden existen dos familias; la familia Spirochaetaceae que comprende tres géneros de microorganismos espirales grandes de vida libre. La otra familia (Treponemataceae) comprende tres géneros de microorganismos patógenos para el hombre: 1) Treponema, 2) Borrelia y 3) Leptospira.⁶²

Cuadro 2.2.

Orden Spirochetaceae

FAMILIA	GÉNERO
Spirochaetaceae	1) Microorganismos espirales 2) grandes de vida libre 3) Idem
Treponemataceae	1) Treponema 2) Borrelia 3) Leptospira

Las espiroquetas pueden ser diferenciadas taxonómicamente en forma sencilla de las eubacterias, sin embargo, la heterogeneidad entre las diferentes espiroquetas es sorprendente.⁶³

El género borrelia lo constituyen bacterias de forma espiral con tamaño semejante al treponema, tienen de 15 a 20 fibrillas axilares. Incluye a los

agentes causales de las fiebres recurrentes endémicas y epidémicas transmitidas por artrópodos; así como las espiroquetosis del ganado bovino y de las aves de corral. La especie tipo de este género es *Borrelia anserina*.⁶¹

Tienen una compleja estructura helicoidal formada básicamente por un cilindro protoplásmico rodeado por una membrana plasmática, pared celular y envoltura externa. Como otras espiroquetas poseen un sistema de movilidad especial constituido por flagelos periplásmicos o endoflagelos.⁶⁴

Las borrelias son espiroquetas microaerofílicas de lento crecimiento, se les identifica ácido murámico y ornitina como componente de la pared y tienen en las células lipídicas de borrelia ácidos grasos de cadena larga, de manera semejante al treponema requieren N-acetilglucosamina y utilizan glucosa como mejor fuente de energía, el ácido láctico es el producto metabólico predominante.⁶⁵

Nuestra estrella del presente trabajo *Borrelia Burgdorferi* es aislada en 1981 de *Ixodes dammini* por el Dr. Willy Burgdorferi de quien se le da el nombre⁶⁶, conocida como el agente causal de la enfermedad de Lyme.

La especie *Borrelia burgdorferi* se caracteriza morfológicamente por presentar de 3 a 10 espirilas iguales y amplias, con extremos afilados y dimensiones de 3 a 20 micras de longitud por 0.2 a 0.5 micras de diámetro. Tienen de 7 a 14 endoflagelos⁶⁷ rodeados por la envoltura externa que contienen unas proteínas denominadas OspA, OspB y pC. Las dos primeras son los componentes más abundantes en las cepas americanas (31 B), tienen pesos moleculares de 31 kd y 34 kd respectivamente⁶⁶, están implicadas en la capacidad de adherencia del microorganismo e inducen la producción de anticuerpos^{64,68}. La proteína de superficie pC es detectable de las cepas europeas de *B.burgdorferi* y tiene un

peso molecular de 20 kd⁶⁶. Sus flagelos le confieren características locomotoras diversas como son: rotación al rededor de su eje axial, flexión y reversa.

Es importante la gran variabilidad molecular que presentan y que ocasiona diferencias regionales, manifestaciones clínicas distintas e incluso modificaciones antigénicas en la evolución de la enfermedad en un mismo paciente, factor primordial en la patogenia según diversos autores.⁶⁶

La estructura del genóma de *B. burgdorferi* es similar a la organización del DNA de ciertos protozoarios, y está compuesto de un cromosoma lineal de longitud mínima de aproximadamente 1000 kb (kilobase), y varios plásmidos extracromosómicos de configuración lineal y circular con rango de longitud de 1.5 a 50 Kb⁶³, alguno de ellos con secuencia de nucleótidos similar al ADN de ciertos virus⁶⁴. La existencia de los plásmidos lineales también llamados minicromosomas es responsable de la codificación de las proteínas de membrana externa⁶⁵, cuya secuencia de aminoácidos es semejante a las lipoproteínas procariotes⁶³, desempeñan un papel primordial en el alto grado de diversidad genética. Para algunos se trata de un genóma segmentado.⁶⁸

Las variaciones en la estructura molecular de *B. burgdorferi* explican las diferencias apreciadas en las distintas formas clínicas de la infección; al parecer una pequeña secuencia de 7 peptoaminoácidos está relacionada con las variantes antigénicas de superficie de la *Borrelia burgdorferi*.⁶⁸

Se han diferenciado más de siete subtipos⁶⁹ con desigualdades antigénicas y alguna correlación clínica y geográfica.

Existen diferencias fundamentales en la metilación del DNA entre los miembros del género *borrelia*, incluso entre las mismas *B.burgdorferi* pues

algunas presentan DNA metilado y otras no como son aquellas originarias del norte de América, oeste de Europa y Japón.⁶⁵

En diversas zonas del mundo está llevándose a cabo la caracterización autóctona de *B. burgdorferi*, en España se ha aislado la cepa ESP-1, distinta de otras europeas y norteamericanas por la movilidad electroforética de la proteína OspB principalmente.⁶⁴

En la cepa norteamericana B-31 las proteínas de membrana OspA y OspB tienen en un 53% la misma secuencia de aminoácidos, en la cepa alemana ZS7 los dos genes que codifican para dichas proteínas tienen un 99% de secuencia idéntica, con sólo dos aminoácidos de diferencia y en la cepa de Suecia ACA-1 muestra mucho más divergencias que las anteriores.^{63,70}

VECTORES

Principalmente *B. burgdorferi* se transmite al hombre por medio de garrapatas del género *Ixodes*^{64,66,71-73} que tiene más de 250 especies.⁶⁶

En E.U. el vector predominante es *Ixodes dammini*, aunque en áreas del oeste y sureste son importantes otras especies como *I. pacificus*⁷⁴ e *I. scapularis*. El *I. ricinus*, *I. persecutatus*⁷¹ y posiblemente *I. hexagonus*⁶⁴ son vectores europeos mejor conocidos.

Todas las garrapatas durante su vida se alimentan de diferentes animales huéspedes en número relativamente grande. Por ejemplo *I. ricinus* es conocido por alimentarse de más de 300 clases de mamíferos, pájaros y reptiles, aunque estos últimos no pueden soportar el crecimiento de *B. burgdorferi*⁷¹. A continuación se muestra un cuadro que ejemplifica el gran número de huéspedes de las distintas garrapatas:

Cuadro 2.3.

Número de Huéspedes en las Garrapatas

GARRAPATA	HUESPEDES			Total
	Mamíferos	Pájaros	Reptiles	
<i>I. ricinus</i>	148	149	20	317
<i>I. perselcatus</i>	104	135	2	241
<i>I. pacificus</i>	54	19	7	80
<i>I. scapularis</i>	39	11	6	53
<i>I. dammini</i>	31	49	0	80

Lo anterior nos da una idea de la gran disponibilidad en la naturaleza de *Borrelia burgdorferi*.

La espiroqueta se ha aislado de otros animales salvajes y domésticos, en Europa los roedores constituyen el principal reservorio de microorganismos, y de ellos el ratón salvaje (*Peromyscus leucopus*)⁶⁶ es el huésped preferido del estado ninfa, fase del ciclo evolutivo de la garrapata con mayor actividad en la transmisión^{64,66}. En Europa los roedores como el ratón de campo cabeza amarilla *Apodemus flavicollis* y el ratón campestre *Clethrionomys glareolus*, probablemente jueguen algún rol como huéspedes.⁶⁶

Tabla 2.1.

Animales Huéspedes de *B.burgdorferi*^{71,75,76}

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
América del Norte	
<i>Peromyscus leucopus</i>	Ratón de patas blancas
<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Ratón del prado campestre
<i>Tamias striatus</i>	Ardilla oriental
<i>Pocyon lotor</i>	Mapache
<i>Nepaeozapus insignis</i>	Ratón saltarín del bosque
<i>Sylvilagus floridanus</i>	Conejo de cola algodonosa
<i>Lepus Californicus</i>	Conejo macho de cola negra
<i>Canis latrans</i>	Coyote
<i>Odocoileus virginianus</i>	Venado de cola blanca
<i>Ursus americanus</i>	Oso negro
<i>Canis familiaris</i>	Perro
<i>Equus caballus</i>	Caballo
<i>Bos taurus</i>	Vaca
<i>Catharus fuscus</i>	Tordo (pájaro) canoro
<i>Mimus polyglottus</i>	Sinsonte septentrional
<i>Dendroica discolor</i>	Pájaro cantor de la llanura
<i>Dumetella carolinensis</i>	Tordo mimo gris
<i>Icterus spurius</i>	Oriol del huerto
<i>Turdus migratorius</i>	Petirrojo americano
<i>Geothlypis trichas</i>	Cuello amarillo común
<i>Homo sapiens</i>	Humano
Europa	
<i>Apodemus sylvaticus</i>	Ratón del monte de cola larga
<i>Apodemus flavicollis</i>	Ratón de cuello amarillo
<i>Clethrionomys glareolus</i>	Ratón campestre de la ribera
<i>Homo sapiens</i>	Humano
Asia	
<i>Homo sapiens</i>	Humano

La alimentación es una característica esencial en la vida de una garrapata, y es el medio como *B.burgdorferi* es transmitida a los humanos. Una vez que la garrapata se localiza arriba de su huésped, se arrastra sobre él pegándose

codiciosamente a su piel con su gancho torsal, corta la epidermis y dermis con su par de "pinzas-cortantes", estas son dos tubos que pueden extenderse y retirarse, en su extremo están recubiertos por una hoja flexible y cortante. A medida que las "pinzas-cortantes" laceran la piel penetra profundizándose de manera total el "hypostome", proyección de dientes dirigida hacia atrás, dichos dientes más una secreción semejante al cemento mantienen a la garrapata firmemente sujeta a su huésped durante la alimentación. El canal de la alimentación es formado por la superficie interna del "hypostome" que se encuentra cubierto por la caja de "pinzas-cortantes", es mínimo, y por él fluyen los tejidos del hospedero y la garrapata expulsa sus secreciones salivales. La transmisión de *B.burgdorferi* se realiza durante el proceso anterior, esto es, al momento de la alimentación, salivación o regurgitación o ambos procesos; el período de enganchamiento tiene una duración de 24 a 72 hrs., y la transmisión de la espiroqueta es directamente proporcional al tiempo de enganchamiento.^{71,77,78}

El hombre al ser huésped casual de la garrapata se infecta mediante el mecanismo previamente explicado.

Las zonas corporales preferidas son los muslos, la zona inguinal y axilar, la cara y la región mamaria.

El diminuto tamaño de las ninfas y la ausencia notable de molestias hacen que en muchos casos no se advierta su picadura.

Ciclo de vida de la garrapata

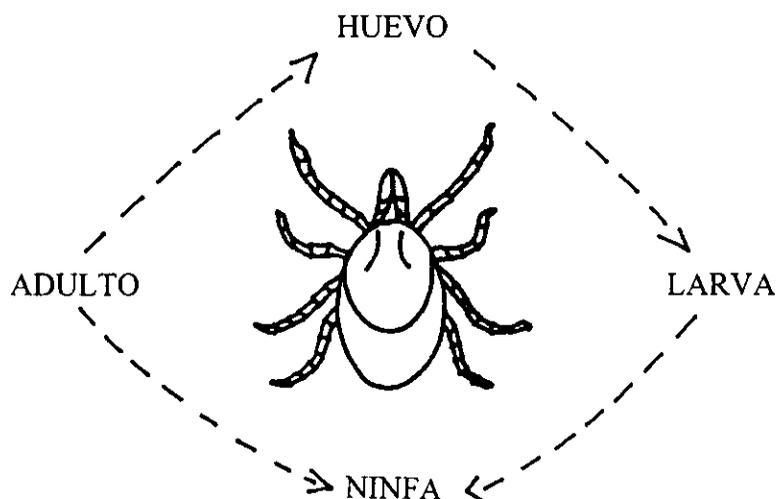
Todas las especies de vectores (género *Ixodes*) tienen un ciclo de vida similar.

Cada garrapata come en tres tiempos en tres diferentes animales huéspedes

durante su vida. Después de la incubación del huevo la garrapata come como una larva, en seguida como una ninfa y finalmente como un adulto.

Las hembras ponen sus huevos en un solo grupo sobre el suelo. En el norte de los E.U. La larva de *I.dammini* incuba sus huevos principalmente a la mitad del verano o cuando éste es tardío, comen por tres a cinco días en su animal huésped. Este segundo estado de alimentación parásita más frecuentemente en la primavera tardía. Las ninfas para llenarse requieren de cuatro a siete días y mudan a adulto. La mayoría de adultos hembras buscan activamente a su huésped en el otoño y primavera temprana del año siguiente, aunque hay también actividad en los días calurosos de invierno. Los adultos machos se alimentan escasamente. Las garrapatas hembra comunmente completan su alimentación en ocho o nueve días; el ciclo completo de *Ixodes dammini* tarda aproximadamente dos años en completarse. El ciclo de vida de *Ixodes ricinus* e *I.perseculatus* son en promedio de dos a tres años de duración pero en latitudes extremas de norte pueden llegar a durar hasta seis años.⁷¹

Esquema del ciclo de vida de las garrapatas



FALTA PAGINA

No. **72**

Es importante mencionar que existe transmisión de la espiroqueta de forma transovárica, dicha forma de transmisión es conocida para *I. dammini*, *I. scapularis*, *I. pacificus* e *I. ricinus*; encontrándose infectados un 100% de los huevos⁷¹. Las espiroquetas no solo permanecen en el espacio intercelular del epitelio intestinal, sino que lo penetran para luego invadir varios tejidos incluyendo glándulas salivales, ganglios centrales, traquea, etc.⁷⁷ En un estudio cuantitativo se estableció que una vez que la espiroqueta es adquirida por la larva de la garrapata se multiplica rápidamente a una densidad de 2735 espiroquetas por garrapata.⁷⁷

Existen otros vectores ocasionales como las garrapatas *Amblyomma americanum* y *Dermacentor variabilis*, y algunos tipos de moscas y mosquitos, pero que no parecen ser importantes en la transmisión humana⁶⁴ o, más aún, no se conoce exactamente su participación como vectores.⁷⁸

Expondremos a continuación una serie de listas de los animales huéspedes del vector de *B. burgdorferi*, *Ixodes dammini*.⁷⁵

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
Mamíferos	
<i>Didelphis virginia</i>	Zarigüella de Virginia
<i>Blarina brevicauda</i>	Musaraña de cuello corto
<i>Sorex cinereus</i>	Musaraña con máscara
<i>Sorex femeus</i>	Musaraña ahumada
<i>Scalopus aquaticus</i>	Topo oriental
<i>Tamias striatus</i>	Ardilla oriental
<i>Marmota monax</i>	Mandril del monte
<i>Tamiasciurus hudsonicus</i>	Ardilla roja
<i>Glaucomys volans</i>	Ardilla voladora meridional
<i>Sciurus carolinensis</i>	Ardilla gris
<i>Peromyscus leucopus</i>	Ratón de patas blancas
<i>Peromyscus maniculatus</i>	Ratón venado
<i>Clethionomys gapperi</i>	Ratón del lomo rojo

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Ratón del prado campestre
<i>Microtus pinetorum</i>	Ratón del prado de pinos
<i>Microtus breweri</i>	Ratón del prado de la playa
<i>Rattus norvegicus</i>	Rata noruega
<i>Napaeozapus insignis</i>	Ratón saltarín del bosque
<i>Zapus hudsonius</i>	Ratón saltarín campestre
<i>Mustela frenata</i>	Comadreja de la cola larga
<i>Procyon lotor</i>	Mapache
<i>Felis catus</i>	Gato
<i>Urocyon cinereoargenteus</i>	Zorro gris
<i>Vulpes vulpes</i>	Zorro rojo
<i>Mephitis mephitis</i>	Zorrillo desnudo
<i>Canis familiaris</i>	Perro
<i>Euarctosamericanus</i>	Oso negro
<i>Odocoileus virginianus</i>	Venado de cuello blanco
<i>Equus caballus</i>	Caballo
<i>Homo sapiens</i>	Hombre
Aves	
<i>Meleagris gallopavo</i>	Pavo salvaje
<i>Colinus virginianus</i>	Codorniz común
<i>Philohela minor</i>	Gallo del monte americano
<i>Sayornis phoebe</i>	Pájaro oriental
<i>Cyanocitta cristata</i>	Grajo azul
<i>Parus atricapillus</i>	P. americano de gorro negro
<i>Parus bicolor</i>	Pájaro copetudo
<i>Sitta carolinensis</i>	P. trepador de pechuga blanca
<i>Certhia familiaris</i>	Trepadora café
<i>Troglodytes aedon</i>	Abadejo cacero
<i>Thyrothorus ludovicianus</i>	Abadejo de Carolina
<i>Dumetella carolinensis</i>	Tordo mimo gris
<i>Toxostoma rufum</i>	Trillador café
<i>Turdus migratorius</i>	Petirrojo americano
<i>Catharus guttatus</i>	Tordo ermitaño
<i>Hylocichla mustelina</i>	Tordo campestre
<i>Catharus fuscescens</i>	Tordo canoro
<i>Vireo olivaceus</i>	Virio de ojos rojos
<i>Vireo griseus</i>	Virio de ojos negros
<i>Vermivora pinus</i>	Pájaro cantor de alas azules
<i>Dendroica pinus</i>	Pájaro cantor de los pinos
<i>Dendroica petechia</i>	Pájaro cantor amarillo
<i>Dendroica discolor</i>	Pájaro cantor de la llanura
<i>Geothlypis trichas</i>	P. de cuello amarillo común
<i>Icteria Virens</i>	Pájaro del pecho amarillo

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
<i>Wilsonia canadensis</i>	Pájaro cantor de Canadá
<i>Wilsona citrina</i>	Pájaro cantor con capucha
<i>Oporornis formosus</i>	Pájaro cantor de Kentucky
<i>Seirus aurocapillus</i>	Hornero
<i>Helmitheros vermivorus</i>	Pájaro cantor come gusanos
<i>Mniotilia varia</i>	Pájaro cantor negro y blanco
<i>Sturnus vulgaris</i>	Estornino
<i>Agelaius phoeniceus</i>	Pájaro blanco de alas rojas
<i>Quiscalus quiscula</i>	Grajo común
<i>Motothrus ater</i>	Pájaro de cabeza café hembra
<i>Passer domesticus</i>	Gorrión casero
<i>Cardinalis cardinalis</i>	Cardinal septentrional
<i>Pheucticus ludovicianus</i>	P.pico grueso y pecho rosa
<i>Carpodacus purpureans</i>	Pinzón purpúreo
<i>Pipilo erythrophthalmus</i>	Pinzón de costado bermejo
<i>Spizella passerina</i>	Gorrión astillador
<i>Spizella pusilla</i>	Gorrión del campo
<i>Zonotrichia albicollis</i>	Gorrión de garganta negra
<i>Melospiza melodia</i>	Gorrión cantor
<i>Melospiza georgiana</i>	Gorrión del pantano
<i>Carpodacus mexicanus</i>	Pinzón casero

DIAGNOSTICO DE BORRELIOSIS

Borrelia burgdorferi puede visualizarse mediante microcopia óptica ordinaria teñida con Giemsa o Gram, o con las técnicas de campo oscuro⁷⁹ y contraste de fases⁶⁶. Sin embargo, la observación de la espiroqueta en los tejidos se ve facilitada con la utilización de tinciones argénticas especiales (Warthin-Starry, Dieterle modificada⁸⁰, Steiner^{66,69,79,81-84} y sobre todo la modificada de Bosma. Con mayor especificidad mediante procedimientos inmunohitoquímicos que utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales^{66,82,85-93} dirigidos contra determinantes antigénicos flagelares o de envoltura externa^{64,94}. Usándose estos métodos pueden detectarse las espiroquetas en las

lesiones cutáneas, generalmente concentradas en la zona subepidérmica y las papilas dérmicas.

La bacteria *B.burgdorferi* puede cultivarse a partir de secreciones y tejidos, pero para su crecimiento in vitro se requieren medios de cultivo complejos con condiciones especiales; de ellos el más ampliamente utilizado es el BSK (Barbour-Stoenner)^{69,83,85} medio microaerofílico manejado de 33-34°C⁶⁶ También pueden cultivarse en el medio de cultivo de Kelly^{65,79,87,88,91,93,95-97}. Se necesitan de una a tres semanas para averiguar la formación de crecimiento de las colonias, pues éste es lento^{64,79}. Para el aislamiento selectivo de las espiroquetas desde las garrapatas, se adicionan diferentes antibióticos como kanamicina, neomicina y rifampicina para prevenir la contaminación.⁶⁶

La espiroqueta ha sido aislada en biopsias cutáneas, sangre, líquido cefalorraquídeo y sinovial, así como miocárdico; con una disminución al aumentar el tiempo de evolución de la enfermedad (de Lyme) debido a la respuesta inmune del organismo. El cultivo es el procedimiento ideal para corroborar el diagnóstico etiológico⁶⁶, pero su complejidad, lentitud y los bajos índices de recuperación condicionan que no se realice de forma habitual^{64,82}, sólo del 10 al 40% de los casos son positivos.^{79,83}

Por esta razón los métodos de diagnóstico de uso más extendido se basan en la determinación de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi*.

Los primeros anticuerpos que aparecen frente a *B.burgdorferi* tras la infección de la misma son de tipo IgM dirigidos contra el antígeno flagelar periplásmico⁶⁶ de 41 kD y se hacen detectables después de tres a seis semanas desde la infección⁷⁹. Los niveles de IgM disminuyen lentamente para desaparecer al cabo de varios meses, pero pueden persistir o aparecer

tardíamente en el curso de la enfermedad dirigidos entonces contra las proteínas de membrana externa⁶⁴ OspA⁶⁶. Las cifras de IgG comienzan su paulatina elevación tras cinco semanas aproximadamente desde el momento de la picadura, oscilando durante el transcurso del tiempo según la actividad de la enfermedad^{64,79}. De las inmunoglobulinas G las subclases predominantes son la IgG1 e IgG3, esta respuesta inmune es consistente con la idea de que las proteínas son el mejor inmunógeno en la infección por *B.burgdorferi*.⁶⁶

Los estudios serológicos se realizan de forma habitual mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI)^{72,96,98,99}, técnicas inmunoenzimáticas (ELISA)^{72,83,95-102} y hemaglutinación, métodos que se pueden considerar de detección⁶⁹ y permiten la determinación de IgM e IgG. La prueba de ELISA es el procedimiento de elección frente a la IFI por su mayor sensibilidad, especificidad y objetividad¹⁰³. Sin embargo, todos presentan un porcentaje relativamente elevado de resultados falsos negativos y falsos positivos. Los falsos negativos son habituales en las primeras semanas de la enfermedad o si se instaura precozmente el tratamiento sin permitir la seroconversión adecuada, y se producen en un 20 a 70%, siendo por ello la fase precoz en la que más valor tiene la determinación de IgM; otros casos se explicarían por el secuestro de anticuerpos en la formación de inmunocomplejos. Es importante tener en cuenta que un test negativo no descarta la enfermedad. El Western blot es más sensible para detectar la producción temprana de anticuerpos, especialmente en suero; pero también puede haber falsos positivos por reacción cruzada en pacientes con anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

Los falsos positivos suponen más de un 10% y se deben a los casos de infección asintomática, al irregular comportamiento de algunos reactivos y reacciones cruzadas con otras espiroquetas como la de la sífilis^{49,83}, leptospirosis y otras especies de *Borrelia* (fiebre recurrente), enfermedades autoinmunes, infección por VIH, pinto⁷³ y mononucleosis. El *Treponema pallidum* cuenta con secuencias de aminoácidos iguales a las del flagelo de *Borrelia burgdorferi*¹⁰⁴. De estos datos se desprende la necesidad de valorar cuidadosamente los resultados de las pruebas serológicas, correlacionándolos siempre con la clínica.

En la fase precoz mejora la sensibilidad y especificidad con las técnicas de inmunoblot y el ELISA-flagelo. La reacción de Western blot es útil como prueba confirmatoria^{66,97}, sobre todo para detección temprana de anticuerpos, además descarta falsos positivos, aunque su interpretación puede ser difícil^{72,83,93} por su estandarización.^{66,82}

Se ha especulado que proteínas humanas endógenas tienen parte de la secuencia o similares a las proteínas OspA y esto hace posible una reactividad cruzada con las proteínas resultando una autoinmunidad leve⁶⁶, específicamente con axones y hepatocitos.¹⁰⁴

Estudios recientes han evidenciado una falta de estandarización de las pruebas serológicas con diferencias apreciables entre los resultados de distintos laboratorio.^{66,82,105}. Muy posiblemente contribuye a ello la variabilidad antigénica de *B.burgdorferi* en las diversas zonas geográficas¹⁰⁶, por lo que parece necesario utilizar cepas autóctonas para la realización de las pruebas.

Actualmente se utilizan con resultados alentadores la técnica de amplificación genética (reacción en cadena de polimerasa)^{69,82} sobre muestras de sangre,

orina o tejidos, fijados incluso en alcohol o formol. Es capaz de detectar la espiroqueta a muy baja concentración y ha sido evidenciada en casos en que la serología y las tinciones específicas tisulares fueron negativas, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en el diagnóstico.¹⁰⁷

En la población en general la prevalencia de seropositividad es variable según la zona geográfica, oscila entre el 2 y el 10% y alcanza del 45 al 49%⁷² en lugares altamente endémicos y en poblaciones de trabajadores con alto riesgo por su profesión (guardias forestales, leñadores, ganaderos, agricultores, etc.). De ello se deriva la necesidad de establecer criterios diagnósticos fiables y de valorar cautelosamente las técnicas serológicas.



CAPITULO III

BORRELIOSIS LYME

Actualmente se sabe que la Borreliosis Lyme es producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por las garrapatas del genero *Ixodes*, es una infección que tiene una gran variabilidad desde el punto de vista clínico, este hecho a permitido llamarle la otra "gran simuladora" haciendo analogía con la sífilis; tiene manifestaciones puramente cutáneas o sistémicas, que pueden ir desde ataque al estado general y coexistir con las manifestaciones cutáneas, pasando por afección oftalmológica, cardiológica, de las articulaciones, hasta infección en el sistema nervioso.

También se le conocen varios estadios clínicos (Cuadro 3.1); los dos primeros se refieren a las manifestaciones tempranas y el tercero a las tardías. Nos interesa hablar del último estadio, el que se refiere a la Acrodermatitis Crónica Atrófica, con el fin de entender la serie de estudios que se han realizado tratando de relacionar a la esclerodermia localizada con la espiroqueta *B.burgdorferi*.

Cuadro 3.1

ESTADIOS CLINICOS CUTANEOS DE LA BORRELIOSIS LYME

Fase	Estadio	Manifestaciones
Temprana (localizada)	1	Eritema migratorio Linfocitoma borrelioso
Temprana (diseminada)	2	Lesiones múltiples Eritema crónico "like" Linfocitoma borrelioso Meningopolineuritis Artritis (aguda/subaguda) Carditis Afección a otros órganos
Tardía (crónica)	3	Acrodermatitis crónica atrófica Manifestaciones neurológicas crónicas Afección crónica de articulaciones/sangre Afección a otros órganos

Cuadro 3.2

ESTADIOS CLINICOS CUTANEOS DE LA BORRELIOSIS LYME

FASE	ESTADIO	MANIFESTACIONES
Temprana (localizada)	1	Eritema migratorio Linfocitoma borrelioso
Temprana (diseminada)	2	Lesiones múltiples Eritema crónico "like" Linfocitoma borrelioso
Tardía (crónica)	3	Acrodermatitis crónica atrófica

ACORDERMATITIS CRONICA ATROFICA

Es la forma de infección crónica de la Borreliosis Lyme. Su nombre fue dado por Herxheimer y Hartman en 1902, aunque existen referencias en la literatura americana desde 1895 cuando fue descrita por Buchwald,⁷⁹ la mayoría de esos casos descritos eran emigrantes de Europa. La gran parte de las descripciones humanas provienen del norte Continente Europeo, centro o este del mismo, incluyendo Italia y Península Ibérica, es rara en América del Norte y otros países, aunque hay reportes de la enfermedad en Japón;¹¹¹ en México es difícil corroborar el diagnóstico clínico por lo que existe muy probablemente un subregistro de la infección, hay casos reportados de Eritema crónico migratorio en Sinaloa, Nuevo León y Tamaulipas,¹¹² pero no hay comprobación serológica ni de otra índole, lo que es debido a una serie de factores como son el desconocimiento de la enfermedad, ya que si no se piensa en la entidad no se puede hacer un diagnóstico clínico presuntivo, que aunado a la falta de recursos para corroborar el diagnóstico y la ausencia de estudios epidemiológicos adecuados, no podemos contar con cifras. Resulta difícil creer que no exista el agente causal en México por la cercanía de pequeños focos existentes en Estados Unidos de Norteamérica, además del constante paso de reservorios del vector a partir de la frontera con dicho país. Es probable que en la mayoría de los casos de infección por *B. burgdorferi* terminan por curar espontáneamente después de un primer o segundo estadio, pero algunos pacientes presentan una infección crónica⁶⁶ que para algunos autores es del 10% de los casos europeos de borreliosis Lyme,⁶⁴ pero hay estudios en Estocolmo que refieren que el 20% de sus casos son precedidos por el primer estadio de la infección,^{66,103} esto ocurre después de un período de

latencia variable que va de meses a años; a partir del momento de la infección pueden transcurrir de 1 a 8 años.⁶⁴

Predomina en personas ancianas^{66,111} afectando preferentemente mujeres con una relación de 3 a 1.^{99,111}

Afecta con mayor frecuencia en los miembros inferiores^{64,113} a nivel del tercio distal de la piernas o pies, inclusive en la planta⁶⁶ tiende a extenderse sobre las superficies extensoras especialmente en las áreas periarticulares,¹¹¹ otro sitio común es el codo, mientras que el involucro de tronco y cara es poco común.⁶⁶

Clínicamente presenta dos fases, la primera es inflamatoria y la segunda atrófica.¹¹⁴ La fase inicial, inflamatoria, inespecífica es difícil de diagnosticar por su inespecificidad; se caracteriza por un eritema difuso o localizado de intensidad variable, en algunos pacientes puede presentarse edema importante del piel, que adquiere un aspecto de cera. Las lesiones inflamatorias persisten por años o décadas con una gradual conversión a la atrofia. Ya en la segunda fase, que es tardía y relativamente específica se caracteriza por el notable aspecto atrófico de la piel que la asemeja al "papel de cigarrillo" a través de la cual es fácil observar los vasos sanguíneos; las estructuras de los anexos también desaparecen, por lo que hay pérdida de pelo, disminución de la producción de sebo y sudor; se presentan además cambios pigmentarios ya sea de hipopigmentación o hiperpigmentación.

Puede producirse fibrosis y esclerosis habitualmente asociados a las áreas atróficas, lo que anteriormente se le conocía como placas pseudo-escleroedematosas comunes en el dorso de los pies, dichas placas pueden ser clínicamente indistinguibles de la esclerodermia localizada. Los nódulos

fibróticos son únicos o múltiples y aparecen junto a las articulaciones afectando comunmente el área olocraneana, rodilla, dorso de manos y pies, regiones cubitales y tibiales; que difícilmente se confunden con nódulos reumáticos o tofos gotosos.¹¹⁵ Todas estas alteraciones en la piel eventualmente impiden el adecuado movimiento articular.

Puede observarse anetodermia en la piel normal circundante a las placas atróficas. Ocasionalmente existe calcificación dérmica o subcutánea que con frecuencia conduce a ulceración.¹¹¹

Como toda cicatriz crónica es vulnerable al desarrollo de neoplasias malignas sobre todo carcinoma espinocelular, pero hay reportes de carcinoma basocelular e incluso de diversos sarcomas de partes blandas y linfomas malignos, éstos últimos tanto en la piel atrófica como en la piel normal de los pacientes con Acrodermatitis crónica atrófica.¹¹¹

En una elevada proporción de pacientes la entidad se asocia una polineuropatía periférica^{64,99} fundamentalmente sensitivas, como son parestesias, dolor, o calambres musculares; pero también puede haber signos neurológicos de afección a nivel central⁹⁹ y algunos manifiestan artritis, cambios en la personalidad, linfadenopatías, pérdida de peso, fatiga incapacitante, dolor musculoesquelético, respuestas cerebroauditivas anormales, fusión articular de las rodillas ya sea precedida o acompañando a la ACA.

Las anomalías esqueléticas suelen ser secundarias si la fibrosis de la piel es de tal magnitud que afecte a músculos y huesos subyacentes. También puede haber manifestaciones periarticulares como bursitis, epicondelitis y tendinitis; cuyo dolor es difícil distinguir de la artritis.

De las alteraciones analíticas se puede encontrar aumento de la eritrosedimentación globular, así como crioglobulinemia y aumento de las inmunoglobulinas.^{99,111} La serología para determinar anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* es positiva en el 100% de los casos a títulos elevados,^{64,79} lo que corrobora el diagnóstico.

Existen cambios radiológicos que involucran a las articulaciones o los huesos por debajo de las lesiones cutáneas, estos cambios son más frecuentes en los pacientes que tienen mucho tiempo de evolución en comparación de los que tienen menos de 3 años.⁶⁶ El dato más común es la subluxación-luxación de las pequeñas articulaciones de manos o pies, y pueden tomar aspecto de garra, haciéndose necesaria la corrección quirúrgica, en cuyo caso raramente se investiga la causa que lo produjo.⁶⁶

Las características histológicas van a depender de la fase evolutiva de la enfermedad. En la primera fase conocida como fase inflamatoria, con frecuencia es difícil de definir, se encuentra un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos y células plasmáticas de moderadas a abundantes que se disponen de manera perivascular¹¹³ o de manera lineal, incluso llegando a ser liquenoide.¹¹¹ Posteriormente los cambios son algo más típicos y se encuentra aplanamiento de la epidermis, por debajo de ella se observa una capa delgada de dermis papilar libre de infiltrado, el resto de la dermis se encuentra ocupada por dicho infiltrado, que se está constituido por linfocitos, macrófagos y numerosas células plasmáticas;⁷⁹ luego el infiltrado va disminuyendo y entonces los haces colágenos degeneran y al parecer como resultado del edema intersticial se fragmentan las fibras. Con tinciones especiales para fibras elásticas, se demuestra una notable disminución de

dichas fibras¹¹³ sobre todo a nivel de dermis media dónde predomina el infiltrado;¹¹¹ la disminución de las fibras elásticas continua hasta que desaparecen por completo.⁷⁹ Consecuentemente a la disminución acentuada de las fibras colágenas, el espesor de la dermis disminuye al 25-50% de su espesor normal. Hay proliferación endotelial.¹⁰³

Los anexos cutáneos sufren atrofia durante la etapa inicial de la enfermedad, y se pierden en la fase tardía de la misma, aunque hay que mencionar que las glándulas sudoríparas se conservan por más tiempo, las cuales están muy próximas a la epidermis debido al fino espesor de la dermis. La hipodermis también sufre atrofia encontrándose un decremento del tamaño y número de los adipocitos.

En las bandas induradas que se distinguen clínicamente a nivel histológico se encuentra fibrosis inespecífica, pero el infiltrado de células plasmáticas sugiere el diagnóstico. En los nódulos fibrosos se observan haces cortos de colágena hialinizada a veces dispuestos en hileras de cebolla; en la periferia se encuentra un infiltrado perivascular con células plasmáticas.¹¹³

Con las tinciones argénticas como la de Wartin-Satarry se identifican espiroquetas de manera perivascular. Y, más aún, de las biopsias de piel pueden cultivarse las espiroquetas para hacer más contundente el diagnóstico. En ocasiones los cambios histológicos son indistinguibles de aquellos encontrados en la esclerodermia localizada.

Es común que en las etapas iniciales de la enfermedad se diagnostique erróneamente o pasan inadvertidas en muchos de los casos,⁶⁶ sobre todo en los sitios dónde la enfermedad es rara. Los cambios cutáneos pueden atribuirse a cambios fisiológicos por la edad o al frío,¹⁰³ de tal suerte que no se hace el

diagnóstico. Comúnmente las lesiones edematosas tumefactas son debidas a problemas circulatorios o a enfermedades del tejido conjuntivo. La tromboflebitis es otro diagnóstico diferencial importante que muchas veces sólo se puede descartar mediante estudios de gabinete como venografías, linfangiografías e incluso arteriografías negativas.¹¹¹ Como ya se mencionó, los nódulos o bandas fibrosas se confunden en ocasiones con nódulos reumatoideos¹⁰³ o tofos gotosos,⁶⁶ e incluso dermatomiositis.¹⁰³ Las placas con esclerosis suelen confundirse con la morfea,^{66,111} esto sucede con una frecuencia del 5 al 10% de los casos y se le ha llamado "esclerodermia like". La neuropatía periférica suele considerarse frecuentemente como un dato de enfermedad sistémica.

El tratamiento antibiótico a base de penicilina se utiliza desde 1946 y proporciona mejoría en la etapa inflamatoria, pero su respuesta se reduce notablemente o es nula en la etapa tardía. Las alteraciones neurológicas como dolor y parestesias se resuelven en un 30 a 50% de los pacientes después del tratamiento.

Después de la breve revisión de la Acrodermatitis Crónica Atrófica podemos comprender el porque algunos autores han tratado de relacionar a la esclerodermia localizada con la *Borrelia burgdorferi*; pues de acuerdo a lo anteriormente descrito existe un 10%^{64,79} de los afectados con ACA que tienen características tanto clínicas como histológicas indistinguibles de la Morfea y al saber que la ACA es producida por la espiroqueta *B.burgdorferi*, se ha tratado de demostrar la etiología infecciosa de la Esclerodermia localizada o bien incluirla como parte del espectro de la Borreliosis Lyme.

A continuación analizaremos los trabajos de la literatura que tratan de demostrar lo anterior y que además se encuentran disponibles a nuestro alcance

Al parecer el primer estudio en relación a lo anterior fue en 1985 realizado por Aberer y colaboradores en Viena, Austria;¹¹⁶ analizaron el suero de 10 pacientes con esclerodermia localizada de largo tiempo de evolución mediante la técnica de ELISA con el fin de determinar anticuerpos contra *B. burgdorferi*, y como controles tomaron muestras de 44 pacientes sin infección o enfermedad dermatológica.

Cinco de los sueros de los 10 pacientes con Morfea resultaron con anticuerpos positivos contra *B. burgdorferi*, esto es el 50% de los pacientes; de los 5 pacientes negativos, tres de ellos habían recibido altas dosis de penicilina y los otros dos también habían sido medicados aunque no se sabía con que tipo de fármacos. Todos los sueros controles fueron negativos.

Con los resultados anteriores los autores concluyen que la esclerodermia podría ser de causa infecciosa, aunque mencionan que hacen falta más estudios para concluirlo, además refieren no saber cuál es la acción de la penicilina en la morfea.

Quiero resaltar que en el estudio previo la muestra es muy pequeña como para hacer conjeturas confiables.

Los mismos autores⁹¹ dos años más tarde estudiaron a 15 pacientes con morfea y encontraron una positividad serológica en 8 pacientes, lo que corresponde al 53% de los casos, aún cuando la mitad de estos pacientes habían recibido altas dosis de penicilina. Observaron las espiroquetas en las biopsias por el método de inmunoperoxidasa (avidina-biotina) de 3 pacientes

seropositivos y un paciente seronegativo (37.5%) y pudieron cultivar las espiroquetas en el medio de Kelly-Barbour-Stoener a partir de un paciente seropositivo no tratado.

Nuevamente los autores apoyan el hecho de que la esclerodermia sea una infección por *B. burgdorferi* y que además tiene una estrecha relación con la acrodermatitis crónica atrófica.

Hoesly y colaboradores¹¹⁷ en la Clínica Mayo realizaron pruebas serológicas de tipo ELISA en 25 pacientes con morfea e inmunofluorescencia indirecta (IFI) en 32 pacientes, uno de los cuales era portador del Sx. de CREST. Encontraron sólo un caso positivo con la prueba de ELISA, prueba que es más sensible y específica que la IFI y con esta última encontraron 6 casos positivos (títulos mayores o iguales a 1:256) lo que corresponde al 19% y 6 casos más con títulos limítrofes (1:128). Estos autores a diferencia de los anteriores refieren que la esclerodermia localizada no está suficientemente relacionada con la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, y que la presencia de anticuerpos es explicada por reacciones cruzadas.

Ya con lo mencionado en el estudio de Hoesly comienza a ponerse en tela de duda que la esclerodermia sea una borreliosis.

En 1988 Weber y su grupo de trabajo⁹⁵ estudiaron dos casos con morfea, ambos fueron negativos en la detección de anticuerpos contra *B. burgdorferi* por serología tanto por la prueba de ELISA como por IFI, pero en el cultivo de las biopsias lograron aislar espiroquetas de 0.2x25 a 30 u. Sugieren que algún tipo de esclerodermia sea de origen espiroquetal.

Por la descripción relatada de los casos previos, uno de ellos parece corresponder clínicamente a una posible acrodermatitis crónica atrófica,

incluso con antecedente de picadura, por lo que queda la duda de que realmente correspondieran ambos casos a esclerodermia localizada y además la obtención de las espiroquetas fue posterior a la purificación de los cultivos previamente contaminados con bacterias, por lo que también es de dudar que las espiroquetas encontradas correspondan a *B. burgdorferi*.

Nuevamente Aberer y colaboradores⁸⁹ buscan intencionadamente síntomas neurológicos de afección al sistema nervioso periférico y central (alteraciones en la sensibilidad, aumento de los reflejos osteotendinosos, polineuropatía sensorial y motora, etcétera), anticuerpos contra *B. burgdorferi* (B.b) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) por ELISA, espiroquetas en biopsias de lesiones por métodos de inmunoperoxidasa (avidina-biotina) y, hacen cultivo para B.b en medio de Barbour-Stoenner-Kelly del LCR; todo ello en 9 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de esclerodermia localizada y en dos pacientes con liquen escleroso y atrófico. Sólo uno de los pacientes con morfea no tuvo alteraciones en la sensibilidad (disestesia, hipoestesia, hiperestesia, polineuropatía sensorial y motora (hallazgos frecuentes en la acrodermatitis crónica atrófica). Todos fueron seropositivos para B.b. Dos estudios de LCR fueron positivos por serología, uno de los cuales tenía antecedente de picadura de garrapata; en un paciente se encontró linfoplasmocitosis con banda oligoclonal de IgG y pleocitosis, dato frecuentemente encontrado en meningopoliradiculoneuritis, que al parecer es la afección más frecuente de la neuroborreliosis al decir de los autores. En dos pacientes hubo alteraciones electromiográficas y alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa. Con todos estos hallazgos determinaron que la

morfea y el liquen escleroso y atrófico sean producidos por la infección de B.b.

Los síntomas neurológicos encontrados no necesariamente son datos de neuroborreliosis; una esclerodermia puede dar alteraciones en la sensibilidad y hay que analizar con más detalle las características clínicas de los casos porque uno de ellos con supuesta morfea correspondía a una hemiatrofia facial y, además, la mayoría de los pacientes se encuentran por arriba de la cuarta década de la vida, lo que no corresponde muy bien con la esclerodermia.

En 1989 Buchner publica¹¹⁸ el caso de un paciente de 34 años con antecedente de eritema crónico migratorio, quien desarrolló posteriormente una lesión clínica e histológicamente característica de esclerodermia localizada, su suero fue positivo a títulos elevados para B.b y mediante técnicas argénticas pudieron encontrarse organismos espiroquetales, así como por medios inmunohistoquímicos (inmunoperoxidasa) con anticuerpos espiroquetales específicos.

En este caso en el que previamente hubo lesión de eritema crónico migratorio que se sabe que es la primera fase de la enfermedad de Lyme, seguramente la lesión esclerótica corresponda más bien a una acrodermatitis crónica atrófica¹¹⁹ y no a una esclerodermia localizada; además de que se trata de un sólo caso.

Lecerf y colaboradores¹²⁰ en París determinan por IFI anticuerpos contra B.b en 21 pacientes con diferentes tipos de morfea y un grupo control constituido por 200 donadores de sangre; para la serología utilizaron el método CDC en el que títulos mayores a 1/256 o más son significativos. En 20 pacientes los

títulos fueron menores a 1/256 y sólo en un paciente (4.76%) los títulos fueron iguales a 1/256; del grupo control 5 tuvieron títulos de 1/256 o mayores, lo que equivale al 2.5%. Concluyen que no existe evidencia de que la morfea sea producida por B. b. en ese país.

En Dinamarca, en el mismo año, Halkier-Srensen y sus colaboradores,¹²¹ investigaron por técnica de ELISA anticuerpos contra B. b. en el suero de 175 pacientes, de los cuales 64 correspondían a esclerodermia localizada, 74 a esclerosis sistémica progresiva, 16 con granuloma anular y 21 con porfiria cutánea tarda; su grupo control consistía en 297 personas sin dermatosis. El antígeno utilizado era flagelar, lo que lo hace altamente sensible. Los autores no encontraron relación entre B.b y los padecimientos estudiados.

Lecerf¹²² nuevamente practica IFI con antígenos de B.b. cepa B31, en el suero de 17 pacientes con esclerodermia y todos fueron negativos.

En cambio Garioch¹²³ y colaboradores reportan un caso de esclerodermia localizada con títulos elevados para B.b.

Si bien algunos autores encuentran seropositividad para B.b en pacientes con esclerodermia localizada, ningún método es sensible para detectar enfermedad temprana.¹²⁴

Siguiendo con los estudios, otros autores en Puerto Rico (Ross y cols.) estudiaron por técnicas argénticas las biopsias de 25 pacientes con morfea y 21 pacientes con liquen escleroso y atrófico. Encontraron espiroquetas en 20 de las 46 biopsias analizadas, 10 correspondían a cada padecimiento, lo que otorga un 40 y 47.61% respectivamente.¹²⁵

Los datos de este último reporte no se corroboraron con otros similares. Es pertinente mencionar que las espiroquetas pueden confundirse fácilmente con las fibras reticulares que se tiñen igualmente con tinciones argénticas.

Ya en 1991 Pinazo y colaboradores¹²⁶ realizan IFI en 9 pacientes con morfea, 6 con liquen escleroso y atrófico y un caso con eritema crónico migratorio. Hubo 5 sueros reactivos a títulos bajos por lo que no establecen relación de las entidades escleróticas con la espiroqueta B.b.

Meses después, Buchner y cols.¹²⁷ publicaron el caso de una paciente con esclerodermia profunda en el que encontraron a nivel de suero títulos elevados de anticuerpos contra B.b. Comentan que tal vez la morfea profunda sea una manifestación de infección por borrelia.

Desgraciadamente, esta última investigación se refiere a un sólo caso, por lo que es difícil establecer conclusiones de esa forma.

Afa y cols.,¹²⁸ en Roma, estudiaron el suero de 51 pacientes con varios diagnósticos, entre ellos a la esclerodermia tanto localizada como sistémica; sólo en un paciente con esclerodermia localizada encontraron títulos positivos de 1:128; llama la atención que en linfocitoma borrelioso encontraron títulos de 1:64. Sugieren que la infección por B.b es esporádica en su región.

Lupoli y su grupo reportan que de acuerdo a sus estudios no existe una relación común entre la Enfermedad de Lyme y la esclerodermia localizada.¹²⁹

Nuevamente Aberer y colaboradores¹⁰⁰ estudiaron a 30 pacientes con diferentes tipos de esclerodermia localizada, buscando anticuerpos contra B.b mediante técnica de Ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA) en 28 pacientes, así como VDRL y TPHA; con un grupo control de 109 donadores de sangre. En 27 sueros de dichos pacientes se les practicó prueba

comprobatoria por técnica de inmunoblot (Western-blot), para esta prueba usaron otro grupo control con los siguientes padecimientos: 10 con acrodermatitis crónica atrófica, 6 con eritema crónico migratorio, 4 con linfocitoma borrelioso y 4 con sífilis latente; lo que hace un total de 24 pacientes. Hicieron cultivo para B.b en medio específico de 11 biopsias. Los hallazgos fueron los siguientes: 46% de los pacientes fueron seropositivos por ELISA lo que corresponde a 13 pacientes; todos presentaron VDRL y TPHA negativos; del grupo control un 8.3% fueron positivos y otro 10% tuvieron títulos de 4.2-4.6 unidades ELISA, lo que da una totalidad de 18.3%, esto correspondió a 10 donadores, el porcentaje de negatividad en el grupo control fue de 81.6%. De los pacientes positivos con ELISA se confirmó en 10 de ellos, lo que corresponde a un 40% del total de sueros estudiados, al decir de los autores (en el resumen mencionan que son 25 pacientes con una positividad del 40%, pero en el desarrollo del estudio mencionan que se les practicó a 27 pacientes, que disminuye el porcentaje a 37%); en el grupo control de este grupo, sólo un paciente con eritema crónico migratorio presentó reactividad semejante a la acrodermatitis crónica atrófica, y dos pacientes más con reactividad no específica, lo que da un total de 11 sueros positivos. Sólo un cultivo a partir de la biopsia de un paciente no tratado fue positivo y en un caso de esclerodermia lineal sistematizada hubo evidencia histológica de vasculitis linfoplasmocitaria y depósito de inmunoglobulinas; lo que sugiere un origen borrelioso, mencionan que este tipo puede ser semejante con la acrodermatitis crónica atrófica. Los pacientes fueron tratados con fenoximetilpenicilina a dosis de 1.5 millones de U.I. o dicloxaciclina 100mg por 20-30 días, en 6 de 11 pacientes no hubo progresión

de la enfermedad, en 2 pacientes el tratamiento fue incierto. Se administró penicilina G por vía intravenosa en dosis de 10 millones de U.I. por 14 días, y fue efectiva en 9 pacientes, en los que hubo desaparición del halo lila y las placas se suavizaron. En tres pacientes tuvo que utilizarse ceftriaxone con dosis de 1-2 gr/día/15 días, con detección de la progresión. En dos pacientes desaparecieron los cambios escleróticos aproximadamente en 6 meses.

Los autores sustentan que los pacientes con morfea tipo placa diseminada, linear y generalizada la etiología borrelial es muy probable; hubo seroconversión en pacientes después del tratamiento.

El 8% de la población en Viena es seropositivo, dato importante para las conclusiones del estudio previo.

También hay que mencionar que *Borrelia burgdorferi* se ha relacionado como probable factor etiológico en el Sx de Parry Romberg¹³⁰ y Sx de Shulman.¹³¹

En Francia, el grupo de Ragin¹³² publicaron el estudio de 15 pacientes con morfea a los que les realizaron serología mediante la técnica de ELISA (cepa francesa), cultivo de biopsias de 10 pacientes en medio de Barbour-Stoenner-Kelly y búsqueda de espiroquetas por medios inmunohistoquímicos. Todas las serologías fueron negativas, no se detectaron espiroquetas en las biopsias, ni hubo desarrollo en los medios de cultivo; lo que hace suponer que B.b. no es la causa de la etiología de sus pacientes.

Otro estudio en Francia por Vaillant y Goudeau¹³³ en 1992 analizan el suero de 67 pacientes con esclerodermia localizada mediante IFI y un grupo control sin infección por B.b., 8 sueros de los pacientes y 5 de los controles fueron limítrofes ($< 0 = 1:128$), dos meses después se repitieron las pruebas y resultaron todas negativas (1:256). Mencionaron que los casos positivos (> 0

= 1:512) referidos en otros trabajos sean más bien casos de acrodermatitis crónica atrófica (ACA); en este sentido, Aberer no está de acuerdo¹³⁴ y presenta un cuadro (Cuadro 3.3) con las diferencias entre la esclerodermia localizada y la ACA para justificar que no hay punto de equivocación.

Cuadro 3.3
DIFERENCIAS ENTRE ACA Y MORFEA

	ACA	Morfea
Picadura de garrapata	+	+
Edad	ancianas	cualquiera
Histología	destrucción de colágena	
Infiltrado	liquenoide	perivascular
Células	linfocitos plasmocitario	ocasionalmente células plasmáticas, eosinófilos, proliferación fibroblastos
Vasos	vasculitis	vasculitis o infiltrado perivascular
Epidermis	atrófica degeneración citolítica de la basal	normal
Tej. Elástico	degenerado	preservado
Tardíamente colágena	atrófica con esclerosis sec.	degenerada, atrofia sec. a esclerosis
Localización	Sobre lesiones de ECM acral, difusa	estructuras embrionarias (líneas de Blaschko) traumatismos
Temperatura	áreas con baja tem.	tem. Normal
Propagación	Hematógena, continuidad	periferia, sistematizada
Borde	mal limitado	bien limitado
Afección muscular	+	+
Neuropatía	+	+
Atrofia ósea	+	+
Anticuerpos B.b	100%	20-50%
Tx antibiótico	eficaz	ocasionalmente útil

Con respecto al cuadro anterior, hay que comentar que en nuestro medio no se conoce el antecedente de picadura de garrapata como parte de la historia clínica de un paciente con esclerodermia localizada, tampoco se presenta en cualquier edad, pues más bien es de gente joven; histológicamente no es frecuente la vasculitis, ni la degeneración de la capa de células basales. La

topografía no necesariamente sigue las líneas de Blaschko, la detección de anticuerpos contra B.b. como hemos visto es muy variable, pero el consenso general es de que sean niveles bajos o nulos y además la respuesta terapéutica a los antibióticos es muy subjetiva por parte del autor, ya que consideran respuesta adecuada al tratamiento la desaparición del halo lila que sólo esta presente en etapas tempranas de la enfermedad y que después de algún tiempo con o sin tratamiento va a desaparecer, al igual que la actividad de la esclerodermia, es decir ausencia de esclerosis.

En nuestro país, Vega¹³⁵ no asocia a la B.b. con el Sx de Parry-Romberg, al cabo de investigar por IFI y búsqueda de espiroquetas con tinciones argénticas en las biopsias de 3 pacientes, pues las serologías fueron negativas, al igual que las biopsias. Comentamos este estudio a pesar de que el autor refiere que son casos de Sx de Parry-Romberg, pero al juzgar de las iconografías presentadas en el artículo de los pacientes, corresponden a caso de esclerodermia localizada en placas, casi todas del mentón.

Tuffanelli¹³⁶ en California estudia el caso de una paciente de 49 años con morfea, tanto clínicamente como histológicamente característica; en ella repetidamente encontraron positividad a la prueba de ELISA, pero la IFI fue siempre negativa al igual que la prueba comprobatoria de Western-Blot; finalmente considera que los resultados positivos a la prueba de ELISA son falsas positivas.

También existen reportes de asociación de B.b. con atrofodermia de Pasini-Pierini, pitiriasis rosada, granuloma anular, paniculitis, Sx de raynaud,¹³⁷ Sx de Shulman y Sx de Parry-Romberg;¹³⁸ sin llegar a una conclusión definitiva.

El papel que juega la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* como agente etiológico de la esclerodermia localizada y otras dermatosis que cursan con esclerosis o estados esclerodermiformes ha sido estudiado por varios grupos de investigadores en varias partes del mundo y como se ha expuesto, los resultados siguen siendo contradictorios. Es posible que la variabilidad en los resultados se deba a múltiples factores que van desde las diferencias geográficas y consecuentemente la prevalencia de anticuerpos presentes contra la espiroqueta en la población en general, así como la incidencia de la enfermedad de Lyme en cada comarca; la selección de los pacientes es otro punto que modifica los resultados, pues a veces se incluyen otros diagnósticos dentro del padecimiento, específicamente de esclerodermia localizada, probablemente por errores en la clasificación ya que nosotros no consideramos al Sx. de Parry-Romberg, ni a la atrofodermia de Pasini-Pierini como tipos de esclerodermias. En este sentido es conveniente mencionar que probablemente muchos de los casos estudiados como morfea sean en realidad casos de acrodermatitis crónica atrófica. Otro factor que hace variar los resultados son las diversas pruebas serológicas, ya se comentó en otro capítulo la importancia de hacerlas con pruebas autóctonas, y también estandarizar los criterios de positividad, porque lo que para algunos es positivo para otros es limítrofe o negativo.

Por todo lo anterior, se desprende la importancia de investigar en nuestro centro si realmente existe o no relación de la espiroqueta en cuestión con la esclerodermia localizada.

CAPITULO IV
PROTOCOLO DE TESIS

ESCLERODERMIA LOCALIZADA Y SU RELACION CON
BORRELIA BURGENDORFERI

PROBLEMA

En base a los antecedentes de los capítulos previos, sobre todo del último, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿La esclerodermia localizada es una enfermedad infecciosa causada por la espiroqueta Borrelia burgdorferi?

HIPOTESIS OPERATIVA

En los pacientes con esclerodermia localizada puede comprobarse la presencia de la espiroqueta Borrelia burgdorferi.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si Borrelia burgdorferi produce esclerodermia localizada.

Objetivos específicos:

1. Investigar la presencia de formas espiroquetales en los cortes histológicos con tinciones específicas (argénticas).

2. Determinar la positividad antigénica en las estructuras espiroquetales de *Borrelia burgdorferi* en el suero de los pacientes con esclerodermia localizada por inmunofluorescencia indirecta.

3. Realizar cultivo para *Borrelia burgdorferi*.

JUSTIFICACION

La esclerodermia localizada o morfea es considerada como una enfermedad del tejido conjuntivo, benigna desde el punto de vista para la vida pero que en ocasiones deja secuelas importantes de tipo estético y funcional.

En años recientes se postuló que se trata probablemente de una infección espiroquetal producida por *Borrelia burgdorferi*, basándose en el hallazgo histológico de formas espiroquetales en cortes histológicos tejidos con tinciones argénticas, así como la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra la bacteria en cuestión. Si se lograra determinar su origen espiroquetal, probablemente al instituirse tratamiento específico precoz, podríamos evitar las complicaciones estéticas o funcionales que en son vistas en este tipo de enfermedad; dicho en otras palabras, modificaríamos el pronóstico.

La relación de *Borrelia burgdorferi* y esclerodermia localizada puede determinarse de las siguientes formas: histológicamente, bacteriológicamente e inmunológicamente; en cada rubro por métodos o técnicas que finalmente llegan a determinar la presencia de la espiroqueta, en éste caso en los pacientes con esclerodermia localizada o morfea. Dicha búsqueda es factible de realizarse de manera parcial con los recursos con los que cuenta el centro (CDP).

DISEÑO

A. TIPO DE ESTUDIO: CASOS Y CONTROLES

Se trata de un estudio: Observacional

Prolectivo

Abierto

Transversal

Analítico

B. GRUPO DE ESTUDIO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determinará de forma secuencial según la calendarización; serán incluidos todos los pacientes con esclerodermia localizada vistos en el Centro Dermatológico Pascua que cumplan los criterios de inclusión; a partir del primero de marzo de 1993 al 28 de febrero de 1994.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con esclerodermia localizada que se encuentren en fase activa de la enfermedad.
2. Pacientes que no hayan recibido tratamiento espiroquetal (antibiótico).

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

C. GRUPO CONTROL

Estará conformado por personas aparentemente sanas sin dermatosis, con una relación 1:1 con los casos, los hallazgos a comparar serán los resultados

serológicos (inmunofluorescencia indirecta). No consideramos que sea necesario para los estudios histológicos el contar con un grupo control.

D. VARIABLES

Edad

Sexo

Morfología

Tiempo de evolución

Tratamiento previo

Antecedente de importancia

Asociaciones

E. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Nos basaremos en la historia clínica dermatológica, haciendo énfasis en la recolección del nombre, número de expediente, edad, morfología, topografía, tiempo de evolución, antecedente (s) de importancia, número de biopsia y su resultado.

F. CEDULA DE CONCENTRACION DE DATOS

Contendrá los siguientes datos, además de un número progresivo:

Nombre	edad	morfo- logía	topogra- fía	t. evolu- ción	antece- dentes	Tx previo	Asocia- ciones	No expediente	Biopsia

G. DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION

Cada vez que se incluya a un paciente se procederá al llenado de la cédula de recolección de datos, se le tomará foto clínica y se realizarán dos biopsias pequeñas y profundas de la lesión a nivel de la zona más activa; una de las biopsias se depositaba en una solución de formol para su fijación y la otra biopsia en Tissue Teck; en la primera biopsia se procesarán cortes para ser teñidos de forma rutinaria con hematoxilina eosina (HE), y con tinción argéntica (Wartin-Starry); de la otra biopsia se pretende realizar cultivo para *Borrelia burgdorferi*.

Además se tomará una muestra de sangre para obtener suero por centrifugación y en él se practicará serología de la enfermedad de Lyme mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI: Lyme Spot IF) donde el antígeno de *Borrelia burgdorferi* de la cepa americana B31 (previamente obtenida por cultivo) se pone en contacto con el suero a determinar; los antígenos fijados por el antígeno se revelan con una globulina antihumana marcada con fluoresceína; visible en un microscopio de fluorescencia de luz UV (objetivo 40X). La realización de la IFI se realizará hasta completar la muestra, en tanto los sueros permanecerán congelados.

Considerando que algunas otras enfermedades espiroquetales como la infección por *Treponema pallidum* producen habitualmente reacciones cruzadas con las pruebas serológicas de la enfermedad de Lyme, se realizará VDRL con el fin de descartar sífilis.

ANALISIS DE DATOS

HIPOTESIS NULA. La titulación de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* mediante inmunofluorescencia indirecta en los pacientes con esclerodermia localizada es igual al de las personas aparentemente sanas.

HIPOTESIS ALTERNA. La titulación de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* mediante inmunofluorescencia indirecta en los pacientes con esclerodermia localizada es diferente de las personas aparentemente sanas.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA. Se analizaron cada una de las variables (edad, sexo, morfología, tiempo de evolución, antecedente (s) de importancia, tratamiento previo, asociaciones importantes y biopsia (con tinción argéntica y de rutina), todo ello mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango; de acuerdo a la medición de las variables).

ESTADISTICA ANALITICA. Se evaluarán ambos grupos (casos y controles) en cuanto a los resultados de la inmunofluorescencia indirecta, buscando la fuerza de asociación mediante la determinación de la razón de momios (OR).

H. METODO MATEMATICO PARA EL ANALISIS DE DATOS

Se efectuará con la siguiente tabla de salida:

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

INMUNOFLORESCIA INDIRECTA	CASOS (con esclerodermia)	CONTROLES (sin esclerodermia)
positiva		
negativa		
total		

Con los datos obtenidos de la tabla anterior se calculará la razón de momios (OR), el cual nos evaluará la fuerza de asociación; se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$OR = a \times d / b \times c$$

Para evaluar la significancia estadística se considerará un alfa de 0.5, y un beta de 0.20; la cual se calculará con la prueba chi-cuadrada.

FINANCIAMIENTO

Las biopsias con sus tinciones, hematoxilina, eosina y argéntica se harán en el Centro Dermatológico Pascua con los recursos del mismo.

El cultivo y el estudio inmunológico se realizará con el apoyo técnico del Dr. Luis Padierna Olivos; el costo del reactivo se financiará por el propio investigador.

PROBLEMAS ETICOS

No existen, pues en ningún momento se practicarán maniobras o técnicas que pongan en riesgo al paciente.

La toma de biopsia generalmente es parte del protocolo de estudio de los pacientes con esclerodermia localizada, y con ello no se afecta la integridad física o emocional del paciente.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

No es necesaria, pero se le informará la paciente de forma verbal los fines del estudio.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

Una vez autorizado el protocolo se hará la recolección de la muestra en el curso de 1993 y hasta febrero de 1994; en tanto se recabarán referencias para la revisión de la enfermedad y para incrementar información sobre los estudios previos del tema. Posterior a esa fecha se practicará la serología y después de la misma el análisis de los resultados.

RESULTADOS

Se estudiaron 21 pacientes con esclerodermia localizada, de los cuales 16 fueron del sexo femenino con un porcentaje de 76.20% y 5 pacientes del sexo masculino con un porcentaje de 23.80%, obteniendo una relación de 3.2/1 (gráfica 4.1). Las edades oscilaron entre 3 y 54 años con una mediana de 22 y un promedio de 26.5; encontramos dos picos de frecuencia para la edad, el primero y más importante entre los 3 y 20 años de edad, con una frecuencia relativa del 48%, el otro pico se encontró entre los 40 y 50 años (tabla 4.1 y gráfica 4.2).

En cuanto al tipo de esclerodermia encontramos que 15 pacientes que corresponden al 71.4% tuvieron una esclerodermia en placas; 3 pacientes correspondieron a la forma diseminada lo que equivale al 14% del global de pacientes; 2 pacientes tuvieron una esclerodermia lineal en golpe de sable con un 10%, y sólo un paciente con la variedad macular ocupando el 5% (tabla 4.1 y gráfica 4.3).

El tiempo de evolución osciló entre 3 meses y 15 años (gráfica 4.4).

Sólo 3 de nuestros pacientes habían recibido tratamiento previo específico, lo que nos da un porcentaje del 14%, ver gráfica 4.5.

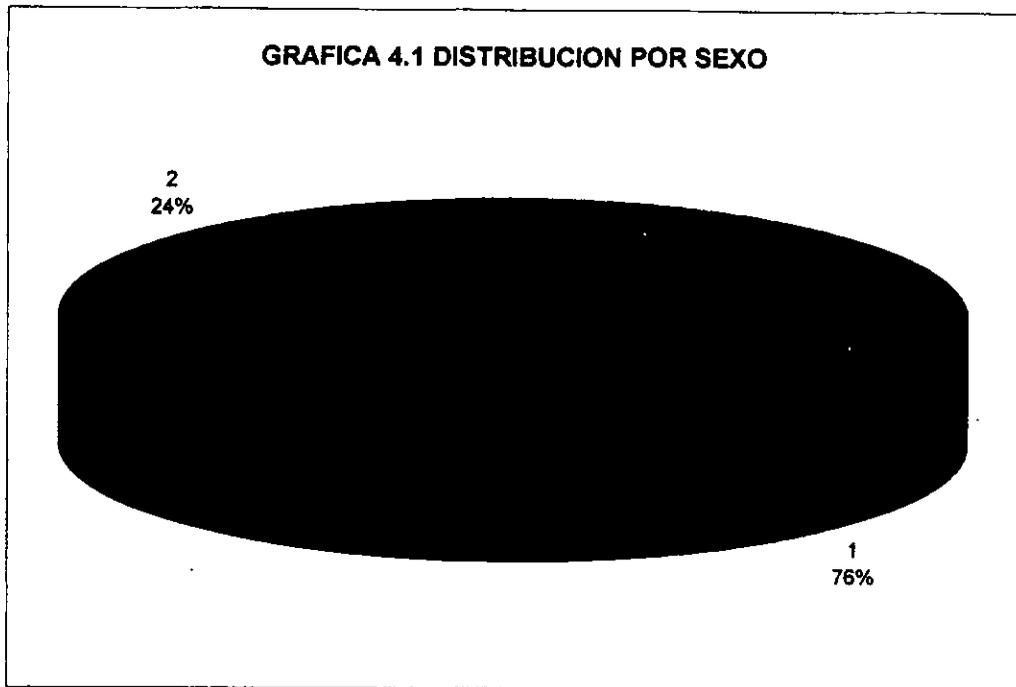
Cinco de los pacientes tuvieron antecedentes que consideramos importantes correspondiendo al 24% (gráfica 4.6); un paciente desarrolló las lesiones en forma posterior a un traumatismo contuso y otra 8 meses después de una cirugía mayor (colecistectomía), aunque no en el sitio quirúrgico. Una paciente se encontraba con un embarazo a término y nos refirió que el mismo había exacerbado las lesiones; otra paciente nota nueva actividad durante su embarazo. Y, finalmente, un paciente se dedicaba a la crianza y cuidado de corderos pequeños (borregos).

En tres pacientes encontramos asociaciones, dos de ellas presentaban vitiligo en las placas esclerosas y una más tenía un fenómeno de Raynaud, aunque éste último era dudoso; en la gráfica 4.7 puede observarse que correspondió a un 15%.

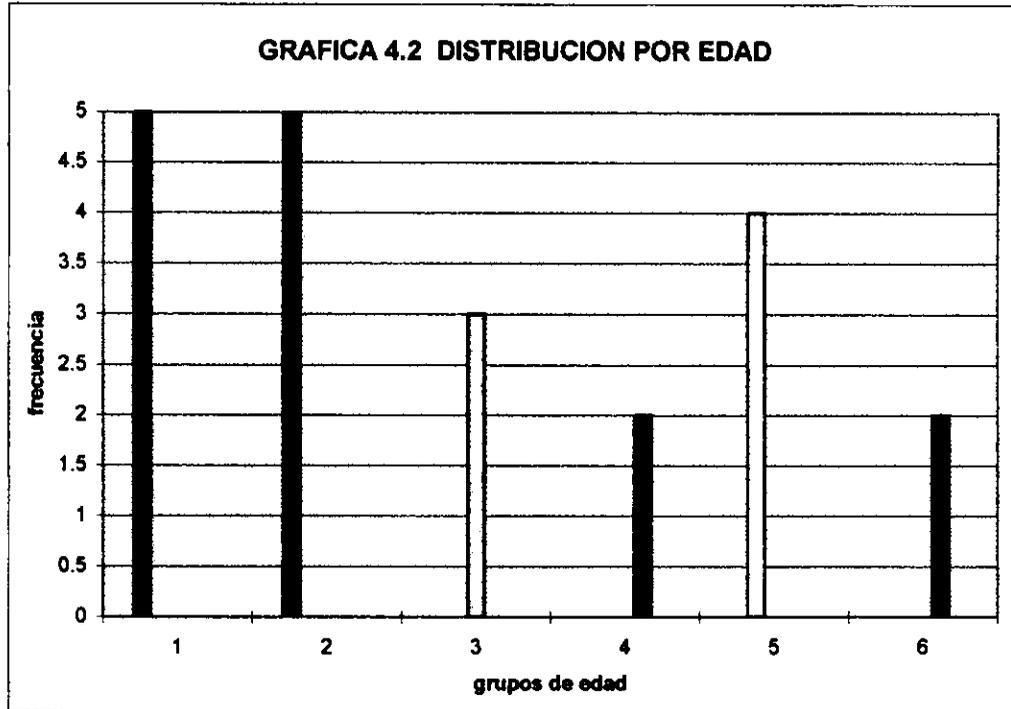
De 21 los diagnósticos clínicos de esclerodermia localizada, se corroboró histológicamente el diagnóstico en 18 pacientes, lo que corresponde a un 86% (85.71%); ver gráfica 4.8.

Se realizó tinción argéntica en los cortes de 20 biopsias de los casos (pacientes) y sólo se visualizaron formas espiroquetales en uno de ellos, ello corresponde a un 5% (gráfica 4.11 y microfotografía 4.1).

Practicamos IFI en 18 casos y 20 controles, 3 de los casos fueron positivos, lo que da un 7% (6.66%), dos con títulos limítrofes de 1:160 y uno con títulos más elevados de 1:320; todos ellos con VDRL negativos; en cambio sólo un control dio títulos positivos, lo que corresponde a un 5%, también con VDRL negativo (gráficas 4.10 y 4.11).

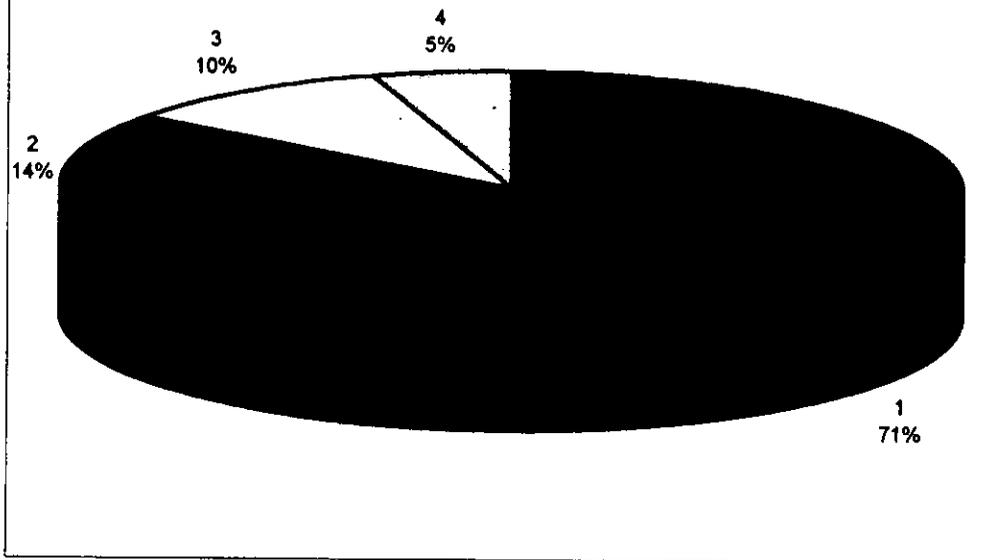


1= sexo femenino, 2=sexo masculino



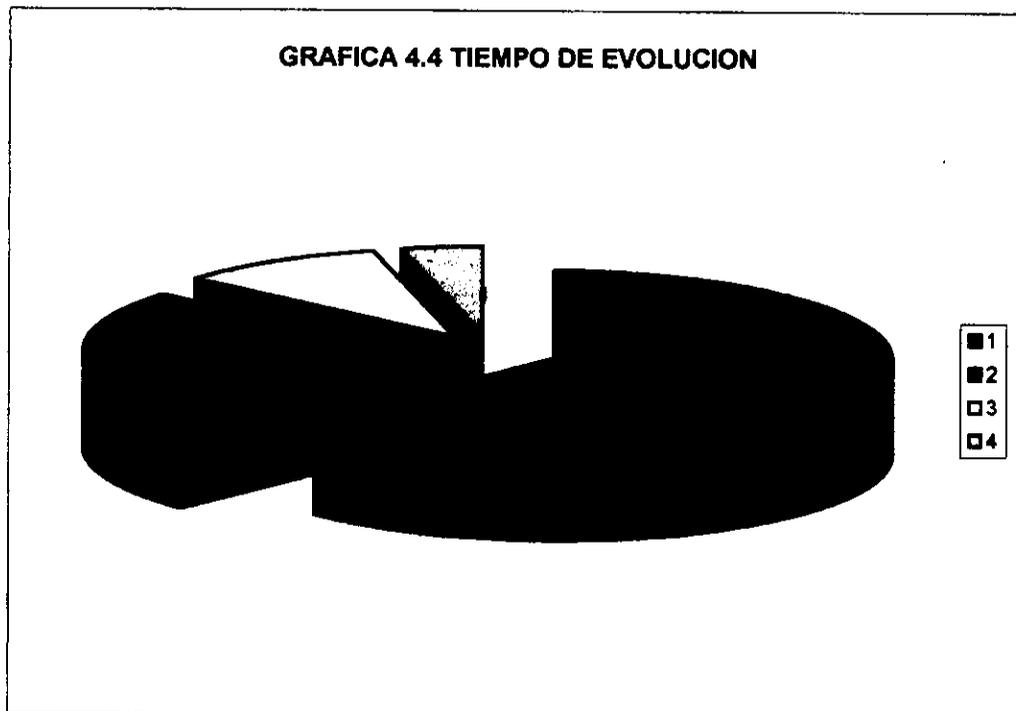
grupos de edad (años): 1=0-10, 2=11-20, 3=21-30, 4=31-40, 5=41-50
6=51-60

GRAFICA 4.3 VARIANTES MORFOLOGICAS



1=placa, 2=diseminada, 3=golpe de sable, 4=macular

GRAFICA 4.4 TIEMPO DE EVOLUCION



1=0 a 12 meses, 2=13 a 36, 3=37 a 48, 4= más de 48 meses

GRAFICA 4.5 PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO



1=con tratamiento previo 2=sin tratamiento previo

GRAFICA 4.6 ANTECEDENTE DE IMPORTANCIA



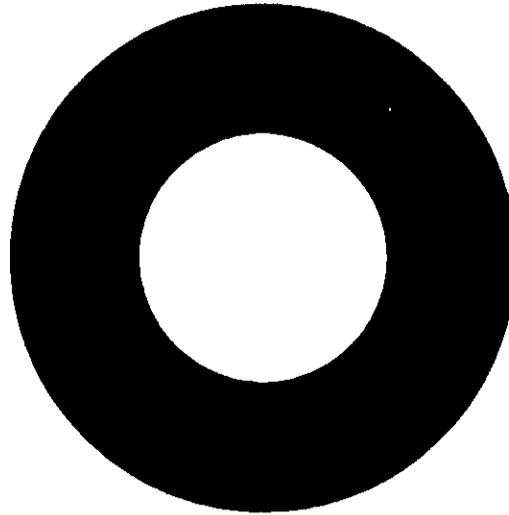
1= antecedente negativo, 2=antecedente positivo

MICROFOTOGRAFIA 4.1



Observe la forma espiroquetal en la dermis papilar. La biopsia pertenece al paciente número 19, masculino de 40 años de edad, que se dedica a la crianza de corderos pequeños; su reacción a la IFI fue negativa, pero su VDRL positivo, aunque con títulos de 1:16 (por una probable cicatriz inmunológica).

GRAFICA 4.7 PRESENCIA DE ASOCIACIONES



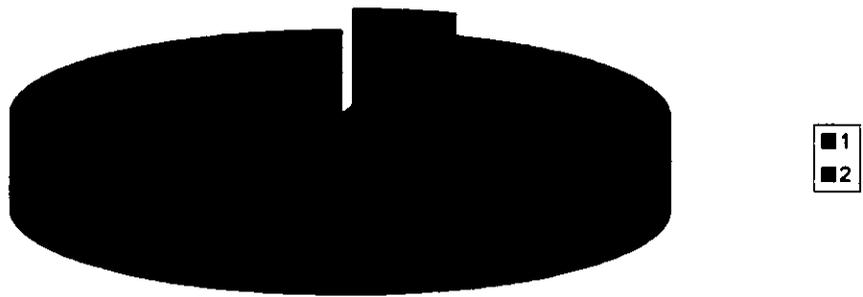
1=con asociaciones (10% con vitiligo y 5% con fenómeno de Raynaud)

GRAFICA 4.8 COINCIDENCIA CLINICO-HISTOLOGICA



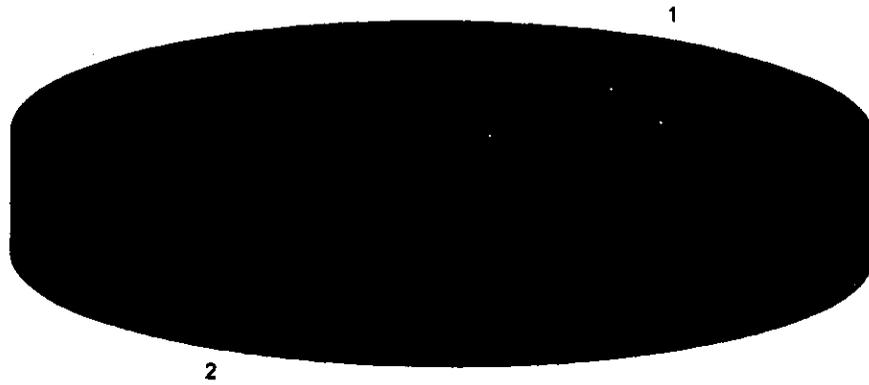
1= coincidencia positiva
2= coincidencia negativa

GRAFICA 4.9 TINCION ARGENTICA



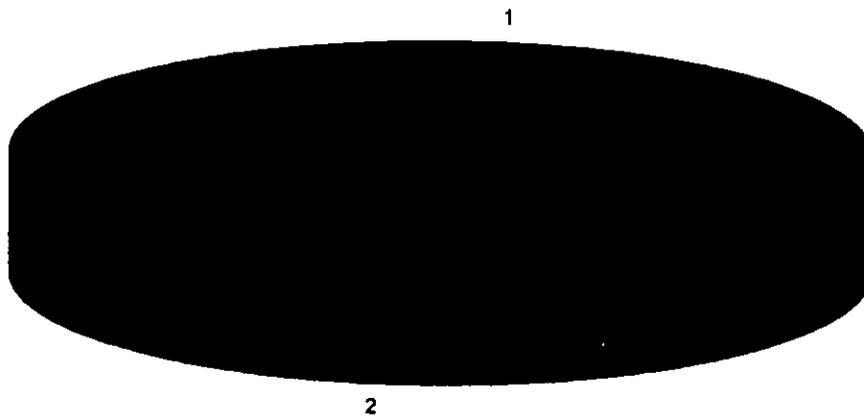
1= positiva
2=negativa

GRAFICA 4.10 INMUNOFLORESCENCIA EN LOS CASOS



1= positiva: 11% con títulos de 1:160 y 6% con títulos de 1:320
2= negativa

GRAFICA 4.11 INMUNOFLORESCENCIA EN LOS CONTROLES



1= positiva con títulos de 1:160
2= negativa

Tabla 4.1.

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS DE LOS CASOS.

No	Edad	Sexo	Morfología	Antecedente	Tx previo	T. argéntica	IFI	VDRL	asociaciones
1	19	F	diseminada	cirugía	-	-	-	-	F. raynaud
2	7	F	placa r	-	-	-	no	no	-
3	35	M	macular	-	-	-	no	no	-
4	53	F	placa	-	-	-	-	-	-
5	10	F	placa	-	-	-	-	-	-
6	25	F	placa	-	esteroide t.	-	+	-	-
7	22	F	placa	embarazo	esteroide t.	-	-	-	-
8	18	F	diseminada	embarazo	-	-	-	-	vítigo
9	6	F	placa	-	-	-	no	no	-
10	18	M	placa	-	-	-	-	-	-
11	48	M	placa	-	-	-	-	-	-
12	15	F	diseminada	-	-	-	-	-	-
13	3	F	g. de sable	traumatismo	-	-	-	-	vítigo
14	54	M	placa	-	-	-	+	-	-
15	26	F	placa	-	D penicilamina	-	-	-	-
16	48	F	placa	-	-	-	-	-	-
17	50	F	placa	-	-	-	-	-	-
18	41	F	placa	-	-	-	+	-	-
19	40	M	placa	cuidado de corderos	-	+	-	1:16	-
20	14	F	g. de dable	-	-	-	-	-	-
21	7	F	placa	-	-	-	-	-	-

Tabla 4.2.

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS DE LOS CONTROLES

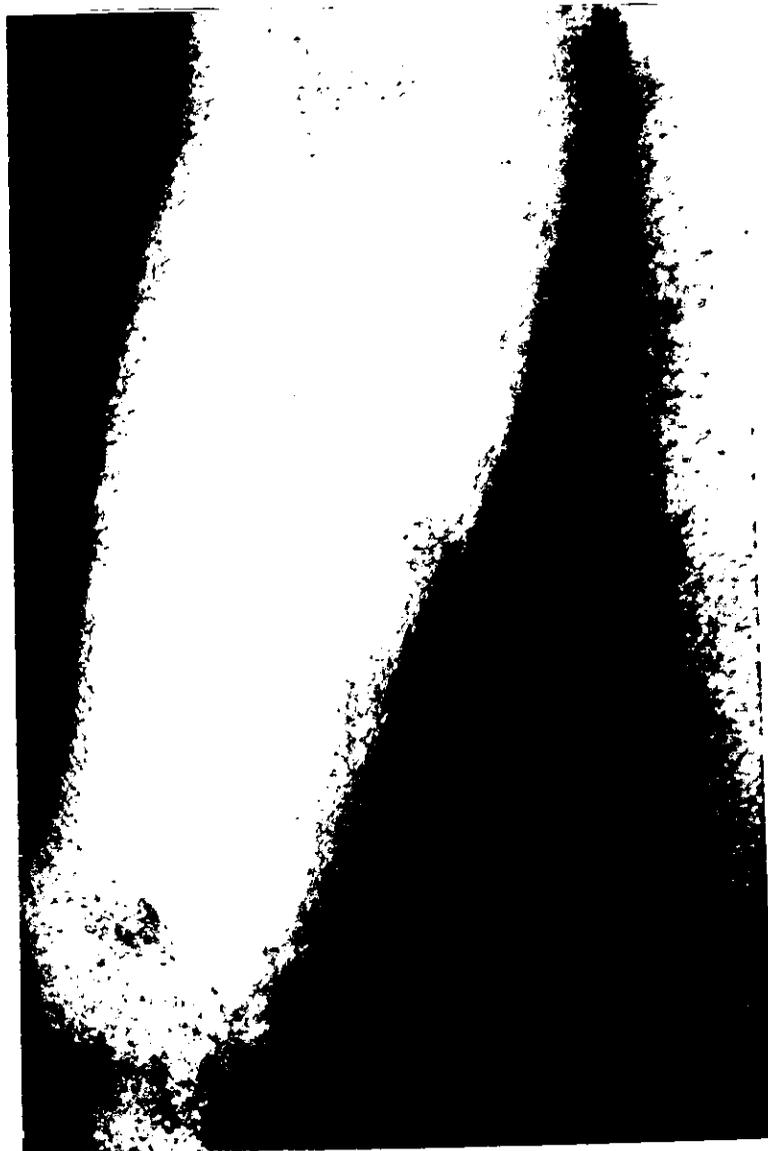
No	Sexo	Edad	IFI	VDRL
1	M	24	-	-
2	F	35	-	-
3	F	22	-	-
4	M	26	-	-
5	F	40	-	-
6	F	39	-	-
7	M	25	-	-
8	M	37	-	-
9	M	36	-	-
10	M	23	-	-
11	F	28	+	-
12	F	50	-	-
13	F	52	-	-
14	M	29	-	-
15	M	32	-	-
16	M	38	-	-
17	M	44	-	-
18	M	31	-	-
19	F	37	-	-
20	M	39	-	-

A continuación se exponen algunas fotos clínicas representativas de las diversas variantes morfológicas.

Fotografía 4.1. Esclerodermia en placa a nivel de muslo, de 3 meses de evolución en una niña de 10 años (caso No 5). Las costras sanguineas denotan los sitios de las biopsias.



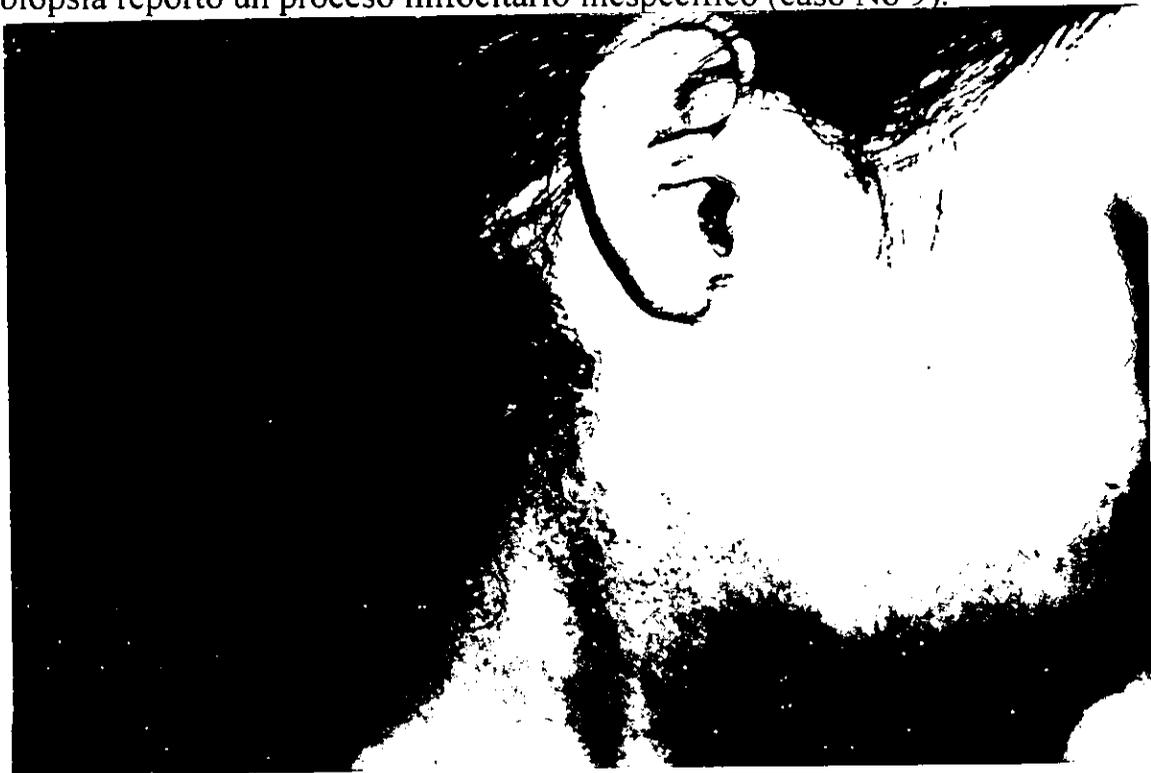
Fotografi 4.2. Esclerodermia lineal diseminada, de una paciente de 18 años de edad, la cual refirió una evolución de 17 años, con reactivación importante hace un año coincidiendo con embarazo.



Fotografía 4.3. Lesiones en piel cabelluda de la paciente anterior (caso No 8), quien también es portadora de vitiligo.



Fotografía 4.4. Femenino de 6 años de edad, la cual presenta desde hace 2 meses una esclerodermia en placa desde el punto de vista clínico, aunque la biopsia reportó un proceso linfocitario inespecífico (caso No 9).



Fotografía 4.5. Esclerodermia en golpe de sable de un paciente femenino de 3 años de edad, que posterior a un traumatismo contuso en dicha zona inicia con su dermatosis, la cual tiene de 24 a 36 meses de evolución. Obsérvese que también es portadora de vitiligo (caso No 13).



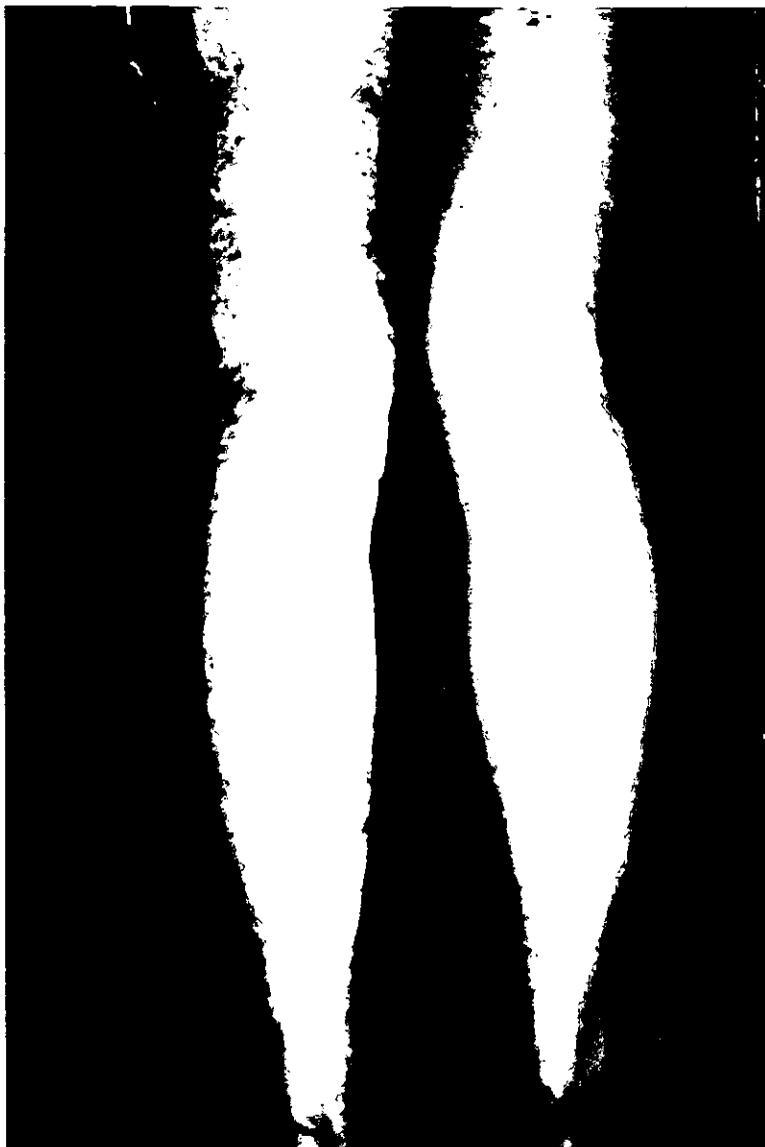
Fotografía 4.6. Esclerodermia macular de un año de evolución en un masculino de 18 años (caso No 10)



Fotografía 4.7. Esclerodermia diseminada de un años de evolución, en una paciente del sexo femenino de 15 años de edad.



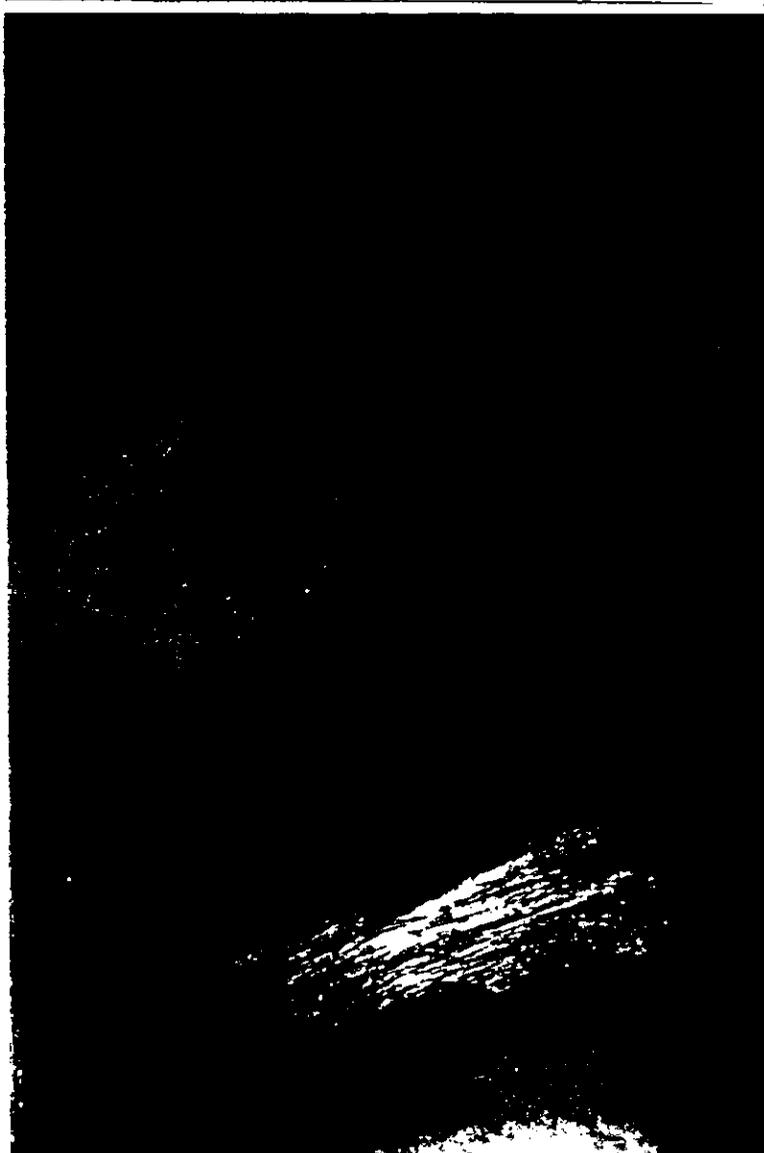
Fotografía 4.8. Lesiones en miembro pélvico de la paciente anterior (caso No 12).



Fotografía 4.9. Lesiones que corresponden predominantemente a una esclerodermia macular, de una paciente masculino de 40 años de edad, dedicado a la crianza de corderos pequeños. Con evolución de 2 años.



Fotografía 4.10. Lesión en placa del paciente anterior (caso No 19), donde claramente se observan las características clínicas de la dermatosis: hipo e hiperpigmentación, atrofia y principalmente esclerosis, la cual es más palpable. La tinción argéntica en dicho paciente fue positiva, aunque no la IFI.



Con los datos obtenidos de la IFI se construyo la siguiente tabla de salida:

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

INMUNOFLORESCIA INDIRECTA	CASOS (con esclerodermia)	CONTROLES (sin esclerodermia)	total
positiva	3	1	4
negativa	15	19	34
total	18	20	38

Calculando un OR de 3.8, el cual se interpreta de la siguiente forma: *en los pacientes con esclerodermia localizada se encuentran 3.8 veces más títulos positivos por IFI para Borrelia burgdorferi.*

La X^2 fue de 1.36 con una p de 0.2419; como el tamaño de muestra fue pequeño se calculó la X^2 de Mantel-Haenzel, la cual fue de 1.33 con una p de 0.2482; en base al valor de p, que no es significativa se rechaza la hipótesis alterna y se acepta la hipótesis nula de no asociación o diferencia entre los grupos estudiados. Al no encontrar significancia estadística calculamos el poder de la prueba, el cual fue de 18.16, lo que nos traduce (al ser menor de 60) que el tamaño de la muestra fue insuficiente para demostrar diferencia entre los grupos, si es que existiese; de tal forma que hacen falta más evidencias o estudios con número el de pacientes adecuado para aceptar alguna de las hipótesis, de una manera más contundente.

Con los datos de la tabla de salida previa calculé, la utilidad de la IFI como prueba diagnóstica para la esclerodermia; encontrando una sensibilidad del 16%, una especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 75%, un valor predictivo negativo del 47% y una probabilidad posterior a la prueba del 53%. Una sensibilidad tan baja no es útil en la práctica porque la capacidad de la prueba para determinar que hay enfermedad es muy baja y por tanto, la tasa falsos negativos sería muy alta; en cambio la especificidad tan elevada, por si sola no es de gran utilidad, dicha especificidad habla de la capacidad de la prueba para discriminar correctamente cuando no hay enfermedad, y es inversamente proporcional a la tasa de verdaderos positivos; el valor predictivo positivo es la capacidad de la prueba para discriminar que existe la enfermedad en presencia de un resultado positivo de la misma (IFI), el cual es aceptable, pero el valor predictivo negativo sólo en una 47% es capaz de separar adecuadamente a los pacientes sin enfermedad con un resultado negativo, ósea que su contraparte (probabilidad posterior a la prueba) nos habla de que a pesar de un resultado negativo de la prueba, existe un 53% de posibilidades de tener la enfermedad. Por lo descrito anteriormente la IFI no es útil para el Dx de la esclerodermia localizada; aunque estos cálculos no eran parte de los objetivos del trabajo, creo que no salen sobrando.

CONCLUSIONES

En base a los resultados previos no podemos considerar que la esclerodermia localizada sea una enfermedad producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, aunque no podemos descartar que existe una fuerza de asociación y nos da pauta a especular que dicha bacteria induzca los cambios

inmunológicos y/o vasculares que lleven al aumento de la síntesis de colágena, probablemente a través de factores de crecimiento que actúan en una subpoblación de fibroblastos tal vez genéticamente determinados, que finalmente conduzcan a la fibrosis, manifestada clínicamente por esclerosis.

Nuevamente hay que enfatizar que se deben hacer más estudios para aceptar alguna de las hipótesis.

ANEXO 1

IFI: Lyme Spot IF

Los **reactivos** utilizados son los siguientes:

Reactivo 1. Lyme-Spot IF (*Borrelia burgdorferi*), listos para su empleo, conservarse a 2.8°C (*) en su sobre térmico.

Reactivo 2. Suero control positivo (humano), 1x0.5 ml (azida de sodio: 1 g/l). Título indicado en inversa de dilución en la etiqueta del frasco. Refrigerar*.

Tampón BABS: ph 8.95 1x125 ml (0.05 mol/l). Listo para empleo Refrigerar*

Fluoline (H) (anti H + L): 1x1 ml. Globulina antiinmunoglobulinas totales humanas (Marbolato sódico 0.1 g/l). Frasco cuentagotas. Refrigerar*

PBS (Phosphate buffered saline): 4xl, pH 7.2. csp 1 litro de agua destilada. no contaminar. 2 meses a 2.8°C. Conservar a temperatura ambiente**

Fluperp 1x15 ml. Medio de montaje para IFI (Azida de sodio 1g/l). Frasco cuentagotas. Refrigerar**

PBS-Tween. Reactivo auxiliar para lavar. Añadir a 1 litro de PBS 2 gotas de Tween 80.

Técnica serológica:

1. Sacar los portaobjetos preparados (Lyme Spot IF) y dejarlos a temperatura ambiente 15 minutos antes de abrir el sobre.

2. Dilución de los sueros:

a) detección: diluir los sueros 1/80 y 1/60 en tampón BABS.

b) estudio cuantitativo: diluir sucesivamente de 2 en 2 los sueros en tampón BABS desde 1/80 hasta 1/2560.

c) suero del control positivo (R2), hay que efectuar las mismas diluciones que para los sueros problema.

3. Poner en cada pocillo 10ul de cada una de las diluciones de los sueros. En uno de ellos poner tampón BABS (= al testigo conjugado).

4. Incubar 30 min. a 37°C en cámara húmeda. Escurrir y lavar los portas en PBS-Tween 2 veces 5 min. Escurrir de nuevo.

5. Poner en cada extinción, incluido en las que no ha recibido suero, 10 ul de Fluoline (H) diluida en tampón BABS (La dilución de la Fluoline debe verificarse en función del material y de los reactivos utilizados).

6. Incubar 30 min. a 37°C en cámara húmeda.

7. Lavar los portas 2 veces 5 min. en PBS-Tween. Pasar rápidamente por un baño de agua destilada. Secar. Poner un cubre (montaje con 2 gotas de Fluoprep).

Para la **lectura** se hacen los siguientes pasos:

1. Verificar la ausencia de fluorescencia en el testigo conjugado.

2. Reacción negativa: sin fluorescencia. Las Borrelias tienen color verdoso.

3. Reacción positiva: clara fluorescencia de las Borrelias (de 1 + a 4 +).

4. Suero control positivo (R2): se debe observar una fluorescencia de las borrelias hasta la dilución correspondiente al título indicado en el frasco (+ - 1 dilución).

El **umbral patológico** se interpretaron como 160.

BIBLIOGRAFIA

1. Arce V. Esclerodermia localizada en placas. Historia de la esclerodermia. Tesis, Hospital Infantil de México: UNAM, 1977: 2-11.
2. Barret J. Introduction and brief historical survey. En: Scleroderma. Springfield Illinois U.S.A.: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 3-7.
3. Perea M. Esclerodermia localizada, esclerosis sistémica progresiva y estados esclerodermiformes. Aspectos históricos. Tesis, Hospital General de México: UNAM, 1988: 5-9.
4. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma: Clinical and pathophysiologic aspects. J. Am Acad Dermatol 1988; 18: 457-81.
5. Rosenwasser T, Eisen A. Scleroderma. En: Fitzpatrick, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. Dermatology in general medicine. Fourth edition. United States of America. Mc Graw-Hill, INC., 1993: 2156-67.
6. Woodley D, Levy P, Morel P, Saurat J. Esclerodermia. En: Ruiz M., Parish L, Beare J. Tratado de dermatología pediátrica. México: Nueva Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill, INS. 1992: 713-25.
7. Rook A, Dawber R. Alopecia Cicatrizal. En: Enfermedades del pelo y cuero cabelludo. Barcelona: Editorial Espaxs, S. A., 1984: 405-406.
8. Degos R, Macotela E. Queratosis, esclerosis, atrofia. En: Dermatología. 2ª ed. México: La Prensa Médica Mexicana, 1984: 184-6.
9. Gómez de la Cortina S. Esclerodermia aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos en México: Clasificación de esclerodermia. Tesis, UNAM, 1965: 12-4.
10. Peyri J, Bordas X, Vives P. Conectivopatías: Lupus eritematoso, dermatomiositis, esclerodermia. En: Licenciatura Dermatología. Barcelona: Salvat Editores, 1990: 218-23.
11. Lever W, Schaumburg G. Enfermedades del tejido conjuntivo. En: Histopatología de la piel. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica, 1991: 482-492.
12. Rodman G, Jablonska S, Medsger T Jr. Cassificacion y nomenclatura of progressive systemic sclerosis (scleroderma) Clin Rheum Dis 1979;5:5-13.

13. Guillam J, Cohem S, Sontheir R, Moscella S. Conective tissue. En: Moschella S, Hurley H. *Dermatology*. Philadelphia: W B Saunders Comany, 1985: 1106-17.
14. Doyle JA, Connolly SM, Winklman RK. Cutaneous and subcutaneous inflamatory sclerosis syndromes. *Arch Dermatol* 1982;118:886.
15. Lever W, Schaumburg G. *Histología de la piel*. En: *Histopatología de la piel*. 7ma edición. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica, 1991: 30-3.
16. Uitto J. Biolgy of dermall cells and extracelular matrix. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. *Dermatology in general medicine*. Fourt edition. United States of America: Mc Graw-Hill, INC, 1993: 299-315.
17. Barret J. Conective tissue disturbance. En: *Scleroderma*. Springfield Illinois U.S.A: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 31-57.
18. Saúl A. *La piel: Fisiología*. En: *Lecciones de dermatología*. 13va edición. México: Méndez Cervantes, 1993: 22-9.
19. Falanga V. Growth factors in wound healing and fibrosis. En: Burgdor F, Katz I. *Dermatology pogress and perspectives the procceding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 421-6.
20. Kahaleh B, Carwile E. Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level chit extent of skin involment and diseas duration. *An Intern Med* 1989; 110: 446-50.
21. Needlema N B, Wigley F, Stair R. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin 6, tumor necrosis factor alfa, and interferon gama, leveles in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:67-72.
22. Bravo G, Pizarro S. *Escleroderma*. En: Lavallo C, Bravo G, Miranda JM, Fraga A. *Reumatología clínica*. 2da edición. México: Editorial Limusa, 1990:387-408.
23. Eckes B, Mauch C, Kozlowska E, Krieg T. Activation of connective tissue metabolism in cleroderma. En: Burgdor F, Katz I. *Dermatology pogress and perspectives the procceding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 17-20.
24. BarretJ. *Vascular distubance*. En: *Scleroderma*. Springfield Illinois U.S.A: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 50-6.

25. Fleischmajer R. Chair's summary: Scleroderma and overlap syndromes. En: Burgdor F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceeding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 416.
26. Takehara K, Kikuchi K, Soma Y, Igarash A, Ishibashi Y. Anti-single-stranded antibody and muscle involvement in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1368-9.
27. Barret J. Immunological disturbance. En: *Scleroderma*. Springfield Illinois U.S.A: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 57-69.
28. Krieg T, Kozlowka E, Hunzelmann N, Sollberg S. Scleroderma. En: Burgdor F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceeding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 116-19.
29. Gilliland B. Esclerosis sistémica progresiva. En: Harrison T, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Wilson J, Martin J y cols. *Principios de medicina interna: 12va edición*. México: Nueva editorial interamericana, 1991: 1443-48.
30. Uitto J, Jiménez S. Enfermedades fibróticas de la piel. Presentación clínica, consideraciones etiológicas y opciones terapéuticas. *Arch Dermatol (Ed esp)* 1992;1:81-5.
31. Sahan E, Garen P, Silver R, Maize J. Scleroderma following augmentation mammoplasty. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1198-202.
32. Varga J, Jiménez S. Mamoplastía de aumento y esclerodermia ¿Hay alguna asociación? *Arch Dermatol (De esp)* 1992; 1: 69-71.
33. Saúl A. Enfermedades difusas del tejido conjuntivo. En: *Lecciones de dermatología*. 13va edición. México: Méndez Cervantes, 1993: 395-419-25.
34. Joly P, Lampert A, Thomine E, Laurent P. Development of pseudobullous morphea and scleroderma-like illness during therapy with L-5 hidroxytryptophan and cardiodopa. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 332-3.
35. Lacour J, Ortonne J. Syndrome myalgies hiperéosinophilie lié au L-tryptophane. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 17: 991-8.

36. Connolly S, Quimby S, Griffing L, Winkelmann R. Scleroderma and L-tryptophan: a possible explanation of eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 451-7.
37. Rook A, Wilkinson, Ebling. The connective tissue diseases: localized morphea. En: *Textbook of dermatology*. Fifth edition. Oxford: Blackwell scientific publications, 1992: 2225-41.
38. Pillsbury D, Heaton C. Papulosquamous eruptions and connective tissue diseases. En: *A manual of dermatology*. Second edition. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1980: 193.
39. Arenas R. Esclerodermias localizadas. En: *Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento*. México: Mc Graw-Hill, 1987: 144-6.
40. González A, Soler T. Melorreosis asociada a alteraciones cutáneas esclerodermiformes. *Actas Dermo- Sif* 1987; 78: 691-5.
41. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauear EA. Morphea and lichen scleroso et atrophicus. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 271-9.
42. Whyman R, Doyle T, Harding W, Ferguson M. An unusual case of hemifacial atrophy. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1992;73: 564-9.
43. Fontan I, Taïeb A, Guillet G, Rommel A, Fontan D, Maleville J. Immunologic abnormalities in juvenil linear scleroderma: retrospective study in 11 children. *Ann Dermatol Vereol* 1988; 115: 135-41.
44. Koepfel M, Sayas J. Sclérodérme et carcinomes éidermoïdes cutanés multiples avec métastases. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 110: 313-6.
45. Olivares L, Gatti J, Romorini A, Chwojnik A, Cardama J, Pizarielo G. Afectación cardíaca en esclerodermia. *Med Cut ILA* 1988; 16: 481-8.
46. Scharffetter K, Kind P, Wollny PD, Schoppe H, Lakomek H, Georz G. Scleroderma. *Z- Hautke (Abstract)* 1990; 65:237-42.
47. Barret J. Pathology. En: *Scleroderma*. Springfield Illinois U.S.A: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 14-34.
48. Barret J. Diagnosis and diferencial diagnoses. En: *Scleroderma*. Springfield Illinois U.S.A: Charles C. Thomas Publisher, 1974: 192-201.

49. Briseño G, Rodríguez N. Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini, reporte de un caso. *Rev Mex Dermatol* 1993; 37: 397-8.
50. Gómez D, Seoane J, De la Cruz A, Sanz A, Hernández B. Esclerodermia lineal con hemiatrofia facial versus síndrome de Romberg, a propósito de un caso. *Actas Dermo-Sif* 1989; 80:846-8.
51. López J, Sánchez B, Alonzo J, Lauzurika E, López S, Guerra A. Hemiatrofia facial progresiva (síndrome de Parry-Romberg), a propósito de dos casos. *Actas Dermo-Sif* 1989; 83: 281-4.
52. Haustein. Environmentally induced scleroderma. *Scleroderma*. En: Burgdorff F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceedings of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing group, 1993:417-20.
53. Iglesias L. Toxic oil syndrome. *Scleroderma*. En: Burgdorff F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceedings of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing group, 1993: 432-4.
54. Feldman S, Silver R, Maize J. A histopathologic comparison of Shulman's syndrome (diffuse fasciitis with eosinophilia) and the fasciitis associated with the eosinophilia myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992; 20:95-100.
55. Huinstein U, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 20: 95-100.
56. Preciado M. Lesions; flat sclerotic without specific localisation. En: Preciado M. *Practical dermatology in pigmented skins*. London: IMN Publishing, 1989: 150.
57. Villarreal S. Un caso de esclerosis sistémica progresiva secundaria a morfea. *Rev Mex de Dermatol* 1976; 20: 212-14.
58. Peñaloza A. Un caso de esclerodermia en banda. *Rev Mex de Dermatol* 1980; 24: 256-58.
59. Falanga V, Medsger T. D penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 609-12.
60. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, Brooks G, Brutel J, Ornston L. Principales grupos bacterianos. En: *Tratado de microbiología*. 14va edición. México: Manual Moderno, 1992:30-5.

61. Freeman B. Las espiroquetas. En: Tratado de microbiología. 21va edición. México: Interamericana, 1983: 779-80.
62. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, Brooks G, Butel J, Ornston L. Espiroquetas y otros microorganismos espiroquetales. En: Tratado de microbiología. 21va edición. México: Interamericana, 1983: 299- 305.
63. Bergström S, Barbour A, Garon C, Hindersson P, Saint I, Schwan T. Genetics of borrelia burgdorferi. Scand J Infect Dis-Suppl 1991;77:102-7.
64. Haro V, Degado FV, Naranjo R. Borreliosis de Lyme: estados clínicos y dermatosis relacionadas. Piel 1993;8:432-42.
65. Wilske B, Anderson J, Baranton G, Barbour A, Hovind H K, Jhonson R, at el Taxonomy of borrelia sp. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:108-29.
66. Asbrik E, Hovmarck A. Lyme borreliosis: aspects of tick-borne borrelia burgdorferi infection from a dermatologica viewpoint. Seminars in Dermatology 1990;9:227-91.
67. Hayes S, Burgdorfer W, Barbour A. Electron microscope chracterization of cloned and uncloned strains of borrelia burgdorferi. Annals N Y Acad of Sci 1988; 539:383-85.
68. Hayes L, Wright M, Archard L. A short amino acid squence is shared by surface antigens of borrelia duttonii, borrelia hermsii and borrelia burgdorferi. Annals N Y Acad of Sci 1988; 539:381-3.
69. Stanek G. Laboratory diagnosis and seroepidemiology of lyme borreliosis. Infection 1991;19:263-7.
70. Schwman T, Simpson W. Factors influencing the antigenic reactivity of borrelia burgdorferi, the lyme disease spirochete. Scand J Infect Dis-Suppl 1991;77:94-101.
71. Anderson J. Epizzotiology of lyme borreliosis. Scand J Infec Dis-Suppl 1991;77:23-34.
72. Carlsson B, Hansosn HS, Wasserman J, Brauner A. Evaluation of the fluorescent treponemal antibody absortion (FTA-Abs) test specificity. Acta Derm Venereol (Stockl) 1990;71:306-11.
73. Abele D, Anders K. The many faces and phases of borreliosis I, lyme disese. J Am Acad Dermatol 1990;23:167-86.

74. Steere A, Malawista S. Cases of lyme disease in the United States, locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Annals Internal Medicine* 1979;91:730-4.
75. Anderson J. Mammalian and avian reservoirs for *Borrelia burgdorferi*. *Annals N Y Acad of Sci* 1988; 539: 180-91.
76. Burgdorfer W. Lyme borreliosis: ten years after discovery of the etiologic agent, *Borrelia burgdorferi*. *Infection* 1991;19:257-62.
77. Burgdorfer W, Anderson J, Geren L, Lane R, Piesman J, Spielman A. Relationship of *Borrelia burgdorferi* to its arthropod vectors. *Scand J Infect Dis-Suppl* 1991;77:35-40.
78. Piesman J, Maupin G, Campos E, Happ C. Duration of adult female *Ixodes dammini* attachment and transmission of *Borrelia burgdorferi*, with description of needle aspiration isolation method. *JID* 1991;163:895-7.
79. Umberto I, Torné R, Fernández DF. Manifestaciones clínicas de la infección por *Borrelia burgdorferi*. *Piel* 1989;4:218-33.
80. Marcus L, Steere A, Duray P, Anderson A, Mahoney E. Fatal pancarditis in a patient with coexistent lyme disease and babesiosis, demonstration of spirochetes in the myocardium. *Annals of Internal Medicine* 1985;103:374-6.
81. Frithz A, Lagerholm B. Acrodermatitis chronica atrophicans, erythema chronicum migrans and lymphadenitis benigna cutis-spirochetal diseases? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;63:145-54.
82. Stiernstedt G, Dattwyler R, Duray P, Hansen K, Jirous J, Johnson R. Diagnostic test in lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis-Suppl* 1991;77:136-42.
83. Barbour A. Diagnosis lyme disease, rewards and perils. *Annals of Internal Medicine* 1989;110:501-2.
84. Duray P, Steere A. Clinical pathologic correlations of lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:65-79.
85. Khanakh G, Millner M, Müllegger R, Stanek G. Preliminary characterization of *Borrelia burgdorferi* CSF isolates. *Infection* 1991;19:287-8.
86. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:479-84.

87. Benach J, Bosler E, Hanrahan J, Colemas J, Habicht G, Bast T, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:740-2.
88. Steere A, Grodzicki R, Krumblatt A, Craft J, Barbour A, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:733-40.
89. Abeber E, Kollegger H, Kristoferitsch W, Stanek G. Neuroborreliosis in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:820-5.
90. Sterle F, Preac-Mursic V, Ruzic E, Wilske B, Cimperman J. Isolation of borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. *Infection* 1991;19:351-2.
91. Aberer E, Stanek G, Ertl M, Neumann R. Evidence for spirochetal origin of circumscribed scleroderma (morphea). *Acta Dermo Venerol (Stockh)* 1987;67: 225-31.
92. Aberer E, Mainit M, Neuman R, Stanek G. Immunoperoxidase staining of spirochetes in borrelial skin diseases. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:362-4.
93. Hansen K. The laboratory diagnosis of lyme borreliosis. En: Burgdorfer F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceeding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993:417-20.
94. Beck G, Habicht G. Isolation and biological activity of borrelia burgdorferi peptidoglycan. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:365.
95. Weber K, Preac-Mursic V, Reimers C. Spirochetes isoletes from two patientes with morfhea. *Infecion* 1988;16:25-6.
96. Vilejanen M, Oksi J, Salomaa P, Skurnik M, Peltonen R, Kalimo H. Cultivation of borrelia burgdorferi from the blood and subcutaneous lesion of a patient with relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. *JID* 1992;165:596-7.
97. Karlsson M, Møllegård I, Sködenberg B, Stiernstedt G, Asbrink E, Wretling B. Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid antibodies to borrelia strains in patient with borrelia meningitis. *Ann NY Acad Sci* 1989; 539:386-7.
98. Wrigth D, Mulhemann D, Williams D, Beham P. Postviral fatigue and borrelial antibodies. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:507-11.

99. Asbrink E, Homark A. Early late cutaneous manifestations in ixodes borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 1988;539:4-15.
100. Aberer E, Klade H, Stanek G, Gebhart W. *Borrelia burgdorferi* and different types of morphea. *Dermatologica* 1991;182:145-54.
101. Magnarelli L. Serologic diagnosis of lyme disease. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:154-61.
102. Pennell DR, Wand PJ, Schell RF. An indirect quantitative fluorescence immunossay for detection of lyme disease serum antibody. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:483-4.
103. Abele D, Anders K. The many faces and phases of borreliosis II. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:401-12.
104. Benach J, Fernández B, Szczepanski A, García j. Lyme borreliosis: non-specific interactions of the organism with the host. *Scand J Dis Suppl* 1991;77:130-5.
105. Luger SW, Krauss E. Serologic test for lyme disease, *Arch Intern Med* 1990; 150:761-3.
106. Rabb D, Leshner J, Chanler f: Polymerase chain reaction confirmation of *borrelia burgdorferi* in benign lymphocytic infiltrate of dermis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:265-8.
107. Asbrink E, Houmark A. Comments on the course and classification of lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis-Suppl* 1991;77:41-3.
108. Dattwyler R, Volkman D, Halperin J, Luft B, Thomas J, Golightly M. Specific immune responses in lyme borreliosis, characterization of T cell and B cell responses to *borrelia burgdorferi*. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:93-102.
109. Golightly M, Thomas J, Vokman D, Dattwyler R. Modulation of natural killer cell activity by *borrelia burgdorferi*. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539.
110. Frithz A, Lagerholm B. Acrodermatitis chonica atrophicans, erythema chronicum migrans and lymphadenosis benigna cutis-spirochetal diseases? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983;63:432-6.
111. Asbrink E, Houmark A. Lyme borreliosis. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. *Dermatology in general medicine*. Fourth edition. United States of America: Mc Graw-Hill, INC, 1993: 2411-20.

112. Medina F. Enfermedad de Lyme. En: Lavalle C, Bravo G, Miranda JM, Fraga A. Reumatología clínica. 2da edición. México: Limusa, 1990:285-91.
113. Lever W, Scchaumburg G. Enfermedades treponémicas: acrodermatitis crónica atrófica. En: Histología de la piel. 7ma edición. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica, 1991:343-4.
114. Mascaró J. Dermatosis estacionales. En: Claves para el diagnóstico clínico en dermatología. 2da edición. Barcelona: Ediciones Doyma, 1992:506.
115. Steere A. Enfermedad de Lyme. En: Harrison T, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Wilson J, Martín J y cols. Principios de medicina interna, 1991:784-85.
116. Aberer E, Neuman R. Is localized scleroderma a borrelia infection? Lancet 1985;2:278.
117. Hoesly J, Mertz L, Winkelmann R. Localized scleroderma (morphea) and antibody to borrelia burgdorferi. J Am Acad Dermatol 1987;17:455-8.
118. Buchner S. Morphea a tick transmitted borreliosis of the skin? A contribution to the pathogenesis of circumscribed scleroderma (Abstract). Z-Hautkr 1989;64:661-4.
119. Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Infection 1991;19:284-6.
120. Lecerf V, Babot M, Dournon E, Cosnes A, Touraine R, Revuz J. Negativity of borrelia burgdorferi serology in scleroderma en plaques. Ann Dermatol Venereol 1989;116:539-42.
121. Halkier SL, Kragballe K, Hansen K. Antibodies to the borrelia burgdorferi flagellum in patients with scleroderma, granuloma annulare and porphyria cutanea tarda. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69(2):116-9.
122. Lecerf V, Bagot M, Revuz J, Touraine R. Borrelia burgdorferi and localized scleroderma. Arch Dermatol 1989;125:297.
123. Garioch JJ, Rashid A, Thomson J, Seywright M. The relevance of elevated borrelia burgdorferi titres in localized scleroderma (Abstract). Clin Exp Dermatol 1989;14:439-41.
124. Hofman H, Meyer KU. Serodiagnosis in dermatological diseases in borrelia burgdorferi infections (Abstract). Hautarzt 1990;41:424-31.

125. Ross S, Sánchez J, Tobaas J. Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus (Abstract). *Am J Dermatopathol* 1990;12:357-62.
126. Pinazo C, Betlloch M, Mestre B, Salva A, Parras V, Alomar C. Determination of antibodies against borrelia burgdorferi in patients with morphea, lichen sclerosus et atrophicus and erythema chronicum migrans. *Rev Clin Esp* 1990;186:320-3.
127. Buchner S, Ruffli T. Morphea profunda (Abstract). *Hautarzt* 1990;41:155-7.
128. Afa G, Caprilli F, Crescimbeni E, Morrone A, Prignano G, Fazio M. Anti-borrelia burgdorferi antibodies in chronic erythema migrans, benign lymphadenitis cutis, scleroderma and scleroatrophic lichen (Abstract). *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125:365-73.
129. Lupoli S, Cutler S, Stephens CO, Wright DJ, Black CM. Lyme disease and localized scleroderma no evidence for a common a etiology)letter). *Br J Rheumatol* 1991;30:154-6.
130. Abele D, Bedingfield R, Chandler F, Given K. Progressive facial hemiatrophy (parry-romberg syndrome) and borreliosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:531-33.
131. Sepp N, Schmutzhard E, Fritsh P. Shulman syndrome associated with borrelia burgdorferi and complicated by carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;6:1361-2.
132. Raguin G, Boisnic S, Souteyrand P, Baranton G, Piette J, Godeau P, et al. No evidence for a spirochaetal origin of localized scleroderma. *B J Dermatol* 1990;127:218-20.
133. Vaillant L, Goudeau A. Localized scleroderma is not a borrelia burgdorferi infection in france (letter). *Dermatology* 1992;184:186.
134. Abere E, Klade H. Reply: clinical and histological differences between ACA and morphea. *Dermatology* 1992;184:287.
135. Vega L. La hemiatrofia facial ¿una borreliosis? *Rev Mex Dermatol* 1993;37:482-4.
136. Tuffanelli D. Morphea is not a borreliosis in california. . En: Burgdor F, Katz I. *Dermatology progress and perspectives the proceeding of the 18 th world congress of dermatology*. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 434-5.

- 137.Hovmark A. Sclerotic skin lesions and borrelia burgdorferi. En: Burgdor F, Katz I. Dermatology progress and perspectives the procceding of the 18 th world congress of dermatology. New York: Edited by the parthenon publishing grup, 1993: 968-71.
- 138.Stern H, Elliott L. Progresive hemifacil atrophy associated with lyme disease. Plast Reconstr Surg 1992; (sep): 479-83.