

11212

(4) 2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

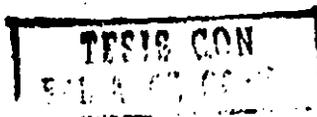
CENTRO DERMATOLÓGICO
"LADISLAO DE LA PASOYA"

ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO
DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA CON
D.D.S. Y D-PENICILAMINA.

TESIS DE POSTGRADO

EN DERMATOLOGIA LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DR. JUAN MANUEL CASTILLO RAMIREZ



México, D. F.

1986-88





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E

<u>I. PRIMERA PARTE</u>	<u>PAGINAS</u>
a) Introducción	1
b) Definición y aspectos históricos.....	3
c) Epidemiología.....	4
d) Etiología y Etiopatogenia.....	18
e) Clasificación.....	23
f) Manifestaciones clínicas.....	32
g) Diagnóstico.....	33
h) Diagnóstico diferencial.....	38
i) Hallazgos histopatológicos, alteraciones de laboratorio y gabinete.....	42
j) Tratamiento.....	45
<u>II. SEGUNDA PARTE</u>	
a) Revisión bibliográfica de la D-Penicilamina.	52
b) Revisión bibliográfica de la D.D.S.....	64
<u>III. TERCERA PARTE</u>	
a) Objetivo.....	65
b) Material y métodos.....	77
c) Resultados.....	79
d) Discusión.....	81
e) Conclusión.....	84
f) Bibliografía.....	90

I N T R O D U C C I O N

La esclerodermia localizada o morfea es un padecimiento de etiopatogenia desconocida, que afecta a ambos sexos, de cualquier raza y tanto a niños como a adultos.

La evolución es crónica de pronóstico impredecible que en algunos pacientes puede causar limitaciones físicas y/o psíquicas. No hay tratamiento específico para esta entidad.

Por lo que se han utilizado múltiples terapéuticas con resultado más o menos aceptables, según los diferentes reportes en la literatura.

Relativamente reciente se han publicado varios artículos acerca de la D-Penicilamina en el tratamiento de la esclerodermia localizada, incluso ha sido utilizada en niños afectados por esta enfermedad.

Esas razones me motivaron a realizar el presente trabajo, ministrando D-Penicilamina a los pacientes con esclerodermia localizada en todas sus variedades y realizar un estudio comparativo con los resultados obtenidos en los pacientes a los que se les ministró Diamino Difenil Sulfona. Obtener una experiencia propia del Centro Dermatológico Pascua.

El trabajo se divide en tres partes. En la primera se hace la revisión del tema, en la segunda una revisión bibliográfica de la D-Penicilamina y de la Diamino Difenil Sulfona. En la tercera se describe material y metodología.

DEFINICION Y ASPECTOS HISTORICOS

Esclerodermia significa piel dura; del griego Scleros duro y dermatos piel.

La esclerosis cutánea no es más que una alteración secundaria que sigue a los estados inflamatorios subagudos o crónicos y se encuentra en un gran número de afecciones cutáneas, se caracteriza por una induración particular de la piel que puede afectar todo el tegumento o una porción limitada de éste.

En muchos escritos antiguos se pueden observar enfermedades de la piel compatibles con esclerodermia, desde tiempos de Hipócrates (460-370 A.C.) hasta los escritos de Avicena (190-1036 D.C.), sin embargo es difícil si no imposible aceptarlos como verdaderos ejemplos de esclerodermia por la vaga e inexacta descripción?

La primera descripción de esta enfermedad fué acreditada por Levin y Haller a Zacatus Lusitanus en 1634 y a Carlo Curzio de Nápoles quién escribió una monografía. Según Thirial, Gintrac fué quién revisó los ocho casos conocidos y el primero en utilizar el término esclerodermia en 1847.⁹

Son extremadamente numerosos los sinónimos que los autores -- que precedieron o sucedieron a Gintrac, utilizaron para denominar a la enfermedad; entre ellos podemos citar los siguientes: Scleroma adulatorum, Corionitis, Escleroestenosia cutánea, cutis tensa crónica, Queloides, etc. En 1854 Addison describió formas circunscritas de esclerosis y las denominó *Norfeas*.¹⁶

En 1932 se inició la agrupación de ciertas entidades clínicas de patogénesis desconocida y probablemente distinta, pero con cambios histológicos comunes, bajo el nombre de enfermedades de la colágena.

El término esclerodermia ha sido tradicionalmente empleado para describir los cambios cutáneos de un grupo heterogéneo de condiciones, que se caracterizan por endurecimiento, aumento del grosor y pérdida de la elasticidad de la piel.

En 1941, Pautrier de Strasburgo Francia escribió: "Hay ciertos estados morbidos que parecen representados esencialmente por reacciones puras de la colágena, de la elastina o de ambas combinadas y en las que las reacciones celulares están reducidas al mínimo. Las lesiones sólo parecen afectar la trama intersticial y representa el substratum de los que se puede llamar "Enfermedades de la colágena y de la elastina", consideraba como enfermedades de la colágena a la esclerodermia, la poiquidermatomiositis, los queloides y la dermatitis crónica atrofiante de Herxheimer. En 1942 Klemperer y Bauer en Nueva York, amplían este concepto y añaden aquellas en la que la degeneración fibrinoide de la colágena parece ser la lesión primordial, como el lupus eritematoso fijo y sistémico, la poliartritis nodosa, la esclerodermia, la esclerodermatomiositis y la poiquilodermia atrófica vascular.¹⁶

E P I D E M I O L O G I A

La esclerodermia localizada o morfea es un padecimiento que-- Arthur Z., Eiben y Cols., la consideran como un desorden poco común, es la menos grave de las enfermedades difusas del tejido conjuntivo, pero de tratamiento difícil.³⁵

Incidencia: Afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres.

Raza: Parece ser que la enfermedad es más común en los blancos que en los negros.

Edad: La esclerodermia localizada variedad placas es más frecuente en la primera y segunda década; la variedad generalizada entre los 30 y 60 años. La variedad lineal en niños; la variedad golpe de sable entre la segunda y quinta década de la vida. La variedad en gotas es rara y se presenta entre la segunda y cuarta década.¹⁵

Herencia: No está clara en este padecimiento, sin embargo --- Rook menciona: Que se ha reportado incidencia familiar en pacientes con esclerodermia localizada.³⁰

En términos generales el pico de incidencia máxima ocurre entre los 20 y 40 años.

Singsen B. y Cols., refieren que la esclerodermia en niños es rara, y que las lesiones son de localización y grado variable.³³

ETIOLOGIA Y ETIOPATOGENIA

La etiología y la etiopatogenia de la esclerodermia localizada es desconocida.

Jablonska comenta en el "Text Book of Dermatology" que la etiología es desconocida y que el trauma y el embarazo pueden ser factores desencadenantes, sin mencionar el mecanismo.³⁰

Igualmente Arthur Z. Eiben y Cols., comentan: "La esclerodermia es una enfermedad de causa desconocida que puede tomar -- una forma localizada de MORFEA o ser una enfermedad sistémica (esclerosis sistémica progresiva)".¹

Rook menciona que se ha reportado incidencia familiar en pacientes con esclerodermia localizada. Algunos casos sobre todo la variedad en golpe de sable parece tener bases genéticas, menciona también que el cuadro clínico de la morfea es distinto de la esclerosis sistémica progresiva, pero la histología, histoquímica, la historadiografía y la investigación con microscopía electrónica aporta datos similares.³⁰

Podría enumerar y mencionar muchas obras consultadas, sin embargo todos coinciden que la etiología es desconocida. Realmente hay pocos estudios en cuanto a la etiología y a la etiopatogenia de esclerodermia localizada y todos los estudios se han enfocado a la esclerosis sistémica progresiva.

En la actualidad se considera que la esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica progresiva comparten la misma hipótesis etiopatogénica. Considerándose que es una enfermedad --

causada por alteraciones en la respuesta inmunológica, esto - ha sido apoyado por la presencia de anticuerpos antinucleares encontrados en la esclerodermia en banda, en placas y en la - esclerodermia diseminada. 13 14

Reforzando esta suposición de una etiología autoinmunitaria - está la esclerodermia like localizada que se produce en niños que han tenido injerto de médula ósea en anemia aplásica y - que puede ser considerada como una reacción injerto contra - huésped.

Recientemente se han publicado varios artículos encaminados - a detectar alteraciones inmunológicas en paciente con esclero - dermia localizada.

Falanga y Col., encontraron anticuerpos antinucleares y anti - DNA de cadena sencilla en pacientes con esclerodermia genera - lizada encontrándose en un 50% los anti DNA de cadena sencii - lla en pacientes con actividad del padecimiento. Con estos - hallazgos concluyen que las anomalías de anticuerpos es - tán presentes en todas las variantes de esclerodermia locali - zada. 14

Serup J., Staun Oslem, encontraron elevación de anticuerpos - antinucleares y anti DNA; mayores en la esclerodermia genera - lizada que en la variedad en placas, concluyendo que esto re - presenta un componente sistémico en este tipo de escleroder - mia localizada con activación del sistema inmune similares a enfermedades generalizadas de la colágena. 36

La hipótesis de Fleischamejer, considera que la primera alteración ocurriría probablemente en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños por la presencia de un antígeno específico (virus RNA?), o bien de un evento local (sustancias tóxicas?), que alterarían a las células endoteliales haciéndolas antigénicas, lo que activaría a la inmunidad celular y humoral, con el establecimiento de una reacción inflamatoria local. Las células T serían atraídas transformándose en linfoblastos capaces de producir linfocinas y otros mediadores químicos. Una de las linfocinas sería la responsable de la estimulación de los fibroblastos.

Durante la reacción inmune el endotelio sería destruido por la citotoxicidad de los linfocitos T o bien por el depósito de complejos inmunes, con la subsiguiente liberación de componentes celulares que actuarían como antígenos estimulando la formación de múltiples anticuerpos por las células plasmáticas. Esto explicaría los hallazgos de anticuerpos antinucleares, antimusculo liso, etc.

En condiciones normales durante el proceso de inflamación, la fibrogenesis continúa hasta que la respuesta inmune reacciona al estímulo ofensivo, pero en este caso, subpoblaciones de fibroblastos metabólicamente anormales, que resisten la influencia de las sustancias reguladoras, llevaría a la producción continua de colágena aún después de que el estímulo haya desaparecido. Una hiperfunción de los linfocitos T auxiliares, puede también explicar el fenómeno.

Los fibroblastos anormales podrían ser hipersensibles a la acción de mediadores que afectan su función bioquímica (serotonina?).

Finalmente los productos del metabolismo del tejido conjuntivo o la hiperproducción de colágena llevaría a una respuesta inmune secundaria, que perpetuaría el proceso creando un círculo vicioso.

Factores genéticos podrían influir en la susceptibilidad para desarrollar el evento inicial, naturaleza y magnitud de la respuesta inmunológica.

Si la hipótesis anterior es verdadera, podría considerarse a la Esclerosis Sistémica Progresiva y a la esclerodermia localizada con una enfermedad autoinmune contra antígenos de la membrana basal de los vasos sanguíneos capilares, que secundariamente llevaría a cambios esclerosos y vasculares mayores.

Por lo anterior se puede decir que el evento primario en la etiopatogenia de la esclerodermia localizada y en la esclerosis sistémica progresiva aún permanece desconocida.

Por otra parte aunque las lesiones de esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica progresiva tienen muchos aspectos en común hay algunas diferencias como lo demuestran los resultados de experimentos de trasplante cutáneo recíproco; piel normal injertada en una lesión de esclerodermia localizada se hace semejante a ésta última de seis y nueve meses; piel de lesión de esclerodermia localizada injertada en una región no afectada se transforma en normal.

En esclerosis sistémica cuando piel clínicamente normal es colocada en un lecho esclerodermatoso se afecta de esclerodermia; la piel con esclerodermia colocada en un lecho normal -

siguió siendo esclerodermatosa y que para comprenderla mejor es importante conocer el mecanismo de síntesis de colágena.⁴

SINTESIS DE LA COLAGENA

El tejido conjuntivo se encuentra ampliamente distribuido en el organismo, proporcionando un lecho donde descansan las membranas epiteliales, los vasos sanguíneos, etc. Es blando, plegable y algo elástico, cualidades que le son proporcionadas por la sustancia fundamental.

Se origina en el mesénquima y está constituido por fibras elásticas, colágenas y reticulares, así como por la sustancia fundamental amorfa; todas ellas son producidas por el fibroblasto.

Las fibras de colágena se sintetizan adentro del fibroblasto y pasan al espacio extracelular, como una molécula precursora llamada procolágena, la cual está constituida por tres cadenas de polipéptidos dispuestas en una triple hélice.

Las cadenas se denominan individualmente cadenas alfa, y cada una está formada por grupos de tres aminoácidos que se alinean en serie y se van repitiendo a todo lo largo de la cadena original.

El primer aminoácido de una serie de tres, puede ser cualquiera, pero siempre diferente a los otros dos, el segundo es una prolina y el tercero una lisina. La molécula de procolágena, difiere de la de colágena madura, en que es más larga, ya que contiene péptidos adicionales en ambos extremos; trescientos aminoácidos más por su extremo carboxilo, y ciento cincuenta más por su extremo amino.

Estas extensiones no tienen lisina y son pobres en prolina.

La sustancia precursora es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso del fibroblasto y de otras células relacionadas; después de formado es transportado al exterior por vacuolas del aparato del Golgi, y es depositado en el espacio extracelular, donde se convierte en colágena por proteólisis limitada de los péptidos de extensión.

La colágena madura tiene gran cantidad de prolina y lisina hidrolizadas y la enzima involucrada en esta transformación es la prolil-hidroxilasa, que actúa en presencia de oxígeno, hierro, alfa-cetoglutarato y ácido ascórbico como cofactor.

La función de la hidroxiprolina es la de estabilizar a la triple hélice, a la temperatura del cuerpo; como solo se encuentra en el tejido conjuntivo, su presencia en orina, o la actividad de la prolil-hidroxilasa, pueden ser útiles para valorar la cantidad de tejido conjuntivo que se está produciendo en el organismo.

La hidroxilisina funciona como punto de unión con otras moléculas alfa, permitiendo además la adhesión con otras fibrillas de colágena a través de enlaces covalentes, lo da mayor resistencia y estabilidad al tejido conjuntivo, confiriéndole sus propiedades tensiles. Este efecto se obtiene gracias a que se convierte en su respectivo aldehído, por la acción de la lisil-hidroxilasa, la cual requiere de cobre como cofactor. Sirve también de apoyo a cadenas cortas de glucosa y galactosa, lo que hace de la colágena un glucoproteína.

Se llama miofibrilla o tropocolágena, a la estructura que se deriva de la procolágena, y que constituye la molécula básica para la formación de fibrillas; mide 2,800 Å de largo, y se encuentra inmediatamente por fuera del fibroblasto.

Para formar las fibrillas, se disponen en forma paralela una arriba de otra, de tal manera que cada molécula se superpone a la vecina abarcando la cuarta parte de su longitud, sin llegar a unirse a los extremos en forma término-terminal. Esta disposición le confiere al microscopio electrónico una periodicidad característica, que vista al negativo, permite la observación de segmentos claros y oscuros que se van repitiendo indefinidamente; un segmento claro y uno oscuro, constituyen un período.

Las fibrillas de 0.3 a 0.5 micras de diámetro, se agrupan también en forma paralela formando las fibras colágenas visibles al microscopio de luz, cuyo diámetro varía de 1 a 12 micras, dependiendo del número de fibrillas que las constituyen.

Las macromoléculas de colágeno que forman en tejido conjuntivo, se dividen en 17 tipos, 4 principales según su localización, función y relación hidroxiprolina/hidroxilisina en su conformación.

El TIPO I, es el más abundante; predomina en la matriz orgánica de huesos, cartilagos y tendones, y constituye el 80 a 90% de la dermis; es un heteropolímero porque contiene dos cadenas alfa idénticas y otra con secuencia de aminoácidos diferentes.

El TIPO II, se encuentra predominantemente en cartilagos hialinos.

El TIPO III, se detecta en el aparato gastrointestinal, vasos sanguíneos, etc. y representa el 10 a 20% de la colágena dérmica. Se piensa que constituye una forma fetal de la colágena, ya que es la que predomina en el embrión.

El TIPO IV, se localiza primordialmente en las membranas basales de la unión dermo-epidérmica y vasos.

Los TIPOS II al IV contienen cadenas alfa idénticas.

Recientemente se han descubierto otros tipos que contienen - cadenas alfa y beta, pero sus funciones aún no se delimitan.

Las fibras elásticas y reticulares son parecidas a las colágenas, pero son más escasas y tienen funciones y propiedades diferentes.

DEGRADACION DE LA COLAGENA.- Para evitar la acumulación del tejido conectivo, debe existir un balance entre la síntesis y degradación de las fibras colágenas. La degradación es una función que se lleva a cabo por la enzima colagenasa, la cual es producida por los fibroblastos que se localizan en la dermis superior, y en otros órganos.

Actúa sobre la molécula original separándola en dos fragmentos que se desnaturalizan rápidamente, pues son menos estables y más susceptibles a la degradación por otras proteasas.

SUSTANCIA FUNDAMENTAL.- Los mucopolisacáridos constituyen el mayor componente de la sustancia fundamental. Los tipos difieren según el tejido donde se localicen, e influyen en el

metabolismo celular, al afectar el transporte de agua y -- electrolitos.

Están estrechamente relacionados con las fibras, determinando algunas de las propiedades físicas de los tejidos.

Todos los mucopolisacáridos están constituidos por cadenas largas de hexosaminas y ácido urónico. Se conocen 5 tipos:

1. Acido hialurónico.
2. Condroitín 4-sulfato.
3. Condroitín 6-sulfato.
- 4.- Dermatan sulfato.
5. Queratan sulfato.

El ácido hialurónico y el dermatan sulfato son los principales glucosaminglicanos de la sustancia fundamental de la -- piel, y contienen acetilglucosamina y acetilgalactosamina -- como hexosamina, y como ácido urónico al D-glucorónido y -- L-idurónico. La síntesis de estas sustancias es influida por las hormonas sexuales, los esteroides, insulina y hormona tíroidea. Se excretan por orina 5 a 20 mg diarios de las primeras. En alteraciones del tejido conjuntivo como en esclero--dermia localizada y en la esclerosis sistémica progresiva.

Parece que el desorden es primordialmente un cambio difuso -- del tejido conjuntivo, pero las alteraciones a este nivel -- son contradictorias.

La síntesis de colágena se ha visto aumentada, normal e in--cluso disminuida.

Para su estudio se utilizan técnicas diferentes como la valo--ración del peso y grosor de la piel, alteraciones funciona--

les, pruebas finas que miden la incorporación de prolina - marcada, actividad de la prolil-hidroxilasa, excreción -- urinaria de hidroxiprolina y estudios de microscopía electrónica.

El peso y grosor de la piel se estima a través de biopsias consacabando de 5 a 7 milímetros, a las que se les quita - el tejido celular subcutáneo. Los hallazgos varían desde - los que refieren disminución o normalidad, hasta los que - encuentran aumento de estos rasgos. Parece que el aumento - en el contenido total de colágena es proporcional al aumen - to del grosor cutáneo.

Desde el punto de vista funcional, la capacidad de contrac - ción de la fibras, medida por métodos hidrotérmicos, es -- normal; sin embargo existe una amplia separación entre -- ellas, lo que da la ilusión de homogeneización.

Las fibras de colágeno normalmente se colocan una sobre - otra, sólo cuando la piel está estirada, en la escleroder - mia permanecen intercaladas, aún cuando la piel no se en - cuentre en extensión, lo que hace suponer que si físicamen - te las fibras son normales, la disposición anormal las im - posibilidada para conservar su fuerza tensil.¶

Se ha reportado aumento en la síntesis de la colágena en - múltiples ocasiones y se ha comprobado al demostrarse un - incremento en la captación de prolina marcada y en la pro - fil-hidroxilasa. El aumento en el retículo endoplásmico - rugoso de los fibroblastos, es también una evidencia de la elevación en la formación de la colágena 16

A nivel de cultivos, se ha comprobado que los fibroblastos sintetizan más colágena que las células normales, lo que - sugiere un defecto en la regulación de la función de estas

células; sin embargo no todas las publicaciones confirman tales hallazgos.

Al microscopio de luz el tejido conjuntivo se ve homogeneizado, aparentemente por la presencia de colágena inmadura, la cual tiene mayor proporción de enlaces de unión intermoleculares reducibles, que durante la maduración son reemplazados por unos enlaces más estables no reducibles.

Aún no se ha resuelto la interrogante de si los fibroblastos se activan en forma individual, o si la síntesis aumentada se debe a un mayor número de estas células. Se ha sugerido la posibilidad de que sean estimulados y produzcan fibras más rápidamente que en condiciones normales por un mecanismo no bien establecido.

En algunos trabajos se ha observado disminución de la hidroxiprolina e hidroxilisina, encontrándose normales en otros estudios. La reducción en la hidroxiprolina coincide con el aumento en la producción de fibras, lo que apunta en favor de la existencia de fibras colágenas alteradas con poca cantidad de este aminoácido.

El tipo I de colágena representa el 90% del tejido conectivo de la piel y el tipo III al 10%; esta relación normal se ha visto invertida en algunos trabajos, pero otros la reportan normal.

Se han postulado también alteraciones en la degradación del tejido conjuntivo, por disminución de la colagenasa, lo que provocaría su acúmulo, sin embargo ésto no ha podido ser comprobado.

Finalmente, en el microscopio electrónico, se ha observado incremento importante de fibrillas inmaduras, sobre todo alrededor de los vasos sanguíneos y las trabéculas grasas; en la dermis superficial se aprecian normales, pero conforme se avanza en profundidad, hasta el tejido celular subcutáneo se tornan finas (200-240 Å) e inmaduras, conservando su perioricidad. Hay áreas donde la disposición es bifásica, con fibras maduras e inmaduras intercaladas.

Los resultados anteriores, tan variables y contradictorios, pueden ser explicados por la hipótesis que postula que las alteraciones varían según el estadio clínico de la enfermedad; si sabemos que la Esclerodermia Sistémica cursa con períodos de agudización y latencia, los hallazgos histológicos y de microscopía electrónica variarán conforme lo anterior, así, en la etapa activa habrá aumento en la proporción de colágena de hidroxiprolina y otras evidencias de síntesis incrementada. Durante la etapa de latencia, la colágena ya habrá madurado, alcanzando su estado insoluble y por lo tanto los estudios bioquímicos y electrónicos serán negativos. Lo anterior puede confirmarse con el estudio de placas de Morfea, donde existen los dos cambios, con estabilidad en el centro y actividad en la periferia.

Parece que los hechos precedentes ocurran primordialmente en el tejido celular subcutáneo, donde las fibrillas se ven finas y numerosas; estudios recientes indican que los fibroblastos en esta área y los de la dermis inferior, sintetizan más fibras que los que se encuentran en zonas más superficiales, dato que se comprueba a través del cultivo celular a diferentes niveles de la piel. Una vez engrosada la colágena, se dispone estrechamente reemplazando la grasa subcutánea e invadiendo la dermis de abajo hacia arriba.

ALTERACIONES DE LA SUSTANCIA FUNDAMENTAL.- Se han descrito aumentos en la hexosamina y el dermatan sulfato, comprobados incluso por microscopía electrónica. La elevación de glucosa máglicos puede conferir parte del aspecto hialinizado y homogéneo típico de esta situación patológica.

El colágeno de la piel puede estar aumentado en la esclerodermia localizada, pero está disminuido en la piel de la esclerosis sistémica; la sensibilidad croonial en piel normal y anormal está prolongada en ambas condiciones, los dos padecimientos pueden ocurrir juntos, ambos pueden tener bases inmunológicas como se ha mencionado.15

C L A S I F I C A C I O N

La escleroderma de la piel puede ocurrir en una variedad de condiciones. Sin embargo Rook dice: Que el término escleroderma podría ser estrictamente confinado a la esclerosis de la piel localizada o generalizada¹⁰

El término morfea localizada es sinónimo de escleroderma -- circunscrita o localizada.

La clasificación de la escleroderma ha tenido una evolución tórpida por el sinnúmero de términos erróneos que se han empleado para denominarla y por el hecho de que el padecimiento por sí mismo es muy variable que van desde forma graves con ataque visceral severo, hasta las formas localizadas benignas, pasando desde luego por variedades intermedias y síndromes de superposición que indudablemente han determinado mayor confusión.

El primer intento de clasificación se debió a Alibert en --- 1817, quién dividió a las esclerodermias en formas parciales y universales; en 1886 Hardy estableció una clasificación más amplia en la que incluyó a la variedad edematosa, la esclerodermia en placas y la esclerodermia de las extremidades. No fué sino hasta 1893 en que Hutchinson estableció las diferencias entre acroesclerosis, esclerosis difusa y morfea¹⁶

Posteriormente se han propuesto numerosas clasificaciones que también han contribuído a hacer más confusa esta entidad, podría mencionar numerosas clasificaciones mencionadas en las distintas obras consultadas, pero uno de los objetivos de este trabajo es contribuir entre otras cosas a simplificar el entendimiento de este padecimiento y que además tenga utili--

dad práctica. Por lo que mencionaré la clasificación de -----
Schumacher y que a mi juicio me parece la más adecuada:17

CLASIFICACION DE LA ESCLERODERMIA**1. ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA**

- a) Con esclerodermia difusa.
- b) Síndrome de CREST
- c) Síndrome eosinófilico

2. FASCITIS EOSINOFILICA**3. DISTROFIA FACIAL CONGENITA****4. FORMAS LOCALIZADAS DE ESCLERODERMIA****a) Morfea**

- En placas
- Guttata
- Generalizada

5. FORMAS MENOS TIPICAS

- Morfea subcutánea
- Morfea queloide
- Morfea trófica primaria posiblemente superficial (Atrodermia de Passini-Pierini)
- Esclerodermia lineal con o sin melorreostosis
- Esclerodermia en golpe de sable con o sin hemiatrofia-facial.

6. AFECCIONES SIMILARES A LA ESCLERODERMIA INDUCIDA POR SUSTANCIAS QUIMICAS.

- Enfermedad por cloruro de vinilo
- Fibrosis inducida por pentazocafna
- Fibrosis inducida por bleomicina
- Afección parecida a la esclerodermia después del uso -
5-Hidroxitriptófano

7. ENFERMEDADES CON CAMBIOS CUTANEOS QUE SEMEJAN ESCLERODERMIA (SEUDOESCLERODERMIA)

a) Edematosa

- Escleredema adutorum de Buschke
- Escleredema (mucinosis papular)

b) Indurativa y/o atrófica

- Liquen escleroso y atrófico
- Porfiria cutánea tarda
- Acromegalia
- Amiloidosis primaria relacionada con mieloma
- Engrosamiento de la piel relacionada con neoplasia de células plasmáticas y polineuropatía periférica
- Fenilcetonuria
- Poiquilodermia congénita
- Síndrome de Werner

Cabe señalar que Scumacher no incluye en su clasificación a la esclerodermia anular o Ainhum de Da Silva Lima "amputación espontánea de los dedos del pie" que es identificado por muchos autores como esclerodermia y es endémico entre los ne---

gros. Comienza en la infancia o al nacimiento y sólo se observa en los pies.

Tampoco incluye a la esclerodermia tipo ampollosa que ha sido reportada por varios autores en revistas entre ellas la Revista Mexicana de Dermatología.⁴⁰

MANIFESTACIONES CLINICAS

MORFEA O ESCLERODERMIA VARIEDAD PLACAS

La morfea o esclerodermia en placas puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente en la primera y segunda década. Se caracteriza por placas esclerosas circunscritas con centro color marfil y halo violáceo; según Fitz Patrick la presencia del halo violáceo significa que la enfermedad está en fase activa. El inicio de la lesión es incidioso, comienza a menudo con un área de eritema que puede mostrar algo de edema no depresible, gradualmente al centro se hace blanco amarillento, muchas veces hay alopecia y menor respuesta sudorípara dentro de la lesión.³⁵

Las placas que pueden ser ligeramente elevadas o deprimidas - son firmes e induradas, más comunmente las lesiones son únicas o pocas pero en algunos casos son múltiples, su tamaño varía de uno a treinta centímetros, se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo (excepto en cara donde se presenta la variedad golpe de sable). Serups, refiere que la apariencia satinada de la esclerodermia en placas es un signo temprano, el cual puede ser usado en el diagnóstico clínico. Predomina en tronco. Se presenta con más frecuencia después de la segunda década de la vida.³⁶

Una importante distinción entre la esclerodermia variedad lineal y la esclerodermia en placas es que la primera tiende a afectar no sólo las capas superficiales sino también las profundas de la piel con fijación a estructuras subyacentes.³⁴

Algunos autores mencionan que esta variedad de esclerodermia en placas puede durar pocos meses o "muchos años", en aproximadamente la mitad de los casos pueden desaparecer o ablandar

se dejando áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación, en algunos casos la enfermedad tiene una involución total.

La pigmentación es considerada por los clásicos como un estado terminal, un indicio de curación de la dermatosis pero también puede ser un modo de principio. Según reporta Boagert la ocurrencia de artralgias se asocia en un 45% a la esclerodermia localizada en placas, migraña en un 15%, dolor abdominal en un 12%, fenómeno de Raynaud en un 4% y concluye que la esclerodermia localizada no es una afección tan banal. 74 28

El mismo autor menciona que en algunos casos la esclerodermia en placas puede evolucionar a esclerodermia sistémica o estar asociada a liquen escleroso y atrófico. 30

Rook menciona que algunos pacientes tardíamente pueden desarrollar esclerosis sistémica progresiva, y que estas lesiones al principio pueden evolucionar con ardor y prurito. 30

MORFEA LOCALIZADA VARIEDAD GOTAS

Es una variedad poco común, se caracteriza por múltiples lesiones pequeñas de 2 a 6 mm, aproximadamente según menciona Fitz Patrick, de color blanco tiza que afectan primariamente tórax anterior, cuello y hombros. Las lesiones no tienen la consistencia esclerosa y firme de la esclerodermia localizada variedad placas, están rodeadas de un borde rosado o azul, los orificios foliculares pueden estar dilatados. Son lesiones poco numerosas de contornos netos y regulares, redondeadas. Boagert menciona que las lesiones pueden tener color blanco nacarado ser de uno a diez milímetros, frecuentemente

un poco deprimidas, pueden entrar en unión y formar placas -- más o menos largas, ovaladas de contornos festoneados con pequeños elementos puntiformes o lenticulares en la periferia.¹⁵

Las lesiones se localizan con frecuencia en cuello, nuca, --- hombros y parte alta de tórax. Afecta sobre todo a mujeres 16 venes y no da prúrigo.

Es una dermatoesclerosis que no todos la agrupan con las demás variedades de esclerodermias localizadas, aunque existan razones para hacerlo. La evolución es "prolongada" y cuando - evolucionan dejan lesiones hiper o hipopigmentadas.

ESCLERODERMIA VARIEDAD GENERALIZADA

Algunos autores la llaman esclerodermia difusa. Fitz Patrick considera a la morfea o esclerodermia localizada variedad generalizada como una forma severa de la enfermedad, por el --- gran compromiso cutáneo con múltiples placas induradas, hiper pigmentadas que crecen en profundidad con atrofia muscular y menciona que no se asocia a otras enfermedades sistémi-----cas. Sin embargo en contraposición con lo anterior Rook men-- ciona que si se asocia esta variedad con alteraciones sistémi cas y que un 4% evoluciona a esclerosis sistémica progresiva¹⁵

Esta variedad es más frecuente entre los 30 y 60 años; afecta más a las mujeres. Según reportes de la literatura hay dos ca sos de esclerodermia variedad generalizada en dos niños. Woo- Ty y Cols.³⁰

En la clínica de colágenas hay dos casos.⁴⁰

Clinicamente se inicia como la esclerodermia variedad pla---cas. Usualmente en el tronco.

El fenómeno de Raynaud ocasionalmente puede ocurrir; dolor en articulaciones en un 40% particularmente en dedos y ocasionalmente contracturas severas atróficas y dolor intratable en -- los miembros.

Por otra parte un carcinoma de células escamosas pueden desarrollarse en las lesiones de más de 20 años de duración.

El pronóstico es incierto a veces mejoran de 3 a 5 años.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA VARIEDAD LINEAL CON O SIN MELORREOSIS

A esta variedad también se le conoce como esclerodermia localizada en banda. Robert Degos la refiere como escleroatrofia-extensiva de los miembros (o escleroatrofia monomélica lineal con hemiatrofia), ya que esta variedad afecta con mucha frecuencia a los miembros y las lesiones lineales confluyen formando bandas.²⁸

Se presenta en niños y jóvenes principalmente. Las lesiones lineales como se mencionó anteriormente confluyen para formar bandas irregulares de dos a cinco centímetros aproximadamente de ancho y de longitud variable, que pueden extenderse a lo largo de un miembro. En ocasiones las lesiones tienden a ser algo elevadas (de 3 a 4 mm) sobre la piel que las rodea, pero

también pueden ser deprimidas, el cerco lila (lilac ring) es más o menos incompleto pero no es tan constante como la variedad en placas, el color es menos fuerte que la variedad mencionada anteriormente y puede haber eritema alterno en ciertas porciones de la lesión.

El trayecto de las bandas puede corresponder a un territorio ra#icular, puede producirse contracturas e hipodesarrollo -- del miembro afectado.²⁸

Las lesiones son generalmente únicas y unilaterales; las extremidades inferiores son las más frecuentemente afectadas seguidas por las superiores y el tórax en su cara anterior.

Una importante distinción entre la variedad lineal y la variedad en placas es que la primera tiende a afectar no sólo las capas superficiales sino también las profundas de la piel con fijación a estructuras subyacentes. Como la esclerodermia variedad lineal suele iniciar en las dos primeras décadas de la vida suele producir grandes deformidades como hemiatrofia de una extremidad o contracturas que impiden el desarrollo adecuado del miembro afectado.³⁸

Robert Degos refiere que la escleroatrofia extensiva de miembros o escleroatrofia monomélica, se presenta en la infancia antes de los 12 años, afecta más al sexo femenino, aparece en muslos, glúteos y cadera que progresivamente afecta el miembro en su totalidad pudiendo también afectar en forma contralateral la otra extremidad o afectar las cuatro extremidades, esta variedad afecta rápidamente estructuras subyacentes como-- músculos, tendones, periostio, puede afectar cartilago y cau-

sar disminución del diámetro de la diáfisis produciendo me-
lorreostosis e hiperostosis. 22

Fitz Patrick incluye a la esclerodermia en golpe de sable den-
tro de la variedad lineal. 15

Otros autores como Woo Ty y Cols., consideran al Síndrome de-
Parry Romber como una forma de esclerodermia lineal. 39

Puede presentarse una combinación de lesiones como la varie--
dad en placas y la variedad que estamos tratando.

Los cambios internos frecuentemente vistos en la escleroder--
mia en placas y especialmente en la lineal, parecen ser de na-
turaleza congénita y consisten en cambios de la columna verte-
bral como: Espina bífida, sacralización de los segmentos lum-
bares, prolongación de los arcos transversales, escoliosis y
xifosis. Williams y Cols., refieren en su hipótesis que la --
fascitis eosinófila puede ser la manifestación temprana de
la esclerodermia lineal. 38

En cuanto al curso del padecimiento los autores no se ponen -
de acuerdo, ya que algunos mencionan que involucionan más o -
menos en cinco años que la involución puede ser parcial dejan-
do atrofia, hipo o hiperpigmentación. Otros como lo refiere Fitz --
Patrick las lesiones pueden durar pocos meses o muchos años -
(sin precisar tiempo) y que en la mitad de los casos las le-
siones pueden ablandarse y dejar sólo hipo o hiperpigmenta--
ción. 15

Stuar Maddin refiere que la variedad lineal es incapacitante, progresiva y usualmente no involuciona.¹⁵

Falanga V y Cols., dicen que: la esclerodermia variedad lineal sufre una evolución "larga" y generalmente acaba con regresión espontánea, dejando una cicatriz atrófica blanca o una mancha pigmentada, que puede no dejar rastro o subsistir indefinidamente.^{13 14}

ESCLERODERMIA VARIEDAD GOLPE DE SABLE CON O SIN HEMIATROFIA FACIAL.

La esclerodermia en golpe de sable como se menciona anteriormente algunos autores la incluyen dentro de la variedad lineal.

Se presenta con más frecuencia entre la segunda y la quinta década de la vida, puede afectar también a niños.

Se observa en el tercio anterior de la piel cabelluda y la frente ocupando una posición paramedia, la lesión se puede extender a mejillas, nariz, labios, e involucrar encías afectar dientes, lengua, cuello y pecho en forma unilateral causando asimetría por hemiatrofia de la cara.^{28 30}

Fitz Patrick menciona que la esclerodermia variedad golpe de sable comienza con tracción y dureza sobre el área afectada, produce alopecia y blanqueamiento del pelo. Puede afectar los huesos del cráneo y causar disrritmias manifestada por el electroencefalograma mayor sobre el área afectada.¹⁵

Rook refiere, que puede haber afección ocular en esta variedad de esclerodermia manifestada por enoftalmos, involucración de párpados, músculo ocular, iris y fondo de ojo³⁰

Leste W. Burket refiere que la esclerodermia en golpe de sable invade frecuentemente cavidad bucal, lengua, paladar blando y laringe, que la lengua adquiere tal rigidez que la alimentación y el lenguaje resulta difícil. Esta variedad por lo regular afecta la distribución del quinto par craneal. El mismo Leste W. Burket refiere que cuando las lesiones se presentan en la cavidad bucal dan un aspecto de leucoqueratosis.²³

Por otra parte según Fitz Patrick las lesiones de esta variedad no involucionan que incluso se pueden extender más dejando hemiatrofia permanente.⁷⁵

Rook menciona otras manifestaciones asociadas a la esclerodermia localizada y con porcentajes diferentes a los mencionados anteriormente y dice que: algunos pacientes presentan artralgias localizadas en la extremidad esclerodematosa, fenómeno de Raynaud unilateral, migraña y dolor abdominal o cólico³⁰

Anormalidades radiográficas aparecen en columna vertebral en un 47% particularmente en esclerodermia lineal; espina bífida en 33% y otras anomalías incluyendo sacralización del segmento lumbar, vértebras en región lumbar, prolongación de los arcos transversos y escoliosis. La espina bífida es particularmente común en pacientes con la variedad lineal de las piernas y nalgas; costillas anómalas, así como costillas cervicales rudimentarias, clavícula atrófica, ausencia de músculo

lo pectoral, deformidad de los pies y de los dedos³⁰

Las anomalías cutáneas incluyen: lesiones verrugosas, nevo vascular pigmentado usualmente con la variedad lineal y sobre el mismo lado alopecia areata, vitiligo, ictiosis y distrofia ungueal.

Carcinoma de células escamosas en la variedad generalizada.

Ocasionalmente la morfea en placas puede ocurrir en asociación con lesiones de líquen escleroso y atrófico.³

Cambios gastrointestinales que no especifica han sido observados en pacientes con lesiones circunscritas de esclerodermia en la espalda.

Golding D.N.; reporta el caso de una paciente que presentó lesiones de esclerodermia en placa asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo, sin tener lesiones de esclerosis sistémica progresiva ni sintomatología, comprobado por la presencia de anticuerpos anti RNPJ³

Su W.P; Greene S.L. reportan otro caso de un paciente que presentó lesiones de morfea, fasciitis eosinofílica y más tarde desarrolló ampollas sobre las lesiones de morfea y dicen que a esta entidad se le debe de llamar morfea profunda³⁴

Kulin P., Sybert V.P.; reportan una nueva entidad de esclerodermia localizada asociada a hipotricosis hereditaria²².

D I A G N O S T I C O

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, la topografía y morfología son suficientes para el diagnóstico de esclerodermia localizada en cualquiera de sus formas, pero este diagnóstico se hace cuando ya la enfermedad está bien desarrollada, cuando se inicia es prácticamente imposible comprobar el diagnóstico.⁵ //

El examen más útil en la práctica que podemos hacer es la biopsia de piel que también puede dar datos comunes a otras - collagenopatías y datos propios de esclerodermia localizada, - por tanto este estudio no es diagnóstico ni patognomónico de la esclerodermia localizada, ya que incluso en la misma lesión hay diferentes etapas de evolución. Boagert Díaz refiere que el diagnóstico es fácil, excepto en las formas de inicio caracterizadas por maculas marrones o violáceas que pueden sugerir lesiones de origen medicamentoso.

En cuanto hallazgos de exámenes de laboratorio ninguno aporta resultados específicos, aunque últimamente se ha enfocado la atención a los estudios inmunológicos, los resultados no son categóricos como se menciona más adelante y por tanto actualmente no son concluyentes.³⁹

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Al considerar el diagnóstico de esclerodermia localizada se debe tener en cuenta que pacientes con diversas enfermedades pueden mostrar cambios cutáneos semejantes a los de esclerodermia, por lo que muchas de las curaciones que se refieren del padecimiento se deben a remisiones espontáneas de otros estados patológicos que tienden a ceder por si mismos, sin tratarse realmente de las esclerodermias localizadas.

Por otra parte antes de mencionar las diversas entidades clínicas esclerodermiformes, es importante mencionar primero las diferencias entre la esclerosis sistémica progresiva y la esclerodermia localizada, aunque considerables, parecan ser más bien cuantitativas. En ambas el sensorio cronoaxial está característicamente prolongado, aún en la piel normal. Este hallazgo se presenta con mucha frecuencia en las esclerodermias y nunca aparece en otras enfermedades dermatológicas o neurológicas excepto en tabes dorsal, donde la prolongación es ligera. Clínicamente la esclerosis sistémica progresiva es indistinguible de la esclerodermia localizada en sus fases iniciales cuando la primera se inicia primariamente con manifestaciones cutáneas.

La acrodermatitis atroficans es un diagnóstico diferencial -- que se debe tener presente en la esclerodermia localizada. La primera usualmente se desarrolla en las piernas y menos frecuentemente en los brazos. Está compuesta de lesiones violáceas atróficas (ocasionalmente con un borde lila). Cede rápidamente a la penicilina. La diferenciación se hace por biopsia y por cronaxometría sensorial.

Dermatoesclerosis de las piernas mal vascularizadas; Entidad descrita por Degos; ocurre sobre las piernas varicosas, en los ataques de capilaritis trombosante (dermatitis ocre) y en la trombo y periflebitis. Se trata de una induración de desarrollo lento y persistente debidas a fibrosis del tejido conjuntivo y por esta razón son histológicamente diferentes. Hay dolor y edema de la pierna con inflamación del tejido conjuntivo más profundo e involucramiento secundario de la piel. Las infecciones secundarias tan frecuentes, concurren a provocar esas lesiones esclerosas de dermis y atróficas de epidermis. La piel es casi transparente o está recubierta de escamas y costras.²⁸

Disturbios tróficos: Las lesiones pseudoesclerodermatosas pueden partir de los nervios periféricos, con parálisis, hemiplejía, lesiones del cordón espinal y otras molestias que dan como resultado disturbios tróficos. El diagnóstico correcto es fácil.

HIPODERMITIS ESCLERODERMIFORMES: Se distinguen de la esclerodermia clínica, histológica y etiológicamente, como el eritema nudoso de la reacción leprosa grave.

DISLIPOIDOSIS CUTANEA TIPO OPPENHEIM-URBACH: Pertenece a las dermatoesclerosis. Ataca de preferencia a las mujeres adultas y se observa en más de 3/4 de los casos, entre diabéticos. El aspecto de dermatitis esclerodermiforme atrofiante es uno de los más frecuentes. Principia por una placa elevada y firme con un centro deprimido, con pequeños nódulos infiltrados rosados. Son simétricas y alargadas, contornos netos y curvilí-

neos, de 2 a muchos cms. de diámetro. El centro de las pla---
cas es de color amarillo gamuza, a veces violado, con algunas
zonas morenas. La epidermis está lisa, brillante, atrófica, -
casi transparente. Suelen presentarse algunas teleangiecta---
sias, erosiones o ulceraciones. La biopsia comprueba el diag-
nóstico clínico.

RADIODERMITIS CRONICA POST-RADIOTERAPIA: Es una placa escle--
ro-atrófica que puede aparecer de repente, a veces muchos a--
ños después de la irradiación, en la zona tratada o expues---
ta. Suele principiar por eritema, ampollas, ulceraciones y es-
caras, con una esclerosis blanca indurada, una atrofia epidér-
mica a veces cicatricial, algunas teleangiectasias arboraceas
y manchas morenas puntiformes o reticuladas. Pueden evolucion-
nar hacia un cáncer espino-celular.

RADIODERMITIS CRONICA PROFESIONAL: (Ataca a radiólogos y ciru-
janos) asienta casi siempre en dorso de manos. La piel, tinte
violáceo, se reseca y descama, al mismo tiempo que se espa---
sa. Hay flexión dolorosa de los dedos, rebordes ungueales ---
agrietados y uñas anormales. Si la radiación continúa, los --
trastornos tróficos se agravan y toman una apariencia esclero-
sa.

LIQUEN ESCLEROSO Y ATROFICO: Conocido también como liquen Al-
busdermatitis liquenoide atrófica crónica, es otra entidad --
que se debe diferenciar de las esclerodermias localizadas; --
aunque algunos autores lo consideran como una variante de la-
esclerodermia en gotas, sin embargo a este respecto existen--
muchas controversias.

El liquen escleroso y atrófico es un estado crónico atrófico de la piel, caracterizado por manchas blancas, tapones cón--neos, foliculares de color negro, rodeados por un halo eritematoso alrededor de las manchas blancas, posteriormente se -- produce una atrofia apergamizada y las lesiones pueden con -- fluir para formar grandes placas, se puede presentar tanto en adultos como en niños.

ATROFODERMIA IDIOPATICA PROGRESIVA DE PASINI Y PIERINI: Enfermedad descrita por Pasini y Pierini que clínicamente tiene mucha similitud con la esclerodermia localizada variedad placas con la que se debe hacer el diagnóstico diferencial. La enfermedad consiste en lesiones atróficas definidas, pardas, ova--les, redondas o irregulares lisas, que se producen principalmente en mujeres jóvenes y se localizan en el tronco. A veces las manchas son consecutivas o coinciden con lesiones que no pueden diferenciarse de la morfea. El curso de la enfermedad y los hallazgos la hacen diferente de las esclerodermias.

OTRAS ALTERACIONES QUE PUEDEN DAR MANIFESTACIONES ESCLERODERMIFORMES, Y PUEDEN CONFUNDIRSE CON ESCLERODERMIA LOCALIZADA

- 1.- Enfermedades ocupacionales por exposición al cloruro de polivinilo, percloroetileno y tricloroetileno, pesticidas, resinas epoxy, etc.
- 2.- Asociación con enfermedades genéticas como la Progeria, y algunas mucopolisacaridosis como los síndromes de Hurler, Hunter, Morquio y Schier (Mucopolisacaridosis I, -- II, IV y V respectivamente).

La lesión reticulada lilacea puede remedar a la poliarteritis nodosa. Placas atróficas pueden resultar por la aplicación - I.M. de vitamina K o inyecciones subcutáneas de corticoides.

Escleroderma Like se puede observar en pacientes con fenilce tonuria, amiloidosis con o sin mieloma múltiple, puede haber esclerosis en síndrome carcinoide; en progeria, acrogeria y - epidermolisis bulosa poiquilodérmica. Escleroderma Like en - reacción injerto contra huésped.

En Hipotiroidismo y en artritis reumatoide pueden haber cambios pseudoesclerodermatosos.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La histopatología de la esclerodermia localizada revela una - etapa inflamatoria inicial y una esclerosa tardía; la mayoría de los cortes de rutina muestran un cuadro histológico intermedio entre los dos estudios.

Es importante que la muestra de biopsia incluya cantidades adecuadas de tejido celular subcutáneo ya que la mayor parte - de las alteraciones diagnósticas se encuentran a este nivel.

En la etapa inflamatoria inicial que se encuentra principalmente en el borde violáceo de las lesiones en crecimiento; la dermis muestra haces de colágeno gruesos y muy apretados y un infiltrado inflamatorio leve predominantemente linfocitario - entre los haces de colágeno y alrededor de los vasos sanguíneos. En el tejido celular subcutáneo y en sus proyecciones - ascendentes hacia las glándulas sebáceas se observa un infiltrado inflamatorio mucho más pronunciado que el que se ve en dermis.

Las trábeculas que dividen al tejido celular sub-cutáneo están engrosadas por la presencia de un infiltrado inflamatorio y el depósito de neocolágeno; el colágeno neoformado que se - compone de fibras más que de haces y que se colorea débilmente con hematoxilina y eosina reemplaza grandes áreas del tejido celular subcutáneo. 5 30

En la etapa esclerosa tardía, como se ve en el centro de las - lesiones más antiguas, el infiltrado inflamatorio ha desaparecido casi por completo excepto en algunas áreas subcutáneas.

La epidermis está adelgazada o puede estar normal.

El colágeno dérmico está engrosado y muy apretado aún en su porción más superior, incluyendo la capa papilar donde normalmente tiene una disposición laxa. Se colorea en forma más eosinofílica que lo normal, las glándulas ecrinase están marcadamente atróficas y el tejido graso que normalmente las rodea está muy disminuido o ausente. En cambio están rodeadas por colágeno neoformado y aparecen traccionadas hacia abajo por este neocolágeno.

Las glándulas sudoríparas parecen estar dentro de la dermis, como consecuencia del reemplazo de la mayor parte de tejido celular subcutáneo por colágeno neoformado.

El tejido subcutáneo muestra al principio fibras colágenas onduladas muy finas, numerosos fibroblastos y un aumento de las fibras reticulares. Finalmente el colágeno consta de haces gruesos, pálidos, escleróticos homogéneos o hialinizados, con menos fibroblastos que lo normal dando al neocolágeno del tejido subcutáneo un aspecto vacío.

En el colágeno esclerótico se ven pocos vasos sanguíneos, éstos a menudo con paredes fibróticas y luz estrecha. En el neocolágeno del tejido subcutáneo se ven pocas fibras elásticas.

Los músculos estriados ubicados por debajo de las lesiones de morfea se afectan solamente en los tipos de esclerodermia lineal y en golpe de sable; las fibras musculares aparecen vacuoladas y separadas entre sí por edema y colecciones focales de células inflamatorias.

Lever refiere que la esclerodermia circunscrita o morfea se caracteriza por engrosamiento de los haces de colágeno que se extienden al tejido celular subcutáneo. El aplanamiento de la epidermis superficial se produce solamente en la etapa tardía. Que el aspecto histológico de las lesiones cutáneas de la esclerodermia sistémica progresiva es similar al que se ve en la morfea de manera que la diferenciación histológica es imposible.

No obstante en las lesiones iniciales la reacción inflamatoria de la esclerosis sistémica progresiva es mucho menos pronunciada que en la morfea y en etapa tardía la esclerosis sistémica progresiva muestra cambios vasculares más pronunciados en el tejido celular subcutáneo que en la morfea.

Según Fitz Patrick, la oclusión de los vasos sanguíneos no se encuentra en la morfea y esto hace suponer que puede tener -- una relación con la involución espontánea de la enfermedad; -- no está aclarada la naturaleza exacta del hallazgo. Además la estructura de las fibras musculares esqueléticas subyacentes -- a las áreas de la piel afectada pueden también mostrar evidencia de daño en ausencia de cambios en los capilares de los -- músculos.¹⁵

La microcopia electrónica muestra fibras de colágena de diámetro variable, fibras delgadas, espesas y neoformadas cualitativamente normales.

La histoquímica revela alteraciones de la sustancia fundamental, mesenquimatosa interfibrilar. En estadio inicial edema -- mucoso rico en mucopolisacáridos ácidos. Cuando empieza la -- esclerosis el edema desaparece por la neoformación de colágeno.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Los exámenes de laboratorio y gabinete no ayudan para el diagnóstico de la morfea o esclerodermia localizada.

La biometría hemática, la química sanguínea el examen general de orina electrólitos séricos y las pruebas de funcionamiento hepática habitualmente se encuentran sin alteraciones.

Excepcionalmente la velocidad de sedimentación globular puede estar aumentada.

Actualmente la investigación en la morfea o esclerodermia localizada se está enfocando a la búsqueda de alteraciones inmunológicas las que se han encontrado según los reportes en la literatura. Estas alteraciones como ya fueron mencionadas son la presencia de anticuerpos antinúcleares, anti DNA de cadena sencilla, deficiencia de C 2 y presencia de factor reumatoide positivo. Ninguna de estas alteraciones es específica del padecimiento. 44 32 39

Los exámenes de gabinete tampoco ayudan para el diagnóstico. Sólo son útiles para detectar anomalías asociadas o para valorar la magnitud del daño que ha causado el padecimiento.

TRATAMIENTO

Como mencioné al principio de este trabajo muchas han sido -- las modalidades terapéuticas que se han ensayado en la esclerodermia localizada o morfea en sus diferentes variedades obteniendo resultados variables, algunos se han desechado por -- los mínimos beneficios y por sus efectos secundarios negativos.

Hasta la fecha no se cuenta con el medicamento que se acerque a lo ideal para este padecimiento.

A continuación mencionaré alguna de esas modalidades que en -- un principio parecieron ser la solución al problema pero que -- no pasaron la prueba del tiempo.

Stuar Madin refiere el uso de la fenitoina (dilantin) anticonvulsivante que ha mostrado propiedad estimulante de fibroblastos a dosis de 100 mg diarios por varios meses.¹⁶

En la tesis de Gómez de la Cortina se menciona que se utilizó la Vitamina D sin conocer su mecanismo de acción en este padecimiento.¹⁶

El uso de EDTA (Etilene diamino tetracético Acido) que fué utilizado por Harris en 1955 en solución glucosada al 5% I.V indicando que actuaba compitiendo con una enzima en el metabolismo de triptófano con incremento en la producción de serotonina.¹⁶

En 1950 se utilizó la ACTH y esteroides encontrando regresión de las lesiones dérmicas no demostrando mejoría en las alteraciones viscerales cuando se ministraba en esclerosis sistémica progresiva.

Capusan I., Ortansa y Cols., reportan el uso de griseofulvina en dos pacientes adultos con esclerodermia localizada a dosis de 1 gr diario observando gran mejoría a las dos semanas y -- desaparición de las lesiones a los dos meses; esta acción suponen se debe al poder antiinflamatorio y efecto vasodilatador coronario y periférico.

Otros medicamentos de más reciente utilización son: La DDS -- (diamino difenil sulfona), el ácido aciaticosido (madecacosol) -- la colchicina y más recientemente la D-Penicilamina.

La D-Penicilamina fué introducida al tratamiento de la esclerosis sistémica progresiva por Harris y Siorderman en 1966, -- más tarde por Blumenkant y Asboe Hansen que demostraron que -- la droga era un potente inhibidor de la colágena in vivo. A -- partir de entonces se han realizado numerosos estudios que -- han tratado de valorar los resultados de este inhibidor de la síntesis de tejido conjuntivo. Algunos investigadores han considerado que este medicamento no es efectivo, pero lo demás -- han encontrado una respuesta benéfica al tratamiento. 9 10 35

Las dosis utilizadas en esclerodermia varían desde 500 a 1.5-gr. diarios con una media de 750 mg.

Se prefiere iniciar con dosis de 250 mg e ir aumentando progresivamente hasta alcanzar dosis de sostén; el tratamiento -- debe continuarse durante un año, ya que es durante ese tiempo cuando se ve la mejoría máxima; hay autores que refieren que -- debido al lento reemplazo de la colágena el manejo debe seguirse por un mínimo de 4 años. Estas dosis fueron utilizadas como mencioné anteriormente en la esclerosis sistémica progresiva y los resultados han sido variables según los diferentes

autores pero con más efectos positivos que negativos.

Por lo anterior y porque se considera que la esclerodermia--- localizada y la esclerosis sistémica progresiva comparten la misma teoría etiológica utilizada en la localizada o mor----- fea. A este respecto E.J. Moynahan reporta el uso de D-Penici lamina a dosis bajas en esclerodermia localizada en la infancia encontrando buenos resultados a dosis de 450 mg al día.¹²

SEGUNDA PARTE

La D-Penicilamina es un fármaco que fue aislada inicialmente de pacientes con enfermedad hepática crónica que recibieron penicilina. En 1956 Walshe notó la actividad quelante del medicamento que promovía la excreción de cobre, por lo que utilizó la droga en el tratamiento de la enfermedad de Wilson y en el envenamiento por metales pesados. En los primeros estudios se utilizó la L-Penicilamina y posteriormente la D-Penicilamina que demostró ser menos tóxica.

Farmacología: Es un aminoácido sulfhidrilo, el cual puede ser sintetizado o preparado por la desintegración hidrolítica de la penicilina, difiere del aminoácido cisteína por la presencia de dos C H 3 en el carbono B, por lo que constituye una D-B B-Dimetilcisteína.

Composición química de la D-Penicilamina:



Absorción distribución y excreción.

Se ministra por vía oral, absorbiéndose bien por el tubo digestivo. El pico de concentración plasmática ocurre de 160 a 130 minutos después de su ingestión, por lo que para mantener una concentración plasmática constante debe ministrarse cada 6 horas. Su absorción intestinal es influida por las protef--nas del tubo digestivo y por los metales presentes en los ali

mentos. Se elimina por riñón.

El 80% de la D-Penicilamina se une a las proteínas plasmáticas (albúmina) y el 20% queda libre, el resto circula como sus metabolitos.

Metabolismo y efectos: Su metabolismo y mecanismo de acción se relaciona con la presencia de su grupo sulfidriilo libre, - sus metabolitos D-Penicilamina disulfuro y cisteína D-Penicilamina disulfuro son metabólicamente inertes.

Mecanismo de acción: Es un agente quelante de numerosos metales pesados ya que promueve su excreción disminuyendo los niveles séricos de cobre, plomo zinc y mercurio.

Favorece la solubilización de la cisteína y posiblemente activa la fibrinólisis e inactiva a la prostaglandina E 2 sintetizada.

En el tejido de granulación suprime la síntesis de proteoglicanos y la concentración del dermatan sulfato.

Se ha sugerido que tiene un efecto inmunosupresor ya que inhibe la transformación linfocítica y la síntesis de inmunoglobulinas, además de modificar anticuerpos como la degradación de IgM.

Sus efectos sobre la síntesis de colágena se deben a su acción latirogénica que consiste en inhibir la síntesis impidiendo la formación de enlaces cruzados intra e intermoleculares de las fibrillas impidiendo el desarrollo de uniones covalentes-

estables que caracterizan a la colágena madura, lo que facilita su degradación, el mecanismo intrínseco no se conoce, se supone que puede ser secundario a su efecto quelante ya que tanto para la síntesis de colágena como para la formación de enlaces covalentes a nivel de los grupos aldehído se necesita la presencia de enzimas que requieren de algunos metales como el cobre el hierro y el magnesio para actuar.

La Penicilamina produce también aumento de la actividad de la colagenasa lo que facilita la degradación de las fibras de colágena. 7 9 11 12

Efectos colaterales no cutáneos:

Hematológicos: Se puede presentar leucopenia en el 12% de los casos y trombocitopenia en el 9%, estos cambios pueden encontrarse al principio o al final del tratamiento y pueden ser reversibles si se detectan a tiempo. Parecen ser más frecuentes en pacientes mayores de 60 años, por lo que su uso en ellos debe ser limitado; menos frecuentemente se han reportado casos de agranulocitosis y anemia aplásica.

Renales: El daño renal se manifiesta primero por proteinuria que puede ser mínima, transitoria o progresiva y llevar al síndrome nefrótico franco con hipoalbuminemia; tanto la proteinuria como la hematuria son parámetros para suspender el fármaco.

La proteinuria puede persistir un año o más después de suspendido el medicamento, en estos casos la lesión renal es un nefropatía por complejos inmunes con depósitos de IgG y C3 en -

la membrana glomerular con cambios mínimos a la microscopía-electrónica.

Gastrointestinales: Síntomas tales como náuseas, anorexia, -- vómitos y diárrrea así como dispepsia son frecuentes pero no -- serios problemas.

Hipogeusia: Que es la pérdida del gusto por sabores dulces o -- saldos y se presenta con frecuencia en los pacientes. El sa-- bor retorna 4 a 12 semanas después de iniciado el tratamien-- to, aunque éste no se haya suspendido. Se cree que se produce por deficiencia de calcio y zinc.

Pulmonar: Rara vez se ha observado broncoalveolitis crónica-- con disnea severa.

Otras manifestaciones no cutáneas incluyen: Miastenia Gravis, -- tiroiditis, síndrome de Sjogren, púrpura trombocitopénica.

Efectos colaterales cutáneos: Por efectos sobre la colágena y la elastina, la dermatosis por D-Penicilamina parecida a la -- epidermolisis bulosa adquirida consiste en la aparición de le -- siones purpúricas y plegamientos cutáneos en rodillas, codos, hombros, nalgas, dorso de pies y otras regiones protuyentes. -- Ésto puede ser secundario a una disminución en la fuerza ten-- sil de la colágena por la ruptura de enlaces cruzados intram_o -- leculares produciéndose un adelgazamiento de la piel con au-- mento de la fragilidad que podría explicar también la forma-- ción de ampollas hemorrágicas y su curación con quistes de --

millium.

Lesiones de atrofodermia también se han reportado y se cree que son secundarios a los efectos de D-Penicilamina sobre el tejido elástico; la droga tiene un efecto inhibitor de la cicatrización por lo que es importante estar alerta en pacientes que han sido manejados con este medicamento por largo tiempo o con los que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico.

Otro efecto cutáneo del medicamento es la presencia de lesiones papuloideas en los sitios de venopunción y la formación de arrugas y cutis laxa con tratamiento de más de 2 gramos diarios y por más de 10 años como se usa en la enfermedad Wilson.

La elastosis performans serpiginosa se produce con dosis entre 1.5 gramos y 2 gramos diarios usada cuando menos por 6 años; la dermatosis está constituida por pápulas rosas o rojas, queratóticas formando un patrón anular que se localiza más frecuentemente en el cuello, axilas, fosas antecubitales y pene.

Por mecanismo Autoinmunes: Durante el tratamiento con D-Penicilamina se pueden producir autoanticuerpos se ha intentado explicar este hecho en base a una predisposición genética, dada por los antígenos de histocompatibilidad, o bien por efectos de medicamento sobre un hapteno, transformándolo en una sustancia antigénica y finalmente por sus efectos en la inmunorregulación con aumento de los linfocitos T auxiliares o disminución de los linfocitos T supresores.

Penfigo y Penfigoide: Estos padecimientos se presentan más en pacientes con artritis reumatoide y esclerosis sistémica progresiva tratados con D-Penicilamina, se presentan por lo general al principio del tratamiento y no son dosis dependientes. Se puede producir cualquier tipo de penfigo pero es más frecuente el foliaceo, la enfermedad tiende a remitir al suspender la terapéutica en el término de algunas semanas, sin embargo puede ser necesario administrar esteroides sistémicos para controlar el padecimiento.

Se han encontrado anticuerpos contra el cemento intercelular y anticuerpos contra la D-Penicilamina.

Lupus eritematoso sistémico se observa durante el tratamiento de la enfermedad de Wilson, artritis reumatoide y cistinuria, es una manifestación de la terapéutica pues se desarrolla de 18 a 24 meses después.

Encontrándose en algunas ocasiones anticuerpos antinucleares.

Dermatomiosistis: Aparece de 2 a 19 meses después de haber iniciado el uso con D-Penicilamina y desaparece de 2 a 6 meses después de la suspensión. Se han reportado casos aún con dosis de 250 mg diarios.

Reacciones por sensibilización: Se presentan erupciones maculares, papulosa o urticarianas pruriginosas a veces asociadas a fiebre y eosinofilia, pueden ocurrir en forma temprana en la primera semana de haber iniciado el tratamiento. Ceden al suspender la droga. 10 29

Otras dermatosis: El liquen plano se atribuye a la formación de un defecto bioquímico tal vez a nivel de la glucosa o fosfato deshidrogenasa, ya que se ha demostrado que ésta puede ser inhibida por la D-Penicilamina in vitro.

Estomatitis Aftosa: Puede deberse a una reacción alérgica o a una fragilidad epitelial por pobreza de tejido conjuntivo, o también ser secundaria a un pénfigo oral o úlceras necróticas por agramulocitosis.

Son también reacciones secundarias al medicamento la piel al pica, la descamación, pigmentación amarillenta, alopecia hirsutismo e hipertrichosis, dermatitis psoriasiforme y eczema.^{9,10,29}

DIAMINO DIFENIL SULFONA DDS

La diamino difenil-sulfona es el principio activo de todas -- las sulfonas; es un medicamento utilizado ampliamente en dermatología y es utilizado en padecimientos de diversas etiologías como: Inflammatorios, infecciones (bacterias y hongos) en padecimientos con alteraciones de la colágena padecimientos - ampollosos u otros que están relacionados con una probable etiología inmunológica.

Las sulfonas como clase, son derivados de la 4,4, diamino-difenil-sulfona (dapsona, DDS) que tienen algunas propiedades - farmacológicas comunes.

Historia: Las sulfonas atrajeron el interés de los investigadores por su relación química con las sulfonamidas.

Fue sintetizada en 1908 por From y Whitman y no se le otorgó efecto terapéutico hasta 1937 en que Buthe y Fourneau la usaron en infecciones estreptocócicas, se observó que la dapsona era 30 veces más activa que la sulfanilamida en las infecciones estreptocócicas del ratón y sólo 15 veces más tóxica, encontraron acción curativa en el 100%, pero ministrándola a altas dosis, lo que produjo reacciones tóxicas severas, que conllevaron a abandonar su empleo.

En aquella época se consideró que el medicamento era demasiado tóxico para emplearlo en humanos y se iniciaron investigaciones para hallar un compuesto con un mejor índice terapéutico y menos tóxico.

Ninguna de las sulfonas sintetizadas desde entonces tiene realmente valor en la terapéutica de las infecciones microbianas comunes. No obstante cuando Rist y Cols., observaron que la -

DDS y la glucosulfona (promin), un derivado de la DDS eran eficaces para dominar las infecciones experimentales por el bacilo de la tuberculosis, la atención se dirigió hacia el valor potencial de estas sustancias para el tratamiento de la -tuberculosis en humanos. Aunque a la postre la DDS y algunos de sus congeneres resultaron de muy limitada utilidad en esta afección, pero los estudios demostraron que la glucosulfona -era activa contra la lepra de la rata (Cowdry y Runngsiri en 1941). A estos siguieron ensayos clínicos satisfactorios en -la lepra humana.

La DDS se ha utilizado en muchas dermatosis entre ellas la esclerodermia localizada.

La dósis que se recomienda en adultos es de 100 a 200 milígrramos y de 1 a 2 miligramos por kilogramo por día en niños.³

QUIMICA Y MECANISMO DE ACCION

QUIMICA.- La diamino-difenil-sulfona se compone de dos núcleos bencénicos separados por un grupo SO₂ y terminados cada uno - en una amina NH₂. Es poco soluble en agua, 1/2.000 aproximada- mente.

MECANISMO DE ACCION.- Las sulfonas son bacteriostáticas, no - bactericidas, in vitro frente al bacilo de la tuberculosis. La DDS inhibe la multiplicación de las cepas patógenas de este - microorganismo a la concentración de 10mg/ml.

El bacilo de la tuberculosis no se hace resistente a esta dro- ga in vitro. Como *Mycobacterium leprae* no crece fácilmente -- en medios artificiales, no cabe emplear los métodos corrien- tes para determinar su sensibilidad a los agentes terapéuti- cos in vitro.

La actividad in vivo de la DDS en pacientes de lepra ha sido- estudiada por Shepard y colaboradores (1868).

Usando como índice la técnica de inoculación en el pulpejo -- del pie de los ratones, notaron que el tratamiento con este - fármaco durante 28 días reducía el grado de infecciosidad del material de lepra de lavados nasales y de la piel a razón del 10% del que existía antes del tratamiento. A los 90 días qunda- ban tan pocos *M. leprae* que apenas se les podía encon----- trar. La droga es bacteriostática, pero no bactericida para - *M. leprae* y la sensibilidad estimada para la DDS es de 0.02 - mg/ml en microorganismos recuperados de pacientes sin trata- miento (Shepard y Cols., 1969). *Mycebacterium leprae* puede ha- cerse resistente a la droga durante el tratamiento.

El mecanismo de acción de las sulfonas probablemente sea si--

milar al de los sulfonámidos, ya que ambos poseen aproximadamente el mismo orden de actividad antibacteriana y ambos son antagonizados por el ácido paraaminobenzoico.

Williams estudió y comparó la acción antiinflamatoria de la DDS en dos animales con padecimientos inflamatorios. Dosis de 200 mg., disminuyen el proceso inflamatorio en animales de experimentación equiparada con la ingesta de 20 mg. de prednisona, propone que el mecanismo de acción corresponde a anticuerpos estabilizadores de la DDS sobre polimorfonucleares, proteínas y lisosomas.

Recientemente Stendahl y Cols. investigaron in vitro el efecto de la DDS sobre polimorfonucleares humanos normales. No observando cambios en la quimiotoxicidad, fagocitosis metabolismo oxidativo o liberación de enzimas lisosomales, pero sí una interferencia con la mieloperoxidasa que afectaba al sistema citotóxico, lo cual podría explicar el efecto de la DDS en las enfermedades inflamatorias.

Millikan y Conway reportan los cambios en la cantidad de C3 P A (proactivador de C3) en epidermis de dos pacientes con dermatitis herpetiforme tratados con sulfonas. Sugieren que este medicamento modifica la vía alterna del complemento.

Din Hurk apoya que las concentraciones muy altas de la droga inhibe ciertas enzimas hidrolíticas. Un trabajo reciente ha demostrado que la terapéutica con altas concentraciones de DDS inhibe a la mieloperoxidasa; estudio realizado in vitro con polimorfonucleares.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

La DDS es absorbida lenta y casi completamente por el tubo digestivo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de DDS en plazo de una a tres horas después de la administración pero la droga se puede descubrir durante 8 a 12 días. Cuando se dan dosis repetidas pueden descubrirse indicios del compuesto hasta 35 días después de interrumpida la terapéutica. Una dosis de 100 mg al día de DDS produce un promedio de 2 mg de DDS libre por gramo de sangre o de tejido hepático. El 50% aproximadamente, de la droga está unido a proteínas plasmáticas (Riley y Levy, 1973). Las concentraciones plasmáticas logradas después de dosis usuales de DDS son de 10 a 15 mg/ml. Estos valores disminuyen con bastante rapidez, sin embargo, todavía hay cantidades apreciables al cabo de 8 horas.

Las sulfonas se distribuyen por toda el agua corporal y en todos los tejidos. Tienen afinidad por la piel y los músculos y especialmente por el hígado y el riñón; en estos órganos se encuentran indicios del medicamento hasta 3 semanas después de haber suspendido el tratamiento. Las sulfonas se mantienen largo tiempo en la corriente sanguínea por reabsorberse de la bilis en el intestino, por eso conviene interrumpir periódicamente el tratamiento. La DDS es acetilada en el hígado, el grado de acetilación es determinado genéticamente.

La eliminación urinaria de sulfonas varía según el tipo de droga; el 70 al 80% de una dosis es eliminada en esta forma. La droga se encuentra dentro de la orina como un monoglucorónido acidolábil, y un mono-N-sulfamato, además de un

número desconocido de metabolitos no identificados (Shepard, - 1969). El probenecid disminuye netamente la eliminación urina-
ria de los metabolitos de la DDS acidolútiles, y en menor gra-
do de la dapsona libre (Goodwin y Sparell, 1969).

Se ha comprobado que las sulfonas no producen cristaluria.

Según Ross para evitar las reacciones serias en pacientes que
reciben DDS, los niveles séricos nunca deben sobrepasar 1 mg/
100 ml.

Se ha comprobado que algunos medicamentos intervienen en la -
excreción de la DDS, como el probenecid que disminuye su eli-
minación y es aumentada por la rifampicina y hay publicacio-
nes en las que se afirma que la clofazimina aumenta su excre-
ción en algunos casos.

EFFECTOS COLATERALES

La diamino-difenil-sulfona, como otra cualquiera droga, puede acompañarse de efectos indeseables menores o mayores. Entre los primeros se reporta la presencia de náusea, vómito, cefalea, debilidad, fatiga, nerviosidad y edema de región periorbitaria. Todos son dosis-dependientes y aparecen en un 20% de pacientes que reciben DDS.

HEMOLISIS.- Entre los efectos mayores más importantes, se mencionan las alteraciones hematológicas. De hecho, casi en todo sujeto bajo tratamiento sulfónico se desarrolla anemia hemolítica de tipo normocítico, debido a un acortamiento acelerado en el proceso normal de envejecimiento de los eritrocitos --- (Mayer). El mecanismo de la DDS asociado a la hemólisis es in cierto pero aparece al desarrollarse oxidación intracelular - posiblemente mediada por el metabolito hidroxilamina de esta droga.

Según Cream - Scoot y Shaley y Goldwin existe una relación directa entre la dosis de diamino-definil-sulfona y la severidad de la hemólisis y no se relaciona con el estado acetilador del paciente.

Las dosis altas producirían más daño quizás por la actividad oxidante intracelular de la droga cuyo mecanismo preciso probablemente correspondiera a la oxidación de la hemoglobina y reducción del contenido de sulfuro de glutación en el eritrocito.

Sin embargo, en individuos con defectos inherentes a los glóbulos rojos, como la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, el medicamento puede inducir hemólisis grave incluso con dosis bajas de lo habitual.

Las células rojas de la sangre tienen un aumento de sensibilidad a la disminución del peróxido in vitro, lo cual puede prevenirse por vitamina E, ya que la deficiencia de vitamina E - mostró un aumento de la destrucción de la peroxidasa.

La presencia de los cuerpos de Heinz han sido considerados -- por los efectos de la DDS, cuando se administra vitamina E -- hay una pequeña disminución de estos cuerpos, reduciéndose el efecto de la DDS; pero la vitamina E es insuficiente en la influencia de supervivencia de los glóbulos rojos y se considera que los resultados demostrados no son clínicamente importantes con tratamiento de vitamina E.

Se ha visto que la terapia inducida con DDS de 100 mg al día produce un acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos. La hemólisis con DDS ocurre principalmente en los glóbulos rojos viejos que son más susceptibles a la oxidación -- del efecto de la droga.

Metahemoglobinemia.- A la metahemoglobinemia se asocia generalmente la cianosis (Millikan y Harrel), y pueda producir -- síntomas de anemia, colapso vascular e incluso la muerte ---- (Cooke). Aunque no aceptado completamente, la mayoría de los autores opinan que está relacionada con la dosis de DDS administrada. Según Cooke y Crean la metahemoglobina ocasiona -- hipoxia tisular por dos razones: 1) por la imposibilidad de la oxihemoglobina de scarrear oxígeno y 2) por la dificultad de la hemoglobina normal de liberar oxígeno.

A pesar de que su severidad no es predecible por el grado de cianosis, existen ciertos signos y síntomas que permiten estimar la cantidad aproximada de metahemoglobinemia.

No obstante el curso asintomático de la mayoría de los pacientes afectados, aparte de la cianosis ya mencionada, se presenta disnea, somnolencia, cefalea y confusión (30 a 40%) pero muchos pacientes toleran este grado sin dificultad y pueden alcanzar el 60% manifestándose por coma.

Agranulocitosis.- La agranulocitosis se observa de las dos a ocho semanas de tratamiento continuo (Broecke y Cunningham). Existe un estudio realizado por Ognibene de pacientes que recibían DDS en la profilaxis de la malaria a una dosis de 25 mg por día y produjo agranulocitosis severa que ocasionó la muerte en el 50% de los sujetos descritos, quizás debido a una interacción con otras drogas como cloroquinas o primaquinas. El mecanismo por el que se produce agranulocitosis se desconoce. Sin embargo, pacientes con lepra que han recibido por mucho tiempo DDS no han presentado estas alteraciones.

Manifestaciones cutáneas.- Las reacciones cutáneas a la DDS incluyen, según Millikan y Harrel, aparte de la ictericia, erupciones morbiliformes, eritema nudoso, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y necrosis tóxica de Lyell. Se ha descrito un lupus discoide desarrollado después de una reacción de fotosensibilidad inducida por DDS.

Viani y Holland señalan que la leucopenia se presenta en menos del 5% de los pacientes a los que se les prescribe la DDS y afirma que es generalmente moderada y que mejoran con los corticoides.

Actividad Cancerígena de las Sulfonas.- Se mencionan aberraciones en los cromosomas y un aumento en la frecuencia de tumores en ratas (Bergel), atribuibles a la actividad antioxidantes de la DDS. Se efectuó un estudio acerca de la actividad cancerígena de las sulfonas, la cual fué administrada a 0.3%--

en la dieta de rata blanca, al cabo de dos años de experimentación las cuales en el 100% desarrollaron tumoraciones contrastando con el 0% en los animales control.

Los tumores producidos son de un alto grado de malignidad, asentando en retroperitoneo, mesenterio, intestino, bazo, tiroides e hígado, siendo histológicamente fibrosarcomas, reticulosarcomas, adenocarcinoma.

La gran capacidad de fijación de las sulfonas en los tejidos grasos, su acumulación y persistencia en estos tejidos, son factores muy importantes a tener en cuenta en estudios farmacológicos y toxicológicos de estos compuestos y especialmente en estado de carcinogénesis. Aunque se sugiere que puede ser carcinogénica en el hombre no existen estudios suficientes para afirmarlo (Peters).

Psicosis.- Se pensó que la psicosis como efecto de la DDS se presentaba únicamente cuando había alteraciones mentales previas, pero actualmente se descarta esta idea.

El grado de esta reacción está en relación con la dosis del medicamento y no se asocia con la presencia o ausencia de la metahemoglobinemia. El mecanismo de aparición se desconoce. Hedstrand refiere el caso de una paciente que desarrolló un cuadro psicótico al ingerir 1.4 g de DDS.

Neuropatía Periférica.- Saqueton y Lorincz (1969) señalan que los pacientes que reciben dosis altas de DDS por un tiempo -- prolongado pueden presentar neuropatía periférica que es generalmente motora, aunque ocasionalmente pueden coexistir alteraciones sensitivas.

Para Volden (1976) los músculos distales son, los más afectados, quejándose el paciente de parestesia y debilidad, y algunas veces se observa atrofia de los interóseos.

El tiempo de aparición descrito es de 6 meses posterior a la institución del medicamento (Koller 1977) hasta 5 años después no importando la continuidad o discontinuidad de la droga. (Gutman, 1976).

Respecto a la dosis total, Gellman menciona un caso con 4 gramos, mientras que Rapoport (1972) refiere de 57.9 g.

La reacción siempre es reversible, con recuperación completa en varios meses de suspendido el tratamiento.

El mecanismo por el cual la DDS induce neuropatía periférica es desconocido. Como la DDS es metabolizada por acetilación por la enzima N-Acetil-Transferasa, se cree que el perfil de acetilación alterado podría ser un posible mecanismo para la inducción de neuropatía por DDS. Se menciona el antígeno de histocompatibilidad HLA en pacientes que inducen neuropatía por DDS.

Saqueton, Millikan y Volden se inclinan por que sea un fenómeno dosis dependiente, que puede ser tóxico, idiosincrático o relacionarse con acetiladores lentos.

Con menos frecuencia se describen otros efectos indeseables como el síndrome nefrótico y la colestasis que parece ser más una reacción de hipersensibilidad que una reacción a la dosis. Stone y Goodwin que es casi siempre reversible.

Síndrome de DDS.- Se ha visto durante la terapia inicial en pacientes con lepra lepromatosa que semeja una infección mononuclear con una extensa dermatitis exfoliativa. La reacción incluye fiebre, mal estado general, fatiga, ictericia con disfunción hepática linfadenopatías, anemia hemolítica, dermatosis maculopapular o exfoliativa, leucopenia o linfocitosis --- con atipia de los Gítimos. La evolución puede ser de dos semanas hacia la curación o bien puede ser fatal. Se involucra en su mecanismo una reacción de hipersensibilidad.

El síndrome sulfona puede presentarse 3 a 6 semanas después de iniciado el medicamento y aunque no se relaciona a la dosis, se ha observado en pacientes con dosis menores de 100 mg por día.

En conclusión a pesar de los efectos adversos citados, que--- pueden presentarse en un momento dado, las sulfonas se consideran seguras y eficaces cuando son usadas con amplio conocimiento. 3

TERCERA PARTE

OBJETIVOS

1. Valorar los resultados obtenidos comparativamente con DDS y D-Penicilamina en pacientes con esclerodermia localizada en sus diferentes variedades.

Ya que como mencioné al principio de este trabajo en la actualidad no hay un tratamiento específico para esta enfermedad, por lo que se pretende encontrar una alternativa más de tratamiento.

2. Tener una experiencia propia en nuestra clínica de colágeno del Centro Dermatológico Pascua.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 36 pacientes con esclerodermia localizada o morfea en sus diferentes variedades, formando dos grupos:

- 1) 18 Pacientes tratados con D-Penicilamina con la siguiente dosificación: 150 mg c/24 horas la primera semana; 150 mg c/12 horas la segunda semana; 150 mg c/8 horas a partir de la tercera semana y hasta el final del tratamiento, -- parte abierta prospectiva y longitudinal del estudio.
- 2) 18 Pacientes tratados con diamino-difenil-sulfona (DDS) a dosis de 100 mg cada 24 horas repartidas en dos to-----mas. Que corresponde la parte retrospectiva del estudio, -- tomados del archivo de la clínica de colagenopatías.

El estudio fué abierto, retrospectivo, prospectivo y longitudinal, programado a 9 meses.

Se excluyeron del estudio pacientes embarazadas, pacientes -- que estuvieran amamantando, con antecedentes de alergia a la penicilina y aquellos en los que el examen clínico o de laboratorio revelara alguna alteración a nivel renal, hepático o del sistema hematopoyético o con intolerancia al medicamento.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de todas las edades -- inclusive niños. A todos los pacientes que les ministro D-Penicilamina se les realizó historia clínica general, exámenes de laboratorio y gabinete: Biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina y a los que se consideraba necesario pruebas de funcionamiento hepático; dentro de los exámenes de gabinete se realizaron radiografías de tórax--dorso y de los segmentos clínicamente afectados en la esclero-

dermia en banda o lineal.

Se realizaron biopsias a 6 pacientes.

La valoración clínica en los pacientes que recibieron D-Penicilamina se hizo a la primera semana, segunda semana y cuarta semana. Posteriormente cada dos meses. Efectuándose biometría hemática completa y examen general de orina cada dos meses.

La evaluación del padecimiento en forma objetiva se había programado de la siguiente manera: Número de lesiones, medición de las placas y en caso de lesiones diseminadas medición de la de menor tamaño y de la de mayor tamaño, color de las lesiones y para valorar el grado de esclerosis se conformó una escala de valores en forma arbitraria donde:

- 0 Igual a no formación de pliegue
- 1 Igual a formación de pliegue con dificultad incompleto
- 2 Igual a la formación de pliegue completo

Para esta evaluación se iba a tomar la lesión con mayor esclerosis, y por último la opinión del paciente.

Sin embargo es importante aclarar que esta metodología no se llevó a cabo porque en la parte del estudio retrospectivo la valoración de la evolución del padecimiento fue un tanto subjetiva por el médico, y tomando en cuenta la opinión del paciente. Por tanto para que este estudio fuera comparativo; la evaluación del padecimiento fue valorada de la siguiente manera: Intensidad de la esclerosis calificada en Leve, Moderada-

y Severa antes y al final del tratamiento. Tomando en cuenta la opinión del paciente.

El periodo de tiempo fué con D-Penicilamina mínimo por 3 meses y máximo por 8 meses. En cuanto a los pacientes con DDS - todos tuvieron como tiempo máximo de tratamiento 8 meses.

En el primer grupo de pacientes tratados con D-Penicilamina - la distribución por edad, sexo y variedad clínica fue la siguiente:

EDAD	S E X O		%
	MUJERES	HOMBRES	
0 - 10	0	2	11%
11 - 20	4	1	27%
21 - 30	5	2	38.8%
31 - 40	1	0	5.5%
41 - 50	1	1	11%
51 - 60	1	0	5.5%
T O T A L	12	6	100%

VARIEDAD CLINICA

VARIEDAD CLINICA	No. PACIENTES	%
Placas	5	35.72%
Líneal o banda	4	28.57%
Golpe de sable	3	21.42%
Diseminada	1	07.22%
Gotas	0	00.00%
Placas y bandas	1	07.22%
T O T A L	14	100.00%

TIEMPO DE EVOLUCION DEL PADECIMIENTO

PRIMER GRUPO

TRATADOS CON D-PENICILAMINA

NO. PACIENTES	TIEMPO DE EVOLUCION
1	5 meses
2	6 meses
1	7 meses
1	9 meses
3	1 año
2	1 año 6 meses
2	3 años
2	4 años
1	5 años
2	6 años
1	19 años

En el 2º gpo. o grupo de estudio retrospectivo tratados con --
100 mg de DDS la distribución por edad, sexo y variedad clínica fué la siguiente:

EDAD	MUJERES	HOMBRES	%
0 - 10	6	1	38.88%
11 - 20	4	0	22.22%
21 - 30	4	1	27.77%
31 - 40	1	1	11.11%
41 - 50	0	0	0.00%
51 - 60	0	0	0.00%
61 - 70	0	0	0.00%
T O T A L	15	3	100.00%

VARIEDAD CLINICA

VARIEDAD CLINICA	No. PACIENTES	%
Placas	11	61.11%
Líneal o banda	7	38.88%
Golpe de sable	0	0.00%
Diseminada	0	0.00%
Gotas	0	0.00%
T O T A L	18	100.00%

TIEMPO DE EVOLUCION DEL PADECIMIENTO

SEGUNDO GRUPO
TRATADOS CON DDS

NO.	PACIENTES	TIEMPO DE EVOLUCION
1		3 meses
1		4 meses
1		7 meses
1		8 meses
2		1 año
2		1 año 6 meses
3		2 años
2		3 años
1		4 años
2		5 años
1		7 años
1		18 años

FORMA DE INICIO DEL PADECIMIENTO

PRIMER GRUPO		SEGUNDO GRUPO	
No. PACIENTES	TIPO DE LESION	No. PACIENTES	TIPO DE LESION
6	Mancha eritematosa	7	Mancha eritematosa
3	Eritema y borde lila	2	Eritema y borde lila
5	Mancha café parduzca	5	Mancha café parduzca
3	Mancha hipocrómica	1	Mancha hipocrómica
1	Esclerosis	2	Esclerosis

Epidermis con hiperpigmentación de la basal, acantosis. En dermis engrosamiento de las fibras de colágeno. (H. E. 10 X Dras: Novalés/Navarrete).

Paciente femenino de 48 años de edad con esclerodermia locali
zada o morfea variedad placas, con 8 meses de evolución, an--
tes del tratamiento con 450 mg de D-Penicilamina por 7 meses.

Misma paciente después de 7 meses de tratamiento.

R E S U L T A D O S

Del Grupo uno 14 pacientes (77.7%) fueron constantes en tratamiento y en asistencia. Con D-Penicilamina a dosis de 450 mg en 24 - horas.

No. PACIENTE	VARIEDAD CLINICA	ESCLEROSIS ANTES DE TRATAMIENTO			ESCLEROSIS DESPUES DE TRATAMIENTO			OPINION DEL PACIENTE
		L	M	S	L	M	S	
1	En banda o lineal			+		+		Mejoría
2	Placa			+		+		Mejoría
3	Placa		+		+			Mejoría
4	Golpe de sable			+	+			Mejoría
5	Golpe de sable	No esclerosis			No esclerosis			* Mejoría
6	Placa		+		+			Mejoría
7	Golpe de sable		+			+		No mejoró
8	Banda		+		+			Mejoría
9	Diseminada		+		+			Mejoría
10	Banda		+			+		No mejoró
11	Banda			+			+	No mejoró
12	Placa		+			+		No mejoró
13	Placa y banda		+			+		Mejoría
14	Placa		+		+			Mejoría

L: Esclerosis leve M: Esclerosis moderada S: Esclerosis severa

De los 14 pacientes 10 (72.10%) mejoraron en forma objetiva y subjetiva.

4 (28.5%) no mejoraron

La paciente 7 presentó hundimiento en región frontal

* La mejoría fue referida por el paciente y por cambio de coloración en la lesión.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

79

El grupo dos estuvo constituido por 18 pacientes seleccionados -- del archivo de la clínica de colágenas; fueron tratados con 100 - mg de DDS cada 24 horas.

No. PA- CIENTE	VARIEDAD CLINICA	ESCLEROSIS ANTES DE TRATAMIENTO			ESCLEROSIS DESPUES DE TRATAMIENTO			OPINION DEL PACIENTE
		L	M	S	L	M	S	
1	Placas		+		+			Mejoró
2	Placa		+		+			Mejoró
3	Placa		+			+		No mejoró
4	Placa		+			+		No mejoró
5	Banda	+			+			Mejoría
6	Banda		+			+		No mejoró
7	Placa		+			+		Mejoró
8	Banda		+			+		No mejoró
9	Placa		+		+			Mejoró
10	Banda			+			+	No mejoró
11	Placa		+		+			Mejoró
12	Banda		+		+			Mejoró
13	Banda		+			+		No mejoró
14	Placa			+		+		Mejoró
15	Placa		+			+		No mejoró
16	Placa	+			+			Mejoró
17	Banda			+		+		Mejoró
18	Placa			+		+		No mejoró

De 18 pacientes: 10 refirieron mejoría 55.5% subjetiva y objetiva
8 no refirieron mejoría 44.4%

D I S C U S I O N

La esclerodermia localizada o morfea es un padecimiento al que relativamente poco interés se ha puesto en la investigación, ya que la mayor parte de ésta se ha enfocado a la esclerosis sistémica progresiva. Sin embargo, este padecimiento tiene mucho campo de investigación, ya que su etiología es desconocida y no tiene un tratamiento específico. Sin embargo la hipótesis más aceptada revela una etiología inmunológica.

Esto ha llevado a ensayar múltiples modalidades terapéuticas con resultados variables y no del todo satisfactorio.

No hay unanimidad de criterios por parte de los investigadores en cuanto a epidemiología, clasificación de las variedades y evolución del padecimiento.

Algunos autores la reportan como un padecimiento raro, otros relativamente raro, sin reportar incidencia. Nosotros en el Centro Dermatológico Pascua encontramos una incidencia de .5% en 1986 y 1987, más frecuente en la mujer que en el hombre; en esto coincidimos en lo reportado en la literatura -- (3:1).

Más frecuente en la tercera década de la vida, aquí coincidimos con algunos autores. La variedad más común para nosotros fué la esclerodermia o morfea en placas.

En contra la opinión de algunos autores que la reportan como rara en la infancia, para nosotros no lo fué, ya que la encontramos en 9 niños de los 36 pacientes estudiados (25%).

Por otra parte nosotros no encontramos anomalías asocia-

das que la literatura reporta especialmente alteraciones ---
ósseas.

En cuanto al tratamiento con D-Penicilamina creo que se cum-
plió con parte de los objetivos, ya que ésto nos da una ex--
periencia propia en este Centro, ya que en primer lugar no--
sotros no encontramos ningún efecto adverso clínica ni labo-
ratorialmente con las dosis utilizadas de D-Penicilamina.

Como se puede ver se obtuvieron mejores resultados con D-Pe-
nicilamina que con la DDS. Por lo que el uso del primer medi-
camento puede ser una alternativa en la esclerodermia locali-
zada o morfea. También considero que es necesario vigilar a-
mediano y largo plazo a los pacientes que presentan la varie-
dad diseminada que según los reportes en la literatura son -
los casos que pueden evolucionar a esclerosis sistémica pro-
gresiva. Este seguimiento puede ser clínico y por medio de e-
xámenes mas especializados como son los inmunológicos, ya que-
los últimos estudios de investigación de la esclerodermia lo-
calizada se han enfocado a este aspecto.

C O N C L U S I O N E S

La etiología de la esclerodermia localizada o morfea aún per manece desconocida, por lo tanto no hay tratamiento específico.

Afecta más a las mujeres que a los hombres con mayor inciden cia en la tercera década de la vida.

La edad más temprana de afección que encontramos fué a los 2 años 6 meses en un paciente y la edad máxima fué de 53 años.

La variedad clínica que se encontró con más frecuencia fué - la variedad en placas.

El diagnóstico fué clínico en todos los pacientes, ya que la morfología era muy característica al momento de la primera - consulta. Además todos los pacientes refirieron una evolu--- ción prolongada (mínima 3 meses máxima 19 años). La biopsia- se realizó en seis pacientes para apoyo del estudio.

Sólo dos pacientes refirieron la presencia de anillo liláceo en la periferia de las lesiones. Lo que indica que puede pa- sar desapercibido o no se presentó. La mayoría refirió como- forma de inicio manchas eritematosas y café parduzcas.

Ningún paciente del estudio prospectivo mostró anomalías asociadas (óseas).

En cuanto al tratamiento con 450 mg de D-Penicilamina la do- sis que bien tolerada por todos los pacientes, ya que nadie- refirió efectos secundarios o intolerancia por lo que no hu- bo necesidad de suspender el medicamento. Desde el punto de- vista de laboratorio tampoco hubo alteraciones, la biometría

hemática completa y el examen general de orina que fueron -- los parámetros que sirvieron para monitorización, se mantuvieron dentro de los límites normales.

En cuanto a los pacientes tratados con 100 mg de DDS no se consignan en los expedientes efectos secundarios.

En cuanto a los resultados como se pudo ver en los cuadros anteriores y en base a parámetros no muy finos; la mejoría encontrada en los pacientes tratados con 450 mg de D-Penicilamina en 24 horas fué:

De 14 pacientes 10 (72.1%) mejoraron; 4 (28.5%) no mejoraron.

De los 18 pacientes tratados con 100 mg de DDS 10 (55.5%) mejoraron; 8 (44.4%) no mejoraron.

Por otra parte considero que para tener resultados más fidedignos en este padecimiento de evolución crónica y pronóstico impredecible, que no es fatal pero que puede ocasionar limitaciones físicas y/o psíquicas, es necesario seguir una metodología, tomando muy en cuenta las características morfológicas, la magnitud, el grado de esclerosis y atrofia apoyándose con un estudio histopatológico antes del tratamiento y al final del mismo.

Es muy importante concientizar al paciente de su enfermedad y de la evolución de la misma; así como ganarse su confianza para evitar las deserciones.

Es necesario también ser más acucioso en el interrogatorio y

en la exploración para detectar anomalías asociadas.

Como mencioné la esclerodermia localizada o morfea es de evolución crónica y de pronóstico impredecible. Por tanto considero que en estudios futuros el tiempo de seguimiento debe ser mayor y también tener un número mayor de pacientes.

Finalmente como se pudo ver los resultados comparativos de - la D-Penicilamina con la DDS en la esclerodermia localizada - fueron mejores con D-Penicilamina; por lo que este fármaco - pueda considerarse como una alternativa en el tratamiento.

B I B L I O G R A F I A

1. Arenas Roberto
Escleroderma Localizada
Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento
Editorial Mc. Graw-Hill
1a. Edición 1978
2. Amado Saúl
Lecciones Dermatológicas
Décima Edición 1985
3. Aguirre Trejo Reyna B.
D.D.S. en Dermatología
Tesis de Postgrado en Dermatología
1986
4. Boagert Díaz H.
Manual de Dermatología
1979
5. Bernstein RM; Pereira RS.
Autoantibodies en Childhood
Scleroderma
Ann Rheum Dis 1985
Aug; 44 (8)
6. Capusan L, Ortusa, M.
La Griseofulvina en el Tratamiento de la Esclerodermia
Dermatología 132; 4 1966
7. Campbell J.W., M. Frise
Manual de Terapéutica Médica
Editorial Salvat
5a. Edición 1985

8. Connelly MG; Winkelmann RK
Coexistence of Lichen Sclerosus, Morfhea, And Lichen Planus.
Report of four cases and review of the literature
J Am Acad Dermatol 1985
May; 12 (5)
9. Del Rosal Díaz Celia E.
Esclerosis sistemática progresiva tratada con D-Penicilamina
Tesis de Postgrado en Dermatología
1985
10. D. Harris E.
Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma
The Lancet Vol. II 1966
11. Domonkos, Anthony N.
Tratado de Dermatología
Editorial Salvat
Segunda Edición 1984
12. E. J. Moynahan
Tratamiento con dosis bajas de D-Penicilamina de la morfhea en la infancia.
Med. Cut. I.L.A. 1975
13. Falanga V; Medsger Ta Jr.
Antinuclear and anti-single stranded Dna antibodies in morfhea and generalized morfhea.
Arch. Dermatol 1987. Mar; 123 (3)
14. Falanga V; Medsger Ta Jr.
Linear scleroderma, Clinical Spectrum, Prognosis, and Laboratory abnormalities
Ann Intern Med. 1986 Jun; 104 (6)

15. Fitz Patrick
Dermatología en Medicina General
2a. Edición Tomo II
16. Gómez de la Cortina M. Santiago
Esclerodermia
Tesis 1965
17. Gerald P. Rodnan; Ralph Schumacher
Compendio de la enfermedades reumáticas
Editorial Mc. Graw Hill
8a. Edición 1983
18. Golding DN.
Morphea (Localized Scleroderma)
In a patient with mixed connective tissue disease
and rehum dis 1986 Jun.; 45 (6)
19. Hulsmans RF; Asghar SS
Hereditary Deficiency of C2 in association with linear
scleroderma "En coup de sabre"
Arch. Dermatol 1986 Jan; 122 (1)
20. Juhlin L; Tengblada
Hyaluronate in suction blisters from patients with
scleroderma and various skin disorders
Acta derm. Venereal (Stockh)
1986; 66 (5)
21. Kobayasi T; Serup. J.
Vascular changes in morphea
Acta derm. Venereal (stockh)
1985; 65 (2)
22. Kulin P; Sybert VP.
Hereditary hypotricosis and localized morphea:
A new clinical entity pediater. dermatol
1986 Sep; 3 (4)

23. Lester W. Burket
Medicina Bucal Diagnóstico y Tratamiento
2a. Edición 1954
24. Mienicki, Marian y Kossahowska, K. Halima
Observación sobre casos de queloides y esclerodermia
Ann. Derm. Syph, 84
1957
25. Miller R; Serup J.
Glycosamino Glycans in Localized Scleroderma
Connect Tissue Res
1985; 13 (3)
26. Ohtaki N; Miyamoto C.
Concurrent múltiple morphea and neonatal lupus
Erythematosus in and infant boy born to a mother with sle
Br. J. Dermatol
1986 Jul.; 45 (6)
27. Piette WW; Dorsey Jk.
Clinical and serologic expression of localized scleroderma. Case report and review of the literature
J. AM Acad Dermatol
1985 Aug; 13 (2 pt 2)
28. Robert Degos
Dermatologie
Editorial Flammarion Medicine Sciences
1a. Edición
1953
29. Roimicher Samuel y Cols.
Evaluación Clínica Multicéntrica de D-Penicillamine
en el tratamiento de scleroderma localizada y artritis
reumatoide.
Separata de la revista Brasileña de Medicina
1982

30. Rook Arthur
Textbook of Dermatology
Vol. 2
Tercera Edición
31. Serup J.
Assessment of epidermal atrophy in localized scleroderma
(morphea)
Dermatologica
1986; 172 (4)
32. Serup J. Staun-Olsen P.
Antinuclear, Antibodies and anti-DNA
Antibodies in scleroderma a possible relationship
between joint manifestations and increased.
Antibodies en localized scleroderma allergy
1986 Aug; 41 (6)
33. Singsen BH
Scleroderma in child hood pediater clin north am
1986 Oct.; 33 (5)
34. Su Wp; Greene SL.
Bullous morphea profunda
AM. J. Dermatopathol
1986 Apr; 8 (2)
35. Stuart Maddin
Localized Scleroderma
Current Dermatologic Therapy
1982
36. Serup, J.
Clinical Appearance of Skin Lesions and Disturbances
of pigmentation en localized scleroderma
Acta Derm. Venerol, 64 (1984)

37. V. Berben, C.F. Gatti.
Complicaciones de la terapéutica con D-Penicilamina
Rev. Argen de dermatología
1987
38. Williams HJ; Ziterfa
Childhood Eosinophilic fasciitis progression to linear
scleroderma
J. Rheumatol
1986 Oct; 13 (5)
39. Wooty; Rasmussen JE.
Juvenile linear scleroderma associated with serologic
abnormalities
Arch. Dermatol
1985 Nov; 121 (11)
40. Comunicación personal C.D.P. Clínica de Colágenas.