



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

DIVISIÓN DERMATOLOGÍA



TÍTULO

**COMPARACIÓN CUANTITATIVA DE LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS DÉRMICAS DE LA MORFEA,
ATROFODERMIA Y ATROFIA HEMIFACIAL PROGRESIVA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÍA YUMIKO AKAKI CARREÑO

TUTOR DE TESIS

**DRA. SONIA TOUSSAINT CAIRE
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

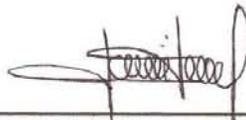
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Este trabajo de Tesis con No. De protocolo: 06-59-2015, presentado por la Dra. María Yumiko Akaki Carreño, para obtener el grado de Especialista en Dermatopatología, se presenta en forma, con el visto bueno del Tutor de la Tesis: Dra. Sonia Toussaint Caire, médico adscrito al departamento de Dermatopatología de la División de Dermatología, para su impresión final.

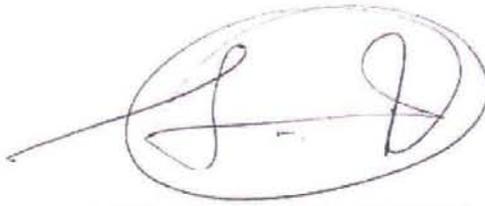
**COMPARACIÓN CUANTITATIVA DE LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS DÉRMICAS DE LA MORFEA,
ATROFODERMIA Y ATROFIA HEMIFACIAL PROGRESIVA**

Este trabajo fue realizado en el Departamento de Dermatopatología del Servicio de Dermatología, del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaria de Salud, por la Dra. María Yumiko Akaki Carreño con la dirección y supervisión de la Dra. Sonia Toussaint Caire.



Dra. Sonia Toussaint Caire
Tutor principal
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

AUTORIZACIONES



Dr. Octavio Sierra Martínez

Director de enseñanza e Investigación

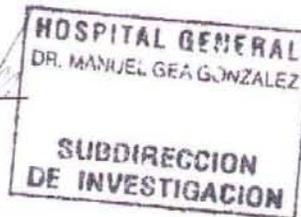
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. María Elisa Vega Memije

Sub-Directora de Investigación

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. María Elisa Vega Memije

Profesora titular del curso de Especialización en Dermatopatología

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



COLABORADORES:

Dr. Carlos Ortiz Hidalgo

Dr. Carlos Moctezuma Velázquez

ÍNDICE

TÍTULO Y AUTORES.....:.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

**COMPARACIÓN CUANTITATIVA DE LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS DÉRMICAS DE LA MORFEA,
ATROFODERMIA Y ATROFIA HEMIFACIAL PROGRESIVA**

Akaki Carreño María Yumiko*, Ortiz Hidalgo Carlos**, Moctezuma Velázquez Carlos***,
Vega Memije María Elisa*, Toussaint Caire Sonia*.

*Departamento de Dermatopatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”,
Secretaría de Salud. México.

**Departamento de Patología del Centro Médico ABC Campus Observatorio. México.

***Alumno de Maestría del Programa de Ciencias Médicas, Universidad Nacional
Autónoma de México.

Autor de correspondencia:

Sonia Toussaint Caire: Departamento de Dermatología y Dermatopatología, Hospital
General “Dr. Manuel Gea González”. Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Sección XVI,
Delegación Tlalpan. Distrito Federal. C.P. 14080. Teléfonos (55) 4000 3718. Mail:
tussita@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El término morfea define a un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan en forma primaria la piel y los tejidos blandos subyacentes, que conducen finalmente a esclerosis. Existen dos entidades denominadas atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva que se caracterizan por presentar atrofia y no esclerosis, y se han clasificado como un tipo de morfea. En etapas iniciales su presentación clínica e histopatológica es sutil, haciendo difícil su diagnóstico. Las células dendríticas son células de respuesta inmune que se encuentran en todos los sistemas. En la piel se presentan en epidermis y dermis. Las células dendríticas dérmicas son CD11b+, CD34+, Factor XIIIa+, Langerina+, CD123+, CD1a y CD68+. En la morfea se ha identificado cambio en la expresión de las células dendríticas dérmicas y se han llegado a considerar marcadores de ésta enfermedad. En la atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva se espera exista diferencia en estas células dendríticas dérmicas, ya que en éstas no existe esclerosis, si no atrofia.

Objetivo: Cuantificar la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica CD 34 y Factor XIIIa de las células dendríticas dérmicas en las biopsias con diagnóstico histológico de morfea, atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo en donde se incluyeron 29 biopsias translesionales de piel, de las cuales 10 biopsias eran compatibles con el diagnóstico de morfea, 10 biopsias eran compatibles con el diagnóstico de atrofodermia y 9 con el diagnóstico de atrofia hemifacial progresiva. Se realizó estudio de inmunohistoquímica para células dendríticas CD34 y Factor XIIIa (primer fase) y se comparó el porcentaje de positividad en el campo 10x más significativo entre el lado sano y lado afectado de cada paciente y entre los tres grupos. Se realizaron pruebas estadísticas no paramétricas con U de Mann-Witney y Kruskal Wallis. El nivel de significancia se considero de p menor a 0.05.

Resultados: Al compararse el porcentaje de positividad de CD34 en el lado sano y el afectado en las biopsias translesionales, se encontró que existe diferencia significativa en las morfeas, ya que la cantidad de células dendríticas CD34 positivas es menor en el lado afectado en comparación con el lado sano. En las atrofodermias y atrofia hemifacial progresiva se encontró diferencia significativa entre el lado afectado y sano; sin embargo el porcentaje de células dendríticas aumentaba en el lado afectado a diferencia de lo ocurrido en las morfeas. Se realizó comparación entre los tres grupos obteniendo diferencia significativa entre la morfea y atrofodermia, entre la morfea y atrofia hemifacial progresiva, sin embargo no se observó al comparar las atrofodermias con la atrofia hemifacial progresiva. La inmunomarcación con el Factor XIIIa no mostró diferencia significativa en ningún grupo estudiado.

Conclusión: La inmunomarcación de las células dendríticas es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de morfea. El CD34 disminuye su expresión al presentarse esclerosis. En la atrofodermia como en la atrofia hemifacial progresiva no hay esclerosis, y hay incremento en el porcentaje de expresión de células dendríticas CD34 positivas por campo, lo cual puede ser secundario a la atrofia dérmica que se presenta en estas entidades. Este cambio de expresión sugiere que son entidades distintas y por lo tanto no deberían clasificarse como un espectro de la misma enfermedad. El factor XIIIa a diferencia de lo descrito en la literatura no sufre modificación en ninguna de las tres patologías estudiadas.

INTRODUCCIÓN

El término morfea hace referencia a una enfermedad inflamatoria que afecta de forma primaria a la piel y los tejidos subyacentes y que conduce finalmente a la esclerosis, la cual durante mucho tiempo se ha definido como esclerodermia localizada. Se diferencia de la esclerodermia sistémica por la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anomalías en los capilares del lecho ungueal y afección de los órganos internos ¹. Es un proceso infrecuente 10 veces mayor que la esclerosis sistémica progresiva, con unas cifras de incidencia que oscilan entre los 0,34 y 2,7 casos/100.000 habitantes/año ^{2,3}. Es más frecuente en las mujeres de origen caucásico con un predominio respecto al varón de 2,4 a 4,2 a 1 ³⁻⁶, y su prevalencia es similar en los niños y los adultos ⁶.

La atrofodermia, al igual que el síndrome de Parry Romberg (atrofia hemifacial progresiva) se han clasificado como un tipo de morfea, por lo que es limitada la información de éstas entidades de manera individual

I) Morfeas

Durante varias décadas se han clasificado a las morfeas en diferentes subgrupos, que se distinguen por su forma de presentación en cuanto a morfología y topografía se refiere. Sin embargo, la clasificación de estos procesos resulta difícil desde el momento en que los límites entre ellos no siempre son claros y es frecuente el solapamiento. Peterson *et al.* ⁷ (Tabla 1) en 1995 tras realizar una revisión de la literatura médica propusieron una clasificación de las morfeas que ha sido adaptada con leves modificaciones en la mayoría de los artículos de revisión posteriores ⁸⁻¹⁴. En ella, los autores utilizan el término morfea de manera uniforme para cada uno de los tipos clínicos y hablan de morfea en placa, morfea generalizada, morfea ampollosa, morfea lineal y morfea profunda ⁷. A su vez, en cada uno de estos grupos se distinguen diferentes subtipos.

Tabla 1. Clasificación de Peterson de las morfeas.

Morfea en placa -Morfea en placas -Morfea en gotas -Atrofodermia de Pasini y Pierini -Morfea queloidea -Liquen escleroso y atrófico
Morfea generalizada
Morfeas bulosas
Morfeas lineales o en banda -Morfea en banda -Morfea en golpe de sable -Atrofia hemifacial
Morfea profunda -Morfea subcutánea -Fascitis eosinofílica -Morfea profunda -Morfea panesclerótica invalidante del niño

Por otro lado, los autores proponen incluir diversas entidades cuya relación con la esclerodermia localizada no ha sido bien definida y continúan siendo, motivo de discusión como la atrofodermia de Pasini y Pierini y el liquen escleroso y atrófico en el grupo de las morfeas en placa, la atrofia

hemifacial progresiva en el grupo de las morfeas lineales y la fascitis eosinofílica en el grupo de las morfeas profundas. Finalmente, introducen la idea de que esta clasificación no distingue entidades distintas de forma que, las diferentes categorías no se excluyen unas de otras y, con frecuencia, los diferentes subtipos pueden observarse a la vez en un mismo paciente⁷.

Un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica¹⁵ hace en el año 2004 (Tabla 2) una nueva propuesta de clasificación de la esclerodermia localizada juvenil con el fin de, según su criterio, corregir algunas deficiencias de la anterior propuesta por Peterson *et al.* Para ello, excluyen de nuevo de la clasificación condiciones como la atrofodermia de Pasini y Pierini, el liquen escleroso y atrófico, así como la fascitis eosinofílica, y proponen pequeñas modificaciones en el ordenamiento de los diferentes subtipos, que no varían en esencia de los de la anterior clasificación, a la vez que incluyen el concepto de morfea mixta para identificar aquellos pacientes que presentan una combinación de 2 o más tipos de lesiones. En un estudio del mismo grupo de trabajo publicado en 2006 que reúne un amplio número de niños con esclerodermia localizada, se subraya la necesidad de incluir el concepto de morfea mixta ya que hasta el 15% de los niños presentaron una combinación de lesiones distintas de morfea⁵. Esta misma idea es trasladable a los adultos y, de hecho, la clasificación de Peterson *et al.* lleva implícito el reconocimiento de este subgrupo desde el momento en que aceptan la posibilidad de que un mismo paciente desarrolle a la vez diferentes subtipos de morfea⁷.

Tabla 2. Clasificación de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (2004).

Morfea circunscrita -Superficial -Profunda
Esclerodermia lineal -Tronco/extremidades -Cabeza
Morfea generalizada
Morfea panesclerótica
Morfea Mixta

La morfea en placas es la forma más superficial ya que con frecuencia el proceso fibroso se limita a la dermis. La atrofodermia de Pasini y Pierini, durante muchos años se ha definido como un tipo de morfea en placa.

La morfea lineal presenta fibrosis más profunda afectando dermis, tejido adiposo, el músculo y, a menudo, el hueso. La atrofia hemifacial progresiva o síndrome de Parry Romberg se ha definido por mucho tiempo y aún se encuentra en la literatura como una forma de morfea lineal con afección hasta músculo en algunos casos, comparándola con la morfea en golpe de sable.^{5,6}

La morfea en placas constituye la variante más frecuente de esclerodermia localizada en los adultos^{3,4,5}. El trastorno escleroso asienta preferentemente en la dermis reticular. Se manifiesta en forma de áreas bien circunscritas de piel endurecida y brillante, de silueta oval o redondeada, que asientan en uno o como máximo 2 territorios anatómicos, con más frecuencia en el tronco o las extremidades. En las fases más iniciales es posible observar un halo violáceo muy característico alrededor de la placa y que traduce la fase más inflamatoria de la morfea.

En la histología de la morfea en placas se observa que la epidermis va a estar respetada, atrófica o hiperplásica. Característicamente hay engrosamiento y esclerosis de la dermis reticular con

incremento de las fibras de colágena, con disminución del espacio entre éstas; así como infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos. Conforme la esclerosis aumenta, la colágena es reemplazada por lóbulos pequeños de adipocitos, rodeando las glándulas écrinas. Las unidades pilosebáceas son atróficas y el infiltrado inflamatorio disminuye. Los septos del tejido adiposo y la fascia son escleróticos y observamos la presencia de agregados linfoplasmocitarios. Las paredes vasculares aumentan de tamaño y el lumen disminuye.¹⁶ Por estudios de inmunohistoquímica se han realizado diversos estudios en donde se observa disminución de la expresión de células dendríticas CD34+ e incremento del Factor XIIIa+.¹⁷

II) Atrofodermia de Pasini y Pierini

Cuando las lesiones se instauran desde el inicio como placas levemente deprimidas de tonalidad marrón-grisácea se habla de atrofodermia de Pasini y Pierini. Con frecuencia las lesiones asientan en el tronco o la porción proximal de las extremidades^{9,13}. La mayoría de los autores aceptan que este tipo de lesiones, en las que no hay endurecimiento de la piel, constituye una variante de morfea, ya sea como una forma abortiva de la misma^{9,18} o bien una variante aún más superficial en la que el trastorno escleroso asienta en la dermis papilar o superficial¹⁹. En este sentido, algunas evidencias apoyan su relación con la morfea. Por un lado, la coexistencia en el 20% de los casos de lesiones tipo atrofodermia de Pasini y Pierini y morfea en placas típicas¹⁶ y, por otro, la demostración microscópica, en los pacientes con morfea en placas, de que cuando la esclerosis se limita a las capas más superficiales de la dermis reticular, en la clínica, ésta esclerosis se traduce en placas más delgadas en las que predomina la pigmentación y el endurecimiento es mínimo²⁰⁻²³. De forma inusual, sobre las placas de morfea pueden formarse ampollas o erosiones dando lugar a la llamada morfea ampollosa.

La histología de las lesiones de atrofodermia presenta cambios tan sutiles que se requiere una biopsia translesional para hacerlos evidentes. Se observa hiperpigmentación de la capa basal, infiltrado inflamatorio perivascular leve en la dermis reticular superficial, así como edema, fibras de colágena homogéneas y anchas en la dermis profunda. Los anexos cutáneos están intactos. Con tinción de fibras elásticas Verhoeff-van Gieson se observa que las fibras elásticas predominan en el tercio superior de la dermis, el grado de fragmentación y disminución es variable y se observa en el menor porcentaje de los pacientes. En ocasiones no se encuentran alteraciones. La piel perilesional no muestra cambios en las fibras elásticas. No hay estudios sobre la inmunohistoquímica de ésta entidad.²⁴

III) Atrofia hemifacial progresiva

La atrofia hemifacial progresiva o Síndrome de Parry-Romberg durante muchos años ha sido clasificada como un subtipo de morfea lineal. La morfea o esclerodermia lineal con frecuencia se observa en la infancia o la juventud y se trata probablemente de la variante de morfea más común en este grupo de la población, afectando entre el 40 y el 70% de los niños estudiados^{5,6,25}. En general, es una lesión única, unilateral y de distribución lineal, que con frecuencia asienta en las extremidades, la cara o la piel cabelluda. Muchas veces, estas lesiones lineales siguen las líneas de Blaschko, por lo que se ha propuesto que un posible mosaicismo genético sea el factor determinante de la distribución lineal del proceso escleroso²⁶. A menudo, son lesiones profundas que interfieren en el crecimiento de la extremidad y ocasionan deformidades por la atrofia del músculo y el hueso subyacente, así como contracturas articulares. En la superficie aparecen como bandas de piel deprimida, mal delimitadas, con trastornos de la pigmentación. Cuando se localizan en la piel cabelluda originan una placa alopecica de disposición lineal, muchas veces atrófica y

ligeramente deprimida, de piel lisa, brillante, de aspecto marfil, endurecida y a veces pigmentada. El carácter unilateral de estas lesiones, su preferencia por la región parietal y la tendencia a deformar el hueso dando lugar a lesiones deprimidas, ha propiciado denominaciones tan descriptivas como la de esclerodermia en golpe de sable. A veces, pueden extenderse o afectar de forma exclusiva a la mejilla, la nariz o el labio superior. En esta localización, a menudo, solo se observa en la superficie de la piel una leve pigmentación lineal, pero en profundidad puede ser responsable de deformidades del macizo facial, asimetrías y alteraciones en la implantación de los dientes.

Se ha definido que cuando el trastorno escleroso afecta a la mitad completa de la cara se denomina atrofia hemifacial progresiva o síndrome de Parry-Romberg, sin embargo existen otros estudios que no apoyan esta definición, ya que en la atrofia hemifacial progresiva no se observa esclerosis, y predomina la atrofia dérmica e hipodérmica, incluso afectando estructuras más profundas. Se ha discutido mucho su relación con la esclerodermia localizada, pero la coexistencia de este cuadro con lesiones de esclerodermia lineal en forma de golpe de sable o, incluso, de morfea en placas, permite afirmar que se trata de una variante de esclerodermia lineal²⁷⁻²⁹. El proceso afecta sobre todo al tejido adiposo e, incluso, al músculo y el hueso, lo que en la sintomatología se traduce por la práctica ausencia de cambios en la piel, pero sí una evidente atrofia de la grasa y el músculo, junto a deformidades del macizo facial. Ello favorece la aparición de alteraciones oculares como endoftalmos, parálisis de la musculatura ocular, ptosis o síndrome de Horner, y deformaciones de la mandíbula con la consecuente mala oclusión dental, implantación inadecuada de los dientes, atrofia de las raíces o retraso en la aparición de los dientes²⁹.

En la esclerodermia lineal, al igual que en la atrofia hemifacial progresiva, sobre todo cuando las lesiones asientan en el polo cefálico (tipo golpe de sable y/o hemiatrofia facial progresiva), se ha destacado la frecuencia con que subyacen las complicaciones neurológicas, casi el 20%^{5,41,29}, y las oftalmológicas (15%)³⁰. Entre las anomalías neurológicas sobresalen la epilepsia, la migraña, la neuralgia y/o parestesias de diversos pares craneales y las anomalías electroencefalográficas y en diversas pruebas de imagen. Entre las oftalmológicas predomina la esclerosis de las estructuras anexiales, seguida de la inflamación del segmento anterior y la uveítis anterior; estas dos últimas complicaciones son, en muchas ocasiones, asintomáticas y unilaterales³⁰. También se ha demostrado un mayor riesgo de asociación de otras complicaciones extracutáneas, sobre todo las neurológicas, cuando están presentes las lesiones oculares³⁰.

No se cuenta con estudios de inmunohistoquímica en la atrofia hemifacial progresiva, descritos en la literatura.

En diversas clasificaciones se engloba a la atrofodermia de Pasini y Pierini, así como la atrofia hemifacial progresiva como una morfea, sin embargo estas enfermedades se caracterizan principalmente por atrofia y no esclerosis. Existe estudio de la patología de las morfeas, sin embargo son escasos los estudios que se han realizado sobre la atrofodermia y la atrofia hemifacial progresiva de forma aislada en estas dos entidades.

IV) Las células dendríticas dérmicas

Las células dendríticas (CD) son células de la respuesta inmune dispuestas en todo el organismo que están especializadas para la captura, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T.³¹

En el cuerpo humano *in vivo* se han identificado células dendríticas en tres compartimentos: CD

residentes de tejido periférico, CD residentes de órganos linfoides y CD en circulación sanguínea.

En piel hay tres tipos de células dendríticas: las células dendríticas de la epidermis que son las células de Langerhans, las células dendríticas dérmicas que son CD11b+, (CD34+, Factor XIIIa+); y células dendríticas Langerina+ (CD103+); así como otras células dendríticas plasmocitoides dérmicas CD123+, CD1a y CD68.

En la morfea se ha identificado cambio en la expresión de las células dendríticas dérmicas y se han llegado a definir como marcadores de enfermedad.³²⁻³⁷

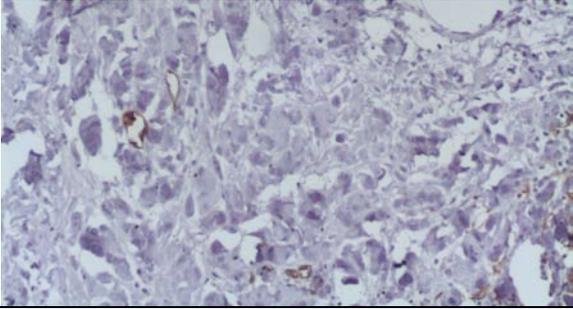
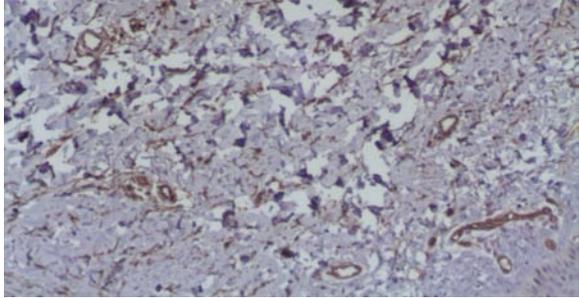
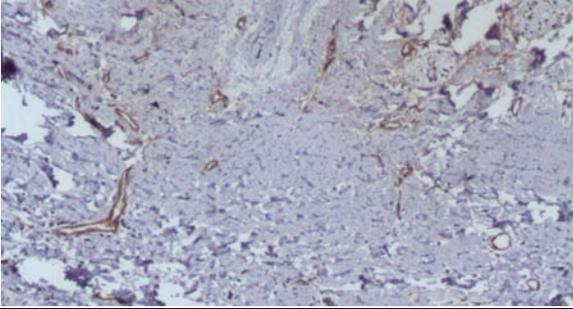
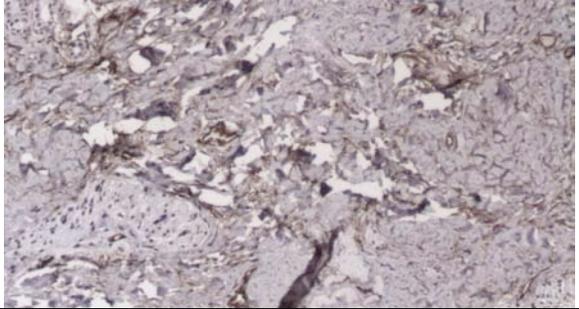
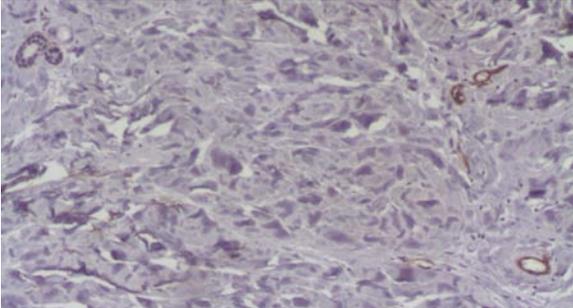
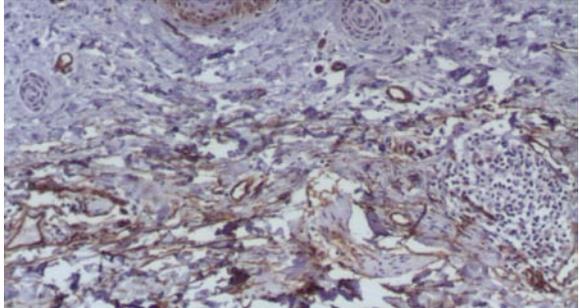
MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, prolectivo en donde se seleccionaron del archivo del Departamento de Dermatopatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, todas las biopsias con diagnósticos de morfea, atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva. Se encontraron 29 biopsias que cumplían con los criterios de selección definidos como biopsias de piel translesionales de pacientes de sexo masculino o femenino con diagnóstico histopatológico de morfea, atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva y de los cuales se disponía de tejido incluido en parafina. La técnica de inmunohistoquímica se realizó en el Hospital: Centro Médico ABC (The American British Cowdrey Medical Center) Campus Observatorio a cargo del Dr. Carlos Ortiz Hidalgo. Los anticuerpos definidos fueron: CD34 Clona: QBend10 (BioSb, dilución 1:100) y Factor XIIIa Clona: FXIIIa (BioCare, dilución 1:200). Mediante microscopía de luz se analizaron las laminillas con tinción de inmunohistoquímica por dos de los investigadores del estudio. Se utilizó como control el lado sano de cada biopsia. Se definió como número normal de células dendríticas, el que se encontró en el lado sano (100%). Se analizó la positividad del milímetro cuadrado más significativo y se expresó en porcentaje. Se registraron los datos en el programa Stata y se realizó el análisis estadístico para pruebas no paramétricas con la prueba de U de Mann-Witney para la comparación de las biopsias translesionales y de Kruskal Wallis para la comparación entre grupos. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (Ho) se definió de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 10 biopsias con diagnóstico de Morfea a las cuales se les realizó estudio de inmunohistoquímica para células dendríticas CD34 positivo y Factor XIIIa, se eliminó una biopsia por fragmentación del tejido. De las 9 biopsias analizadas, todas presentaron disminución de células dendríticas CD34 positivas en el lado afectado en comparación con el sano, desde 33, hasta 99%, siendo el 100% el lado sano. (Tabla 4 y 7).

Tabla 4. Inmunomarcación de células dendríticas CD34 positivas de las biopsias translesionales con diagnóstico de Morfea.

Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
Biopsia 1 	
Biopsia 3 	
Biopsia 8 	

De las 9 biopsias con diagnóstico de Morfea, a las cuales se les realizó tinción de inmunohistoquímica para células dendríticas Factor XIIIa positivo no se encontró diferencias significativas entre el lado afectado y el lado sano, ya que en ambos lados de la biopsia translesional se encontraron escasas células positivas. (Tabla 5 y 7)

Tabla 5. Inmunomarcación de células dendríticas Factor XIIIa de las biopsias translesionales con diagnóstico de Morfea.

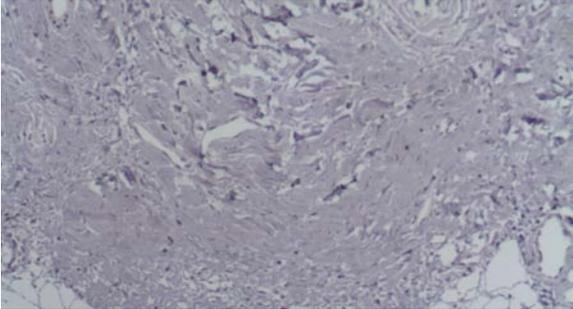
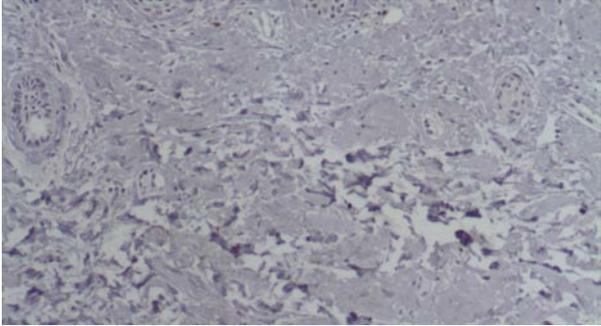
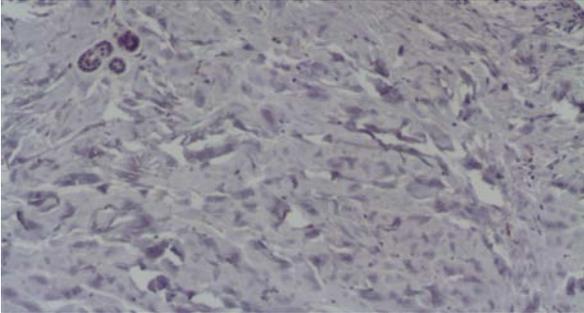
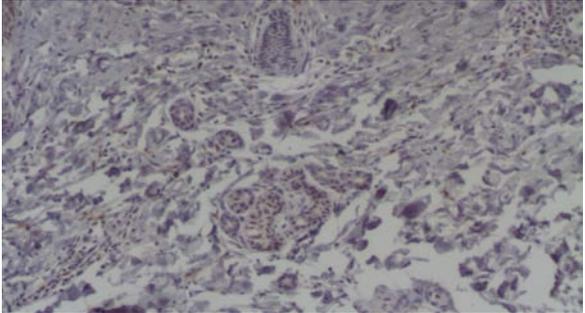
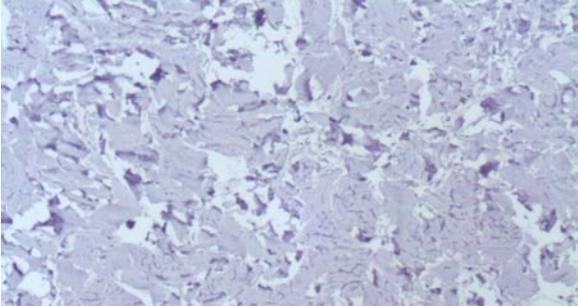
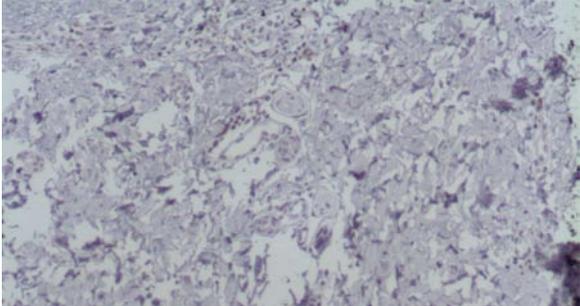
Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
<p>Biopsia 3</p> 	
<p>Biopsia 8</p> 	
<p>Biopsia 9</p> 	

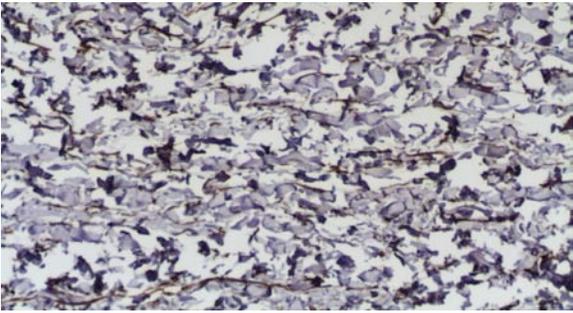
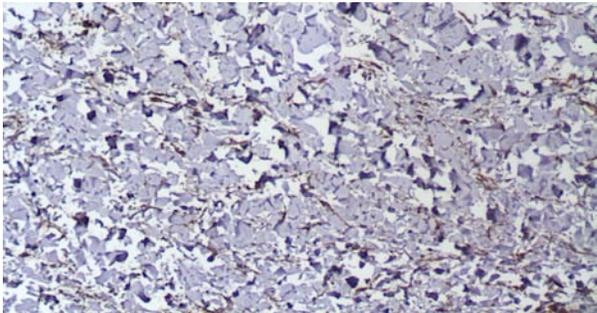
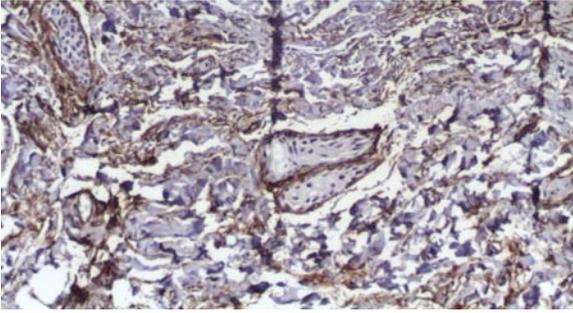
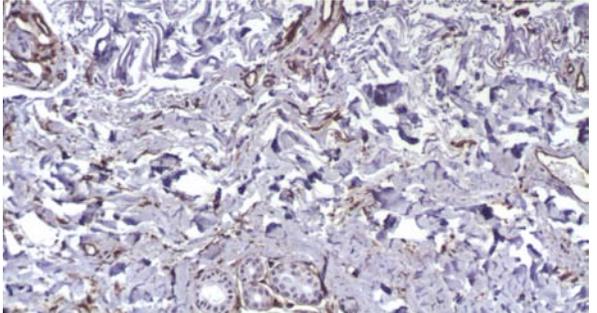
Tabla 7. Diminución en porcentaje de las células dendríticas CD34 y Factor XIIIa positivo en las biopsias translesionales de Morfea.

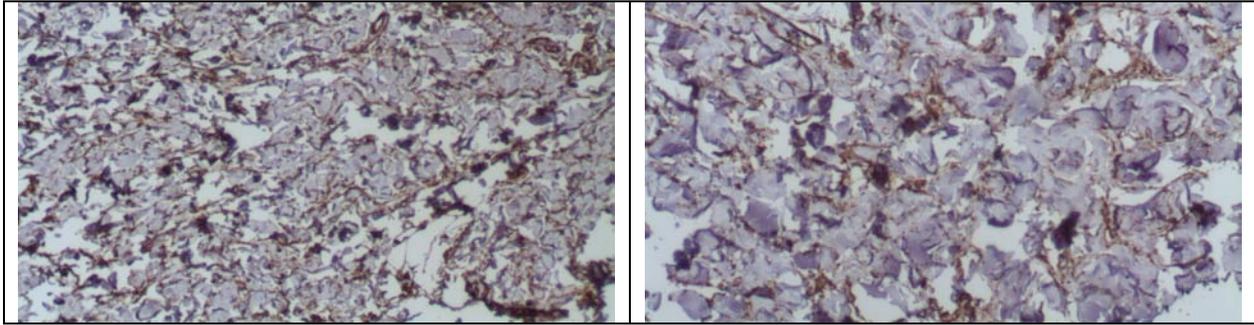
Número de biopsia	Células dendríticas CD34 positivo		Células dendríticas Factor XIIIa positivo	
	Lado sano (%)	Lado afectado (%)	Lado sano (%)	Lado afectado (%)
1	100	1	100	34
2	100	66	100	25
3	100	5	100	33
4	100	33	NA	NA
5	100	11	NA	NA
6	100	50	NA	NA
7	100	20	NA	NA
8	100	4	100	88
9	100	25	100	0

*NA: No se encontraron células dendríticas Factor XIIIa positivo.

Se incluyeron 10 biopsias con diagnóstico de atrofodermia, sin embargo se excluyeron 2 por fragmentación del tejido durante el estudio de inmunohistoquímica. De las 8 biopsias restantes se encontró que todas presentaban incremento de las células dendríticas CD34 positivo positivas en el lado enfermo en comparación con el lado sano, con una variación del 5 hasta el 65%. Este incremento puede ser relativo, ya que al presentarse atrofia, el mismo número de células dendríticas se distribuye en menor espacio. Las inmunomarcación que decora a las células dendríticas las demarca rectificadas. (Tabla 8)

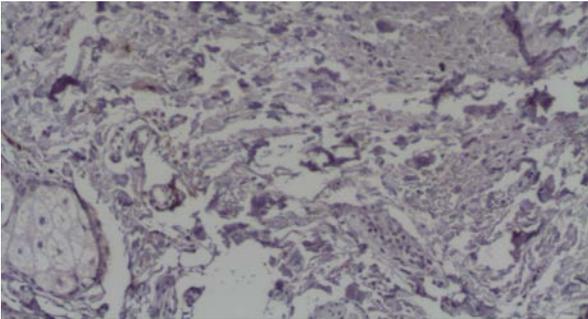
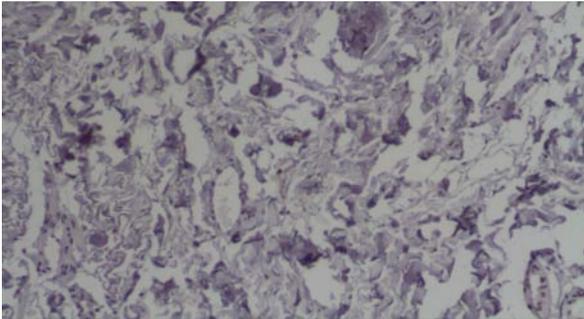
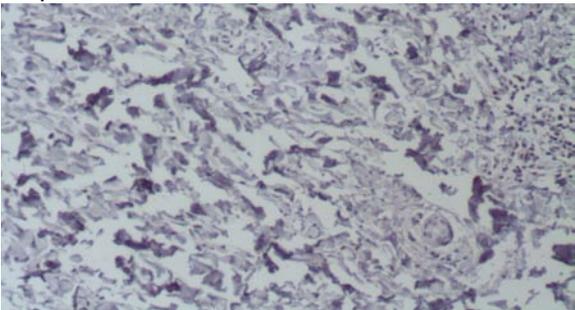
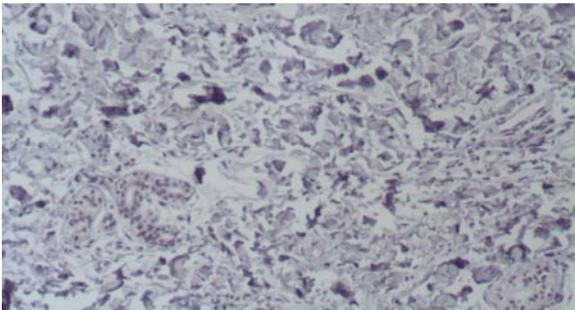
Tabla 8. Inmunomarcación de células dendríticas CD34 positivo de las biopsias translesionales con diagnóstico de Atrofodermia.

Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
<p>Biopsia 3</p> 	
<p>Biopsia 4</p> 	
<p>Biopsia 7</p>	



La inmunomarcación para células dendríticas Factor XIIIa positivo en Atrofodermia no mostró diferencia significativa, ya que al igual que en la Morfea y la Atrofia hemifacial progresiva fue negativa. (Tabla 9)

Tabla 9. Inmunomarcación de células dendríticas Factor XIIIa de las biopsias translesionales con diagnóstico de Atrofodermia.

Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
<p>Biopsia 4</p> 	
<p>Biopsia 7</p> 	

Se incluyeron 9 biopsias con diagnóstico de Atrofia hemifacial progresiva, de las cuales se eliminaron 3 biopsias por disminución del tejido con inmunomarcación que imposibilitaba su evaluación. De las biopsias incluidas se encontraron hallazgos similares a la atrofodermia, con incremento en el número de células dendríticas CD34 positivo con valor de una p menor a 0.05 en el lado afectado. El Factor XIIIa fue negativo. (Tabla 10 y 11).

Tabla 10. Inmunomarcación de células dendríticas CD34 positivo de las biopsias translesionales con diagnóstico de Atrofia hemifacial progresiva.

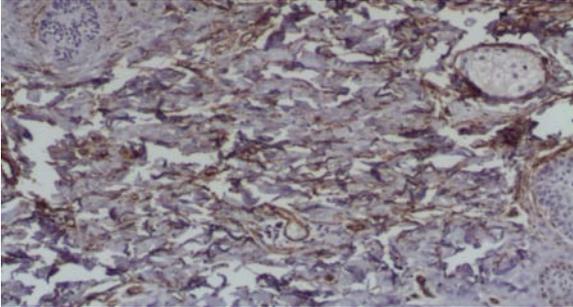
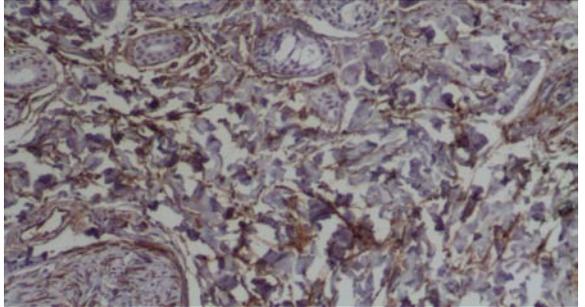
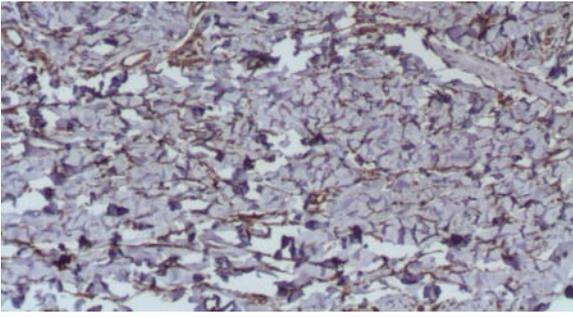
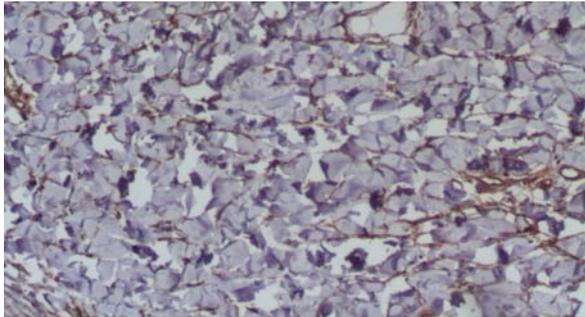
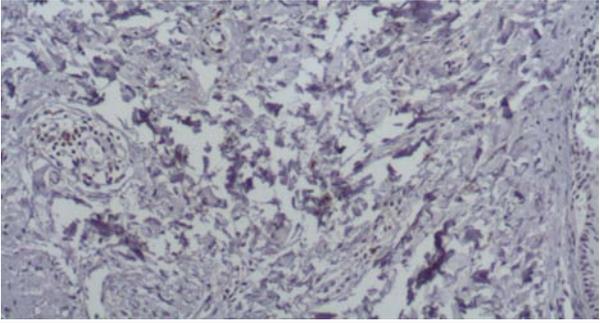
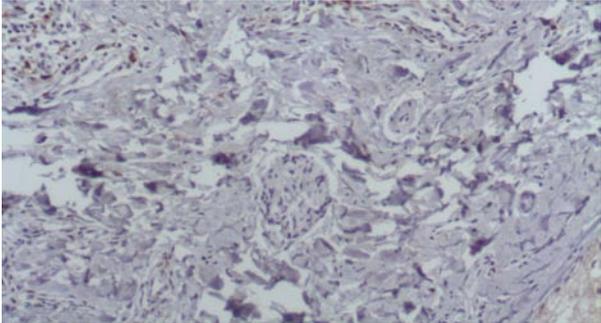
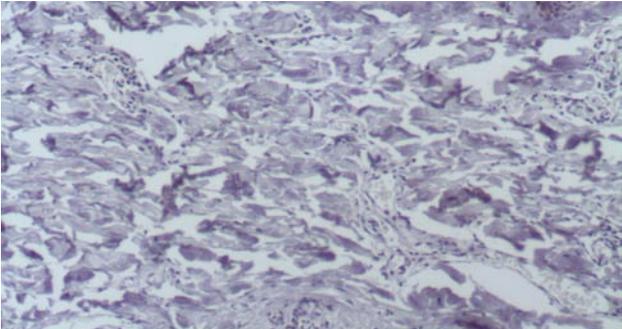
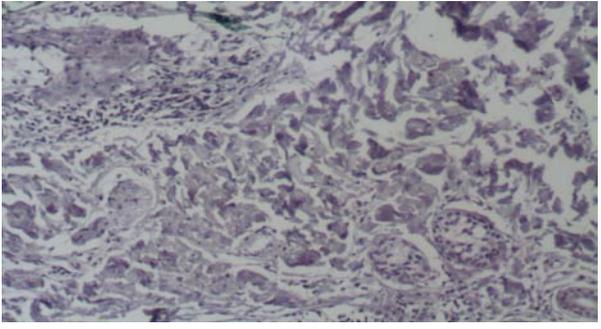
Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
Biopsia 3 	
Biopsia 5 	

Tabla 11. Inmunomarcación de células dendríticas Factor XIIIa de las biopsias translesionales con diagnóstico de Atrofia hemifacial progresiva.

Lado afectado (10x)	Lado sano (10x)
Biopsia 1 	
Biopsia 3 	

Posteriormente se realizó comparación de ambos marcadores de inmunohistoquímica entre los tres grupos y . Para células dendríticas CD34 positiva se encontró diferencia significativa entre la Morfea y la Atrofodermia con una p de 0.0005, entre la Morfea y la Atrofia hemifacial progresiva con una p de 0.0015. No se encontró diferencia significativa entre la Atrofodermia y Atrofia hemifacial progresiva con una p de 0.2720. (Figura 1 y 2). Esto nos indica que las Morfeas y Atrofodermias o Atrofia hemifacial progresiva muestran expresión diferente de los marcadores estudiados y por lo tanto se traten de enfermedades distintas y apoya que no son un subgrupo de la misma enfermedad. En cuanto al estudio de las células dendríticas Factor XIIIa positivo ninguna de las pruebas mostró significancia estadística.

Figura 1. Representación de la diferencia en el porcentaje de las células dendríticas entre el lado afectado y el lado sano en las Morfeas, Atrofodermia y Atrofia hemifacial progresiva.

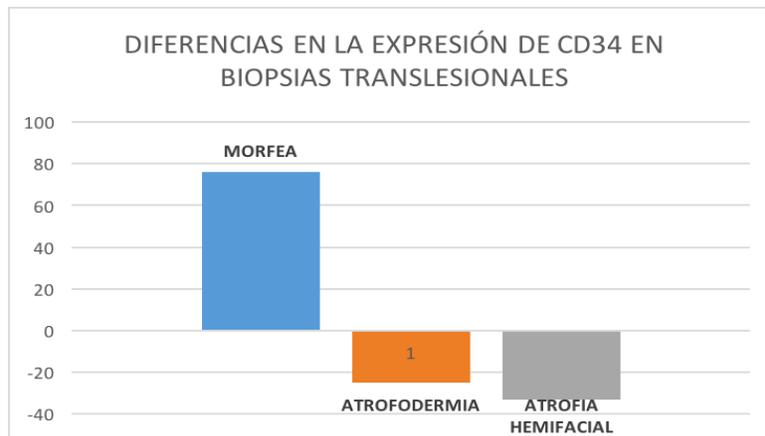
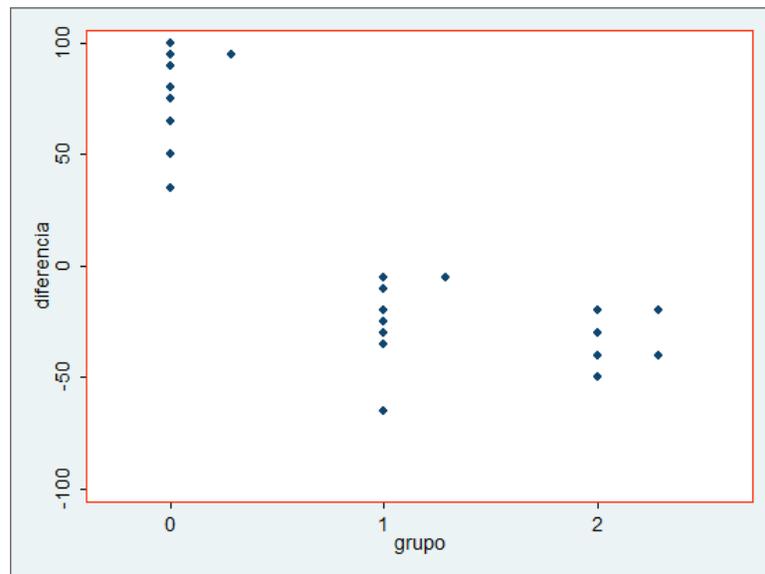


Figura 2. Representación de la diferencia en el porcentaje de las células dendríticas de cada una de las biopsias entre el lado afectado y el lado sano en las Morfeas, Atrofodermia y Atrofia hemifacial progresiva.



Grupo 0: Morfea

Grupo 1: Atrofodermia

Grupo 2: Atrofia hemifacial progresiva

Discusión

La morfea engloba un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar placas induradas, con pérdida de anexos y esclerosis en los estudios histopatológicos. Estas se clasifican principalmente en base a su topografía y morfología. Dentro de las clasificaciones mundiales propuestas existen dos entidades en las cuales no se produce esclerosis, denominadas atrofodermia y atrofia hemifacial progresiva o Síndrome de Parry-Romberg, caracterizándose únicamente por atrofia dérmica e hipodérmica.

Investigaciones previas de la fisiopatología estudiaron la expresión de las células dendríticas únicamente en la Morfea, como en el caso de Pièrard G.E. y colaboradores, los cuales evaluaron la relación de los dendrocitos con la fibrosis y esclerosis encontrando el Factor XIIIa incrementado, lo que limitaba la acumulación de colágena en la piel. En 1994 Aiba S. y colaboradores estudiaron la disminución selectiva de células CD34 + en 27 biopsias de lesiones de esclerodermia. En el 2000 Glimour T.K. y colaboradores comprobaron la disminución de células CD34.

En este estudio podemos comprobar que las células dendríticas CD34 + disminuyen en el lado afectado de los pacientes con diagnóstico de Morfea. En 2001 Camacho y colaboradores estudiaron los cambios en las células positivas CD34 + de las Morfeas después del tratamiento de fototerapia UVA1, encontrando que hubo mejoría clínica e incremento en la expresión de las células dendríticas CD34 +.

En 2013 Tawik A.A. y colaboradores estudiaron la respuesta de las morfeas al tratamiento con láser de colorante pulsado, encontrando incremento en las células dendríticas CD34 + y disminución de las células Factor XIIIa negativo, el cual se incrementa en las lesiones de morfea. A diferencia de lo reportado en la literatura, en este estudio no hay cambios significativos en las células positivas Factor XIIIa.

No hay estudios de inmunohistoquímica realizados en Atrofodermia o atrofia hemifacial progresiva ya que se consideraban un tipo de Morfea. Este estudio nos demuestra que estas dos entidades, pueden tratarse de otras enfermedades y que no comparten la fisiopatología de la Morfea, ya que en estas dos entidades las células dendríticas CD34 positivo tienen incremento en el lado afectado definido por atrofia, menor tamaño de la dermis y tejido celular subcutáneo, en comparación con el lado sano. Es importante continuar realizando estudios que incrementen el conocimiento de éstas dos enfermedades, en donde la atrofia dermohipodérmica son la principal característica. El papel de las células dendríticas no está bien definido, por lo que se deberán realizar investigaciones que ayuden al diagnóstico correcto y posiblemente tratamientos más eficaces.

Se deberán realizar estudios con mayor cantidad de casos, para confirmar los resultados que nos demuestra este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fett N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:217-28.
2. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol.* 1988;27:286-90.
3. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24:73-80.
4. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, *et al.* Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol.* 2003;13:171-6.
5. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, *et al.* Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:614-20.
6. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2009;145:545-50.
7. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma). *May Clin Proc.* 1995;70:1068-76.
8. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:22-6.
9. Tuffanelli D. Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:27-33.
10. Salmon-Ehr Eschard C, Kalis B. Morphées: classification et pris en charge. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125:283-90.
11. Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cut Med Surg.* 1999;18:210-25.
12. Hawk A, English JC. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:27-37.
13. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol.* 2006;24:374-92.
14. Bielsa I, Ariza A. Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:90-5.
15. Laxer R, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606-13.
16. Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW. *Dermatopathology.* 3rd ed. McGraw Hill Medical. 2010. 387-389.

17. Skobieranda K, Helm KF. Decreased expresión of the human progrenitor cell antigen (CD34) in morphea. *Am J Dermatopathol.* 1995;17(5):471-5.

18. Kencka D, Blaszczyk M, Jablonska S. Atrophoderma Pasini- Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology.*1995;190:203-6.

19. Jablonska S, Blaszczyk M. Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:979-80.

20. McNiff J, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB. Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:315-9.

21. Trattner A, David M, Sandbank M. Bullous morphea: a distinct entity. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:414-7.

22. Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Perniciaro C. Bullous morphea: clinical pathologic and immunopathologic evaluation of 13 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:937-43.

23. Rencic A, Goyal S, Mofid M, Wigley F, Nousari HC. Bullous lesions in scleroderma. *Int J Dermatol.* 2002;41:335-9.

24. Saleh Z, Abbas O, Dahdah MJ, Kibbi AG, Zaynoun S, Ghosn S. Atrophoderma of Pasini and Pierini: a clinical and histopathological study. *J Cutan Pathol* 2008. 35: 1108-1114.

25. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): Review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:385-96.

26. Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008;159:175---81.

27. Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco-Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma en coup de sabre and progressive facial hemiatrophy.It is possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:361---6.

28. 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;30:1997-2004.

29. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:157---63.

30. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vitadello F, *et al.* Ocular involvement in children with localizad scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1311---4.

31. Haniffa M, Gunawan M, Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. *J of Dermatol Science* 2015; 77:85-92.

32. Piérard GE, Arrese-Estrada J, Piérard-Franchimont C, Deleixhe-Mauhin F. Is there a link between dendrocytes, fibrosis and sclerosis?. *Dermatologica* 1990; 181(4): 264-5

33. Aiba S., Tabata N., Ohtani H., Tagami H. CD34+ spindle cells selective disappear from the skin lesion of scleroderma. *Arch Dermatol.* 1994; 130(5): 593-7.
34. McNiff JM, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB. Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. *AM J Dermatopathol.* 1999.; 21 (4):315-9.
35. Gilmour TK, Wilkinson B, Breit SN, Kossard S. Analysis of dendritic cell population using a revised histological staging of morphea. *Br J Dermatol.* 2000. 143(6): 1183-92.
36. Camacho NR, Sánchez JE, Martin RF, Sánchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34 positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol.* 2001. 45(5): 697-9.
37. Hardford R, Smith KJ, Skelton H. Development of histologic features of scleroderma in congenital lesions. *J Cutan Pathol.* 2002. 29(4): 249-54.
38. Goreshi M, Vera KC, Dutz JP. Type 1 IFN-induced protein MxA and plasmacytoid dendritic cells in lesions of morphea. *Exp Dermatol.* 2012. 21(6): 417-419.