



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

**¿LA LESIÓN EN GOLPE DE SABLE ASOCIADA A
ATROFIA HEMIFACIAL PROGRESIVA ES UN
SUBTIPO DE MORFEA LINEAL?**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DANIELA GUTIÉRREZ MENDOZA

TUTOR:

DRA. SONIA TOUSSAINT CAIRE



MÉXICO, D. F.

2008



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la división de dermatología, cirugía plástica y reconstructiva, oftalmología, neurología y radiología bajo la Dirección de la Dra. Daniela Gutiérrez Mendoza y supervisión de la Dra. Sonia Toussaint Caire

Este trabajo de Tesis con No. PROT-06-39-2008, presentado por el alumno Daniela Gutiérrez Mendoza se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Sonia Toussaint Caire, y la División de Investigación Clínica a cargo del Dr. Víctor Noé García Edgar y por con fecha del 26 Agosto 2008 para su impresión final.

División de Investigación Clínica
Dr. Víctor Noé García Edgar
Caire

Tutor Principal
Dra. Sonia Toussaint

Autorizaciones

Dr. Alfonso Galván Montaña
Dirección de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dra. Sonia Toussaint Caire
Medico adscrito a la División de Dermatología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

¿La lesión *en golpe de sable* asociada a atrofia hemifacial progresiva es un subtipo de morfea lineal?

Colaboradores:

Dra. Sonia Toussaint Caire: _____

Firma: _____

Dra. Daniela Gutiérrez Mendoza: _____

Firma: _____

Dra. María Elisa Vega Memije: _____

Firma: _____

Dra. Claudia Gutiérrez Gómez: _____

Firma: _____

Dra. Elvira Castro Martínez: _____

Firma: _____

Dr. José de Jesús Larios Muñoz: _____

Firma: _____

Dr. Israel Osnaya Palma: _____

Firma: _____

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Dra. Sonia Toussaint por sus horas de ayuda. Un especial agradecimiento a la Dra. Claudia Gutiérrez Gómez, Dra. Elvira Castro Martínez, Dr. José de Jesús Larios Muñoz y Dr. Israel Osnaya Palma quienes sin su ayuda no hubiera resultado tan bonito trabajo.

Quiero dedicar especialmente este trabajo a Chava, el mejor amigo que tengo y quien me ha acompañado desde que inicie este camino.

A mis papas quienes siempre se han preocupado por enseñarme a ser como ellos, que me han dado todo lo que soy y a quienes admiro más que a nadie en el mundo.

A mis hermanas y a mi hermano sin quienes no sería ni la mitad de lo que soy

A mis maestros, que son mi familiar desde que llegue aquí y quienes me han acompañado y enseñado con mucho cariño como si fuera parte de su familia.

INDICE

Glosario	IV
Relación de figuras y tablas	V
Resumen	VI
Abstract	VII
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Morfea lineal en golpe de sable	2
2.2. Atrofia hemifacial progresiva	12
3. Justificación	20
4. Hipótesis	22
5. Objetivos	23
5.1. Objetivo General	23
5.2. Objetivos Particulares	23
6. Material y Métodos	24
6.1. Tipo de estudio	24
6.2. Ubicación temporal y espacial	24
6.3. Criterios de selección de la muestra	24
6.4. Variables	25
6.5. Tamaño de la muestra	26
6.6. Procedimiento	26
6.7. Análisis estadístico	26
6.8. Descripción operativa del estudio	27
7. Resultados	28
8. Discusión	35
9. Conclusiones	37
10. Perspectivas	38
11. Bibliografía	39
12. Anexos	44
12.1. Anexo No. 1 Consentimiento Informado	44
12.2. Anexo No. 2 Ficha de identificación e interrogatorio	46

12.3. Anexo No. 3 Ficha para toma de biopsia	49
12.4. Anexo No. 4 Exploración neurológica	50
12.5. Anexo No. 5 Exploración oftalmológica.....	51
12.6. Anexo No. 6 Ficha de histología	52

GLOSARIO

Atrofia hemifacial progresiva: AHP

Esclerosis sistémica ES

Fibras elásticas FE

Morfea: esclerodermia o esclerosis localizada: EL

Morfea lineal *en golpe de sable*: MLGS

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de la esclerosis	2
Tabla 2.- Clasificación de esclerosis localizada/morfea	3
Figura 1. Espectro de la morfea y profundidad de la afección	3
Tabla 3.- Manifestaciones sistémicas en morfea	5
Tabla 4.- Alteraciones neurológicas y oftalmológicas en morfea	6
Figura 2.- Papel de citocinas en la fisiopatología de la esclerodermia	7
Tabla 5.- Anticuerpos en la morfea	9
Tabla 6.- Tratamiento de la morfea	10
Tabla 7.- Clasificación de AHP	13
Tabla 8.- Alteraciones neurológicas y oftalmológicas en AHP	14
Figura 3.- Pacientes en estudio	28
Tabla 9.- Características demográficas de la dermatosis de acuerdo a diagnóstico clínico	28
Fotografía 1.- Esclerosis, alopecia, piel brillante, hiperpigmentación de la MLGS.	29
Tabla 10.- Características de localización de la dermatosis de acuerdo a diagnóstico clínico	29
Tabla 11. Características morfológicas de acuerdo a diagnóstico clínico	29
Tabla 12.- Características histológicas de acuerdo a diagnóstico clínico	30
Fotografía 2.- Biopsia translesional de MLGS.	30
Tabla 13. Características histológicas en pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP	31
Fotografía 3.- Biopsia translesional de AHP.	31
Fotografía 4.- Biopsia translesional de AHP y MLGS con FE.	32
Fotografía 5.- Biopsia translesional de AHP y MLGS con CD34.	32
Grafico 1.- Alteraciones neurológicas	33
Grafico 2.- Alteraciones oftalmológicas	33
Fotografía 6.- Paciente con AHP y enoftalmos.	33
Fotografía 7.- Paciente con AHP y atrofia de lengua.	33
Fotografía 8.- Paciente con AHP y atrofia en tronco.	33
Fotografía 9.- Paciente con AHP y poliosis.	33
Fotografía 10.- Hallazgos radiológicos en AHP y MLGS	34
Fotografía 11.- Lesión <i>en golpe de sable</i> en AHP y MLGS.	35
Fotografía 12.- Características del pelo en AHP y MLGS.	33
Fotografía 13.- Histología de AHP	36

RESUMEN

La MLGS es una variante de la morfea lineal, el área frontoparietal y se ve frecuentemente en niños. La piel está deprimida, esclerosada, hiperpigmentada brillante y sin pelo. Cuando afecta músculo y hueso puede causar asimetría facial. La AHP es una displasia de la piel, tejido celular subcutáneo y hueso que afecta a la cara de manera unilateral. Inicia en la primera y segunda década de la vida, la piel se ve delgada, suave, plegable, el pelo es normal y no hay esclerosis. Clásicamente la AHP o síndrome de Parry Romberg se ha clasificado dentro del espectro de la morfea como un subtipo de morfea lineal que afecta el área fronto parietal y se acompaña de atrofia hemifacial. Aun hay controversia en cuanto a la definición de los términos, clínicamente se pueden diferenciar mediante la presencia o no de esclerosis. Sin embargo, aunque no existen criterios diagnósticos, o histológicos, para hacer un diagnóstico de certeza. Este estudio tiene como objetivo describir estos hallazgos para encontrar una manera de hacer una correcta diferenciación de estas dos enfermedades. Esta diferenciación es importante ya que el separar a dos enfermedades que tradicionalmente se han confundido o sobrepuesto es importante en cuanto al curso clínico, pronóstico y tratamiento. El objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias en las características serológicas, tomográficas, histológicas, e inmunohistoquímicas entre los pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP. Se realizó un estudio clínico, histológico e inmunohistoquímico de 7 pacientes con MLGS y 19 pacientes con AHP. Los hallazgos muestran que no hay esclerosis en las biopsias de AHP, Hay miniaturización de pelo y disminución del grosor de la dermis e hipodermis. En la MLGS hay esclerosis y ausencia de pelo. Las fibras elásticas en AHP son normales, los dendrocitos CD34 son +, en cambio en la MLGS las fibras están ausentes y los dendrocitos no son reactivos. Este estudio indica que no hay esclerosis en la AHP, y aunque faltan mas estudios, probablemente la AHP y la MLGS sean enfermedades diferentes.

Abstract

Linear *en coup de sabre* morphea is a subtype of lineal morphea. It is frequently seen in children around the age of 10. It commonly affects the frontoparietal region. The involved skin is depressed, shiny, and devoid of hair. Facial hemiatrophy affects children about the same age involving half of the face, but the skin looks thin, soft, easily pliable and sclerosis is absent. Facial hemiatrophy has been linked to lineal morphea as being part of the same spectrum of disease and belonging to a subtype of linear morphea that affects the frontoparietal region. There is much controversy as to whether they are part of the same disease. Sometimes they may be similar and it will be difficult to differentiate them. There are no diagnostic criteria to this day. The objective of this study was to determine differences in the histological, immunohistochemical serological and tomographical findings. 7 patients for the morphea group and 19 patients for the facial hemiatrophy were studied. There was an increase in the vellous to terminal hair ratio, and diminished dermis and subcutis width in facial hemiatrophy. On the other hand there was sclerosis, and alopecia in the morphea group. The elastic fibers were absent in the morphea group and the reactivity to CD34 was null. This study points toward a clinical and histochemical differentiation between both diseases. There is a need for more studies concerning this topic but it is possible that facial hemiatrophy and linear morphea are two separate entities.

1. INTRODUCCION

La MLGS es una variante localizada de morfea. Involucra de manera unilateral el área frontoparietal pero puede extenderse a toda la hemicara. Inicia antes de los 10 años de edad. El área de piel está deprimida, esclerosa, hiperpigmentada brillante y sin pelo. Cuando afecta músculo y hueso puede causar asimetría facial. La AHP es una displasia de la piel, tejido celular subcutáneo y hueso que afecta a la cara de manera unilateral. Inicia en la primera y segunda década de la vida, la piel se ve delgada, suave, plegable, el pelo es normal y no hay esclerosis.(1) Clásicamente la AHP o síndrome de Parry Romberg se ha clasificado dentro del espectro de la morfea como un subtipo de morfea líneal (2;3) que afecta el área fronto parietal y se acompaña de atrofia hemifacial.(4) A pesar de esta confusión de términos, la AHP y la MLGS son enfermedades heterogéneas que tienen en común la lesión *en golpe de sable* y la hemiatrofia de la cara que causa asimetría facial.(1)

Ambas enfermedades son poco comprendidas a pesar que fueron descritas hace más de 100 años.(5) Aun hay controversia en cuanto a la definición de los términos, clínicamente se pueden diferenciar mediante la presencia o no de esclerosis. Sin embargo, aunque no existen criterios diagnósticos, la histología, inmunohistoquímica serología y tomografía nos brindan nuevos datos en el estudio de estos pacientes.

Este estudio tiene como objetivo describir estos hallazgos para encontrar una manera de hacer una correcta diferenciación de estas dos enfermedades. Esta diferenciación es importante ya que el separar a dos enfermedades que tradicionalmente se han confundido o sobrepuesto es importante en cuanto al curso clínico, pronóstico y tratamiento.

2. ANTECEDENTES

Esclerosis localizada

La esclerosis, una enfermedad sistémica de evolución crónica y etiología desconocida caracterizada por depósito excesivo de colágena, que afecta la piel, la los vasos sanguíneos y el tejido conectivo, se clasifica en esclerosis sistémica o localizada.(6) La esclerosis, que literalmente significa “piel dura”; en la forma sistémica, o **esclerosis sistémica** (ES) se acompaña de obliteración vascular y fibrosis de órganos internos, tiene evolución progresiva y grave.(7) En cambio la **esclerodermia localizada**, o **morfea**, a diferencia de la primera, está limitada a piel, no afecta órganos internos y tiene curso benigno.(8-10)

La esclerosis se puede dividir en primaria y secundaria. (Tabla 1). La esclerosis primaria incluye a la **ES** en su variedad difusa, y limitada y a la **morfea**. La esclerosis secundaria corresponde a

Tabla 1.-
Clasificación de la esclerosis

Esclerosis Primaria	Esclerosis Secundaria (pseudoesclerodermia)(8)
Esclerosis sistémica	Fascitis eosinofílica
Esclerosis sistémica difusa	Genedermatosis esclerodermiformes (Enfermedad de Werner)
Esclerosis sistémica limitada	Acrodermatitis chronica atrophicans
Esclerosis localizada (morfea)	Síndromes esclerodermiformes ambientales (Síndrome eosinofilia-mialgia)
	Scleredema adultorum Buschke
	Scleredema diabeticorum
	Scleromixedema
	Dermopatía nefrogénica fibrosante
	Porfiria cutánea tarda
	Enfermedad de injerto contra huésped
	Lesiones esclerodermiformes por neoplasias
	Síndrome de piel acartonada

otros procesos dermatológicos que producen cambios *esclerodermiformes* que solamente semejan a la esclerosis primaria pero no lo son.(11)

La morfea se caracteriza por placas induradas circunscritas, de forma redonda, ovalada, irregular, o lineal. Las placas inicialmente son eritematosas o violáceas e hiperpigmentadas. Durante su evolución adquieren al centro una coloración marfil y el borde activo permanece eritematoso. Con el tiempo desaparece el eritema y se vuelve esclerosa, hasta presentar alopecia y anhidrosis. Después de algunos años la induración disminuye y progresa a atrofia dejando una lesión residual hiper o hipopigmentada.(4) La morfea puede afectar desde la dermis superficial hasta el tejido

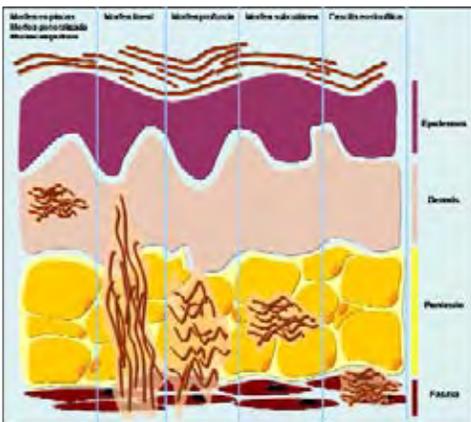
celular subcutáneo, y según el nivel de afección a los tejidos se trata de una variante clínica de la morfea con diferentes manifestaciones clínicas.(4)

Hay poca información sobre la epidemiología de la morfea ya que es una enfermedad rara, con una incidencia de 1 por 100 000 de la población.(9) En un estudio de 52 mujeres y 23 hombres con morfea, Peterson y cols. encontraron una incidencia de 2.7 por 100 000 habitantes con aumento de 3.6% anual.(4) La incidencia calculada por Silman es de 3.4 por 1 000 000 en una población adulta.(4) La prevalencia a los 80 años de edad es de 2 por 1 000 habitantes.(10) Afecta todas las edades, pero hay un pico de incidencia a los 20-40 años de edad. Afecta ambos sexos pero es 2 a 4 veces más frecuente en mujeres. No hay predilección por raza, y es infrecuente en la raza negra.(4;10) Se han reportado casos de morfea congénita(12) que representan el 0.8% de la morfea juvenil; en estos casos la variante más común es la morfea lineal en *golpe de sable*.(9;13)

La clasificación de la morfea revisada en 1995 por Peterson y cols.(4) divide a la morfea en 5 grupos, que son la morfea en placas, generalizada, ampollosa, lineal, y profunda. (Tabla 2) Esta clasificación incorpora y reorganiza las variantes clínicas de la morfea, que representan un espectro

Tabla 2.- Clasificación de Esclerosis localizada/morfea(4)	
Tipo de Morfea	Variantes clínicas
En placas	Liquen escleroso y atrófico Morfea en placas Morfea en gotas Atrofoderma de Pasini y Pierini Morfea queiloidea (morfea nodular)
Generalizada	
Ampollosa	
Lineal	Morfea lineal Morfea lineal en <i>golpe de sable</i> Atrofia hemifacial progresiva
Profunda	Morfea subcutánea Fascitis eosinofílica Morfea profunda Morfea panesclerótica de la infancia

Figura 1. Espectro de la morfea y profundidad de afección



que va en un extremo superficial desde el liquen escleroso y atrófico, hasta el extremo profundo, la morfea profunda. Varios tipos de morfea con diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas(10) pueden existir en un mismo paciente.(4;9) (Figura 1).

La morfea lineal es una variante rara de la morfea que puede afectar dermis, tejido

celular subcutáneo, músculo y hueso.(4) Constituye el 15% de las morfeas.(9;10) Es más común en niños,(6;9;10;13-15) se desarrolla en la primera a segunda década de la vida,(10) inicia antes de los 10 años de edad en 15%(12) y antes de los 18 años en 67%,(16) pero también se presenta en la edad adulta.(15) El 80% de la morfea en ese grupo de edad es de tipo lineal.(12) 95% de los casos es unilateral y puede seguir la distribución de un dermatomo. 50% de los pacientes con morfea lineal tienen morfea en placa asociada.(4) Cuando la morfea lineal es de una extremidad hay atrofia de músculo y hueso en 20%(4;10) y que puede ocasionar deformidad severa y amputación.(4)

La morfea lineal tiene diferentes manifestaciones clínicas (ver tabla 2), dentro de las que se encuentran la morfea lineal, la morfea lineal en golpe de sable y la atrofia hemifacial progresiva.(4) La morfea lineal afecta en orden de frecuencia, las extremidades inferiores, extremidades superiores, región frontal, y tronco anterior.(10) Cuando la morfea lineal afecta la cara en la región frontoparietal, se conoce como morfea lineal *en golpe de sable* (MLGS)(4;17) ya que recuerda el golpe de una espada.(16) Addison la describió por primera vez en 1854.(17) Este tipo de morfea lineal se localiza en la región frontoparietal(14) de forma unilateral, y no se extiende más allá de la ceja.(14;17;18) La placa inicia, igual que otros tipos de morfea, como placa única, roja o violácea o hiperpigmentada, y progresivamente muestra la típica área central blanca marfil deprimida e indurada rodeada de una placa esclerótica bien delimitada. Con el tiempo aparece alopecia con pérdida de la ceja o pestañas,(10;11;18) y si afecta piel cabelluda, causa alopecia cicatrizal.(18) Si la depresión es extensa e involucra músculo y hueso, puede causar asimetría facial.(10;19)

En ocasiones, aunque es raro, hay casos raros bilaterales,(4;18) con dos o hasta tres líneas.(17) En ocasiones siguen las líneas de Blaschko.(14) La mayoría de las enfermedades de piel que afectan las líneas de Blaschko afectan también los anexos, ojos y dientes, esto podría explicar los hallazgos de heterocromía del iris y en formas severas hipoplasia de dientes, hueso,(14) asimetría de la lengua y dentición alterada.(4)

El síndrome de Parry Romberg, se clasifica dentro de la morfea lineal frontoparietal. (Tabla 2). Se caracteriza por atrofia hemifacial progresiva (AHP) y se considera como el espectro más severo de afección de MLGS.(9) La lesión primaria se encuentra en tejido

celular subcutáneo, músculo y hueso, y secundariamente afecta la dermis. La piel es móvil y sin esclerosis. En contraste, en la MLGS, la dermis se afecta de manera primaria y los tejidos profundos se afectan de manera secundaria. La relación entre la AHP y la MLGS es desconocida. Algunos investigadores piensan que la AHP es una forma de MLGS abortiva,(4) o que hay sobreposición entre estas dos enfermedades.(20) Actualmente aun no se sabe si son variantes de una misma enfermedad o son una enfermedades distintas.(4)

La morfea se asocia a otras enfermedades dermatológicas como alopecia areata, vitíligo y liquen plano, enfermedades inmunológicas como cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis y artritis reumatoide. Las alteraciones sistémicas son más comunes en la morfea generalizada que en los otros 4 subtipos.(4)

Tabla 3.-

Manifestaciones sistémicas en morfea(9)

Artritis 19%
Neurológicas 4%
Inmunológicas 3%
Vasculares 2%
Oftalmológicas 2%
Gastrointestinales 2%
Pulmonares 1%

Hay pocos casos reportados de morfea que progresa a esclerosis sistémica. En un estudio, un cuarto de los pacientes con morfea desarrollaron al menos 1 o más lesiones extracutáneas en el curso de su enfermedad. 22% de los pacientes con morfea lineal tienen manifestación extracutánea única y hasta 4% manifestación múltiple (Tabla

3).(9) Las artralgias, reportadas en 44%,(4) son la manifestación sistémica más común en pacientes con morfea lineal.(9) Los pacientes que desarrollan artritis generalmente tienen factor reumatoide positivo, aumento de la velocidad de sedimentación globular y curso clínico más acelerado.(9) Se han reportados casos con alteraciones esofágicas y pulmonares, síndrome de Raynaud, síndrome de túnel del carpo y alteraciones congénitas como espina bífida. En general se acepta que son dos entidades completamente distintas y que la morfea no evoluciona a enfermedad sistémica.(4) Los casos con progresión probablemente se tratan de ES desde un inicio.(20)

La MLGS puede acompañarse de anormalidades neurológicas(4;16) y oftalmológicas (Tabla 4) que pueden manifestarse antes o después de la afección a piel.(16) La manifestación sistémica más común es la neurológica, en forma de epilepsia(9) y cefalea.(16) Hay casos fatales con alteraciones cerebrales severas.(21)

La causa de la morfea es desconocida,(4) pero se han implicado factores hereditarios, infecciosos y autoinmunes.(4;9;10) Los reportes de una incidencia familiar sugieren una base genética. Las infecciones

Tabla 4.-

Alteraciones neurológicas y oftalmológicas en morfea

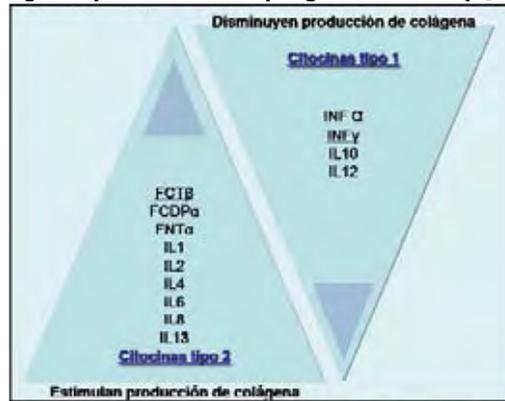
Neurológicas	Oftalmológicas
Atrofia cerebral(22)	Anisocoria(19)
Calcificaciones intracerebrales(18;19)	Enoftalmos(18;19)
Cefalea hemipléjica(16;18;19)	Exoftalmos(18;19)
Epilepsia(16;18;19;22)	Iridociclitis (18;19)
Miopatía no neurogénica(21)	Pesudoparálisis oculomotora(4)
Parálisis facial periférica(16)	Ptosis(4;18)
Retraso mental (21)	Uveítis(4;18;19)

como varicela, sarampión,(4;10) Epstein Barr, han sido reportados como disparadores.(4) La infección por *Borrelia Burgdorferi*(23) se ha asociado a morfea, por un posible mecanismo de mímica molecular,(23) pero a pesar de los reportes de mejoría con tratamiento antibiótico no se ha corroborado en otros estudios.(4;9;20) La asociación con el antígeno humano leucocitario (HLA por sus siglas en ingles) sugiere una etiología autoinmune(10;24) aunque no se ha encontrado una genotipo predominante.(4;25)

Las teorías mas aceptadas tienen que ver con causas vasculares, metabólicas del tejido conectivo, o inmunológicas.(19) La isquemia causa daño endotelial que ocasiona aumento de la actividad de fibroblastos con aumento en la producción de colágena.(16) En la morfea, el infiltrado inflamatorio y la síntesis de colágena se localiza principalmente alrededor de los vasos,(19) y es probable que el aumento de síntesis de colágena perivascular sea iniciada por el infiltrado inflamatorio perivascular secundaria a una alteración en la microvasculatura.(26) Los estudios que apoyan esta teoría han encontrado aumento de pericitos(26) y de densidad capilar de la zona activa en la morfea.(26;27) Los pericitos, localizados en la superficie luminal de las células endoteliales, son el segundo componente celular de las paredes de la microvasculatura, y tienen la capacidad de expresar el factor de crecimiento transformante beta (FCTβ), una molécula principalmente pro fibrótica.

El sistema inmunológico juega un papel importante en la patogénesis de la fibrosis en la ES, en donde se visto un aumento de las citocinas TH2 y disminución de Th1. El FCT β y otras citocinas TH2 como la IL1, IL4, IL6, IL13, FCDP α y endotelina 1 estimulan la síntesis de colágena.(6;28-31) Las citocinas Th1 como el factor de necrosis tumoral beta (FNT β), interferón beta (INF β) y gama (INF γ), y la IL10, IL12 tienen un efecto contraregulator. El FCT β (28) y sus isoformas FCT β 2, y FCT β 3(32) estimula a los fibroblastos a proliferar y a sintetizar colágena. Los glicosaminoglucanos y la fibronectina reducen la capacidad de síntesis de colagenasas por los fibroblastos, al mismo tiempo estimulan la formación de inactivadores de metaloproteasas y aumentan en factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (FCDP α) y la síntesis de E1. Este aumento desproporcionado de citocinas tipo 2 causa fibrosis, en cambio los agonistas de la respuesta inmunológica tipo 1 son protectores de estos mecanismos.(28) En la ES la decorina contribuye a la estabilidad de las fibras de colágena y el aumento se relaciona con estados fibróticos.(33-35)No se sabe si estas teorías se puedan aplicar a la patogénesis de la morfea.

Figura 2. Papel de citocinas en la fisiopatología de la esclerodermia(26, 31).



FCT: factor de crecimiento transformante beta, FCDP α : factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa, FNT α : factor de necrosis tumoral alfa, IL: interleucina, INF α : interferón alfa, INF γ : interferón gamma

La teoría inmunológica se apoya mediante reportes de molécula de adhesión intercelular 1, interleucina (IL) 1, 2, 4, 6 y 8, factor de crecimiento transformante beta (FCT β) aumentados en pacientes con morfea versus controles.(4) Los pacientes con morfea tienen mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes y en casos de múltiples lesiones se asocian en mayor frecuencia a auto anticuerpos.(4;10) El hallazgo de lesiones escleróticas indistinguibles de la morfea histológicamente en la enfermedad de injerto contra huésped(4;10) y la asociación entre morfea y púrpura trombocitopénica idiopática apoya aún más la teoría autoinmune.(10)

Las lesiones de morfea inician espontáneamente o pueden asociarse a factores predisponentes químicos, y traumáticos.(4;9;10) Algunos factores químicos son la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin, inyección de vitamina K, radioterapia, y medicamentos como penicilamina y bromocriptina y bleomicina.(4;10) Puede iniciar

después de un golpe, de una cicatriz,(22) o de cáncer.(9) Se ha reportado exacerbación durante el embarazo.(22) Hasta el 20% de los casos se relacionan con fiebre o un evento traumático previo.(19) Hay agentes ambientales como l-triptófano, cloruro de vinilo, que causan alteraciones esclerodermiformes que simulan a la morfea pero no son morfeas verdaderas.(4) Aunque la patogénesis es desconocida, la tendencia a desarrollarla más un mecanismo disparador inmunológico o ambiental puede resultar en desarrollo de morfea.(14)

El diagnóstico puede sospecharse clínicamente pero debe confirmarse con biopsia de la lesión.(4;10) Los hallazgos son similares en todos los tipos de morfea.(4) Para la morfea lineal es necesaria una biopsia profunda que incluya dermis, panículo adiposo y fascia. La epidermis puede ser normal o atrófica y hay homogenización de la colágena, con infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos.(4)

Las características histopatológicas de la morfea localizada pueden mostrar variaciones dependiendo de la etapa de la enfermedad(10;27) y el sitio de biopsia. El borde periférico violáceo puede mostrar numerosos linfocitos e histiocitos localizados en la dermis profunda y dispersos entre los haces de colágena. Los cambios iniciales en la colágena se ven en la parte inferior de la dermis y el tejido celular subcutáneo en la unión dermoepidérmica, pero después afectan la dermis en su totalidad. La colágena se vuelve eosinófila, homogénea, los haces de colágena se ensanchan, y hay disminución del espacio entre los mismos. Con la progresión de la enfermedad desaparecen los cambios inflamatorios y se reemplaza por tejido conectivo hialinizado. Las glándulas sebáceas y los folículos pilosos desaparecen completamente, y puede haber disminución en el número de glándulas sudoríparas atróficas localizadas entre los haces de colágena esclerosa en la dermis en vez de en su posición habitual. Los vasos sanguíneos pueden mostrar engrosamiento de sus paredes y disminución de la luz. En la morfea profunda hay infiltrado mononuclear y de células plasmáticas en el tejido celular subcutáneo, esclerosis y hialinización en la fascia muscular.(10)

En la piel con morfea, hay aumento de ácido hialurónico y disminución de dermatán sulfato.(36) Mediante inmunohistoquímica hay aumento de CD1a, CD3, CD4, CD8, CD57 en la morfea a comparación de la piel normal, lo que indica activación de

linfocitos T; células de Langerhans y células asesinas naturales.(37) Otra tinción de inmunohistoquímica, el CD34, que identifica subpoblaciones de células fusiformes, es negativa en las muestras de esclerodermia.(38)

La producción de anticuerpos es común en pacientes con todos los subtipos de morfea(4) y pueden correlacionar con la gravedad de la enfermedad. Son más comunes en pacientes con múltiples lesiones,(10) y los pacientes con morfea lineal activa tienen mayor eosinofilia.(4) Los anticuerpos antinucleares de tipo homogéneo y moteado pueden estar positivos(16) hasta en 80%.(4;9) El patrón homogéneo es el más común,(4) pero también pueden ser positivos los anticuerpos anti histonas,(39) anti centrómero y anti topoisomerasa II.(9) Los anticuerpos anti DNA de doble cadena y anti Scl 70 (anti topoisomerasa I) son generalmente negativos.(4) En niños no hay correlación entre la cifra de anticuerpos y un subtipo particular de la enfermedad (Tabla 5).(9) El nivel alto de factor reumatoide correlaciona con enfermedad grave(4) y con la presencia de artritis,(9) aumento en IgG e IgM policlonal y disminución de C2. Hay una correlación positiva entre el aumento de IgM y las contracturas de articulaciones.(4) Se han descrito anticardiolipinas en 46%, anticoagulante lúpico en 24%,(9) TNF α , IL3, IgG de anticuerpos anti galactosil (40) y factor activador de células B(41) en suero de pacientes con morfea.(9) Los anticuerpos pueden ser discordantes y hacerse negativos años después o viceversa.(4) Ninguno de estos anticuerpos es exclusivo de esta enfermedad o puede ser usado como diagnóstico de la MLGS.(20)

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM)son útiles para diagnóstico de cambios intracraneales que no son clínicamente aparentes.(18) En la TAC el hallazgo más común es la calcificación

Tabla 5.- Anticuerpos en la morfea			
Anticuerpos	Niños	Adultos	Controles
Antinucleares	42.3(9)	73(9)- 80(4)	0-3(9)
Anti topoisomerasa I (Scl70)	3.2(9)	Negativos(4;9)	0(9)
Anticentrómero	1.7(9)	12(9)	0(9)
Anti DNA de doble cadena	4.2(9)	Negativos(4)	0(9)
Factor reumatoide	16(9)	40(4)-60(9)	0-4(9)
Antifosfolípidos	12.6(9)	46(9)	1.5-9.4(9)
Anti histonas		47-87%(39)	
Anti topoisomerasa II		76%(9)	

intracerebral(21) que puede afectar ganglios basales, tálamo y núcleo dentado, ipsilaterales o contralaterales. Hay adelgazamiento del cráneo en el sitio de la lesión. En la RM se han reportado lesiones hiperintensas corticales ipsilaterales y atrofia

cortical.(22) La RM es de utilidad para valorar extensión de sistema nervioso central y ocular.(9)

No existen herramientas validadas para determinar la extensión de la enfermedad. Se han usado termografía infrarroja, programas computarizados,(9) y ultrasonido(9) aunque no están validadas.(42)

El diagnóstico diferencial de la morfea se puede resumir en la tabla 1. Hay síndromes esclerodermiformes que pueden ser unilaterales y lineales como el síndrome de piel acartonada, pero este presenta hirsutismo y otras alteraciones.(43) El principal diagnóstico diferencial de la MLGS es la AHP. Hay casos que pueden ser indistinguibles, y existe confusión en cuanto a la separación entre estas dos enfermedades.(8)

La morfea es una enfermedad auto limitada,(24) con actividad de 2 a 5 años,(4;10;18;21) pero puede durar hasta 25 años.(12) La morfea superficial tiene menor duración que la morfea profunda.(10) Las recurrencias son comunes, especialmente en la MLGS(4) y la remisión completa es rara.(10) Al resolver, permanecen lesiones residuales atróficas(4) hipo e hiperpigmentadas en un tercio de los pacientes.(12) La sobrevida no se afecta y es comparable con la de la población general.(10) Las mujeres negras con morfea tienen mayor riesgo para desarrollar enfermedad difusa, a edad más temprana, y peor índice de sobrevida.(10) 44% de los pacientes presentan incapacidad relacionada a la enfermedad, y complicaciones psicológicas que afectan al individuo.(4) Aunque la morfea es una enfermedad auto limitada,(24) las incapacidad física y cosmética lleva a los pacientes en busca de terapia.(10)

Tabla 6.- Tratamiento de la morfea(4;9;16;20)
D-Penicilamina
Esteroides
Fenitoína
Dimetilsulfóxido
Vitamina E
Sulfazalasina
Antimaláricos
Azatriopina
Penicilina
Griseofulvina
Clorambucil
Cloroquina
Ciclosporina
Ciclofosfamida
Plasmaféresis
Isotretinoína
Etretinato
Interferón alfa
Interferón gama
Metotrexate

En la actualidad el tratamiento de la morfea lineal es poco efectivo. El abordaje terapéutico depende del tipo de morfea.(44) Cuando la morfea no causa contracturas está indicado el tratamiento tópico(20) con inmunosupresores, fisioterapia, y fototerapia. Se han visto efectos benéficos con 1, 25 dihidroxyvitamina D o calcitriol,(24) y tacrolimus.(9;45) Se ha utilizado la radiación ultravioleta por su efecto al estimular las colagenasas.(10) Hay reportes de mejoría de morfea lineal con UVA(20) a dosis altas.(9) La terapia fotodinámica se ha utilizado(10) en la MLGS con buenos resultados. Existen reportes de tratamientos combinados con antimaláricos y luz UVB de banda angosta con adecuada respuesta.(46) Se ha descrito tratamiento exitoso con plasmaféresis.(20) Últimamente se ha mostrado beneficio con imiquimod, un inmunomodulador en pacientes con morfea.(9)

Existen múltiples tratamientos sistémicos, (Tabla 6) sin embargo los estudios controlados son raros.(4) El estándar de tratamiento en enfermedad grave es la D-penicilamina.(20) El metotrexate es efectivo(20) cuando la enfermedad es deformante y afecta articulaciones. En etapas iniciales el metotrexate junto con esteroides orales es el tratamiento de primera línea para evitar complicaciones.(44)

En general el tratamiento las deformidades cosméticas de la MLGS se realiza por el cirujano plástico.(10) El tratamiento depende de la extensión. Si es una línea delgada se puede realizar extirpación y sutura de la lesión. En lesiones grandes el injerto óseo, y el injerto dermograso autólogo son más convenientes. Después del advenimiento de la liposucción se ha utilizado el injerto de grasa autóloga(17) pero hay variabilidad dependiendo de la técnica utilizada con sobrevida de grasa hasta del 90%. El "cóctel" de tejido que consiste en una mezcla de dermis, fascia y grasa tiene sobrevida de 95%, es de fácil aplicación y no tiene mayores complicaciones.(17) Estos métodos son muy utilizados ya que no existe riesgo de rechazo. La lipoinyección tiene como complicaciones la reabsorción, riesgo de infección, edema, hematoma y calcificación. Algunos estudios dicen que el injerto graso en bloque es mejor que la lipoinyección, por la mejor sobrevida. Esta complicación se evita al sobrecoregir en 50% para prevenir la reabsorción.(47) También se han utilizado implantes de polietileno pero tienen mayores complicaciones de rechazo.(48) A pesar del tratamiento, algunas incapacidades funcionales y cosméticas son irreversibles si no hay tratamiento farmacológico previo.(24)

Atrofia hemifacial progresiva o Síndrome de Parry-Romberg

Desde hace más de 2000 años los retratos Fayum de la era Romana de Egipto muestran una displasia craneal similar al síndrome de Parry Romberg.(49) Fue descrito por primera vez por C. H. Parry en 1825 y después por M. H. Romberg en 1846 (50-53) como una displasia adquirida y progresiva de tejidos blandos y hueso que afecta la mitad de la cara. Posteriormente fue renombrado por Eulemburg en 1871 como atrofia hemifacial progresiva (AHP), describiendo de una manera más adecuada las características de este síndrome.(51)

Es una enfermedad rara, adquirida, de origen desconocido, caracterizada por atrofia progresiva, auto limitada, que afecta el tejido celular subcutáneo, músculo y hueso.(24;50;52;53) La lesión primaria inicia en tejidos profundos, y secundariamente afecta la piel que permanece móvil y sin esclerosis.(4)

La incidencia es desconocida y se limita a reporte de casos.(53) La AHP es más común en la infancia y adolescencia,(50;52) inicia en cualquier momento durante la primera o segunda década de la vida. El promedio de inicio es a los 8.1 años de edad en una serie de 12 casos,(52) y en una encuesta global por Internet a 205 pacientes con diagnostico de AHP, Stone y cols. encontraron edad de inicio a los 10 años. 70% de los pacientes refirieron inicio antes de los 15 años de edad, 8% después de los 25 años, sin embargo los datos están limitados por el diseño del estudio.(53) Aunque es raro, hay reporte de un caso congénito.(1) Es más común en mujeres(19;54) en 80%(53) con una relación 3:2.(51) En un estudio el 3% de los pacientes refirieron un familiar afectado.(53)

Afecta principalmente la cara en la región maxilar,(53) y característicamente respeta el tejido sobre el puente nasal.(55) Puede extenderse a la frente, mentón,(53) cavidad ocular, ángulo de la boca,(51) lengua, paladar, faringe y laringe(5;19;24;52). El involucro facial es unilateral y usualmente ocurre en la distribución de uno o múltiples ramas del dermatomo del nervio trigémino.(18;24;52) Puede llegar a afectar toda la hemicara(19) y producir asimetría facial.(50) Existen reportes de atrofia hemifacial bilateral,(55) y aunque es raro, la hemiatrofia puede extenderse al brazo contralateral, tronco, o

pierna.(53) Las pestañas y cejas del lado afectado se ven escasas.(56) Si se presenta en la primera década de la vida, es común que afecte el desarrollo óseo, pero si se presenta después, no interfiere con el crecimiento de las estructuras óseas.(54)

LA lesión de AHP que se localiza en la frente y produce asimetría facial se conoce como lesión *en golpe de sable*(50) y se ha considerado una condición sobrepuesta a la MLGS.(5;53) La AHP es una lesión más profunda que la MLGS, y su relación con la MLGS aun no es clara.(4) Se ha sugerido sólo usar el término síndrome de Parry Romberg o AHP cuando esta atrofia hemifacial ocurre sin cambios de esclerosis o morfea.(18)

La lesión inicial es una mancha hiperpigmentada,(54) la piel es atrófica, deprimida, pero sin inflamación o induración de la piel. El pelo puede tener cambios en color y densidad. Los pacientes pueden presentar poliosis,(1;53) pelo adelgazado, e hipotriquia.(50) La boca se afecta en un 50%, y puede llegar a afectar lengua, encía, paladar blando, cartílago de nariz y oído, laringe, músculo y hueso.(5) Un hallazgo común es la atrofia de la lengua.(2;24)

Tabla 7.-

Clasificación de AHP(54)

Grado	Definición
1. Leve	Afección de 1 rama del trigémino
2. Moderada	No afección de hueso Afección de 2 ramas del trigémino
3. Grave	No afección de hueso Afección de 3 ramas del trigémino y/o afección de hueso

La AHP se puede dividir en leve, moderada y grave dependiendo del grado de atrofia y afección ósea en la distribución de las ramas del trigémino. (Tabla 7)(54)

A pesar de que se describió hace más de 1 siglo, la causa de la AHP aun es desconocida. Hay varias teorías sobre su patogenia, entre las que se encuentran causas bacterianas, virales, disfunción nerviosa, degenerativa, autoinmune, trauma, o angiogénesis.(56) Romberg describió originalmente a la AHP como una trofoneurosis, causada por una disregulación de sistema nervioso simpático.(52) Una teoría es la de malformaciones craneales con destrucción y células de Purkinje.(19) Otros creen que se trata de una combinación de atrofia y disfunción de la cadena cervical simpática.(51)

Puede haber hiperactividad de centros simpáticos del tallo cerebral.(1;50) Resende y cols reprodujeron lesiones similares a AHP en conejos al seccionar el ganglio simpático cervical superior(53;57), y Scope y Moss encontraron lesiones AHP en pacientes después de simpatectomía,(52;57) aunque esto no se ha reproducido en humanos. En una encuesta se encontró que los pacientes tenían manos frías, y esto según los autores apoya la disfunción simpática.(53) Hoy se sabe que tropismo del tejido celular subcutáneo esta bajo la influencia del sistema nervioso simpático, y la hiperfunción de nervios simpáticos provoca inflamación neural que causa la atrofia.(57) Aun no está claro si la atrofia viene por hiper o hipofunción de los nervios simpáticos.(57)

Se sospecha que la disregulación también puede ser del nervio trigémino,(19) que lleva aumento en fibras simpáticas,(52) en forma de neuritis periférica del nervio trigémino.(18;24;51) 12%(53)-42%(52) de los pacientes asocian trauma(1;57) leve en el sitio de la afección, y en algunos casos se ha podido asociar directamente con trauma en lesiones que aparecen después de un hematoma o picadura de insecto infectada(52) aunque podría ser solamente una relación causal. Algunos la relacionan con una forma profunda de morfea.(51) El 68% de las mujeres reportaron que empeoro con embarazo o parto,(53) 26% con estrés y 8% con cirugía.(53)

Se ha sugerido una etiología genética(51) de herencia autosómica dominante, pero el resto de la literatura no apoya esta hipótesis.(24) La mayoría de los casos ocurren de manera esporádica, sin embargo hasta 3% de los pacientes tienen un familiar afectado.(53) Anderson reporta 2 casos familiares ocurriendo en primos de padres que eran gemelos y madres que eran hermanas.(50) Otros factores son las infecciones bacterianas y virales.(24) Hay reportes de infecciones de cavidad

Tabla 8.-

Alteraciones neurológicas y oftalmológicas en AHP

Neurológicas		Oftalmológicas
Atrofia cerebral ipsilateral(1)		Anisocoria,(19)
Cefalea(57)		Atrofia del globo ocular(5)
Dolor facial(52;53)		Debilidad elevador del parpado(51)
Epilepsia ipsilateral(2;22;52;58)		Edema papilar(19)
Epilepsia contralateral(24)		Enoftalmos(51)
Encefalomalacia(57)		Heterocromía(51)
Hemiparesia(1)		Iridociclitis(56)
Malformaciones vasculares.(56)		Iris atrófico (19)
Migraña(50;52)		Perdida de cilia(5)
Parálisis de nervios III, IV, VI, VII(52)		Pigmentación retiniana(19;56)
Retraso mental.(1)		Psuedoptosis,(5;51;53)
		Ptosia(5)
		Pupila de Adie(5)
		Pupila fija(52)
		Uveítis(19;53)
		Vasculitis coroidal(51)

orofaríngea.(51) El papel que juega la *Borrelia Burgdorferi* aún no es claro.(19) Los niveles elevados de anticuerpos en estos pacientes apoyan una teoría alteración autoinmune.(24;51;52)

La AHP puede acompañarse de alteraciones oftalmológicas(52;56) y neurológicas (Tabla 8). Las más comunes son las neurológicas, se ven hasta en 58%, y van desde subclínicas (52) hasta crisis epilépticas que pueden ser graves y fatales,(58) La manifestación neurológica más común es la epilepsia.(22) Las manifestaciones oftalmológicas se presentan de 10-42%,(52;56) la más común es el enoftalmos por pérdida de grasa retro ocular.(56)

La AHP se asocia a alteraciones como dentición tardía, unilateral, desarrollo atrófico de las raíces dentales, alteración del desarrollo mandibular,(24) mala oclusión,(50) y espasmo masticatorio.(2) Stone encontró enfermedad tiroidea asociada en 10%.(53) Se han reportado casos de lupus eritematoso generalizado. lo que apoya una etiología autoinmune.(2) También puede haber alteración psiquiátrica como depresión y psicosis hasta en 46%.(52;53)

En el estudio histopatológico hay atrofia de la epidermis,(1) dermis sin cambios, tejido celular subcutáneo disminuido (2) o sin cambios,(19) infiltrado inflamatorio escaso,(19) y anexos hipoplásicos, y atróficos pero no ausentes.(5;19;57) Hay dilatación vascular,(1) y a diferencia de la morfea las fibras elásticas se conservan.(57)

Según un reporte de Gonul (5), aen la histopatología de AHP hay una reacción *esclerodermoide* que es indistinguible de la morfea con fibrosis de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.(1;24) Sakuraoka(56) describe cambios de homogenización y esclerosis de la colágena con infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular,(56) Korkumaz también reporta una biopsia de paciente con AHP con homogenización de la colágena.(2) A pesar de reportes de caso similares, esto no ha sido corroborado en estudios controlados.(19)

La AHP se puede acompañar de eosinofilia y complemento 4 bajos.(50) Hay anticuerpos antinucleares positivos en 33(52)-57%(5) de los pacientes, que van desde 1:80 hasta 1:1280.(52) Los anticuerpos anti centrómero se encuentran en 14%.(5) Los anticuerpos anti DNA generalmente son negativos.(5) El factor reumatoide se encuentra en 36%,(5) antihistonas en 21%. El HLA B27 es negativo.(52) Los anticuerpos contra *Borrelia Burgdorferi* han sido descritos, sin embargo mediante la confirmación por medios específicos son negativos, y los pacientes con resultados positivos no presentan síntomas de enfermedad.(53)

En la TAC hay hipodensidades, atrofia, calcificaciones subcorticales,(52;56) y dilatación ventricular.(52) En la RM puede haber hiperintensidades de la materia blanca, intensificación de las meninges, calcificaciones intracraneales y atrofia cerebral central.(56;57) En el electroencefalograma se encuentran potenciales patológicos en 50% de los pacientes.(52)

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra la pitiriasis alba en etapas iniciales.(50) El síndrome de Parry Romberg, la MLGS y el síndrome de Rasmussen son difíciles de diferenciar. El síndrome de Rasmussen se caracteriza por atrofia hemifacial asociada a epilepsia resistente a terapia, que inicia en la primera década de la vida, hemiparesia durante el curso de la enfermedad, en algunos casos anticuerpos contra receptores glutaméricos (glut3).(59)

El objetivo del tratamiento de la AHP es la reconstrucción quirúrgica una vez que termine la actividad de la enfermedad(50) que puede durar de 2-10 años,(24;52;54;59) en promedio 3 años.(58) Ya que se inactiva,(59) después de 1 año de estabilidad comprobada por fotografías, se indica el tratamiento quirúrgico.(54) Para corregir la asimetría facial y restauración de los contornos faciales se utiliza la reconstrucción microquirúrgica. El estándar de oro es la corrección con colgajo libre microvascularizado.(10) Otros tratamientos incluyen la inyección de materiales de aloplásticos, grasa, injertos de grasa, cartílago y hueso, y colgajos. Iñigo reportó un 35-72% de éxito usando un procedimiento de colgajo para corregir estos defectos. Usó una clasificación de leve, moderado y grave (ver tabla 7), para tratar a los pacientes con colgajo libre, colgajo e injerto óseo, y colgajo y corrección ortognática. El material

exógeno no es muy recomendable porque tienen alto riesgo de complicaciones y deben ser considerados solo en casos especiales. Los injertos de grasa libres son la mejor opción para estos pacientes, también la lipoinyección aunque la reabsorción es común.
(54)

Marco de referencia

La literatura se puede resumir en estas tendencias:

Se ha propuesto que existe una sobreposición clínica entre MLGS y AHP.(5;9;19;20;50;52;53) En la forma clásica de AHP, la atrofia afecta sólo el tejido celular subcutáneo, sin embargo el primer caso descrito por Romberg presentaba datos de MLGS. Las lesiones de sobreposición entre AHP y MLGS se observan en la práctica médica frecuentemente y son difíciles de distinguir clínicamente sin histología.(52)

En 20 años, Jablonska(3) realizó seguimiento a 71 pacientes y encontró que las lesiones que tenían esclerosis y diagnóstico de MLGS cambiaron con el tiempo y adoptaron características de atrofia, muy similar o idénticas a las lesiones de AHP que no son precedidas por induración de la piel. Las características clínicas e histológicas de la morfea desaparecieron con el tiempo, y cambiaron a fibrosis y esclerosis del tejido celular subcutáneo. Ellos sugieren que los pacientes con casos de morfea durante la niñez progresaron a AHP en los siguientes 20 años. Los autores sugieren que la histología es útil para la diferenciación entre las dos enfermedades. Y que la MLGS y la AHP es un espectro de una misma enfermedad. Por lo tanto el tiempo del estudio de cada paciente puede ser determinante al clasificar una paciente como morfea lineal o AHP, hay varios MLGS antes de AHP.(52;59). Otros hablan de ese espectro.(58) Jablonska vio en su estudio que el patrón morfológico de las lesiones cambio progresivamente. Las lesiones escleróticas sugestivas de MLGS con el tiempo se volvieron atróficas, similares o idénticas al patrón morfológico de la AHP. Las características clínicas e histológicas de morfea desaparecieron progresivamente, en ocasiones con esclerosis y fibrosis más profunda. Encontraron que las dos enfermedades se sobreponen, y pacientes con AHP y morfea en el tronco coexistieron en 37% de los pacientes. (3)

Recientemente Blaszczyk reportó a tres pacientes con morfea lineal atrófica profunda primaria con involucro de tejido celular subcutáneo. Las biopsias de estos pacientes mostraron infiltrados inflamatorios en el endomiosio y perimisio. La atrofia no fue precedida por datos clínicos de inflamación, hiperpigmentación, o esclerosis. Ellos concluyeron que la AHP era una variante de esclerodermia lineal profunda. Esta teoría sugiere que la AHP es una variante de morfea, y que hay relación entre estas dos enfermedades. Se supone que la AHP que no es precedida por esclerosis es un tipo de morfea lineal atrófica y profunda que no es precedida por cambios escleróticos visibles.(3) Otros autores apoyan la teoría de que la AHP es una variante de morfea(2;4;58) severa.(9)

Otra tendencia, según Orozco-Covarrubias,(19) es que se trata de dos enfermedades distintas, y que una diferenciación se puede hacer en la mayoría de los casos. Según este estudio controlado y ciego, dermatólogos calificados pueden diferenciar entre las dos enfermedades en la mayoría de los casos (80%) mediante examen clínico y hallazgos histológicos. El factor más relevante para realizar el diagnóstico correcto entre estas dos enfermedades es la valoración clínica de las lesiones. Aunque tienen características similares, la AHP no presenta esclerosis cutánea. La esclerosis, hiperpigmentación y la alopecia en MLGS fueron significativas para realizar. En los dos grupos había disminución del grosor de la piel dando un aspecto asimétrico de la cara. Las características histológicas arrojaron resultados significativos. La esclerosis se presentó en todos los pacientes con MLGS y solamente en dos de los nueve pacientes con AHP.(19) que se ha observado que no hay esclerosis en las lesiones de AHP(18;19)

También existe una confusión en cuanto al término golpe de sable y hablan indistintamente de esclerodermia y AHP(58). Ejemplos de esta confusión se pueden ilustrar con los estudios de Dervis reporta un paciente con lesión indurada en mandíbula y hemiatrofia en la lengua con histología consistente con el diagnóstico de morfea lineal, pero le llama AHP con esclerodermia lineal por la asimetría facial que presentaba. La mayoría dicen que son enfermedades íntimamente relacionadas, ellos dicen que hay pacientes con lesiones lineales de esclerodermia que progresan a AHP y se pueden agrupar(24)

Por su rareza, los estudios de AHP se limitan a reportes de casos o series pequeñas, y los de mayor número son encuestas por Internet(53) en donde el diagnóstico de la enfermedad se basa en una población limitada. La mayoría de los estudios no comparan las diferencias clínicas con los hallazgos histológicos de la morfea lineal con la AHP,(52) aunque es el método con mayor especificidad para diferenciar entre AHP y MLGS.(19)

En el 80% de los casos se puede diferenciar MLGS y AHP por clínica. La histopatología es la manera más efectiva de hacer el diagnóstico. Aunque son muy similares, la AHP no tiene esclerosis. No existen muchos estudios controlados que confirmen el diagnóstico de AHP mediante histología, solo un estudio de Orozco Covarrubias dice que son entidades diferentes con características histopatológicas diferentes. Pero hay otros reportes que mencionan aumento de fibras de colágena eosinofílica cambios fibróticos en la dermis profunda y tejido adiposo, algunos encuentran solo cambios inespecíficos de infiltrado inflamatorio perivascular leve por linfocitos(50) adelgazamiento de epidermis, dilatación vascular, hipotrofia de anexos(57) con fibrosis de la dermis y tejido celular subcutáneo.(1;24) todos estos diagnósticos compatibles con morfea.

3. JUSTIFICACION

La MLGS es una variante localizada de morfea. Involucra de manera unilateral el área frontoparietal inicia antes de los 10 años de edad. La piel está deprimida, esclerosa, hiperpigmentada brillante y sin pelo. Cuando afecta músculo y hueso puede causar asimetría facial. La AHP es una displasia de la piel, tejido celular subcutáneo y hueso que afecta a la cara de manera unilateral. Inicia en la primera y segunda década de la vida, la piel se ve delgada, suave, plegable, el pelo es normal y no hay esclerosis.(1) Clásicamente la AHP se encuentra dentro del espectro de la morfea,(2;3) como un subtipo de morfea lineal que afecta el área fronto parietal y se acompaña de atrofia hemifacial.(4) Sin embargo la AHP y la MLGS son enfermedades heterogéneas que tienen en común la lesión *en golpe de sable* y la hemiatrofia de la cara que causa asimetría facial.(1)

En ambas enfermedades hay alteraciones oftalmológicas y neurológicas.(22) Según algunos autores esta asociación brinda evidencia de la relación de estas dos enfermedades,(9) pero los estudios que existen no distinguen claramente entre AHP y MLGS,(22) por lo que los hallazgos neurológicos y oftalmológicos no sirven para diferenciarlas. Tampoco hay marcadores de laboratorio específicos para que distingan entre estas dos enfermedades. Según Blaszczyk y cols. los hallazgos en resonancia magnética, tomografía axial computarizada, angio-resonancia y electroencefalograma son iguales en pacientes con AHP, AHP asociada a MLGS y MLGS.(60)

El tiempo de evolución también puede confundir en el diagnóstico. Sommer y cols. describen a pacientes con MLGS que desarrollaron AHP después de algunos años.(52) Se han descrito casos en donde la MLGS solo afecta tejido celular subcutáneo, y algunos autores especulan que podría ser que la AHP es una variante profunda de MLGS.(61) Describen dos subtipos de AHP, uno restringido al tejido celular subcutáneo y otro que afecta la piel y posteriormente se hace profundo y es cuando se sobrepone la AHP y MLGS.(52) Pero no se puede saber si se trata de pacientes con MLGS que no han desarrollado esclerosis por el corto tiempo de evolución, o se trata de una lesión antigua que ha perdido la esclerosis de la piel.(19)

En los casos típicos no hay problema diagnóstico, pero hay casos en los cuales el ambas enfermedades pueden presentarse clínicamente de manera similar(19;52) haciéndolas en ocasiones muy difíciles de diferenciar. (24;55;58) Actualmente en la literatura no existe una diferenciación clara entre AHP y MLGS por lo que no se puede diferenciar entre estos padecimientos por medio de datos clínicos solamente.(18;24) Hasta el momento no existen criterios para diferenciar AHP de MLGS.(58) Las características clínicas pueden diferenciar entre las dos, sin embargo son necesarios otros datos como la histopatología e inmunohistoquímica para aumentar la certeza diagnóstica.

La diferenciación entre MLGS y AHP es importante para el pronóstico y tratamiento. La AHP requiere de tratamiento reconstructivo una vez que la enfermedad entre a una etapa estacionaria, en cambio la MLGS requiere de terapia inmunosupresora para limitar el daño a la piel antes de realizar algún tratamiento para la corrección estética. El daño causado por el endurecimiento de la piel puede llegar a causar contracturas y defectos estéticos que deterioren el estilo de vida y estado de ánimo de un paciente joven de manera irreversible.(19)

Por lo que en este estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en las características serológicas, tomográficas, histológicas, e inmunohistoquímicas entre los pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP?

4. HIPOTESIS

Las características histológicas serán diferentes en los pacientes con MLGS en comparación con pacientes con AHP ya que los pacientes de morfea tendrán esclerosis, y ausencia de anexos, en cambio los de AHP tendrán atrofia dermoepidérmica y de anexos.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existen diferencias en las características serológicas, tomográficas, histológicas, e inmunohistoquímicas entre los pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

En pacientes con MLGS o AHP

1. Describir las alteraciones neurológicas y oftalmológicas
2. Describir la cuenta de eosinófilos, reactividad a anticuerpos antinucleares y anti DNA, serológicas
3. Describir las características de la tomografía de tercera dimensión
4. Describir los hallazgos en las tinciones de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, fibras elásticas
5. Describir la expresión de interleucinas específicas CD34

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Es un estudio transversal, comparativo, abierto, observacional, prolectivo

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Lugar de estudio: estudio interdisciplinario en los servicios de Dermatología, Cirugía plástica, Oftalmología, Neurología, y Radiología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Periodo de estudio: Marzo 2007 a Junio 2008

Universo de estudio.

Pacientes con datos diagnósticos de MLGS o AHP del servicio de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General “Manuel Gea González”.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP por el servicio de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General “Manuel Gea González “de cualquier edad y sexo que acepten participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado

Criterios de no Inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP por el servicio de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General “Manuel Gea González “de cualquier edad y sexo que no acepten participar en el estudio y no firmen carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP por el servicio de Dermatología y Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General “Manuel Gea González “ de cualquier edad y sexo que no cuente con datos para su localización que no acepte la toma de biopsia o que no se encuentre lesión dermatológica para muestra histológica

Criterios de Eliminación

Pacientes que por cualquier error al procesamiento no cuente con biopsia disponible para analizar los datos necesarios para completar su estudio.

6.4. Variables

Los grupos se definieron de la siguiente manera:

AHP.- Se identificará cuando el paciente presente lesión en piel normal, deprimida, plegable con hipotriquia en hemicara ó sólo en el tercio superior, medio o inferior de hemicara

MLGS.- Se identificará cuando el paciente presente lesión en piel con esclerosis y alopecia lineal en hemicara.

Demográficas:

Edad: Años

Sexo: hombre o mujer

Tiempo de evolución: el tiempo en años de inicio de síntomas de la enfermedad según el paciente

Edad de inicio: Tiempo en años de inicio de síntomas de la enfermedad

Clínicas

Alteraciones dermatológicas

Piel: Hiperpigmentación, hipopigmentación, piel brillante, atrofia, asimetría facial, eritema

Segmento afectado: Se dividen segmentos

Hemifacial: atrofia de la mitad de la cara

Golpe de sable región frontoparietal con disposición lineal

Hemiatrofia y *golpe de sable* si tiene atrofia de la mitad de la cara y lesión lineal en región

Frontoparietal

Tercio superior, Tercio medio, Tercio inferior si afecta los segmentos I, II y III de las ramas del nervio trigémino respectivamente

Hemiatrofia y *golpe de sable* con afección a sitios extrafaciales

Alteraciones clínicas oftalmológicas asociadas

Alteraciones clínicas neurológicas asociadas

Serológicas

Anticuerpos antinucleares: continua

Anticuerpos anti DNA: menor o igual a 9.6U/mL

Anticuerpos anticentrómero: menor o igual a 10U/mL

Anticuerpos antiSCI70: menor o igual a 10U/mL

PCR: menor de 8 mg/dL en menores de 50 años

VSG: menor de 12 mm/H en menores de 50 años

Factor reumatoide: 0-20 UI/ml

Eosinófilos: 0.02-0.45 mcl

Tomográficas

Diferencias en grosor total medido en milímetros entre el lado sano y el enfermo

Diferencias en grosor de piel, grasa, músculo, y hueso entre hemicara sin lesión y hemicara con lesión de MLGS o AHP

Histológicas

Biopsia translesional: huso que atraviesa la lesión, se marca de negro la piel sana

Cambios en epidermis: adelgazamiento, hiperpigmentación de la capa basal,

Cambios en dermis:

Esclerosis definido por colágena engrosada y hialinizada sin fibroblastos

Pelos vellosos: número de unidades folículo sebáceas con glándula sebácea del mismo tamaño que el pelo

Pelos terminales: número de unidades folículo sebáceas con glándula sebácea de mayor tamaño que el pelo

- Cambios de glándulas sudoríparas
- Grosor de dermis en milímetros
- Tipo de infiltrado inflamatorio
- Características de las fibras elásticas
- Características del tricrómico de Masson
- Cambios en tejido celular subcutáneo
 - Grosor de tejido celular subcutáneo medido desde dermis hasta fascia o músculo
- Inmunohistoquímica
 - Cuenta de CD34

6.5. Tamaño de la Muestra

Se incluirán todos los pacientes registrados en el Hospital General “Manuel Gea González” con diagnóstico de MLGS o AHP realizado en el servicio de dermatología o cirugía plástica. Se estimará el poder del estudio con base a las diferencias encontradas estadísticamente significativas.

6.6. Métodos de Laboratorio

Se realizara una tomografía axial computarizada de tercera dimensión a todos los pacientes, así como prueba de laboratorio para determinación de anticuerpos antinucleares, anti DNA, anti Scl70, y anticentrómero mediante ELISA.

6.7. Análisis Estadístico

- 1) Análisis exploratorio con el fin de detectar valores extremos, faltantes e implausibles
- 2) Análisis descriptivo a través de medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas; y en caso de categóricas se utilizará frecuencias absolutas y relativas.
- 3) Estadística inferencial. Para determinar diferencias entre grupos, se utilizara el estadístico de prueba de acuerdo al tipo y escala de medición de la variable
 - a) Nominal u ordinal. Prueba de Chi cuadrada
 - b) Continua si cumple los criterios de normalidad se utilizará T de Student o en caso, contrario U. de Mann-Whitney.

Se considerará diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$.

6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se realizara revisión de expedientes para detectar a pacientes con los diagnósticos clínicos de MLGS y AHP de consulta de dermatología y cirugía plástica por parte del investigador principal. Se buscaran los teléfonos y se les contactara para que acudan al servicio de dermatología para invitarlos a participar en el estudio. Los pacientes espontáneos con impresión diagnostica clínica de MLGS y AHP se invitaran al protocolo de manera que acudan a la consulta de dermatología y cirugía plástica. Una vez que decidan participar en el protocolo, firmaran una carta de consentimiento informado. (anexo 1) Se les asignara un número secuencial en el orden que acuda a su valoración. Una vez que el paciente acuda a revisión, se le realizara un interrogatorio y examen clínico y se le tomará fotografía y dermatoscopia (ver anexo 2) para incluir en alguno de los dos grupos: MLGS o AHP de acuerdo a la definición de las variables ya mencionadas. En cada paciente se obtuvo la siguiente información: edad, sexo tiempo de inicio, tiempo de evolución, síntomas asociados, eventos asociados, segmento afectado, presencia o ausencia de esclerosis, hiperpigmentación y alopecia y o atrofia, piel normal, hipotriquia,.

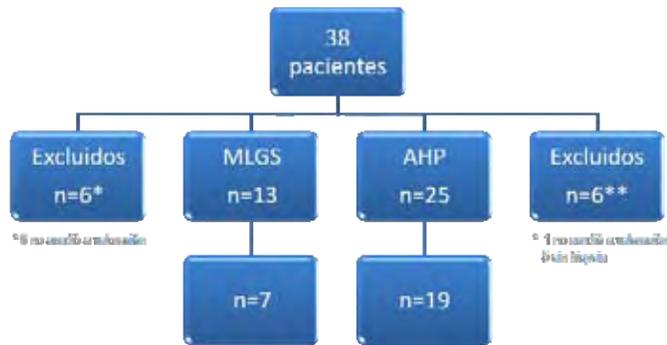
Una vez incluido en alguno de los grupos se programará para biopsia translesional de piel (anexo 3), la cual se marcara de color negro el lado sano. Se programara cita a valoración por oftalmología y neurología, (anexo 4 y 5) toma de muestra de sangre para exámenes de laboratorio, tomografía axial computarizada. Las valoraciones oftalmológicas, neurológicas, y radiográficas serán a ciegas, el especialista no conocerá el diagnóstico clínico al que se asigno el paciente por parte de dermatología. Una vez obtenida la biopsia de piel, se analizará la laminilla por un dermatopatólogo que no conoce el diagnóstico de envió. Se usara microscopía de luz (ver anexo 6), tinciones especiales de fibras elásticas y Tricrómico de Masson e inmunohistoquímica para CD34. Se recabaran los resultados de oftalmología, neurología, histología y radiología para discusión y análisis de los resultados por parte del investigador principal.

7. RESULTADOS

Se incluyeron a 38 pacientes, 13 pacientes del grupo de MLGS y 25 pacientes del grupo de AHP. Se excluyeron a 6 pacientes de ambos grupos por no acudir a valoración clínica o no contar con biopsia de piel para estudio (ver figura 3) quedando un total de 7

pacientes del grupo de MLGS y 19 pacientes del grupo de AHP. La edad de los pacientes de ambos grupos fue de 5-52 años, (mediana de 25). En total se incluyeron a 18 mujeres y 8 hombres que representan el 69 y 31 % respectivamente. La edad de inicio global fue de 13 años (nacimiento-47), el tiempo de evolución fue de 10 años (3 meses -32 años).

Figura 3. Pacientes en estudio



La tabla 9 muestra las características demográficas de los dos grupos de pacientes. La edad promedio fue mayor en el grupo de la MLGS, en ambos grupos predominan las mujeres. El tiempo de evolución fue similar en ambos grupos. Los datos no mostraron significancia estadística.

Tabla 9. Características demográficas de la dermatosis de acuerdo a diagnóstico clínico

	Morfea lineal en golpe de sable		Atrofia hemifacial progresiva		Valor P
	n	%	n	%	
Edad (años)					
md (min-max)	32	(12-49)	22	(5-52)	0.14
Sexo femenino	5	71.4	13	68.4	0.88
Edad inicio (años)					
md (min-max)	18	(0-35)	12	(0-47)	0.66
Tiempo evolución (años)					
md (min-max)	10	(4-32)	10	(3m-24)	0.25

La topografía más común en el grupo de la AHP fue hemifacial, (tabla 10) y predominaron las lesiones unilaterales en ambos grupos, aunque sin significancia estadística.

Tabla 10. Características de localización de la dermatosis de acuerdo a diagnóstico clínico

	Morfea lineal en golpe de sable		Atrofia hemifacial progresiva		Valor P
	n = 7		n = 19		
	n	%	n	%	
Segmento afectado					0.32
Hemifacial	2	28.6	12	63.1	
Golpe de sable	2	28.6	2	10.5	
Atrofia hemifacial + GS	2	28.6	4	21.1	
Hemifacial + extremidades	1	14.2	1	5.3	
Número de lados afectados					0.47
Unilateral	6	85.7	18	94.7	
Bilateral	1	14.2	1	5.3	
Lado					0.74
Derecho	3	42.9	11	57.9	
Izquierdo	4	57.1	7	36.8	
Central			1	5.6	

Los datos clínicos de esclerosis, alopecia, hiperpigmentación, hipopigmentación y piel brillante se encontraron en la mayoría de los pacientes con MLGS, pero no en pacientes con AHP con un valor significativo (ver tabla 11 y fotografía 1). Cuando se comparan las características clínicas e histológicas, encontramos que los pacientes con diagnóstico de MLGS tienen esclerosis en 71% de las muestras histológicas en comparación con 0 del grupo de AHP con un valor p significativo de 0.001. Hay mayor número de pelos vellosos en pacientes con AHP, dando un valor p significativo de 0.03. (Tabla 12)



Fotografía 1. Esclerosis, alopecia, piel brillante, hiperpigmentación de la MLGS.

Tabla 11. Características morfológicas de acuerdo a diagnóstico clínico

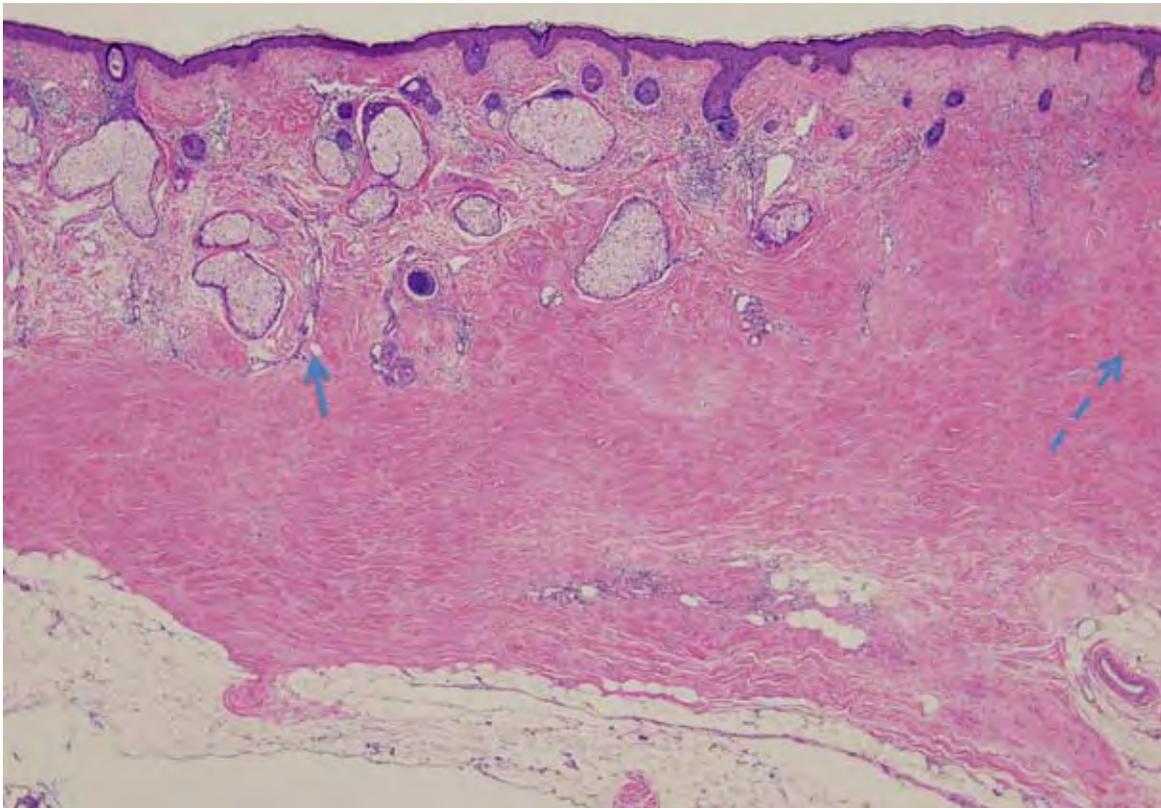
Morfología	Morfea lineal en golpe de sable		Atrofia hemifacial progresiva		Valor P
	n = 7		n = 19		
	n	%	n	%	
Esclerosis	6	85.7	1	5.3	0.0001
Alopecia	6	85.7	2	10.5	0.001
Hiperpigmentación	6	85.7	7	36.8	0.03
Hipo pigmentación	5	71.4	4	21.1	0.02
Eritema	5	71.4	8	42.1	0.18
Depresión	5	71.4	18	94.7	0.16
Atrofia	3	42.8	3	15.8	0.17
Piel brillante	5	71.4	0	0.0	0.0001

Tabla 12. Características histológicas de acuerdo a diagnóstico clínico

Características histológicas	Morfea lineal en golpe de sable		Atrofia hemifacial progresiva		Valor P
	n = 7		n = 19		
	n	%	n	%	
Esclerosis	5	71.4	0	0	0.001
Pelos vellosos md (min-max)	2 (0-4)		4 (1-8)		0.03
Pelos terminales md (min-max)	0 (0-1)		0 (0-7)		0.85
Espesor de dermis md (min-max)	1.2 (0.5-2.3)		1.3 (0.1-3.5)		0.68
Espesor de TCS md (min-max)	0.5 (0-3)		0.5 (0-3.2)		0.88

Al comparar la biopsia translesional de pacientes con diagnóstico clínico de AHP y MLGS, (tabla 13) la esclerosis está presente en el 100% del lado enfermo de la MLGS ($p=0.02$). (Fotografía 2) En la AHP hay mayor número de pelos vellosos ($p=0.04$), y

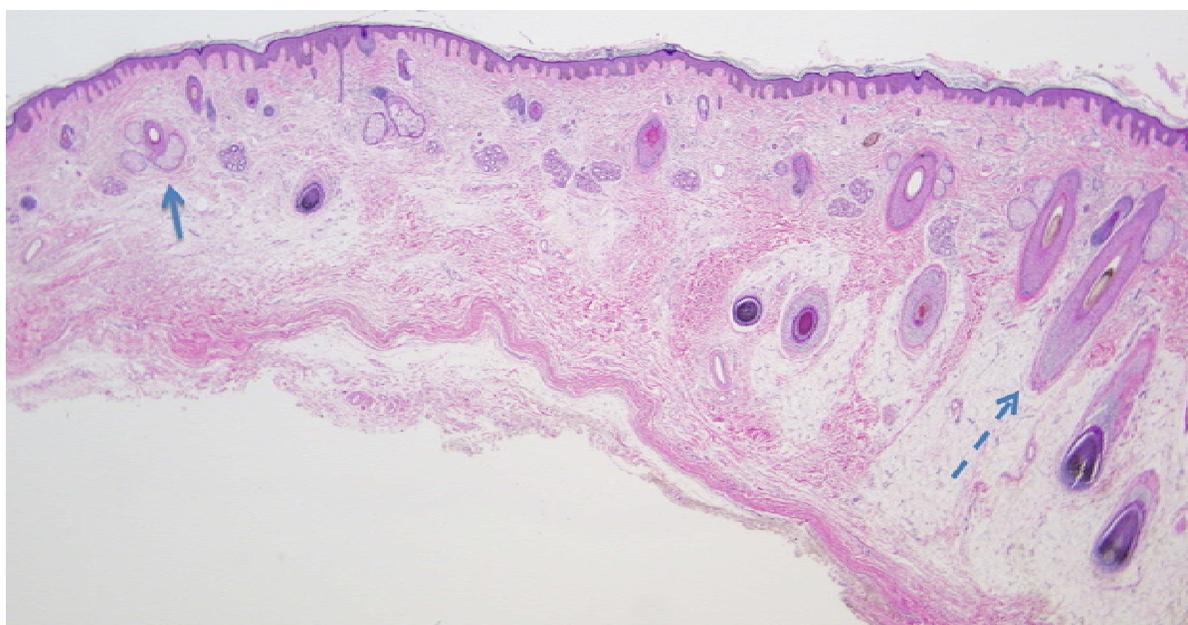
ausencia de pelos terminales en piel enferma en comparación con la sana ($p=0.001$). El espesor de la dermis y del tejido celular subcutáneo es menor del lado enfermo en comparación con el sano en ambos grupos de pacientes, pero solo es significativo en el grupo de AHP. ($p=0.005$ y 0.01). (Fotografía 3).



Fotografía 2. Biopsia translesional de MLGS. Del lado izquierdo es la piel sana donde se observan pelos vellosos (flecha continua), del lado derecho (enfermo) hay ausencia de pelo (flecha discontinua) y colágena esclerosa.

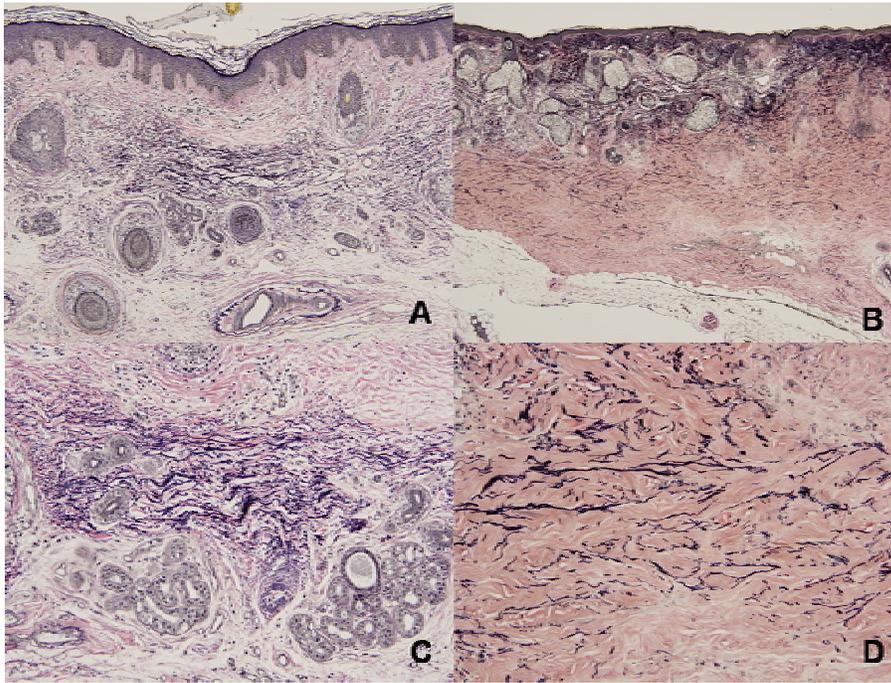
Tabla 13. Características histológicas en piel enferma en comparación con piel sana en pacientes con diagnóstico clínico de MLGS y AHP

	Morfea lineal en golpe de sable n = 7			Atrofia hemifacial progresiva n = 19		
	Piel enferma	Piel sana	Valor p	Piel enferma	Piel sana	Valor p
Características histológicas						
Esclerosis n (%)	5 (100.0)	1 (20.0)	0.02	-	-	
Pelos vellosos md (min-max)	2 (0-4)	2 (0-6)	0.52	3 (1-8)	2 (0-9)	0.04
Pelos terminales md (min-max)	0 (0-1)	0 (0-12)	0.36	0 (0-7)	4 (0-9)	0.001
Espesor de dermis md (min-max)	0.8(0.5-2.3)	1.6 (1-2)	0.20	1.2 (0.1-2.0)	1.6 (1-3.5)	0.001
Espesor de TCS md (min-max)	0.5 (0-3)	2 (1-5)	0.09	0.5 (0-3.2)	2.2 (0-12)	0.01



Fotografía 3. Biopsia translesional de AHP. Del lado izquierdo es la piel enferma dónde se observan pelos vellosos (flecha continua), y disminución del espesor de dermis y tejido celular. Del lado derecho (sano) hay pelos terminales (flecha discontinua)

Las alteraciones en las fibras elásticas en la MLGS fueron diferentes que en los pacientes con AHP. En la MLGS hay disminución de las fibras elásticas en el área con esclerosis, las fibras se encuentran con disposición paralela a la epidermis. En cambio en la AHP las fibras elásticas aparentan estar aumentadas por la disminución de la dermis. (Fotografía 4). Por inmunohistoquímica, la reactividad a CD34, fue nula en las zonas de esclerosis pero normal o aumentada en el AHP. (Fotografía 5) estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.



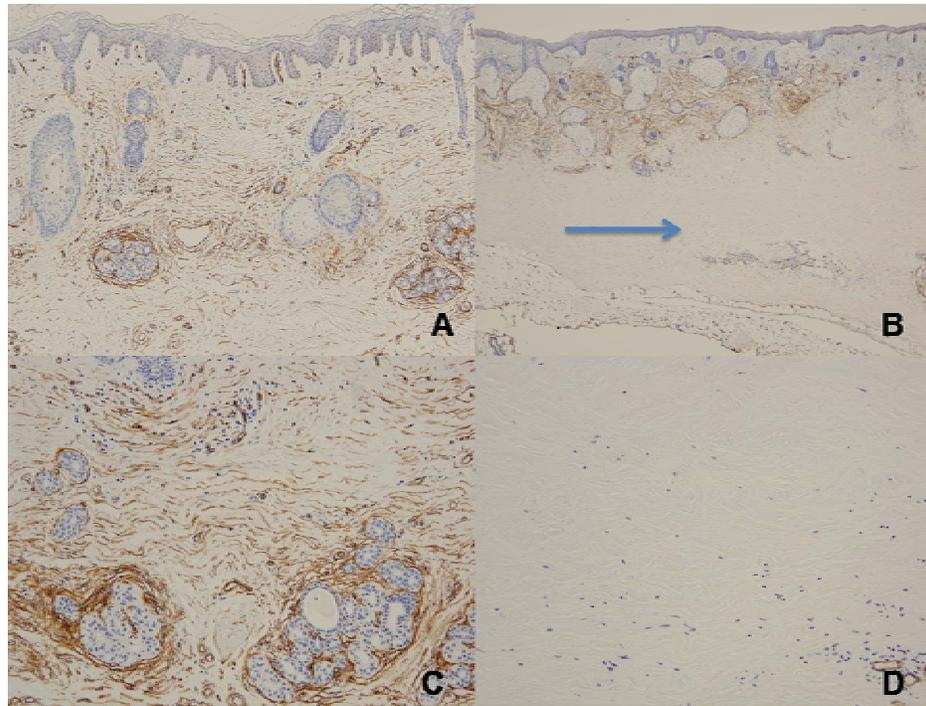
Fotografía 4. A. AHP con fibras elásticas (FE) "aumentadas" (10x). B. MLGS con disminución de FE en áreas de esclerosis. C. acercamiento a FE normales en AHP (20x) D. MLGS en donde se ven FE disminuidas y paralelas a epidermis (20x).

Las alteraciones neurológicas encontradas (grafico 1) fueron más comunes en pacientes con AHP que en MLGS. El hallazgo más común fue la cefalea en 21% de los pacientes. 4 pacientes con AHP y 0 con MLGS. 2 pacientes con

alteraciones de nervios periféricos, 1 en el grupo de AHP y el segundo en la MLGS. Otros hallazgos fueron epilepsia en 2 pacientes con AHP.

Las alteraciones oftalmológicas (grafico 2) fueron más comunes en pacientes con AHP que en la MLGS. Anisocoria y enoftalmos (fotografía 6) fueron los más frecuentes.

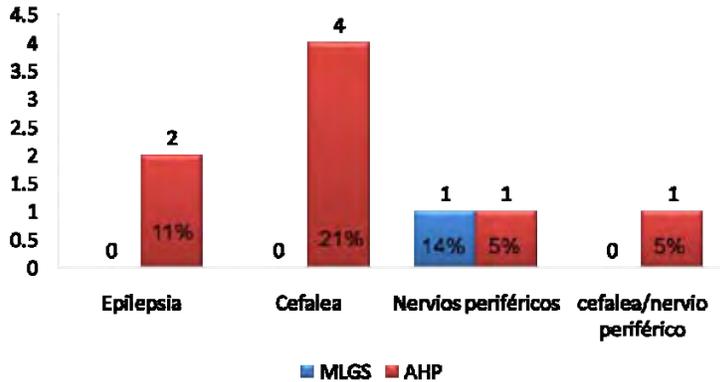
La pseudoptosis



Fotografía 5. A. AHP con tinción CD34+ (10x). B. MLGS con ausencia de reactividad al CD34 en áreas de esclerosis, (flecha continua) C. AHP CD34+ acercamiento (20x) D. MLGS en donde se ausencia de CD34 (20x).

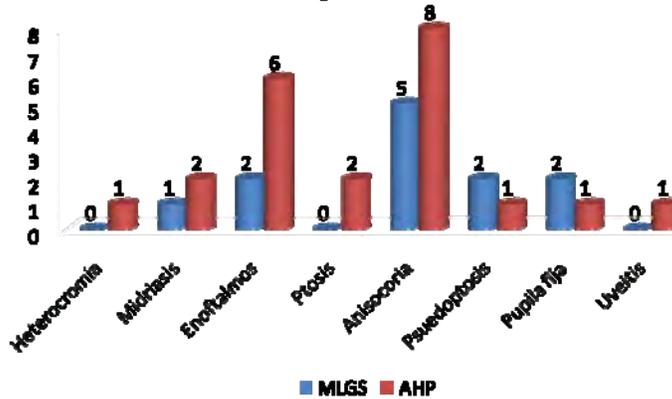
fue más común en MLGS y la ptosis verdadera en pacientes con AHP. Estos datos no fueron significativos.

Grafico 1.
Características neurológicas



Fotografía 8. Paciente con AHP y enoftalmos

Grafico 2.
Características oftalmológicas



Otros hallazgos interesantes fueron la atrofia de la lengua en 2 pacientes con AHP y extensión de atrofia en 1 paciente con MLGS y 1 paciente AHP, poliosis en 1 paciente con AHP y alteraciones de la mordida en 3

pacientes con AHP y 1 con MLGS. (Fotografía 7, 8 y 9).



Fotografía 7. AHP con atrofia de lengua.

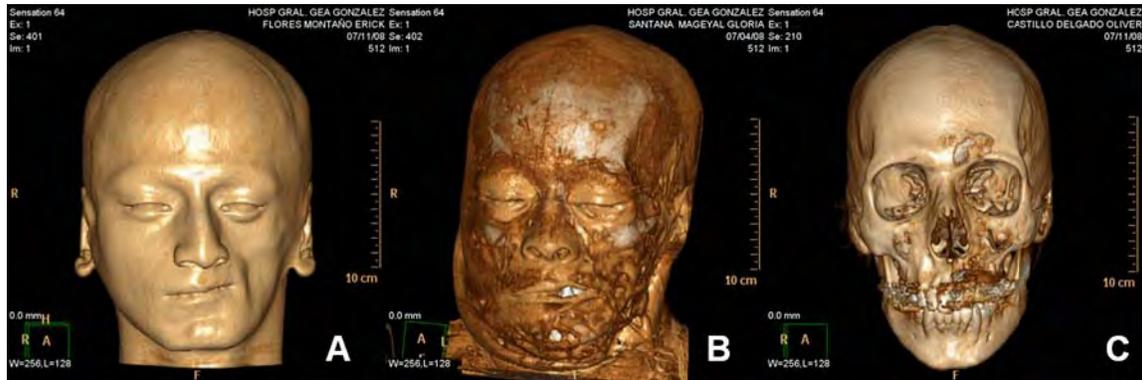


Fotografía 8. AHP con atrofia en tronco.



Fotografía 9. Paciente con AHP y poliosis

Las alteraciones radiológicas se encontraron en ambos grupos. La afección se detecto desde piel, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso. (Fotografía 9 y 10) En 7 pacientes con AHP había alteraciones óseas y solamente 2 de MLGS. 2 pacientes presentaron ausencia de parótida ipsilateral.



Fotografía 10. TAC de tercera dimensión con paciente con A. AHP con afección a piel, B. MLGS y afección a músculo y C. MLGS y afección a hueso

Los exámenes de laboratorio muestran que el patrón grueso fue el más común. La mayoría de los pacientes presentaron niveles de 1:40. En 4 pacientes con AHP presentaron anticuerpos antinucleares positivos mayores a 1:320 hasta 1:5120 en una paciente con lupus eritematoso generalizado. Estos datos no muestran significancia estadística.

8. DISCUSION

Tanto la MLGS y la AHP son enfermedades muy raras, poco conocidas, en donde el diagnóstico de la enfermedad se basa en estudios pequeños con poblaciones población limitada. Este estudio se diseñó con el objetivo de diferenciar ambas enfermedades, mediante estudio histológico,



Fotografía 11. A. AHP y lesión en golpe de sable plegable y sin esclerosis. B. MLGS con esclerosis, hiperpigmentación y alopecia

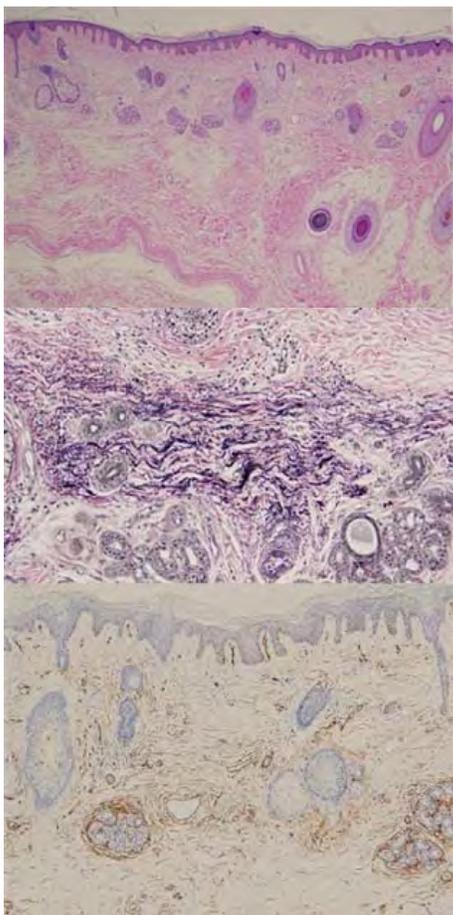
inmunohistoquímica, serológico y tomográfico, tomando en cuenta que las enfermedades fácilmente se confunden y no existen criterios para diferenciarlas. Los datos demográficos no mostraron diferencias estadísticamente significativas por esta misma problemática de la muestra pequeña, sin embargo este estudio nos arroja datos importantes. Los datos clínicos de esclerosis, alopecia, Hiperpigmentación, hipopigmentación y piel brillante se encontraron en la mayoría de los pacientes con MLGS, con una p significativa. Esto nos ayuda a realizar un diagnóstico clínico más certero, sin embargo vemos que la histología nos brinda más información. En la biopsia translesiona

l, la esclerosis se vio en 71% de las muestras con diagnóstico clínico de MLGS en comparación con 0 del



Fotografía 12. A. MLGS se observa ausencia de pelo, B. AHP miniaturización de pelo

grupo de AHP con un valor de p significativo. También hay mayor número de pelos



Fotografía 13. AHP. Sin datos de esclerosis, FE normales y CD34+, todos los datos diferentes a la morfea

la disminución del grosor de la dermis. La reactividad de dendrocitos CD34+, fue nula en las zonas de esclerosis pero normal o aumentada en el AHP. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ya que nuestra muestra es pequeña, sin embargo, nos da bases solidas para poder diferenciarlos en casos donde el diagnóstico es difícil. Nuestros hallazgos histológicos, a diferencia de los que clásicamente se describe en la literatura, no muestran una sobreposición entre AHP y MLGS. (fotografía 12) La AHP y la MLGS se pudieron diferenciar en base a histología, fibras elásticas e inmunohistoquímica en nuestro estudio.

Las alteraciones neurológicas, oftalmológicas serológicas y tomográfica no nos sirvieron para diferenciar entre estas dos enfermedades.

vellosos en pacientes con AHP. Si se comparar la piel sana con la piel enferma en estos pacientes, vemos que la esclerosis está presente en el 100% del lado enfermo de las biopsias de MLGS. En la AHP hay mayor número de pelos vellosos y ausencia de pelos terminales en piel enferma en comparación con la sana. El espesor de la dermis e hipodermis es menor del lado enfermo que del lado sano en ambos grupos, pero es significativo solo en el grupo de AHP. Estos hallazgos se pudieron confirmar clínicamente mediante el dermatoscopio, en donde observamos una pseudoalopecia por este cambio de pelos terminales a vellosos que sufren los pacientes con AHP. (Fotografía 11) Las fibras elásticas en la MLGS están disminuidas o ausentes en el área con esclerosis, y se encuentran paralelas a la epidermis. En cambio en la AHP las fibras elásticas aparentan estar aumentadas por

9. CONCLUSIONES

Mediante este estudio describimos los hallazgos clínicos de la AHP y MLGS. Este estudio, mediante los hallazgos histológicos de fibras elásticas e inmunohistoquímica establece diferencias objetivas lógicas que complementan el diagnóstico diferencial entre AHP y MLGS en aquellos casos en donde la clínica no sea concluyente.

La biopsia translesional es una herramienta útil para el diagnóstico de AHP y MLGS. Los hallazgos de fibras elásticas normales, y dendrocitos CD34+ podrían indicar que se tratan de dos enfermedades distintas con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Se requieren más estudios para esclarecer la controversia que existe en la literatura, sin embargo este estudio aporta una base sobre la cual en un futuro se podría reclasificar a la AHP como una enfermedad diferente a la morfea. La importancia de hacer esto se basa en el diferente pronóstico y tratamiento que existe en ambas enfermedades.

10. PERSPECTIVAS

En padecimientos raros como son la AHP y la MLGS, es necesario continuar con las inquietudes en investigación para así lograr un mejor entendimiento. Vale la pena seguir esta línea de investigación en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” para llegar a obtener una muestra más grande ya que sería interesante poder realizar marcadores específicos de la colágena como son los factores de crecimiento transformante beta 3 y compararlos en ambas enfermedades para tener una mejor idea sobre la fisiopatología de la AHP. Sería interesante comparar así mismo el HLA en ambas enfermedades.

Estas diferencias en un futuro nos podrían aportar una visión más clara acerca de si son enfermedades diferentes con mecanismos fisiopatológicos distintos y no un espectro de la misma enfermedad como se ha descrito tradicionalmente.

11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang SE, Huh J, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Parry-Romberg syndrome with ipsilateral cerebral atrophy of neonatal onset. *Pediatr Dermatol* 1999 November;16(6):487-8.
- (2) Korkmaz C, Adapinar B, Uysal S. Beneficial effect of immunosuppressive drugs on Parry-Romberg syndrome: a case report and review of the literature. *South Med J* 2005 September;98(9):940-2.
- (3) Jablonska S, Blaszczyk M. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 July;19(4):403-4.
- (4) Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995 November;70(11):1068-76.
- (5) Gonul M, Dogan B, Izci Y, Varol G. Parry-Romberg syndrome in association with anti-dsDNA antibodies: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 November;19(6):740-2.
- (6) Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2006;8(2):85-97.
- (7) Yu Benjamin D., Eisen Arthur Z. Scleroderma. In: Cooke Darlene, Noujaim Susan R., Silverman Lisa, Boyle Peter J., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1709-18.
- (8) Fabri M, Hunzelmann N. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007 November;5(11):977-84.
- (9) Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006 November;18(6):606-13.
- (10) Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002 August;41(8):467-75.
- (11) Rebollo-Domínguez N., Gutiérrez-Mendoza D., Fonte-Avalos V., Vega-Memije E. Morfea, una revisión. *DermatologíaCMQ* 5[4], 224-233. 2007.
Ref Type: Journal (Full)
- (12) Joshi A, Al-Mutairi N, Nour-Eldin O. Congenital skin lesions presenting as morphea in a 4-year-old. *Pediatr Dermatol* 2006 January;23(1):94-5.
- (13) Zulian F, Vallongo C, de Oliveira SK, Punaro MG, Ros J, Mazur-Zielinska H, Galea P, Da DL, Eichenfield LF. Congenital localized scleroderma. *J Pediatr* 2006 August;149(2):248-51.
- (14) McKenna DB, Benton EC. A tri-linear pattern of scleroderma 'en coup de sabre' following Blaschko's lines. *Clin Exp Dermatol* 1999 November;24(6):467-8.

- (15) Sehgal VN, Srivastava G, Bajaj P. En coup de sabre. *Int J Dermatol* 2002 August;41(8):504-5.
- (16) Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006 January;117(1):e132-e136.
- (17) Oh CK, Lee J, Jang BS, Kang YS, Bae YC, Kwon KS, Jang HS. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection. *Dermatol Surg* 2003 October;29(10):1073-5.
- (18) Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. Bilateral linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy and neurological complications. *BMC Dermatol* 2001;1:9.
- (19) Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco DD, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 July;16(4):361-6.
- (20) Lehman TJ. Systemic and localized scleroderma in children. *Curr Opin Rheumatol* 1996 November;8(6):576-9.
- (21) Grosso S, Fioravanti A, Biasi G, Conversano E, Marcolongo R, Morgese G, Balestri P. Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain Dev* 2003 January;25(1):57-61.
- (22) Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS, Sampaio-Barros PD, Marques-Neto JF, Samara AM, Andermann F, Cendes F. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology* 2004 May 11;62(9):1585-9.
- (23) Salpietro DC, Merlino MV, Bruglia S, Guarneri F, Vaccaro M. Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with facial atrophy in a patient seropositive for *Borrelia burgdorferi*: a true case of molecular mimicry? *Pediatr Allergy Immunol* 2004 December;15(6):570-2.
- (24) Dervis E, Dervis E. Progressive hemifacial atrophy with linear scleroderma. *Pediatr Dermatol* 2005 September;22(5):436-9.
- (25) Rebollo-Domínguez N. Esclerodermia localizada y su relación con alelos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA-DR) 2007.
- (26) Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WC. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *J Cutan Pathol* 2004 July;31(6):431-40.
- (27) Kowalewski C, Kozłowska A, Zawadzka M, Wozniak K, Blaszczyk M, Jabłonska S. Alterations of basement membrane zone in bullous and non-bullous variants of extragenital lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol* 2004 April;26(2):96-101.
- (28) Aliprantis AO, Wang J, Fathman JW, Lemaire R, Dorfman DM, Lafyatis R, Glimcher LH. Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 February 16.

- (29) Pannu J, Gardner H, Shearstone JR, Smith E, Trojanowska M. Increased levels of transforming growth factor beta receptor type I and up-regulation of matrix gene program: A model of scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006 September;54(9):3011-21.
- (30) Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 December;2(12):679-85.
- (31) Verrecchia F, Mauviel A, Farge D. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad proteins: role in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006 October;5(8):563-9.
- (32) Ozbilgin MK, Inan S. The roles of transforming growth factor type beta3 (TGF-beta3) and mast cells in the pathogenesis of scleroderma. *Clin Rheumatol* 2003 September;22(3):189-95.
- (33) Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Altmeyer P, Kreuter A. Differential expression of decorin in localized scleroderma following ultraviolet-A1 irradiation. *J Am Acad Dermatol* 2006 December 19.
- (34) Kuroda K, Shinkai H. Decorin and glycosaminoglycan synthesis in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 1997 July;289(8):481-5.
- (35) Sawada H, Isogai Z, Morita A. Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340-400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases. *BMC Dermatol* 2003 March 12;3:2.
- (36) Passos CO, Werneck CC, Onofre GR, Pagani EA, Filgueira AL, Silva LC. Comparative biochemistry of human skin: glycosaminoglycans from different body sites in normal subjects and in patients with localized scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003 January;17(1):14-9.
- (37) Xie Y, Zhang X, Wakasugi S, Makino T, Inoue Y, Ihn H. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma. *Int J Dermatol* 2008 May;47(5):438-42.
- (38) Aiba S, Tabata N, Ohtani H, Tagami H. CD34+ spindle-shaped cells selectively disappear from the skin lesion of scleroderma. *Arch Dermatol* 1994 May;130(5):593-7.
- (39) Takehara K, Moroi Y, Nakabayashi Y, Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983 May;26(5):612-6.
- (40) Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Rheumatoid factor isotypes in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2005 July;30(4):405-8.
- (41) Matsushita T, Hasegawa M, Matsushita Y, Echigo T, Wayaku T, Horikawa M, Ogawa F, Takehara K, Sato S. Elevated serum BAFF levels in patients with localized scleroderma in contrast to other organ-specific autoimmune diseases. *Exp Dermatol* 2007 February;16(2):87-93.
- (42) Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C. Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2003 April;148(4):724-9.

- (43) Jablonska S, Blaszczyk M. Stiff skin syndrome is highly heterogeneous, and congenital fascial dystrophy is its distinct subset. *Pediatr Dermatol* 2004 July;21(4):508-10.
- (44) Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Treatment of localized scleroderma depends on the clinical subtype. *Br J Dermatol* 2007 June;156(6):1363-5.
- (45) Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005 January;152(1):180-2.
- (46) Brownell I, Soter NA, Franks AG, Jr. Familial linear scleroderma (en coup de sabre) responsive to antimalarials and narrowband ultraviolet B therapy. *Dermatol Online J* 2007;13(1):11.
- (47) Lapiere JC, Aasi S, Cook B, Montalvo A. Successful correction of depressed scars of the forehead secondary to trauma and morphea en coup de sabre by en bloc autologous dermal fat graft. *Dermatol Surg* 2000 August;26(8):793-7.
- (48) Ozturk S, Acarturk TO, Yapici K, Sengezer M. Treatment of 'en coup de sabre' deformity with porous polyethylene implant. *J Craniofac Surg* 2006 July;17(4):696-701.
- (49) Appenzeller O, Stevens JM, Kruszynski R, Walker S. Neurology in ancient faces. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 April;70(4):524-9.
- (50) Anderson PJ, Molony D, Haan E, David DJ. Familial Parry-Romberg disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005 May;69(5):705-8.
- (51) Buonaccorsi S, Leonardi A, Covelli E, Indrizzi E, Perdicchi A, Fini G. Parry-Romberg syndrome. *J Craniofac Surg* 2005 November;16(6):1132-5.
- (52) Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von RT, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006 February;54(2):227-33.
- (53) Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology* 2003 September 9;61(5):674-6.
- (54) Inigo F, Rojo P, Ysunza A. Aesthetic treatment of Romberg's disease: experience with 35 cases. *Br J Plast Surg* 1993 April;46(3):194-200.
- (55) Chang GY, Park SH, Youn YC, Kwon OS. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology* 2004 December 14;63(11):2197-8.
- (56) Miedziak AI, Stefanyszyn M, Flanagan J, Eagle RC, Jr. Parry-Romberg syndrome associated with intracranial vascular malformations. *Arch Ophthalmol* 1998 September;116(9):1235-7.
- (57) Cory RC, Clayman DA, Faillace WJ, McKee SW, Gama CH. Clinical and radiologic findings in progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 April;18(4):751-7.
- (58) Sathornsumetee S, Schanberg L, Rabinovich E, Lewis D, Jr., Weisleder P. Parry-Romberg syndrome with fatal brain stem involvement. *J Pediatr* 2005 March;146(3):429-31.

- (59) Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszal E, Mandera M. Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial sclerodermia, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006 April;22(4):409-15.
- (60) Blaszczyk M, Krolicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol* 2003 September;30(9):1997-2004.
- (61) Blaszczyk M, Krysicka-Janiger K, Jablonska S. Primary atrophic profound linear scleroderma. Report of three cases. *Dermatology* 2000;200(1):63-6.

Anexos

Anexo 1

Secretaría de Salud. Hospital General “Manuel Gea González”

Calzada de Tlalpan no. 4800 Col. Toriello Guerra, Tlalpán DF CP 14050 tel. 56653511

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS E INVASIVOS)

DE ACUERDO A LA DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS Y CON LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESENTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA:

El (la) suscrito (a) paciente de esta institución, con expediente número _____ en pleno uso de mis facultades, **DECLARO** que la **DRA. DANIELA GUTIÉRREZ MENDOZA**, Investigador Responsable, y **DRA. SONIA TOUSSAINT CAIRE** adscrito a la división de dermatopatología e investigador principal, me ha explicado ampliamente que padezco la enfermedad _____ y se me propone participar en el proyecto título: ¿La lesión *en golpe de sable* asociada a atrofia hemifacial progresiva es un subtipo de morfea lineal? para estudiar el padecimiento y que en mi situación es conveniente realizar una **BIOPSIA INCISIONAL DE PIEL** y en caso de no contar con exámenes de laboratorio en el expediente hay posibilidades de que se me tome **MUESTRA DE SANGRE** para cumplir con los objetivos del estudio. Los estudios que se realicen en el **HOSPITAL GENERAL “MANUEL GEA GONZÁLEZ”** (Proteína C reactiva, Factor reumatoide, Biometría hemática, y Tomografía axial computarizada) no se me cobrarán sin embargo si hay estudios que se requieran y no están contemplados en el estudio, estos gastos serán cubiertos por el paciente.

Además se me practicará un **EXAMEN CLÍNICO DERMATOLÓGICO** corporal que es totalmente inofensivo.

Me han explicado ampliamente que los **OBJETIVOS** y **JUSTIFICACIÓN** de este proyecto es diferenciar a la morfea y a la atrofia hemifacial progresiva para así mejorar los tratamientos específicos para estos padecimientos en mi caso y el de otros pacientes en el futuro.

En un lenguaje claro y sencillo, que he comprendido, se me han expuesto los riesgos que estos actos médicos, diagnósticos y quirúrgicos llevan implícitos, así como las complicaciones mayores o menores que pueden surgir o que requieran procedimientos y/o tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos.

También se me ha mencionado que dichas complicaciones pueden ser derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de equipos médicos. Entre las complicaciones que pueden surgir en este caso se encuentran **REACCIÓN A ANESTÉSICO (alergia a medicamento para anestesia), SANGRADO, NECROSIS (sufrimiento y muerte de la piel), DEHISCENCIA (que se abra la herida), E INFECCIÓN DEL SITIO DE LA HERIDA**. La **TOMA DE SANGRE** de 3 ml (una jeringa pequeña) y que puede dar como resultado moretones, sangrados e infección. El tratamiento de las complicaciones será el cuidado propio de la herida quirúrgica y los gastos serán cubiertos por la división de dermatología. Estos se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas.

Me han explicado que tengo la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración y me han asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

Me explicaron que hay **BENEFICIOS** ya que los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Se me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. Por ello manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del estudio y en tales condiciones **CONSIENTO** la **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**, así mismo autorizo al personal médico del Hospital General “Manuel Gea González” para que atienda las contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de la libertad prescriptiva.

Me ha quedado claro que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación tengo la **LIBERTAD**, de retirar el consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

En México D.F. a los ____ días del mes de _____ del 200 _____.

TITULO DEL PROTOCOLO

¿La lesión *en golpe de sable* asociada a atrofia hemifacial progresiva es un subtipo de morfea lineal?

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Protocolo Dani Morfea y AHP

Registro _____

Numero de muestra _____

II. Ficha de identificación

Sexo Mujer
Hombre

Edad 00-10
11-20
21-30
31-40
41-50

II. Interrogatorio

a. Edad de inicio en años Nacimiento

1-10
11-20
21-30
31-40
41-50

c. Evento asociado

Trauma
Estrés

b. Tiempo de evolución

1-10
11-20
21-30
31-40
41-50

d. Estado actual

Estacionaria
Activa
Tiempo: _____

Tiempo en el que se desarrollo 1-10

11-20
21-30
31-40
41-50

e. Lesión inicial

Mancha _____
Alopecia

f. síntomas

Dolor
Prurito

Cicatriz	<input type="checkbox"/>	Parestesias	<input type="checkbox"/>
Hematoma	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Dura (esclerosa)	<input type="checkbox"/>		
Otra _____		Mide: _____	

g. Tratamiento

Lipoinyección	<input type="checkbox"/>	no. _____	
Colchicina	<input type="checkbox"/>	Metotrexate	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	_____	

III. Evaluación Clínica

a. Segmento afectado

Frontal	<input type="checkbox"/>	Espalda	<input type="checkbox"/>	Mejilla	<input type="checkbox"/>
Parietal	<input type="checkbox"/>	Otra	<input type="checkbox"/>	_____	
Fronto-Parieta	<input type="checkbox"/>				

b. Características de lesión

Esclerosis	<input type="checkbox"/>	Escalón	<input type="checkbox"/>
Hiperpigmentación	<input type="checkbox"/>	Depresión	<input type="checkbox"/>
Hipopigmentación	<input type="checkbox"/>	Asimetría facial	<input type="checkbox"/>
Eritema	<input type="checkbox"/>	Piel normal	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	Alopecia	<input type="checkbox"/>
Piel brillante	<input type="checkbox"/>	Pelo normal	<input type="checkbox"/>
Atrofia	<input type="checkbox"/>	Plegable	<input type="checkbox"/>
Atrofia sin esclerosis	<input type="checkbox"/>	Más plegable que la piel normal	<input type="checkbox"/>

c. Otros

ojo aparenta ser más grande

Ceja sobrepasa línea media

Afección movilidad

Ptosis de comisura labial ipsilateral

Afección de musculo, hueso, etc

V. Dermatoscopia

Piel enferma

Piel sana

Presencia de pelo

Presencia de pelo

Ausencia de pelo

Ausencia de pelo

Vascularidad aumentada

Vascularidad aumentada

Vascularidad disminuida

Vascularidad disminuida

Pigmentación _____ Pigmentación

Folículos sin pelo (salidas foliculares)

Folículos sin pelo (salidas foliculares)

Todos folículos sin pelo (salidas foliculares)

Todos folículos sin pelo (salidas fol)

VI. Características clínicas asociadas

TAC Afección TCS

Afección muscular

Afección ósea Otras: _____

Laboratorio

Anticuerpos anti nucleares Anti DNA

Anti centrómero Anti scl70

PCR VSG

Factor reumatoide Eosinófilos

Otras: _____

VI. Diagnóstico final

Morfea AHP

Otro _____

Otras enfermedades: _____

Anexo 3

Protocolo Dani Morfea y AHP

Fecha _____

Numero de muestra: _____

Registro: _____

Favor realizar biopsia translesional incluyendo al menos 1cm de fragmento de piel sana y piel enferma

Biopsia translesional

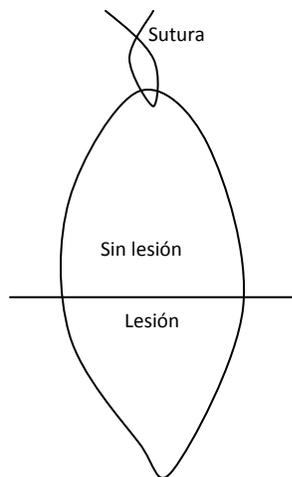
Sitio de biopsia con lesión en golpe de sable: _____

Otra biopsia

Sitio de biopsia con lesión en cuerpo: _____

Favor marcar con sutura el extremo de piel **sin** lesión

Favor de marcar ambos frascos con nombre, registro y sitio de biopsia



Anexo 4

Protocolo Dani Morfea y AHP

Registro _____

Numero de muestra _____

Nombre _____

Sexo _____

Edad _____

I. Interrogatorio

a. Alteraciones neurológicas

Epilepsia

Migraña

Nervios periféricos

Alteraciones a la exploración: _____

Anexo 5

Protocolo Dani Morfea y AHP

Registro_____

Numero de muestra _____

Nombre_____

Sexo_____

Edad_____

I. Interrogatorio

a. Alteraciones oftalmológicas

Enoftalmos

Pupila fija

Heterocromía

Pseudoptosis

Uveítis

Alteraciones a la exploración: _____

Anexo 6

Protocolo Dani Morfea y AHP

Numero de muestra _____

Biopsia translesional, Cambios epidérmicos

- | | | |
|------------------------------|--------------------------|--|
| Atrofia epidérmica en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Aplanamiento PIPS en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| PQ en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| HPCB en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |

Cambios dérmicos

- | | | |
|---|--------------------------|--|
| Espesor de la dermis (mm) en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Engros de fibras de col en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Esclerosis en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Edema intersticial en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| ↓ de espacio entre fib de col en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Fibroblastos en lesión, ↓↑ o NL | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |

Cambios hipodérmicos

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--|
| Espesor de TCS (mm) en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Tamaño de los adipocitos en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |

Anexos

- | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--|
| Preservación o ausencia en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Glándulas sebáceas | | |
| Glándulas sudoríparas | | |
| Disminución en tamaño en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Glándulas sebáceas | | |
| Glándulas sudoríparas | | |
| Número de pelos en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Pelos en anágeno, en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |
| Pelos en catageno en lesión | <input type="checkbox"/> | Región sin lesión <input type="checkbox"/> |

Pelos en telógeno en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Vellosos en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Terminales en lesión (vaina)	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>

Vasculatura e inervación

Densidad de vasos en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Vasculitis en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Edema de pared en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Il de pared en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Fibrina en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Rx vascular inflamatoria en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Vasos engrosados en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Lumen disminuido en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Trombos intraluminales en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Densidad term nerviosas en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
Atrofia de nervios en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>

Infiltrado inflamatorio

Tipo celular en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
L <input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> Eos <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>		L <input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> Eos <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>	
Disposición en lesión	<input type="checkbox"/>	Región sin lesión	<input type="checkbox"/>
PV <input type="checkbox"/> sup <input type="checkbox"/> banda <input type="checkbox"/> interst <input type="checkbox"/> PV <input type="checkbox"/> sup <input type="checkbox"/> banda <input type="checkbox"/> interst			

Tinciones especiales

Tricómico de Masson

Aumentadas _____

Disminuidas _____

Normal _____

Compactadas _____

Disminuidas _____

Normal _____

Compactadas _____

Fibras elásticas _____

Aumentadas _____

Inmunohistoquímica
Diagnóstico final

CD34 _____

Morfea

AHP

Otro _____