



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE
LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DRA. EDDA BERNAL RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

ASESORES DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Dios

Por darme el regalo maravilloso de la vida y tenerme cada día en tus manos.

A Mis Padres

No tengo palabras para agradecer todo lo que han realizado por mi, ustedes han sido pilares de mi vida. Gracias por su constancia y dedicación, **los quiero mucho.**

A mi esposo Chuy

Por su gran amor, paciencia y por compartir nuestros destinos. **Te amo.**

A mis Hermanos y sobrinos

Fernando, Fily, Renata, Rosy , Sarita, Nandito , Renatita por su amor y apoyo incondicional . (Pero sobre todo por las desveladas de aquellas tareas...**gracias**)

A mi –Tía Paquita y Tío Miguel

Por que siempre han sido como unos segundos padres para mí.

A mis maestros del Centro Dermatológico Pascua
con admiración y respeto por todas sus enseñanzas.

A mis compañeros del Pascua

por su amistad , apoyo y enseñanzas.

A G R A D E C I M I E N T O S

Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez

Por permitirme ser parte del Centro Dermatológico Pascua por sus enseñanzas, por compartir sus experiencias.

Dr. Fermin Jurado Santa Cruz

Por sus enseñanzas, por su tiempo, dedicación y paciencia para la realización de ésta tesis.

Dra. Maria Luisa Peralta

Por su tiempo y dedicación para la realización de ésta tesis.

Dr. Virgilio Santamaría y su esposa Rosita

Por su calidad humana y por haberme brindado su amistad

Ingeniero José Luis Angeles

Por su tiempo y paciencia

INDICE

ANTECEDENTES

1. Historia	5
2. Clasificación de Esclerodermia	7

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

3. Definición	15
4. Epidemiología	15
5. Etiología	15
6. Fisiopatología	17
7. Evolución Clínica	24
8. Variedades Clínicas	26
9. Esclerodermia localizada congénita	33
10. Manifestaciones Sistémicas	33
11. Diagnóstico	34
12. Histopatología	34
13. Anticuerpos	36
14. Exámenes de Gabinete	37
15. Diagnóstico Diferencial	38
16. Tratamiento	41

PROTOCOLO DE ESTUDIO

17. Planteamiento del problema	48
18. Justificación	48
19. Objetivos	49
20. Material y métodos	50
21. Análisis estadístico	53
22. Etapas del estudio	53
23. Financiamiento	54
24. Resultados	55
25. Discusión	71
26. Conclusiones	74
27. Anexos.....	75
28. Bibliografía	79

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA

I. ANTECEDENTES

La palabra esclerodermia deriva de los términos griegos skleros (duro) y dermis (piel), por lo que etimológicamente significa “piel dura”. Dentro de la esclerodermia se incluye un amplio grupo de enfermedades, cuya característica común es la fibrosis dérmica. En la esclerosis sistémica (ES), la fibrosis puede afectar órganos internos.¹

HISTORIA

La Esclerodermia se presenta desde los inicios de la humanidad, los reportes más antiguos son de Hipócrates (460-370 A.C.), quien describe pacientes con una enfermedad que se caracterizaba por “endurecimiento de la piel, obstrucción de los poros, pigmentación y ausencia de glándulas sudoríparas.”

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”.^{2,3}

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, quizá de estos el más sobresaliente fue Carlos Curzio quien en 1753 en Nápoles Italia fue el primero en realizar una monografía detallada de la esclerodermia, titulada “Un relato de una enfermedad

extraordinaria y su remedio". Casi 100 años después en 1847, Gintrac^{2,3} introdujo el nombre de esclerodermia.

En 1854 Addison describió su monografía "*Keloid Scleriosis, Morphoea*".⁴

Maurice Raynaud en 1862 postula su teoría sobre la "asfixia local", fenómeno que presentan en las extremidades los pacientes portadores de esclerodermia, puede ser tan severa que lleva al enfermo a la gangrena simétrica. Weber y Swiss (1878) mencionan los depósitos de calcio. Osler (1898) describe varios casos de la forma sistémica, puntualizando la gravedad y lo dramático que esta enfermedad puede ser.²

En 1882 Steven realizó el primer estudio postmortem de una paciente con esclerodermia, describe los cambios en los vasos y en otros órganos, como el "cordón medular" y los riñones. Matsui en 1924 publica la histopatología de las lesiones de esclerodermia, en las que observa aumento de la colágena y engrosamiento de las paredes de los pequeños vasos, datos que se repetían en todos los sitios afectados.²

Brown y O'leary en 1925 mencionaron los aspectos fisiopatológicos de las anomalías vasculares y son los primeros en describir los cambios a nivel de capilaroscopia

En 1944 Waisman y O'leary de acuerdo a las observaciones clínicas y con la ayuda de estudios de gabinete reconocen alteraciones en el tracto gastrointestinal; Miyushi en 1964 reconoce que algunos casos de esclerodermia pueden ser ocasionados por la aplicación de sustancias extrañas en el cuerpo.^{2,5}

Wilson y Fagge separan a la Morfea de la Esclerosis Sistémica, Fagge enuncia las diferentes formas clínicas de la Esclerodermia Localizada. Sin embargo es Klemper en 1942 el que la clasifica como una enfermedad colágeno vascular.⁴

CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA

Existen dos formas clínicas de esclerodermia:

- Localizada
- Sistémica o Generalizada (ES)

La forma localizada no se acompaña de afección sistémica y por eso se le considera benigna, se caracteriza por placas esclerosas que afectan exclusivamente a la piel. La forma sistémica (ES) se caracteriza por fibrosis tanto en piel como en algunos órganos internos.¹

Existen algunos padecimientos con características clínicas indistinguibles de la esclerodermia denominados síndromes esclerodermiformes, relacionados con la exposición a múltiples sustancias químicas., algunos de éstos padecimientos presentan características clínicas específicas, como el síndrome por aceite tóxico o el de mialgia eosinofilia.^{1, 6,7}

El tratar de clasificar a la esclerodermia ha sido hasta la fecha un verdadero reto, por tratarse de una enfermedad poco comprendida, espectral y en donde cada autor propone términos que a veces solo confunden.

El intento de clasificación se inicia en 1927 por Spillaman que junto con Darier , Saboreud y Gogerot se refieren a esta enfermedad como dermatoesclerosis.

Uno de los más notables esfuerzos fue hecho por Sellei en 1931 donde distingue entre en verun escleroderma (enfermedad puramente cutánea) y laacroesclerosis (entidad con implicación sistémica).

En 1953 Degos propone otra clasificación :

DEGOS⁶

1. Esclerodermia localizada

- a. Monomérica
- b. Circunscrita
 - i. Placas o morfea
 - ii. Pigmentadas
 - iii. Deprimidas (Atrofodermia de Pasini y Pierini)
 - iv. Bulosas hemorrágicas
 - v. Ulcerosas

2. Esclerodermia generalizada (de acuerdo a la extensión)

- a. En gotas
- b. En bandas
 - i. De miembros
 - ii. Golpe de sable
- c. Anular
 - i. Congénita
 - ii. Ainhum

Para este tiempo ya existía bastante confusión con los términos, pero se había logrado distinguir dos tipos principales de la enfermedad:

- I. Esclerodermia sistémica
- II. Esclerodermia localizada o cutánea

Barnett, Coventry , Crown y otros adoptaron una nueva clasificación :

BARNETT ²

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
- Tipo IV Otras variantes.

Otras clasificaciones propuestas son las siguientes :

PEYRI ⁶

1. Esclerodermias cutáneas localizadas

- a. Morfea lineal
- b. Morfea en placa (grandes o pequeñas gotas)
- c. Morfea generalizada
- d. Hemiatrofia facial

2. Formas especiales

- a. Fascitis eosinofílica (De Shulman)
- b. Morfea invalidante panesclerótica infantil

3. Esclerodermias sistémicas

- a. CREST
- b. Acroesclerosis
- c. Esclerosis sistémica progresiva

WINKELMANN⁸

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

2. Sistémica

- a. Acroesclerosis
- b. Esclerodermia difusa
- c. CREST
- 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
6. Necrosis subcutánea del recién nacido
7. Acrogeria
8. Sx de Hurler
9. Otras enfermedades de la colágena.

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. Insuficiencia venosa crónica
- d. Anetoderma

D. Enfermedad del adulto con características esclerodermoides

- a. Cáncer (en cuirasse o en coraza)
- b. Porfiria cutánea tarda
- c. Sx Carcinoide.

FITZPATRICK ⁹

1. Esclerodermia sistémica

2. Esclerodermia localizada

- a. Morfea
- b. Generalizada
- c. Gotas
- d. Lineal

RODNAN ¹⁰

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 meloreosis
- 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

4. Fascitis eosinofílica

5. Pseudoesclerodermia

- a. Edematosa:
 - i. Escleredema
 - ii. Escleromixedema
- b. Indurativa
 - i. Síndrome carcinoide
 - ii. Fenilcetonuria
 - iii. Porfiria congénita
 - iv. Amiloidosis primaria y asociada con mieloma
 - v. Acromegalia
- c. Atrófica
 - i. Síndrome de Werner
 - ii. Progeria
 - iii. Síndrome de Rothmund
 - iv. Acrodermatitis crónica atrófica
 - v. Lique escleroso y atrófico
 - vi. Lipoatrofia.

De las clasificaciones más utilizadas para esclerodermia localizada de acuerdo a su morfología y distribución de las lesiones se encuentra la siguiente. ¹¹

1. Esclerodermia en placas :

- a. Placas
- b. Gotas

- c. Queloidea
- 2. Esclerodermia generalizada
- 3. Esclerodermia ampullosa
- 4. Esclerodermia lineal
 - a. Monomérica
 - b. Golpe de Sable
- 5. Esclerodermia profunda
 - a. Subcutánea
 - b. Panesclerótica

Como se puede apreciar en las múltiples clasificaciones, al analizarlas con sentido crítico, encontramos algunos datos de concordancia, con predominio de diferencias entre sí, ya que en algunas de ellas se clasifican enfermedades como esclerodermia sin serlo, tal como sucede con la fascitis eosinofílica o el liquen escleroso y atrófico, por lo que proponemos una clasificación simple pero práctica.

1. Esclerodermia localizada (Morfea)

- A) Placas
- B) Gotas
- C) Lineal
 - Banda "Golpe de Sable " (Coup de sabre)
 - Monomérica
- D) Subcutánea (Nodular o profunda)
- E) Panesclerótica
- F) Ampullosa
- G) Macular
- H) Generalizada

2. Esclerosis Sistémica Progresiva

A) Con esclerodermia localizada

- Acroesclerosis

- CREST

B) Con Esclerodermia difusa

C) "Sine esclerodermia"

3. Síndromes esclerodermiformes

A) Genéticos

B) Inducidos por tóxicos

C) Metabólicos

D) Inmunológicos

E) Neoplásicos

F) Postinfecciosos

G) Neurológicos

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

DEFINICIÓN

La esclerodermia localizada es una enfermedad caracterizada por esclerosis, sin compromiso visceral, autolimitada, con buen pronóstico para la vida, no siempre para la función.

EPIDEMIOLOGIA

Esta enfermedad afecta todas las edades, con mayor frecuencia entre los 20 a los 40 años. Afecta ambos sexos, es 2 a 3 veces más común en mujeres. De acuerdo con el estudio realizado por Peterson y cols. En 59 mujeres y 23 hombres con esclerodermia localizada en un período de 33 años, la incidencia anual es de 2.7 por 100,000 habitantes, en otras series se han reportado de 1 por 100,000 habitantes.¹²

ETIOLOGIA

A pesar de la evidencia circunstancial patogénica de factores hereditarios, infecciosos, autoinmunes, químicos y traumáticos, la etiología de la esclerodermia localizada se desconoce. La evidencia en experimentos de transplante, ilustra el papel que tiene el llamado “factor atrófico” en la transformación rápida de tejido normal a morfea y viceversa, a pesar de que este factor no ha sido aislado. Las infecciones como varicela y por *Borrelia burgdorferi*, también se han relacionado en pacientes con morfea. Se han encontrado títulos altos de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* en pacientes con esclerodermia en placas y lineal, sin embargo no existe suficiente evidencia para probar una asociación entre ambos.

4,13,14

La incidencia familiar, sugiere que pudiera existir una base genética en particular en los casos de morfea frontal. Otros factores desencadenantes referidos son: traumatismos, inmovilización, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la inyección de vitamina K, radioterapia, penicilamina y la terapia con bromocriptina.

Se ha documentado una asociación del antígeno leucocitario (HLA) y un incremento de la incidencia de anticuerpos órgano-específicos. Las frecuencias del fenotipo del HLA de Esclerosis Sistémica y Morfea indican una predisposición genética débil en los individuos afectados., en esta última se ha comunicado la relación con haplotipos HLA-DR5 (DRB1*1101 y *1104. DQA1*0501, DQB1*0301) y DR3 (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) en americanos y europeos, HLA-DR2(DRB1*1502, DQB1*0601) en japoneses y HLA-DR2 (DRB1*1602, DQA1*0501, DQB1*0301) en americanos nativos.⁴

Los pacientes con Esclerodermia localizada presentan mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Esto sugiere una base inmunológica de la enfermedad e indica que los pacientes deberían ser estudiados para detectar otros padecimientos autoinmunes. Otro factor que sustenta la etiología autoinmune, es la presentación de lesiones tipo esclerodermia en enfermedad crónica de injerto contra huésped y su asociación con púrpura trombocitopénica idiopática. la similitud histopatológica, inmunohistoquímica, refracción por rayos X, historadiografía y microscopia electrónica de la esclerodermia localizada con la esclerosis sistémica, señalan una etiología común de estas enfermedades.⁴

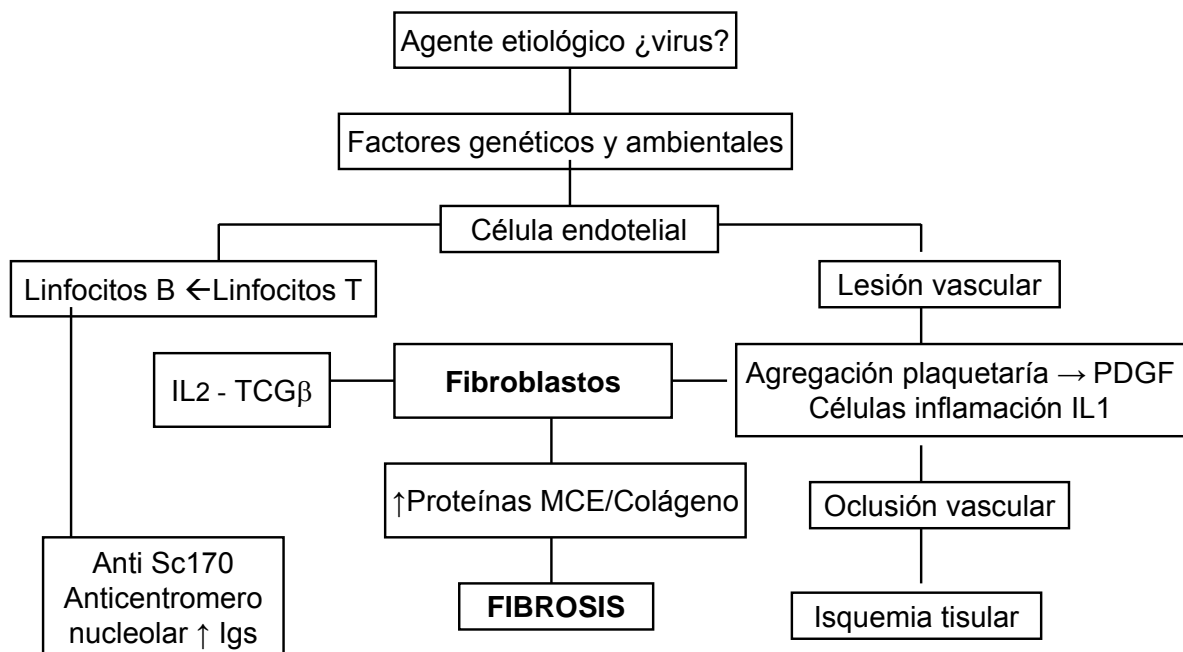
FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la activación del fibroblasto y los posibles mecanismos para la producción de la fibrosis en la esclerodermia, han sido un tema de estudio por más de 30 años.

En la Esclerodermia la fibrosis, la interacción de células endoteliales, monucleares, mastocitos, plaquetas y eosinófilos con fibroblastos inician la reacción fibrótica.

Respecto a la patogenia, existen alteraciones a tres niveles:

1. Endotelio vascular
2. Sistema inmune
3. Fibroblasto-Matriz extracelular ^{15,16}



ENDOTELIO VASCULAR

Algunos de los eventos iniciales en la patogénesis de la esclerodermia son de naturaleza vascular. Antes de las manifestaciones clínicas, histopatológicamente puede observarse el infiltrado celular mononuclear perivascular y la apoptosis de células del endotelio, lo que da como consecuencia el proceso de fibrosis perivascular. En la fase crónica de esclerodermia no se observa ni el infiltrado inflamatorio ni la fibrosis, sin embargo, en modelos animales con esclerodermia, el estudio histológico muestra la apoptosis de células endoteliales seguida de una expresión temporal del Factor de Von Willebrand (vWF), que constituye un marcador de daño tisular. Este Factor está aumentado en el suero de pacientes con esclerodermia y se correlaciona con la extensión de la enfermedad.

La apoptosis de células endoteliales puede estar mediada por anticuerpos anti células endoteliales, la citotoxicidad celular es mediada por la vía de Fas (CD95) que requiere IL 2, la cual estimula a las células natural killer.

El daño endotelial resulta en una disminución de la tensión de oxígeno en los tejidos vecinos, esto favorece la expresión del RNAm de alfa-1-procolágena. En respuesta a la hipoxia local, las células endoteliales liberan endotelina-1, un potente vasoconstrictor, el cual estimula la migración de fibroblastos, contracción de la matriz, producción de proA1 (I y III) colágena, así como la inhibición de la transcripción de metaloproteinasa 1, lo que lleva al aumento en la acumulación de la matriz extracelular.

La hipoxia afecta directamente a los fibroblastos locales a través del TGF- β .
(Figura1) ^{15,16}

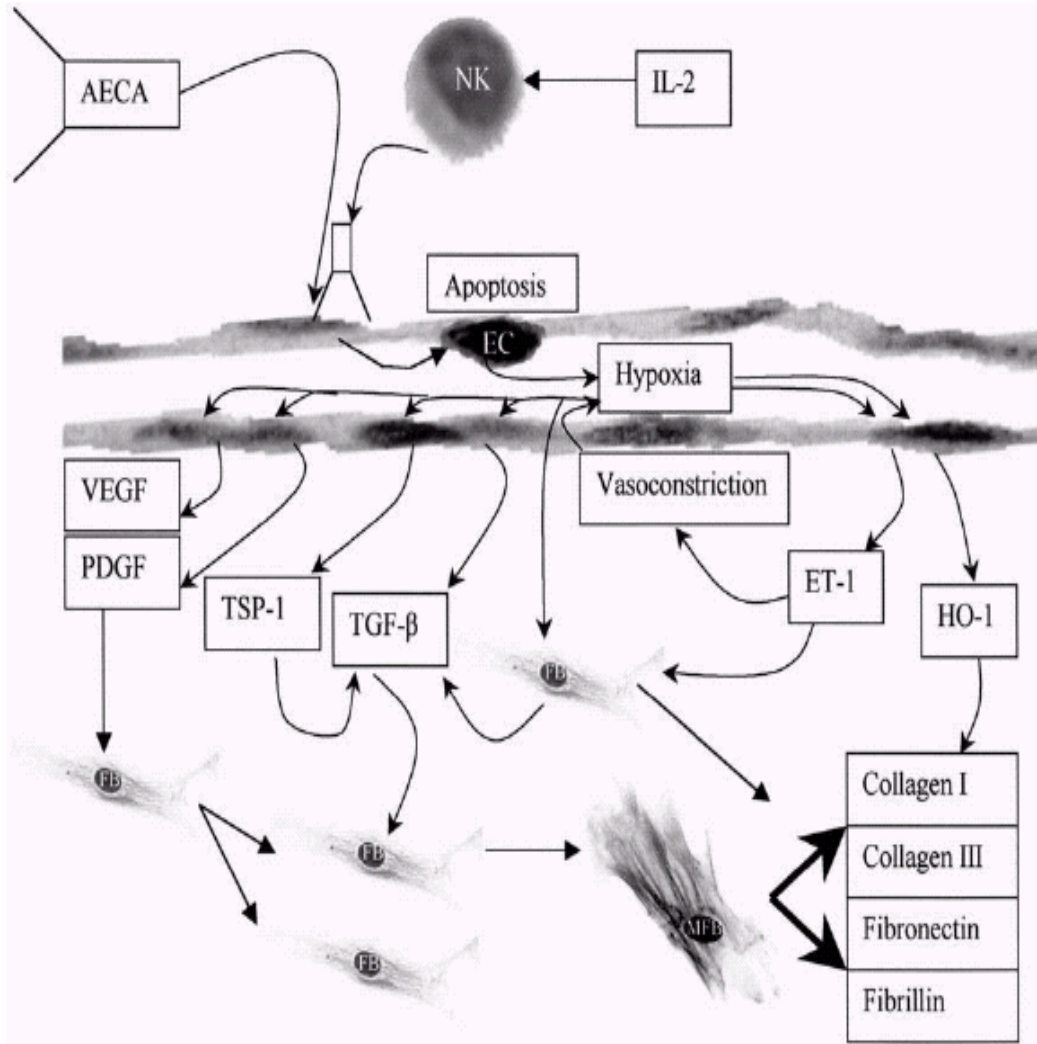


FIGURA1. Modelo hipotético de daño vascular reciente, mediando la fibrosis de tejidos vecinos. AECA, anticuerpos de células endoteliales; EC, célula endotelial; ET-1 Endotelina 1; HO-1, Hemoxygenasa 1; IL-2, interleucina 2; NK célula natural – killer; PDGF, Factor de crecimiento derivado de plaquetas; TSP-1 trombosporina 1; VEGF, Factor de crecimiento endotelial vascular.

SISTEMA INMUNE

La evidencia de las alteraciones en el sistema inmune, se fundamenta en base al cuadro clínico, al infiltrado linfohistiocitario alrededor de los vasos sanguíneos, la presencia de anticuerpos en contra de antígenos nucleares y celulares. A pesar de que los anticuerpos son altamente específicos para esclerodermia, no existe evidencia de que están directamente involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

Svegliati, Baroni y cols., comunicaron la detección de anticuerpos en pacientes con esclerodermia que estimulan al PDGFR.¹⁷

El infiltrado de células inflamatorias se encuentra en la piel de pacientes con esclerodermia y las células T presentes, se consideran un marcador de actividad. Los cambios iniciales incluyen aumento de 4 a 5 veces en el número de células CD14+(monocitos/macrófagos) comparado con la piel normal. Este infiltrado puede ser el resultado de una mayor expresión en forma espontánea de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)

La esclerodermia se caracteriza por una respuesta predominante tipo TH2. Existe elevación de citocinas TH2 como IL-4 e IL13, comparada con interferón gamma e IL-2. La IL 4 y la IL13 tienen actividad profibroticas. El aumento en la producción de IL – 13 estimula la síntesis de MCP-1 la cuál regula la formación de TGF- β .

Los altos niveles de IL17 es otra anomalía en la esclerodermia. Esta citosina estimula la proliferación de fibroblastos y la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales ICAM-1 y moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1), no estimula directamente la producción de colágena pero se sinergiza con el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) para estimular la expresión de IL-6 la cuál se correlaciona con el grosor de la piel en pacientes con esclerodermia.

La IL-1B expresada principalmente por monocitos y macrófagos, juega un papel importante en la inhibición del TFG- β en la mediación de la fibrosis. (Figura 2)^{15,16}

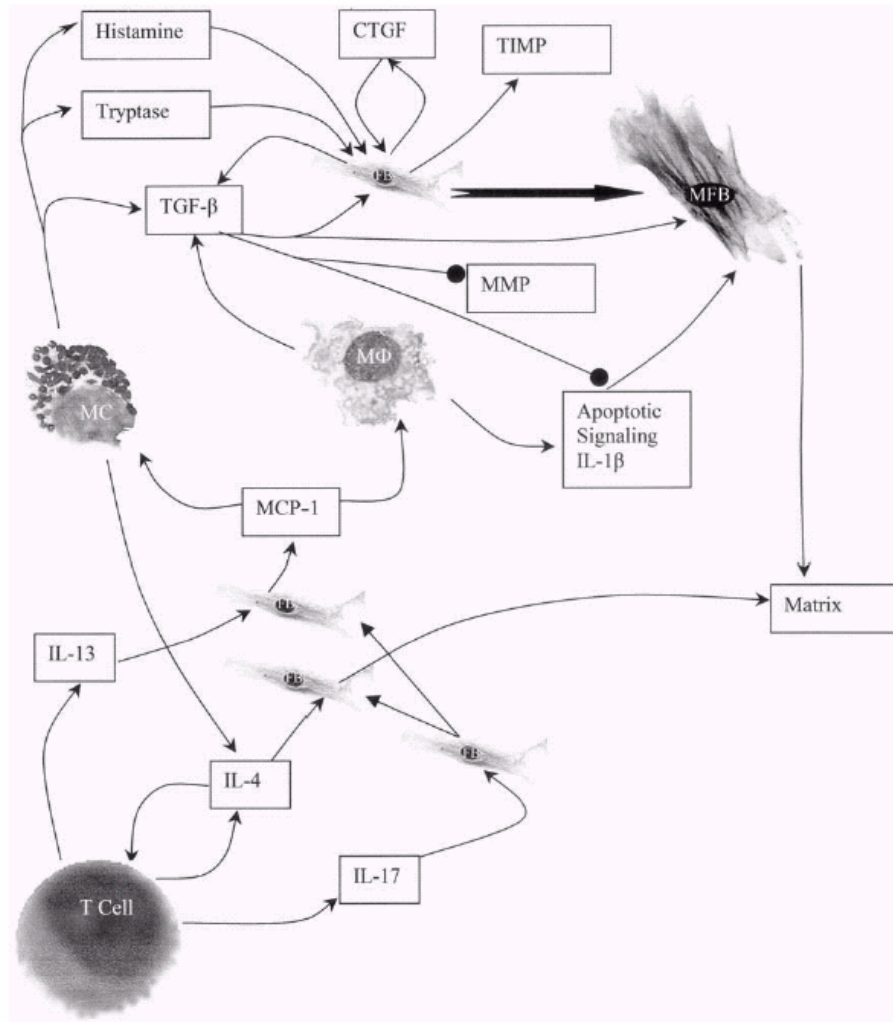


FIGURA 2. La cascada fibrótica en la esclerodermia. CTGF- Factor de crecimiento de tejido conectivo; FB, fibroblastos; MCP-1, Proteína – 1 quimiotáctica del monocito; MFB, Miofibroblasto; M, Macrófago; MMP, Metaloproteínasa; TGF-B, Factor de crecimiento transformante B; TIMP Inhibidor de metaloproteínasa de tejido

FIBROBLASTO- MATRIZ EXTRACELULAR:

Los fibroblastos presentan una variedad de defectos fenotípicos que van desde el aumento en la síntesis de múltiples proteínas de la matriz extracelular hasta anomalías en los receptores de la superficie celular.

Una gran variedad de citocinas regulan el metabolismo del fibroblasto, el balance de las actividades de estas citocinas determinan la extensión de la fibrosis. La mayor activación de linfocitos TH2 a TH1 predispone a la elevación de IL-4 e IL-3 (profibróticas) sobre interferón- gamma (antifibrótico). De las citocinas que regulan la actividad del fibroblasto, el TGF- β tiene un papel importante en promover las reacciones fibróticas.

Numerosos estudios sugieren que el TGF- β se encuentra sobreexpresado en la esclerodermia. Los macrófagos que liberan TGF - β se encuentran localizados en derredor de los vasos sanguíneos, los fibroblastos son más sensibles a las acciones de TGF- β ; la inducción de receptores del Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y PDGF llevan a una respuesta hiperproliferativa al TGF- β en fibroblastos de esclerodermia, la cuál se encuentra ausente en fibroblastos normales. Los niveles de CTGF también se encuentran elevados en los fibroblastos con esclerodermia; el nivel de expresión de CTGF se correlaciona con el grado de fibrosis de la piel.

Algunos estudios muestran que los fibroblastos expresan dos veces más RNAm para los receptores de TGF- β tipo I y II que en los controles sanos. La estimulación de los receptores TGF- β lleva a la activación del complejo del receptor Smad 2/3 que regula la respuesta transcripcional en el núcleo, el cuál es responsable de la fibrosis. La actividad del Smad7 también es regulada por el TGF- β ; sin embargo, éste inhibe la activación del complejo del receptor Smad y en combinación con el Smurf (ligasas ubiquitin) induce la degradación del receptor TGF- β , actuando como una retroalimentación negativa (Figura 3)

Los miofibroblastos tienen un papel clave en las reacciones fibroticas, el TGF- β es un potente inductor de miofibroblastos, estos se encuentran en mayor número en la piel de pacientes con esclerodermia. El TGF- β además de estimular la producción de miofibroblastos aumenta la resistencia de los fibroblastos a la apoptosis., este mecanismo de muerte para los miofibroblastos, tiene un papel fundamental en la resolución de procesos fibroticos que intervienen en la curación normal de heridas. El fracaso en la apoptosis de miofibroblastos puede perpetuar los procesos fibróticos en la esclerodermia, aún en ausencia de estimulación continua de fibroblastos por citocinas exógenas.^{15, 16,18}

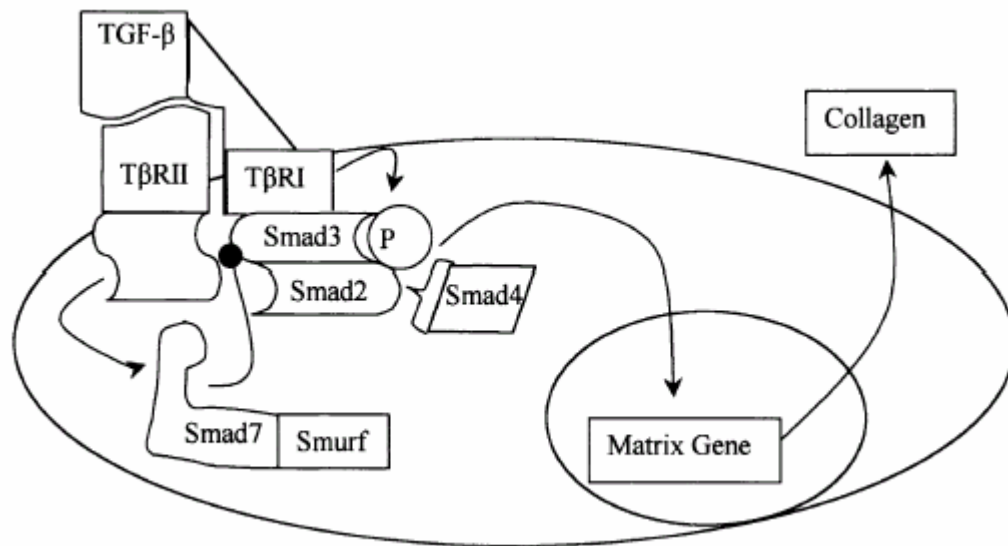


FIGURA 3. El TFG-B estimula la producción de colágeno a través del complejo del receptor Smad. El TFG-B interactúa con su receptor llevando a la fosforilación del complejo Smad. Este complejo activado se transloca al núcleo donde promueve la transcripción del gen de la matriz. Simultáneamente el TFG-B estimula a su receptor para activar al Smad7 y por lo tanto prevenir una posterior activación del complejo Smad.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La esclerodermia pasa por tres fases hasta llegar a la esclerosis.

1. FASE EDEMATOSA O INFILTRATIVA:

Se presenta como una zona de consistencia dura, infiltrada, borde eritemato-violáceo. Puede estar presente o no y habitualmente es leve, se considera la fase inicial.

(Figura 4)

2. FASE DE ESCLEROSIS:

Es la etapa clínica más evidente, se caracteriza por la esclerosis de la piel; cuando presenta un borde eritemato-violáceo, se considera que se encuentra activa y con posibilidad de extenderse en forma centrífuga.

(Figura 5)

3. FASE ATRÓFICA:

Constituye la etapa residual, en la cual la piel se adelgaza, a través de ella pueden observarse los vasos y lechos vasculares, en ésta fase la esclerosis ha involucionado, por lo que la piel se reblandece, acompañada de cambios pigmentarios en la periferia de la placa.¹⁹



Figura 4 . Esclerodermia en fase edematosa con esclerosis central y borde eritematovioláceo.
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)



Figura 5 . Fase de esclerosis
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)

VARIEDADES CLÍNICAS

Existen varias formas clínicas, según la morfología y distribución de las lesiones: morfea, morfea generalizada, esclerodermia lineal, morfea guttata, morfea nodular (queloidea), morfea subcutánea. (Agregar una tabla o cuadro con las formas.)

La morfea linear es relativamente más frecuente en niños menores de 10 años, mientras que la morfea en placas es más frecuente en adultos. ^{11,20}

La **morfea** es la más frecuente en adultos. Se caracteriza por una o más placas de fibrosis dérmica, circulares, blanquecinas, de forma y tamaño variables con un borde violáceo o eritematoso muy bien definido, que persiste mientras la lesión está activa. Cuando progresan, las placas se vuelven atróficas con áreas de hiper o hipopigmentación. Afecta con mayor frecuencia al tronco que a las extremidades. Cuando las lesiones de morfea son muy numerosas y confluentes, la enfermedad se denomina morfea generalizada. ²⁰ (Figura 6)

Morfea macular es una variedad que aún se encuentra en discusión, clínicamente se presenta una mancha hiperpigmentada sin evidencia clínica de esclerosis con imagen histopatológica de esclerodermia. ²⁰ (Figura 7)

Morfea guttata, variante de la morfea generalizada, se caracteriza por pequeñas lesiones puntiformes blanquecinas que carecen de induración, predomina en el cuello y parte superior de tronco. Las placas son poco esclerosas y pueden confundirse con liquen escleroso y atrófico. ¹¹(Figura 8)

Morfea nodular (queloidea) es una forma rara de morfea que se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares que semejan queloides. La coexistencia con lesiones típicas de morfea pueden ayudar en el diagnóstico. ²¹

Mmorfea ampollosa se caracteriza por ampollas subepidérmicas tensas, sobre placas esclerosas de morfea clásica o profunda. Estas lesiones pueden ocurrir en

las extremidades, tronco, cara y cuello, pueden ser superficiales o extenderse a dermis profunda. La formación de las ampollas ha sido atribuida al trauma o a la obstrucción linfática causada por el proceso esclerodermatoso.⁴

Esclerodermia lineal es más frecuente en niños, las lesiones fibróticas tienen forma de banda. El borde violáceo es menos visible que en la morfea, pero las áreas de hiper o hipopigmentación suelen ser muy evidentes. Habitualmente aparece como una lesión solitaria, aguda, unilateral, en una extremidad inferior, también puede afectar a las extremidades superiores, tronco y cara.

Las placas lineares pueden extenderse y afectar estructuras articulares, con la consecuente alteración funcional. Estas lesiones se asocian frecuentemente a contracturas considerables de ligamentos y tejidos periarticulares con desgaste de músculo y hueso, que pueden preceder a un retraso grave en el crecimiento de la extremidad. En algunos casos la artritis puede observarse en las articulaciones afectadas y en articulaciones a distancia.⁴ (Figura 9,10,11)

Cuando afecta la cara o la piel cabelluda, se presenta como una lesión deprimida, blanquecina y brillante, denominada "**en golpe de sable**", que en ocasiones se acompaña de atrofia de la hemicara afectada. En la forma lineal pueden afectarse las estructuras subyacentes, con deformidades y atrofia secundarias.^{22,23,24} (Figura 12,13,14)

Las complicaciones neurológicas de la esclerodermia en golpe de sable se han discutido desde el siglo XIX. Se ha comunicado la asociación con crisis convulsivas contralaterales focales y signos extrapiramidales, calcificaciones intracraneales ipsilaterales y anomalías oftalmológicas.

La etiología de éstas anomalías no es clara. Debido a que la esclerodermia en golpe de sable afecta principalmente tejido facial ipsilateral predominantemente y al parénquima cerebral que se encuentra por debajo, los cuáles tienen una célula

progenitora común, se ha propuesto la teoría de que la malformación temprana del tubo neural ventral puede ser responsable de la diversidad en la expresión clínica.²⁵

Morfea panesclerótica fue descrita en 1923, tiene una distribución extensa, afecta de manera superficial y profunda, incluye la fascia, tendones y músculo, es rápidamente progresiva y predispone a contracturas, ulceraciones graves en la piel y ocasionalmente tiene manifestaciones sistémicas. En algunos casos es mortal.^{27,28} (Figura 15)

Morfea subcutánea, es un termino utilizado para describir lesiones , que afectan la dermis profunda e inclusive el tejido celular subcutáneo, habitualmente se presentan en el tronco y antebrazos con un aspecto de “piel de naranja”^{4,9} (Figura 16)



FIGURA 6 . Esclerodermia en placa
(Cortesía Dra. Isabel Estrada)

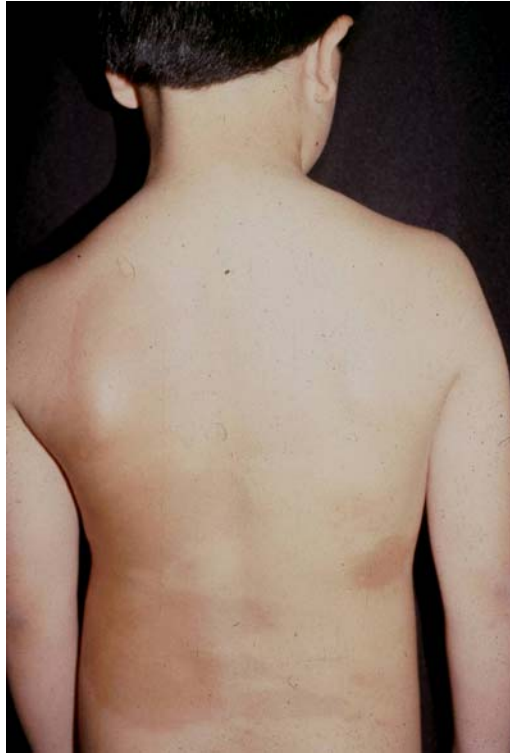


FIGURA 7 . Esclerodermia macular
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)



Figura 8 . Esclerodermia guttata
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)



Figura 9 . Esclerodermia monomélica
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)



Figura 9 y 10 . Esclerodérmica monomélica con acortamiento de extremidades

(Cortesía Dr. Fermín Jurado)



Figura 11. Esclerodermia en golpe de sable con hemiatrofia facial progresiva
(Cortesía Dr. Edmundo Velázquez)



Figura 12 y 13 . Esclerodermia en golpe de sable con alopecia cicatrizal
(Cortesía Dr. Fermín Jurado y Dra. Isabel Estrada.)



Figura 14 . Esclerodermia panesclerótica



Figura 15 . Esclerodermia subcutánea
(Cortesía Dr. Fermín Jurado)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA CONGÉNITA

La esclerodermia localizada congénita es una forma clínica rara y posiblemente subdiagnosticada, Zulian y cols., comunicaron 6 casos en los que el diagnóstico se realizó en promedio a los 4 años de edad, la única variedad clínica observada fue la lineal. El diagnóstico diferencial se realizó con nevo congénito gigante, manchas café con leche, mastocitosis, mancha en vino de oporto entre otras.²⁹

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Además del daño a músculo y hueso, pueden presentarse con baja frecuencia manifestaciones a órganos internos. La afectación al sistema nervioso central y ojo se ha relacionado con lesiones de vasos sanguíneos intracraneales específicos.⁴

En un estudio reciente, se encontró reflujo gastroesofágico en niños con Esclerosis sistémica y Esclerodermia localizada, aunque clínicamente eran asintomáticos.³⁰

Las manifestaciones cardiacas incluyendo disfunción de la válvula mitral con alteraciones en el ritmo se han comunicado incluyendo a niños.³¹

Hill y cols., comunicaron mayor riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia, en particular con cáncer de pulmón, con una probabilidad similar para morfea y esclerosis sistémica, en una proporción de incidencia estandarizada de 5.9; IC 95 % (3.05 – 10.31).³²

La progresión a Esclerosis Sistémica es extremadamente rara, se ha reportado que es del 0.8 al 5.6 %.³³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se confirma por histopatología, los estudios de laboratorio y gabinete se consideran complementarios en el escrutinio de alteraciones extracutáneas.

HISTOPATOLOGIA

La Histopatología de la esclerodermia localizada es variable, depende de la topografía y el estadio clínico de la enfermedad.

Fase inicial, el borde violáceo periférico puede mostrar numerosas células inflamatorias, compuestas principalmente de linfocitos e histiocitos, localizados en dermis profunda. Los cambios en la colágena se observan inicialmente en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, posteriormente afectan toda la dermis, con predominio del edema.

Fase tardía, durante la progresión de la enfermedad desaparece el infiltrado inflamatorio y es remplazado por el tejido conectivo hialino. Las glándulas sebáceas y el folículo piloso están ausentes mientras que las glándulas sudoríparas se encuentran atróficas. Los vasos sanguíneos en dermis muestran engrosamiento de la pared con reducción de la luz. Cambios similares ocurren en el tejido celular subcutáneo. En la morfea profunda además se encuentra un infiltrado mixto con células plasmáticas. La esclerosis excesiva y la hialinización del tejido conectivo llega hasta la fascia.¹¹ (Figura 16)

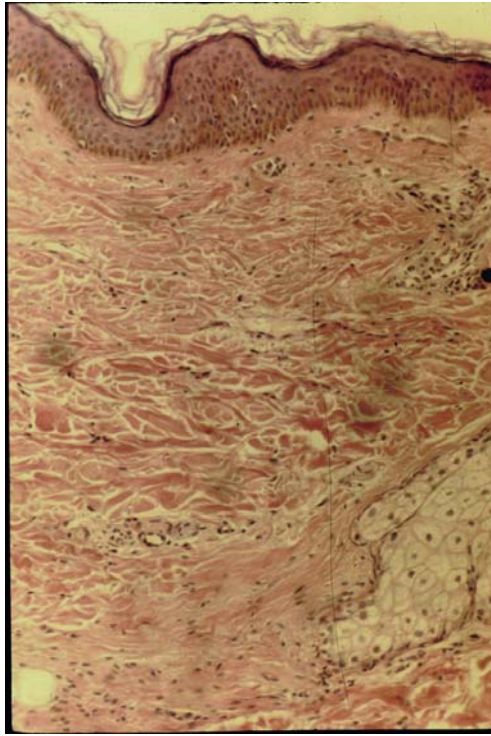


Figura 16. Engrosamiento de colágena en dermis profunda.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La velocidad de sedimentación globular rara vez se encuentra elevada, a menos de que se trate de una esclerodermia generalizada. La proteína C reactiva aumenta en algunos casos. En dos estudios de esclerodermia localizada, se encontró eosinofilia en la tercera parte de pacientes, este hallazgo es lo que hace suponer a varios autores una sobreposición con la fascitis eosinofílica.⁴

ANTICUERPOS

Los autoanticuerpos en la esclerodermia localizada, son una evidencia central de la mediación autoinmune como parte de los mecanismos patogénicos.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en el 46-80 % de los pacientes, por inmunofluorescencia indirecta se puede encontrar con mayor frecuencia el patrón moteado y el homogéneo.

Uno de los principales autoantígenos para esclerodermia localizada son las histonas nucleares. Se han detectado anticuerpos anti-histona en 47 % de los pacientes con esclerodermia localizada. Los antígenos reconocidos son histonas H1, H2A y H2B. Las histonas y el ADN se asocian para formar nucleosomas, por lo tanto se piensa que los anticuerpos antihistona son inducidos por nucleosomas, así como inmunógenos en la esclerodermia localizada.

Un estudio reciente sugiere que el anti-topoisomerasa-II- alfa es un anticuerpo mayor en la esclerodermia localizada.³⁵

Anticuerpos antifosfolípidos

Sato y col Investigaron en 48 pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). En este estudio el 46 % de los pacientes con esclerodermia localizada presentaron Anticuerpos anticardiolipina (aCL), el 24 % presentó anticoagulante lúpico (LAC) mientras que no se detectaron anticuerpos B2GPI. El 70 % de los pacientes con morfea generalizada presentaron aCL y LAC, lo cuál sugiere que el aCL y el LAC son autoanticuerpos mayores en pacientes con esclerodermia localizada.³⁷

Anti-Th/To

Los anticuerpos Anti-Th/To están dirigidos contra los componentes de las ribonucleasa y los complejos P –ribonucleasa, más frecuentemente Rp25 y hPop1 . Yamane comunicó su presencia en esclerodermia localizada que pudiera indicar una forma leve de la manifestación cutánea.³⁸

Anti- U3- RNP

Los anticuerpos anti-U3 RNP han sido descritos en Esclerosis Sistémica desde 1988. Recientemente se ha demostrado que la RNP-U3 pequeña, es un miembro de la familia de las RNPs que son inmunoprecipitables por los anticuerpos antifibrilarina (AFA). Los anticuerpos Anti-U3 RNP se han encontrado en el suero de pacientes con esclerodermia localizada. Sin embargo no se ha demostrado correlación clínica y laboratorial con las manifestaciones clínicas.³⁹

Recientemente, un nuevo anticuerpo a Cu/Zn superóxido dismutasa fue detectado en 89 % de los pacientes con esclerodermia localizada y en 100 % de los pacientes con morfea generalizada. Todavía está por determinarse si éste es un marcador para la forma localizada.⁴⁰

EXÁMENES DE GABINETE

El papel de la termografía es prometedor en la toma de decisiones clínicas en ciertos pacientes. Un estudio inicial de 11 niños con 18 lesiones indicó que las alteraciones en la temperatura se correlacionan con la actividad clínica y el riesgo de daño al tejido.⁴¹

Howell y cols. revisaron imágenes termográficas en 17 pacientes con esclerodermia localizada y mostraron una sensibilidad del 90 % para lesiones activas con una concordancia entre observadores del 95 %.⁴²

El uso de nuevas técnicas de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y el Ultrasonido, son prometedoras para mejorar el manejo clínico y el entendimiento de las características de la enfermedad. La RMN es más útil cuando existen manifestaciones a nivel del Sistema Nervioso Central u ocular, para demostrar el grado de afectación a éstas estructuras.⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se realiza con otras entidades que cursan con esclerosis. El endurecimiento en la piel es una característica que podemos encontrar en pacientes con Enfermedad Mixta del tejido conectivo y otros síndromes de sobreposición (dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico).(Tabla 1)

El Escleredema es una entidad relativamente rara caracterizada por la presencia de edema que afecta cuello, cara y parte superior de tronco. La biopsia muestra un depósito de mucopolisacáridos que separan a la colágena. La mayoría de los casos se presentan posterior a un proceso infeccioso.

La enfermedad injerto contra – huésped se presenta posterior al trasplante de médula ósea de donador heterólogo, de manera aguda o crónica. En la fase crónica, se caracteriza por la esclerosis severa y puede presentar limitación en la movilidad por contracturas en flexión.

La Fascitis eosinofílica es poco común. Existe un daño a la fascia que se observa en la biopsia y en la resonancia magnética. La triada clásica es el aumento de la velocidad de sedimentación globular, de Ig G y la eosinofilia periférica.

Numerosos medicamentos y químicos pueden inducir cambios en la consistencia de la piel . Estos cambios son más comunes en adultos y se han comunicado con agentes como bleomicina y pentazocina.(Tabla 2)

El aceite de colza adulterado y el L-triptófano se han relacionado con lesiones esclerodermiformes no sólo en piel sino con afectación sistémica.

El silicón utilizado para los implantes mamarios, se ha comunicado que puede desencadenar síndromes esclerodermiformes.⁴

El Síndrome de Parry Romberg descrito por Parry en 1825 y Romberg en 1846 es una enfermedad rara de origen desconocido, generalmente se presenta en la primera y segunda décadas de la vida. La hemiatrofia facial progresiva se caracteriza por una atrofia facial unilateral lenta, progresiva y autolimitada de piel, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso, más frecuentemente afectando los dermatomas de una o múltiples ramas del nervio trigémino. La atrofia puede ser precedida por la esclerosis cutánea y los cambios de coloración como hiper o hipopigmentación así como de alopecia cicatrizal. Así que la presentación de Hemiatrofia Facial Progresiva puede parecer similar a la esclerodermia linear en golpe de sable y la posible coexistencia de ambas enfermedades puede ser difícil de distinguir.²⁶

Tabla 1.

Diagnóstico diferencial de esclerodermia

<i>Escleredema</i>
<i>Enfermedad injerto contra huésped</i>
<i>Fascitis eosinofílica</i>
<i>Síndromes esclerodermiformes por sustancias químicas</i>
<i>Pseudoesclerodermia</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Síndromes de envejecimiento prematuro</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Fenilcetonuria</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Escleromixedema</i>

Tabla 2.

Síndromes esclerodermiformes secundarios a Fármacos y químicos

<ul style="list-style-type: none">• <i>Polvo de sílice</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Silicona</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Solventes orgánicos</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Tricloroetileno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Tricloroetano</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Benceno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Xileno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Cloruro de metileno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Tolueno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Percloroetileno</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Metafenilendiamina</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Aceite de colza adulterado</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Bleomicina</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Cloruro de vinilo</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>L- Triptófano contaminado</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Pentazocina</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Vapor de resina epoxy</i>

TRATAMIENTO

Debido a que la etiología se desconoce no existe un tratamiento específico, a pesar de ello, existen múltiples opciones terapéuticas, que han ido evolucionando acorde con los avances de la farmacoinmunología, sin embargo, la mayoría de las opciones no ha demostrado una real eficacia basada en la evidencia a través de ensayos clínicos controlados. Algunos de los tratamientos empleados en la Esclerosis Sistémica, se han utilizado para la forma localizada.

A continuación se presenta una lista de alternativas terapéuticas de acuerdo a la variedad clínica .⁴

MORFEA EN PLACAS

- Corticoesteroides (tópicos e intralesionales)
- Calcipotrieno tópico

ESCLERODERMIA LINEAL

- Corticoesteroides tópicos
- Balneoterapia (Psoraleno-UVA)
- UVA (340-400)
- Calcitriol oral
- Calcipotrieno tópico

MORFEA GENERALIZADA

- Balneoterapia (Psoraleno-UVA)
- UVA (340-400 nm)
- Calcitriol oral
- Metotrexate
- Metotrexate más corticoesteroides

La terapia física tiene una función importante en el manejo de la esclerodermia localizada cuando las articulaciones se encuentran afectadas. Los programas intensivos de estiramiento y masaje de tejido se ha utilizado en muchos pacientes, pero la evidencia demuestra que su efectividad específicamente en pacientes con esclerodermia localizada es pobre. La terapia ocupacional es importante para mejorar la función de la deformidad de las extremidades superiores e inferiores.⁴

El tratamiento de la esclerodermia esta encaminada a prevenir la síntesis y liberación de citocinas dañinas con drogas inmunosupresoras y reducir o inhibir la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o aumentan la producción de colagenasa.⁴³

Agentes inmunosupresores:

Esteroides tópicos, se consideran de primera elección en las esclerodermias localizadas. En las formas generalizadas se ha empleado el uso de citotóxicos como Metotrexate sólo o en combinación con esteroides sistémicos.

Los esteroides sistémicos actúan como “agentes inductores” al reducir el componente inflamatorio inicial de la enfermedad y el Metotrexate en la fase inflamatoria crónica y fibrótica.

Recientemente el uso de dosis bajas de metotrexate en combinación con esteroides orales o intravenosos en pulsos se comunicó en 3 series de casos con resultados alentadores. Sin embargo no existen ensayos clínicos controlados para probar la efectividad de éstas terapias.^{44, 45,46}

Mancuso y cols. comunicaron el uso de **Tacrolimus tópico al 0.1 %** en 7 pacientes con buenos resultados. El mecanismo por el cuál el Tacrolimus induce regresión de las lesiones no se conoce, probablemente tiene un papel importante por su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora, la cuál está ligada a la inhibición de la activación de linfocitos T y a la reducción en la producción de citocinas inflamatorias.⁴⁷

Agentes antifibróticos

El objetivo de los agentes antifibróticos es:

1. Reducir la síntesis, excreción o polimerización de las fibras de colágena.
2. Aumentar la actividad de la colagenasa
3. Neutralizar las citocinas capaces de estimular la síntesis de colágeno como el TFG- β , IL-4 IL-6.

D- penicilamina es un agente quelante que bloquea los grupos aldehídos en los enlaces intra e intermoleculares de la colágena. La dosis habitual es de 250 mg. 3 veces al día, sin embargo ,existen ensayos clínicos que no han demostrado la ventaja de utilizar dosis mayores de 125 mg cada 3er. día. Se considera que disminuye la esclerosis y mejora la sobrevida a 5 años si se empieza el tratamiento en etapas incipientes.⁴⁸

Colchicina interfiere con la síntesis de colágena por la despolimerización de los microtubulos reduciendo la proliferación de fibroblastos, aumentando la actividad de la colagenasa y tiene propiedades antiinflamatorias. La dosis es de 0.6 mg dos veces al día. La droga es bien tolerada y el principal efecto adverso es la diarrea.⁴⁸

Interferón gamma disminuye la producción de colágeno e interfiere con la proliferación de fibroblastos, sin embargo los estudios han demostrado solo una mejoría modesta. (Dosis de 50 Mcgr SC, 3 veces por semana).⁴⁸

Imiquimod al 5 %. Dytoc publicó la primera serie de casos con resultados benéficos en morfea. El Imiquimod es un inductor del interferón-gamma el cuál inhibe la síntesis del TGF-B disminuyendo la fibrosis.⁴⁸

Calcitriol (1,25OH₂ D₃) ha sido utilizado en el tratamiento de la morfea a dosis de 0.5 a 0.75 Mcgr/día con resultados prometedores. El Calcitriol y el calcipotrieno

inhiben el crecimiento normal de fibroblastos humanos y está relacionado en su diferenciación. En algunos estudios se ha visto que el calcitriol tiene un efecto inmunoregulador en la proliferación de linfocitos T con función cooperadora y en la producción de citocinas por monocitos y macrófagos. Sin embargo Hulshof y col en un ensayo clínico controlado doble ciego comunicaron que el Calcitriol en pacientes con morfea no fue superior al placebo.⁴⁹

La **Diamino-difenil-sulfona** es el principio activo de las sulfonas. Son derivados de la 4,4 diamino-difenil-sulfona (dapsona, DDS) que tienen algunas propiedades farmacológicas comunes. Fue sintetizada en 1908 por From y Whitman, no se le otorgó algún efecto terapéutico hasta 1937 en que Buthle y Forneau la usaron en las infecciones estreptocócicas. En 1949 Rist y col observaron que la DDS y la glucosulfona (promin), un derivado de la DDS eran eficaces para controlar las infecciones experimentales por el bacilo de la tuberculosis, aunque a la postre, la DDS y algunos de sus congéneres resultaron de muy limitada utilidad en esta afección; el interés despertado por la observación de que una sustancia ejercía notable efecto en la tuberculosis experimental, llevó a demostrar que la glucosulfona era activa contra la lepra de la rata. (Cowdry y Ruangsiri 1941). A estos siguieron pronto ensayos clínicos satisfactorios de esta sustancia en la lepra humana.

La DDS es un fármaco de la cual aún no se conoce exactamente el mecanismo por el que actúa. Se utiliza en muchos padecimientos dermatológicos como droga de elección y como terapia adyuvante a otros medicamentos, como es el caso de la Esclerodermia localizada con buenos resultados.⁵⁰

Fotoféresis

Los ensayos clínicos han reportado que el tratamiento con la fotoféresis aumenta el número de células T supresoras circulantes, sugiriendo que esta terapia puede suprimir la actividad de células T específicas. (14) Vowels y col mostraron que la fotoféresis estimula a los monocitos a producir factor de necrosis tumoral alfa, una

citosina que suprime los efectos estimulantes del TFG β e induce la expresión de colagenasa intersticial.⁴⁸

Fotoquimioterapia

El uso de luz ultravioleta con o sin agentes químicos como psoralenos, ha sido utilizado en un número reciente de estudios con sugerencias de beneficio.⁵¹ La fotoquimioterapia extracorpórea ha sido empleada en Esclerodermia localizada pero la evidencia de su utilidad aún es débil^{52,53}. No se han realizado ensayos clínicos controlados con luz ultravioleta.⁴

Terapia fotodinámica

El objetivo de la terapia fotodinámica (PDT) es la destrucción selectiva de células blanco anormales con la preservación de estructuras normales. El paso inicial en la PDT es la fotosensibilización de las células anormales. Esta fotosensibilización puede realizarse por la administración exógena de moléculas fotosensibilizantes o tomando ventaja de las vías endógenas a través de la aplicación de precursores como el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). Karrer y cols., comunicaron el uso de la terapia fotodinámica en 5 pacientes con esclerodermia localizada, en los que la terapia convencional había fracasado, comunicando que la terapia había sido muy efectiva para las placas esclerosas y que el único efecto adverso presentado había sido la hiperpigmentación de las lesiones tratadas.^{54,55}

Las técnicas de cirugía plástica, entre ellas el empleo del lipoimplante o materiales de relleno sintéticos, se han utilizado en algunos pacientes para mejorar la función, las secuelas atróficas faciales y de piel cabelluda con mejoría aparente.^{56,57}

Existen muchas preguntas acerca del tratamiento de la Esclerodermia localizada, incluyendo a quién tratar, cómo hacerlo, como monitorizar el tratamiento y cuándo suspender la terapia.

La mayoría de los reportes sugieren que la esclerodermia localizada es una enfermedad, que en los primeros 2 años puede tener una evolución progresiva y autolimitarse en 5 a 6 años. Sin embargo, mientras el niño crece las áreas afectadas permanecen estáticas, por lo que las lesiones se hacen más evidentes. De esta manera, el retraso en el desarrollo de las áreas afectadas puede ocurrir durante la fase inflamatoria y ocasionar secuelas que después sean muy difíciles de tratar o rehabilitar. Por lo que se han buscado los factores más importantes a medir para determinar el curso clínico en individuos con esclerodermia localizada, Zulian propone los siguientes datos para medir la actividad.⁴

1. Área total afectada
2. Cantidad de tejido perdido
3. Grado de esclerosis
4. Contractura articular
5. Pérdida de anexos
6. Diferencia en la longitud de extremidades
7. Evaluación funcional
8. Impacto psicológico
- 9. Afección de SNC y pérdida visual**

Tabla 1.

Estudios clínicos terapéuticos realizados en Esclerodermia localizada 1990-2001

Tratamiento	Diseño del estudio	Autor/año /Ref	No. De casos	Resultado
Metotrexate	Serie de casos	Seyger 1998 (44)	7	Efectivo
MTX/Esteroides	Serie de casos	Uziel 2000 (45)	10	Efectivo
MTX/Esteroides	Serie de casos	Walsh 2000 (46)	19	Efectivo
Esteroides	Serie de casos	Joly 1994 (58)	17	Efectivo
IFN-G	RCT	Hunzelmann 1997(59)	24	No Efectivo
Vitamina - D	Serie de casos	Cunningham 1998 (61)	12	Efectivo
Vitamina D	Serie de casos	Hulshof 1994 (62)	3	Efectivo
Vitamina D	RCT	Hulshof 2000 (49)	20	No Efectivo
Vitamina D	Serie de casos	Caca-Biljanovska 1999 (63)	3	Efectivo
Vitamina D	Serie de casos	Elst 1999 (64)	7	Efectivo
UVA1	Serie de casos	Kerscher 1998 (51)	20	Efectivo
UVAI	Serie de casos	El-Mofty 2000 (65)	12	Efectivo
UVAI	Serie de casos	Karrer 2000 (54)	5	Efectivo
UVAI	Serie de casos	Stege 1997 (67)	17	Efectivo
UVAI/Psoraleno	Serie de casos	Morison 1997 (68)	4	Efectivo
UVAI/Psoraleno	Serie de casos	Grundmann- Kollman 2000 (52)	4	Efectivo
UVA/vitaminaD	Serie de casos	Kreuter 2001 (69)	19	Efectivo
UVA/Psoraleno Extracorporéo	Serie de casos	Cribier 1995 (53)	2	No Efectivo
Radon	Serie de casos	Shliapak 1997 (70)	202	Efectivo
Plasmaféresis	Serie de casos	Wach 1995 (71)	3	Efectivo
D-Penicilamina	Serie de casos	Falanga 1990 (72)	11	Efectivo

PROTOCOLO DE ESTUDIO

1.2. Planteamiento del problema :

Dentro de la esclerodermia se incluyen un amplio grupo de enfermedades, cuya característica común es la fibrosis dérmica. En algunos casos, como es el de la esclerosis sistémica (ES), la fibrosis puede afectar órganos internos. En el Centro Dermatológico Pascua no existen estadísticas desde 1998 hasta el 2006 que nos permitan analizar la magnitud del problema en la Clínica de Colágeno Vasculares por lo que nos interesa saber, ¿Cuál es la frecuencia, tipo, manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento más frecuentes de la esclerodermia localizada en pacientes de la clínica de Colágeno-vasculares del Centro Dermatológico Pascua del 1º de Junio de 1982 al 1º de Junio del 2006?

2.3. Justificación :

La esclerodermia es una enfermedad crónica de etiología desconocida que afecta la microvasculatura y el tejido conectivo, la cual se caracteriza clínicamente por esclerosis y obliteración de vasos en la piel, pulmones, tracto gastrointestinal, riñones y corazón., esto último en la esclerosis sistémica progresiva.

La forma localizada tiene características más restringidas de afección y no afecta órganos internos. En la medida que conozcamos la variedad clínica más frecuente, la población afectada así como la evolución de la esclerodermia, se podrá establecer el pronóstico de la enfermedad y el tratamiento más adecuado.

2.5. OBJETIVOS

2.5.1. Objetivo general

Determinar la frecuencia de la esclerodermia localizada por grupo etario, sexo, tipo, variedad clinica y tratamiento en pacientes de la clínica de colágeno-vasculares del Centro Dermatológico Pascua en el período comprendido entre el 1º. De Junio de 1982 y el 1º. De Junio del 2006.

2.5.2 Objetivo específico

1. Determinar las variedades clínicas de la esclerodermia
2. Determinar la incidencia y la prevalencia
3. De acuerdo a la variedad clínica, identificar la topografía más frecuente por grupo etario y sexo.
4. Establecer el porcentaje de pacientes que evolucionaron de una esclerodermia localizada a esclerodermia sistémica.
5. Determinar el grado de afectación de órganos internos en la Esclerodermia Localizada
6. Establecer los tratamientos utilizados para esclerodermia localizada
7. Determinar el tiempo de curación desde el inicio de tratamiento.

3. Diseño del estudio :

Se realizó un estudio retrospectivo ,longitudinal , observacional, descriptivo.

3.1. Definición del Universo :

El universo fueron los pacientes con Esclerodermia localizada de la clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico Pascua en el periodo comprendido el 1º. De Junio de 1982 al 1º. De Junio del 2006.

3.2. Definición de unidades de observación:

3.2.1. Criterios de inclusión :

- Pacientes de ambos sexos con Esclerodermia
- Pacientes con diagnóstico clínico e Histopatológico de Esclerodermia
- Tiempo de evolución variable

3.2.2. Criterios de exclusión :

- Pacientes a los que no se les haya realizado biopsia de piel para confirmación diagnóstica.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo al ingreso a la clínica de enfermedades colágeno vasculares.

3.3. Ubicación temporal y espacial

Se realizó revisión de expedientes de los enfermos con Esclerodermia de la Clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” a partir del 1º. De Junio de 1982 hasta el 1º. De Junio del 2006.

Muestreo:

No aplica

3.4.1. Tamaño de la muestra :

No aplica pues se estudiaron todos los pacientes con Esclerodermia registrados en la clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” del 1º. De Junio de 1982 al 1º. De Junio del 2006.

3.5. Definición de variables :

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades de medida
Esclerodermia localizada	Es una enfermedad crónica de etiología desconocida que afecta la microvasculatura y el tejido conectivo, la cuál se caracteriza por placas esclerosas	Se evaluará clínicamente, con biopsia de piel y la determinación de anticuerpos antinucleares.	Cualitativa Nominal	-Esclerodermia en placas M. generalizada M. ampollosa M. lineales M. profundas.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades de medida
*Esclerodermia sistémica	La esclerosis sistémica es una enfermedad mutiorgánica, de etiología desconocida, que se caracteriza por fibrosis tanto dérmica como en órganos internos, principalmente el tracto gastrointestinal, pulmones, corazón y riñones.	*Se evalúa clínicamente, con la biopsia de piel, la determinación de anticuerpos antinucleares	Cualitativa nominal	Resultados clínicos: Positivos Negativos

* El índice de Rodnan modificado, capilaroscopia, ECG con tira de ritmo, radiografía de tórax, pruebas funcionales respiratorias con difusión de CO₂, TC torácica de alta resolución, ecocardiograma con Doppler, esofagograma, depuración de creatinina, proteinuria de 24 hrs, para determinar afectación visceral.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades de medida
Topografía	Disposición, tamaño, forma y sitio de los miembros externos que componen el cuerpo humano	Se evalúa de acuerdo al segmento corporal afectado.	Cualitativa nominal	* Segmentos y áreas afectadas
Morfología	Forma y tamaño de las lesiones elementales de la piel	Se evalúa clínicamente por el médico	Cualitativa nominal	Edema, esclerosis, atrofia, manchas hiperpigmentadas, úlceras
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Continua-proporcional	-Días -Meses -Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal dicotómica	-Femenino - Masculino

* Cada una de las partes dispuestas en serie lineal de que está formado el cuerpo humano (Cabeza, Cuello, Extremidades Superiores, Tronco, Genitales, Extremidades inferiores)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades de medida
Tratamiento	Medicamentos que recibe el paciente para mejorar su enfermedad	Se realizará mediante la respuesta clínica..	Cualitativa Nominal	**Evolución del cuadro clínico

** Agentes vasodilatadores, agentes inmunosupresores, agentes antifibróticos

4.1. Riesgo de investigación :

Riesgo nulo por tratarse de revisión de expedientes.

5. Procesamiento estadístico:

Se presentarán las variables socio-demográficas de acuerdo con su naturaleza con porcentajes.

La topografía, morfología , afección a órganos internos y evolución a esclerosis sistémica se presentará en porcentajes.

Se explorarán asociaciones entre la evolución de la enfermedad y los tratamientos prescritos.

6. Etapas del estudio :

A. Revisión de la base de datos de la clínica de Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para identificar el número de expediente de los pacientes con Esclerodermia del 1º. De Junio de 1982 al 1º. De Junio del 2006.

B. Análisis de los expedientes de los enfermos con Esclerodermia y llenado de las hojas de captación de datos.

C. Vaciado de los datos en el programa estadístico SPSS para su análisis .

7. Financiamiento:

RECURSOS HUMANOS :

Asesor de Tesis:

- Dr. Fermín Jurado Santa Cruz-.Jefe del servicio de la Clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Asesor Estadística :

- Dra. Maria Luisa Peralta , Maestra en Ciencias

Elabora Tesis :

- Dra. Edda Bernal Ruiz Residente del 4º. Año de Dermatología

RESULTADOS

Se encontraron registrados 947 enfermos con diagnóstico de esclerodermia, de los cuales 79 tenían expedientes incompletos y 66 no se encontró su expediente; los resultados completos se desglosan a continuación, de acuerdo a las variables previamente enunciadas.

TIPO DE ESCLERODERMIA

La esclerodermia localizada fue la variedad más frecuente con 636 casos(67%) de los casos. (Tabla 1)

Tabla 1

TIPO	Casos	%
Localizada	636	67%
Sistémica	166	18%
Datos incompletos	79	8%
Expedientes no encontrados	66	7%
Total	947	100

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ESCLERODERMIA

El año con más casos de Esclerodermia fue el 2004 con 59 casos de Esclerodermia Localizada y 12 casos de Esclerosis Sistémica. Con una prevalencia para Esclerodermia Localizada de 5.6 casos por 10000 habitantes y para la Esclerosis Sistémica de 1.5 casos por 10000 habitantes.

En los primeros 5 años del inicio de la clínica se registró el menor número de casos de Esclerodermia y en los últimos 5 años el mayor número. (Tablas 2 y 3).

Tabla 2

Año	Pacientes primera vez	Localizad	Incidencia	Sistémica	Incidencia
1982	40000	8	2	8	2
1983	40000	7	1.75	10	2.5
1984	37607	7	1.9	9	2.4
1985	50520	8	1.6	8	1.6
1986	46035	7	1.5	9	2.0
1987	49712	8	1.6	7	1.4
1988	52840	13	2.5	4	0.8
1989	51997	18	3.5	7	1.3
1990	54430	22	4.0	3	0.6
1991	52391	20	3.8	4	0.8
1992	50585	26	5.1	8	1.6
1993	59449	39	6.6	8	1.3
1994	55557	32	5.8	4	0.7
1995	47550	23	4.8	8	1.7
1996	44211	34	7.7	4	0.9
1997	39448	33	8.4	7	1.8
1998	41808	31	7.4	2	0.5
1999	42457	29	6.8	2	0.5
2000	42932	29	6.8	3	0.7
2001	45751	31	6.8	5	1.1
2002	45206	49	10.8	11	2.4
2003	46248	38	8.2	6	1.3
2004	48473	59	12.2	12	2.5
2005	47289	42	8.9	13	2.7
2006	22111	23	10.4	4	1.8
		636	5.6x10000	166	1.5x10000

Tabla 3

años	82 a 86	87 a 91	92 a 96	97 a 01	02 a 06
Localizada n=636	37(5.8%)	81(12.7%)	154(24.2%)	153(24.1%)	211(33.2%)
Sistémica n=166	44(26.5%)	25(15.1%)	32(19.3%)	19(11.4%)	46(27.7%)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

SEXO

El sexo femenino fue afectado en 76% y el masculino en 24%, con una relación mujer/ hombre de 3:1

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

EDAD

El 52.2 % de los casos afectados se encontraban entre los 11 y 30 años de edad. La edad mínima fue de 1 año y la edad máxima de 73 años, con un promedio de edad 23 ± 15 . (Tabla 4)

Tabla 4

Edad	Casos	%
0 a 10	135	21%
11 a 20	205	32%
21 a 30	129	20%
31 a 40	89	14%
41 a 50	37	6 %
51 a 60	25	4%
61 a 70	15	2%
> 70	1	0,2%
	636	

ESCLERODERMIA LOCALIZADA ORIGEN

El Distrito Federal y el Estado de México predominaron como lugar de origen de los pacientes. (Figura 1)

FIGURA 1

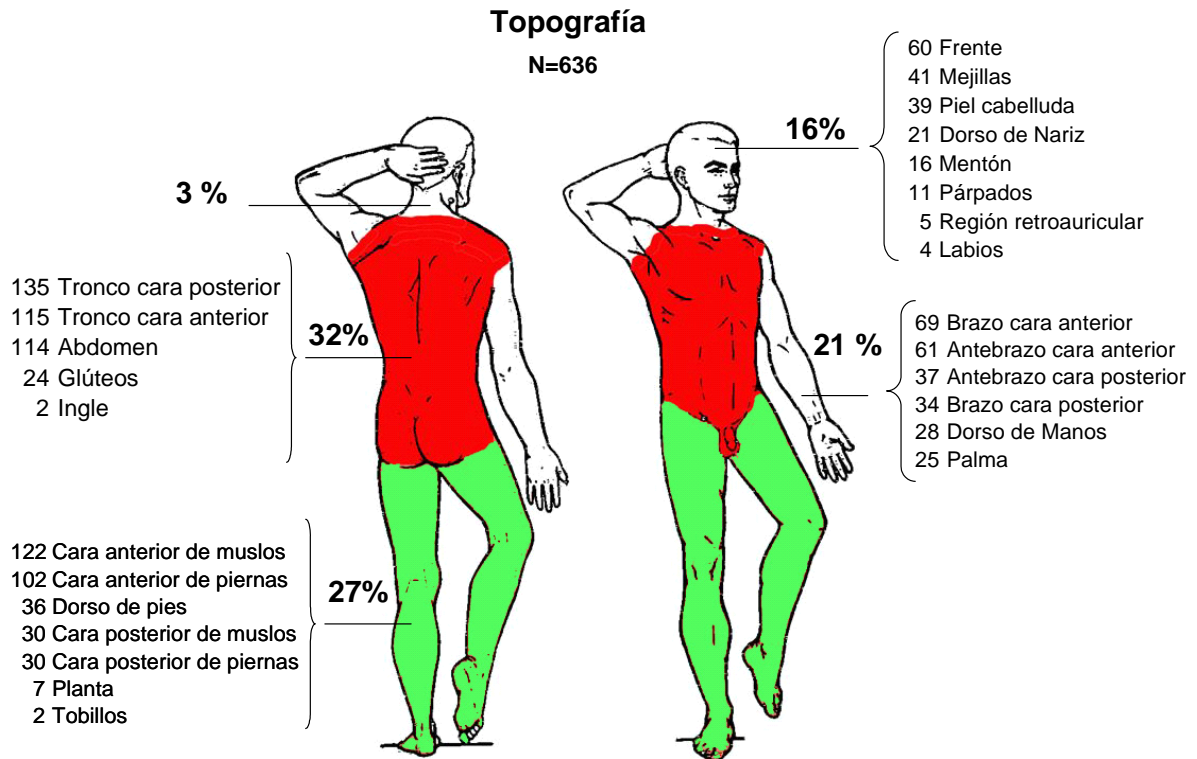


ESCLERODERMIA LOCALIZADA TOPOGRAFÍA

Los casos se dividieron en aquellos con afectación de un área y en los que tenían más de una zona afectada. De los primeros, predominó en la cara posterior del tronco seguida del abdomen, De los que tenían más de un área lesionada, la predominante fue la cara anterior de muslos seguida de la cara posterior de tórax.

El segmento que predominó fue el tronco, seguido de las extremidades inferiores, bilateral en el 36 % , el lado derecho en el 32 % , el izquierdo en el 27 % .(Figura 3)

Figura 3



MORFOLOGÍA

La combinación de lesiones elementales más frecuentemente observadas fueron: esclerosis , manchas hiperpigmentadas y atrofia .

En el 44 % se observaron otras combinaciones: esclerosis y manchas hiperpigmentadas con eritema , Manchas hipopigmentadas , atrofia , exulceraciones , escama , fisuras ,liquenificación y telangiectasias.(Tabla 6)

Tabla 6

Morfología	Casos	%
Esclerosis y manchas hiperpigmentadas	96	15
Esclerosis, manchas hiperpigmentadas y atrofia	94	15
Esclerosis, manchas hiper e hipopigmentadas	32	5
Manchas Hiperpigmentadas y atrofia	31	5
Esclerosis, manchas hiper e hipopigmentadas y atrofia	25	4
Manchas hiper e hipopigmentadas	14	2
Esclerosis, manchas hipopigmentadas y atrofia	13	2
Manchas hiper e hipopigmentadas y atrofia	12	2
Esclerosis y manchas hipopigmentadas	11	2
Esclerosis y atrofia	11	2
Esclerosis, eritema, manchas hiperpigmentadas	8	1
Esclerosis y eritema	5	1
Manchas Hiperpigmentadas, esclerosis, atrofia y eritema	5	1
Otras combinaciones predominando con esclerosis y manchas hiperpigmentadas	279	44

SINTOMAS

El 95 % de los casos fueron asintomaticos. (Tabla 7)

Tabla 7

Síntomas	Casos	%
Asintomaticos	605	95
Dolor	14	2
Prurito	17	3
Total	636	100

TIEMPO DE EVOLUCIÓN PREVIO AL DIAGNÓSTICO

El 63 % de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 2 años de evolución.
(Tabla 8)

TABLA 8

Tiempo	Casos	%
Menor a 1 año	137	21
1 ^a a 1 ^a y 11 m	268	42
2 ^a a 2 ^a y 11 m	44	7
3 ^a a 3 ^a y 11 m	41	6
4 ^a a 4 ^a y 11 m	38	6
5 ^a a 5 ^a y 11m	16	3
6 ^a a 6 ^a y 11m	12	2
7 ^a a 7 ^a y 11m	16	3
> 8	64	10
Total	636	100

EVENTOS DESENCADENANTES

En 15 casos (2.3 %) se documentó un traumatismo previo , en 2 (0.3%) existió el antecedente de un evento infeccioso, en 1 (0.2%) se presentó posterior a un parto y en 1 (0.2%) inició después de una cirugía, en los restantes 617 casos (97 %) no se identificó un evento desencadenante.

DERMATOSIS ASOCIADAS

En el 87 % de los enfermos, la Esclerodermia localizada no se encontró asociada a otras dermatosis, el 13% restante se asoció sobre todo a: Vitiligo y Síndrome de Parry Romberg, con menor frecuencia coexistió con: Rosácea Entre otras dermatosis asociadas se encuentran la Rosácea , Dermatitis acneiforme , Atopia , Queratosis pilar , Psoriasis, Varicela , Herpes zoster, Eritema Nudoso , Malformaciones Vasculares, Lipomatosis múltiple , Acantosis nigricans, Tiña plantar e inguinal, Nevos melanocíticos congénitos.(Tabla 9)

Tabla 9

Dermatosis asociadas	Casos	%
Vitiligo	23	3.6
Sx de Parry Romberg	15	2.4
Onicomycosis	8	1.3
Acné	5	0.8
Alopecia areata	3	0.5
Vitiligo y otras dermatosis	3	0.5
Verrugas planas	2	0.3
Melasma	2	0.3
Vitiligo y Sx de Parry Romberg	1	0.2
Otras dermatosis	19	0.3
Sin dermatosis	555	87.3
Total	636	

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

617 casos (97 %) no presentaron antecedentes de Enfermedades sistémicas, 19 (3 %) padecían otras enfermedades, sobre todo Hipertensión Arterial Sistémica seguida de Siabetes Mellitus tipo 2 , Insuficiencia Venosa Periférica, Hipotiroidismo , Tuberculosis Pulmonar, Gota y Dislipidemia.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La variedad en placas fue la más frecuente, seguida de la lineal, con inclusión de las formas monomérica y en golpe de sable. (Tabla 10)

Tabla 10

Clasificación	Casos	%
Placas	332	52
Monomérica	135	21
Generalizada	84	13
Golpe de Sable	80	13
Generalizada,lineal	4	0.6
Placas,lineal	1	0.2
Total	636	

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

El 93 % de los casos , no se presentó manifestaciones sistémicas.,el 4 % presentó sólo una manifestación sistémica y el 3 % diversas manifestaciones. Tabla 11.

Manifestación sistémica	Casos	%
Artralgias	14	2,2
Fenómeno de Raynaud	10	1,6
Disfagia	7	1,1
Artritis	6	0,9
Mialgias	4	0,6
Disminución de la fuerza muscular	2	0,3
Disnea	1	0,2
Total	44	7

**VARIEDADES CLÍNICAS QUE
PRESENTARON MANIFESTACIONES SISTÉMICAS**

	Placas	Generalizada	Lineal	Golpe de sable	
Manifestación sistémica	19	16	8	2	44
Total	19	16	7	2	44

EVOLUCIÓN A ESCLEROSIS SISTÉMICA

5 pacientes (1%) evolucionaron a Esclerosis Sistémica, los restantes 631 casos (99 %) permanecen como una forma localizada.,

VARIEDADES CLÍNICAS QUE EVOLUCIONARON A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Placas	Monomérica	Golpe de sable
2	2	1

TIEMPO EN QUE EVOLUCIONARON A ESCLEROSIS SISTÉMICA

6 meses	1 año	dos años	Total
1	2	2	5

SOBREPOSICIÓN

5 casos (1%) presentaron sobreposición con otra enfermedad de la colágena, 4 (0.6%) con Artritis Reumatoide , 1 (0.2%) con Síndrome de Sjögren y 1 (0.2%) con Lupus Eritematoso Cutáneo. Los 630 pacientes restantes (99%) no se asociaron a otras enfermedades del tejido conjuntivo.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Sólo en 18 casos (2.8 %) se determinaron anticuerpos antinucleares, el anti-centrómero en 2 casos y el anti Scl-70 en un caso, fueron positivos positivo .
(Tabla 11)

Tabla 11

Anticuerpos -	Casos	Anticuerpos +	Casos
Scl-70 -	9	Centrómero +	2
ANA -	6	Scl-70 +	1
Anti-DNA _d -	5		
Anti- Ro -	5		
Centrómero -	5		
Anti-Sm -	3		
Anti-DNA _m -	2		
RNA- polimerasa -	1		

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

En 144 casos (23 %) se utilizó monoterapia, predominó el sistémico, de éste el más frecuente fue la D-penicilamina, seguido de la Diamino-difenil-sulfona (DDS), el tratamiento tópico más utilizado fue la Centella asiática en crema. (Tabla 12)

Tabla 12

Sistémico	Casos	Tópico	Casos
D- penicilamida	36	Centella asiática crema	18
DDS	33	Urea	9
Colchicina	23	Esteroides tópicos	2
Centella asiática tab	20	Calcipotrieno tópico	1
Griseofulvina	1	Quirúrgico	1
	113		31

En 492 casos (77 %) se utilizó un tratamiento combinado. La terapia sistémica más empleada fue la colchicina, seguido de la DDS. La Centella asiática fue el tratamiento tópico más empleado, en seguida la urea. (Tabla 13)

Tabla 13

Sistemicos	Casos	Tópicos	Casos
Colchicina	131	Centella asiática crema	154
DDS	73	Urea	119
D- penicilamida	71	Esteroides tópicos	51
Centella asiática	45	Calcipotrieno tópico	29
Griseofulvina	30	Esteroides intralesionales	19
Prednisona	20	Quirúrgico	18
Metotrexate	3	Dimetil Sulfóxido	6
Pentoxifilina	3	Colagena intralesional	5
Hidroxicloroquina	3	Calcipotrieno tópico	4
Nifedipino	2	Tretinoína tópica	3
	381		408

CURACIÓN CLINICA

El 28 % (179 casos) de los casos curaron clínicamente, la mayoría sin recidiva. 72 % (457 casos) de los enfermos no curaron, la mayoría de éstos no regresaron. (Tabla 14)

Tabla 14

Curación clínica	Casos	%
NO	457	72%
• Referidos	6	1
• Pérdidas	399	88
• Tratamiento actual	52	11
SI	179	28 %
• Con recidiva	16	9
• Sin recidiva	163	91
Total	636	

El 49 % (89 casos) de los casos curaron en los primeros dos años de tratamiento .
(Tabla 15)

Tabla 15

AÑOS	Casos	%
1	40	22
2	49	27
3	34	19
4	26	15
5	17	9
6	7	4
7	1	1
9	1	1
10	2	1
12	2	1
Total	179	100

TRATAMIENTO UTILIZADO Y CURACIÓN

Tratamiento	Casos	%
Centella asiática tópica	154	19
Colchicina	139	17
Urea	121	15
DDS	75	9
D- penicilamida	67	8
Esteroides tópicos	53	7
Centella asiática	46	6
Griseofulvina	32	4
Calcipotrieno tópico	31	4
Esteroides intralesionales	20	2
Prednisona	20	2

TRATAMIENTO ADYUVANTE

(Pacientes con LEC y Fenómeno de Raynaud)

Tratamiento	Casos	%
Hidroxicloroquina	3	0.3
Nifedipina	2	0.2

TRATAMIENTO QUIRURGICO CORRECTIVO

Tratamiento	Casos	%
Lipoimplante	16	2%
Polialquilamida	3	0.3%

DISCUSIÓN

La esclerodermia localizada es una enfermedad caracterizada por lesiones esclerosas, sin lesión visceral, se autolimita en 3 a 5 años, en general se considera de buen pronóstico para la vida, pero no siempre para la función, ya que en las formas monoméricas pueden presentarse contracturas y limitar el movimiento.

Como se ha publicado la Esclerodermia localizada es el tipo de Esclerodermia más frecuente, en nuestro estudio encontramos que la frecuencia de la forma localizada fue de del 73 %.

Esta enfermedad afecta todas las edades, con una mayor incidencia de los 20 a los 40 años. En el presente trabajo encontramos al igual que lo comunicado en la literatura, que predomina en las mujeres 3:1 en relación a los hombres, con una edad promedio de 23 +- 15 años.

Peterson y cols., estudiaron a 59 mujeres y 23 hombres con esclerodermia localizada en un período de 33 años, la incidencia anual fue de 2.7 por 100,000 habitantes. En nuestro estudio la prevalencia para esclerodermia localizada fue de 5.6 casos por 10,000 habitantes.y para esclerodermia sistémica 1.5 casos por 10,000 habitantes. En los últimos 5 años se ha registrado el mayor número de casos, esto puede ser por dos factores, el primero por que el número de pacientes que asisten a consulta general de dermatología ha ido en aumento y en segundo lugar por que se establece el diagnóstico con mayor frecuencia..

A diferencia de algunas series de casos que reportan mayor afectación de las extremidades inferiores, con predominio de la variedad lineal, nosotros encontramos que el segmento corporal más afectado fue el tronco, seguido de las extremidades inferiores; en cuanto a la variedad, predominó la de placas y en segundo lugar la lineal.

Las lesiones son asintomáticas en la mayoría de los enfermos, hallazgo que coincide con lo ya publicado.

A pesar de la evidencia circunstancial que señala factores hereditarios, infecciosos, autoinmunes, químicos y traumáticos, la etiología de la esclerodermia localizada es aún un enigma. En nuestro estudio únicamente que el 3 % refirió un evento desencadenante, predominando los traumatismos previos, sin que se pueda establecer una relación causa efecto.

El 13 % de nuestros casos tuvieron otras dermatosis asociadas, la más frecuente fue el Vitíligo cómo se ha comunicado en otras series. A pesar de ser un porcentaje bajo, hace evidente que los pacientes con Esclerodermia localizada tienen una mayor probabilidad en la incidencia de enfermedades autoinmunes, lo que sugiere una base inmunológica de la enfermedad e indica que los pacientes deben ser estudiados de manera exhaustiva para detectar otras enfermedades con esta naturaleza patogénica.

La relación de la hemiatrofia facial y la esclerodermia en golpe de sable es poco clara. Algunos investigadores piensan que la esclerodermia en golpe de sable es una variante abortiva de la hemiatrofia facial .Sommer y col reportaron una serie de 15 casos de Hemiatrofia facial progresiva dónde se encontró que el 42 % estaban relacionados con Esclerodermia en golpe de sable. En nuestro estudio encontramos que la hemiatrofia facial se presentó en el 2 % de los pacientes y que el 20 % de los enfermos que presentaban esclerodermia en golpe de sable se encontraban asociado con Hemiatrofia Facial.

El 3 % de los casos presentaban enfermedades sistémicas, las más frecuentes fueron del tipo crónico degenerativo como: Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus. El 93 % restante no tenía enfermedades sistémicas, muy probablemente por que la mayoría de ellos tenían menos de 40 años .

A diferencia de otras series, que señalan a la variedad lineal como la más frecuente, en nuestro estudio predominó la de placas, en un 52 %, seguida de la lineal en un 34 %. No se documentó la presencia de esclerodermia panesclerótica.

Se ha comunicado que las alteraciones musculoesqueléticas se llegan a presentar hasta en un 15 %, en nuestro estudio solo se registraron artralgias en el 2 % de los enfermos.

La progresión a Esclerosis Sistémica es extremadamente rara. Torok y Ablonczy dieron seguimiento a 88 niños con esclerodermia en un periodo de 10 años, de los cuáles 1 evolucionó a Esclerosis Sistémica.

Nosotros encontramos 5 casos (1 %) que evolucionaron a Esclerosis Sistémica, de éstos 3 con la variedad lineal.

Debido al bajo número de casos no se puede establecer una asociación entre la evolución a Esclerosis Sistémica y la variedad clínica.

En 18 casos (2.8 %), se determinaron anticuerpos antinucleares, el patrón anti-centrómico fue positivo en 2 casos y el anti Scl-70 en un paciente. Por el poco número de casos en los que se realizaron, no es posible establecer una asociación con el grado de severidad.

En general no se solicitan estos anticuerpos, ya que en nuestra Institución no se realizan, por otra parte, la mayoría de los pacientes son de escasos recursos económicos, por lo que no les es posible solicitarlos de manera privada.

No existe un tratamiento específico para la Esclerodermia localizada, ni tampoco ensayos clínicos controlados, que nos permitan elegir o enunciar alguno en particular, inclusive se han empleado fármacos tópicos en combinación con tratamiento sistémico utilizado en la forma sistémica de éste padecimiento. Se ha comunicado que la Penicilamina, sulfalazina, esteroides orales y etretinato han sido efectivos en algunos casos. En nuestro estudio encontramos que en el 23 % se utilizó monoterapia y en el 77 % terapia combinada, en ambas predominó el

uso de antifibróticos como la D-penicilamida, colchicina y DDS. Al establecer una asociación entre la curación y el tratamiento, se observó que en los enfermos que curaron, el tratamiento sistémico más utilizado fue la colchicina y la Centella asiática el tratamiento tópico más empleado.

El 28 % de nuestros enfermos curaron y de éstos el 9 % recidivó. El 72 % no regresaron a consulta, por lo que es difícil afirmar que no curaron y que posiblemente este haya sido el motivo de su deserción.

CONCLUSIONES

En base a lo anterior podemos concluir, que el comportamiento epidemiológico de nuestra población, es muy similar a lo que se ha publicado en la literatura internacional, con diferencias en la variedad de predominio, ya que en nuestro universo de estudio fue más frecuente la forma en placas.

Por otra parte, es importante mencionar que el 1% de la muestra, evolucionó a la forma sistémica, que aunque bajo el porcentaje, nos indica que debemos ser cuidadosos en el manejo y seguimiento de estos pacientes.

El porcentaje de enfermos que desertaron es muy alto, por lo que debemos ser más incisivos en la explicación y educación al paciente y a su familia, sobre las características evolutivas y la cronicidad del padecimiento. Además, se debe cultivar la relación médico paciente, para lograr una adecuada adherencia al tratamiento y a la institución.

Meta difícil pero no imposible de lograr en una enfermedad como la esclerodermia, quizá la más frustrante para el médico y los enfermos por la baja eficacia de las opciones terapéuticas.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ESCLERODERMIA

Expediente : _____

Expediente de Colágenas: _____

No. De Paciente : _____

México D.F. a _____ de _____ del 2006

Nombre: _____ Sexo : M F

Edad : _____ Telefono : _____

Ocupación principal: _____

Topografía predominante :

Cabeza Tronco Extremidades superiores Manos Extremidades inferiores
Diseminada

Especifique : _____

Morfología :

Eritema Manchas Edema Esclerosis Atrofia Ulceras

Tiempo de evolución: _____

Forma y sitio de inicio : _____

Episodios anteriores similares a éste:

Dermatosis asociadas : _____

Enfermedades sistémicas : _____

CLASIFICACIÓN DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Esclerodermia en placas

- Morfea en placas
- Morfea en gotas
- Morfea queloidea

Morfea generalizada

Morfea ampollosa

Morfeas lineales

- Morfea lineal
- Morfea en golpe de sable

Morfeas profundas

- Morfea subcutánea
 - Morfea panesclerótica
-

Evolución a Esclerodermia Sistémica : SI NO

Tiempo :

CLASIFICACIÓN DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA

Difusa :

Localizada

AFECCIÓN A ÓRGANOS INTERNOS

Fenómeno de Raynaud	
Piel	
Músculo esquelético	
Gastrointestinal	
Cardíaco	
Pulmonar	
Renal	
Síndromes de Sobreposición	

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

ESPECIFICIDAD	PATRÓN DE INMUNOFLUORESCENCIA
Centrómero	
Scl-70 (topoisomerasa I)	
Nucleolares	
PM- Scl	
Fibrilarina	
ARN-polimerasa	

TRATAMIENTO

VASODILATADORES

DÓSIS

Fenómeno de Raynaud

- Nifedipino, verapamilo
- Losartán
- Iloprost

Hipertensión pulmonar

- Epoprotenol
- Iloprost (carboprostaciclina)
- Captopril

Crisis renal

- Captopril
- Enalapril
- Diálisis renal
- Transplante renal

Inmunosupresores

Endurecimiento de la piel

- Metotrexate
 - Ciclosporina
-

Enfermedad pulmonar intersticial

- Ciclofosfamida

Antifibróticos

- D-penicilamida
 - Colchicina
 - Interferón gamma
 - Relaxina
-

TRATAMIENTO TÓPICO

MORFEA

- Corticoesteroides (tópicos e intralesionales)
 - Calcipotrieno tópico
-

ESCLERODERMIA LINEAL

- Corticoesteroides
 - Balneoterapia (Psoraleno-UVA)
 - UVA (340-400)
 - Calcitriol oral
 - Calcipotrieno tópico
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez EV, Medina CD, Cantú CP. Esclerosis sistémica progresiva. Rev Cent Dermatol Pascua 2005;14:9-18.
2. Barnett AJ. Scleroderma: Progressive Systemic Sclerosis . Springfield: Charles C. Thomas, 1974:3-13.
3. Pérez MI, Kohn ST. Systemic Sclerosis. J Am Acad Dermatol 1993;28:525-547.
4. Murray JK, Laxer MR. Scleroderma in children and adolescents. Rheum Dis Clin N Am 2002;603-624.
5. Harper AK Jackson DC. Progressive Systemic Sclerosis. Brit J Radiol 1965;38:825-834.
6. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. J Am Acad Dermatol 1988;18:457-81
7. Maeda M, Mori Shunji. Occupational or extrinsic stimulation factors and initial signs of progressive systemic sclerosis . Int J of Dermatol 1992;31:257-260.
8. Winkelmann RK. Pathogenesis and staging of scleroderma. Acta Derm Venereol 1976;5:5-13.
9. Fitzpatrick T. Scleroderma. Dermatology in General Medicine 5th edition 1999;174:2023-2027.
10. Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Clin Rheum Dis 1976;5:5-13.
11. Sehgal NV, Srivastava G, Aggarwal A , Choundhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. Int J Dermatol 2002;41:467-475.
12. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olnsted County 1960-1993. J Rheumatol 1997;24:73-80.
13. Salpietro CD, Merlino MV, Bruglia S , Vaccaro M . Linear scleroderma “ en coup de sabre” associated with facial atrophy in a patient seropositive for Borrelia burgdorferi: a true case of molecular mimicry ?. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:570-572.

14. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000;142(4):636-644.
15. Kissin YE, Korn HJ. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:351-369.
16. Tan KF. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:211-237.
17. Tan KF. Autoantibodies against PDGF Receptor in Scleroderma. *N Engl J Med* 354;25:2709-2711.
18. Carwile LE. The control of fibrosis in systemic sclerosis: a strategy involving extracellular matrix, cytokines, and growth factors. *The Journal of Dermatology* 1994;21:1-4.
19. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine* 1994;73:241-245.
20. Vallongo C, Harper J, Laxer R, De Oliveira S, Russo R, Zielinska HM et al. Juvenile localized scleroderma in the first year of life: description of 15 patients. *Pediatric Dermatol* 2004;21:414-415.
21. Barzilai A, Lyakhovitsky A, Horowitz A, Trau H. Keloid-like Scleroderma. *Am J Dermatopathol* 2003;25(4):327-330.
22. Martinez EV, Ramos FA, Estrada AI. Esclerodermia en golpe de sable. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005;14:39-42.
23. Burney EI, Galen W, Reed R. Linear Scleroderma in children. *Int J Dermatol* 1996;35:330-336.
24. Obermoser G, Pfausler EB, Linder MD, Sepp NT. Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement. Treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:543-6.
25. Appenzeller S, Montenegro AM, Dertkigil JS, Sampaio-Barros PD, Marques-Neto JF, Samara MA et al. Neuroimaging finding in scleroderma en coup de sabre. *Neurology* 2004;62:1585-1589.

26. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M , Von Rothenburg T, Altmeyer P , Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy : A case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:227-33.
27. Díaz-Pérez JL, Connolly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980;116:169-73.}
28. Wollina U, Looks A, Uhlemann C. Pansclerotic morphea of children –follow-up over 6 years. *Pediatric Dermatol* 1999;16:245-7.
29. Zulian F, Vallongo C, Knlipp FS, Punaro FM, Ros J, Mazur ZH et al. Congenital localized Scleroderma . *J Pediatric* 2006;149:248-251.
30. Weber P, Ganser G , Frosch M. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000;27:2692-5.
31. Moore EC, Cohen F, Farooki Z. Focal scleroderma and severe cardiomyopathy: patient report and brief review. *Am J Dis Child* 1991;145:229-31.
32. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Thompson PR. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):728-32.
33. Birdi N, Laxer RM, Thorner P. Localized scleroderma progressing to systemic disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1993;36:410-5.
34. Sato S, Kodera M , Hasegawa M , Fujimoto M , Takehara K Antinucleosome antibody is a major autoantibody in localized scleroderma . *Br J of Dermatol* 2004;151:1182-1188.
35. Cepeda JE , Reveille DJ. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes : clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:723-732.
36. Bielsa MI. Autoanticuerpos específicos de esclerodermia sistémica. Correlación clínica y significado biológico. *Piel* 1995;10:285-287.

37. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M. Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:771-774.
38. Yamane K, Ihn H, Kubo M. Antibodies to Th/To ribonucleoprotein in patients with localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:683-686.
39. Yamane K, Ihn H, Kubo M. Anti-U3 snRNP antibodies in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1157-1162.
40. Nagai M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S: Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 2004;122:594-601.
41. Birdi N, Shore A, Rush. Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol* 1992;19:968-73.
42. Howell KJ, Martini G, Murray KJ. Infrared thermography for the assessment of localized scleroderma in children. *Thermology Int* 2000;10:204-209.
43. Sapadin NA, Fleischmajer R. Treatment of Scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105.
44. Seyger MM, Van de Hoogen FH, de Boo T. Low dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:220-5.
45. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatric* 2000;136:91-5.
46. Walsh JE, Martini G, Woo P. Evaluation and treatment of localized scleroderma in childhood. *Arc Dis Child* 2000;82:A44.
47. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005;152:180-182.
48. Sapadin NA, Fleischmajer R. Treatment of Scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105.
49. Hulshof MM, Bouwes BJ, Bergman W, Masclee MA, Heickendorff L, Breedveld FC et al. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1017-1023.
50. Aguirre TR. D.D.S. en dermatología. Tesis de Posgrado. Centro Dermatológico Pascua 1986.
51. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C. Low dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-6.

52. Grundmann-Kollmann M , Ochsendorf F, Zollner TM et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma . J Am Acad Dermatol 2000;43:675-8
53. Cribier B, Faradji T , Le Coz , et al. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. Dermatology 1995;191:25-31.
54. Karrer S, Abels C, Landthaler M , Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. Acta Derm Venereol 200;80(1):26-29.
55. Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. Br J Dermatol 2004;150:1061-1069.
56. Katarincic JA, Bishop At, Wood MB. Free tissue transfer in the treatment of linear scleroderma. J Pediatr Orthop 2000;20:255-8.
57. Lapiere JC, Aasi S, Cook B et al . Successful correction of depressed scars of the forehead secondary to trauma and morphea en coup de sabre by en bloc autologous dermal graft. Dermal Surg 2000;26:793-7.
58. Joly P, Bamberger N, Crickx B. Treatment of sever forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. Arch Dermatol 1994;130:663-4.
59. Hunzelmann N, Anders S , Fierlbeck G . Double-blind, placebo-controlled study o intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1997;36:433-5.
60. Cunningham BB, Landells ID, Langman C. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. J Am Acad Dermatol 1998;39:211-5.
61. Cunningham BB, Landells ID, Langman C. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. J Am Acad Dermatol 1998;39:211-5.
62. Hulshof MM, Pavel S, Breedvel FC. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. Arc Dermatol 1994;130:1290-3.
63. Caca-Biljanovska NG, Vlckova-Laskoska MT, Dervendi DV. Treatment of generalized morphea with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3. Adv Exp Med Biol 1999;455:299-304.

64. Elst EF, Van Suijlekom-Smit LW, Oranje AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxivitamina D₃ (calcitriol) in seven children. *Pediatric Dermatol* 1999;16:53-8.
65. El-Mofty M, Zaher H, Bosseila. Low, et al. Low dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:43-9.
66. Stege H, Bemeburg M, Hunke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938-44.
67. Stege H, Bemeburg M, Hunke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938-44.
68. Morrison WL. Psoralen UVA Therapy for linear and generalized morphea. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:657-9.
69. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001;18:241-5.
70. Shliapak EA. The mechanisms of the therapeutic action of radon baths in the treatment of scleroderma patients. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1997;28-9.
71. Wach F, Ullrich H, Schmitz G, Landthaler M, Hein R. Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis report of three cases. *Br J Dermatol* 1995;133:605-609.
72. Falanga V, Medsger JT. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990;126:609-12.
73. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:211-237.