

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

149

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "

209

PRINCIPALES MANIFESTACIONES EN 24
PACIENTES CON ESCLERODERMIA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO
N A V A R R O

Asesor: Dr. Juan José Luis Sierra Monge



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

 FACULTAD
DE MEDICINA
★ AGO. 30 1996 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
REVR

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
RECIBIDO
AGO. 17 1995
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

ESCLERODERMIA

La esclerodermia es una enfermedad crónica de etiología desconocida, con gran variedad de presentaciones clínicas, cuya principal característica es la fibrosis y los cambios degenerativos en los vasos sanguíneos, piel, sinovial, músculo esquelético y órganos como el tubo gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón.

En términos generales su nombre quiere decir "piel dura", con características que incluyen hipo e hiperpigmentación, engrosamiento o adelgazamiento y pérdida de la elasticidad de la piel (1).

Puede ser localizada, limitada a una porción pequeña de la piel teniendo solo consecuencias estéticas, o bien presentarse como una enfermedad sistémica, progresiva y mortal. Varía desde trastornos pigmentarios circunscritos hasta una afección incapacitante y desfigurante de una extremidad, o bien en la forma difusa con ataque a varios segmentos y alteración de múltiples órganos internos.

CLASIFICACION (Síndromes clínicos)

La clasificación incluye una clara diferenciación entre la forma localizada (EL) y la sistémica progresiva (ESP), en la primera no hay afección a órganos internos (2). Ambas tienen mecanismos patogénicos, cuadro clínico y pronóstico distintos (1,2 3).

Para propósitos prácticos, es conveniente utilizar la clasificación propuesta por Winkelmann (4) tabla No 1.

Otra clasificación que ha sido utilizada, a nivel pediátrico es la expuesta en la tabla 2 (1).

Aunque es un padecimiento raro en la infancia (1,5,6) las formas localizadas o focales (morfea [ELM] y lineal [ELL]) son más comunes durante la infancia, siguiendo en orden de frecuencia la esclerosis general progresiva.-

ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA (ESP)

La ESP es una enfermedad heterogénea con una gran variedad de manifestaciones clínicas (1). Definiéndose como una enfermedad en la cual eventos autoinmunes ocasionan lesiones vasculares y microvasculares diseminadas. Característicamente se activan las células endoteliales, las cuales inician una serie de reacciones intersticiales proliferativas y fibróticas, asociadas con insuficiencia vascular, cicatrización de la piel, pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones (7). En la piel las capas más afectadas son la dermis, tejido celular subcutáneo y fascia profunda. La epidermis casi siempre es normal y en la fase tardía de la enfermedad se adelgaza (8).-

EPIDEMIOLOGIA-

Ha sido descrita en todo el mundo y en todas las razas (8). Se estima que su incidencia anual es entre 4.5 a 20 nuevos casos por millón de individuos (4,8,9). Su frecuencia aumenta con la edad (10) y alcanza su máximo entre los 30 y 50 años. Es poco común en la infancia, Tuffanell y Winkelman de la clínica Mayo, reportarán 727 casos, siendo solo 1.5% en menores de 9 años y 8.7% antes de los 20 años (4). Es más com-

món en mujeres (3:1) y ésta relación se incrementa en la edad reproductiva (7,11). -

Se han identificado varios factores como precipitantes o predisponentes: exposición a polvos de sílice, implantes mamarios de silicón, exposición al cloruro de polivinil- (12-14) El uso de hidrocarburos clorados e hidrocarburos aromáticos en solventes como tolueno y benceno (15), así como la exposición a la polimerización de resinas epoxi (16-18). Los familiares de pacientes con ESP a menudo están afectados por otras enfermedades del tejido conectivo como LES (19), lo cual sugiere cierta predisposición hereditaria (20-23), encontrándose anticuerpos antinucleares en un 25 % de los familiares de estos pacientes, comparado con un 8% encontrado de individuos control (24,25). Sin embargo es rara la presentación familiar de la enfermedad, existe el reporte de una madre y su hijo de 6 años (23) y en otro con 2 hermanas afectadas de 12 y 16 años (20-22). Sugiriendo esto una predisposición genética (24). Se ha asociado con varias moléculas del complejo principal de histocompatibilidad como HLA-Aw24 HLA-B8, Bw35, DR1, DR3 ó DR5, HLA A9 (26-29). -

De acuerdo a la clasificación, laacroesclerodermia, se caracteriza principalmente por alteraciones vasculares, edema y esclerosis de la piel usualmente limitada a áreas acrales mientras que la esclerodermia difusa puede afectar tronco y extremidades con una progresión más rápida con síntomas inflamatorios pronunciados (30,31). Un subgrupo de pacientes que usualmente tienenacroesclerodermia muestran telagecta-

sias diseminadas, calcinosis extensa, afección del esófago y fenómeno de Raynaud llenando los criterios de síndrome CREST (11, 32). Se ha propuesto una reciente clasificación (11) que distingue 3 tipos de esclerosis sistémica, de acuerdo a la extensión de la afección cutánea (tabla No 3). En pacientes conacroesclerodermia las manifestaciones cutáneas permanecen confinadas a las áreas distales por varios años (TIPO I). En laacroesclerodermia con esclerosis ascendente, la afección cutánea progresa proximalmente a los brazos, piernas, tronco superior y finalmente a toda la piel (TIPO II). Estos pacientes a menudo sufren de miositis y artritis. En la esclerodermia difusa los cambios cutáneos primero aparecen en tronco y luego se diseminan en un periodo relativamente corto de tiempo (TIPO III), éstos pacientes sufren de manifestaciones internas más graves y son quienes tienen peor pronóstico.

Se han creado una serie de criterios (Tabla No 4), para la descripción de grandes series en estudios de investigación y no para el diagnóstico de un paciente individual (33) por otro lado, cerca del 10% de pacientes que tienen esclerosis sistémica definitiva no satisfacen estos criterios (7).

P A T O G E N E S I S .

Su patogenesis es desconocida, a partir de observaciones clínicas, inmunológicas e histopatológicas se ha encontrado que tres son los sistemas que intervienen en los eventos tempranos, éstos incluyen: alteraciones vasculares, una respuesta inmune alterada y trastornos en la regulación del metabolismo del tejido conectivo (1,7,11,34,35).

La hipótesis de un ataque autoinmune sobre el endotelio,

que origina fibrosis por la activación de fibroblastos, ha despertado el interés en las asociaciones HLA, los mecanismos de activación de células T y una gama de cambios dependientes de la función alterada de la célula epitelial (36,37).

ALTERACIONES VASCULARES-

La afección vascular es similar a la que ocurre en otras enfermedades del tejido conectivo. Inicialmente hay una perivascularitis arteriolo-capilar, con acúmulos de células T, Células B y Monocitos.

Las lesiones vasculares pueden progresar de dos maneras:-

- 1) proliferación de la íntima arterial y-
- 2) obliteración de las arteriolas y capilares-

Existen 4 posibilidades para explicar el mecanismo de activación/daño endotelial:

1. Una molécula soluble (citocina o proteasa)
2. Un anticuerpo específico para la lamina o endotelio (Colágena tipo IV).-
3. Complejos inmunes solubles-
4. Una célula inmune activada (probable una célula T ó Monocito).-

El daño a las células endoteliales origina agregación plaquetaria, la cual junto con la adhesión plaquetaria aumentada (observada en la esclerodermia) y el gran número de mediadores de estas (que tienen el potencial para modular funciones de los fibroblastos) representa un evento clave en el desa-

rollo de la reacción fibrótica (36,38).

La permeabilidad alterada de las paredes vasculares permite un paso exagerado de células mononucleares hacia el tejido, aumentando la formación de infiltrados perivasculares vistos en los estadios tempranos de la esclerodermia (39,40).

RESPUESTA INMUNE ALTERADA.-

La evidencia de alteración en la respuesta inmune deriva de: a) observación de los síntomas clínicos,-

b) presencia de infiltrados linfohistiocitarios alrededor de los vasos sanguíneos y-

c) autoanticuerpos contra antígenos celulares y nucleares.-

Aunque algunos de estos autoanticuerpos son altamente específicos para esclerodermia aun no existe evidencia de su papel en la patogénesis de la enfermedad (38,40) pero si del que juega la inmunidad celular en el control del proceso fibrótico local y de las alteraciones vasculares (41). Se ha encontrado una elevada relación de linfocitos T4/T8 y un aumento en la función de las células T-cooperadoras (38), estas últimas a nivel local pueden estimular la formación de factores solubles liberados por linfocitos, que junto con los derivados de los monocitos, macrófagos y trombocitos pueden regular la quimiotaxis, mitosis y síntesis de colágena por fibroblastos (42). Además se han encontrado distintas poblaciones de fibroblastos en una misma biopsia, diferentes en su biosíntesis de colágena (36), lo cual indica que ocurre una selección de ellos, mediante la actividad de ciertos mediadores tisulares, que pueden ser importantes en la patogénesis

de la esclerodermia (43).

ACUMULACION DE FIBROBLASTOS ACTIVADOS.-

La acumulación y activación de los fibroblastos lleva a un excesivo depósito de tejido conectivo en los órganos afectados, con un aumento en el contenido total de colágena en la piel afectada y el análisis bioquímico revela una relación normal de colágenas I y III (35,36). La activación de la síntesis de esta es muy extensa debido a un trastorno en el control transcripcional, resultando en una sobreproducción de colágenas I y III que son estructuralmente normales (44). Existe evidencia de que la unión de los péptidos de procolágena aminoterminal este alterado, lo cual pudiera explicar la presencia de fibrillas de colágena delgada y que originen trastornos en el control de la retroalimentación de la síntesis de colágena (36,42).

MANIFESTACIONES CLINICAS-

De las dos formas de esclerosis sistémicas, la formaacroesclerótica es la más común en niños. Existen aproximadamente 40 casos reportados en la literatura (4,8,9). Con predilección por el sexo femenino, y una edad promedio de presentación de 8 años, habiendo sin embargo casos excepcionales en niños de 2 años (4).

Generalmente el inicio es insidioso y el curso es prolongado, con periodos de remisión o actividad con complicaciones sistémicas graves, ocasionalmente termina en remisión, pero puede llevar a la muerte (1).

AFECCION CUTANEA.

Los cambios iniciales a menudo no son notados por el paciente, caracteristicamente siguen una secuencia, comenzando con edema, posteriormente induración, esclerosis y atrofia (1). Las alteraciones inician en áreas distales afectando primero dedos y manos, después cara y a menudo el frenillo de la lengua, como se observa en las fotos No 1 y 2. La fase edematosa afecta dedos y manos por lo que no pueden ser completamente extendidos (8). Esta fase puede ser dolorosa y palpase la piel caliente, pero a menudo es asintomática, persistiendo por semanas o meses antes de ser reemplazada, por la fase esclerótica. Esta se inicia en los dedos, engrosandolos, endureciendolos y estirando la piel. La epidermis se adhiere a los tejidos adyacentes, luciendo la piel lustrosa, dura, con perdida de los pliegues normales de los dedos, asi como los vellos de los mismos por obliteración de los anexos (4). Pudiendo acompañar a esto ulceraciones necroticas. El restiramiento de la piel de los dedos les da la apariencia de "dedos en salchicha". La esclerosis puede aparecer en el dorso de las manos, muñecas, brazos, cuello y tórax (1,38). La piel tiende a hiperpigmentarse o a desarrollar un leucoderma parecido al vitiligo en el cual las áreas foliculares permanecen pigmentadas. La retención de pigmentos sobre los vasos dentro de las zonas hipopigmentadas, a diferencia del adulto, en el niño no se ha observado. Las telangectasias en mejillas y alrededor de los labios, tambien se ven en dedos antebrazos, labios y lengua (38,40). La consecuencia a largo plazo del edema y la esclerosis es la atrofia de la piel y sus

anexos, que se acompaña de áreas de hiperpigmentación e hipopigmentación y depósitos de calcio en tejido celular subcutáneo, especialmente en el área de los codos, articulaciones metacarpofalángicas y rodillas pudiendo ocurrir calcificación periarticular extensa como complicación tardía, (calcinosis circunscrita) que puede comprometer la función de la articulación (1). Presentándose finalmente anquilosis de las interfalángicas, apareciendo además en los estudios radiográficos calcificaciones subcutáneas hasta en el 10% de los casos y osteoporosis de las falanges con reabsorción de las partes distales (1,8, 42). La biopsia de piel en la fase edematosa muestra un incremento del glucosaminoglucano hidrofílico en la dermis (1). Así como también aumento de células T, células plasmáticas y macrófagos en la dermis profunda, con hialinización de los vasos sanguíneos y proliferación endotelial. La atrofia de la epidermis e infiltrado inflamatorio de linfocitos T se da en la última fase (44).

FENOMENO DE RAYNAUD

Ocurre en 90% de los pacientes, caracterizado por palidez seguida por cianosis y eritema, ocurre espontáneamente o en respuesta al frío, estímulos físicos o emocionales (45). A menudo es el síntoma inicial de la enfermedad, precediendo a las otras manifestaciones en algunos casos por años. Las formas incompletas de este tienen la misma significancia clínica (46). El término fenómeno de Raynaud se usa para describir el cambio tricolor ya mencionado en pacientes con alguna enfer-

medad como ESP, mientras que la enfermedad de Raynaud se aplica a los pacientes en los cuales no se detecta ninguna enfermedad vascular agregada. Siendo extraordinariamente rara en la infancia (47).

AFECCION MUSCULOESQUELETICA-

La afección articular es frecuente pudiendose confundir con artritis reumatoide juvenil (ARJ), sobre todo al inicio de la enfermedad (48), presentandose con o sin rigidez matutina, dolor de la pequeñas articulaciones de manos, rodillas y tobillos. Las contracturas son debidas a cambios en la piel adyacente o en el tejido conectivo. En un reporte de afección musculoesquelética en 12 niños (1), todos tenían contracturas y limitación al movimiento. En el 30% de los casos se manifiesta dolor articular, usualmente leve y transitorio. No hay evidencia de inflamación intrarticular, el exámen de líquido sinovial muestra un aumento de proteínas y abundantes leucocitos polimorfonucleares, con inclusiones semejantes a las vistas en ARJ, al igual que el exámen histológico de la membrana sinovial, excepto por la abundancia de fibrina y los cambios fibróticos que ésto origina (48). La fibrosis de los tendones puede llevar a neuropatía periférica por atrapamiento y síndrome del tunel del carpo (6). Las radiografías de los dedos pueden mostrar disminución de los tejidos blandos y resorción de los penachos de las falanges distales de los dedos (acroosteolisis), particularmente cuando existe fenómeno de Raynaud intenso (49). Esta acroosteolisis es un fenómeno relativamente frecuente en pediatría (50). Así mismo la resorción ósea se puede ver en costillas, clavículas, radio y

otros sitios (1). FOTO No 3.

AFECCION MUSCULAR -

La atrofia muscular proximal y distal ocurre en más de un tercio de los pacientes con ESP (1) -

La miopatía que presentan puede ser de dos formas,, la más común es la proximal acompañada por un leve aumento de las enzimas musculares (51). En este grupo, la biopsia muscular muestra reemplazo de las miofibrillas con colágena y fibrosis perimisial y epimisial sin cambios inflamatorios, siendo hallazgos característicos que no se presentan en ninguna otra enfermedad del tejido conectivo (7). Esta miopatía no es progresiva ni requiere de manejo específico. Una minoría de pacientes presentan debilidad muscular proximal grave y evidencia patológica, bioquímica y electrofisiológica de polimiositis (51,52). Teniendo de esta forma características muy semejantes a los pacientes con dermatomiositis/polimiositis. A menudo este grupo con sobreposición de esclerodermia/polimiositis tienen anticuerpos contra el antígeno PM-Scl (53), ó antígeno Ku(54) como marcadores serológicos. Las biopsias de músculo son anormales en la mitad de los pacientes (51). La principal anomalía es el incremento en depósitos de colágena y grasa en el intersticio perivascular con infiltrados linfocitarios y la pérdida de fibras tipo II (55) . -

* AFECCION A ORGANOS INTERNOS :-

Dependiendo de la expresión individual de la enfermedad hay manifestaciones en varios órganos, lo cual es un factor

determinante en el pronóstico (11).-

* ESÓFAGO Y TRACTO GASTROINTESTINAL--

El esófago se encuentra afectado en la mayoría de los niños. La disfagia es relativamente rara (20%), mientras que las anomalías en la prueba del trago de bario(atonía) y en los de motilidad esofágica son más comunes (60%), asociándose con reflujo gastroesofágico (56). Por esto todos los pacientes con diagnóstico de esclerodermia deben tener valoración radiográfica de la motilidad esofágica, ya que se pueden encontrar anomalías incluso en pacientes asintomáticos. Puede haber atonía y dilatación gástrica, pero es poco común la afección al estómago .Los cambios histológicos en esófago están limitados a los dos tercios inferiores y se caracterizan por adelgazamiento de la mucosa y aumento de colágena en la lámina propia de la muscularis. El intestino delgado se afecta en aproximadamente el 50% (57) casi siempre asociado con alteración esofágica o colónica. Los síntomas que presentan los pacientes son muy variados, puede haber dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea (por alteraciones en la motilidad), la hipomotilidad intestinal puede llevar al desarrollo de malabsorción, pérdida de peso y desnutrición (7).También se han descrito cuadros de sub-oclusión y volvulus (57). El desarrollo de pneumatosis es una rara complicación, los hallazgos en las biopsias son similares a los encontrados en esófago. También el colon puede encontrarse alterado en su motilidad y la atrofia en placas puede llevar al desarrollo de divertículos.La incontinencia rectal y el prolapso son complicaciones raras de la enfermedad

(57,58,63,64)..

* H I G A D O - -

La asociación de esclerodermia con cirrosis biliar primaria se ha reportado en algunos pacientes adultos (56) , ésta complicación no se ha reportado en niños. .

* CARDIOPULMONAR

la afección cardiopulmonar es la principal causa de morbilidad y mortalidad. En adultos los estudios postmortem muestran hasta un 40% de pericarditis fibrinosa, mientras que la evidencia clínica es de 3 a 16% de los pacientes (58). La afección miocárdica o pericárdica es responsable de más del 50% de las muertes de niños con esclerodermia (1). La afección a pericardio usualmente se presenta como un derrame (líquido con características de exudado) , asintomático, aunque puede haber fiebre y dolor retroesternal, con cambios en la hemodinámica cardíaca, el tamponade es raro. (59). La afección miocárdica se caracteriza por fibrosis miocárdica en placas, degeneración miofibrilar secundaria a isquemia y afección a la microvasculatura miocárdica con manifestaciones electrocardiográficas (bloqueo de primer grado, bloqueo de rama izquierda o derecha, latidos auriculares o ventriculares prematuros, cambios inespecíficos en la onda T y evidencia de hipertrofia ventricular) (59,60). Las anomalías ecocardiográficas se ven en un 57% de los casos y son principalmente adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo (60). La afección pulmonar incluye: alveolitis fibrosante, enfermedad vascular pulmonar y en ocasiones enfermedad pleu-

ral (61). De éstas la alveolitis fibrosante contribuye significativamente a la mortalidad y morbilidad (1,11). Los trastornos en la función pulmonar se caracterizan por cambios restrictivos, con reducción en el volúmen respiratorio así como alteraciones en la distensibilidad y la capacidad de difusión. Los hallazgos histológicos incluyen inflamación intersticial, vasculitis y fibrosis la cuál es indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. El lavado broncoalveolar se ha usado para evaluar la alveolitis y si se encuentra un número elevado de linfocitos, neutrofilos y complejos inmunes circulantes se incrementa el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar (61).

* AFECCION RENAL

Este es uno de los factores que más empeoran el pronóstico, a menudo se presenta en forma temprana, el 50% de los pacientes que desarrollan enfermedad renal lo hacen durante el primer año de la enfermedad (1). Los criterios clínicos para la enfermedad renal en ESP incluyen:

- Proteinuria persistente,
- hipertensión y
- azoemia.

El desarrollo de insuficiencia renal crónica es raro (7, 8). Los cambios histológicos se ven principalmente en las pequeñas arterias renales e incluyen marcada proliferación de la íntima, fibrosis de la adventicia, necrosis fibrinoide, y formación de trombos que originan estrechez del lumen vascular, ocasionando infartos de los glomérulos y de los túbulos (6). El estudio inmunohistológico de biopsias renales ha re-

ral (61). De estas la alveolitis fibrosante contribuye significativamente a la mortalidad y morbilidad (1,11). Los trastornos en la función pulmonar se caracterizan por cambios restrictivos, con reducción en el volúmen respiratorio así como alteraciones en la distensibilidad y la capacidad de difusión. Los hallazgos histológicos incluyen inflamación intersticial, vasculitis y fibrosis la cual es indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. El lavado broncoalveolar se ha usado para evaluar la alveolitis y si se encuentra un número elevado de linfocitos, neutrofilos y complejos inmunes circulantes se incrementa el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar (61).

* AFECCION RENAL

Este es uno de los factores que más empeoran el pronóstico, a menudo se presenta en forma temprana, el 50% de los pacientes que desarrollan enfermedad renal lo hacen durante el primer año de la enfermedad (1). Los criterios clínicos para la enfermedad renal en ESP incluyen:-

Proteinuria persistente,
hipertensión y
azoemia.

El desarrollo de insuficiencia renal crónica es raro (7, 8). Los cambios histológicos se ven principalmente en las pequeñas arterias renales e incluyen marcada proliferación de la íntima, fibrosis de la adventicia, necrosis fibrinoide, y formación de trombos que originan estrechez del lumen vascular, ocasionando infartos de los glomérulos y de los túbulos (6). El estudio inmunohistológico de biopsias renales ha re-

velado la presencia de inmunoglobulinas (principalmente IgM), componentes del complemento y fibrinógeno en las paredes de los vasos afectados (62).

* ALTERACIONES HEMATOLOGICAS-

En la ESP típica no existen alteraciones hematológicas. Algunos pacientes tienen anemia debido a la enfermedad crónica, a pérdidas sanguíneas (esofagitis, telangiectasias), por destrucción excesiva (hemólisis microangiopática) ó a causas metabólicas (malabsorción intestinal). No hay fibrosis medular, se han reportado anemia hemolítica autoinmune y neutropenia (63,64). La presencia de leucopenia debe orientar al diagnostico de sobreposición esclerodermia/LES ó enfermedad mixta del tejido conectivo, y la eosinofilia sugiere la posibilidad de una forma localizada de esclerodermia (65).

* AFECCION A SN

La mayoría de los problemas neurológicos son secundarios a fenómenos compresivos, por ejemplo el síndrome del tunel del carpo (66). En la neuropatía sensorial del trigémino asociada con miositis hay anticuerpos anti-ribonucleoproteína (75). Puede existir también arteritis cerebral (1,7,8).

* TIROIDES

Puede ocurrir hipotiroidismo, asintomático hasta en una cuarta parte de los casos y acompañarse de anticuerpos anti-tiroides (67). o hipertiroidismo así como fibrosis de esta glándula (68).

* HALLAZGOS SEROLOGICOS-

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se pueden encontrar en más del 95% de los pacientes con ESP (69). Es evidente que el espectro de los ANA es diferente del encontrado en otras enfermedades del tejido conectivo, y puede asociarse con ciertas características clínicas (tabla No 5).

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes constituye un verdadero reto para el reumatólogo pediatra; a pesar de que varios medicamentos han sido utilizados, aún no existe un medicamento potente capaz de curar la enfermedad (1,7, 11).

El manejo del paciente se puede dividir en tres áreas generales (1):

- 1.- MANEJO DE SOSTEN-
- 2.- MANEJO PARA CONTROLAR EL PROCESO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD-
- 3.- MANEJO DE LAS COMPLICACIONES-

TERAPIA DE SOSTEN .

Como en todos los pacientes con enfermedades crónicas y potencialmente fatales, la educación del paciente y sus padres es de suma importancia para evitar problemas psicológicos y abandono del tratamiento. Se debe instruir al paciente para evitar la exposición al frío y a traumatismos, así como al calor excesivo y luz solar, debido a la susceptibilidad de la piel (responde con hiperpigmentación) y a la imposibilidad relativa de disipar el calor a través de la piel esclerótica. Los cuidados cutáneos son evitar la resequedad o la exposi-

ción a sustancias irritantes así como la aplicación de lanolina ó crema como lubricante una o varias veces al día . -

TERAPIA ESPECIFICA -

A pesar de que no existe el medicamento ideal para tratar la ESP varios medicamentos pueden reducir los síntomas de los pacientes; éstos se pueden dividir para fines prácticos en :-

- 1) Agentes vasoactivos,-
- 2) sustancias con actividad anti-inflamatoria y-
- 3) medicamentos que intervienen en el metabolismo del tejido conectivo (fig No1) (11).

1) AGENTES VASOACTIVOS-

En base a las alteraciones de la pared y al vasoespasmo que existen se han utilizado varios medicamentos , especialmente en acroesclerodermia. Estos incluyen agentes fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina y captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (1,7,11). -

2) ANTI INFLAMATORIOS E INMUNOSUPRESORES-

Los inmunosupresores que se han utilizado incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, cortocoides (58), sin embargo aun faltan estudios controlados que apoyen su utilidad. Estan indicados en miositis, serositis ó artritis o para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial.-

3) AGENTES MODIFICADORES DEL METABOLISMO DEL TEJIDO CONECTIVO

De los medicamentos que inhiben la biosíntesis de colágena la D-penicilamina probablemente sea la más importante, ya que es capaz de reducir la afección cutánea (70) .Su mecanismo

de acción es interferir con el cruzamiento intermolecular de la colágena, y también tiene actividad inmunosupresora (7). La mayoría de los estudios clínicos usando D-Penicilamina en esclerodermia son alentadores (1,7,8,11). La dosis recomendada es de 5 a 15 mg/kg/dfa, los pacientes deben ser sometidos a un control clínico y de laboratorio periódico además de informar a los padres acerca de la posibilidad de aparición de efectos secundarios, a fin de detectarlos a tiempo y evitar complicaciones graves (70). Durante los periodos en que se incrementa la dosis, la vigilancia debe ser más estrecha, debido al mayor riesgo de mielotoxicidad.

Son indicaciones para SUSPENDER el tratamiento con D-penicilamina:

Hemoglobina menor de 8.5gr, conteo plaquetario menor a 100,000/mm³, cuenta leucocitaria menor de 3000/mm³, proteinuria >500 mg por litro en 24 horas, hematuria persistente y desarrollo de otras enfermedades autoinmunes.

Se consideran CONTRAINDICACIONES para su uso: nefropatías e insuficiencia renal, alergia a la penicilamina, enfermedades hematológicas y dermatosis severas.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA-

Esta forma de esclerodermia se define como la esclerosis circunscrita de la piel y tejidos subcutáneos sin afección sistémica. La esclerodermia localizada (EL), es más frecuente que la sistémica, en la población pediátrica, su incidencia exacta es desconocida (1,7). La relación mujer-a-hombre en pa-

cientes afectados es aproximadamente 1:3, reportándose ocurrencia familiar (8) en pocas ocasiones.

En la tabla No 7 se comparan varias series de esclerodermia localizada de acuerdo al sexo y a la forma de presentación, mientras que en la tabla No 7 se mencionan los principales síntomas y signos..

Clasicamente las formas localizadas de esclerodermia han sido divididas en : Esclerodermia en placa (morfea localizada), múltiple ó aislada y la esclerodermia en banda (5,71) ó esclerodermia lineal, localizada (coup de sabre) ó regional.

MORFEA:

La morfea localizada se caracteriza por una variedad de cuadros clínicos, que van desde la típica placa indurada color marfil rodeada por una banda periférica de inflamación violácea (anillo lila) hasta las placas atróficas ligeramente deprimidas localizadas en el tronco y extremidades (11).

Las placas de morfea aparecen aisladas o en cualquier parte del cuerpo. En la piel cabelluda aparece como una placa de alopecia, atrófica y esclerótica con bordes bien definidos. Con o sin tratamiento las lesiones tienden a desaparecer en 3 a 5 años ,dando lugar a una placa cicatrizal, decolorada que permanece por muchos años. La secuela que deja por tanto es estética (1).Como se aprecia en la Foto No 4.-

La morfea generalizada puede ocurrir, aunque es rara y no se asocia a manifestaciones sistémicas ,las placas pueden ser más grandes y predominan en el torso y extremidades supe-

riores (5,29) (Foto No 4).

El diagnóstico de la morfea localizada usualmente no es problema, sin embargo existen ciertas condiciones que pueden confundir el diagnóstico, especialmente cuando existen lesiones múltiples en que se debe diferenciar con progeria o fenilcetonuria (8).

El tratamiento es difícil, se han utilizado altas dosis de vitamina E y corticoesteroides locales.

ESCLERODERMIA EN BANDA (LINEAL O MELOREOTOTICA).

Se presenta predominantemente en niños y adolescentes y puede resultar en secuelas funcionales intensas (8). Usualmente se presenta en extremidades con distribución unilateral pero puede extenderse al tronco y cara. Las lesiones son parecidas a las de la morfea, pero progresan afectando los tejidos blandos adyacentes, músculos e incluso huesos, originando cambios circunferenciales en la extremidad afectada, contracturas y alteraciones del crecimiento, en las fotos No 3 y 5 se pueden ver estos cambios. Las lesiones frontoparietales de la esclerodermia lineal se conocen como "coup de sabre", frecuentemente se localizan en tejidos blandos y huesos pudiendo extenderse a la parte baja de la cara, originando hemiatrofia facial y asimetría, esta forma de esclerodermia lineal se puede asociar con cambios oculares y neurológicos incluyendo anomalías en el electroencefalograma (72).

PATOGENESIS:

La causa es desconocida, se han mencionado como posibles

factores causales a traumatismos, cirugías, ejercicio físico excesivo (11). Otros factores pueden ser vacunas, radioterapia o infecciones (72). Se ha especulado que la patogénesis siga los mismos principios de la reacción injerto contra huésped, ya que en la fase crónica de esta reacción, las lesiones cutáneas son indistinguibles clínica e histológicamente de las de esclerodermia. Existe evidencia de etiología autoinmune por la frecuencia de ANA positivos, y el desarrollo de EL en pacientes con LES, Dermatomiositis o ARJ (69).

ALTERACIONES DE LABORATORIO

La anormalidad de laboratorio más significativa es la presencia de anticuerpos antinucleares que se presentan de el 37 al 67% de los pacientes (73).

El factor reumatoide positivo ocurre hasta en el 60% de los pacientes, más frecuentemente en la forma lineal. El 50% de los pacientes con esclerodermia lineal o morfea generalizada tienen anticuerpos contra DNA de cadena sencilla (74). El hallazgo de anticuerpos para *Borrelia burgdorferi* en algunos pacientes (38) sugirió una relación entre la enfermedad y la infección por este microorganismo, sin embargo, esta observación necesita mayor confirmación.

TRATAMIENTO --

En muchos pacientes, la esclerodermia localizada es auto-limitada con un promedio de duración aproximado de 4 años (11), sin embargo la afección a tejidos subcutáneos con atrofia tienen un curso progresivo.

Se han intentado varios tratamientos como D-penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina y griseofulvina (75-77). Estos medicamentos, de cualquier manera, pueden tener serios efectos secundarios, y deben ser utilizados con sumo cuidado en niños. La Difenilhidantoina, que afecta el metabolismo de los fibroblastos in vitro (78), se ha propuesto para el manejo de la esclerodermia lineal, pero los resultados son difíciles de evaluar. El uso de esteroides está indicado en pacientes con morfea inflamatoria progresiva, afección subcutánea, sin embargo no todos los pacientes responden adecuadamente a este tratamiento. Siendo el tratamiento de elección para la fascitis eosinofílica (1,7). Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico cuando la esclerodermia origina contracturas de articulaciones o tendones. La cirugía plástica puede ser de beneficio en pacientes con hemiatrofia facial (1).

PRONOSTICO-

La evolución de los pacientes con esclerodermia es extremadamente variable. Los factores que empeoran el pronóstico son la edad (mayor de 40 años) y la afección cutánea extensa.

Objetivo

Determinar el número de pacientes pediátricos atendidos en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) desde 1982 a la fecha con diagnóstico de Esclerodermia en sus diversas formas.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, de aquellos pacientes que se atendieron en el CEDI del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" desde 1982 a la fecha con diagnóstico de Esclerodermia.

Los datos obtenidos serán proporcionados en base a su historia clínica con descripción topográfica y morfológica de las lesiones dermatológicas, con ó sin afección sistémica así como también su manejo inicial.

Resultados

De los 24 enfermos con esclerodermia 16 fueron localizadas (Lo) y 8 sistémicas (S). De el primer grupo 11 (68.75%) correspondieron a la variedad lineal (Li) y 5 a la morfea (Mo) (gráfica 1).

La edad media fué de 8 años con una edad mínima inicial de 2 años y la mayor de 16, predominando el sexo femenino en una relación de 1.6:1 (Gráfica 2).

De las alteraciones morfológicas la descripción de piel dura, delgada brillante con cambios de pigmentación se presentó en los 24 casos, llamando la atención que las lesiones hiperpigmentadas estuvieron en todos, mientras que la hipopigmentación solo se presentó en el 27% de los casos de la Li (3/11) y en 20% de Mo (1/5) (Gráfica 3). El aspecto edematoso sugestivo de proceso agudo inflamatorio se manifestó en un paciente portador de E Li. La ausencia de faneras se consignó en 7 de los 11 con Li y en 2 de Mo.

Las áreas principalmente afectadas fueron: tronco en el 63% (7/11), piel cabelluda 18% (2/11), mejilla y mentón 18% (2/11) en la Li y para los mismos segmentos afectados respectivamente 40% (2/5), 18% (2/11), 20% (1/5) en la Mo (Gráfica 4).

Afección de las extremidades: se presentó en más de una extremidad y en ocasiones fué bilateral (Gráfica 4)

De las alteraciones musculoesqueléticas, la atrofia muscular de la extremidad afectada estuvo presente en todos y la repercusión en el crecimiento por su detención y acortamiento óseo se determinó en tres pacientes con Mo 86% y 9 Li (82%) (gráfica 5).

El manejo recibido en el 100% de los pacientes con Esclerodermia Localizada fué a base D-penicilamina (Dp), la cual se manejó con dosis inicial de 5mg/Kg/día hasta 15 mg/K/Día, que se incrementaron mensualmente de acuerdo a la evolución y bajo estrecha vigilancia clínica y de laboratorio (Gráfica 6).

La descripción de la mejoría de las lesiones, fué por una piel menos dura ya que según los pacientes y familiares era acartonada) y brillante con presencia de vello y menor tendencia a extenderse en la extremidad o región afectada.

Durante el seguimiento se detectó en dos pacientes urticaria como reacción secundaria al manejo con D-penicilamina desapareciendo está al disminuir la dosis y quedar a la misma cantidad utilizada antes de las manifestaciones.

En nuestros pacientes con ES no existió predominio de algún sexo, la edad media fué semejante que en la localizada (7.6 años) con un rango 8 a 9 años.

Dentro de este grupo de afección sistémica cabe mencionar por su importancia y baja frecuencia en el grupo pediátrico a tres pacientes que se catalogaron como síndrome de CREST (calcinosis, fenómenos de Raynaud, esclerodactilia, alteraciones esofágicas y telangiectasias).

De acuerdo a las lesiones dérmicas, en nuestros casos se afectaron todos los segmentos, excepto en dos pacientes la piel cabelluda fué respetada, la epidermis estaba adherida a los tejidos adyacentes luciendo lustrosa, dura con pérdida de pliegues normales de los dedos así como ausencia del vello por obliteración de los anexos, el restiramiento de la piel originó en una de nuestras pacientes el aspecto de dedos en "salchicha" (foto). El fenómeno de Raynaud se presentó en 5 pacientes y los depósitos de calcio a nivel subcutáneo en cuero cabelludo en uno.

De las 8 ES tres tuvieron disfagia, corroborandose alteraciones en la motilidad esofágica a nivel del tercio inferior con la serie esofago-gastroduodenal.

La afección sistémica fué vista desde el punto de vista cardiopulmonar en un paciente que mostró arritmia y neumopatía restrictiva mediante pruebas de función pulmonar por pletismografía corporal y en otro paciente se determinó alteraciones renales por el hallazgo de proteinuria, cilindruria y hematuria.

Durante la evolución de este grupo de pacientes, no han existido complicaciones a pesar de haber cursado con afección renal y cardíaca.

En cuanto al manejo establecido se encontró que solo 2 pacientes recibieron monoterapia a base D-p (25%) y el resto requirió doble esquema con D-p y prednisona excluyéndose aquella paciente con afección renal que recibió azatioprina y prednisona.

Conclusión

La esclerodermia es un padecimiento poco común en la infancia como se ha descrito en diversas series. Tuffanelli y cols (79) refieren solo el 1.5% en menores de 10 años de 727 casos mientras que Giordano (80) informa 1.9% de niños de una serie de 106 enfermos.

La relativa predilección del sexo femenino encontrada concuerda con Kornreich (81) y Larrenque (82) aunque no es compartida con Takehara y Stogmann (83,84).

Es de interés recalcar que la edad mínima en nuestro grupo fué de dos años y la media de 8, mientras que en otras series el promedio de edad es mayor (10-14 años) (9,12,15).

La finalidad de establecer clasificaciones de este padecimiento radica en la posibilidad de identificar grupos que compartan propiedades clínicas, serológicas y patrones de afección visceral, que permitan, en un momento dado, establecer factores de riesgo, comportamiento clínico, respuestas a tratamiento, etc.

Como era de esperarse la Esclerodermia localizada predominó sobre la Sistémica en las dos terceras partes de los casos. Comparando los hallazgos clínicos con los de otros autores inferimos que la piel de aspecto acartonado, duro, brillante, adherida a planos profundos con pérdida de vello fué común en todos los casos de la forma localizada y de la sistémica.

Las secuelas del aparato locomotor como las contracturas, las atralgias y la hemiatrofia secundaria al acortamiento óseo y a la detención del crecimiento fueron patentes en una gran mayoría de los casos con Esclerodermia localizada.

La evolución de los pacientes es extremadamente variable, en general los datos clínicos que se asocian con un pronóstico adverso como el compromiso vascular intenso o el ataque a diversos órganos son determinantes más sombríos.

Finalmente concluimos que la esclerodermia es una enfermedad con baja incidencia en la infancia, cuya fisiopatogénea implica un mecanismo de daño por hipersensibilidad tipo II y III, cuya manifestación clínica se caracteriza por una piel inicialmente edematosa que se transforma en dura, brillante con pérdida de

faneras. Clasificándose de acuerdo a la extensión de afección y al compromiso visceral en sistémica y localizada (lineal y morfea), con predominio de la variedad lineal en los niños, cuya importancia radica en las secuelas musculoesqueléticas de la región comprometida (hemiatrofia, acortamiento óseo, etc), destacándose por tal motivo que es necesario para evitar estas, iniciar lo más pronto posible el manejo médico.

PATOGENIA DE LA ESCLERODERMIA

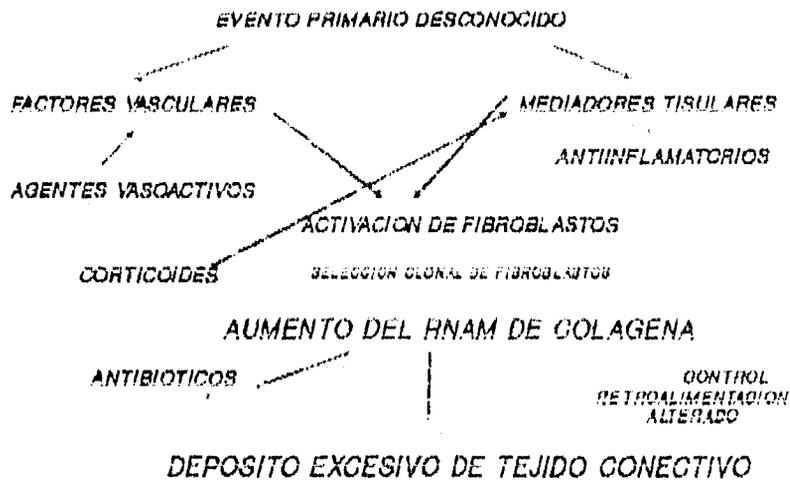


FIGURA 1

Tabla No 1.

CLASIFICACION DE WITKELMANN:

- A. ESCLERODERMIA:
 - 1. Localizada:
 - a. Distribucionde estas distribuida en forma difusa en toda la piel)
 - b. Esclerodermia lineal (con o sin hemitrofia facial).
 - 2. Sistémica:
 - a. Acreosclerosis.
 - b. Esclerodermia difusa.
 - 4c. CREST
 - d. Síndrome de Thiberg-Weissenbach.
- D. ENFERMEDADES DE LA INFANCIA CON MALLAZGOS ESCLERODERMICOS.
 - 1. Progeria infantil.
 - 2. Fenilcetonuria.
 - 3. Esclerema neonatorum.
 - 4. Poiquiloderma congénito.
 - 5. Síndrome de Werner.
 - 6. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido.
 - 7. Acrogeria .
 - 8. Síndrome de Horler.
 - 9. Otras enfermedades de la infancia.
- C. ENFERMEDADES PARECIDAS A LA ESCLERODERMIA
 - 1. Liqueo mixedematoso
 - 2. Escleredema.
 - 3. Mixedema pretibial.
 - 4. Amiloidosis primaria.
 - 5. Estados edematosos:
 - a. Enfermedad de Milr
 - b. Edema obstructivo.
 - c. Insuficiencia venosa crónica.
 - 6. Anelodermia.
- D. ENFERMEDADES DEL ADULTO CON MALLAZGOS ESCLERODERMICOS.
 - 1. Cáncer.
 - 2. Porfiria cutánea tarda.
 - 3. Síndrome carcinoide.

TABLA 2

CLASIFICACION DE LA ESCLERODERMIA LOCAL Y SISTEMICA

ESCLERODERMIA SISTEMICA

- Esclerosis sistémica progresiva
- Sind. de CREST y sus variantes
- Enfermedad aguda del tejido conectivo
- Fascitis eosinofílica

ESCLERODERMIA CUTANEA LOCALIZADA

- Morfes
- Esclerodermia lineal
- Enfermedad injerto contra huésped

ESCLERODERMIA INDUCIDA QUIMICAMENTE

- Cloruro de vinil
- Bleomicina
- Pentazocina
- Enfermedad por adyuvantes
- Síndrome del aceite tóxico

PSEUDOESCLERODERMIAS

- Fenilretenucia
- Síndromes de envejecimiento prematuro
- Fibrosis idiopática localizada
- Querioartropatía Diabética
- Esclerodermia y porfiria

ESPECTRO CLINICO DE LA ESCLERODERMIA

TIPO I	TIPO II	TIPO III
ESCLERODERMIA LOCALIZADA	ESCLERODERMIA SISTEMICA	SINDROME DE SOBREPOSICION
ACROESCLERODERMIA CREST	ACROESCLERODERMIA CON ESCLEROSIS ASCENDENTE	ESCLERODERMIA DIFUSA

TABLA 3

**CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LA
ESCLEROSIS SISTEMICA (ARA-1980)**

CRITERIO PRINCIPAL

ESCLERODERMIA PROXIMAL: cambios esclerodermatosos en la piel (excluyendo formas localizadas) que afectan áreas proximales a las articulaciones metacarpo-falángicas o metatarsofalángicas.

CRITERIO MENOR :

Esclerodactilia: cambios esclerodermatosos limitados a los dedos.

Cicatrices digitales resultantes de isquemia.

Fibrosis pulmonar bibasal no atribuible a enfermedad pulmonar primaria.

Tabla 4

**SIGNOS Y SINTOMAS EN DIVERSAS
SERIES EN PACIENTES PEDIATRICOS**

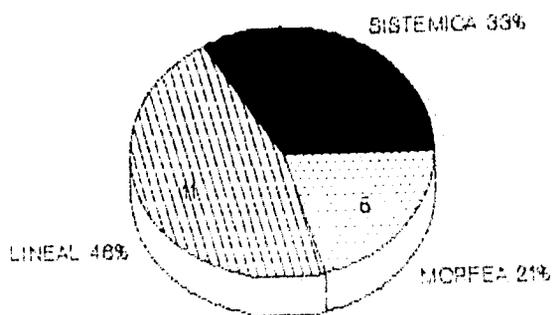
AUTOR	GOEL	JAFFE	SUAREZ	CAHILL	HANSON	OEDI
PACIENTES	8	8	4	10	13	24

PIEL						
ADELGAZADA	5	4	4	10	13	24
F. RAYNAUD	2	0	4	11	0	0
CONTRACTURAS	1	2	4	10	-	14
ARTRALGIAS	3	-	1	0	-	4
DEBILIDAD Y MIALGIAS	1	-	2	4	-	8
CALCIFICACIONES SUBCUTANEAS	-	-	1	3	-	4
DISFAGIA	-	-	1	3	-	8
DISNEA	-	-	1	3	-	-

OEDI - CLINICA DE ENFERMEDADES POR DAÑO INMUNOLOGICO						

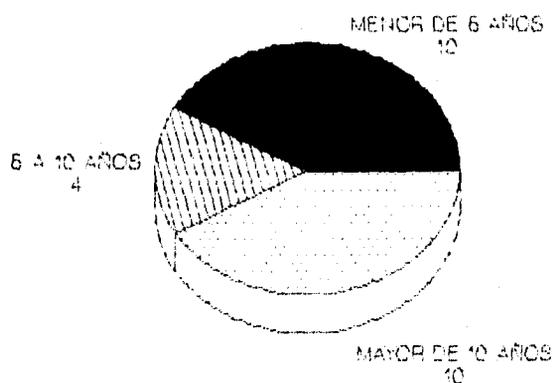
TABLA

TIPOS DE ESCLERODERMIA EN 24 PACIENTES



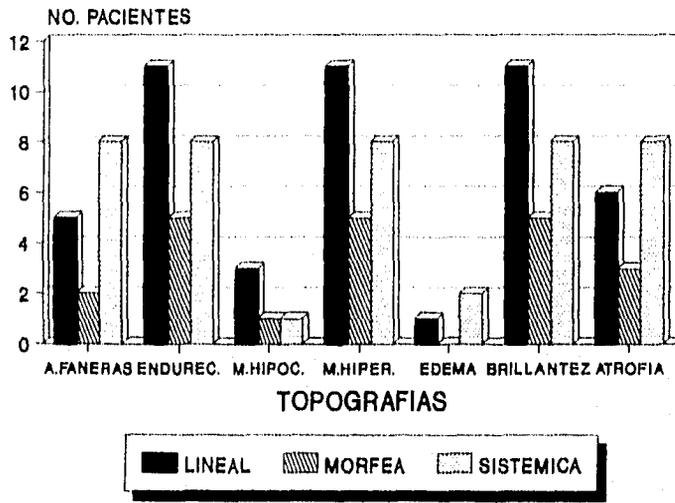
GRAFICA 1

**DISTRIBUCION POR GRUPOS ETARIOS
EN 24 PACIENTES CON ESCLERODERMIA**



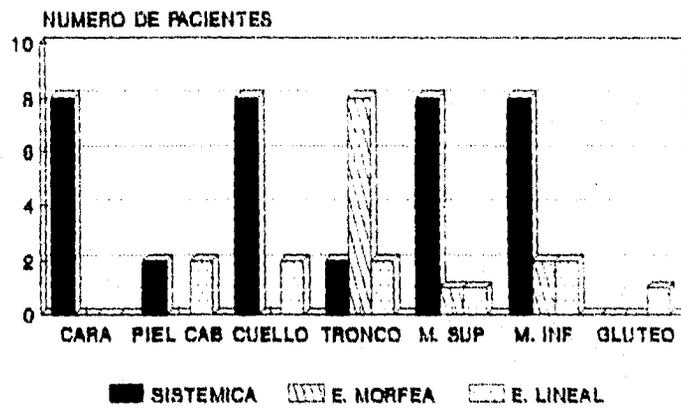
GRAFICA 2

**MANIFESTACIONES EN PIEL EN 24 PACIENTES
CON ESCLERODERMIA**



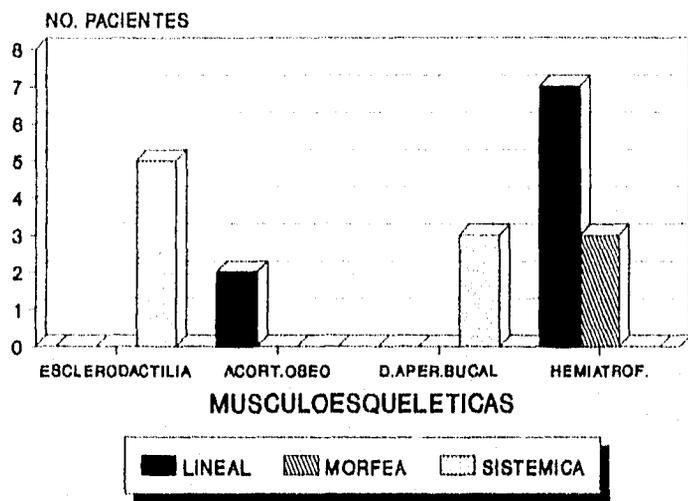
GRAFICA # 3

SEGMENTOS CORPORALES AFECTADOS EN 24 PACIENTES CON ESCLERODERMIA



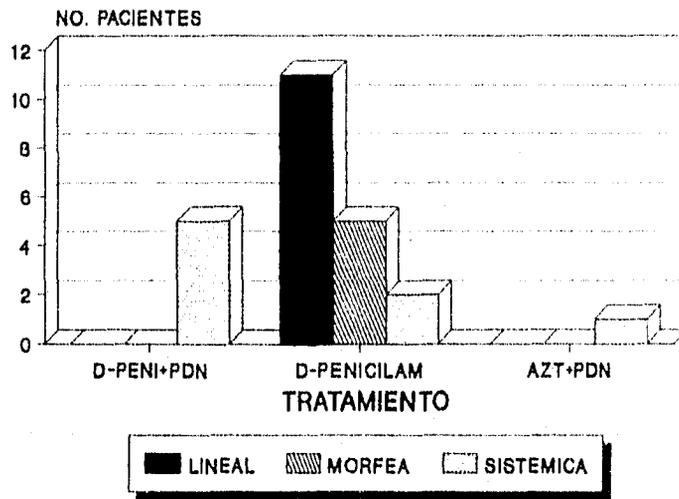
GRAFICA 4

**MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS EN
24 PACIENTES CON ESCLERODERMIA.**



GRAFICA 5

TRATAMIENTO RECIBIDO EN 24 PACIENTES
CON ESCLERODERMIA.



GRAFICA 6

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cassidy J.T.: The sclerodermas and related disorders. en: Textbook of Pediatric Rheumatology, 3th edition, Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1979: 463-465.
- 2.- Le Roy EC.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subtypes and pathogenesis. J Rheumatol, 1988; 15: 202-209.
- 3.- Rodnan G.P., Medsger T.A.: Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis (scleroderma) Clin Rheum Dis. 1979; 5: 5-13.
- 4.- Winkelman R.K.: Management of scleroderma. Mayo Clin Proc 1971; 46: 128-134.
- 5.- Larreque M, Canuel C., Bazex J.: Systemic scleroderma in childhood. Report of 5 cases and review of literature. Ann Dermatol Venereol. 1983; 110: 317-324.
- 6.- Lababidi H.M., Nasr F.W., Khatib Z.: Juvenile progressive systemic sclerosis: report of five cases. J Rheumatol 1991; 18(6): 885-8
- 7.- Medsger T.G. . . : Systemic sclerosis (scleroderma), localized forms of scleroderma and calcinosis, in Arthritis and allied conditions, Mc Carthy D.J., Koopman W.J. 12th edition, Philadelphia, London 1973, 1253-1292
- 8.- Woodley D.T., Levy P. et al: Scleroderma. in Textbook of Pediatric Dermatology, Ruiz M., Parish, Beare, Grune & Stratton, 1989, 673-81
- 9.- Goel K.M., Shanks R.A.: Scleroderma in childhood: report of five cases. Arch Dis Child. 1974; 49: 861-866
- 10.- Kass H., Hanson V., Patrick J.: Scleroderma in childhood. J Pediatr. 1966; 68: 243-256
- 11.- Meurer M., Krieg T., Braun-Falco O.: Systemic scleroderma, localized scleroderma, mixed connective tissue disease, an Immunologic Diseases of the skin, Jordan K., Appleton Lange, 1991, 389-399
- 12.- Medsger T.A., Masi A.T.: Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med. 1971; 74: 714
- 13.- Bravo-Vargas MG y Pizarro-Chavez S.: Escleroderma. Reumatología clinica (libro de texto) Lavalle Montalvo C. Editorial Noriega Limusa 2da Edición, México D.F. 1990: 387-408.
- 14.- Sluis-Cremer G.K. Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis. Br J Med 1985; 42: 838-843.
- 15.- Cassidy J.T., Sullivan D.B., Dabich L., Petty RE.: Scleroderma in children. Arthritis Rheum. 1977; 20(suppl): 351-354

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 16.-Walder R.F.:100 serologic assays in scleroderma. *Int J Dermatol.* 1983;22: 137-150
- 17.-Haustein U.F., Ziegler V.:Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol.* 1985;24: 147-151
- 18.-Finch W.R. y cols.:Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol.* 1980;7:651-659
- 19.-Błaszczyk M., Jablonska G., Szymanska-Jagiello W., Jarzabek C.M.:Childhood scleromyositis: an overlap syndrome associated with Fc-gamma antibody. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(1):1-8
- 20.-Sheldon W.B. y cols.:Three siblings with scleroderma (systemic sclerosis) and two with Raynaud's phenomenon from a single kindred. *Arthritis Rheum.* 1981;24:668-676
- 21.-Furge K.M., Perry H.O., Strickler G.B.: "Familial scleroderma". *Arch Dermatol.* 1969;99:681
- 22.-Greger R.E.:Familial progressive systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* 1975;111:81-85
- 23.-Gray R.G., Altman R.D.:Progressive systemic sclerosis in a family. Case report of a mother and son and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1977;20:35
- 24.-Takehara K., Moroi Y., Ishibashi Y.:Antinuclear antibodies in the relatives of patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 1985;112:23-33
- 25.-Maddison P.J. y cols.:Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:793-799
- 26.-Lynch C.J., Singh G.: Histocompatibility antigens in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Immunol.* 1982;2:314
- 27.-Gladman D.D., Keystone E.C., Baron M.:Increased frequency of HLA-DR5 in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1981;24:854.
- 28.-Pearson N.E., Huff JC., Panicheewa S., Claman H., Steigerwald: immunologic dysfunction in scleroderma: evidence for increased mast cell reactivity and HLA-DR positivity in the dermis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:672-677
- 29.-Genth E., Zarnowsky H., Mierau R., Wohltmann D., Hartl P.W.:HLA-DR4 and Gm 11,3,5,213 are associated with U1-nRNP antibody positive connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(3):189-196
- 30.-Tuffanelli D.L., Winkelmann R.K.:Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:359-371
- 31.-Jaffe M.O., Winkelmann R.K.:Generalized scleroderma in children, scleroderma type. *Arch Dermatol.* 1961;83:402-413
- 32.-Kusuda Y.: Clinical spectrum of connective tissue di-

- sease after collagen synthesis. Observations on six liver patients and a review of Japanese literature. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1-12.
- 33.- Podnar G.: When is scleroderma not scleroderma? The differential diagnosis of progressive systemic sclerosis. *Mill Rheum Dis* 1981;31:7-15.
- 34.- Rodnan G.P., Lipiner E., Loberick J.: Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1979;22:130-140
- 35.- Fierchmajer R., Gay S., Hargreaves W.N.: Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1978;21:418-428
- 36.- Kabatach N.B.: vascular disease in scleroderma. Endothelial lymphocyte-fibroblast interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:5373
- 37.- LeRoy E.C.: pathogenesis of systemic sclerosis, in Mc Carthy, Kopman W.J. (eds) *Arthritis and allied conditions* 12th edition. Philadelphia, London. 1975:1293-1299
- 38.- Jones E.M., Callen J.P.: collagen vascular diseases of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38(4):1019-1039
- 39.- Schmidt E.M., Callen J.P.: Collagen vascular diseases of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38:1019-1039.
- 40.- Gawron J.C., Albert M.K., Kligman T.P.: a new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11:265-268
- 41.- Mizutani H., Mizutani T., Otsuda H.: roud fingerpad sign an early sign of scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(1):67-69
- 42.- Khonstanteen I., Wright B., Russell M.L.: localized bone resorption in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1989;20:975
- 43.- Whiteside T.L., Kumagai Y., Roumm A.D.: Suppressor cell function and T lymphocyte subpopulations in periphera blood of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983;7:841-847.
- 44.- Bostein G.R., Shear G.R., LeRoy E.C.: Fibroblast selection in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1982;25:189-195
- 45.- Sheiner P.: isolated Raynaud's phenomenon: A benign disorder. *Ann Allergy.* 1987;58:114-117
- 46.- Fitzgerald D., Hess E.V., O'Connor G.T., Spencer-Green G.: a prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med.* 1988;84(4):718-726
- 47.- Wiggley F.M.: the differential diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Hosp Pract.* 1991;26(7):53-64
- 48.- Rodnan G.P.: the nature of joint involvement in progressive

ve systemic sclerosis (scleroderma). Clinical study and photomicrologic examination of synovium in 29 patients. *Ann Int Med.* 1962;56:422-439

49.-Scharer L., Smith D.W.: Resorption of the terminal phalanges in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1969;12:51-56.

50.-Rodnan G.P., Medsger T.A., Jr.: The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Orthop* 1968;57:81

51.-Medsger T.A., Rodnan G.P.: The nature of skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1968;11:554-560

52.-Clements P.J.: Muscle disease in progressive systemic sclerosis: Diagnosis and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* 1978;21:62-71

53.-Reimer G., Scheer U., Peters J.M., Tan EM.: Immunolocalization and partial molecular characterization of a nucleolar autoantigen (PM-Scl) associated with polymyositis-scleroderma overlap syndromes. *J Immunol.* 1986;137:3802-3808

54.-Mimori T., Akisuki M., Yamagata H.: Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest.* 1981;68:611-620

55.-D'Angelo W.A., Fries J.F.: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med.* 1969;46:428

56.-Cohen S.: The gastrointestinal manifestations of scleroderma: Pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980;79:155-156

57.-Hendy M.S.: Small Bowel volvulus in association with progressive systemic sclerosis. *Br Med J.* 1979;1:1051-1052

58.-Smith J.W., Clements P.J.: Echocardiographic features of progressive systemic scleroderma. *Am J Med.* 1979;66:28-33

59.-Follansbee W.F.: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic scleroderma. *N Engl J Med.* 1984;310:14-18

60.-Ridolfi R.L.: The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* 1976;61:361

61.-Koenig G. et al.: Lung involvement in scleroderma. *Chest.* 1984;85:318-324

62.-Kovalchik M.T., Guggenheim et al.: The Kidney in progressive systemic sclerosis. *Ann Int Med.* 1977;89:881-887

63.-Waugh D., Ibels L.: Malignant scleroderma associated with autoimmune neutropenia. *Br Med J.* 1980;280:1577-1578

64.-Sumithran E.: Progressive systemic sclerosis and autoimmune

ne haemolytic anemia. *Portugad Med J.* 1976;52:173-176

65.-Franya R.A., Ghulman L.E.: Hematological abnormalities in scleroderma. *Acta Haematol.* 1960;64:25-30

66.-Lee P., Bruni J., Sukenil S.: Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J. Rheumatol.* 1984;11:480-483.

67.-Kahl C.E.: Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J. Rheumatol.* 1986;12:103-107

68.-Nicholson D.: Progressive systemic sclerosis and Graves disease. Report of 3 cases. *Arch Intern Med.* 1986;146:2350-2352

69.-Tan E.M., Rodnan G.P., Garcia I.: Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:617-625

70.-Steen V.D., Medsger T.A., Rodnan G.P.: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis: A retrospective analysis. *Ann Int Med.* 1982;97:652-659

71.-Haustein U.F., Hermann K., Bohms H.J.: pathogenesis of progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 1986;25:286 (abstract).

72.-LeRoy E.C.: Overlap features of connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1982;25:889-890

73.-Berstein R.M., Pereira R.S., Holden A.J.: autoantibodies in childhood scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:503

74.-Falanga V., Medsger T.A., Reichlin M.: antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol.* 1987;123:350-353

75.-Malcata A.: Efeitos adversos dos fármacos mais usados em reumatologia. *Acta Reuma Port.* 1988;XIII:29-56.

76.-Guerstein F., Birke M.E., Romero F.: Localized scleroderma in children. Analysis of 5 cases. *Rev Chil Pediatr.* 1988;59:270-274.

77.-Martinez C.E., López Z.J., Martinez M.E.: Esclerodermia en pacientes pediátricos. *Boi Hosp Inf Mex.* 1989;46:641-48.

78.-Nelder K.: Treatment of localized scleroderma with phenytoin. *Cutis.* 1978;52:148-159

79.- Tuffanelly DL, LaPerriere R: Connective Tissue diseases. *Pediatr Clin North Am* 1971;18:925-32.

80.- Giordano M, Valentini G, Ara M: Epidemiology of progressive Systemic sclerosis in Italy. In Black CM, Mvers AR (eds): *Systemic Sclerosis (Scleroderma)*. Gower Medical, New York 1985:72-80.

81.- Kornreich HC, Koster King F, Bernstein BH. Scleroderma in childhood. *Arthritis Rheum* 1977;20 (Suppl):347-52.

82.- Larrenque M, Canuel C, Bazex J. Sclerodermie Systemique de L'enfant. A propos de 5 observations Revue de la litterature. *Ann Dermatol Venereol*. 1983;110:317-30.

83.- Takehara K, Moroi Y, Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in the relatives of patients with Systemic Sclerosis. *Br J Dermatol*. 1985;112:23-33.

84.- Stegmann W, Sandhafer M, Fritz J: Immunological Studies in childhood Scleroderma. *Eur J Pediatr*. 1977;124:223-230.

FOTO No 1

Paciente con "Acilroderecia lineal"
con afección en la extremidad su-
perior izquierda, donde se puede
apreciar hipetrofia.



Foto No 2
niño de 3 años mostrando una lesión
extensa en tronco, característica
de la fobia morfo.



