UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES BUCALES DE LA ESCLERODERMIA LINEAL Y GOLPE DE SABLE.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALMA CAROLINA ENRIQUE ZÚÑIGA

TUTORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

ASESORA: Esp. LILIA ESPINOSA VICTORIA

MÉXICO, Cd. Mx. **2016**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A Dios por darme la oportunidad de vivir y de tener a mi familia junto a mí, por cada momento, cada minuto de poder disfrutarla y por la oportunidad tan grande que me dio para poder llegar hasta donde he llegado, por los que han formado parte de esta maravillosa aventura.

*A mis padres **Carlos y Susana** por haber estado presente en cada uno de mis aprendizajes y al saber darle dirección y rumbo a mi vida, a ser mejor cada día y al no darme por vencida, seguir adelante con todo el amor que me dan incondicionalmente, les agradezco por darme su confianza y por creer en mí, aunque hubieron muchos tropiezos siempre estuvieron ahí. Agradezco a Dios por haberme dado la fortuna de tenerlos junto a mí como padres y este triunfo es también triunfo para ustedes, GRACIAS PAPÁS POR ESTAR CONMIGO LOS AMO.*

*A mi esposo **Ernesto** te agradezco infinitamente por estar presente en todo este trayecto, por tu tolerancia y por la fé que tuviste en mí, por levantarme en los momentos de derrota, por compartir mis anhelos y mis metas, recuerda que este triunfo también es tuyo, por tu apoyo incondicional y ayudarme a cumplir lo que me propongo y por ser parte fundamental de mi vida y de mi ser. GRACIAR AMOR POR ESTAR A MI LADO EN TODO ESTE RECORRIDO TE AMO.*

*A mis hijos **Dominic** y **Dylan** mis más preciados tesoros, este triunfo es para ustedes, porque ustedes tuvieron que soportar largas horas sin nuestra presencia, son mi más grande orgullo y mi motivación para seguir adelante, quienes me impulsaron cada día a seguir en la carrera, para así junto a su papá poderles ofrecer lo mejor, por el tiempo que me prestaron para salir adelante y porque en realidad ustedes son el motor para seguir. Este es un ejemplo para ustedes para que nunca se den por vencidos y alcancen siempre sus sueños. GRACIAS HIJOS LOS AMO MUCHÍSIMO.*

*A mis hermanas **Susana** y **Edith**, por su apoyo incondicional y por estar al pendiente del avance de mis estudios y por creer en mí, no me queda más que darles las gracias por no dudar ni un instante de este logro y satisfacción LAS QUIERO MUCHO HERMANITAS.*

*A mis cuñados **Fernando** y **Alfredo** por motivarme a no darme por vencida y seguir adelante.*

*A mis suegros **Ernesto y Rosario** y cuñados por estar al pendiente del trayecto de mis estudios y de su ayuda incondicional para culminar esta etapa, y por el maravilloso hijo y hermano que tienen el cual siempre estuvo ahí al pie del cañón. **LOS QUIERO MUCHO.***

*A mi tutora la **Esp. Rosa Isela Lupercio Luna** y a mi asesora la **Esp. Lilia Espinosa Victoria**, quienes me orientaron y ayudaron a la realización y culminación de este trabajo.*

*Por último a la **UNAM** por haberme permitido el ingreso entre tantas personas, por haberme formado como una profesionista y ser orgullosamente UNAM.*

"Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa"

Mahatma Gandhi

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN…….……6

Capítulo 1. GENERALIDADES DE ESCLERODEMIA

1.1 Antecedentes Históricos……..……..……..7

1.2 Generalidades de piel……..……..……....….15

1.3 Síntesis de colágeno……..……...23

Capítulo 2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA.

2.1 Definición…….……27

2.2 Clasificación…….....27

2.3 Epidemiología……30

Capítulo 3. ETIOLOGÍA.

3.1 Genes…….....32

3.2 Factores asociados. ……35

Capítulo 4. CUADRO CLÍNICO.

4.1 Esclerodermia……..……37

4.2 Esclerodermia lineal……..40

4.3 Esclerodermia en Golpe de Sable……44

Capítulo 5. MANIFESTACIONES BUCALES……..……..47

Capítulo 6. AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO……...……..…56

Capítulo 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL…….....….64

Capítulo 8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO……..……..67

Capítulo 9. MANEJO ODONTOLÓGICO……...76

CONCLUSIONES……78

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……79

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia se describió aproximadamente en el año 400 a.C, la cual no se tenía todavía como enfermedad sino como un signo clínico que era el endurecimiento de la piel, sin sudores. Con el paso de los años varios autores fueron describiéndola más a profundidad hasta llegar a designarla como enfermedad “Esclerodermia”.

La esclerodermia es una enfermedad que afecta el tejido conectivo, la piel y los tejidos adyacentes, limitándose casi de manera exclusiva a los derivados del mesodermo y algunos del neuroectodermo.

Es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, poco frecuente, donde existen múltiples factores que contribuyen a aumentar las citosinas proinflamatorias, conduciendo a un desequilibrio en la producción y degradación del colágeno, teniendo como consecuencia a que favorezca la fibrosis característica principal de esta enfermedad.

Existen diversas clasificaciones donde en un punto general se va a dividir en difusa y localizada entre las que van a ser de mayor importancia y enfoque van a ser la Lineal y Golpe de sable.

Esta enfermedad tiene predilección por el género femenino y se puede presentar entre la tercera a la quinta década de la vida, y puede llegar a presentarse en la niñez pero con un avance de la enfermedad más evidente.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre las manifestaciones bucales de la esclerodermia lineal y golpe de sable con el propósito de dar a conocer este tipo de enfermedad, sus manifestaciones clínicas, su etiología pero lo más importante es saber cómo manejar en la consulta dental a este tipo de pacientes.

1. GENERALIDADES DE ESCLERODERMIA

1.1 Antecedentes Históricos.

La esclerodermia es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel, la membrana sinovial, los vasos arteriales, el músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente el tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón.

Desde la más remota antigüedad, se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas, las cuales pudieron haber sido casos de esclerodermia.[1]

Varios términos han hecho referencia a la enfermedad en los diferentes escritos revisados desde el siglo XVI hasta el XIX; las palabras esclerema, esclerodema y escleroderma derivan del griego *skleros* que significa "duro"[2]. El término escleroderma y la primera descripción de la enfermedad aparecen a finales del siglo XIX donde su reconocimiento se hizo certero.

En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia y la clasificación en subgrupos clínico-serológicos han permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. A lo largo de la historia la esclerodermia ha tenido distintas denominaciones (Tabla 1)[1].

Tabla 1. Sinónimos de la Esclerodermia. [1]

AÑO	AUTOR	SINÓNIMOS
400 a.C	Hipócrates	Engrosamiento de la piel
(131-210 d.C)	Galeno	Enfermedad por constricción de los poros
1818	Alibert	Ictiosis córnea Cacirnus eburneus

Continuación

1836	Fantonetti	Skleroderma
1845	Thririal	Sklére me des adultes
1847	Forget	Chorionitis o sclerostenose cutanée
		Sclerostenosis cutánea
		Morphée
1847	Guintrac	Skleredermie
1854	Addison	Keloid
		Textus cellularis duritiens
		Scleroma
1868	Wilson	Sclerosis corii
		Sclerosis telae cellularis et adiposae
1875	Ball	Sclerodactilia
1893	Hutchinson	Acroesclerosis
		Endurcissiment du tissue cellulaire
	Lionville	Oedématic concrete
		Sclerema en placards
	Besnier	Scléréme lardacé
	Einseberg	Reheumatische Sclerose des
		Unterhautzellgewebes
	Gillete	Scleremé simple ou
		nonoedemémateux
	M´Donnell	Sclerema or pachy dermateous
		disease
	Fuchs	Cutis tensa chronica
	Rasmussen	Elephantiasis sclerosa
	Hallopeau	Trophoneurosis disseminata
	Wernicke	Cicatrisirendes Hautsclerom
		Sclereasis
		Hautsclerom
	Chaussier	Sclerema

Continuación

		Scirrhosarca
1945	Goetz	Esclerosis sistémica progresiva
1980	Masi, et al.	Esclerosis sistémica

Hipócrates alrededor del 400 a.C[3], podría ser quien por primera vez habría reconocido esta entidad en sus “Traités épidermies” [2], menciona el caso de un hombre de Atenas que tenía engrosamiento de la piel que no podía ser pinzada y prurito y que falleció por hidropesía. “En aquellas personas en quienes la piel está estirante, reseca y endurecida, la enfermedad termina sin sudores”. [1]

Por otro lado Galeno en su “Traité de therapeutique”[2], pudo haber reconocido esta enfermedad, “en cuanto el paciente se desviste, por la palidez, frialdad, engrosamiento y dureza de los tegumentos”, debido a la disminución de la sudoración sin aumento de la temperatura ante el ejercicio, y la llamó “stegnose” “Enfermedad por constricción de los poros de la piel con engrosamiento”.

Por otro lado Oribasius (325-403 d.C), Aetius de Amida (sexta centuria d.C), Paulus Aegineta (625-690 d.C) y Avicena (980-1036 d.C)[1] hicieron descripciones cutáneas simples compatibles con esta entidad. [2]

Seis siglos después, Zacutus Lusitanus en 1634 y Diemerbroek en 1636 describió un probable caso de esclerodermia “una mujer cuya piel era dura como un tambor de guerra, al igual que fría”, Machi en 1731 y Vater en 1736 hicieron descripciones que podrían corresponder a esta enfermedad.[1]

La primera descripción detallada de una enfermedad tipo esclerodermia, fue la de Calo Curzio, publicada en Nápoles, Italia en 1753 quién comunicó endurecimiento y tensión de la piel de una mujer joven[4], más severo en el cuello, frente y alrededor de los ojos; al parecer no tenía compromiso con los

músculos, pero sí dificultad para la apertura bucal y para realizar movimientos gruesos articulares.

La paciente recibió tratamiento con leche caliente, baños de vapor y sales de mercurio, después de 11 meses de tratamiento la paciente mejoró el endurecimiento cutáneo. Cuatro años después Curzio informó que se trataba de un cuadro de escleroedema y no de escleroderma.

En el siglo XIX, el profesor Alibert, en su trabajo sobre esta nueva enfermedad, quedó adscrita al árbol de las dermatosis y que él denominó *"Nosologie Naturelle on les maladies du corpus human distrinuées par families"* publicada en 1817. El Doctor Alibert analizó la escleroderma y la dividió en dos tipos: la parcial o localizada, que afecta a los adultos y la universal o generalizada que compromete a los niños. Además, describe otros dos casos que él denomina scleremia circumscripta, que al parecer son las primeras descripciones de la escleroderma lineal[2].

En 1836, Fantonetti de Pavia, en Millán, fue el primero en usar el término skleroderma, al comunicar un paciente con induración de la piel en quien el diagnóstico de esclerodermia era dudoso.

Las formas localizadas de compromiso cutáneo fueron descritas por Addison en 1854 bajo el nombre true keloid, que corresponde a la esclerodermia lineal de la actualidad.

En 1862 Maurice Raynaud describió el fenómeno vasoespástico que lleva su nombre, en 1863 examinó a un granjero, el cual tenía hiperpigmentación y acortamiento generalizados, rigidez de la piel de la cara y el dorso de las manos y de los dedos que se comparó como un cartón.[1, 2]

En 1868 Erasmus Wilson fue quien describió por primera vez como morfea, el nombre deriva del griego –forma"[5] morphea alba atrophica la

esclerodermia “en coup de sable” de nuestros días, creyéndola relacionada con la lepra.

Las primeras descripciones fueron realizadas por Parry en 1825 y 21 años más tarde por Romberg en 1846, quien la denominó como “Trophonéurose de la face”. Fue solo hasta 1945 que Wartemberg considera que la escleroderma en coup de sabre era una forma abortiva de la hemiatrofia facial progresiva de Parry-Romberg.

Ball en 1871, observó cambios cutáneos en las extremidades de los pacientes que tenían el fenómeno de Raynaud y lo llamó esclerodactilia.

Kaposi, en 1874 y 1891, reconoció esta entidad y describió la condensación del tejido conectivo de la piel con la multiplicación de las fibras elásticas, tejido conectivo homogéneo y denso, abundante pigmento de la mucosa y del corion, y, como muy importante, la disminución del calibre de los vasos, comprimidos por la esclerosis.

H. Weber, en 1878, fue quien describió por primera vez la calcinosis en la esclerodermia como depósitos de carbonato de calcio. La calcinosis fue claramente relacionada con la esclerodermia por G. Thibierge y R.J. Weissenbach en 1911, concluyendo que era un epifenómeno de los procesos esclerosos.[1]

En 1880 Henry Radcliffe Crocker introdujo el término difuso y circunscrito la esclerodermia, describió la piel de una lesión morfea como blanco y opaco.[5]

En 1900, en Berlín, el profesor Buschke, informa de un paciente quien experimentó un cuadro de influenza tres meses antes de la consulta, posteriormente, presentó una rigidez en el cuello, que luego se extendió al tórax, cara, extremidades inferiores y glúteos; sugiriendo que es el primer caso de sclerema neonatorum en un adulto y que se considera como una variante de escleroderma.[2]

S. Ehrmann y S. Brünauer, en 1931, en Viena, reconocieron que la esclerodermia difusa es un síndrome que afecta no solo la piel, sino que puede atacar a todo el sistema conectivo, inclusive estructuras más profundas como las fascias, tendones, vainas tendinosas, músculos, articulaciones y huesos.

En 1942, Klemperer ubicó la esclerodermia sistémica dentro de las "enfermedades del colágeno", junto a la fiebre reumática, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la dermatomiositis.[1]

T Prosser, en 1942, en Londres, reportó un caso en el que fueron asociados: calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica y telangiectasias. La sigla CRST (luego CREST) fue acuñada para este síndrome por Richard H. Winterbauer en Baltimore en 1964.

En los años siguientes se hizo claro que la esclerodermia tiene dos formas clínicas: la difusa (enfermedad clásica) y la variante CREST.

En 1969, una revisión sobre la anatomía patológica de la esclerodermia puso de relieve la extensa fibrosis y alteraciones vasculares de la misma, en ese estudio encontraron alteraciones en la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones, los riñones, el músculo esquelético y el pericardio. Desde entonces los hallazgos patológicos de la esclerosis sistémica quedaron establecidos.[1] (Tabla 2)

Con la llegada de estudios serológicos, se halló la presencia de anticuerpos antinucleares en la esclerodermia, en los primeros estudios por inmunofluorescencia indirecta usando hígado de rata como sustrato de la incidencia de anticuerpos antinucleares (ANA) fue reportada en un 40 – 60%.

Posteriormente se hizo evidente que un anticuerpo antinuclear, el antitopoisomerasa I (Scl 70), se encuentra en el 75% de pacientes con esclerosis sistémica difusa y se asocia con fibrosis intersticial pulmonar.

Por otra parte, se comprobó que otro anticuerpo antinuclear, el anticentrómero (ACA) se encuentra en la esclerosis sistémica en el 44-98% de los pacientes con CREST.

En 1980, la Asociación Americana de Reumatología (ARA), retiró el término de progresiva, dado que no siempre es progresiva, pasándose a llamar entonces esclerosis sistémica. Esta clasificación está basada solamente en elementos clínicos.[1]

Es evidente hoy en día que estamos tratando con una enfermedad sistémica que no solo afecta la piel. Escleroderma es solo un síntoma importante de una enfermedad generalizada, hay otros síntomas de igual o mayor importancia que vienen de las vísceras.[2]

Tabla 2. Cronología de la Esclerodermia.[2]

Investigador	Año	Descripción	
Hipócrates	460-370 a.C	Primeras descripciones no concluyentes	
Galeno	131-201 a.C.	Primeras descripciones no concluyentes	
Oribasius	325-403 a.C	Primeras descripciones no concluyentes	
Paulus Aegineta	625-690 d.C	Primeras descripciones no concluyentes	
Avicena	980-1036 d.C	Primeras descripciones no concluyentes	
Zacutus Lusitanus	1634	Primeras descripciones no concluyentes	
Diemer-broeck	1637	Primer caso probable	
John Machin	1731	Primeras descripciones no concluyentes	
Abraham Vater	1736	Primeras descripciones no concluyentes	
Carlo Curzio	1753	Primera descripción con rasgos sugestivos de la enfermedad	
Robert Willan	1808	Primeras descripciones no concluyentes	
Lean Louis Alibert	1817	La denomina scleremia (localizada, generalizada, circumscripta)	
Thomas Bateman	1824	Le itchyosis cornea	
Charles Henry Parry	1825	Primera descripción esclerodermia localizada	

Investigador	Año	Descripción	
Giovan Battista Fantonetti	1836	Acuña el término esclerodermia	
Moritz Romberg	1846	«Trophoneurose de la face»	
Elie Gintrac	1847	«Sclerodermia»	
C.P. Forget	1847	Describe el compromiso articular	
George Gaskoin – Erasmus Wilson	1854	Morfea	
Thomas Addison	1854	Describe con claridad la esclerodermia lineal	
Heinrich Auspitz	1863-1887	Describe el compromiso renal	
Maurice Raynaud	1864	Asociación de vasculopatía con fase edematosa y la asociación del fenómeno de Raynaud con la acroesclerosis	
Paul Horteloup	1865	Define el continuar usando el término esclerodermia	
Moritz Kaposi	1867	Primera biopsia de piel en paciente con esclerodermia	
Charles Hilton Fagge	1868	Diferentes subtipos fenotípicos	
A.B Arnold	1869	Descripción de primeros casos en Norteamérica	1820-1876, Stuttgart, Alemania
John Harley	1877	Segunda clasificación en subtipos (más completa)	
Weber	1878	Asociación de esclerodermia con calcinosis	
Crocker	1880	Examen microscópico de lesiones de morfea	

Continuación

Investigador	Año	Descripción
T. Symson	1884	Esclerodermia lineal
Sir William Osler	1891-1897	Descripción clara del compromiso sistémico de la enfermedad
Hutchinson	1893	Asociación con telangiectasias, Raynaud y esclerodermia generalizada
Lewin y Heller	1895	«Die sclerodermia, 500 casos»
Thibierge-Weissenbach	1910-1920	Calcinosis, Raynaud y telangiectasias
Bushcke	1920	Primera asociación de infección y autoinmunidad
Matsui	1924	Fibrosis pulmonar en autopsia
Durham	1928	Calcinosis, Raynaud y compromiso pulmonar
Goetz	1945	Definición de esclerosis sistémica
Wartemberg	1945	Considera la esclerodermia en Coup de Sabre
Vallee	1946	Compromiso sistémico confirmado
Leiwand	1951	Compromiso sistémico confirmado
Crown	1961	Esclerosis sistémica sin esclerodermia
Rodnan	1965	Esclerosis sistémica sin esclerodermia
Mauduit, Cambatard, Faure, Thirolet	1984	Pseudo esclerodermia y hemiatrofia facial

1.2 Generalidades de piel.

- ✓ Piel

El sistema tegumentario, el órgano más grande y pesado del organismo (supone aproximadamente el 15% del peso corporal total y posee un área de superficie media de unos 2 m^2), está formado por la piel, el pelo, las glándulas sebáceas, las uñas y las glándulas sudoríparas (Fig. 1). [6]

La piel consta de dos capas:

1. Epidermis: compuesta por epitelio escamoso estratificado queratinizado. Que recubre a una capa de tejido conectivo.(Derivado del ectodermo superior-neuroectodermo de la cresta neural)
2. Dermis: compuesto por tejido conectivo denso.(Derivado del mesodermo)

La membrana basal es la que separa la epidermis de la dermis, por debajo de la dermis aparece una fascia superficial; la hipodermis, que puede contener un volumen importante de tejido adiposo en personas con sobrepeso.[6, 7]

La piel desempeña un gran número de funciones esenciales relacionadas con su localización sobre su superficie externa del organismo, entre las que destacan:

1. Formación de una cubierta flexible para el organismo.
2. La función de barrera: que protege contra agentes físicos, químicos y biológicos del ambiente externo.
3. La función homeostática: que contribuye a mantener constante el ambiente interno, al regular la temperatura corporal y la deshidratación.
4. Absorción de radiación ultravioleta (UV) necesaria para la síntesis de vitamina D.
5. La función sensorial: que brinda información sobre el ambiente externo, por lo que es informativa y protectora al mismo tiempo, recepción de información del medio ambiente circundante (contacto, dolor, temperatura).
6. La función secretora: por convertir en vitamina D a las moléculas precursoras.
7. La función excretora: a través de las glándulas sudoríparas.
8. Síntesis de melanina (protección de las capas más profundas frente a exposición excesiva de radiación UV. [6,7]

La presencia de rebordes y surcos en forma de asas, remolinos y arcos (dermatoglifos “huellas dactilares”) permiten captar datos sensoriales que conducen a la identificación de los objetos manipulados.

La epidermis, es la capa más externa de la piel, carece de irrigación y recibe sus nutrientes por difusión desde los capilares dérmicos. La epidermis se compone de un epitelio escamoso estratificado queratinizado con un espesor medio inferior a 0.1 mm. Se distinguen dos tipos de piel (Tabla 3):

Tabla 3. Tipos de Piel. [6]

Tipo de piel	Ejemplos	Espesor (µm)	Estratos	Apéndices
Piel gruesa	Palmas de manos, plantas de pies	400 - 600	Los cinco estratos	Ausencia de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas
Piel delgada	Resto del organismo	75 - 150	Carente de estratos lúcido y granuloso definidos	Folículos pilosos, músculos erectores de pelo y glándulas sebáceas y sudoríparas

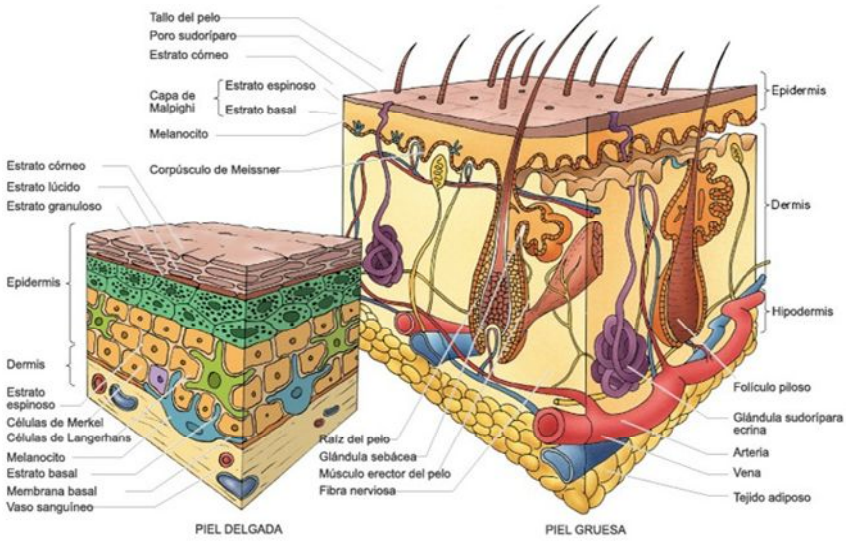

Fig. 1 Esquema de Tipos de Piel con apéndices.[6]

EPIDERMIS

La epidermis está formada por cuatro tipos celulares diferentes:

1. los queratinocitos, son el tipo celular de la epidermis, asume dos actividades esenciales para su función: producción de queratina y la creación de una barrera contra el agua.
2. las células de Langerhans (células presentadoras de antígeno de la médula ósea, se distribuyen en el estrato espinoso, poseen receptores de Fc, Iα y C3, pueden fagocitar antígenos, forman complejos epítopo-MHC) iniciación de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad cutánea de contacto y en otras respuestas inmunes mediadas por células.
3. los melanocitos, son células productoras de pigmento, se encuentran diseminadas entre las células basales del estrato basal.
4. las células de Merkel: se encuentran en el estrato basal, actúan como neurorreceptores de contacto suave. La combinación de la neurona y la célula epidérmica, denominada corpúsculo de Merkel, es un mecanorreceptor muy sensible. (Fig. 2)

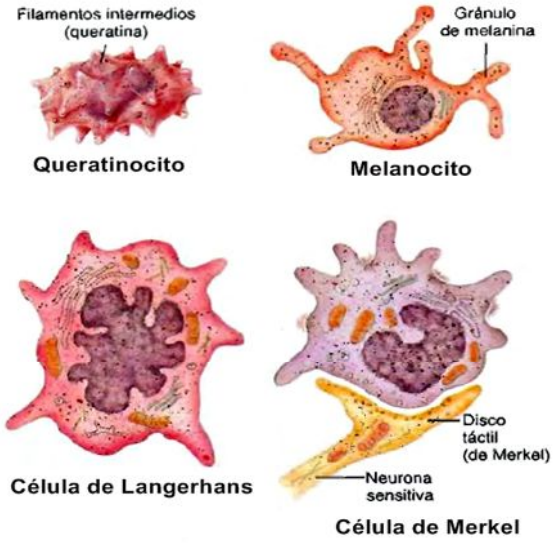

Fig.2 Células de la epidermis.[9]

Se cree que el factor de crecimiento epidérmico y la interleucina-1α inducen la actividad mitótica de los queratinocitos, mientras que el Factor Transformador de Crecimiento las inhibiría.

Los queratinocitos sufren un proceso de citomorfosis, que permiten distinguir cinco capas en la epidermis conforme migran hacia la superficie libre. Si se comienza por la capa más profunda, éstas son:

1. **Estrato basal**, también denominado estrato germinativo, se compone de una monocapa de células cúbicas a cilíndricas que descansan sobre la lámina basal. Contiene las células madre o stem cells que, por mitosis, dan origen a las células nuevas, los queratinocitos. Estas células sufren divisiones celulares y las células recién formadas empujan a las anteriores situadas por encima de ellas hacia la superficie libre.
2. **Estrato espinoso,** es una capa gruesa formada por varias capas celulares de morfología poliédrica en la proximidad del estrato basal, presentan abundantes prolongaciones citoplasmáticas o “espinas”, que le confieren el nombre de la capa. Las espinas de las células adyacentes se interdigitan y forman desmosomas para adherirse entre sí a los estratos basal y granuloso.
3. **Estrato granuloso,** es la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis, contienen gránulos de recubrimiento de la membrana y gránulos de queratohialina (contienen proteínas ricas en histidina y cistina) que no se unen a la membrana y en los que se insertan los haces de tonofilamentos.

   Los gránulos de recubrimiento vacían su carga en el espacio extracelular localizado sobre el estrato espinoso, de modo que crea una barrera lipídica que separa los estratos granulosos y lúcido e impiden el movimiento de líquido entre ambas capas (confiere impermeabilidad frente al agua).
4. **Estrato lúcido,** capa transparente de células cuyos orgánulos, incluido su núcleo, han sido eliminados por acción de los lisosomas y

a medida de esto la célula se llena gradualmente con la proteína intracelular queratina; esta capa solo se encuentra en la piel gruesa.

5. **Estrato córneo,** la capa más superficial, suele ser la más gruesa de la epidermis; el espesor de esta capa es la principal deferencia entre la epidermis de la piel fina y de la piel gruesa. Esta capa se hace más gruesa en los sitios de mayor fricción, como la formación de callos en las palmas de las manos y en los extremos de los dedos. Las membranas plasmáticas de estas células muertas, llamadas escamas, aparecen engrosadas y se rellenan de filamentos de queratina. (Fig. 3)

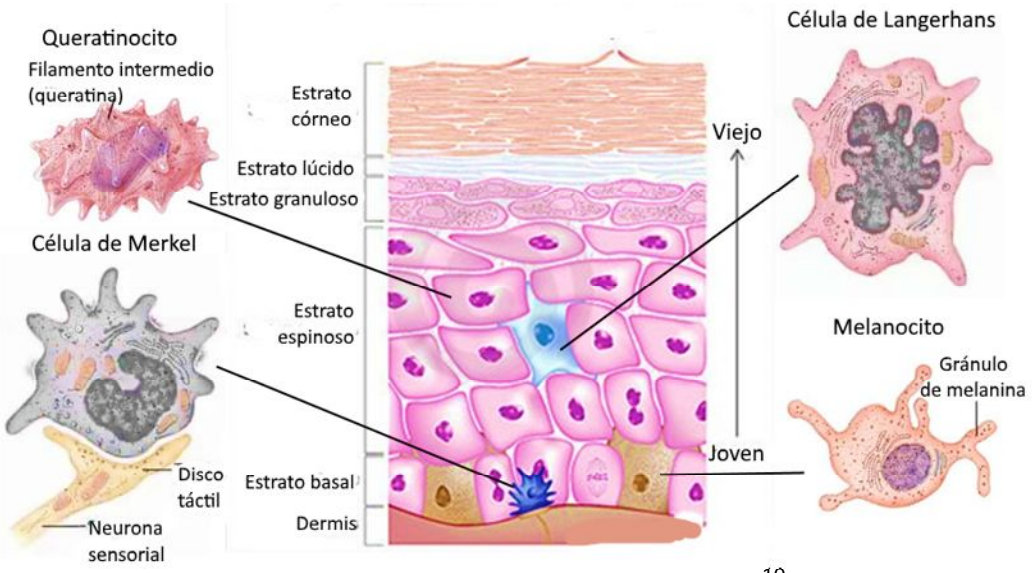

Fig. 3 Estratos de la epidermis.[10]

DERMIS

La capa del tejido conjuntivo situada por debajo de la epidermis, consta de dos regiones:

1. La capa papilar superficial, está en contacto con la membrana basal y forma unas evaginaciones denominadas rebordes dérmicos (papilas dérmicas) que se interdigitan con los rebordes epidérmicos.

Las fibras de este tejido conjuntivo laxo (fibras de colágeno tipo III y fibras elásticas delgadas) aparecen entretejidas, asimismo, las fibras de anclaje, formadas por fibras de colágeno tipo VII, se unen a las fibras reticulares para reforzar la unión de la membrana basal a la capa basal, de tal modo que la epidermis se fija a la dermis.

Alberga terminaciones nerviosas encapsuladas, como el corpúsculo de Meissner de función mecanorreceptora y bulbos terminales de Krause, de función posiblemente termorreceptora. Las terminaciones nerviosas desnudas atraviesan la capa papilar en su recorrido hacia la epidermis, en la que actúan como receptores del dolor. (Fig. 4)

2. La capa reticular más profunda, el tejido conjuntivo es más denso que el que forma la capa papilar, y sus fibras corresponden mayormente a haces gruesos de colágeno de tipo I entremezcladas con fibras elásticas gruesas incluidas en una matriz de sustancia fundamental.

Las regiones profundas de las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, junto a los músculos erectores asociados, se hallan en la dermis, la cual contiene también un plexo profundo de vasos sanguíneos y linfáticos que se ramifican en vasos de menor calibre encargados de irrigar la capa capilar.

Los elementos neurales encapsulados, como los corpúsculos de Pacini y los corpúsculos de Ruffini, reaccionan ante las fuerzas intensas de presión y de tensión.[6] (Tabla 4)

Ambas capas se componen de tejido conectivo fibroelástico irregular denso, la capa papilar es más laxa y alberga fibras de colágeno tipo I, mientras que la reticular es notablemente más densa y contiene haces gruesos de fibras.

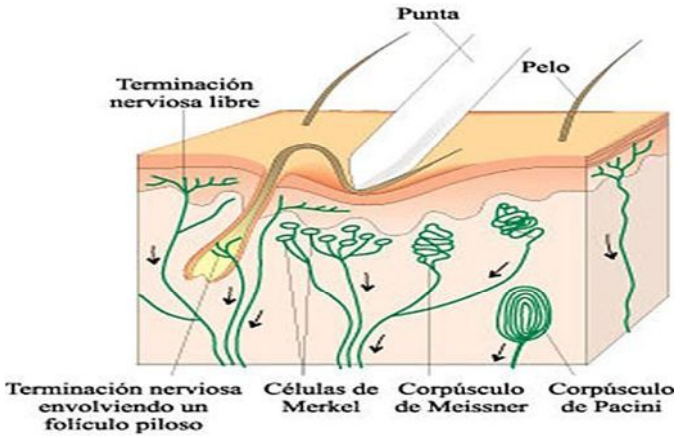

Fig. 4 Receptores de la dermis.[11]

Tabla 4. Función de los receptores de la dermis .[11]

Tipo de receptor	Nombre del receptor	Estímulo
Mecanorreceptor	Corpúsculos de Pacini Células o discos de Merkel Corpúsculos de Meissner	Mecánico (presión)
Termorreceptor	Corpúsculos de Ruffini Corpúsculos de Krause	Térmico
Nocioceptor/Quimiorreceptor	Terminaciones nerviosas libres	Térmico

Por debajo de la dermis aparece la hipodermis, una fascia superficial que no pertenece a la piel y suele incluir una capa variable de tejido adiposo, el panículo adiposo.

ANEXOS CUTÁNEOS.

Los anexos cutáneos derivan del crecimiento hacia el interior del epitelio epidérmico que aparecen durante su desarrollo. Incluyen:

*Los folículos pilosos y su producto, el pelo.
*Las glándulas sebácea y su producto, el sebo.
*Las glándulas sudoríparas ecrinas y su producto, el sudor.

*Las glándulas sudoríparas apocrinas y su producto, la secreción de serosa.

Los pelos y las glándulas sudoríparas tienen funciones específicas en la regulación de la temperatura corporal. Las glándulas sebáceas secretan una sustancia oleosa con funciones protectoras. Las glándulas apocrinas producen una secreción serosa que actúa en la atracción sexual de los animales y, posiblemente, también en humanos.

El epitelio de los anexos cutáneos puede servir como fuente de nuevas células epiteliales para la reparación de heridas cutáneas.[7]

1.3 Síntesis de colágeno.

La síntesis del colágeno se produce inicialmente en un grupo restringido de células del tejido conjuntivo, como los fibroblastos[12], donde la formación de las fibras implica procesos que ocurren dentro y fuera del fibroblasto.

La producción de colágeno fibrilar implica distintos procesos dentro del fibroblasto que forman el precolágeno, el precursor de la molécula de colágeno.

La síntesis del colágeno incluye numerosos procesos tanto intracelulares, como procesos extracelulares.

Las cadenas polipeptídicas son producidas por los polirribosomas del Retículo Endoplásmatico Rugoso (RER). La traducción está dirigida por la información provista por moléculas de ARNm.[7]

Los extremos amino y carboxilo ayudan a la alineación de las cadenas peptídicas denominadas péptidos de registro, estos ayudan a tener una disposición apropiada para la formación de la triple hélice.[12]

En las cisternas del RER y del aparato de Golgi se producen varias modificaciones postraduccionales en la cadena polipeptídica, que incluyen:

1. Separación del péptido señal.
2. Hidroxilación de residuos de prolina y lisina[7] por parte de las enzimas hidroxilasa peptidil-prolina e hidroxilasa peptidil-lisina,[6] antes de que los péptidos adopten la conformación helicoidal.
3. Se requiere vitamina C o ácido ascórbico para la acción de la polilhidroxilasa y la lisilhidroxilasa. Sin la hidroxilación postraduccional de los residuos de prolina y lisina no se pueden formar enlaces de hidrógeno esenciales para lograr la estructura final de la molécula de colágeno.
4. Glucosilación de los residuos de lisina.
5. Formación de una triple hélice por tres cadenas polipeptídicas, excepto en las porciones terminales que no sufren enrollamiento.
6. Formación de enlaces de hidrógeno intracatenarios e intercatenarios que influyen sobre la forma de la molécula y estabilizan las interacciones de los polipéptidos.
7. La molécula resultante se denomina procolágeno.[7]

Las moléculas de procolágeno no se adhieren unas a otras, sino que salen del RER hacia el aparato de Golgi, donde se asocian a oligosacáridos, el procolágeno modificado se empaqueta en vesículas recubiertas de proteína coatómero I (COP) I, que abandonan el aparato de Golgi trans y se exportan al espacio extracelular por medio de exocitosis de vesículas o gránulos de secreción.[6, 7]

En el traslado de las vesículas intervienen los microtúbulos; puesto que si éstos son destruidos los gránulos de secreción se acumulan en el aparato de Golgi. [7]

Los propéptidos se separan del procolágeno por acción de las enzimas de membrana procolágeno peptidasa que separa las terminales no enrolladas de la molécula, a medida que dichas moléculas se liberan al espacio extracelular, se forman moléculas de tropocolágeno.[6] (Fig. 5)

Las moléculas agregadas de colágeno se reúnen entonces para formar las fibrillas finales de colágeno[7], pueden polimerizarse a fibrillas con bandas transversales.

La polimerización es influida por proteoglicanos (decorina, fibromodulina) y glucoproteínas estructurales desempeñan un papel importante en la agregación del tropocolágeno, determinando el grosor, el patrón de agregación de las fibrillas y que actúan sobre la orientación y ordenamiento de las fibras de colágeno. [8, 12]

La célula controla la distribución ordenada de las fibrillas recién formadas al dirigir las vesículas de secreción hacia un sitio determinado de la superficie para su eliminación.

Al mismo tiempo, la célula crea una “ensenada” o indentación de superficie para permitir la concentración de las moléculas secretadas en el lugar donde ocurrirá el ensamblaje; el colágeno se autoensambla dentro de la ensenada a medida que la molécula se alinea en hileras y se forman los enlaces cruzados.[7]

La degradación del colágeno está a cargo de enzimas proteolíticas específicas denominadas “metaloproteinasas de la matriz (MMP)”, que incluyen colagenasas y gelatinasas secretadas por diversas células como los fibroblastos, granulocitos neutrófilos y macrófagos.[8]

La síntesis del colágeno incluye una secuencia específica de modificaciones bioquímicas postraslacionales (que tienen lugar en la síntesis) de la cadena polipeptídica original.

Todas estas modificaciones son claves para la estructura y función del colágeno, el elevado número de pasos implicados en la biosíntesis aumenta la posibilidad de que haya defectos durante el proceso, bien por la falta de alguna enzima o bien por la existencia de procesos patológicos; como lo son en las enfermedades que se deben a la acumulación excesiva de colágeno en los tejidos como lo es en la Esclerosis Sistémica.[12]

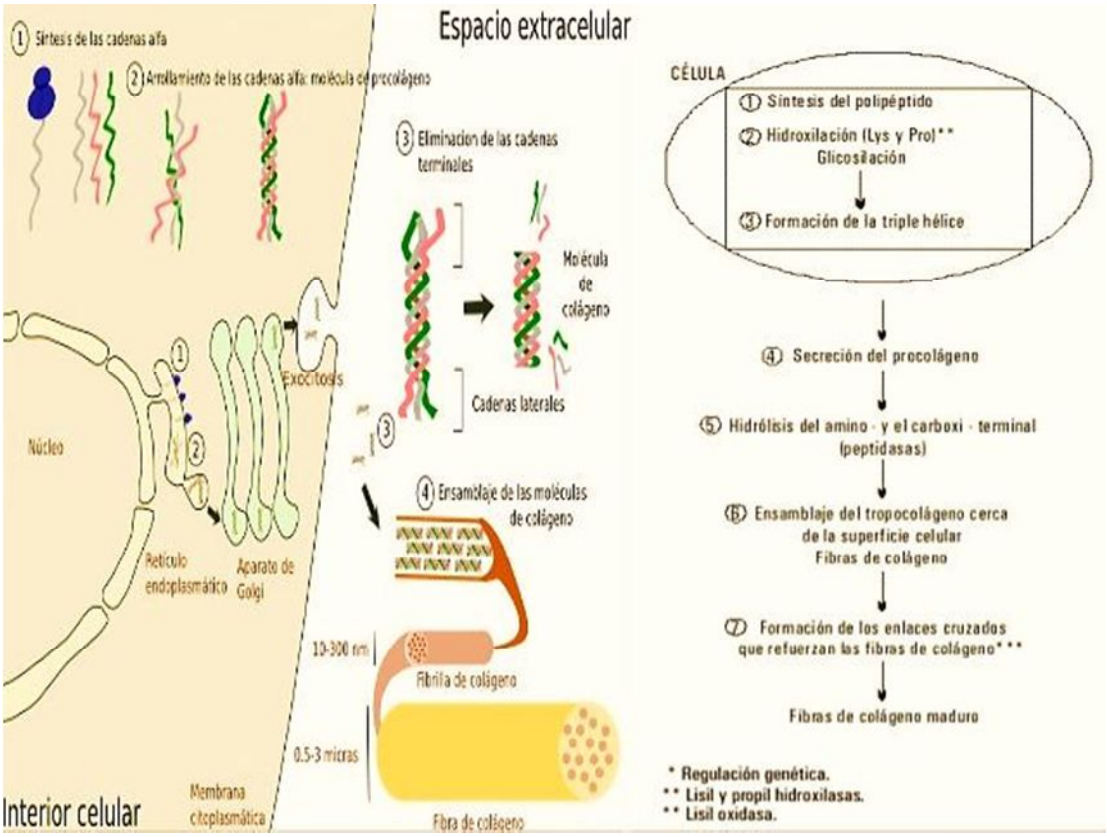

Fig. 5 Síntesis de colágeno.[13]

La esclerodermia se debe a una acumulación de colágeno, lo cual ocasiona obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las sebáceas, lo cual propicia pérdida de pelo, diminución de la sudación y sequedad de la piel.[14]

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA

2.1 Definición.

De acuerdo a la Asociación Española de Esclerodermia[15], a la Asociación Americana de Reumatología[16] y a la Sociedad Argentina de Dermatología[17] tenemos por definición que:

La Esclerodermia es una enfermedad de etiología desconocida del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, autoinmune, siendo alterado la síntesis de colágeno y es incluida dentro de las enfermedades reumáticas; limitándose casi de manera exclusiva a los tejidos derivados del mesodermo.[16, 17, 18, 19]

Esta enfermedad es caracterizada por la activación inmune, daño celular, vasculopatía y la fibrosis de la piel y órganos internos principales, muy notablemente en pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones.[14]

2.2 Clasificación.

La Asociación Americana de Reumatología (ARA), trata de formular un criterio aceptable para la clasificación de esta enfermedad (Tabla 5).El esquema más ampliamente aceptado utiliza los siguientes términos:

Tabla 5. Clasificación de la Esclerodermia .[20]

A. Esclerosis Sistémica Progresiva (PSS) para incluir la esclerodermia con afectación visceral y a su vez distinguen diferentes grupos	1. ENFERMEDAD CLÁSICA O ESCLERODERMIA DIFUSA PSS: Con afectación sistémica de la piel y visceral. 2. SÍNDROME DE CREST, ACROESCLEROSIS o SÍNDROME DE THIBIERGE-WEISSENBACH: Se trata de una enfermedad de PSS en la que se asocian y combinan la presencia de C (Calcinosis), R

Continuación

	(Raynaud), E (Disfunción esofágica), S (Esclerodactilia), T (Telangiectasia) y un patrón característico de afectación visceral. 3. SÍNDROMES AÑADIDOS: Incluyendo lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis con afectación visceral. 4. PPS SIN ESCLERODERMIA: Pacientes con enfermedad visceral que no presenta los cambios cutáneos característicos.
B. Esclerodermia Localizada cuando el proceso consiste en la enfermedad localizada en la piel sin afectación visceral	1. MORFEA con tres tipos: DIFUSA, en GOTAS y en PLACAS. No existen alteraciones serológicas o enfermedad interna. 2. ESCLERODERMIA LINEAL: interesa solo las extremidades sólo o con afectación de área fronto-parietal ("en coup de sabre"). 3. ESCLERODERMIA GENERALIZADA. 4. FASCEITIS EOSINOFÍLICA. 5. ATROFODERMIA DE PIERINI PASSINI. 6. ESCLERODERMIA SUBCUTÁNEA.
C. Síndromes esclerodermiformes	1. ESCLERODERMIA PROFESIONAL. 2. SÍNDROME DEL ACEITE TÓXICO. 3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED. 4. ESCLERODERMIA INDUCIDA POR DROGAS O MEDIO AMBIENTE.

Barnett y Coventry estudiaron 118 casos bajo del punto de vista sistémico, lo que les permitió perfilar más aún la clasificación anterior, agrupando a los enfermos en tres categorías, en función de la importancia y de la topografía de los signos cutáneos precoces[20]. (Tabla 6)

Los 3 grupos tienen una evolución distinta.

Tabla 6. Clasificación de acuerdo a topografía y pronóstico.[20]

Tipos	*Afectación cutánea inicial*	*Afectación visceral*	*Pronóstico*
I	Dedos	Moderada no invalidante	Sin riesgo vital
II	Dedos, miembros, cara con predominio digital	Lentamente progresiva	Posible riesgo vital pero no obligatorio
III	Difusa	Rápida y severa	Mal pronóstico vital

Scharffetter y cols. En 1990 han propuesto la siguiente clasificación que coincide en líneas generales con la propuesta de Altmeyer y cols.[21, 22]

A. Esclerodermia localizada:

Tipo I Morfea o en placas

Tipo II Lineal

Tipo III Generalizada

B. Esclerodermia sistémica:

Tipo I Esclerodactilia

Tipo II Acroesclerosis

Tipo III Esclerodermia difusa

Clasificación de la morfea o esclerodermia localizada[23, 24] (Tabla 7)

Tabla 7. Clasificación de la Esclerodermia Localizada. [23, 24]

Morfea en placa
Morfea en placa
Morfea guttata
Atrofodermia de Passini y Pierini
Morfea queloidea (morfea nodular)
(Liquen escleroso y atrófico)
Morfea generalizada
Morfea ampollosa
Morfea lineal
Morfea lineal (esclerodermia lineal)
En coup de sabre
Hemiatrofia facial progresiva
Morfea profunda
Morfea profunda
Morfea subcutánea
Fascitis eosinofílica
Morfea panesclerótica de la infancia

2.3 Epidemiología.

Tiene una baja prevalencia, por ello forma parte de las llamadas enfermedades poco frecuentes.[15]

Su incidencia anual varía entre 0.4 y 2.7 por 100 000 personas. La prevalencia de esta enfermedad parece ser semejante tanto en niños como en adultos.[18]

Es más frecuente en el género femenino (3-5:1) se presenta en la cuarta y quinta década de la vida. Su incidencia y prevalencia varía según la raza y la distribución geográfica, parece ser más prevalente en personas de origen caucásico y de raza blanca, la forma difusa es más común en la población negra. [18, 24, 25, 26]

En cuanto a la distribución geográfica, parece ser una enfermedad más frecuente en el continente americano que en el europeo.

En E.U se ha descrito una incidencia de 19 casos/1 000 000 de habitantes y una prevalencia global de 240 casos/ 1 000 000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-5 casos/ 1 000 000 de habitantes y su prevalencia de 30-126 casos/1 000 000 habitantes.[26]

La edad, el género, historia familiar y otras características étnicas son factores importantes que determinan la susceptibilidad a la enfermedad.[14]

La enfermedad es rara en niños y cuando se presenta en ellos se inicia usualmente durante la edad escolar, la incidencia anual de esclerodermia es de aproximadamente 12 casos por un millón de personas. La morbilidad y mortalidad depende de la extensión de la enfermedad.

En su forma más grave referida como esclerodermia difusa, provoca una mortalidad cercana al 100% en niños y adultos. En el caso de la esclerodermia morfea, esclerodermia localizada y esclerodermia lineal la mortalidad es nula y las tres constituyen aproximadamente el 90% de los casos de esclerodermia pediátrica.[27]

3. ETIOLOGÍA

Su etiología es desconocida, en un análisis completo de la patogenia de la esclerodermia hay que tomar en cuenta las tres manifestaciones fundamentales de la enfermedad:

1. Vasculopatía
2. El trastorno en la síntesis de colágeno
3. Anomalías inmunológicas [14, 28]

Pero cada vez se disponen más conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que conducen a las diferentes alteraciones características de la enfermedad.[29]

3.1 Genes.

Tan, en 1998 reportó un enfoque de genes candidatos para el estudio de la esclerodermia y encontró asociación con el gen FBN1 (marcador intragénico para la fibrina-1) en el cromosoma 15q21.1.

Los alelos microsatélites en el humano 15q y 2q, locus homólogos a la del roedor murino con piel apretada-1 (tsk1) y tsk2 son asociados con la enfermedad.

Galindo et al. en 2001 encontraron en la esclerodermia que los fibroblastos muestran una mayor expresión constitutiva de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MPC1) y RNAm de la proteína, mostrando una respuesta al estrés oxidativo.

En secciones de piel afectada, se detectó expresión de MPC en fibroblastos, queratinocitos, células mononucleares e infiltrados perivasculares en las áreas afectadas por esclerodermia.

Rittner et al. en 1988 encontró una mayor tasa de rotura cromosómica (ICBR), mostrando una estrecha vinculación con el HLA, observando un desequilibrio predominante de ligamento con el haplotipo HLA A1, Cw7, C4AQ0B1, DR3.[29]

Se ha descrito una relación de la enfermedad con los antígenos de histocompatibilidad HLA A1, B8, DR3, DR5 y Drw52; habiéndose relacionado con el HLA DR5 con formas de Esclerodermia Difusa que progresan lentamente, y el Drw52 con una progresión rápida de la enfermedad y fibrosis pulmonar temprana.

La interacción entre fibroblastos, células linfo-monocitarias y células endoteliales, a través de diferentes interleucinas y factores de crecimiento, darían lugar a los fenómenos de vasoconstricción, inflamación y fibrosis, característicos de la enfermedad.

Entre los mediadores extracelulares que se han implicado en la patogenia de la enfermedad destacan:

1. La ET-1 (Endotelina-1)
2. El TGF-β1 (Factor transformador de crecimiento β1)
3. El PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
4. El CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo)
5. El VEGF (Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular)

El TGF β (posee un potente efecto profibrótico), existen tres isoformas conocidas de este factor (TGF β1, TGF β2 y TGF β3); pero es la primera de ellas, el TGF β1, la que juega un papel más importante en la patogenia de la enfermedad.

Este factor ejerce su acción a través de la unión a dos receptores específicos el tipo I (TβRI) y el tipo II (TβRII).[30, 31, 32, 33, 34]

La Endotelina-1 (ET-1) es otro de los principales mediadores extracelulares en la patogenia de la Esclerodermia, se trata de un polipéptido de 21 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el endotelio y que ejerce su acción a través de la unión a receptores específicos (ETA y ETB).

Estos receptores se expresan a diversas líneas celulares, pero especialmente en fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales.

La ET-1 puede detectarse en muchos tejidos (riñón, hígado, pulmones y piel) en las fases iniciales de la enfermedad, y su papel es clave en el desarrollo de los procesos de vasoconstricción, hipertrofia vascular, proliferación celular, inflamación y fibrosis, propios de la enfermedad.[35]

También se encuentra en desequilibrio entre la producción y destrucción de colágeno, a pesar de las diferencias clínicas entre la esclerosis localizada y la sistémica, las características histopatológicas de las lesiones de la piel son indistinguibles; caracterizadas por presencia de infiltrados de linfocitos T CD_4 se adhieren a los fibroblastos y T CD_8 inhibidoras circulantes reducidas, lo que demuestra la activación de la célula T, exceso en la producción de colágeno tipo I y III y depósitos de matriz extracelular.

La literatura científica sugiere que las citosinas de perfil Th_1, Th_2, Th_3 y Th_{17} contribuyen a la patogénesis; las citosinas Th_1 (proinflamatoria) Th_{17} están elevadas durante las primeras etapas de la esclerodermia, mientras que las citosinas Th_2 se correlacionan con el grado de fibrosis y las complicaciones de la enfermedad.[35, 36]

Las respuestas celulares que se encuentran involucradas en la patogenia de la esclerodermia tales como (Fig. 6):

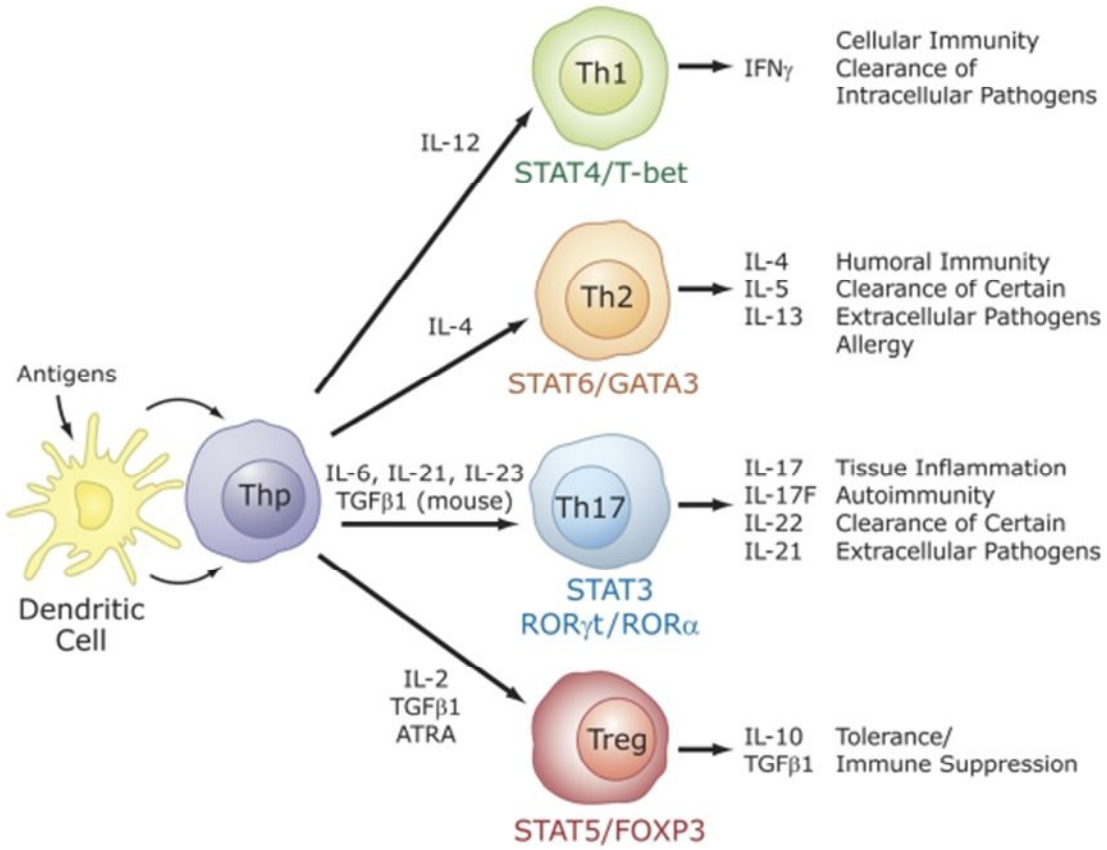

Fig. 6 Respuestas celulares en la patogenia de la esclerodermia.[37]

Además del aumento de la producción de colágeno debido a la presencia de anticuerpos dirigidos contra la colagenasa MMP-1, finalmente, el daño de los vasos sanguíneos pequeños, la activación de los linfocitos T y la alteración de la producción de tejido conjuntivo.[18]

3.2 Factores asociados.

Sin embargo, existen factores ambientales asociados, muchas veces en relación con exposición a diversos productos químicos y asociados a formas atípicas.

1. Polvo de sílice
2. Silicona

3. Solventes orgánicos: tricloroetileno, tricloroetano, benceno, xileno, cloruro de metileno, tolueno, percloroetileno, metafenilendiamina
4. Hidrocarburos aromáticos

Síndromes esclerodermiformes

5. Aceite de colza adulterado
6. Bleomicina
7. Cloruro de polivinilo
8. L-Triptófano contaminado
9. Pentazocina
10. Vapor de resina epóxicas
11. Taxanes (paclitaxel, docetaxel)[30]
12. Cocaína
13. Supresores del apetito (vinculados a la hipertensión pulmonar)[14]

Ocupacionales:

14. Mineros
15. Odontólogos
16. Personas que utilizaban herramientas que vibran (construcción, martillo, taladro, etc.)[25, 35]

4. CUADRO CLÍNICO

4.1 Esclerodermia General.

Afecta comúnmente a la piel en forma de endurecimiento de la misma, de ahí el nombre de la enfermedad, pero también se ven afectados los órganos internos.

Los síntomas pueden ser muy variables de unos pacientes a otros desde su inicio y según que órganos estén afectados a lo largo de su evolución.

Por un lado hay manifestaciones generales, comunes a la mayoría de los pacientes como son: cansancio o falta de energía, artralgias con o sin inflamación, mialgias con o sin pérdida de fuerza, edema en manos, pérdida de peso.

Estas manifestaciones ya son por si solas causa importante de la disminución de la calidad de vida de los afectados.[15]

✓ Características Clínicas.

Las principales características clínicas de la esclerodermia afectan a diversos sistemas como sigue:

- Piel: esclerosis, atrofia, despigmentación, hoyuelos en el complejo de los dedos (sensibles y dolorosos). (Fig. 7)

Fig. 7 Úlceras digitales isquémicas en pulpejos.[38]

- Sistema vascular: fenómeno de Raynaud (Fig.8) (que afecta a más del 90% de los pacientes) y enfermedad de Raynaud, lesiones del borde ungueal, vasculopatía obliterante, úlcera y gangrena (Fig.9).

Fig. 8 Fenómeno de Raynaud.[39]

Fig. 9 Gangrena debida a vasculopatía obliterante.[39]

- Aparato Digestivo: hipomotilidad esofágica, reflujo esofágico y estenosis (disfagia) (Fig. 10), estasis intestinal y dilatación (timpanismo, eructos, flatulencia) mala absorción y diarrea.

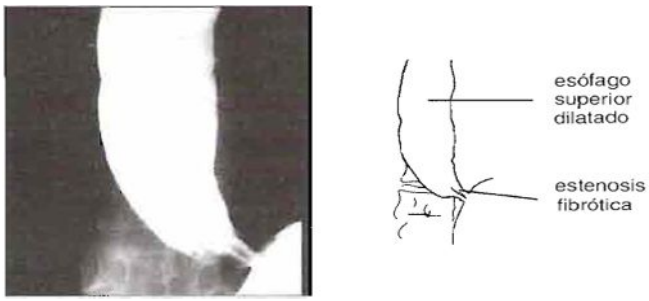

Fig. 10 Atrofia de la musculatura lisa y estriada con esofagitis, resultado de la fibrosis y de la insuficiencia del esfínter inferior.[39]

- Sistema musculoesquelético: artralgia, tendinitis, con roces y contracturas.(Fig.11)

Fig.11 Afectación musculoesquelética.[16]

- Aparato cardiorrespiratorio: fibrosis intersticial basal bilateral, hipertensión pulmonar (fibrosis cardiaca).
- Sistema nervioso: neuropatías compresivas.
- Sistema renal: hipertensión, proteinuria, azotemia.
- Mucosa: síndrome seco.[39]

4.2 Esclerodermia lineal.

La Esclerodermia Lineal es una variedad de la esclerodermia localizada, de origen desconocido que afecta predominantemente a la piel y es raro que progrese a su estado sistémico.[40] (Fig. 12)

Con frecuencia se observa en la infancia o la juventud y se trata probablemente de la variante de morfea más común.[24, 41]

Fig. 12 Boca con pliegues alrededor en forma radiada y dificultad para su apertura, ausencia de mímica facial, mucosas hipopigmentadas.[42]

Es una forma que aparece como una banda linear indurada (Fig.13), generalmente unilateral, pigmentada y atrófica, que con frecuencia asienta en miembros superiores e inferiores, la cara, región frontal de la cabeza y región anterior de tórax.

Fig.13 Banda linear indurada en extremidad superior.[43]

Muchas veces sigue las líneas de Blaschko (Fig.14), por lo que se ha propuesto que un posible mosaicismo genético sea el factor determinante de la distribución lineal del proceso escleroso. [18, 24, 25, 44]

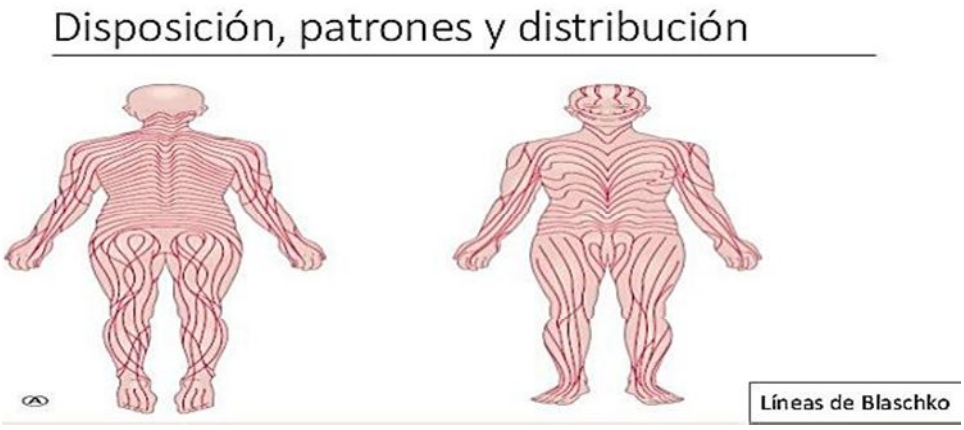

Fig. 14 Líneas de Blaschko.[45]

Son lesiones profundas que interfieren en el crecimiento de la extremidad y ocasionan deformidades por atrofia del músculo y el hueso subyacente, así como contracturas articulares. (Fig. 15)

Fig. 15 Desarrollo insuficiente del lado izquierdo de la cara, incompetencia labial, narina izquierda deprimida.[40]

Dan induración progresiva de la dermis y del tejido subcutáneo, músculo y hueso subyacente[17], estos cambios musculares, óseos y cutáneos pueden limitar el movimiento normal de las articulaciones involucradas. (Fig. 16)

Fig. 16 Banda de piel deprimida que se extiende desde la parte baja de la pantorrilla hasta el extremo distal de los últimos dedos del pie, junto con la desaparición del tejido graso y atrofia de las estructuras más profundas.[24]

Por otra parte el fenómeno de Raynaud (Fig.17), que consiste en episodios de cambios de color en los dedos de las manos y los pies durante la exposición al frío, aparece en el 75% de los casos; a menudo es la primera manifestación de la esclerodermia y puede preceder a una afección cutánea.

Fig. 17 Fenómeno de Raynaud debido al cambio de temperatura.[46]

El curso de la esclerodermia lineal por lo general es prolongado y benigno, y el pronóstico de la enfermedad casi nunca es fatal.[40]

4.3 Golpe de Sable.

La esclerodermia lineal que afecta la región frontal o fronto-parietal, con lesiones similares a bandas escleróticas con atrofia, se denomina como "Esclerodermia en golpe de sable"[47], que representa el 20-30% del total.[48]

Fig. 18 Lesión clásica en golpe de sable.[49]

Las lesiones de la esclerodermia en golpe de sable comienzan como una contracción y firmeza de la piel afectada, un surco deprimido se observa en la región fronto-parietal (Fig. 18) y se extiende hacia la piel cabelluda, produciendo una zona alopécica[25], de piel lisa, brillante, marfileña, endurecida.[24]

En esta localización, a menudo, sólo se observa en la superficie de la piel una leve pigmentación lineal[25] (Fig.19). Se puede extender a nariz, labio superior, mejilla, encía, lengua y los espacios y dirección de los dientes.

La depresión localizada de la piel, mostraron anormalidades en el crecimiento de los huesos faciales[15], lesiones de la sustancia blanca,

calcificaciones cerebrales, borramiento de los surcos[47], la neuralgia y/o parestesias de diversos pares craneales.[24]

Fig. 19 Lesión hipercrómicas en golpe de sable.[42]

El compromiso más temido es el del sistema nervioso central, incluyendo ataques de epilepsia, dolor de cabeza, déficit neurológico focal y de coordinación, lesiones oculares (Fig. 20) y cambios neuropsiquiátricos.[47]

Fig. 20 Lesión en golpe de sable con afectaciones oculares.[50]

Cuando el trastorno escleroso afecta la mitad completa de la cara se denomina hemiatrofia facial progresiva o síndrome de Parry-Romberg (Fig. 21), tiene relación con la esclerodermia en golpe de sable (Fig. 22) puesto

que van acompañados de manifestaciones extracutáneas, siendo las más frecuentes las neurológicas y las oftamológicas.[51]

Fig. 21 Síndrome de Parry –Romberg.[51]

Fig.22 Zona alopécica de la lesión en golpe de sable.[51]

Los cambios de pigmentación están asociados al tiempo de evolución de la enfermedad, es decir, los pacientes que tienen una evolución menor de seis meses, no se encuentra alteración en la piel, sino depresión cutánea; en aquellos pacientes con evolución mayor de cuatro años ya se encontraba una alteración pigmentaria de aspecto parduzco y cuando la lesión cutánea tenía una evolución mayor de cuatro años, las alteraciones pigmentarias eran más acentuadas.[52]

5. MANIFESTACIONES BUCALES

Las manifestaciones bucales de la enfermedad incluyen:

1. Fibrosis y rigidez de la piel, mucosa de la lengua, paladar y laringe

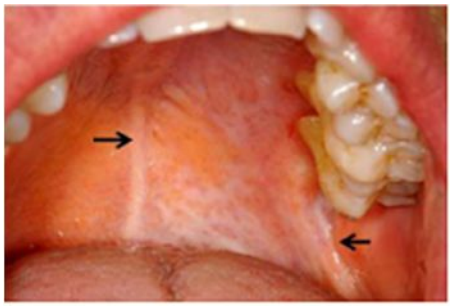

Fig. 23 Fibrosis del paladar.[54] Fig. 24 Fibrosis de la lengua.[55]

2. Restricción de la apertura bucal

Fig. 25 Disminución de la apertura bucal.[56]

3. Pérdida de las líneas de expresión

Fig. 26 Facie afásica.[57]

4. Ensanchamiento correspondiente al espacio del ligamento periodontal

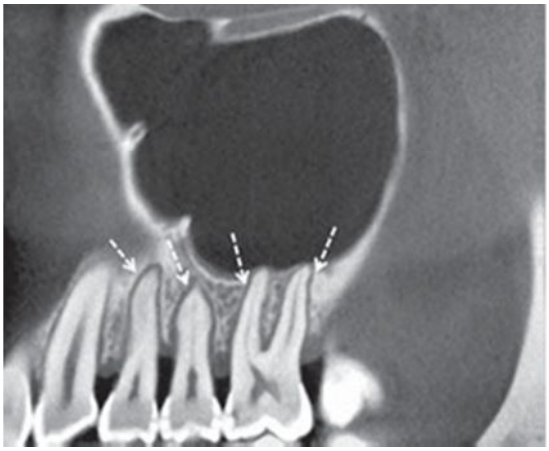

Fig. 27 TAC en maxilar izquierdo que muestra espacios periodontales ensanchados.[58]

5. Hipofunción de las glándulas salivales
6. Formación de caries debida a la dificultad de realizar la higiene oral en sitios susceptibles.

Fig. 28 Disminución de apertura bucal dificulta la higiene oral.[59]

7. Acumulación de placa dentobacteriana
8. Enfermedad periodontal [53]

Fig. 29 Acumulación de placa dentobacteriana y enfermedad periodontal.[60]

9. Microstomía

Fig. 30 Microstomía.[61]

10. Disfagia
11. Xerostomía

Fig. 31 Disminución de apertura bucal y xerostomía.[62]

12. Recesión gingival [40]

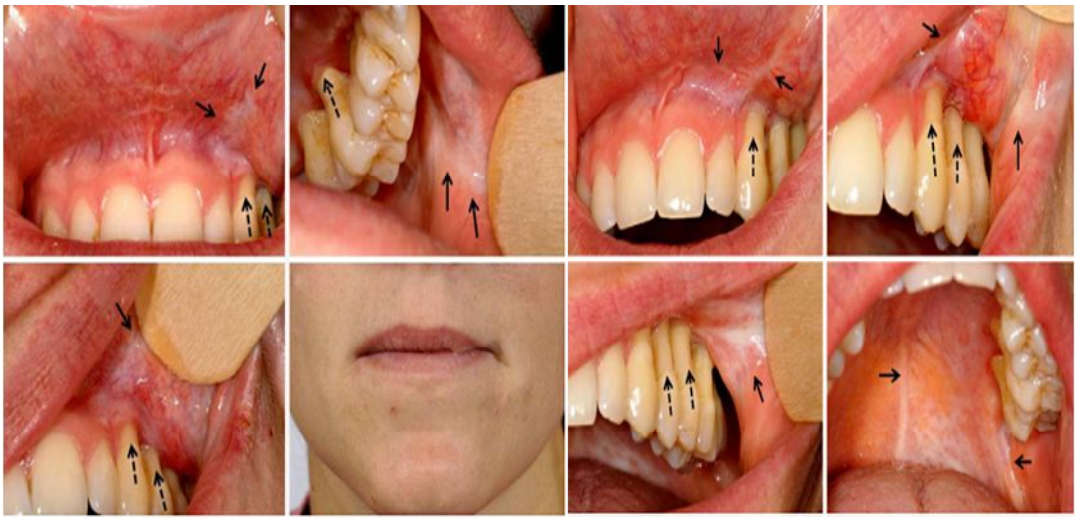

Fig. 32 Fibrosis en mucosa bucal, paladar y recesiones gingivales.[54]

13. Mucosas hipo e hiperpigmentadas [63, 64]

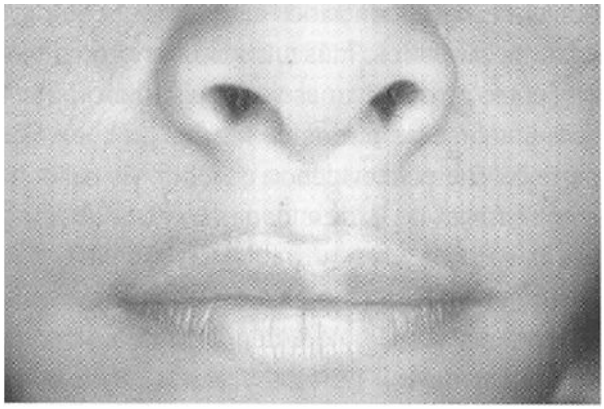

Fig. 33 Mucosa hipopigmentada en labio superior.[63]

14. Síndrome de Sjögren
15. Movilidad dental

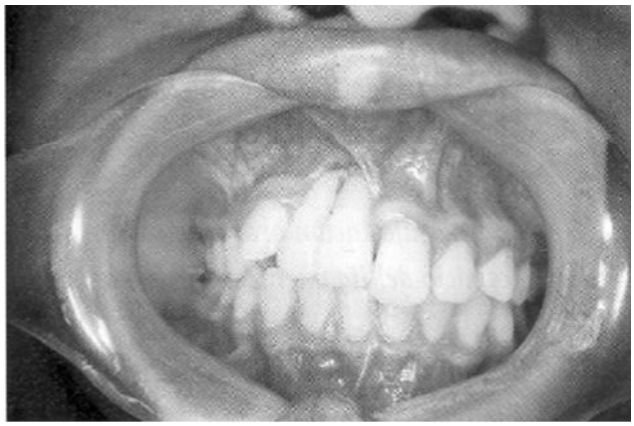

Fig.34 Retracción de la mucosa vestibular, dejando expuestos raíces del diente central y lateral superior derecho y una zona de hipopigmentación en el labio superior derecho.[63]

16. Maloclusiones

Fig.35 Inclinación marcada del plano oclusal.[40]

17. Pseudoanquilosis de la articulación temporomandibular
18. Fracturas patológicas
19. Reabsorción bilateral de la mandíbula (principalmente el ángulo), pero también puede comprometer la rama, el cóndilo, la apófisis coronoides y el cuerpo mandibular “osteolisis”. [63, 64]

Fig.36 Osteolisis bilateral de los ángulos mandibulares.[56]

20. Telangiectasia en la cara o la mucosa bucal “ragadías periorales”[56]

Fig.37 Ragadías periorales y telangiectasia en la mucosa bucal inferior. [65]

Fig.38 Microstomía y ragadías periorales.[16]

21. Asimetría y atrofia facial (Golpe de sable) [51]

Fig. 39 Hemiatrofia facial derecha con placa de esclerosis en comisura labial derecha.[51]

Fig.40 Esclerodermia en Golpe de sable con atrofia en la región orbitaria y parietal izquierda.[51]

22. Neuralgia del trigémino
23. Retardo en la dentición
24. Reabsorción de raíces dentarias
25. Reabsorción mandibular
26. Atrofia de la lengua [51]

Las arrugas gruesas del cuello debido a la adherencia firme de la piel al músculo subcutáneo subyacente interfieren en la extensión del cuello.

La cara asume un aspecto de “cabeza de ratón” o “facies de pajarito” (Fig.41) característico con piel tensa y brillante, pérdida de las arrugas y en ocasiones un rostro inexpresivo debido a la disminución en la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca.

El adelgazamiento de los labios con la acentuación de los dientes incisivos centrales y arrugas finas (surco radial) alrededor de la boca. La abertura de la boca se reduce considerablemente, la microstomía interfiere con la ingestión de los alimentos y en la higiene oral. La nariz asume un aspecto de pinchado, en forma de pico de ave. [14]

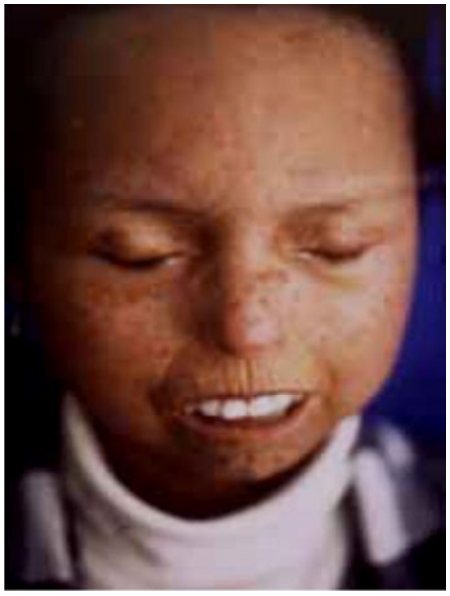

Fig.41 Facies de pajarito, telangiectasias faciales y microstomía.[4]

6. AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece principalmente con base en datos clínicos y por lo general, sus antecedentes médicos[14] se apoyan de hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias[66]. La presencia de malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso o artralgias sugiere esclerosis sistémica.

La induración cutánea, con una distribución simétrica de características asociada a manifestaciones típicas de órganos viscerales, permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza.[14]

Debe de interrogarse al paciente para darse una idea de la severidad de involucro de órganos internos, esto incluye preguntar sobre fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, disnea, palpitaciones, reflujo esofágico, disfagia, distención abdominal pospradial, constipación y diarrea.

También debe preguntarse sobre enfermedades autoinmunes tiroideos ya que se exacerban con la presencia de esclerodermia.[25]

Los síntomas iniciales de la esclerodermia a menudo no son específicos y guardan relación con la inflamación, edema difuso y edema en los dedos.

La induración cutánea variable, la distribución de estas lesiones, la ausencia del fenómeno de Raynaud y la falta de manifestaciones típicas de órganos viscerales o de anticuerpos específicos ayuda a distinguir la esclerodermia local de la esclerodermia difusa.[14]

Se distinguen una Fase inicial o Preesclerodermia en la que hay pocos síntomas y una fase establecida en la que hay más síntomas por la afección de órganos internos. Es importante hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad.

El médico debe estar alerta ante la aparición de tres signos de alarma para que la enfermedad se diagnostique de forma muy precoz: fenómeno de Raynaud, edema en dedos de manos y ANAS positivos.

Debe de realizarse una biometría hemática completa, examen general de orina, química sanguínea y pruebas de función hepática, pedir niveles de “creatinina fosfoquinasa (CPK)”, hormona estimulante del tiroides.

Aunque en general es normal, podemos encontrar anemias de procesos crónicos, déficit de B12 y/o folatos, sangrado digestivo, hemólisis vascular, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteína C reactiva (PCR) sugiere, generalmente, la existencia de complicaciones relacionadas o no con la enfermedad. [66]

Al igual que en otras enfermedades de tejido conectivo, los anticuerpos circulantes han sido detectados en los pacientes con esclerodermia. La identificación y caracterización de los anticuerpos circulantes se ha vuelto extremadamente útil para establecer el diagnóstico, clasificación y pronóstico de la enfermedad. [25]

Los anticuerpos antinucleares se encuentran en más del 95% de los sueros de los pacientes con esclerodermia. La metodología para la detección de anticuerpos abarca las siguientes técnicas:

1. Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): se utiliza para la detección de anticuerpos antinucleares, es el método más sensible y fácil de disponible para evaluar un gran número de sueros. Algunos ANA producen patrones característicos de fluorescencia en el nucleoplasma, nucléolo y citoplasma en cultivo de células en monocapa, tales como células Hep-2 del epitelio laríngeo humano.
2. Inmunodifusión (ID): es altamente específico, pero es poco sensible, por esa razón, anticuerpos contra proteínas centroméricas y algunos

autoantígenos tales como Th/T0, fibrilarina y RNA polimerasa no son detectados por ID.

3. Anticuerpos ANTI Scl-70: el antígeno reconocido por los anticuerpos anti Scl-70 es la DNA topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegado de DNA enrollado. Su asociación clínica es específico para Esclerosis Sistémica Cutánea Progresiva (93%) y asociado a un mal pronóstico.

Los pacientes con estos Ac. presentan tempranas y muy importantes manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial, acroosteolisis y complicaciones intestinales. Puede presentarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, antes del desarrollo de la esclerosis sistémica.

4. Anticuerpos Anti-Fibrilarina (anti-U3-nRNP): la fibrilarina es una proteína básica y es una de las seis subunidades proteicas componentes de U3-nRNP, está involucrada probablemente en la maduración de pre-rRNA, formación de las subunidades ribosómicas y ensamble de los ribosomas.

Es un importante miembro de los snRNP y un componente de los cuerpos de colina, estructuras de intercromatina probablemente involucradas en el procesamiento y transporte de pre-mRNA y pre-rRNA. Loa Ac, antifibrilarina son específicos de pacientes con esclerodermia, principalmente visto en los individuos de raza negra sin síntomas articulares, pero con complicaciones en músculo esquelético e intestino delgado.

5. Anticuerpos Anti RNA Polimerasa I, II, III: las tres clases de RNA p (I, II y III) catalizan la transcripción de diferentes sets de genes de RNA de la célula.

RNA P I sintetiza precursores de RNA ribosomal en el nucléolo.

RNA P II sintetiza los precursores de RNA mensajero y la mayoría de RNAs nuclear en el nucleoplasma.

RNA P III sintetiza RNAs incluyéndose RNAs ribosomal y transfiere RNA en el nucleoplasma.

Los Ac, contra la RNA polimerasa I (así como también contra las polimerasas II y III) están asociados con complicaciones cutáneas difusas en esclerosis sistémica y con una enfermedad más severa. Son altamente específicos de esta enfermedad. Hay una prevalencia de complicaciones en órganos internos, principalmente en corazón y riñón.

6. Anti Centrómero: tiene una asociación clínica, con un mejor pronóstico.
   52-82% en Esclerodermia progresiva (CREST)
   25% en fenómeno de Raynaud
   8% Esclerodermia difusa
7. Anticuerpos anti Th/T0: antígeno compuesto de RNAs y varias proteínas, es la más abundante y la que contiene los principales determinantes antigénicos. Th RNA o 7-2 RNA es idéntica al componente RNA de la enzima mitocondrial conocida como Rnasa MRP, demostrándose que Th RNP y Rnasa mitocondrial comparten el mismo componente RNA y al menos un determinante antigénico 4-10% de todos los casos.

   8-19% en CREST

   1-11% en forma difusa

   0-3% esclerodermia morfea

   3% en síndrome de Raynaud.

   Raramente en LES

8. Anticuerpos anti PM/Scl: asociación clínica, con sobrevida a los 10 años del 100%.

10% en esclerodermia

24% Esclerodactilia, Fenómeno de Raynaud, Calcinosis, Telangiectasias, Artritis.

9. Anticuerpo anti Centriolo: encontrado en enfermedades reumáticas no específicas, fenómeno de Raynaud, Esclerodermia e Hipertiroidismo.
10. Anticuerpos anti U1-RNP: grupo de cadenas proteicas asociadas a RNA que intervienen en el procesamiento del mRNA, se encuentran en un 6% y se asocian con la presencia de LES, síndrome de sobreposición o enfermedad mixta del tejido conectivo.[17]

Se han demostrado también altos niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), se describe también el factor reumatoide en 25% de los pacientes principalmente en niños.[25]

El examen microscópico del pliegue ungueal (Capilaroscopia) es muy útil en esta situación, ya que el fenómeno de Raynaud primario los capilares del pliegue ungueal son normales, en tanto en la esclerosis generalizada pueden detectarse anormalidades capilares aun antes de otras manifestaciones de la edad.[14]

Radiografía panorámica, antero-posterior y lateral de cráneo, para corroborar la presencia de asimetría facial, deficiencia de desarrollo del cóndilo y rama mandibular, radiografía de cráneo: aumento de densidad de los tejidos blandos a nivel de la lesión (golpe de sable), evaluación neurológica (difluencia del lenguaje, hiperactividad e irritabilidad, déficit neurológico, neuralgia del trigémino, alteraciones de la conducta, deterioro intelectual progresivo por hemiatrofia cerebral, encefalitis focal y hemiatrofia cerebelosa).[40, 67]

Debe realizarse un ecocardiogramas, electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiografía simple de tórax, manometría esofágica, tomografía axial computarizada de cabeza y cuello.[15, 25, 40]

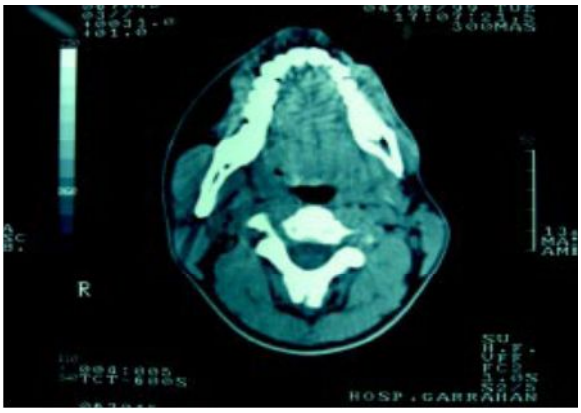

Fig.42 TAC del macizo facial, obsérvese la atrofia de la piel y partes blandas en la región mandibular izquierda.[51]

En tipo golpe de sable se debe de considerar la resonancia magnética cerebral para detectar el posible compromiso del sistema nervioso central, las calcificaciones subcorticales y la atrofia cerebral.

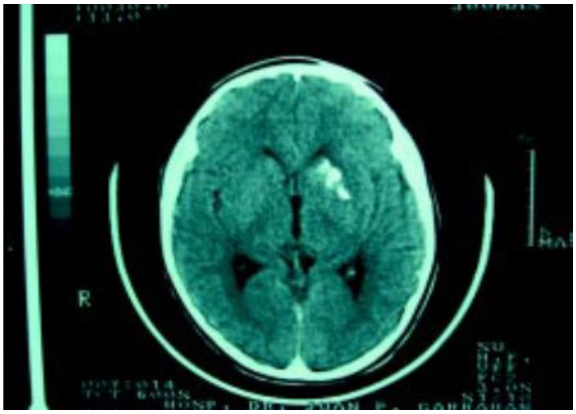

Fig.43 Calcificaciones cerebrales.[51]

Toma de biopsia para una evaluación histológica es lo más importante en el diagnóstico de la esclerodermia.

Se pude diferenciar entre esclerodermia localizada y la sistémica, por lo general, por la distribución y la densidad del infiltrado inflamatorio y por una dermis papilar comprometida.

Se observó cambios inflamatorios y la esclerosis de la dermis papilar era más prominentes en la esclerodermia localizada, y estaba ausente en la sistémica.

También reportaron diferencias significativas en cuanto al espesor de la dermis: estaba notablemente engrosada en el 44% de los pacientes con esclerodermia localizada y moderadamente engrosada en el 48% de aquellos con esclerosis sistémica. Se observó que los haces gruesos de colágeno se encuentran principalmente en la parte baja de la dermis reticular y en el panículo adiposo en el caso de la esclerosis sistémica, mientras que en la esclerodermia localizada se encuentran en todas las capas de la dermis.

Se describen dos estadios histológicos en la esclerodermia:

1. En la etapa inicial: tanto en la morfea como de la esclerosis sistémica, en la dermis reticular se observa un infiltrado perivascular linfocitario con escasas células plasmáticas y eosinófilos, las células endoteliales se ven con edema y los haces de colágeno pueden presentar engrosamientos y reemplazar el tejido celular subcutáneo.

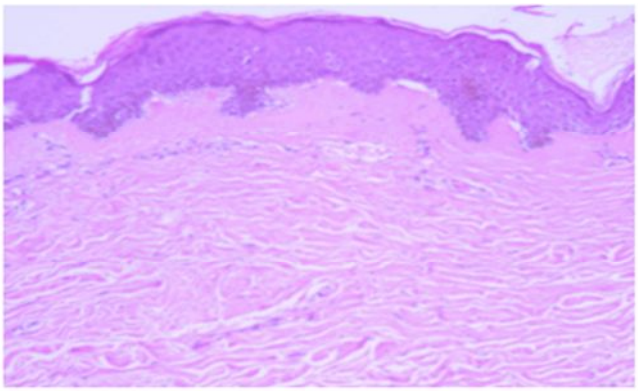

Fig.44 Los haces de colágeno son gruesas y eosinofílica (H-E a 5x).[68]

2. En la etapa final: el infiltrado desaparece y los haces de colágeno de la dermis reticular son propiamente eosinofílicos, engrosados y hacinados, extendiéndose hasta el tejido subcutáneo, las glándulas ecrinas se tornan atróficas a causa del colágeno grueso que las rodea, hay una disminución significativa de los vasos sanguíneos, y de la grasa subcutánea parece “atrapada” en la dermis debido a la extensión del colágeno en los tejidos subcutáneos.[18, 25]

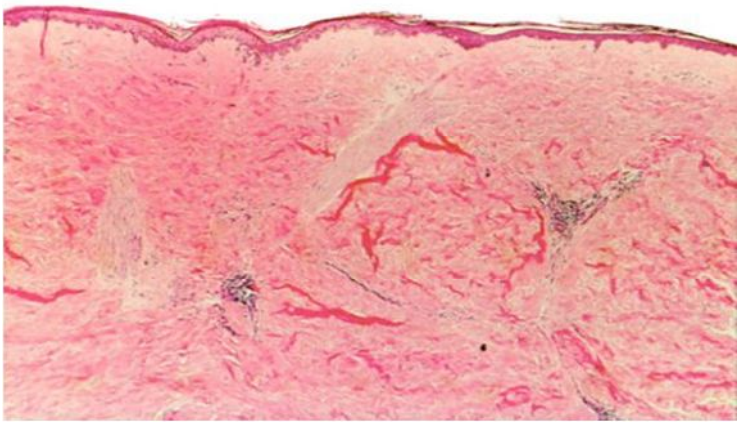

Fig.45 Dermis reticular engrosada extendiéndose hasta el tejido subcutáneo (E a 5x).[69]

La biopsia de las glándulas salivales menores muestran fibrosis en vez de infiltración linfocitaria focal característica del síndrome de Sjögren primario. El hipotiroidismo es común y por lo general se debe a fibrosis de la glándula tiroides.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La esclerodermia se caracteriza por cambios fibróticos de la piel y otros órganos, se presenta de forma sistémica o localizada. [63]

Fig.46 Piel facial lisa como una máscara, alas nasales atróficas y múltiples telangiectasias.[70]

La esclerodermia tiene un amplio espectro de subtipos y etapas clínicas, razón por la cual se deben considerar una variedad de diagnósticos diferenciales a la hora de abordar un paciente con sospecha clínica de esta identidad.

La principal diferenciación se debe hacer con la esclerosis sistémica, después de hacerlo, los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta para la morfea circunscrita o en placas son:

1. Liquen escleroso extragenital
2. Acrodermatitis crónica atrófica

Para la morfea generalizada:

1. La enfermedad crónica de injerto contra huésped
2. Fibrosis sistémica nefrogénica

Para la morfea lineal, la paniculitis lúpica y otras paniculitis.[71]

Muchas de las enfermedades reumáticas sistémicas, incluyendo:

1. Dermatomiosistis
2. Lupus eritematosos sistémico
3. Vasculitis sistémica
4. Artritis reumatoide juvenil

Tienen características clínicas y de laboratorio que causan alguna confusión, en ocasiones aún reumatólogos experimentados tienen alguna dificultad en realizar el diagnóstico definitivo por la presencia de enfermedades mixtas.

Otros problemas a considerarse son:

1. Angioedema
2. Úlceras aftosas
3. Hepatitis autoinmune crónica
4. Síndrome de Behcet
5. Agamaglobulinemia
6. Fibromialgia
7. Reflujo gastro-esofágico
8. Histiocitosis
9. Poliarteritis nodosa [27]

Además se han descrito asociaciones de la esclerodermia con otras enfermedades como:

1. Esclerodermia con y sin neuromiopatía
2. Síndrome de Parry-Romberg
3. Lupus discoide

4. Lupus eritematoso generalizado
5. Poiquilodermia congénita o enfermedad de Thomson-Rothmund
6. Deficiencia hereditaria C2
7. Síndrome de Shönlein-Henoch y hemoglobinuria paroxística nocturna
8. Fascitis difusa [52]

Otros diagnósticos diferenciales para tener en cuenta en un paciente con antecedentes de radiación y lesiones clínicamente similares a una morfea, son el carcinoma escamocelular y la radiodermitis, casos en los cuales en la mayoría de las veces es necesario obtener una biopsia de la piel para llegar al diagnóstico definitivo. [72, 73]

8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los recursos a tener en cuenta por el dermatólogo en el tratamiento de la esclerodermia y en especial en la sistémica progresiva deberán tener por objetivo:

a) Prevenir y atenuar los síntomas y consecuencias de las alteraciones vasculares (la vasculopatía oclusiva, el fenómeno de Raynaud, actividad de vasculitis).
b) Intervenir en los procesos de producción, depósito y degradación del colágeno en la dermis.
c) Prevenir y corregir las secuelas funcionales (mantener la movilidad a nivel de la apertura bucal, de la piel que recubre las superficies articulares, acompañar el proceso de cicatrización de las heridas, etc.)
d) Favorecer y estimular el paciente en la búsqueda de recursos a fin de mantener la más satisfactoria calidad de vida (grupos de ayuda o autoayuda, acompañamientos psicoterapéutico, incentivar la no interrupción de la fisioterapia y la inclusión en actividades de terapia ocupacional se el paciente no se encontrase en condiciones de mantener sus actividades habituales).
e) Favorecer y participar en el trabajo multidisciplinario a ser realizado por todos los especialistas involucrados en la atención del paciente (clínica médica y/o reumatológica, neumología, gastroenterología, nefrología, cardiología, hematología, odontología, obstetricia, traumatología, etc.) [17]

El tratamiento varía según el estadio clínico de las lesiones, en el caso de que se encuentren activas suelen responder a corticoides sistémicos, asociados o no a otros fármacos. [51]

I. Vasodilatadores y antiagregantes.(Fenómeno de Raynaud e hipertensión pulmonar)

- Nifedipina

Vasodilatador de primera línea en las esclerodermias sistémicas, cumple su efecto vasodilatador por bloqueo de los canales de calcio y colabora en la prevención contra la injuria al endotelio al favorecer la disminución de la concentración sérica de moléculas de adhesión endotelial (s-VCAM) y marcaderes de estrés oxidativo.

Dosis: 30-60 mg/día en pacientes normotensos el ajuste de la dosis se debe hacer muy gradualmente a partir de los 10 mg.

- Diltiazem

Vasodilatador bloqueante de canales cálcicos, parece tener un efecto reducido sobre la liberación de aniones superóxido en comparación con la nifedipina, a largo plazo sugieren una evolución de la calcinosis.

Dosis: 80-240 mg/día.

- Losartán

Antagonista del receptor tipo I para la angiotensina II. Reduce la severidad y frecuencia de los episodios de Raynaud.

Dosis: 50 mg/día.

- Captopril y Enalapril

Son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y su indicación primordial es en el tratamiento del impacto vascular renal en la esclerodermia sistémica.

Se incluyen entre los fármacos responsables en el aumento de la sobrevida en esta enfermedad.

- Pentoxifilina

Es una metilxantina que se ha propuesto a fines de la década del 80 en la esclerodermia, fenómeno de Raynaud y otras patologías con compromiso vascular, por reducir la síntesis de colágeno inducida por TNF-α y β, aumentar la liberación de colagenasa, aumentar la flexibilidad eritrocitaria, interferir en la agregación plaquetaria, aumentar el fibrinógeno plasmático y presentar efecto vasodilatador.

Sus efectos en el fenómeno de Raynaud o en las microulceras digitales no son contundentes. Tiene acción leve a moderada y suele usarse en el caso de intolerancia a las drogas de primera línea (nifedipina y losartán) con las cuales se puede asociar.

Dosis: 1200 mg/día fraccionada en tres tomas

- Blufomedil
- Prazosin

Efectos poco manifiestos, solo ligeramente superior a placebo.

- Ketanserina

No disminuye la frecuencia de los episodios, sí su duración. Sólo ligeramente superior al placebo.

- Parches y cremas con nitroglicerina

Difícil control de la absorción sistémica y dosificación. Pueden causar alivio del dolor intenso si se utiliza con cautela en los dedos comprometidos (parches) como coadyuvante.

- Sildenafil

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 inicialmente en el tratamiento de la disfunción eréctil y luego en la hipertensión pulmonar relacionada con la esclerodermia.

Aumenta la liberación de óxido nítrico provocando relajación del músculo liso vascular, donde existe una importante reducción en la frecuencia de episodios de Raynaud, un aumento importante del flujo capilar y curación de úlceras severas y refractarias de los pulpejos.

Dosis: 50 mg dos veces al día.

- Bosentan

Es un antagonista dual del receptor de la endotelina, se está usando en casos severos de hipertensión pulmonar asociada a la esclerodermia y ensayando en pacientes con úlceras digitales y Raynaud grave, que no soporte el Iloprost. Puede combinarse con otros vasodilatadores. (No se encuentra disponible en México)

II. Análogos de prostaglandinas y prostaciclinas. (Hipertensión pulmonar)

Se utilizan en casos muy severos, incapacitantes, resistentes a la combinación de drogas de primera línea.

- Iloprost

Induce vasodilatación prolongada “endotelial cell lining”. Se administra por infusión endovenosa.

Dosis: 2 mg/kg/min a pasar en 8 horas, por 3 días consecutivos.

- Alprostadil

Modula los componentes del sistema fibrinolítico que están muy alterados en la esclerodermia. Se administra por vía endovenosa, en casos seleccionados por su severidad, puede utilizarse por vía intraarterial en dosis más bajas.

Dosis: 40 microgramos/día por 5 días.

- Esoprostenol

Su utilidad se observa en la hipertensión pulmonar.

III. Antiagregantes plaquetarios.

- Cilostazol

Inhibe la enzima fosfodiesterasa III, aumentando los niveles de AMPcíclico en el músculo liso vascular y plaquetas (efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario).

Dosis: de 50 a 100 mg/día.

- Aspirina
- Dipiridamol
- Ticlopidina

Los antiagregantes palquetarios se deben tener en cuenta si hay dificultades para el manejo de pequeñas o grandes úlceras, o bien en presencia de otros factores protrombofílicos involucrados, sobretodo anticuerpos antifosfolipídicos (ocasionalmente se puede imponer la necesidad de anticoagulantes y/o inmunosupresores).

IV. Inmunosupresores e Inmunomoduladores. (Esclerosis cutánea)

- Metotrexato

De primera línea para la esclerosis cutánea en placas de morfea y otras formas localizadas sin compromiso sistémico, donde puede asociarse a diferentes modalidades de fototerapia (PUVA en placas múltiples de mediano

espesor, o UVA1 en lesiones más agresivas, incluyendo las lineales, las esclerodermias hemicorporales, en la hemiatrofia de Romberg con esclerodermia, y morfeas panescleróticas.

Sus beneficios suelen ser más evidentes en las etapas tempranas (tres primeros años de evolución) y en todos sus esquemas pueden asociar corticoides por vía oral a dosis bajas.

Dosis: 15-25 mg/semana por 24 semanas.

- Ciclofosfamida

Su principal indicación es la alveolitis (afectación pulmonar), también se usa en vasculitis, y gangrenas distales rápidamente progresivas.

Dosis: de 500 mg- 1 gr, seguidos de la administración por vía oral de 100 mg/día, asociada a corticoides.

- Ciclosporina

Inhibe la inmunidad celular y la liberación de IL2, disminuye la síntesis de colágeno sin cambios pulmonares o cardiacos.

Dosis: 3 a 5 mg/kg/día.

- Corticoides sistémicos

Están indicados en pacientes con serositis o miositis, se usan dosis bajas en las primeras etapas, como adyuvante, asociado a otros medicamentos, o como opción en la fibrosis pulmonar.

- Inmunoglobulina endovenosa

Vasculitis necrosante, seguida de tratamiento de mantenimiento.

V. Agentes antifibróticos.

Reducen síntesis, excreción o polimerización de fibras colágenas. Aumenta la actividad de las colagenasas, neutralizan las citoquinas capaces de estimular la síntesis de colágeno (Factor de crecimiento transformante β, IL1, IL4 e IL6.

- D-penicilamina

Agente quelante de cobre e impide la formación de uniones cruzadas en las fibrillas de colágeno.

Dosis: 250-750 mg/día.

- Colchicina

El mecanismo antifibrótico propuesto sería la ruptura de microtúbulos.

Dosis: 1-6 mg.

- Interferón alfa, beta y gamma

Ejerce efectos pleiotropos en fibroblastos in vitro incluyendo la disminución de la expresión de genes de la matriz extracelular.

El interferón gamma, en un caso aislado de forma lineal en golpe de sable frenó su progresión.

- Calcitriol

Inhibe la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno, activación de linfocitos.

Dosis: 0.50 a 0.75 microgramos/día V.O por 3 a 6 meses.

VI. Fototerapia.

Actualmente de primera línea para frenar la esclerosis muy útil en las esclerodermias localizadas y en ocasiones en el compromiso cutáneo de las sistémicas, no actúa en fenómenos vasomotores.

Su mecanismo de acción es la apoptosis de linfocitos dérmicos con reducción de liberación de citoquinas estimulantes de la formación de colágeno y glicosaminoglucanos por los fibroblastos, aumento en la producción de las colagenasas.

- PUVA

De 0.3 a 0.6 mg/kg/dosis de 8-metoxipsoraleno vía oral con exposiciones desde 0.5 J/cm^2 UVA con aumento paulatino del tiempo de exposición.

En placas múltiples, en formas lineales, hemicorporales, en síndrome de Parry Romberg puede considerarse como tratamientos de primera línea a partir de los 12 años.

- UVA1/340-400nm

Esta modalidad no se requiere el uso de psoralenos. Se administran 20-30 J/cm^2 para las esclerodermias localizadas en placas múltiples, morfea generalizada, hemiatrofias faciales y hemicorporales ante el fracaso de PUVA o contraindicación para el uso de psoralenos. No actúa sobre el fenómeno de Raynaud.

VII. Cirugía plástica.

Se indica cuando las lesiones residuales provocan serias deformidades por la atrofia persistente, aunque los resultados cosméticos son muy variables.

VIII. Fisioterapia y rehabilitación.

Movilización activa y pasiva, baños de parafina, etc. Evitar nicotina, cafeína, exposiciones al frío, maniobras manuales traumáticas, rudas o vibratorias, y el sobrecalentamiento.[17]

PRONÓSTICO.

Depende de la forma crítica, del subgrupo:

- Esclerodactilia (sólo dedos)
- Afectación de mano y brazo
- Difusa, incluyendo tranco

El peor pronóstico vital se encuentra en la enfermedad difusa con afectación renal y pulmonar, mientras que la enfermedad relativamente benigna se encuentra en pacientes con esclerodactilia aislada y anticuerpo anticerómero positivo.

Un paciente con fenómeno de Raynaud y títulos altos de anticuerpo antinuclear positivo tiene más del 50% de posibilidades de desarrollar una enfermedad del tejido conjuntivo en el futuro, siendo la esclerodermia más probable cuanto más grave sea el Raynaud.[39]

9. MANEJO ODONTOLÓGICO

De acuerdo a los resultados de las pruebas realizadas donde indique que la enfermedad se encuentre en una fase iniciativa y que no tenga compromiso sistémico y del estado general del paciente:

1. Se recomienda que sus citas sean matutinas, ya que esto los libera de estrés y tensión es la consulta dental.
2. La colocación del paciente en el sillón dental se recomienda que sea de 45° puesto que no se debe de colocar en una posición decúbito supina.
3. No está contraindicado la realización de procedimientos odontológicos habituales, bajo anestesia local (lidocaína con epinefrina al 2%).
4. El manejo odontológico consiste en el control de placa dentobacteriana y la realización de profilaxis.
5. Debido a que estos pacientes pueden sufrir alteración en la función de sus manos y la disminución de la apertura bucal se dificulta el cepillado manuales por ello que se sugiere la implementación del uso de cepillo eléctrico y el uso de enjuagues bucales a base de gluconato de clorhexidina al 0.12% y que sea libre de alcohol.
6. Si el paciente presenta fenómeno de Raynaud, debe de acudir a su cita debidamente abrigada.[40]
7. Implementación de uso de saliva artificial (baba de nopal o solución estabilizadora de electrolitos (potasio, magnesio y calcio), con el fin de suplir a largo plaza algunas funciones de la saliva, como lubricación, aportar iones necesarios en la cavidad oral y contribuir a la formación de una biopelícula en la mucosa y en los dientes.
8. Se plantea sesiones de ejercicio de apertura bucal para ayudar a mantener el nivel de apertura, aplicando un poco de vaselina en las mucosas labiales, luego estirar hacia los lados lo mayor posible

las comisuras con los dedos pulgares por 15 segundos, seguido de 10 segundos de descanso, repetir y realizar en tiempos similares aperturas bucales, lo mayor posible.[70]

Las precauciones que debe de tomar el Odontólogo con los pacientes que padecen esclerodermia, depende de la ocurrencia o no la afectación de órganos internos como corazón, pulmones, riñones y sistema gastrointestinal.

Además, se deben considerar ciertas características propias de la cavidad que pueden comprometer los procedimientos operatorios en estos pacientes, como son los labios delgados, microstomía, limitación de la apertura bucal y el engrosamiento de las mucosas.

Finalmente, es necesario resaltar el manejo multidisciplinario médico-odontólogo-dermatólogo de la esclerodermia, en niños debe iniciarse en edades tempranas, con el objetivo de evitar las consecuencias del avance de la enfermedad sobre el desarrollo del sistema masticatorio, la cara y el resto del organismo. [40]

CONCLUSIONES

La esclerodermia localizada lineal y en golpe de sable son una entidad poco común, de causa desconocida, de evolución incierta y con múltiples puntos de controversia como la han sido la clasificación, las medidas de evaluación terapéutica y sobre todo el protocolo de tratamiento; sin embargo, cada vez está más clara su patogenia.

En los pacientes con esclerodermia lineal pueden presentar manifestaciones orales significativas que podrían llegar a confundirse, es por esto que se debe realizar una historia clínica exhaustiva y en caso de que los pacientes refieran padecer la enfermedad se debe de realizar estudios de gabinete para descartar afectación visceral. Y en la esclerodermia en golpe de sable se observan los signos clínicamente y afectaciones estéticas para el paciente, de igual manera se debe de hacer la evaluación neurológica para así descartar alteraciones en el SNC.

En el ámbito odontológico es muy importante el saber cómo manejar a este tipo de pacientes, puesto que nuestro primer obstáculo es la apertura bucal disminuida y que se debe de hacer un manejo profesional interdisciplinario para así también poder tener un mejor manejo y conocimiento del estado de salud de los pacientes con esclerodermia y descartar el compromiso de órganos importantes.

Además el reconocer que existen pocos casos de pacientes con esclerodermia y lo que debemos de prevenir en este tipo de pacientes, es el avance de la enfermedad periodontal; ya que debido a la imposibilidad de realizar una correcta higiene bucal, debemos de orientarlo de que otro tipo de instrumentos de higiene que puede utilizar para llevar a cabo un correcto aseo bucal como lo es la utilización de cepillos eléctricos y el uso de enjuagues bucales libres de alcohol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laborde HA, Young P. Historia de la esclerosis sistémica. Gac. Med. México. 2012;148:201-8
2. Gamarra AI, Jaramillo D, Quintana G, Rondón F, Matucci-Cerinic M. Historia del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica. Rev. Colomb. Reumatología. 2013;20(3):155-170
3. Smith Y. Historia del Escleroderma. Hallado en: www.news-medical.net/health/Scleroderma-History-(Spanish).aspx
4. Martínez V, Medina D, Cantú PP. Educación médica continua. Esclerosis sistémica progresiva. Rev. Cent Dermatológico de Pascua. 2005;14(1):9-18
5. Gorkiewicz A, Kalinska-Bienias A. Systemic involvement in localized scleroderma/morphea. Clin. Dermatology. 2015;33:556-562
6. Gartner LP, Hiatt JL. Histología básica. 1ª ed. Barcelona, España: Editorial ELSEVIER, 2011. Pp. 44-45, 204-212
7. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histología. Texto y atlas a color. 3ª ed. Baltimore, Maryland: Editorial Médica Panamericana, 1999. Pp. 96-99, 368-388
8. Geneser F, Brüel A, Christensen EI,Tranum-Jensen J, Qvortrup K. Histología. 4ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2012. Pp. 208-210
9. Figura 2 Células de la epidermis

http://www.uaz.edu.mx/histo/TortorAna/ch05/ch05.htm

10. Figura 3 Estratos de la dermis

http://b-log-ia20.blogspot.mx/2015_12_01_archive.html

11. Figura 4 Receptores de la dermis, Función de los receptores de la dermis

http://slideplayer.es/slide/1349142/

12. Junqueira L, Carneiro J. Histología Básica. Texto y atlas. 6ª ed. Barcelona, España: Editorial ELSEVIER MASSON,2005.Pp. 107-108
13. Figura 5 Síntesis de colágeno

http://es.slideshare.net/CamiloBeleo/colageno-y-elastina-2009

14. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Huaser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. 2009. Nueva York, Estados Unidos: Editorial Mc Graw Hill. Pp. 2096-2106
15. García B. ¿Qué es la esclerodermia? Hallado en: http://www.esclerodermia.org/scleroderma/wp-content/uploads/2015/01/QUE_ES_LA_ESCLERODERMIA.pdf
16. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). Clin. Rheumatology 2015;41:383-398
17. Saraceno EF. Consenso sobre Esclerodermia 2006. Sociedad Argentina de Dermatología. Hallado en: www.dermatolarg.or.ar/index.php/dermatolarg/view/113
18. Gaviria CM, Jiménez SB, Gutierrez J. Morfea o esclerodermia localizada. Rev. Asoc. Colomb. Dermatología 2014;22(2):126-140
19. Preliminary criteriafor the classificationof systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rehumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590
20. Masi AT, Medsger TA, Todnan GP. Methods and preliminary result of the scleroderma criteria cooperative study o American Rheumatosm Association. Clin. Rheum. Dis 1979; 5: 27
21. Scherffetter K, Kind P, Wollny-Protzel W. The sclerodermas. Z Hautkr 1990; 65: 237

22. Altmeyer P, Adam B, Bacharach-Buchles M. The classification of circumscribed scleroderma. Multicentric study in 286 patients. Hautarzt 1990; 41: 16
23. Peterson LS,Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma). May. Clin. Proc 1995;70: 1086-1076
24. Bielsa MI. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. Actas Dermosifiliográficas 2013; 104 (8):654-666
25. Martínez V, Ramos A, Estrada I. Esclerodermia en golpe de sable. Reporte de un caso. Rev. Cent. Dermatolo. Pascua 2005; 14 (1)39-42
26. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthitis Rheum 2003; 48: 2246-2255
27. Mendoza A, Gorena S. Esclerosis sistémica. Rev. Soc. Bol. Ped 2006; 45 (2): 140-142
28. Domarus A, Farreras P, Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 17ª ed. Barcelona, España: Editorial ELSEVIER, 2012. Pp.1023-1027
29. Hallado en :

http://www.omim.org/entry/181750?search=scleroderma&highlight=scleroderma

30. Ong VH, Evans LA, Shiwen X, Fisher IB, Rajkumar V, Abraham DJ. Monocyte chemoattractant protein 3 as mediator of fibrosis: Overexpression in systemic sclerosis and the type I tight-skin mouse. Arthritis Rheum 2003;48: 1979-1991
31. Higley H, Perrsichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Inmmunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis,

morphea, and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum 1994;37: 278-288

32. Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C, Krieg T, Solberg S. Expression of TGF- beta 1, beta 2 and- beta 3 in localized and systemic scleroderma. J Dermatol Sci 1999;21: 13-22
33. Kawakami t, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF- beta-receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. J Invest Derm 1998;110: 47-51
34. Yame K, Ihn H, Kubo M, Tamaki K. Increased transcriptional activities of transforming growth factor beta receptors in scleroderma fibroblasts. Arthritis Rheum 2002;46: 2421-2428
35. Maeda M, Kachi H, Takagi H, et al. Is there circadian variation of plasma endothelin (ET-1) in patients with systemic scleroderma (SSc)? J Dermatol Sci 1997;16: 38-44
36. Kurzinski K, Torok KS. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. Cytokine 2011;55: 157-164
37. Figura 6 Respuestas celulares en la patogenia de la esclerodermia

http://www.antibodreview.com/protein_image_annot.php?artid=95769.0

38. Figura 7 Úlceras digitales isquémicas en pulpejos

www.svreumatología.com/wp-content/uploads/2008/64/Cap-11-Esclerosis-sistemica.pdf

39. Brostoff J, Scadding G, Male D. Inmunología clínica I. 1ª ed. San Carlos, Madrid: Editorial Andromaco, 1994. Pp.6.9-6.12
40. Flores DC, Rosales MA, Santos MA, Noyola MA, Ruíz MS, Pozos AJ, Garrocho JA. Manifestaciones orales y manejo de un paciente pediátrico con esclerodermia localizada: Revisión de literatura y reporte de un caso. Odontol. Pediatr. Peruana 2012;11 (1): 64-69

41. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology (Oxford). 2006; 45:614-620
42. Reyes GA, Guibert M, Solier L, López AM, Delgado I, Almendáriz MC, López IR, Macias R. Manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva. Reporte de casos y revisión de la literatuta. Rev. Cub. Reumatología 2007; 10 (9, 10)
43. Figura 13 Banda linear indurada en extremidad superior

http://dermatoweb.udl.es/ampliacion.php?idfoto=400414

44. Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. Br J Dermatol. 2008;159: 175-181
45. Figura 14 Líneas de Blaschko

http://es.slideshares.net/ jonathanjimenezmiranda/dermatóloga-hc-y-lesiones-elementales

46. Figura 17 Fenómeno de Raynaud debido al cambio de temperatura

http://reidhospitales3.adam.com/content.aspx?productld=618&pid=5&gid=000429

47. Pinho J, Rocha J, Sousa F, Macedo C, Soares- Fernándes J, cerqueira J, Maré R, Lourenco E, Pereira J. Localized scleroderma en coup de sabre in the Neurology Clinic. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016; 8: 96-98
48. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF. Dermatología en medicina general. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, 1988; Pp. 2035-2047
49. Ruiz JL, Vargas S, Gutiérrez GA, García V, Bernard AG, Cerda F, Riestra R, González S. Esclerodermia lineal en coup de sabre.

Manifestaciones neurológicas, imágenes y revisión. Rev. Neurología 2005; 41(9): 534-537

50. Figura 20 Lesión en golpe de sable con afectaciones oculares

http://dermatoweb.udl.es/ampliación.php?idfoto=400416

51. Buján MM, Merediz J, Nogales M, Cervini AB, Pierini AM. Esclerodermia lineal en “coup de sabre” y síndrome de Parry Romberg. Estudio retrospectivo en un Hospital Pediátrico. Arch. Argent. Dermatología 2009;59:43-52
52. Ariza A, Egea E, Loeza F, Barrera C, Donado M, Chinchill A, Garavito G, Dávila J, Munar W, Iglesias A. El pleomorfismo de la esclerodermia lineal. Acta Medica Colombiana 1989; 14(2):71-81
53. Pereira MCMC, Nunes RAM, Marchionni AM, Martins GB. Esclerodermia Sistémica: relato de caso clínico. Rev. Odont. Univ. Cid. Sao Paulo 2009; 10(3): 256-259
54. Figura 23 y 32 Fibrosis en mucosa bucal, paladar y recesiones gingivales

http://intramed.net/convertidover.asp?contenidoID=78969

55. Figura 24 Fibrosis de la lengua

http://dermatoweb2.udl.es/images/fotos/grans/esclerodermia03.jpg

56. Vincent C, Agard C, Barbarot S, Guyen JM, Planchon B, Durant C, Pistorius MA, Dreno B, Ponge T, Stalder JF, Mercier JM, Hamidou M. Oral manifestations of systemic sclerosis: A study of 30 consecutive patients. La Revue de medicine interne 2009; 30: 5-11
57. Barete S, Chosidow O, Francés C. Esclerodermia. EMC Trat. De Medicina 2004;8 (1):1-6
58. Figura 27 TAC en maxilar izquierdo que muestra espacios periodontales ensanchados

www.intramed.net/userfiles/2013/images/morfea2.png

59. Figura 28 Disminución de apertura bucal dificulta la higiene oral

http://med.se-todo.com/biolog/25987/index.html?page=6

60. Figura 29 Acumulación de placa dentobacteriana y enfermedad periodontal

http://clustersalud.americaeconomia.com/mexico-70-la-poblacion-padece-enfermedad-periodontal/

61. Figura 30 Microstomía

http://es.slideshare.net/michaelalbornoz3/manifestaciones-cutaneas-de-enfermedades-sistemicas

62. Figura 31 Disminución de apertura bucal y xerostomía

http://www.coem.org.es/sites/default/files/publicaciones/CIENTIFICA_DENTAL/vol8_num3/53-57.pdf

63. Orozco A, Ramos J, Zuluaga A, León W, Lotero MC. Manifestaciones orales en una paciente con esclerodermia linear; reporte de un caso. Rev. CES Medicina 2000; 14(2):51-56
64. García S, Morantes J, Capoblanco O. Asociaciones Odontodermatológicas. Dermatología Venezolana 1994; 32(2): 72-78
65. Figura 37 Ragadías periorales y telangiectasia en la mucosa bucal inferior

http://dermoline.com.ar/detalle_dermaficha.php?id=325&i=

66. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblasts phenotype in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2002;46: 1602-1613

67. Luna PC, Solé J, Amartino H, Casas G, Larralde M. Esclerodermia lineal progresiva / síndrome de Parry Romberg. Tratamiento de un niño pequeño. Dermatol. Argent. 2012; 18(2): 56-59
68. Figura 45 Los haces de colágeno son gruesas y eosinofílicas (H-E a 5x)

http://www.scielo.org.ar/img/revistas/rad/v92n3/a02fig4.gif

69. Figura 46 Dermis reticular engrosada extendiéndose hasta el tejido subcutáneo (E a 5x)

http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo6/tema02_enfermedades/fotos/32.jpg

70. Cruz AC, Arciniegas NA, Galvis AI. Manejo prostodóntico convencional de una paciente con síndrome de CREST. Reporte de caso. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. 2016; 9(2): 85-90
71. Kreuter A. Localized scleroderma. Dermatol Ther. 2012;25: 135-147
72. Blasel NR, Stapleton KM, Commens. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. Australas J Dermatol. 1999; 40: 99-102
73. Hermann T, Gunther C, Csere P. Localized morphea- a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Case report and review of the literature on radiation reaction among patients with scleroderma/morphea. Strahlenther Onkol. 2009;185: 603-607