

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
DERMATOLOGÍA**

**ULTRASONIDO DE 10 MHZ COMO PRUEBA DIAGNOSTICA  
PARA PACIENTES CON ESCLERODERMIA LOCALIZADA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
TRANSVERSAL COMPARATIVO**



**PRESENTADO POR: DRA. CORA MARIA SIU MOGUEL  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**  
**ASESORES DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**  
**DRA. VIRGINIA MARTINEZ ESTRADA**



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.

**Ultrasonido de 10 mhz como prueba diagnóstica para  
pacientes con Esclerodermia Localizada**

**Dra. Cora María Siu Moguel**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

**Ultrasonido de 10 mhz como prueba diagnóstica para  
pacientes con Esclerodermia Localizada**

**Dra. Cora María Siu Moguel**

**Vo. Bo.**

**Dra. Virginia Martínez Estrada  
Médico Adscrito al Servicio de Dermatooncología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Daniel Alcalá Pérez  
Jefe de Enseñanza e Investigación**

## INDICE

1.- ANTECEDENTES .....	1
I. Historia .....	1
II.- Clasificación de esclerodermia .....	3
2.- ESCLERODERMIA LOCALIZADA	
I.- Definición .....	10
II.- Epidemiología .....	10
III.- Etiología .....	10
IV.- Fisiopatología .....	11
V. - Cuadro clínico .....	14
VI. - Variedades clínicas .....	15
VII. – Diagnóstico .....	16
VIII. – Histopatología .....	16
IX. -Exámenes de laboratorio .....	17
X. - Exámenes de gabinete .....	19
XI. – Tratamiento .....	23
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
4.- JUSTIFICACIÓN .....	27
5.- HIPOTESIS .....	29
6.- OBJETIVOS .....	29
7.- DISEÑO DEL ESTUDIO .....	29
8.- TAMAÑO DE MUESTRA .....	31
9.- VARIABLES DE ESTUDIO .....	31
10.- ASPECTOS ETICOS .....	32
11.- FINANCIAMIENTO .....	33
12.- RESULTADOS .....	35
13.- DISCUSION .....	47
14.- ANEXO .....	49
15.- REFERENCIAS .....	51

## RESUMEN

### **Antecedentes**

La esclerodermia localizada es una enfermedad con afectación exclusivamente cutánea, autolimitada, que se caracteriza por la presencia de una o más placas escleróticas, circunscritas. En algunos pacientes puede llegar a causar deformidad funcional y cosmética.

### **Material y Métodos**

El estudio se realizó de agosto 2008 a febrero del 2009 en el Centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, mediante un diseño de pruebas diagnósticas.

- Se incluyeron pacientes mayores de 15 años de edad, ambos sexos con diagnóstico clínico de esclerodermia localizada en placas.
- Se excluyeron pacientes sin confirmación histopatológica.
- Se realizaron 35 estudios ultrasonográficos con un equipo de alta resolución y transductor lineal de 10 Mhz, se empleó escala de grises, doppler color y doppler pulsado para la exploración.
- Se examinó la región con alteraciones cutáneas así como su lado anatómico contralateral para comparar los hallazgos. Se realizaron cortes sagitales y axiales de las regiones anatómicas.
- En el proceso de las imágenes se analizó únicamente la región de la hipodermis evaluando la pérdida de grosor (PGH), desorganización (DH), presencia de engrosamiento de bandas hiperecoicas (EBH) y .la presencia de imágenes en “yoyo” con límites laterales marcados por un ángulo agudo, con morfología de V.
- Durante la exploración con doppler color como pulsado, se evaluó la presencia de lesiones vasculares, sin encontrar anomalías

## **Resultados**

Se incluyeron 35 pacientes con esclerodermia localizada con rango de edad de 15 a 65 años, con un promedio de  $36 \pm 16$  años. De los pacientes estudiados, 16 (45.7%) tenían un tiempo de evolución menor a 2 años; 12 (34.2%) 2 a 5 años y 7 (20%) tuvieron una evolución mayor a 5 años. Se buscaron los cuatro criterios morfológicos encontrando: En 35 pacientes, engrosamiento de las bandas de la hipodermis (EBH), en 34 pacientes, imagen en yo-yo, en 30 pacientes, pérdida del grosor de la hipodermis (PGH) y en 32 pacientes, desorganización de la hipodermis (DH) .

En 26 pacientes se encontraron los 4 criterios morfológicos positivos.

## **Conclusión:**

El ultrasonido con transductor lineal de 10 MHz es útil en pacientes con esclerodermia localizada, ya que tiene una buena penetración permitiendo llevar el seguimiento de la lesión al evaluar el espesor de la hipodermis, así como los cambios que se presentan en ella durante el tratamiento.

Es un método no invasivo, con alta sensibilidad, confiable, reproducible, accesible, de bajo costo y con buena aceptación por los pacientes

## **ANTECEDENTES**

La palabra esclerodermia deriva del griego skleros (duro) y dermis (piel), lo que significa “endurecimiento de la piel.”

Es una enfermedad crónica, autoinmune, de etiología desconocida que afecta la microcirculación y el tejido conectivo, se caracteriza por la fibrosis y obliteración de vasos sanguíneos de la piel, pulmones, tracto gastrointestinal, riñones y corazón. <sup>1</sup>

### **I . Historia**

Los reportes más antiguos de esclerodermia son de Hipócrates (460-370 a.c.), quien describe pacientes con una enfermedad que se caracterizaba por “endurecimiento de la piel, obstrucción de poros, pigmentación y ausencia de glándulas sudoríparas”. <sup>2</sup>

Continúan reportes aislados como los de Zacutus, Curzio, Watson y Thirial, quizá de estos el más sobresaliente fue el de Carlos Curzio, quien es el primero en proporcionar una descripción detallada de la esclerodermia-like.

En 1847, Gintrac introduce el término de esclerodermia y enfatiza que la piel es el órgano más e afectado. <sup>2,3</sup>

Maurice Raynaud en 1862, postula su teoría sobre la “asfixia local”, fenómeno que presentan en extremidades los pacientes portadores de esclerodermia, puede ser grave, que lleva al enfermo a la gangrena simétrica.

Weber y Swiss en 1878, mencionan los depósitos de calcio y Osler en 1898 describe varios casos de la forma sistémica, puntualizando la gravedad y lo dramática que esta enfermedad puede ser<sup>4</sup>, en este mismo año Steven reporta cambios histopatológicos a nivel vascular, intestinal, renal e incluso en médula espinal. <sup>2</sup>

Brown y O'leary en 1925, mencionan los aspectos fisiopatológicos de las alteraciones vasculares y son los primeros en describir los cambios a nivel de capilaroscopia, "existe una disminución de asas y la presencia de algunas asas gigantes, lo que ocasiona que el flujo capilar se entorpezca", es el mismo Brown quien en 1930 afirma que la disminución de la temperatura es la causante del fenómeno de Raynaud, señalando el factor oclusivo estructural como el desencadenante del vasoespasmo, dato que fue corroborado un año después por Lewis y Landis.

En 1962 Born establece la mayor agregación plaquetaria en los pacientes con fenómeno de Raynaud.<sup>2,5</sup>

Matsui en 1924 describe la histopatología de las lesiones de esclerodermia como zonas con aumento de la colágena y engrosamiento de las paredes de los pequeños vasos, datos que se repetían en todos los sitios afectados.<sup>2</sup>

En 1944 Waisman y O'leary reconocen alteraciones en el tracto gastrointestinal, Kemp Harper y Meszaros en 1959, describen "saculaciones" en el colon transverso y descendente. En 1954, Gotees enfatizaba que pacientes con lesiones cutáneas podían presentar afectación intestinal, y hace notar la importancia de las lesiones viscerales, sugiriendo el nombre de esclerosis sistémica progresiva para este subtipo.<sup>5</sup>

En 1964, Miyushi reconoce que algunos casos de esclerodermia pueden ser ocasionados por la aplicación de sustancias extrañas al cuerpo.<sup>7</sup>

O'leary y Normaland en 1930, establecen la diferencia entre la forma difusa (generalizada) y circunscrita (morfea), concluyendo que la "esclerodermia generalizada es una manifestación cutánea de una enfermedad sistémica, en la cual los cambios vasculares tienen el papel principal".

Silley en 1931, distingue dos tipos de dermatoesclerosis, laacroesclerosis y elverum esclerodermia; término aplicado a varios tipos de esclerodermia, con rasgos puramente cutáneos.

En 1911 Thibierge Weissen Bach hacen notar la presencia de calcinosis en pacientes con esclerodermia sistémica.

En 1964 Winte Bauer describe los primeros casos que, además de calcinosis eran acompañados por fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias, llamando a este conjunto de signos síndrome de CRST; en 1968 Rowel destaca el compromiso orgánico de estos pacientes, del que sobresale, la dismotilidad esofágica, integrándose así el síndrome de CREST que conocemos hoy en día.  
2,8,9

En 1968 el subcomité de la American Rheumatism Association (ARA, actualmente denominado Colegio Americano de Reumatología), describe los criterios diagnósticos y terapéuticos en un intento de organizar los datos ya recopilados hasta el momento, sin lograrse una aceptación completa.<sup>10</sup>

Después de numerosos estudios fue claro que existían dos tipos de la enfermedad; una puramente cutánea y otra asociada con múltiples alteraciones como: daño vascular, articular y visceral.<sup>2</sup>

## **II. Clasificación de la esclerodermia**

Existen dos formas clínicas:

1. Localizada
2. Sistémica o Generalizada

La forma localizada se caracteriza por placas esclerosas que afectan exclusivamente la piel, no se acompaña de afección sistémica.

La forma sistémica se caracteriza por fibrosis tanto en piel como en algunos órganos internos. <sup>11</sup>

Algunos padecimientos denominados síndromes esclerodermiformes presentan alteraciones cutáneas similares a la esclerodermia, pero estos están relacionados con exposición a múltiples sustancias químicas, algunos presentan características específicas.

A continuación se mencionan algunas de las clasificaciones propuestas hasta el momento.

En 1953, DEGOS <sup>12</sup> propone:

1.- Esclerodermia localizada

a. Monomélica

b. Circunscrita

- Placas o morfea
- Pigmentada
- Deprimidas (Atrofodermia de Pasini y Pierini)
- Bulosas hemorrágicas
- Ulcerosas

2.- Esclerodermia generalizada (extensión)

a. En gotas

b. En bandas

- De miembros
- Golpe de sable

c. Anular

- Congénita
- Ainhum

## **PEYRI** <sup>12</sup>

### 1.- Esclerodermias cutáneas localizadas

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

### 2.- Formas especiales

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

### 3.- Esclerodermias sistémicas

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

## **BARNETT** <sup>2</sup>

### 1.- Esclerodermia generalizada (ESP)

- a. Tipo I      Fenómeno de Raynaud y Esclerodactilia
- b. Tipo II     Acroesclerosis
- c. Tipo III    Esclerodermia con cambios difusos en la piel

### 2.- Esclerodermia localizada

- a. Tipo I      En placas
- b. Tipo II     En bandas
- c. Tipo III    Diseminada
- d. Tipo IV    Otras variantes

## **WINKELMANN** <sup>13</sup>

### 1.- Esclerodermia

#### a. Localizada

- Morfea (puede estar distribuída en forma difusa en la piel)
- Esclerodermia lineal (en golpe de sable)
- Morfea en gotas o regional

#### b. Sistémica

- Acroesclerosis
- Esclerodermia difusa
- CREST
- Sx de Thiberge-Weisenbach (CREST)

### 2.- Enfermedades de la niñez con características esclerodermoides

- a. Progeria de la niñez
- b. Fenilcetonuria
- c. Esclerodermia del recién nacido
- d. Poiquilodermia congénita
- e. Sx de Werner
- f. Necrosis subcutánea del recién nacido
- g. Acrogeria
- h. Sx de Hurler
- i. Otras enfermedades de la colágena

### 3.- Trastornos tipo esclerodermia

- a. Escleredema
  - b. Liquen mixedematoso
  - c. Mixedema pretibial
  - d. Amiloidosis primaria
  - e. Estados edematosos
- Enfermedad de Milroy
  - Edema obstructivo

- Insuficiencia venosa crónica
- Anetoderma

#### 4.- Enfermedad del adulto con características esclerodermoides

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

### **FITZPATRICK**<sup>1</sup>

#### 1.- Esclerodermia Sistémica

#### 2.- Esclerodermia localizada

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

### **RODNAN**<sup>14</sup>

#### 1.- Esclerosis sistémica progresiva (ESP) o esclerodermia generalizada

- a. Con esclerodermia difusa
- b. Síndrome de CREST
- c. Síndromes de sobreposición, entre los que se incluyen:  
esclerodermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conjuntivo

#### 2.- Formas localizadas (focales) de esclerodermia

- a. Morfea en placas, gutata, generalizada, formas atípicas
- b. Esclerodermia lineal con o sin meloreosis
- c. Esclerodermia en golpe de sable con o sin hemiatrofia facial

### 3.- Afecciones tipo esclerodermia inducidas por productos químicos

- a. Enfermedad por cloruro de polivinilo
- b. Fibrosis inducida por pentazocina
- c. Fibrosis inducida por bleomicina
- d. Fibrosis inducida por tricloroetileno

### 4.- Fascitis eosinofílica

### 5.- Pseudoesclerodermia

- a. Edematosa
  - Escleredema
  - Escleromixedema
- b. Indurativa
  - Síndrome carcinoide
  - Fenilcetonuria
  - Porfiria congénita
  - Amiloidosis primaria y asociada con mieloma
  - Acromegalia
- c. Atrófica
  - Síndrome de Werner
  - Progeria
  - Síndrome de Rothmund
  - Acrodermatitis crónica atrófica
  - Liquen escleroso y atrófico
  - Lipoatrofia

Como se puede observar existen diversas clasificaciones, dentro de las cuales clasifican enfermedades como esclerodermia sin serlo, por lo que a continuación se describe una clasificación más sencilla y a la vez práctica: <sup>15</sup>

### **1.- Esclerodermia localizada (Morfea)**

- a. Placas
- b. Gotas
- c. Lineal
  - Banda "Golpe de Sable" (coup de sabre)
  - Monomérica
- d. Subcutánea (nodular o profunda)
- e. Panesclerótica
- f. Ampollosa
- g. Macular
- h. Generalizada

### **2.- Esclerosis sistémica progresiva**

- a. Con esclerodermia localizada
  - Acroesclerosis
  - CREST
- b. Con esclerodermia difusa
- c. Sine scleroderma

### **3.- Síndromes esclerodermiformes**

- a. Genéticos
- b. Inducidos por tóxicos
- c. Metabólicos
- d. Inmunológicos
- e. Neoplásicos
- f. Post-infecciosos
- g. Neurológicos

## **ESCLERODERMIA LOCALIZADA**

También es conocida como morfea

### **I. Definición**

Es una enfermedad autolimitada, que no afecta órganos internos y que se caracteriza por la presencia de una o más placas escleróticas, circunscritas. En algunos pacientes puede llegar a causar deformidad funcional y cosmética.

### **II. Epidemiología**

Afecta ambos sexos, con una predilección por las mujeres <sup>1, 2,4</sup>

Se presenta en todas las edades, con mayor frecuencia entre los 20 a 40 años de edad.

Aunque la esclerodermia localizada es relativamente rara, es mucho más común que la esclerosis sistémica en la niñez, en una proporción de al menos 1,10.

La esclerodermia lineal es la forma más común en niños y adolescentes

La incidencia mundial es de 1 por 100, 000 habitantes. <sup>16,17</sup>

En el Centro Dermatológico Pascua existe una prevalencia de 8 casos por cada 10,000 pacientes de primera vez.

La mayor incidencia de esclerodermia localizada se presentó en el año 2004 con 54 pacientes.

### **III. Etiología**

La etiología es desconocida.

Existen factores que se han relacionado con la presencia de la enfermedad como son: traumatismos, e infección previa por *Borrelia burgdorferi*. Ambos son aún tema de debate. Se han encontrado títulos altos de anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* en pacientes con esclerodermia en placas y lineal, sin embargo no existe suficiente evidencia para probar una asociación entre ambos.

Otros factores referidos son:

Inmovilización, la inyección de vitamina K, el bacilo Calmette-Guerin (BCG), penicilamina, terapia con bromocriptina.

Un número significativo de casos se han comunicado, como secundarios a radiación en cáncer de mama, siendo 1 en 500. La Insuficiencia venosa crónica puede ser también un detonante por la hipoxia local. <sup>16, 17,18</sup>

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

Los pacientes con esclerodermia localizada presentan mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, Esto sugiere una base inmunológica de la enfermedad e indica que los pacientes deberían ser estudiados para detectar otros padecimientos autoinmunes. <sup>19</sup>

#### **IV. Fisiopatología**

Se han identificado tres procesos patogénicos:

- 1.- Endotelio vascular
- 2.- Sistema inmune
- 3.- Fibroblasto-matriz extracelular

##### **Endotelio vascular**

Antes de las manifestaciones clínicas, histopatológicamente puede observarse el infiltrado celular mononuclear perivascular y la apoptosis de células del endotelio, lo que da como consecuencia el proceso de fibrosis perivascular. En

la fase crónica de esclerosis no se observa el infiltrado inflamatorio ni la fibrosis, sin embargo en modelos animales con esclerodermia, el estudio histológico muestra la apoptosis de células endoteliales seguida de una expresión temporal del Factor de Von Willebran (vWF), que constituye un marcador de daño tisular. Este factor está aumentado en el suero de pacientes con esclerodermia y se correlaciona con la extensión de la enfermedad.

La apoptosis de células endoteliales puede estar mediada por anticuerpos anti células endoteliales, la citotoxicidad celular es mediada por la vía de las Fas (CD95) que requiere IL2, la cual estimula a las células natural killer.

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

La hipoxia afecta directamente a los fibroblastos locales a través del TFG- $\beta$ .  
24,25

### **Sistema inmune**

Svegliati, Baroni y cols, detectaron anticuerpos en pacientes con esclerodermia que estimulan al PDGFR.<sup>26</sup>

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

La esclerodermia se caracteriza por una respuesta predominante tipo Th2. Existe elevación de citocinas como IL-4 e IL-13, comparada con interferón gamma e IL-2.

La IL-4 e IL-13 tienen actividad profibróticas. El aumento en la producción de IL-13 estimula la síntesis de MCP-1 la cual regula la formación de TFG- $\beta$ .

Los altos niveles de IL-17 es otra anomalía en la esclerodermia. Esta citocina estimula la proliferación de fibroblastos y la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales ICAM-1 y moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1), no estimula directamente la producción de colágeno pero hace sinergia con el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) para estimular la expresión de IL-6 la cual se correlaciona con el grosor de la piel.

La IL-1 $\beta$  juega un papel importante en la inhibición del TFG- $\beta$  en la mediación de fibrosis.<sup>24,25</sup>

### **Fibroblasto Matriz extracelular**

Una gran variedad de citocinas regulan el metabolismo del fibroblasto, el balance de las actividades de estas citocinas determinan la extensión de la fibrosis. La mayor activación de linfocitos Th2 a Th1 predispone la elevación de IL-4 e IL-3 (profibróticas) sobre interferón gamma (antifibrótico).

De las citocinas que regulan la actividad del fibroblasto, el TFG- $\beta$  tiene un papel importante en promover las reacciones fibróticas.

El TFG- $\beta$  se encuentra sobre expresado en la esclerodermia. Los macrófagos que liberan TFG- $\beta$  se encuentran localizados alrededor de vasos sanguíneos, los fibroblastos son más sensibles a las acciones del TFG- $\beta$ ; la inducción de receptores del Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y PDGF llevan a una respuesta hiper proliferativa al TFG- $\beta$  en fibroblastos de esclerodermia, la cual se encuentra ausente en fibroblastos normales. Los niveles de CTGF también se encuentran elevados en los fibroblastos con esclerodermia; el nivel de expresión de CTGF se correlaciona con el grado de fibrosis en la piel.

Los miofibroblastos tienen un papel clave en las reacciones fibróticas, TFG- $\beta$  es un potente inductor de miofibroblastos, estos se encuentran en mayor número en la piel de pacientes con esclerodermia. El TFG- $\beta$  además de estimular la producción de miofibroblastos aumenta la resistencia de los fibroblastos a la apoptosis, este mecanismo de muerte para los miofibroblastos, tiene un papel fundamental en la resolución de procesos fibróticos que intervienen en la curación normal de heridas.<sup>24,25</sup>

## **V. Cuadro clínico**

La esclerodermia pasa por tres fases:

### **1. Fase Edematosa o Infiltrativa:**

Consiste en un área eritemato-violácea, infiltrada que puede estar asociada con un cierto grado de edema sin fóvea.

### **2. Fase de Esclerosis:**

Es la etapa clínica más evidente, se caracteriza por la esclerosis de la piel, la placa esta indurada, puede observarse disminución de la sudoración y ausencia de vello. Cuando presenta un borde eritemato-violáceo, se considera que se encuentra activa y con posibilidad de extenderse en forma centrífuga.

### **3. Fase Atrófica:**

Constituye la etapa residual, en la cual la piel se adelgaza y través de ella pueden observarse los vasos y lechos vasculares. Hay cambios pigmentarios en la periferia de la placa.

Las placas pueden medir desde 1 cm hasta 30cm de diámetro.<sup>1,20</sup>

## **VI. Variedades clínicas**

Existen varias formas clínicas de esclerodermia localizada: Morfea, morfea generalizada, morfea guttata, morfea macular, morfea nodular (queloide), morfea subcutánea, esclerodermia lineal.

1.- Morfea: Se caracteriza por la presencia de una o más placas escleróticas, circunscritas con un centro color marfil, circulares, el tamaño es variable, miden de 1 a 30cms. Están induradas pero no se fijan a estructuras

subyacentes. El borde se observa eritemato-violáceo cuando la lesión está activa.

Es la variedad más frecuente en adultos.<sup>1</sup>

2.- Morfea generalizada: Se caracteriza por numerosas placas de morfea confluentes. Representa una forma severa de la enfermedad, con un compromiso cutáneo diseminado. Las lesiones afectan la parte superior del tronco, abdomen, glúteos y piernas. No se asocia con la enfermedad sistémica.

3.- Morfea guttata: Se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones pequeñas de color blanco "tiza" que no muestran la consistencia firme de la morfea. Puede confundirse con liquen escleroso y atrófico. Afecta principalmente el cuello y parte superior del tronco.

4.- Morfea macular: Es una variedad que aún se encuentra en discusión, clínicamente se presenta una mancha hiperpigmentada sin evidencia clínica de esclerosis con imagen histológica de esclerodermia.

5.- Morfea nodular: Es una variedad rara y se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares parecidas a queloides. La coexistencia de lesiones típicas de la morfea localizada puede contribuir al diagnóstico.<sup>25</sup>

6.- Morfea subcutánea: Se caracteriza por la presencia de placas escleróticas fijadas a tejidos profundos. Dado que la inflamación afecta el tejido subcutáneo y la fascia no se observan las alteraciones típicas del color de la piel asociadas con la morfea localizada.

7.- Esclerodermia lineal: Es la variedad más frecuente en niños y adolescentes. Se caracteriza por lesiones lineales en banda, por lo general solitarias y unilaterales.

Afecta con mayor frecuencia las extremidades inferiores, le siguen en frecuencia las extremidades superiores, frente, parte anterior de tórax.

Las placas pueden extenderse y afectar estructuras articulares, con la consecuente alteración funcional.

La esclerodermia en región frontal o frontoparietal, es conocida como golpe de sable (*coup de sabre*), se caracteriza por la formación de un surco deprimido y atrófico, en ocasiones se acompaña de atrofia de la hemicara afectada.

Puede estar asociada con alteraciones de la columna vertebral, sobre todo con espina bífida oculta.

## **VII. Diagnóstico**

El diagnóstico es clínico y se confirma con histopatología, los estudios de laboratorio se consideran complementarios.

## **VIII. Histopatología**

Los cambios histológicos dependen del estadio en el que se encuentra la enfermedad y del sitio en el que se realice la biopsia.

### **Fase Inicial:**

En los pacientes con morfea, la biopsia tomada del borde violáceo de la lesión revela numerosas células inflamatorias entremezcladas con fascículos de colágena localizados en los dos tercios inferiores de la dermis reticular y en las trabéculas fibrosas del tejido subcutáneo. Generalmente predominan linfocitos e histiocitos. Los cambios en la colágena inician en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo, para finalmente afectar toda la dermis. En esta fase hay predominio del edema.<sup>1</sup>

### **Fase Tardía:**

A medida que la enfermedad progresa, el infiltrado inflamatorio del tejido subcutáneo es reemplazado por tejido conectivo hialinizado.

Hay homogeneización de la colágena, las glándulas sudoríparas ecrinas se encuentran atróficas, mientras que las glándulas sebáceas y el folículo piloso están ausentes.

En la morfea profunda hay un infiltrado mononuclear subcutáneo denso que contiene numerosas células plasmáticas, esclerosis y una hialinización del tejido conectivo que puede llegar hasta la fascia.<sup>1</sup>

El estudio histopatológico es la única manera de establecer adecuadamente la fase en la que se encuentra la enfermedad.

## **IX. Exámenes de laboratorio**

### **ANTICUERPOS**

#### **a. Anticuerpos Antinucleares (ANA)**

Se presentan en el 46-80% de los casos. Por inmunofluorescencia indirecta se encuentra más frecuentemente el patrón homogéneo y moteado.<sup>26</sup>

#### **b. Anticuerpos antifosfolípidos**

Sato y col investigaron en 48 pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). En este estudio el 46% de los pacientes con esclerodermia localizada presentaron anticuerpos anticardiolipina (aCL), el 24% presentó anticoagulante lúpico (LAC) mientras que no se detectaron anticuerpos B2GPI. El 70% de los pacientes con morfea generalizada presentaron aCL y LAC, lo cual sugiere que son anticuerpos mayores en pacientes con esclerodermia localizada.<sup>27</sup>

#### **c. Anti-Th/To**

La prevalencia es rara. Son proteínas de 40kDa que forma un complejo con RNA 7-2 y 8-2. Están dirigidos contra los componentes de las ribonucleasa y los complejos P-ribonucleasa más frecuentemente Rp25 y hPop1.<sup>28</sup>

#### **d. Anti-U3-RNP**

Estos anticuerpos han sido descritos en esclerosis sistémica desde 1988. Actualmente se han encontrado en el suero de pacientes con esclerodermia localizada, sin embargo no se ha demostrado correlación clínica.<sup>29</sup>

e. Cu/Zn superóxido dismutasa

Nagai y col realizaron un estudio en donde detectaron la presencia de este anticuerpo en el 89% de pacientes con esclerodermia localizada y en el 100% de pacientes con esclerodermia generalizada.<sup>30</sup>

f. Ac Anti-MMP-1 Anticuerpos contra matriz metaloproteinasa 1

Los pacientes con esclerodermia localizada presentan una elevación significativa de los niveles de IgG anti- MMP-1 Ab.

IgG o IgM anti-MMP-1 fue encontrado en el 46 % de pacientes con esclerodermia localizada, y en el 49 % de pacientes con esclerosis sistémica. Anti-MMP-1 Ab fue detectado con más frecuencia en pacientes morfea (60%), seguido por pacientes con esclerodermia lineal (47%) y por último en pacientes con morfea generalizada (25%).<sup>31,32</sup>

## **X. Exámenes de gabinete**

### 1.- Resonancia magnética:

Es un estudio de gabinete que es de gran utilidad para demostrar el grado de afección cuando existen manifestaciones a nivel del Sistema nervioso central u ocular.

### 2.- Ultrasonido (US)

El ultrasonido ha sido empleado durante más de 40 años en la medicina. Este tiene las ventajas de ser un método no invasivo y no generar efectos secundarios. Se le había dado poca atención a su uso en la dermatología hasta hace algunos años.<sup>32,33,34</sup>

Los primeros estudios utilizaron transductores de 10-15 Megahertz (MHz) y determinaron una diferencia en el espesor de la piel afectada en comparación con la piel normal, estableciendo la reproducibilidad de esta medición. Estudios más recientes han utilizado US con transductor de 20-25MHz, estos tienen

mayor resolución, pero menor penetración comparado con US con transductor de 10-15MHz. Lamentablemente no están disponibles en México.<sup>35,36,37</sup>

El pionero en estos estudios fue Alexander, et al. En 1979; utilizando transductor de 15MHz en 10 pacientes normales, demostrando una buena correlación con una técnica de imagen de tejidos blandos en la medición del espesor de la piel.

Tan, et al. En 1982 utiliza US con transductor de 15MHz en 261 pacientes normales, demostrando una buena reproducibilidad intra e inter observador.

Serup, en 1984 utilizó US con transductor de 15MHz en 23 pacientes con morfea y demostró que las placas son más gruesas en comparación en la región contralateral en los sitios de control.

Akesso, et al. En 1986 utiliza US con transductor de 10MHz, demostró el engrosamiento de la piel de los pacientes afectados en comparación con los no afectados.<sup>38,39</sup>

Cosnes, et al. En 2003, utilizó US con transductor de 13 MHz para demostrar los cambios en pacientes con morfea en comparación con sujetos normales y en pacientes con otras enfermedades de la piel.

El objetivo del estudio fue analizar la dermis e hipodermis por medio de un ultrasonido de 13 MHz y evaluar la sensibilidad y especificidad de criterios morfológicos diagnósticos en morfea.

Se incluyeron a todos los pacientes subsecuentes con diagnóstico de esclerodermia localizada en los que se podía realizar el ultrasonido durante el mismo día o en la semana siguiente. El diagnóstico de Morfea se hizo clínicamente y se confirmó por histopatología. Se evaluó el tiempo de evolución de la placa examinada, la presencia o la ausencia de signos inflamatorios, atrofia, esclerosis y pigmentación.

Se tomaron en cuenta dos grupos:

- Un grupo de 13 controles normales, compatibles para edad y género con pacientes con morfea, sin enfermedad sistémica u otra dermatosis
- Pacientes con placas en las que la morfea era un diagnóstico diferencial. El ultrasonido fue realizado en 16 pacientes del grupo control: cinco con parapsoriasis de grandes placas, cuatro con lipodermatoesclerosis, uno con linfoma de Células B que presentaba una placa violácea en la

cabeza, uno con liquen escleroso y atrófico, uno con paniculitis, uno con radiodermatitis crónica, uno con amiloidosis cutánea macular, uno con atrofia cutánea inducida por inyección de esteroides, y un niño con un hamartoma de músculo liso. En todos los controles el diagnóstico clínico se confirmó histológicamente.

El ultrasonido fue realizado por el mismo médico. Sin el conocimiento del diagnóstico clínico. Se utilizó una sonda lineal de 50 mm, que fue aplicada directamente sobre la piel. Se realizaron cortes transversales y sagitales.

Todas las placas fueron examinadas y las medidas se tomaron en el área donde las lesiones parecían más severas, por lo general en el centro de la lesión.

El grosor de la dermis e hipodermis fue medido y comparado con la piel adyacente normal.

Los criterios morfológicos fueron determinados como presente o ausente:

- 1.- En dermis: homogeneización y ondulaciones
- 2.- En hipodermis: reducción del grosor, desorganización y engrosamiento hiperecoico de las bandas
- 3.- En ambos: Imagen de yoyo con un límite lateral que se parece a una "V" sobre su lado y la presencia o ausencia de lesiones vasculares.

Cuarenta placas fueron evaluadas en 26 pacientes con morfea (edad media de 40 años, entre 6-67 años). La duración de la enfermedad varió de 3 meses a 30 años (en promedio 63 meses).

El análisis ecográfico no se pudo hacer en cuatro placas de dos pacientes. Ambos eran obesos con panículo adiposo muy grueso.

La imagen no pudo ser analizada debido a una sombra heterogénea gris sobre toda la hipodermis sin límites netos. Por lo que estos pacientes fueron excluidos del estudio.

La imagen de ultrasonido en la unión dermo-hipodérmica de la morfea fue típicamente una imagen densa cuya forma se pareció a un “yoyo” aplanado. Los límites laterales fueron bien demarcados con un ángulo agudo que se parece a una “V”.

En el grupo de control normal, ningún signo morfológico para morfea fue encontrado en la dermis o hipodermis, dando una especificidad del 100 % cuando los pacientes con morfea fueron comparados con controles normales.

El número medio de signos por placa de morfea era cinco (media 4.35). Treinta y tres placas de morfea tenían al menos cuatro signos, y 23 tuvieron cinco.

Un paciente con morfea tenía sólo tres signos sobre una placa muy vieja, pigmentada y superficial, un paciente obeso tenía sólo dos signos sobre una placa muy profunda del muslo, pero tenía otra placa al brazo con cuatro signos; una placa de morfea tenía sólo un signo pero un segundo examen 4 meses más tarde era típico de morfea, con cuatro signos. El número medio de signos observados por paciente del grupo control fue 1 (media 0.7).

Sólo dos pacientes del grupo control (uno con liquen escleroso y atrófico y uno con radiodermatitis) tuvieron tres signos.

Ninguno del grupo control tuvo cuatro signos.

La pérdida de grosor de la hipodermis fue observada en 35 de 36 placas de morfea, y en 21 de 36 la pérdida de grosor era del 50 % o más. Por otra parte, 14 de 17 pacientes del grupo control tenían un grosor aumentado de la hipodermis ( la media es un aumento de 54 %, rango de 0-200 %). Tres pacientes del grupo control tenían sólo una pérdida del 50 % de grosor: uno con parapsoriasis de grandes placas, uno con liquen escleroso y atrófico y uno con radiodermatitis. Las ondulaciones de la capa profunda de la dermis fueron observadas en 32 de 36 placas de morfea contra dos de 17 pacientes del grupo control. Ambos tenían parapsoriasis de grandes placas. La homogeneización

de la dermis fue encontrada en 26 de 36 placas de morfea, pero la especificidad era baja porque la homogeneización también fue observada en 11 de 17 controles

Concluyendo que el USG de 13 Mhz es un instrumento valioso para el diagnóstico de morfea excepto en pacientes obesos. <sup>40</sup>

Se ha demostrado que el Ultrasonido es útil para el diagnóstico de esclerodermia sistémica y localizada. Es un método no invasivo de gran utilidad para monitorizar el curso y tratamiento de pacientes con esclerodermia localizada.

Los estudios de gabinete son de apoyo diagnóstico.

### **XI. Diagnóstico diferencial**

Existen diversas entidades que presentan esclerosis como son:

- Escleredema
- Enfermedad injerto contra huésped
- Liquen escleroso y atrófico
- Fascitis eosinofílica
- Síndromes esclerodermiformes por sustancias químicas: Aceite de colza adulterado, bleomicina, benceno, cloruro de vinilo, L-triptófano contaminado, metafenilendiamina, percloroetileno, pentazocina, polvo de sílice, silicona, tricloroetileno, tricloroetano, tolueno.
- Pseudoesclerodermia: Síndrome de envejecimiento prematuro, fenilcetonuria, escleromixedema

### **XII. Tratamiento**

No existe un tratamiento específico, debido a que la etiología se desconoce.

Existen alternativas terapéuticas de acuerdo a la variedad clínica. El tratamiento inicial se modifica si no hay respuesta adecuada. Hasta el momento la elección y modificación de estos tratamientos se hace de manera subjetiva. <sup>42,43,44</sup>

Los tratamientos habituales para algunas variedades de morfea son:

Morfea en placas

- Corticoesteroides tópicos o intralesionales
- Calcipotrieno tópico

#### Esclerodermia lineal

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

#### Morfea generalizada

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

La terapia física tiene una función importante en el manejo de la esclerodermia localizada cuando las articulaciones están afectadas.<sup>19</sup>

El tratamiento va encaminado a prevenir la síntesis y liberación de citocinas dañinas, con drogas inmunosupresoras y reducir o inhibir la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o aumentan la producción de colagenasa.<sup>45,46</sup>

### **Agentes inmunosupresores**

Esteroides:

Tópicos, se consideran de primera elección en esclerodermia localizada. En formas generalizadas se emplean citotóxicos como el metotrexato, sólo o en combinación con esteroides sistémicos.

Los esteroides sistémicos actúan como “agentes inductores” al reducir el componente inflamatorio inicial de la enfermedad y el metotrexato en la fase inflamatoria crónica y fibrótica.<sup>47</sup>

## **Agentes antifibróticos**

El objetivo es: reducir la síntesis, excreción o polimerización de las fibras colágena; aumentar la actividad de la colagenasa y neutralizar las citocinas capaces de estimular la síntesis de colágeno como el TGF $\beta$ , IL-4, IL-6.<sup>48,49</sup>

### 1.- D- penicilamina

Bloquea los grupos aldehídos en los enlaces intra e intermoleculares de la colágena.

Dosis: 250mg tres veces al día

Se considera que disminuye la esclerosis y mejora la supervivencia a 5 años si se empieza en etapas iniciales.<sup>29</sup>

### 2.- Colchicina

Tiene propiedades anti-inflamatorias

Despolimeriza los microtúbulos, reduce la proliferación de fibroblastos, aumenta la actividad de la colagenasa.

Dosis: 0.6 mg dos veces al día

### 3.- Imiquimod 5%

Es un inductor de interferón gamma, el cual inhibe la síntesis del TGF $\beta$ , disminuyendo la fibrosis.

### 4.- Interferón gamma

Disminuye la producción de colágeno e interfiere con la proliferación de fibroblastos

### 5.- Diamino-difenil-sulfona

No se conoce el mecanismo exacto por el que actúa, pero se obtienen buenos resultados.

### 6.- Fotoféresis

Aumenta el número de células T supresoras circulantes, sugiriendo que esta terapia puede suprimir la actividad de células T específicas.<sup>18</sup>

## 7.- Fotoquimioterapia

La fotoquimioterapia extracorpórea ha sido empleada en esclerodermia localizada pero la evidencia aún es débil.<sup>19</sup> No se han realizado ensayos clínicos controlados

## 8.- Terapia fotodinámica

El objetivo es la destrucción selectiva de células blanco anormales con la preservación de estructuras normales. El paso inicial es la fotosensibilización de las células anormales. Esta fotosensibilización puede realizarse con la aplicación exógena de moléculas fotosensibilizantes o tomando ventaja de las vías endógenas a través de la aplicación de precursores como el 5-aminolevulínico (5-ALA).

La mayoría de los reportes indican que la esclerodermia localizada es una enfermedad que en los primeros dos años puede tener una evolución progresiva y autolimitarse en 5 a 6 años.<sup>50,51</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La esclerodermia localizada es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de una o más placas esclerosas, circunscritas.

No se conoce su etiología, lo cual explica los múltiples tratamientos que se han propuesto y otros que se encuentran en investigación.

Para integrar el diagnóstico, en el momento actual el estándar de oro es la biopsia de piel, corresponde a un método invasivo que nos muestra los cambios estructurales en las capas de la piel.

El ultrasonido de piel es un método de ayuda diagnóstica en diferentes patologías dermatológicas, y en los pacientes con esclerodermia localizada es una alternativa que podemos utilizar, ya que nos proporciona mediante una imagen de la hipodermis y la dermis los cambios morfológicos que se presentan en relación a la piel sana, y permiten medir las diferencias entre el grosor, organización, presencia de engrosamiento de bandas hiperecoicas y su forma que toman.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la sensibilidad y criterios morfológicos del ultrasonido de 10 Mhz para el diagnóstico de esclerodermia localizada?

## **JUSTIFICACIÓN**

La esclerodermia es una enfermedad crónica, autoinmune, de etiología desconocida para la cual no existe un tratamiento específico. Afecta ambos sexos, con predilección por las mujeres (2.4:1), se presenta en todas las edades, con mayor frecuencia entre los 20 a 40 años de edad.

Aunque la esclerodermia localizada es relativamente rara en la infancia, es mucho más común que la esclerodermia sistémica, en una proporción de al menos 10: 1.

La incidencia anual mundial es de 1 por 100, 000 habitantes.<sup>16,17</sup>

En el Centro Dermatológico Pascua de 2000 a 2008 la mayor frecuencia observada fue 54 casos en 2004, que corresponde a una incidencia de 12.8\* y su prevalencia es de 7 casos por cada 10,000 pacientes de primera vez.<sup>15</sup>

Los reportes del uso del US a nivel mundial han sido para medir el grosor de tumores, identificar metástasis de cáncer cutáneo en ganglios linfáticos y supervisar la actividad de algunas enfermedades como la morfea. Se reportan frecuencias utilizadas que van de 1 a 20 MHz, siendo lo más común el empleo de frecuencias que van de 2 a 15 MHz.

Frecuencias mayores a 10MHz tienen una resolución buena, pero la penetración es pobre; mientras que frecuencias inferiores tienen mejor penetración, pero la resolución pobre.

En nuestro medio no se han encontrado reportes del ultrasonido en dermatología, sobre todo en enfermedades donde se ve involucrado el engrosamiento de la piel.

Sin embargo puede ser un estudio de gabinete que nos ayuda en el diagnóstico de enfermedades como la esclerodermia. Tiene la ventaja de no ser invasivo, accesible, económico, con alta sensibilidad y especificidad.

En nuestro país no existen publicaciones sobre su empleo en esclerodermia localizada, por lo que consideramos de interés comunicar nuestra experiencia utilizando el US con un transductor lineal de 10MHz, ya que en México no están disponibles transductores que van de 20-25MHz, sabiendo que con el de 10MHz no se pueden evaluar los cambios que se presentan a nivel de la dermis.

Los resultados podrán ser útiles para realizar diagnóstico y seguimiento terapéutico de los pacientes.

## **HIPÓTESIS**

El ultrasonido con transductor lineal de 10 MHz tendrá al menos una sensibilidad de 80% para identificar la esclerodermia localizada

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar la sensibilidad del ultrasonido de 10Mhz en pacientes con esclerodermia localizada.

### **ESPECÍFICOS.**

1. Describir la Topografía más frecuente de la esclerodermia localizada.
2. Determinar las Características Epidemiológicas.
3. Definir los criterios morfológicos determinados por medio del ultrasonido.
4. Determinar el número de pacientes que se hayan diagnosticado clínicamente y que fueron corroborados mediante el estudio histopatológico y por medio del ultrasonido
5. Determinar el número de pacientes que se hayan identificado clínicamente con esclerodermia localizada y que mediante ultrasonido no se haya corroborado

## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.**

Lugar: Consulta de dermatología general y Clínica de enfermedades colágeno-vasculares del Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua “

Tiempo: El trabajo de campo se llevará a cabo de Septiembre del 2008 a Febrero del 2009.

Población en estudio: Pacientes de primera vez y subsecuentes que acudan al Centro Dermatológico Pascua y que se les realice el diagnóstico clínico de esclerodermia localizada

Diseño de estudio: Pruebas Diagnósticas

El estándar de oro para el diagnóstico de esclerodermia localizada es la biopsia de piel.

La biopsia se realizará en los pacientes con un punch desechable de 6mm

Se utilizará un ultrasonido con transductor lineal de 10 megahertz

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico clínico de esclerodermia localizada, valorados por el médico de base de la consulta de dermatología general del Centro Dermatológico Pascua.
- Pacientes que mediante la firma de consentimiento informado acepten participar en el estudio.
- Pacientes mayores de 15 años de edad

Criterios de no inclusión

- Pacientes que tengan esclerodermia y afección sistémica

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten algún grado de obesidad
- Pacientes en los que haya duda en el diagnóstico histopatológico

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

$$N = (3.8416)(0.90)(0.10)$$

---

$$0.01$$

$$N = 35$$

$$\text{Precisión } 12\% = (0.10)^2 = 0.01$$

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características de los pacientes participantes se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión. Para la sensibilidad y valores predictivos se utilizarán porcentajes e intervalos de confianza.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Evolución	Tiempo desde el momento de aparición de la dermatosis	Días o meses transcurridos desde el inicio del padecimiento al momento del estudio	Razón	Días o Meses
Topografía	Área de piel afectada.	Localizada: cuando afecta un solo segmento corporal Diseminada: Cuando afecta 2 o más segmentos corporales Generalizada: cuando afecta más del 80% de superficie corporal.	Nominal/ Politómico	1. Cabeza 2. Cuello 3. Tronco 4. Extremidad superior 5. Extremidad inferior
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Razón	Años

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal/ dicotómico	Masculino Femenino
Sensibilidad	Capacidad del test para detectar la enfermedad	Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo	Ordinal	Porcentaje
PGH	Imagen de ultrasonido	Pérdida del grosor de la hipodermis	Nominal	Presencia / Ausencia
DH	Imagen de ultrasonido	Desorganización de la hipodermis	Nominal	Presencia / Ausencia
YO-YO	Imagen de ultrasonido	Imagen en yo-yo con morfología en V	Nominal	Presencia / Ausencia
EBH	Imagen de ultrasonido	Engrosamiento de las bandas de la hipodermis	Nominal	Presencia / Ausencia

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En la realización del presente estudio se respetará íntegramente la libertad de elección de los pacientes, no se tomará ninguna medida coercitiva para la aceptación de los mismos.

El estudio se realizará a los pacientes de acuerdo a la Ley General de Salud. Se garantizará la confidencialidad de la información aportada por los pacientes.

Los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen a ningún paciente

El protocolo de investigación será revisado y aprobado por el Comité de Ética Local

### **Descripción General del Estudio.**

1. Se identificarán pacientes con diagnóstico clínico de esclerodermia localizada, que hayan sido valorados por médicos de base de la consulta de dermatología general
2. Lectura y firma de la carta de consentimiento informado.
3. Fotografía clínica de las lesiones.
4. Registro de las características epidemiológicas.
5. Se realizará Ultrasonido con transductor lineal de 10 MHz de una de las lesiones, así como de la piel sana del lado contralateral.
6. Biopsia incisional a la lesión que se le haya realizado el ultrasonido de piel.
7. Se enviará la pieza al servicio de Histopatología para su estudio microscópico y confirmar el diagnóstico de esclerodermia localizada. Se teñirán las laminillas con tinción de rutina (hematoxilina y eosina).
8. Se obtendrán resultados por escrito para la realización del análisis estadístico

## **FINANCIAMIENTO**

Se solicitó apoyo para financiamiento a la Asociación Mexicana de Acción Contra La Lepra. A.C.

## **RECURSOS HUMANOS**

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Director del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Dr. Arturo Albrandt Salmerón

Jefe del servicio de Radiología e Imagen del gabinete Estudios Clínicos Dr. T J Oriard

Dra. Virginia Martínez Estrada

Médico Adscrito de la clínica de colágeno-vasculares del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Dra. Gisela Navarrete Franco

Jefe del servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

- M. en C. Dra. María Luisa Peralta

Asesor metodológico

- Dra. Cora María Siu Moguel

Residente de 4º año de Dermatología

## **RECURSOS MATERIALES**

- Pacientes del Centro Dermatológico Pascua.
- Consultorio Médico del Centro Dermatológico Pascua.
- Laboratorio de Histopatología con microscopio.
- Cámara digital Sony de 8.1 megapíxeles.
- Hojas tamaño carta para la recolección de datos
- Computadora con programa Excel, Windows, SPSS
- Frascos de Cristal con Formol al 10 %
- Computadora personal
- Ultrasonido con transductor lineal de 10 MHz
- CD's
- Sacabocados desechables de 6mm

- Sutura Nylon 4-0
- Xylocaína con epinefrina
- Jeringas de insulina desechables
- Plumas

### **DIFUSIÓN DE RESULTADOS.**

El trabajo se anexará a la Biblioteca del Centro Dermatológico Pascua.

Publicación del estudio en una Revista Dermatológica, la cual estará indexada

## RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes con diagnóstico clínico de esclerodermia localizada, los cuales fueron confirmados por estudio histopatológico, para comparar la certeza diagnóstica que se obtiene al realizar estudios de piel mediante ultrasonido de 10Mhz, así como sus criterios morfológicos que definen las lesiones y las diferencian de la piel sana, en pacientes de primera vez o subsecuentes que acudieron al Centro Dermatológico Pascua, en el periodo comprendido de Septiembre del 2008 a Febrero del 2009.

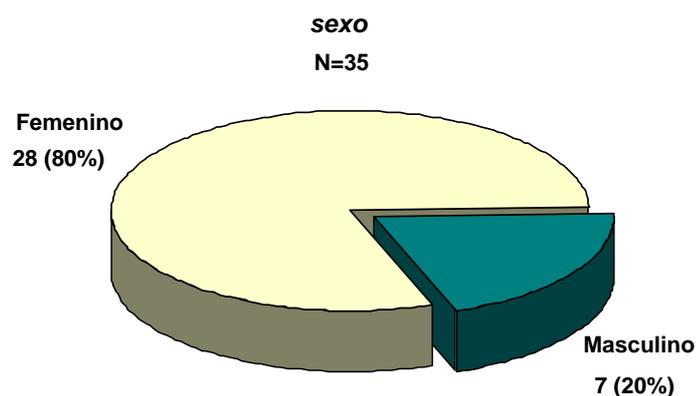
### Características clínicas epidemiológicas

#### Sexo

Del total de pacientes en estudio, 28 (80%) fueron del sexo femenino y 7(20%) del sexo masculino con una relación 4:1 (Tabla 1)

Tabla 1

Genero	casos	%
Femenino	28	80%
Masculino	7	20%
Total	35	100



Fuente: Consulta externa del CDP

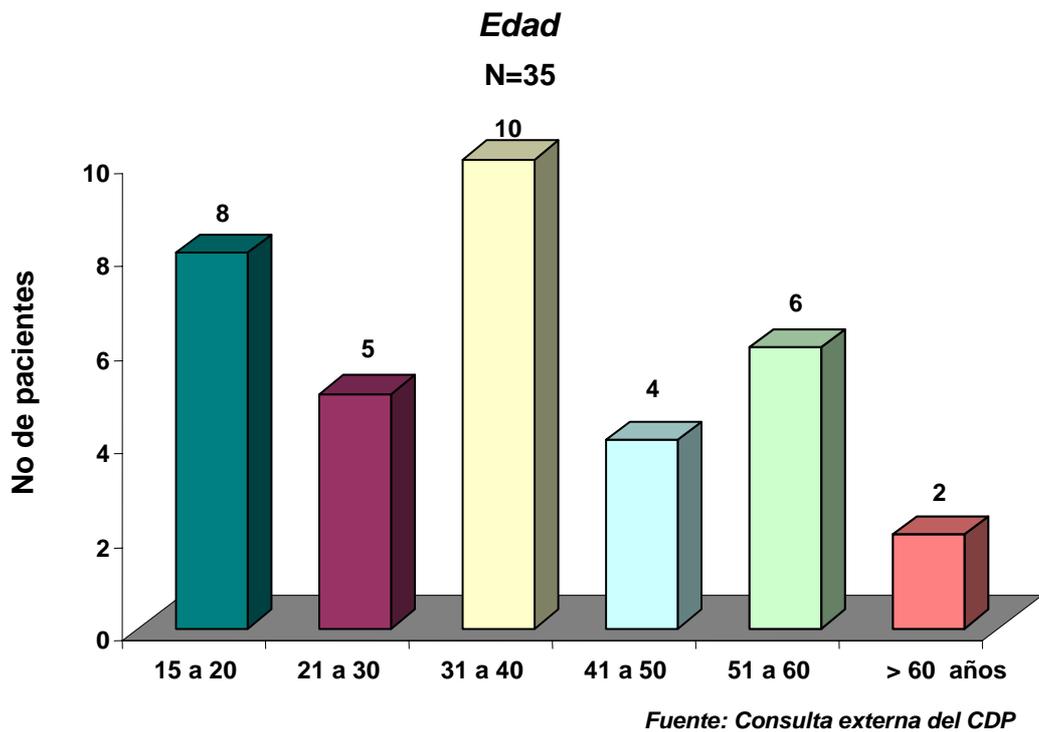
Gráfica 1

## Edad

El rango de edad observado fue de 15 a 65 años, con un promedio de 36 años y una dispersión de  $\pm 16$  años (Tabla 2)

Tabla 2.

Edad	Casos	%
15 a 20	8	22.9%
21 a 30	5	14.3%
31 a 40	10	28.6%
41 a 50	4	11.4%
51 a 60	6	17.1%
> 60	2	5.7%
Total	35	100.0%



Gráfica 2

## ***Evolución***

De los pacientes que fueron estudiados, 16 (45.7%) refirieron tener un tiempo de evolución menor a 2 años; 12 (34.2%) tuvieron una evolución de 2 a 5 años y 7 (20%) tuvieron una evolución mayor a 5 años. (Tabla 3)

Tabla 3.

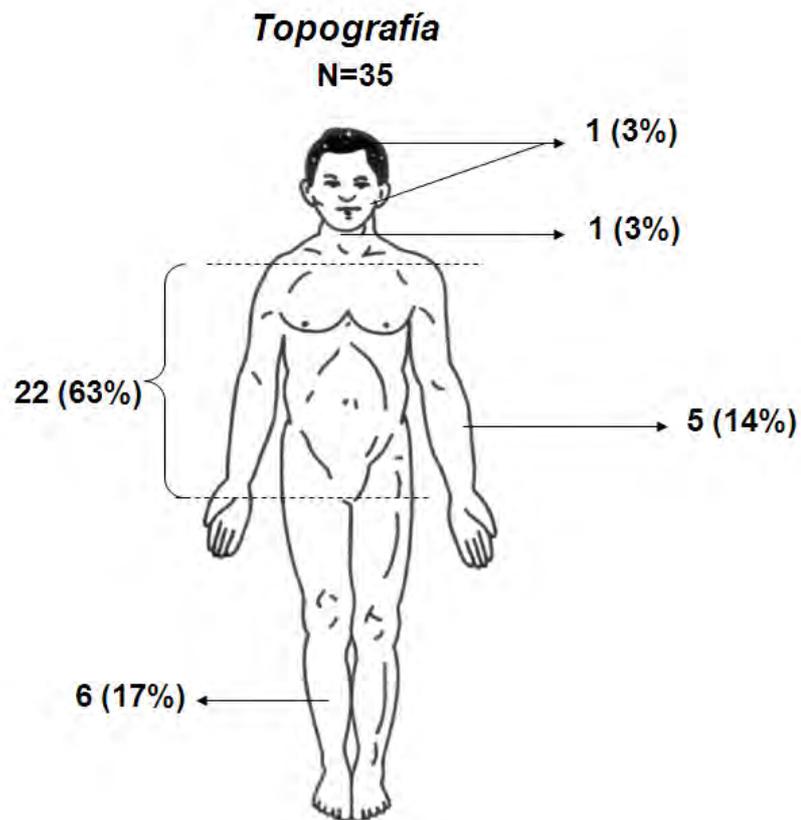
Evolución en años	Casos	%
1 a 2	16	45.7%
2 a 5	12	34.2%
> 5	7	20.0%
Total	35	100.0%

### **Topografía**

El segmento que predominó fue el tronco (60%), seguido de las extremidades inferiores, extremidades superiores y por último, cabeza y cuello. (Tabla 4)

Tabla 4.

<i>Topografía</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
<i>Cabeza-Mejilla</i>	1	3%
<i>Cuello</i>	1	3%
<i>Extremidades superiores</i>	5	14%
<i>Extremidades inferiores</i>	6	17%
<i>Tronco</i>	22	63%



Gráfica 3

## Morfología de las lesiones

Clínicamente los pacientes que se estudiaron cursaban con una combinación de lesiones elementales, las más frecuentes fueron hiperpigmentación, esclerosis y atrofia. Estas lesiones confluyen para formar placas de diferentes formas, con bordes bien definidos, diferentes tamaños, que van entre 5 cm. y 15 cm., de diámetro.



Foto 1.- Mujer de 20 años de edad, con dermatosis localizada al abdomen, constituida por eritema y esclerosis que confluyen para formar una placa de 6cms de diámetro, bordes bien definidos. Evolución crónica – asintomática.



Foto 2.- Mujer de 40 años de edad, con dermatosis localizada al abdomen, constituida por hiperpigmentación, esclerosis, y atrofia, que confluyen formando numerosas placas de 3 a 10cms de diámetro, con bordes bien definidos. Evolución crónica – asintomática.



Foto 3.- Mujer de 45 años de edad, con dermatosis localizada a tronco del que afecta tórax anterior a nivel de mama derecha, constituida por hiperpigmentación y esclerosis que confluyen formando una placa de 7 cms de diámetro, bordes bien definidos. Evolución crónica – asintomática.



Foto 4.- Paciente del sexo femenino de 15 años de edad, con dermatosis localizada a extremidad inferior izquierda de la que afecta cara anterior de muslo, constituida por hiperpigmentación, atrofia y esclerosis que confluyen formando una placa de 15 cms de diámetro, bordes bien definidos. Evolución crónica – asintomática.

## **Criterios morfológicos de las lesiones observadas en el ultrasonido**

Se realizaron 35 estudios ultrasonográficos con un equipo de alta resolución y transductor lineal de 10 Mhz, se empleó escala de grises, doppler color y doppler pulsado para la exploración.

Se examinó la región con alteraciones cutáneas así como su lado anatómico opuesto para comparar los hallazgos. Se realizaron cortes sagitales y axiales de las regiones anatómicas.

En el proceso de las imágenes se analizó únicamente la región de la hipodermis evaluando la pérdida de su grosor (PGH), desorganización (DH), presencia de engrosamiento de bandas hiperecoicas (EBH) y la presencia de imágenes en “yoyo” con límites laterales marcados por un ángulo agudo, con morfología de V.

Durante la exploración con doppler color como pulsado se evaluó la presencia de lesiones vasculares, sin encontrar anomalías

### **PIEL ENFERMA**

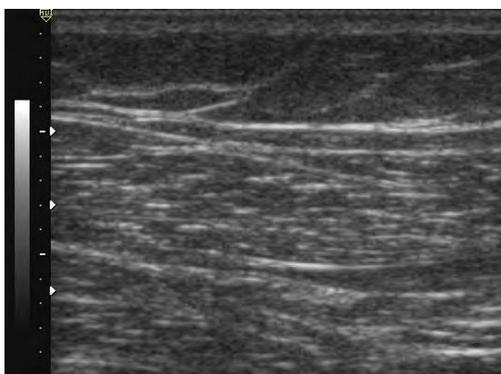
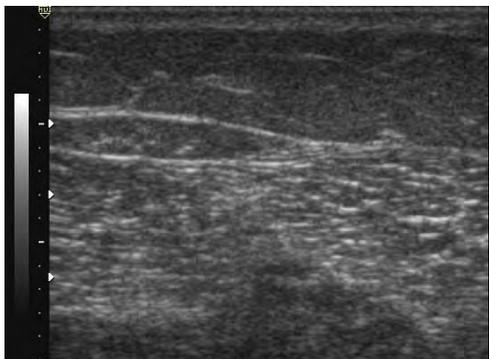


Figura 1. Placa esclerosa.:Se observa desorganización de la hipodermis.

### **PIEL SANA**

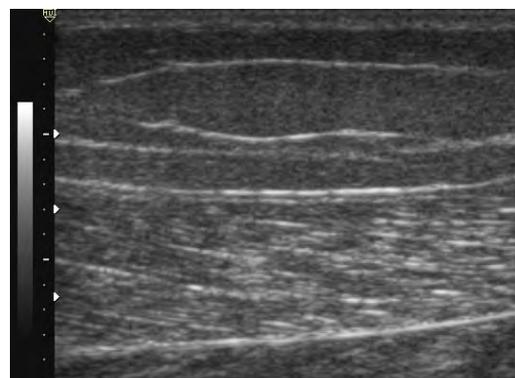
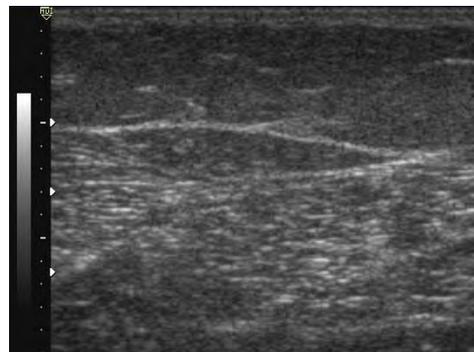


Figura 2. Piel Normal. Sin alteraciones

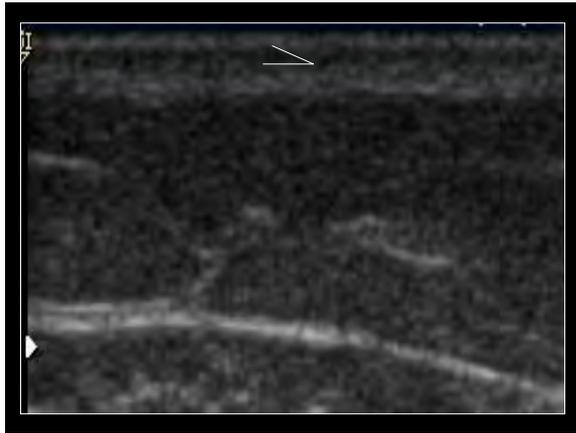


Figura 3. Placa esclerosa. Se aprecia pérdida del grosor de la hipodermis

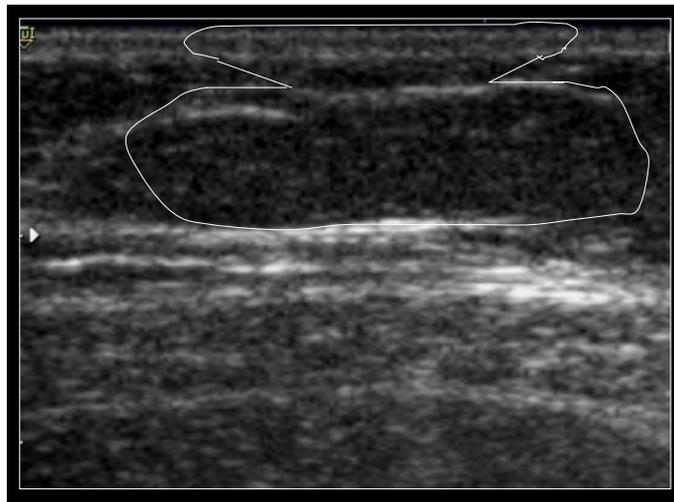
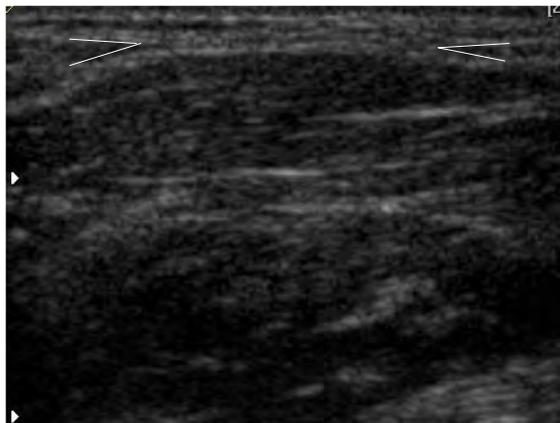


Figura 4. Los límites laterales de la imagen del ultrasonido son bien marcados por un ángulo agudo (morfología en V) , dando la típica imagen de un yo-yo.

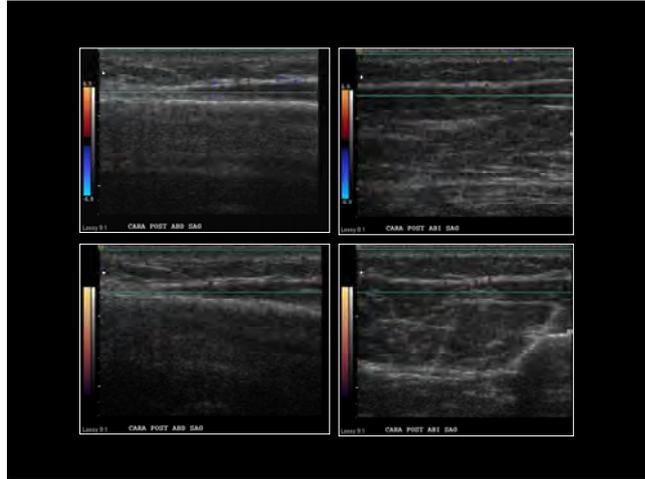


Figura 5. En el ultrasonido doppler color como pulsado no se observaron alteraciones vasculares.

### **Criterios morfológicos del ultrasonido - Piel enferma**

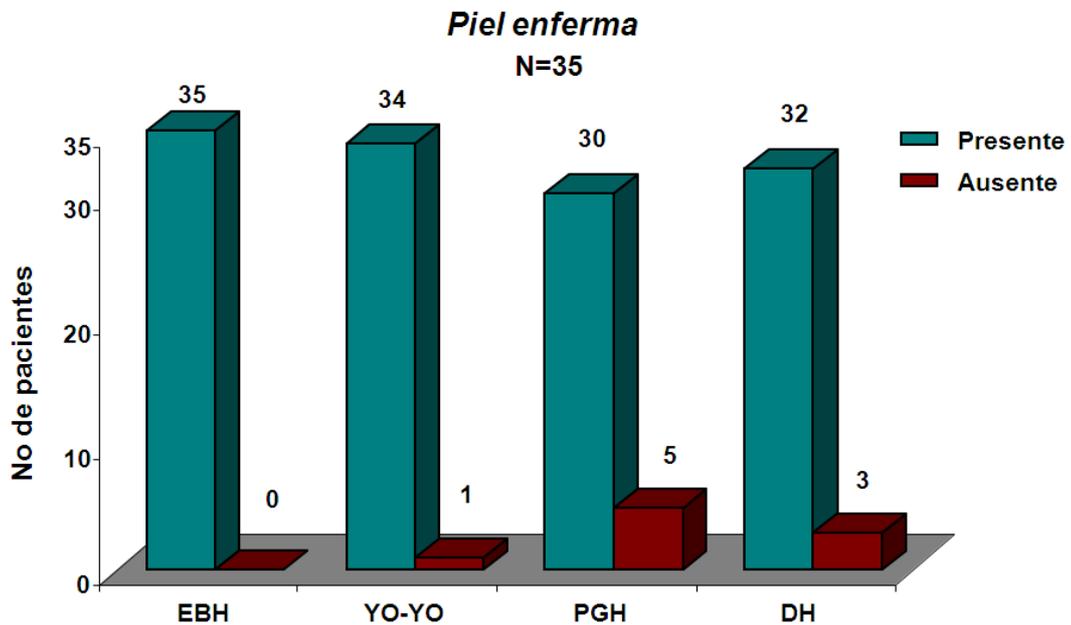
Se buscaron en las lesiones los 4 criterios mencionados previamente, encontrándose lo siguiente: engrosamiento de las bandas de la hipodermis en 35 pacientes, Imagen en yo-yo en 34 pacientes, pérdida del grosor de la hipodermis en 30 pacientes y desorganización de la hipodermis en 32 pacientes.

En 26 pacientes se encontraron los 4 criterios morfológicos positivos.

Tabla 5

Característica	EBH	YO-YO	PGH	DH
Presente	35	34	30	32
Ausente	0	1	5	3
Total	35	35	35	35

### **Características del ultrasonido**



Fuente: Laboratorio "Dr. T. J. Oriard"

Gráfica 4

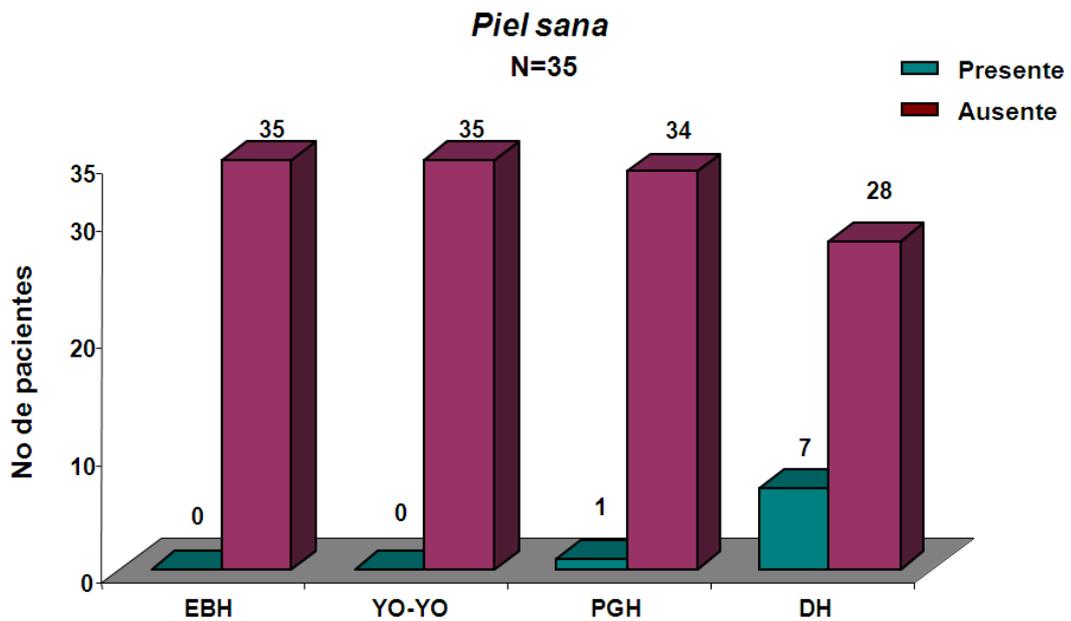
### **Criterios morfológicos del ultrasonido - Piel sana**

En la piel sana contralateral, se buscaron los mismos criterios que fueron evaluados en la piel enferma, encontrando: pérdida del grosor de la hipodermis en un paciente y desorganización de la hipodermis en 7 pacientes.

Tabla 6

Característica	EBH	YO-YO	PGH	DH
Presente	0	0	1	7
Ausente	35	35	34	28
Total	35	35	35	35

### **Características del ultrasonido**



Fuente: Laboratorio "Dr. T. J. Oriard"

Gráfica 5

\*\*\* Se calculó la sensibilidad y especificidad para cada uno de los criterios morfológicos encontrados por medio del ultrasonido encontrándose los siguientes resultados:

Tabla 7

Signo	Sensibilidad	Especificidad
EBH	100%	100%
Yo-Yo	97%	100%
DH	91.43%	80%
PGH	85.71%	97%

### ***Pruebas diagnósticas***

Sensibilidad de la prueba de ultrasonido

Para determinar la certeza diagnóstica del ultrasonido en la confirmación clínica de esclerodermia localizada, se tomaron 3 criterios positivos de 4 estudiados para cada paciente en la piel enferma, de la misma manera en la piel sana.

Porcentaje de clasificar correctamente a la lesión como esclerodermia localizada

$$\text{Sensibilidad} = 35 / 35 = 1 \text{ ( 100 \% )}$$

Porcentaje de clasificar correctamente a la piel como sana

$$\text{Sensibilidad} = 35 / 35 = 1 \text{ ( 100 \% )}$$

## Comparativo entre - Histopatología – Imagen de ultrasonido

Tabla 8

Ultrasonido	Histopatología
No invasivo	Invasivo
Bajo costo	Mayor costo
Sensible	Sensible y específico (estándar de oro)
Transductor de 10 Mhz o mayor	Laboratorio específico
Limitado a cabeza	Cualquier segmento
Resultado en un menor tiempo	Requiere varios procesos
Reporta la imagen de la morfología de la hipodermis y la dermis de la lesión y de la piel sana	Reporta los cambios de la estructura de la lesión

## DISCUSIÓN

El ultrasonido (US) se ha utilizado en Medicina durante más de 40 años. Este tiene las ventajas de ser un procedimiento no invasivo, sin efectos adversos conocidos hasta el momento. En dermatología ha sido subutilizado.

El US en el campo dermatológico se ha empleado para medir el grosor de tumores, identificar metástasis de cáncer cutáneo en ganglios linfáticos y supervisar la actividad de algunas enfermedades como la morfea. El US se vuelve sumamente útil sobre todo en patologías donde se ve involucrado el engrosamiento de la piel, como en la morfea. Las frecuencias comúnmente utilizadas en estos casos van de 1 a 20 MHz, el empleo de frecuencias de 2 a 15 MHz son más empleadas.

Las frecuencias más altas tienen una resolución buena, pero la penetración es pobre; mientras que frecuencias inferiores tienen mejor penetración aunque la resolución no es tan buena.

En los estudios realizados en morfea, se ha comunicado el uso de frecuencias que van de 10-25 MHz con buenos resultados.

En la evaluación del tratamiento en pacientes con morfea, es práctica común medir el espesor por medio de la palpación de las lesiones, sin embargo este método es limitado debido a que puede variar de acuerdo al examinador. La palpación tiene la desventaja de que es un método semicuantitativo, subjetivo y no fiable.

El estudio histopatológico de la piel es el estándar de oro, un patólogo experto puede diferenciar las etapas de la morfea: la fase inflamatoria, en la cual se observa una dermis edematosa y un infiltrado linfohistiocitario; una etapa esclerótica que se caracteriza por un engrosamiento de la colágena en la dermis y tejido celular subcutáneo y la fase tardía atrófica. Sin embargo es un procedimiento invasivo y pueden presentarse complicaciones como infección en el sitio de la biopsia y mala cicatrización de la herida.

La evaluación del espesor de la piel con US en morfea comenzó hace dos décadas con estudios en Europa y Japón. Los primeros estudios se realizaron con transductores de 10-15 MHz y se determinó una diferencia en la piel afectada en comparación con la piel normal. Estudios más recientes han utilizado ultrasonidos con transductores de 20-25MHz, encontrando mayor resolución, pero menor penetración en comparación con el de 10-15MHz.

Los US con transductores de 20-25MHz no están disponibles en México, por lo que nosotros realizamos el presente estudio con transductor de 10MHz, el cual es utilizado comúnmente para diagnóstico de patologías abdomino-pelvicas.

Al no contar con US con frecuencias más altas utilizadas en estudios previos de pacientes con morfea, se utilizó un US con transductor de 10 MHz, con el cual se obtuvieron buenos resultados, demostrando que se puede analizar la región de la hipodermis y en los pacientes con morfea es posible identificar criterios morfológicos descritos por Cosnes y col. en la literatura como: desorganización de la hipodermis, engrosamiento de bandas hiperecoicas, pérdida constante de grosor de la hipodermis y una imagen de “yo- yo”, con los que se puede realizar el diagnóstico.

La imagen de “yoyo” fue encontrada independientemente de la duración de la placa.

En conclusión, el ultrasonido con transductor de 10 Mhz tiene un gran potencial para evaluar el espesor de la piel en pacientes con morfea, es un método no invasivo, confiable, reproducible, válido y altamente sensible, que otorga un valor cuantitativo de las lesiones.

Es de gran utilidad como método diagnóstico en los pacientes con esclerodermia localizada, con potencial para emplearse como medio de monitoreo terapéutico.

Se necesitan más estudios para llevar a cabo una correlación entre la etapa clínica de la morfea y los hallazgos histopatológicos.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200 .

Yo \_\_\_\_\_

Por medio de la presente manifiesto:

Que tengo conocimiento respecto a la naturaleza de mi lesión, llamada Esclerodermia localizada.

Con pleno conocimiento de lo anterior, acepto voluntariamente participar en el estudio "Ultrasonido de 10 MHz como prueba diagnóstica en pacientes con Esclerodermia localizada en el Centro Dermatológico Pascua".

Además corroboro que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para estudiar completamente mi enfermedad, el cual consiste en la realización de una foto clínica, una biopsia de piel afectada así como una biopsia de piel sana de lado contralateral y el estudio ultrasonográfico con el fin de corroborar el diagnóstico.

Así mismo es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que así lo desee conveniente y de solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en dicho estudio. En caso de que decida retirarme, la atención que recibo como paciente en esta institución no se verá afectada.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo # 1

\_\_\_\_\_  
Firma de Testigo # 2

ANEXO 2

HOJA DE REOLECCIÓN DE DATOS.

“Ultrasonido de 10 MHz como prueba diagnóstica en pacientes con Esclerodermia localizada en el Centro Dermatológico Pascua”.

Número. Progresivo \_\_\_\_\_

Número de Expediente \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M F

Fecha de ingreso al estudio: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de la lesión: \_\_\_\_\_

Topografía \_\_\_\_\_

Hallazgos por Ultrasonido:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

No Biopsia: Placa: \_\_\_\_\_ Piel sana: \_\_\_\_\_

Resultado

histopatológico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzpatrick TB, Tu JH, Eisen AZ. Esclerodermia. *Dermatología en Medicina General* 5a edición 1999;174:2141-51
2. Barnett AJ. Scleroderma: Progressive Systemic Sclerosis. Springfield: Charles C. Thomas, 1974:3-13
3. Pérez MI, Kohn St. Systemic Sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:525-47
4. Oliver JA, Cannon PJ. The kidney in scleroderma. *Nephron* 1977;18:141-50
5. Wilkonson D, Vowden B, Gilkis L. Plasma Eicosanoids, Platelet Function and Cold Sensitivity. *Br J Surg* 1989;76:401-5
6. Harper Ak, Jackson DC. Progressive Systemic Sclerosis. *Brit J Radiol* 1965;38:825-34
7. Winkelman RK. Panniculitis in Connective Tissue Diseases 1983;119:336-44
8. Nielsen AO, Brun B, Secher L. Calcinosis in Generalizad Scleroderma. *Acta Dermatovener* 1980;60:301-7
9. Tuffanelli DL, Winkelman RK. Systemic Scleroderma. *Arch Dermatology* 1961; 84:49-61
10. ARA. Preliminary Criteria for the classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90
11. Martínez EV, Medina CD, Cantú CP. Esclerosis sistémica progresiva. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005;14:9-18
12. Krieg T, Meurer M. Systemic Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:457-81
13. Winkelmann RK. Pathogenesis and stanging of scleroderma. *Acta Derm Veneorol* 1976;5:5-13
14. Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheum Dis* 1976;5:5-13
15. Bernal E, Jurado F. Características clínico epidemiológicas de la esclerodermia localizada. Tesis de posgrado. Centro Dermatológico Pascua. 2007

16. Parodi MN, Castagneto C, Filaci G. Plicometer skin test: A new technique for the evaluation of cutaneous involvement in systemic sclerosis. *Br J Rheum* 1997;36:244-50
17. Artlett C, Smirth B, Jiménez S. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(17): 1186-1191
18. Laxer MR, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:606-13
19. Kissin YE, Korn HJ. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:351-69
20. Salpietro CD, Merlino MV, Bruglia S, et al. Linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy in a patient seropositive for *Borrelia burgdorferi*: a true case of molecular mimicry. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:570-72
21. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000;142(4):636-44
22. Murray JK, Laxer MR. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:603-24
23. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine* 1994;73:241-45
24. Zulian F, Vallongo C, Knupp S, et al. Congenital Localized Scleroderma. *J Pediatr* 2006;149:248-251
25. Barzilai A, Lyakhovitsky A, Horowitz A, et al. Keloid-like scleroderma. *Am J Dermatopathol.* 2003; 25(4);327-330
26. Tan KF. Autoantibodies against PDGFR Receptor in scleroderma. *N Engl J Med* 354;25:2709-2711
27. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M. Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:771-74
28. Yamane K, Ihn H, Kubo M. Antibodies to Th/To ribonucleoprotein in patients with localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:683-86
29. Yamane K, Ihn H, Kubo M. Anti-U3 snRNP antibodies in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1157-62

30. Nagai M, Hasegawa M, Takehara K. Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. [J Invest Dermatol](#). 2004 Mar;122(3):594-601.
31. Tomimura S, Ogawa F, Iwata Y. Autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with localized scleroderma. [J Dermatol Sci](#). 2008 Oct;52(1):47-54. Epub 2008 Jun 18.
32. Sato S, Koderá M, Hasegawa M, et al. Antinucleosome antibody is a major autoantibody in localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2004;151:1182-1188
33. Hoffmann K, Gerbaulet U, Gammal S. 20-MHz B-mode ultrasound in Monitoring the course of localized scleroderma (Morphea). *Acta Derm Venereol*. 1991;suppl. 164:3-16
34. Eisenbeiss C, Welzel J, Eichler W. Influence of body water distribution on skin thickness: measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol*. 2001;144:947-951
35. Seidenari S, Belletti B, Conti A. A quantitative description of echographic images of sclerotic skin in patients with systemic sclerosis, as assessed by computerized image analysis on 20 MHz B-scan recordings. *Acta Derm Venereol*. 1996; 76:361-364
36. Eisenbeiss C, Welzel J, Schmeller W. The influence of female sex hormones on skin thickness: evaluation using 20 MHz sonography
37. Stiller MJ, Driller J, Shupack JL. Three-dimensional imaging for diagnostic ultrasound in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:171-175
38. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. [Rheumatology](#). 2007 Aug;46(8):1316-9.
39. Bendeck S, Jacobe H. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther*. 2007 Mar-Apr;20(2):86-92.
40. Cosnes A, Anglade MC, Revuz J. Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2003;148:724-729

41. Tan KF. Systemic sclerosis: The susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:211-37
42. Sapadin NA, Fleoschmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105
43. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal A. Localized scleroderma/Morphea. *Int J of Dermatol.* 2002; 41:467-475
44. Mahmoud M, Sulaiman M, Al-Mayouf et al. Coexistent linear Scleroderma and Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Dermatol.* 2000;17(6):456-459
45. Sumant MK, Sharma VK, Khaitan BK, et al. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J of Dermatol.* 2007;46:218-223
46. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphoea. *Br J Dermatol.* 2007;157 (3):615-618
47. Greeberg J, Schachner. Localized Scleroderma or Morphea. *Dermatol Nursing.* 2001;13(5)335-344
48. Jacobson L, Palazij R, Jaworsky C. Superficial morphea. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):323-325
49. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2006;45(5):614-20.
50. Heinberg L, Lynanne M. Psychologic factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:427-439
51. Kreuter A, Hyunn J, Stücker M, et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(3): 440-447
52. Hulshof MM, Bouwes JN, Bergman W. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1017-1023