



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ESCLERODERMIA LOCALIZADA. REPORTE DE CASOS  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

**DRA. EDDA BERNAL RUIZ**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**



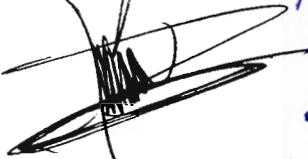
MÉXICO, D. F.

2008

**ESCLERODERMIA LOCALIZADA. REPORTE DE CASOS  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**



**DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS  
TUTOR DE TESIS**

## DEDICATORIA

### ***A Dios***

Por dame el regalo maravilloso de la vida,  
por ser mi roca y mi fortaleza.

### ***A Mis Padres***

Por su amor inmenso, cuidados, desvelos y apoyo  
incondicional.

Los quiero mucho

### ***A mi esposo***

Por su apoyo, paciencia y sobre todo por su amor.

### ***A mis hermanos***

Fernando, Fily, Renata, Rosy, por su cariño y apoyo

### ***A mi tía Paquita:***

A quién admiro y quiero por su gran amor.

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***Dra. Ma. De la Luz Orozco Covarrubias***

Por sus enseñanzas, su tiempo, dedicación y paciencia para la realización de ésta tesis. Mi admiración y respeto por su profesionalismo y calidad humana.

### ***A mis maestros del Instituto Nacional de Pediatría***

Dr. Ramón Ruiz Maldonado, Dra. Carola Durán McKinster, Dra. Ma. de la Luz Orozco Covarrubias , Dra. María del Mar Saéz de Ocariz y Dra. Carolina Palacios; gracias por haberme dado la oportunidad de estar en éste Instituto, por sus enseñanzas, su amistad y compartirme sus experiencias.

### ***A mis compañeras:***

Tania, Karina, Cecilia y Gabriela por su amistad y apoyo.

### ***A los niños del Instituto Nacional de Pediatría***

Por haberme permitido aprender de ellos, que a pesar de las circunstancias que vivieron, nunca dejaron de sonreír.

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>2</b>
Antecedentes	2
Justificación	8
Planteamiento del problema	8
Objetivos	8
Hipótesis	8
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>9</b>
Clasificación del estudio	9
Universo	9
<i>    Criterios de inclusión</i>	9
<i>    Criterios de exclusión</i>	9
<i>    Criterios de eliminación</i>	9
Selección de sujetos	9
Variables a investigar	10
<i>    Variable independiente</i>	10
<i>    Variable dependiente</i>	10
Tamaño de la muestra	10
Análisis estadístico	10
Consideraciones éticas	10
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>44</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>49</b>
Anexo 1	50
Anexo 2	60

## RESUMEN

### ESCLERODERMIA LOCALIZADA. REPORTE DE CASOS SERVICIO DE DERMATOLOGIA INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Bernal-Ruiz E\*, Orozco-Covarrubias ML\*\*, Ruiz-Maldonado R\*\*\*

\* Residente de Dermatología Pediátrica    \*\* Tutor de Tesis    \*\*\* Profesor Titular

**Introducción.** La esclerodermia localizada (EL) también denominada morfea es una enfermedad crónica caracterizada por esclerosis cutánea, autolimitada, sin compromiso visceral, con buen pronóstico para la vida aunque no siempre para la función. La EL afecta a todas las edades, el 15 % inicia antes de los 15 años de edad, más frecuentemente en niños escolares y es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. La etiología de la esclerodermia no ha sido establecida. Los factores que se han involucrado en su patogenia incluyen diferentes traumas, infecciones virales y bacterianas, vacunas y autoinmunes, entre otros. El antecedente familiar de otras colagenopatías es hasta del 12 %. Las lesiones de EL inician como una zona eritematosa, de consistencia dura, infiltrada, rodeada por un halo eritematovioláceo; en la segunda fase, el eritema desaparece y la piel es infiltrada y endurecida en mayor grado, el borde eritematovioláceo puede persistir. Lo anterior lleva a la atrofia cutánea con pérdida de anexos cutáneos y cierto grado de reblandecimiento, con hiper y/o hipopigmentación. El involucro de tejidos subyacentes determina la severidad de las secuelas funcionales. La clasificación más utilizada de acuerdo a la morfología y distribución de las lesiones es la de la Clínica Mayo, la cual considera 5 tipos principales de EL. El diagnóstico es clínico y se confirma por histopatología. Los estudios de laboratorio y gabinete son complementarios en el escrutinio de alteraciones extracutáneas. No hay tratamiento específico para la EL, éste se encamina a bloquear la síntesis y liberación de citocinas dañinas con drogas inmunosupresoras y a reducir o inhibir la fibrosis con agentes reductores de la síntesis de colágeno o estimuladores de la producción de colagenasa. La agresividad del tratamiento se determina en función de la actividad clínica y paraclínica de la enfermedad. El curso y pronóstico de la EL es impredecible y depende fundamentalmente del tipo clínico de la enfermedad.

**Objetivo.** Describir las características de los pacientes con esclerodermia localizada y determinar la frecuencia de las diferentes formas clínicas de la enfermedad en pacientes pediátricos mexicanos que asisten al Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y Método.** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes con esclerodermia localizada vistos en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 de Enero de 1977 y el 31 de Diciembre del 2006, registrando la información en las hojas de recolección de datos previamente diseñadas.

**Resultados.** Encontramos 112 pacientes con EL, 76 femeninos y 36 masculinos, con edad promedio de 9 años. El 7 % tuvo antecedente familiar y el 9 % tuvo concomitantemente otra colagenopatía y/o enfermedad autoinmune. Las lesiones afectaron todos los segmentos corporales con predominio de la cabeza y el aspecto predominante fue el de una piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada sin anexos y atrofia de tejidos subyacentes. El tipo de EL más frecuente fue la lineal. El 9 % de los pacientes refirió algún evento desencadenante. Las lesiones cutáneas fueron sintomáticas en el 23 % de los niños y el 53 % presentó manifestaciones extracutáneas. Ninguno de nuestros pacientes evolucionó a esclerosis sistémica.

**Conclusiones.** La EL es una enfermedad crónica la cual afecta a niños, principalmente en edad escolar. Si bien el daño de la EL generalmente es en piel y tejidos subyacentes, el grado de involucro de éstos últimos puede ser profundo, determinando la severidad de las secuelas funcionales. La frecuencia de manifestaciones extracutáneas en niños con EL hace necesaria su evaluación integral inicial mediante estudios de laboratorio y gabinete. El diagnóstico temprano de EL en los niños así como su seguimiento es fundamental ya que el tratamiento oportuno puede evitar y/o limitar el daño final.

**PALABRAS CLAVE:** Esclerodermia localizada, morfea. Niños

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes

La palabra esclerodermia deriva de los términos griegos skleros (duro) y dermis (piel), por lo que etimológicamente significa "piel dura". La esclerodermia incluye un amplio grupo de enfermedades, cuya característica común es la fibrosis. Hay dos formas clínicas de esclerodermia: Esclerodermia localizada (EL) y Generalizada ó Esclerosis sistémica (ES). La forma localizada se caracteriza por placas de fibrosis que afectan exclusivamente la piel, y se considera "benigna". La forma generalizada se caracteriza por fibrosis tanto en piel como en órganos internos.<sup>1</sup>

En 1854, Addison describió la EL como áreas de piel indurada. La diferenciación clínica entre EL y ES la hizo Wilson quién introdujo el termino de morfea<sup>2</sup> y Fagge en 1968 describió las diferentes formas clínicas<sup>3</sup>. En 1942 Klempéer identificó a la esclerodermia como una enfermedad de la colágena.<sup>4</sup>

La esclerodermia localizada también denominada morfea es una enfermedad autolimitada, de 3-5 años de duración, con buen pronóstico para la vida aunque no siempre para la función, ya que a menudo involucra además del tejido celular subcutáneo al músculo y hueso subyacente.<sup>5</sup>

La EL afecta a todas las edades con un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años de edad; alrededor del 15 % inicia antes de los 10 años de vida<sup>6-9</sup>. Es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.<sup>7,8,10</sup> La incidencia según Peterson y cols es de 2.7 por 10,000 con una prevalencia a los 80 años de edad de 1 en 500.<sup>11</sup>

La etiología de la esclerodermia no ha sido establecida. Los factores que se han involucrado incluyen diferentes traumas<sup>6, 8, 12,13</sup>, infecciones virales y bacterianas<sup>14,15</sup>, vacunas<sup>10</sup> y autoinmunes<sup>16,17,18</sup> entre otros. Se han documentados casos de EL familiar, aunque son raros, sin embargo el antecedente en la familia de otras collagenopatías es hasta del 12 %.<sup>19</sup>

Clínicamente las lesiones de EL inician como una zona eritematosa, de consistencia dura, infiltrada, rodeada por un halo eritematovioláceo, generalmente es leve y puede pasar desapercibida. En la segunda fase, el eritema desaparece y la piel es infiltrada y endurecida en mayor grado, el borde eritematovioláceo puede persistir. Lo anterior lleva a la atrofia cutánea con pérdida de anexos cutáneos y cierto grado de reblandecimiento. Las placas pueden ser hipo o hiperpigmentadas.<sup>11</sup>

La clasificación de la esclerodermia ha sido un verdadero reto, su naturaleza espectral la sitúa como una enfermedad poco comprendida. La falta de una terminología uniforme entre las diferentes especialidades y el desconocimiento de los subtipos clínicos y sus implicaciones a menudo retrasa su diagnóstico.

La EL involucra directamente al dermatólogo y la esclerodermia localizada juvenil (ELJ) al dermatólogo pediatría, por lo que en adelante nos concentraremos en éstas.

La clasificación más utilizada para EL de acuerdo a la morfología y distribución de las lesiones es la de la Clínica Mayo.<sup>20</sup>

1. Esclerodermia en placa
2. Esclerodermia generalizada
3. Esclerodermia ampollosa
4. Esclerodermia lineal
  - a. Monomérica
  - b. Golpe de Sable / Hemiatrofia facial progresiva

5. Esclerodermia profunda
  - a. Subcutánea
  - b. Profunda
  - c. Panesclerótica discapacitante
  - d. Fascitis eosinofílica

En niños la EL más frecuente es la esclerodermia lineal, seguida por la esclerodermia en placa.<sup>19</sup>

**Esclerodermia lineal.** Es la EL más frecuente en la edad pediátrica, inicia entre los 7 y 8 años de edad y predomina en niñas. La localización más frecuente es en extremidades, más inferiores que superiores aunque puede afectar tronco y cara, y excepcionalmente todo el hemicuerpo. Las lesiones suelen ser únicas y unilaterales (**monomélica**). Clínicamente se caracteriza por bandas lineales escleroatróficas progresivas de la parte proximal a la distal de una extremidad; los cambios de color en la piel afectada son muy evidentes (hipo e hiperpigmentación) y rara vez se visualiza el halo eritemato violáceo de las lesiones tempranas. La atrofia final es profunda ya que involucra piel, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso. Las complicaciones mediatas son retracciones tendinosas y articulaciones anquilosadas. El adelgazamiento y acortamiento óseo subsecuentes determinan el acortamiento de la extremidad. El proceso se estabiliza espontáneamente, sin embargo las secuelas son permanentes.<sup>6,21</sup> **La esclerodermia “en golpe de sable”,** es una forma de esclerodermia lineal, que se presenta como una banda unilateral, en región frontoparietal. La atrofia final de la piel y tejidos subyacentes deja una depresión que recuerda un “golpe de sable”.<sup>22</sup> Su relación con la hemiatrofia facial progresiva (Síndrome de Parry – Romberg) continúa siendo controvertida ya que en ésta la textura y coloración de la piel está básicamente respetada<sup>10,23</sup>. En ambos casos se han encontrado alteraciones asociadas múltiples: sistema nervioso central, oculares, etc.<sup>19</sup>

**Esclerodermia en placa (morfea).** Es una forma de EL menos frecuente en niños que en adultos, aunque según Christianson et al<sup>6</sup> el 10 % de los casos se inician antes de los 10 años de edad. La localización más frecuente es en tronco con predilección especial por la región abdominal.<sup>22</sup> Clínicamente las lesiones muestran la evolución característica en tres fases descrita previamente. Generalmente involucra solo a la piel, hay ausencia de pelo y sudoración, y la piel es relativamente móvil sobre el músculo subyacente. Las lesiones pueden ser múltiples y afectar otros segmentos corporales, tienden a autolimitarse en 3 a 5 años; y las secuelas pueden ser puramente estéticas (placa cicatrizal) sin embargo la localización de las lesiones puede determinar secuelas funcionales.<sup>22</sup>

**Esclerodermia generalizada.** Es la presencia de escleroatrofia cutánea diseminada sin compromiso sistémico. Es muy rara y se ha descrito fundamentalmente en adultos. Su inicio es insidioso y su progresión lenta. Las contracturas en extremidades y la inmovilidad articular son causas de discapacidad severa en estos pacientes.<sup>6</sup>

**Esclerodermia ampollosa.** Aunque Peterson et al<sup>20</sup> la clasifica como una entidad aparte es poco probable que lo sea ya que la presencia de ampollas se ha descrito en todos los tipos de EL, relacionándose con traumas que condicionan dilatación linfática.<sup>24</sup>

**Esclerodermia profunda.** Incluye 4 subtipos: **la esclerodermia subcutánea** en la que los cambios inflamatorios y fibrosis afectan la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo, dando a la piel un aspecto de “piel de naranja”, es más frecuente en tronco y antebrazos<sup>10</sup>; **la esclerodermia profunda** en la que la inflamación ocurre en

el tejido celular subcutáneo y fascia sin los cambios típicos de color que se presentan en la piel;<sup>6</sup> **la esclerodermia panesclerótica discapacitante** que es una forma severa, rara y mutilante de la morfea. Involucra dermis, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo e incluso hueso. La esclerosis superficial y profunda puede afectar a cualquier segmento. Las deformidades en manos y pies son incapacitantes y pueden cursar con dolor intenso. La evolución progresiva ocasiona además de contracturas, ulceraciones severas en la piel. En algunos casos puede llegar a ser mortal<sup>26</sup>; y **la fascitis eosinofílica** que se presenta bruscamente, a menudo después de un trauma o ejercicio extenuante con dolor, aumento de volumen y dificultad para el movimiento de manos y pies. En la piel se presentan lesiones de esclerodermia en diferentes fases. La característica principal es el daño a nivel de la fascia profunda subyacente, el grado de daño en tejidos suprayacentes determina la apariencia de las lesiones cutáneas. Cursa con eosinofilia hasta en el 70 % de los casos.<sup>26</sup>

La EL generalmente se limita a la piel y/o tejidos subyacentes, respetando órganos internos, excepto en algunos casos con diseminación de la enfermedad en la piel. Algunas de las manifestaciones sistémicas que se han descrito son: artralgias, fenómeno de Raynaud, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, síntomas neurológicos como crisis convulsivas, sordera, ataques isquémicos transitorios, migraña, y manifestaciones cardíacas como disfunción de la válvula mitral con alteraciones en el ritmo. Algunas alteraciones pueden ser asintomáticas y son más frecuentes en pacientes con subtipos de morfea profunda.<sup>6-10</sup> La presencia de hipertensión pulmonar, cardiomiopatía y/o miopatía generalizada son signos de ES.<sup>5</sup> La progresión a Esclerosis Sistémica es extremadamente rara, va del 0.8 al 5.6 %.<sup>6</sup>

La EL además de su asociación con otras enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y artritis reumatoide se ha asociado con vitiligo, liquen plano y alopecia areata.<sup>20</sup>

El diagnóstico es clínico y se confirma por histopatología, los estudios de laboratorio y gabinete son complementarios en el escrutinio de alteraciones extracutáneas.

Los hallazgos histopatológicos de la EL son variables, en la fase inicial, el borde violáceo periférico puede mostrar numerosas células inflamatorias, compuestas principalmente de linfocitos e histiocitos localizados en dermis profunda. El edema, inicia en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo, extendiéndose a toda la dermis. En la fase tardía, el infiltrado inflamatorio tiende a desaparecer siendo remplazado por tejido conectivo hialino. Las glándulas sebáceas y folículos pilosos están ausentes, mientras que las glándulas sudoríparas se encuentran atroficas.

Los vasos sanguíneos en dermis muestran engrosamiento de la pared con reducción de la luz. Hay cambios similares en el tejido celular subcutáneo. En la morfea profunda además se encuentra un infiltrado mixto con células plasmáticas, la esclerosis excesiva y la hialinización del tejido conectivo involucran hasta la fascia.<sup>27</sup>

Los exámenes de laboratorio mínimos incluyen una biometría hemática, (dónde la presencia de eosinofilia sugiere una fascitis eosinofílica), velocidad de sedimentación y proteína C reactiva que en algunos casos se encuentran elevadas, además se aconseja la búsqueda de anticuerpos antinucleares<sup>1</sup>. Según la clínica, se solicitan otros exámenes complementarios como capilaroscopia del lecho ungueal. Se recomienda practicar serología de borreliosis cuando existen argumentos epidemiológicos o semiológicos a favor de una infección por Borrelia, si es positiva el tratamiento con penicilina ha demostrado ser eficaz en las lesiones cutáneas.<sup>15</sup>

Los autoanticuerpos en la esclerodermia localizada, son una evidencia central de la mediación autoinmune como parte de los mecanismos patogénicos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el 46-80 % de los pacientes, la inmunofluorescencia indirecta demuestra con mayor frecuencia el patrón homogéneo y

el moteado. Uno de los autoanticuerpos mayores para esclerodermia localizada son las histonas nucleares. Se han detectado anticuerpos anti-histona en 47 % de los pacientes con esclerodermia localizada.<sup>10</sup> Recientemente se ha sugerido que el anti-topoisomerasa-II- alfa es un anticuerpo mayor en esclerodermia localizada.<sup>28</sup>

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en pacientes con esclerodermia localizada según Sato et al<sup>29</sup> es del 46 % anticuerpos anticardiolipina (aCL) y del 24 % anticoagulante lúpico (LAC).

Yamane et al<sup>30</sup> encontraron anticuerpos Anti-Th/To y los complejos P-ribonucleasa, (más frecuentemente Rp25 y hPop1), en esclerodermia localizada en relación a formas leves de lesiones cutáneas.

Los anticuerpos anti-RNP de la serie 3 han sido descritos en Esclerosis Sistémica desde 1988. Recientemente se ha demostrado que la RNP de la serie 3, es un miembro de la familia de las RNPs que son inmunoprecipitables por los anticuerpos antifibrilarina (AFA). Los anticuerpos anti-RNP de la serie 3 se han encontrado en el suero de pacientes con esclerodermia localizada, sin embargo no se ha demostrado su correlación con las manifestaciones clínicas.<sup>31</sup>

Un nuevo anticuerpo, Cu/Zn superóxido dismutasa se ha detectado en 89 % de pacientes con esclerodermia localizada y en 100% de pacientes con esclerodermia generalizada. Está por determinarse si éste es un marcador específico para EL.<sup>32</sup>

Las alteraciones en la temperatura en la EL se correlacionan con la actividad clínica y el grado de daño al tejido, por lo que la termografía podría ser útil en la toma de decisiones terapéuticas ya que ha mostrado una sensibilidad de hasta el 90 % en lesiones activas.<sup>33</sup>

Los estudios de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y el Ultrasonido pueden mejorar el manejo clínico y el entendimiento de algunas características de la enfermedad, particularmente cuando hay manifestaciones a nivel de sistema nervioso central u ocular demostrando el grado de afectación en éstas estructuras.<sup>10</sup>

El diagnóstico diferencial se realiza con otras entidades que cursan con esclerosis. El endurecimiento en la piel es una característica que podemos encontrar en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y otros síndromes de sobreposición (dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico). Otras enfermedades como: el esclerema generalmente se presenta posterior a un proceso infeccioso con edema en cuello, cara y parte superior de tronco y la biopsia muestra un depósito de mucopolisacáridos que separan a la colágena; la enfermedad injerto contra-huésped en la fase crónica, se caracteriza por la esclerosis severa y puede presentar limitación en la movilidad por contracturas en flexión se presenta posterior al trasplante de médula ósea de donador heterólogo. También debe diferenciarse de cambios esclerodermiformes en la piel, particularmente en adultos, secundarios a medicamentos como bleomicina, pentazocina y otros como el aceite de colza adulterado, el L-triptófano y los implantes mamarios de silicón que pueden incluso dar afección sistémica.<sup>10</sup>

La diferenciación con hemiatrofia facial progresiva (Síndrome de Parry Romberg) es una controversia universal,<sup>23</sup> algunos autores, consideran incluso que es la misma enfermedad.<sup>10</sup>

Dado que la etiología de la EL se desconoce, no hay tratamiento específico, a pesar de que las opciones terapéuticas han evolucionado con los avances de la farmacoinmunología, la mayoría no han demostrado una eficacia real basada en la evidencia de ensayos clínicos controlados. Algunos de los tratamientos empleados en Esclerosis Sistémica, se usan también en la forma localizada.

De acuerdo a Murray y Lazer <sup>10</sup> las alternativas terapéuticas de acuerdo a la variedad clínica de la EL son:

Esclerodermia en placas:

- Corticoesteroides (tópicos y/o intralesionales)
- Calcipotriol tópico

Esclerodermia lineal:

- Corticoesteroides tópicos
- Balneoterapia (Psoraleno-UVA)
- UVA (340-400 nm)
- Calcitriol oral
- Calcipotriol tópico

Esclerodermia generalizada:

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

La terapia física tiene una función importante en el manejo de la esclerodermia localizada cuando la piel sobre las articulaciones se encuentra afectada. Los programas intensivos de estiramiento y masaje se han utilizado en muchos pacientes, aunque su efectividad específicamente en pacientes con esclerodermia localizada es pobre. La terapia ocupacional es importante para mantener y/o mejorar la función de las articulaciones en extremidades superiores e inferiores.<sup>10</sup>

El tratamiento de la esclerodermia está encaminado a bloquear la síntesis y liberación de citocinas dañinas con drogas inmunosupresoras y a reducir o inhibir la fibrosis con agentes reductores de la síntesis de colágeno o estimuladores de la producción de colagenasa.

**Agentes inmunosupresores:** Los corticoesteroides tópicos, se consideran de primera elección en la esclerodermia localizada. En las formas generalizadas es necesario el uso de citotóxicos como **Metotrexate** sólo o en combinación con corticoesteroides sistémicos. Los corticoesteroides sistémicos actúan como "agentes inductores" al reducir el componente inflamatorio inicial de la enfermedad y el Metotrexate en la fase inflamatoria crónica y fibrótica. El uso de dosis bajas de **metotrexate en combinación con corticoesteroides orales** o intravenosos, en pulsos ha demostrado resultados alentadores en 3 series de casos.<sup>34,35</sup> Sin embargo son necesarios ensayos clínicos controlados para probar su efectividad.

Mancuso y Berdondini <sup>36</sup> usaron **Tacrolimus tópico** en 7 pacientes con buenos resultados. El mecanismo por el cual el Tacrolimus induce regresión de las lesiones no se conoce, probablemente se relaciona con su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora, la cual está ligada a la inhibición de la activación de linfocitos T y a la reducción en la producción de citocinas inflamatorias.

**Agentes antifibróticos:** Los agentes antifibróticos reducen la síntesis, excreción o polimerización de las fibras de colágena, aumentan la actividad de la colagenasa y neutralizan las citocinas capaces de estimular la síntesis de colágeno como el TGF- $\beta$ , IL4, IL6.

**La D-penicilamina** es un agente quelante que bloquea los grupos aldehídos en los enlaces intra e intermoleculares de la colágena, disminuye la esclerosis si se inicia en etapas incipientes de la EL. **La Colchicina** interfiere con la síntesis de colágena por la despolimerización de los microtúbulos reduciendo la proliferación de fibroblastos, aumentando la actividad de la colagenasa además de sus propiedades antiinflamatorias. La droga es bien tolerada y el principal efecto adverso es la diarrea.<sup>37</sup>

**El interferón gamma** disminuye la producción de colágeno e interfiere con la proliferación de fibroblastos, sin embargo los estudios clínicos han demostrado solo discreta mejoría en la EL.

**El imiquimod al 5 %** es un inductor del interferón- gamma el cuál inhibe la síntesis del TFG-B disminuyendo la fibrosis. Dytoch et al<sup>38</sup> publicaron la primera serie de casos con resultados benéficos en EL.

**El Calcitriol (1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)** ha sido utilizado en el tratamiento de la EL a dosis de 0.5 a 0.75 mcgr/día con resultados prometedores. El Calcitriol y el calcipotriol inhiben el crecimiento normal de fibroblastos humanos y se han involucrado en la diferenciación de los mismos. En algunos estudios se ha visto que el calcitriol tiene un efecto inmunoregulador en la proliferación de linfocitos T con función cooperadora y en la producción de citocinas por monocitos y macrófagos. Un ensayo clínico controlado, doble ciego en pacientes con EL y ES demostró ser superior al placebo.<sup>39,40</sup>

El uso de **luz ultravioleta (fototerapia)** con o sin agentes químicos como psoralenos ha sido usada en EL. El uso de dosis bajas de UVA ha demostrado cierto beneficio<sup>41</sup>. Sin embargo deben considerarse los posibles efectos secundarios a largo plazo, cuando se usa en niños

Las técnicas de cirugía plástica, como lipoimplantes, materiales de relleno sintéticos, trasplante de pelo, etc., pueden mejorar la función y particularmente las secuelas atróficas faciales y de piel cabelluda.<sup>42,43</sup>

Existen muchas preguntas acerca del tratamiento de la esclerodermia localizada: a quién tratar, cómo hacerlo, cómo evaluar la respuesta y cuándo suspender el tratamiento, entre otras. La esclerodermia localizada es una enfermedad progresiva, particularmente en los primeros 2 años, el retraso en el desarrollo de las áreas afectadas en un niño está en relación a la fase inflamatoria y las secuelas son muy difíciles de tratar.

La agresividad del tratamiento debe determinarse en función e la actividad clínica y paraclínica de la enfermedad.

**Pronóstico.** El curso y pronóstico de la EL es impredecible dependiendo de la variante de la enfermedad. La EL en placas y generalizada usualmente tienen una evolución benigna y se autolimitan. La actividad clínica dura generalmente 3 a 4 años; pueden desarrollarse lesiones nuevas aún después de un intervalo de inactividad, pero rara vez después de la pubertad. La variante lineal en extremidades puede dejar alteraciones funcionales severas, usualmente no progresa después de que la fase inflamatoria inicial se ha detenido y eventualmente termina en hiper o hipopigmentación residual, hipotrofia y contracturas articulares en casos severos. La esclerodermia en "golpe de sable" puede complicarse con atrofia ósea, deformidad mandibular, anomalías dentales, etc.<sup>5-9</sup>

## **Justificación**

La esclerodermia localizada es una enfermedad crónica de etiología desconocida generalmente autolimitada que puede dejar secuelas funcionales incapacitantes. El uso de terminología diferente para una misma enfermedad y la falta de una clasificación que unifique criterios, determinan en la práctica médica, desconocimiento de la entidad, poca sensibilización para su detección y retraso en el diagnóstico. Las publicaciones existentes son pocas, de pocos pacientes y reflejan mayormente el enfoque de la especialidad de los autores.<sup>6-10, 20</sup> Zulian et al<sup>19</sup> se dio a la tarea de dirigir un estudio internacional en el que conjunta los hallazgos clínicos y epidemiológicos de 750 niños con esclerodermia localizada. Dada la naturaleza de nuestra institución es importante conjuntar nuestra propia experiencia clínica y epidemiológica, lo cual redundará en beneficio de nuestra población y podremos aportar conocimientos aplicables a poblaciones similares.

## **Planteamiento del problema**

Determinar las características clínicas de la esclerodermia localizada en población pediátrica mexicana.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

- Determinar la frecuencia de las diferentes formas clínicas de esclerodermia localizada en pacientes pediátricos mexicanos que asisten al INP.

### **Objetivos específicos**

- Determinar el número de casos de esclerodermia localizada en los últimos 30 años.
- Describir las características demográficas (edad, género, edad de inicio, etc.)
- Determinar los factores desencadenantes implicados.
- Establecer antecedentes familiares de esclerodermia y /o alguna otra colagenopatía.
- Identificar la topografía más frecuente de acuerdo a la variedad clínica.
- Establecer el número de pacientes que evolucionaron a esclerodermia sistémica y a que órganos.
- Determinar los tratamientos utilizados para esclerodermia localizada.
- Comparar los resultados con la literatura.

## **Hipótesis**

Las características clínicas de la esclerodermia localizada en nuestra población son las mismas que en la población mundial.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Clasificación del estudio**

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo.

### **Universo**

Todos los pacientes con esclerodermia localizada del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría vistos en el periodo comprendido del 1º. de Enero de 1977 al 31 de Diciembre del 2006.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de esclerodermia localizada.
- Ambos géneros.
- Cualquier edad actual.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que cuenten únicamente con folio de la consulta externa.
- Pacientes cuyo expediente no exista en el archivo clínico.
- Pacientes con datos incompletos o inadecuados que imposibiliten la obtención de datos confiables.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes cuyo diagnóstico final no corresponda a esclerodermia localizada.

### **Selección de pacientes**

Se revisarán todos los expedientes de niños con diagnóstico clínico de EL del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría vistos en el periodo de tiempo establecido previamente encontrados en:

- Archivo del Instituto
- Servicio de Dermatología
  - o Libreta de consulta diaria
  - o Libreta de biopsias
  - o Libreta de fotos
  - o Archivo de interconsultas
  - o Archivo electrónico

Registrando la información en las hojas de recolección de datos previamente diseñadas (Anexo 1).

### **Variables a investigar**

- **Variable independiente**
  - o Pacientes con EL
- **Variables dependientes**
  - o Cualitativas
    - Edad del paciente
    - Género del paciente
    - Historia familiar de EL
    - Historia familiar de otra colagenopatía
    - Localización de las lesiones
    - Morfología de la lesiones en la 1ª. Consulta
    - Alteraciones funcionales
    - Alteraciones en otros órganos y/o sistemas
  - o Cuantitativas
    - Número de lesiones de EL en cada paciente
    - Tamaño de las lesiones
    - Alteraciones en exámenes de laboratorio
    - Alteraciones en exámenes de gabinete

### **Tamaño de la muestra**

Todos los pacientes con diagnóstico de esclerodermia localizada vistos en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría del 1º. de Enero de 1977 al 31 de Diciembre del 2006, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

### **Análisis estadístico**

Dada la clasificación de la presente investigación clínica, el análisis se enfoca a la descripción de las variables de interés. Se utilizará el análisis de proporciones expresadas mediante porcentajes que relacionen las variables tipo razón. Los datos se presentarán en tablas de frecuencia y se representarán en gráficos si expresan mejor los resultados obtenidos. Los datos serán procesados y analizados por el programa EPI-INFO. De acuerdo al tamaño de la muestra se determinará la utilidad de pruebas como la prueba exacta de Fisher y chi cuadrada para buscar asociación estadísticamente significativa entre las variables a estudiar.

### **Consideraciones éticas**

No se requieren consideraciones éticas por tratarse de un estudio retrospectivo

## RESULTADOS

Entre el 1 de Enero de 1977 y el 31 de Diciembre del 2006 (30 años) encontramos 112 pacientes con esclerodermia localizada vistos en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, 76 pacientes (68 %) del género femenino y 36 (32 %) del masculino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 9 años (mínima 1.8 años, máxima 16.6 años). La edad promedio al inicio de la enfermedad fue de 6.7 años (mínima 0 meses [congénita], máxima 16 años).

En 95/112 pacientes se documentó el antecedente familiar de alguna colagenopatía y/o enfermedad autoinmune, fue positivo en 7 pacientes (7%); 6/7 pacientes en familiares de segundo grado. Las colagenopatías asociadas fueron: artritis reumatoide en 4 pacientes, lupus eritematoso sistémico (con antecedente familiar de la madre, abuela y dos tías maternas), esclerodermia localizada y tiroiditis en un paciente para cada una.

En 10/112 pacientes se encontró la presencia de otra colagenopatía y/o enfermedad autoinmune, ver Tabla 1. Se encontraron otras enfermedades no relacionadas con esclerodermia localizada en 8/112 pacientes (7%), ver Tabla 2.

La localización de las lesiones de esclerodermia involucró a todos los segmentos corporales (cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores); 79/112 pacientes (71 %) presentaron lesiones solo en un segmento, 15 (13 %) en dos segmentos, 13 (12 %) en tres segmentos y 5 (4%) en cuatro segmentos. Al considerar las diferentes áreas de cada segmento además de la afectación de más de un segmento en un mismo paciente se contabilizaron 240 localizaciones en los 4 segmentos. La cabeza fue el segmento más frecuentemente afectado en 88/240 localizaciones (37 %) predominando en cara (52/88). El segundo segmento afectado fue el tronco con

63/240 localizaciones (26 %) de las cuales 30 fueron en el tórax. El tercer segmento afectado fueron las extremidades inferiores con 51/240 localizaciones (21 %) extendiéndose en toda la extremidad en 25/51. Las extremidades superiores quedaron con 38/240 localizaciones (16 %) predominando también la afección de toda la extremidad (19/38). La localización por área en cada segmento se encuentra en la Tabla 3. La distribución de las lesiones fue unilateral en 80/112 pacientes (70 %), 42 del lado izquierdo y 38 del derecho; bilateral en 20/112, (asimétrica en 18/20); línea media en 2/112 y diferentes combinaciones en 10/112 pacientes.

Las lesiones se describieron como: piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos y atrofia de tejidos subyacentes en 52/112 pacientes (46 %); como piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos en 32/112 pacientes (28 %); como manchas hiperpigmentadas con atrofia de tejidos subyacentes en 21/112 pacientes (19 %); como piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos, con atrofia de tejidos subyacentes y halo eritemato-violáceo, eritema y edema en 3/112 pacientes (3%), como piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos y con halo eritemato-violáceo, eritema y edema en 2/112 pacientes (2%) ; y como placas eritemato-violáceas, eritema y edema en 2/112 pacientes (2%). Ver Tabla 4

El número de placas fue única en 53/112 pacientes (47 %), presentaron 2 placas 24/112 pacientes (21 %), 3 placas 11/112 pacientes (10 %) y más de 3 placas 23 pacientes (21 %), en un paciente (1%) no se especificó el número de placas.

El tamaño de las placas se midió en 46/112 pacientes (41%), midiendo en promedio 8.5 cm. (mínimo 1.1 cm., máximo 38 cm.). En 56/112 pacientes (50 %) el tamaño de las placas se obtuvo indirectamente y se detalla en la Tabla 5.

Encontramos 3 tipos de esclerodermia: lineal en 59/112 pacientes (53 %), de los cuales 20 presentaron el subtipo en golpe de sable, 20 el de hemiatrofia facial progresiva y 19 el monomérico; en placa en 25/112 pacientes (22 %) y profunda en 5/112 pacientes (4 %) todos con el subtipo panesclerótica discapacitante. Los 23 pacientes restantes (20 %) presentaron diferentes combinaciones de los 3 tipos de esclerodermia encontrados, ver Tabla 6.

Las lesiones cutáneas fueron asintomáticas en 69/112 pacientes (62%), no se especificó en 17/112 pacientes (15%) y sintomáticas en 26/112 pacientes (23 %) de los cuales 13/26 pacientes (50 %) presentó prurito, 11/26 pacientes (42%) dolor y dos pacientes presentaron ambos síntomas

El tiempo de evolución promedio de las lesiones fue de 27 meses (2.3 años), con una mediana de 18 meses (mínima 1 mes, máxima 156 meses).

En 10/112 pacientes (9%) se refirió un evento desencadenante, 8/10 pacientes traumatismo previo, un paciente ingesta de Trimetropim + Sulfametoxazol y otro paciente picadura de insecto. No se encontró registrado un evento desencadenante en 71/112 pacientes (63%) y 31/112 pacientes (28 %) lo negó.

En 11/112 pacientes (10 %) se documentó alguna de las dermatosis asociadas a esclerodermia: 9 pacientes (82%) presentaron vitiligo, 1 psoriasis y otro vitiligo y liquen plano.

Se encontraron 31 dermatosis no asociadas a esclerodermia en 35/112 pacientes (31 %); 22 pacientes presentaron una, 8 presentaron 2, 4 presentaron 3 y 1 presentó 4, sumando 54 en total. Tabla 7

Las manifestaciones extracutáneas se presentaron en 59/112 pacientes (53%): alteraciones musculoesqueléticas en 42/59 pacientes (71 %), neurológicas en 9/59 pacientes (15 %), oftalmológicas en 4/59 pacientes (7%), musculoesqueléticas y neurológicas en 2/59 pacientes (3%), gastrointestinales en 1/59 pacientes (2%) y musculoesqueléticas y gastrointestinales en 1/59 pacientes (2 %).Tabla 8

Las alteraciones musculoesqueléticas presentes en 45/59 pacientes (2 con manifestaciones musculoesqueléticas y neurológicas, y 1 con manifestaciones musculoesqueléticas y gastrointestinales) fueron 94, predominando las alteraciones funcionales 52/94 (55%), (en extremidades [46/52] desde limitación de movilidad articular hasta claudicación; en cara [6/52] desviación de la comisura labial por retracción); hipotrofia de la extremidad 15/94 (16%), acortamiento de la extremidad 13/94 (14 %), artralgiás, mialgiás y parestesias 13/94 (14 %) e insuficiencia arterial (disminución de pulso pedio, llenado capilar retardado y necrosis de dos orfejos) 1/94.

Las manifestaciones neurológicas que presentaron 11/59 pacientes (2 con manifestaciones musculoesqueléticas y neurológicas) fueron 16 en total: cefalea 7/16 (44%), retraso en el aprendizaje 3/16 (19 %), crisis convulsivas 3/16 (19%), déficit de atención 2/16 (12%) e irritabilidad 1/16 (6%).

Las manifestaciones oftalmológicas fueron 11 lesiones diferentes en 4/59 pacientes: anisocoria 2/11 (19 %) , astigmatismo, nódulos en iris, hipopigmentación estriada retiniana, opacidad retroqueratínica, opacidad estromal, queratopatía lineal, atrofia del iris, uveítis anterior y edema de papila , 1 vez cada una.

Las manifestaciones gastrointestinales fueron disfagia a sólidos en 2/59 pacientes.

Otras manifestaciones extracutáneas (13 en total) como fenómeno de Raynaud, musculoesqueléticas, neurológicas, gastrointestinales, renales, etc. se presentaron en 8/112 pacientes (7%), los cuáles además de esclerodermia tenían otra colagenopatía como: artritis reumatoide juvenil (2 pacientes), lupus eritematoso sistémico (2 pacientes), dermatomiositis (2 pacientes); tiroiditis (1 paciente) y cisticercosis cerebral (1 paciente).

Se realizó biopsia de piel a 81/112 pacientes (72%). El diagnóstico histopatológico fue de morfea en 67/81 pacientes (83%), hemiatrofia facial en 4/81 pacientes (5%) y descriptivo en 10/81 pacientes (12 %) en 7/10 como infiltrado inflamatorio inespecífico con atrofia de epidermis y en 3/10 como alteraciones inespecíficas. De los 67 /81 pacientes con diagnóstico histopatológico de Morfea, 42/67 (63 %) correspondieron a la fase tardía de esclerodermia y 16 / 67 (24%) a la fase inicial. En 9/67 (13%) no se pudo establecer la fase por ser pacientes referidos de otros hospitales con el diagnóstico histopatológico sin descripción.

Se practicaron exámenes de laboratorio en 102 /112 pacientes (91 %): Biometría hemática completa en 81 /112 pacientes (72 %) resultando normal en 71/81 (88 %), con aumento de la velocidad de sedimentación globular en 7 /81 pacientes (9%), eosinofilia en 2/81 pacientes (2%) y anemia en 1/81 pacientes. Examen general de orina en 59 /112 pacientes (53 %), siendo normal en 47 /59 pacientes (80 %), en 9/59 pacientes (15%) se presentaron alteraciones compatibles con infección de vías urinarias y en 3/59 pacientes (5%) hematuria cuya causa no se estableció: 2 pacientes femeninos de 14 y 12 años en quienes desapareció en 4 y 12 meses respectivamente y un paciente masculino de 11 años en quien fue persistente.

La proteína C reactiva se determinó en 69 /112 pacientes (62%), en 57/69 pacientes (83%) fue negativa y en 12 /69 pacientes (17 %) fue positiva (positiva > 0.5 mg/dl / negativa < 0.5 mg/dl).

El complemento sérico realizado en 81/112 pacientes (72 %) se encontró dentro de parámetros normales en 44/81 pacientes (54 %) (151-250 mg/dl), disminuido en 36/81 pacientes (45 %) y aumentado en 1/81 pacientes (1 %). Tabla 9. En 20 /112 pacientes (18 %) se determinó C3 y C4. Los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11.

Las crioglobulinas se determinaron en 40/112 pacientes (36 %), se encontraron elevadas en 34/40 (85 %) y normales (20-40 mg/dl ) en 6/40 (15 %) .

Se determinaron inmunoglobulinas G, M y A en 30/112 pacientes (27%). De acuerdo a los valores por edad la IgG se encontró elevada en 17/30 pacientes (57 %) y normal en 13/30 pacientes (43 %); la IgM fue normal en 20/30 pacientes (67 %) y elevada en 10/30 pacientes (33 %) y la IgA fue normal en 26/30 pacientes (87%) y elevada en 4/30 pacientes (13 %).

En 46/112 pacientes (41 %) se determinaron complejos inmunes circulantes, en 31 /46 pacientes (67 %) se encontraron dentro de valores normales (< 1.5 mg/dl) y en 15/46 pacientes (33 %) aumentados.

El factor reumatoide se realizó en 45/112 pacientes (40 %), en 25/45 (56 %) fue negativo y en 20/45 (44 %) positivo (> 15 UI/ml).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) practicados en 91/112 pacientes (81 %) fueron positivos en 58 /91 pacientes (64%) y negativos en 33/91 (36 %). El 76 % (44/58) de los pacientes con ANA positivo permanecieron positivos durante su seguimiento.

El patrón de inmunofluorescencia más frecuentemente encontrado fue el moteado en 39/58 pacientes (67 %), seguido del difuso en 13/58 pacientes (22 %). La combinación de patrones (nucleolar, moteado, periférico y difuso) se encontró en 6/58 pacientes (10 %).

Los anticuerpos Anti-DNA de cadena sencilla se realizaron en 66/112 pacientes (59 %). En 40/66 pacientes (61 %) fueron negativos y en 26 /66 (39 %) positivos, de los cuales 19/26 pacientes (73%) permanecieron positivos a lo largo de su evolución. Los anticuerpos anti-DNA nativo o de doble cadena (anti-DNA<sub>n</sub>) se determinaron en 35/112 pacientes (31 %), sólo 1 fue positivo.

La determinación de anticuerpos anti-Scl-70 se realizó en 49 /112 pacientes (44 %). En 45/49 pacientes (92 %) fueron negativos y en 4/49 pacientes (8%) positivos, de los cuales 2/4 (50 %) se negativizaron y uno permaneció positivo a lo largo de su evolución.

Los anticuerpos anti-Ro practicados en 7 /112 pacientes (6%) y los anti-La en 6/112 pacientes (5%) fueron negativos.

Los anticuerpos anti-Sm realizados en 4/112 pacientes (4%) fueron negativos.

Se determinaron anticuerpos ENA (ENA, ENA<sub>4</sub>, ENA<sub>6</sub>) en 59/112 pacientes (52 %), siendo negativos en 49/59 pacientes (83 %) y positivos en 10/59 pacientes (17 %) : 4/10 (40 %) ENA, 4/10 (40 %) ENA<sub>6</sub> y 2/10 (20 %) ENA<sub>4</sub>. El 70 % (7/10) de los pacientes con ENA positivo permanecieron positivos durante su seguimiento.

Los anticuerpos anti-Jo se determinaron en 13/112 pacientes (12 %), siendo positivos en 2 pacientes.

Los anticuerpos anti-RNP que se determinaron en 11 /112 pacientes (10%) fueron negativos.

Los anticuerpos anti-cardiolipina se determinaron en 19/112 pacientes (17 %), fueron negativos en 16/19 (84%) y positivos en 3/19 pacientes (16 %); 1 para IgG, 1 para IgM y 1 para ambas.

De los anticuerpos anti-beta-glicoproteína I (aB<sub>2</sub>GPI) practicados en 7 /112 pacientes (6%) solo un paciente fue positivo para IgM.

En 12/112 pacientes (11 %) se determinaron ANCA's siendo positivos en 4/12 pacientes (33 %): 2 para pANCA y 2 para pANCA y cANCA.

Se sometieron a diferentes estudios de gabinete (tele de tórax, electrocardiograma, serie esofagogastroduodenal, espirometría y electroencefalograma) a 92/112 pacientes (82%). La tele de tórax tomada en 23/112 pacientes (21 %) no mostró alteraciones. El electrocardiograma practicado en 42/112 pacientes (38 %) fue normal en 35/42 pacientes (83 %), en 6/42 pacientes (15 %) se encontraron alteraciones del ritmo y en 1 paciente (2 %) bloqueo de rama izquierda del haz de His.

La serie esofagogastroduodenal practicada en 50/112 pacientes (45 %) mostró alteraciones en 27/50 pacientes (54 %) consistentes en reflujo gastroesofágico y enfermedad ácido-péptica, de leve a moderados.

Se realizó espirometría en 27/112 pacientes (24 %); en 25/27 pacientes (92 %) fue normal, en 1 paciente se informó con patrón restrictivo leve y en otro con patrón obstructivo.

El electroencefalograma practicado en 45/112 pacientes (40 %) fue normal en 27/45 pacientes (60 %), las alteraciones encontradas en 18/45 pacientes (40 %) se describen en la Tabla 12.

Recibieron tratamiento para esclerodermia localizada el 88 % de los pacientes (99/112); 50/99 pacientes (49 %) tópico y sistémico, 45/99 pacientes (40 %) solamente sistémico y 4/99 (3 %) solamente tópico. Los tratamientos tópicos que recibieron los 54/99 pacientes fueron entre 1 y 3 con un total de 91 y se enlistan en la Tabla 13.

Los tratamientos sistémicos que recibieron 95/112 pacientes se enlistan en la Tabla 14; 57/95 pacientes (72 %) recibieron de 1 a 3 medicamentos y 38/98 pacientes (28 %) más de 3 medicamentos , total 258 ciclos ó periodos de tratamiento con un fármaco dado.

Se realizaron procedimientos invasivos en 22 pacientes de los cuales 19 estuvieron previamente con tratamiento sistémico. Se practicaron lipoimplantes en 9/22 pacientes, cirugías en 9/22 pacientes y ambos en 4/22 pacientes con un total de 43 procedimientos (20 lipoimplantes y 23 cirugías), encaminados a mejorar las secuelas faciales y de piel cabelluda así como la función en extremidades. De las 23 cirugías 15 (65 %) se realizaron en cara y consistieron en colocación de implante de mentón, colgajos, corrección de endotropion, rinoplastia entre otras y 8 (35 %) en extremidades como deflexión de rodilla, callotaxis de fémur , realización de colgajos e injertos.

Se presentaron 8 eventos adversos de moderados a severos secundarios a medicamentos en 7/112 pacientes, ver Tabla 15.

Ninguno de los 112 pacientes con esclerodermia localizada evolucionó a esclerosis sistémica. El tiempo de seguimiento en 95/112 pacientes (85 %) fue de 1 mes a 12.5 años con una mediana de 3.8 años. El promedio de tiempo de vigilancia sin tratamiento fue de 1.6 años (mínima 0 meses, máxima 12 años).

Hasta el momento 53/112 pacientes (47 %) abandonaron el tratamiento, 25/112 pacientes (22 %) continúan en vigilancia y/o tratamiento, 17/112 pacientes (15%) se desconoce su evolución, 14/112 pacientes (13%) fueron dados de alta por mayoría de edad y 3/112 pacientes (3%) fueron dados de alta por mejoría,

Los pacientes fueron vistos por el servicio de dermatología en conjunto con otras especialidades del instituto, dentro de los cuales destacan por frecuencia: inmunología, rehabilitación, estomatología, cirugía plástica, oftalmología y ortopedia entre otros.

## DISCUSIÓN

La esclerodermia localizada (EL) también denominada morfea es una enfermedad caracterizada por esclerosis, autolimitada, sin compromiso visceral, con buen pronóstico para la vida aunque no siempre para la función <sup>5</sup>. La incidencia según Peterson y cols es de 2.7 por 10,000 <sup>11</sup>. En el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría se han visto 112 casos en 30 años (Enero 1977 a Diciembre 2006), lo cuál significa 4 pacientes promedio por año. La incidencia en la población atendida (pacientes de 0 a 17 años, 11 meses de edad) en el Instituto Nacional de Pediatría es de 0.9 por cada 10,000 niños atendidos por primera vez en la consulta de pediatría y de 31.6 por cada 10,000 niños atendidos por primera vez en la consulta del servicio de dermatología, lo anterior se explica por el hecho de ser un ser un servicio de alta especialidad exclusivo de dermatología pediátrica a nivel nacional. Sin embargo es importante decir que la EL es una enfermedad rara tanto en la patología general como en la dermatológica en la edad pediátrica ya que el número de casos en nuestra serie representa apenas el 0.009 % de los niños vistos por primera vez en la consulta de pediatría y el 0.316 % de los niños vistos por primera vez en la consulta de dermatología pediátrica.

La esclerodermia localizada afecta a ambos sexos, algunas series de casos han encontrado que es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres <sup>7,8,9</sup>; nuestra serie de casos establece una relación de 2:1 en favor del sexo femenino. La EL afecta principalmente a niños en edad escolar (edad promedio 6.8 a 7.9 años) <sup>7,9,19</sup>, en nuestro estudio la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 9 años (1.8 a 16.6 años), sin embargo la edad promedio de inicio de la enfermedad fue a los 6.7 años (0 meses a 16 años), lo anterior refleja una tardanza promedio de 2.3 años en que estos niños lleguen a un servicio de alta especialidad. En uno de nuestros pacientes la EL fue congénita (ELC) 0.9 %, en la casuística de Zulian et al <sup>44</sup> la ELC

representó 0.8 % (6/750 casos); dichos autores consideran que es una condición subestimada ya que se diagnostica 2-5 años después. La ELC debe considerarse en los diagnósticos diferenciales de neonatos y lactantes que presenten lesiones fibróticas-hiperémicas, su tratamiento oportuno podría evitar secuelas funcionales y estéticas. Nuestra paciente presentó al nacimiento una mancha hiperpigmentada en mejilla derecha, que aumentó de tamaño a los 4 años de edad, agregándose 2 lesiones nuevas (mejilla y mentón del mismo lado) y atrofia de tejidos subyacentes a los 7 años de edad, motivo por el que acudió a nuestro servicio; el diagnóstico fue de esclerodermia lineal (EGS); los 6 casos de Zulian et al<sup>44</sup> fueron esclerodermia lineal, 4 en cara (EGS) y 2 en extremidades diagnosticados inicialmente como: "nevo" (1), mancha salmón (1), "lesiones indiferenciadas" (2) y "lesiones secundarias a infecciones" (2); éstos últimos correspondieron a las lesiones en extremidades.

Se ha documentado la asociación del antígeno leucocitario (HLA) con un incremento en la incidencia de anticuerpos órgano-específicos. En esclerosis sistémica y morfea la frecuencia de la relación con los haplotipos HLA- DR5 (DRB1\*1101 y 1104, DQ41\*0501, DQB1\*0301) y DR 3 (DRB1\*0301, DQA1\*0501, DQB1\*0201) en americanos y europeos, HLA-DR2 (DRB1\*1502, DQB1\*0301) en japoneses y HLA-DR2 (DRB1\*1602, DQA1\*0501, DQB1\*0301) en americanos nativos; indican una predisposición genética débil.<sup>10</sup> La búsqueda de haplotipos relacionados con EL en nuestro medio podría ser de utilidad en un futuro.

Se han documentado algunos casos familiares de esclerodermia localizada<sup>27</sup>; el antecedente familiar en segundo grado en 1 de nuestros pacientes (abuelo materno) no nos permite establecer un patrón de herencia. El antecedente familiar de otras colagenopatías es hasta del 12 %<sup>19</sup>, en nuestra serie de casos fue del 7 % siendo la artritis reumatoide la más frecuente (4/7 pacientes) como se ha descrito en la literatura.

La coexistencia de EL con esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y dermatomiositis, entre otras, apoya su origen autoinmunitario<sup>16,19,20</sup>. La presencia de otra colagenopatía y/o enfermedad autoinmune (Tabla 1), en 10 de nuestros pacientes (9%) nos indica que debe buscarse intencionadamente la coexistencia de otra enfermedad de la colágena o de un síndrome de sobreposición en los niños con EL.

La EL inicia como una zona eritematosa, de consistencia dura, infiltrada, rodeada por un halo eritematovioláceo (lesiones activas); las lesiones iniciales generalmente son leves por lo que pueden pasar desapercibidas. En la segunda fase, el eritema desaparece y la piel es infiltrada y endurecida en mayor grado, con o sin el borde eritematovioláceo (lesiones establecidas). Lo anterior lleva a la atrofia cutánea con pérdida de anexos cutáneos y cierto grado de reblandecimiento (lesiones residuales). Las placas pueden ser hipo o hiperpigmentadas<sup>11</sup>. Las características morfológicas en nuestros pacientes encontradas con mayor frecuencia fueron la combinación de lesiones establecidas y residuales (46 %), seguidas de lesiones establecidas (29 %) y lesiones residuales (19 %) ver Tabla 4. Solamente 2 pacientes (2 %) consultaron en la fase inicial de la enfermedad (lesiones activas); lo anterior refleja la poca sensibilidad de los padres y/o médicos de primer contacto para detectar las lesiones cutáneas de EL en su inicio en el grupo pediátrico.

La naturaleza espectral de la EL dificulta su clasificación. La Clínica Mayo<sup>20</sup> clasifica en 5 tipos a la EL siendo probablemente la más utilizada. En nuestra serie de casos la EL (Tabla 6) más frecuente fue la lineal (53%), como se ha descrito en la literatura<sup>6,7,9,10</sup>; la distribución por subtipos (golpe de sable, hemiatrofia facial progresiva y monomelica) fue prácticamente uniforme: 20, 20 y 19 respectivamente. El segundo tipo en frecuencia fue la EL en placa (22 %) que es el tipo de EL más frecuente en adultos.<sup>27</sup> Encontramos EL profunda en 5 pacientes (4 %) subtipo

panesclerótica discapacitante en todos los casos. El 20 % restante presentaron diferentes combinaciones de los 3 tipos de EL previamente descritos siendo la más frecuente la EL en placa y EL monomérica. La frecuencia de la coexistencia de estos dos tipos de EL referida anteriormente en la literatura, apoya la propuesta de considerarla como un subgrupo en las nuevas clasificaciones.<sup>19</sup>

La controversia entre la esclerodermia en golpe de sable (EGS) y la hemiatrofia facial progresiva (HFP), continúa, mientras que algunos autores como nosotros consideramos que pueden diferenciarse entre sí<sup>23</sup>, otros están en desacuerdo<sup>45</sup>. La coexistencia de HFP con EGS y de HFP con EL en tronco y/o en extremidades en un mismo paciente<sup>46</sup>, sugieren que la EGS y la HFP son manifestaciones diferentes de un mismo proceso patológico, en el que según Winkelmann<sup>47</sup> la primera involucra principalmente piel y la segunda principalmente tejido celular subcutáneo, músculo y hueso. Sin embargo lo anterior es difícil de sostener particularmente para la EGS, en la que el involucro de tejidos subyacentes es corriente. Dos de nuestros pacientes con HFP presentaron además esclerodermia monomérica (1) y esclerodermia en placa y monomérica (1).

La EL afecta a todos los segmentos corporales<sup>19</sup>. La cabeza fue el segmento más frecuentemente afectado en nuestra casuística, con franco predominio en cara (Tabla 3 y 6), esto se explica si consideramos que la esclerodermia lineal fue el tipo de EL más frecuente (59 pacientes) de los cuales 20 fueron subtipo EGS y 20 HFP.

Encontramos que la distribución de las lesiones de EL fue similar a otras casuísticas.<sup>19</sup> La predilección de las lesiones de EL por un lado del cuerpo o de la cara, que rara vez cruzan la línea media, esto es siguiendo los dermatomas, ha dado lugar al planteamiento de un factor neurológico implicado que compromete o regula en ese dermatoma la presencia de esclerodermia.<sup>10</sup> Soma et al<sup>48</sup> ha sugerido que la

esclerodermia lineal monomélica y la esclerodermia en golpe de sable siguen las líneas de Blaschko y considera que si la distribución unilateral y siguiendo las líneas de Blaschko esta determinada por mosaicismo genético, la esclerodermia lineal se relaciona con un mosaicismo cutáneo en el que células genéticamente susceptibles desarrollan esclerodermia posterior a la exposición de algún factor ambiental.

En nuestro estudio no encontramos pacientes con esclerodermia generalizada, considerando que ninguno de nuestros niños presentó lesiones progresivas confluentes que afectaran áreas extensas de tronco y extremidades<sup>6</sup>. Sin embargo cabe mencionar que la clasificación de la Clínica Mayo<sup>20</sup> considera esclerodermia generalizada la presencia de múltiples placas confluentes o que afecten más de 2 sitios anatómicos, y otros autores<sup>10,49</sup> consideran esclerodermia generalizada a la presencia de 4 o más placas mayores de 3 cm., confluentes y que afecten por lo menos 2 sitios anatómicos; de acuerdo a lo cual algunos de nuestros casos con más de 3 placas que clasificamos como combinación de esclerodermia lineal y esclerodermia en placa pudieran ser considerados como esclerodermia generalizada.

Si bien se considera que la EL puede causar morbilidad permanente y grados variables de incapacidad funcional,<sup>7</sup> no se refiere sintomatología alguna en las lesiones cutáneas a pesar de la descripción detallada de las mismas de acuerdo a su evolución; en nuestra serie encontramos que el 23 % de nuestros pacientes presentó prurito o dolor ó ambos síntomas.

Factores ambientales como: traumatismos, inmovilización, vacunas, aplicación intramuscular de vitamina K, radioterapia, entre otros<sup>27</sup>, se han considerado desencadenantes de EL. El 9% de nuestros pacientes tuvo un evento previo al desarrollo de la EL que se consideró como posible factor desencadenante. El evento más frecuente fue un traumatismo físico, mismo que se ha referido como principal

evento desencadenante en diferentes series entre 2.6 y 13.8 %<sup>6,8,12,19</sup>. Sin embargo es difícil establecer el mecanismo por el cual un trauma físico desencadena EL; por un lado esto no ha sido relacionado en adultos<sup>10</sup>, los cuáles no están exentos de traumas y por otro, los traumas físicos de mayor o menor grado son cotidianos en los niños, dificultando la posibilidad de un estudio prospectivo con un grupo control. Entre otros eventos desencadenantes que se han considerado están: infecciones, medicamentos, estrés, psicológico, etc. En los medicamentos que se han involucrado con EL (ácido valproico<sup>50</sup>, penicilamina,<sup>51</sup> bromocriptina,<sup>52</sup>) no encontramos la asociación con trimetropim-sulfametoxazol como ocurrió en uno de nuestros casos.

La EL se ha asociado con otras dermatosis como vitiligo, liquen plano, alopecia areata y psoriasis<sup>20</sup>. En nuestra serie el 10 % presentó alguna de éstas dermatosis, predominando indiscutiblemente el vitiligo (10/11 pacientes), el otro paciente presentó lesiones de psoriasis sobre placas de esclerodermia; de esta asociación encontramos un caso publicado.<sup>53</sup>

Alrededor del 25 % de los pacientes con EL presentan una o más manifestaciones extracutáneas durante el curso de la enfermedad, siendo las alteraciones musculoesqueléticas las más frecuentes en pacientes con esclerodermia lineal.<sup>6,7,12,49</sup> En nuestra casuística 59/112 pacientes (53 %) tuvieron manifestaciones extracutáneas (3 pacientes con manifestaciones en 2 sistemas diferentes) de las cuales las alteraciones musculoesqueléticas ocuparon el 71 %. Las alteraciones funcionales son secundarias a la fibrosis que se puede extender de la piel hasta el tejido celular subcutáneo, músculo e incluso hueso ocasionando atrofia de los tejidos con el consecuente acortamiento de extremidades, disminución en su diámetro, contracturas y disminución de los arcos de movilidad, entre otros.<sup>7</sup> Los pacientes con alteraciones musculoesqueléticas (45/59) en nuestro estudio presentaron los siguientes tipos de esclerodermia: combinación de esclerodermia en placa y monomérica 13, monomérica

12 , panesclerótica 5, en placa 5 , HFP 5, combinación en placa y panesclerótica 2; combinación de monomérica y HFP, en placa y golpe de sable, y en placa y monomérica y HFP en un paciente cada una.

Las manifestaciones neurológicas encontradas por Zulian et al<sup>19</sup> con mayor frecuencia en niños con EL son: crisis convulsivas seguidas por cefalea, cambios de conducta, malformaciones vasculares y alteraciones en estudios de imagen y/o EEG. David et al<sup>54</sup> considera que las crisis convulsivas pueden ser secundarias a áreas localizadas de microfibrrosis en el cerebro, subyacentes a las lesiones cutáneas. En nuestra serie el orden de frecuencia de las 16 alteraciones presentadas en 11 pacientes, 6 con EGS fueron: cambios de conducta (retraso en el aprendizaje, déficit de atención y/o irritabilidad) (4), cefalea (3) y crisis convulsivas (2); y 5 con HFP: cefalea (4), cambios de conducta (2) y crisis convulsivas (1);

Las alteraciones oftalmológicas en niños con EL según Zannin et al<sup>55</sup> se han subestimado, particularmente en la EGS en donde otros autores las han referido en el 15 % de los pacientes; sin embargo es importante señalar que en este estudio incluyen como alteraciones oftalmológicas alteraciones en cejas y pestañas que corresponden a alteraciones cutáneas y errores de refracción y estrabismo, entre otras, que pueden no tener relación con la esclerodermia. Zulian et al<sup>19</sup> encontró alteraciones oftalmológicas solamente en el 1.3 % de sus pacientes. En nuestra serie las encontramos en 3.5 % y fueron: anisocoria, astigmatismo, uveitis anterior, edema de papila y nódulos de iris ya referidas en la literatura,<sup>19,55</sup> hipopigmentación estriada retiniana, opacidad retroqueratínica, opacidad estromal, queratopatía lineal y atrofia del iris de las que no encontramos comunicaciones previas. Dos de nuestros pacientes tenían EGS y dos HFP .Debe practicarse una evaluación oftalmológica en etapas tempranas de la enfermedad ya que el tratamiento local y/o sistémico oportuno es crucial para limitar el proceso inflamatorio-fibrótico.

El diagnóstico de morfea (esclerodermia) se basa en la correlación clínico-patológica, si bien las características clínicas pueden ser suficientes, el estudio histopatológico es la herramienta objetiva para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. En nuestra serie se realizó el estudio histopatológico en el 72 % de los pacientes. Los 4 pacientes informados como compatibles con hemiatrofia facial progresiva, clínicamente 3 correspondieron a EGS y 1 a la combinación de esclerodermia en placa con monomélica. Los 10 pacientes con diagnóstico histopatológico descriptivo, clínicamente 3 correspondieron a EGS, 3 a HFP, 2 a esclerodermia monomélica, uno a la combinación de esclerodermia en placa con monomélica y otro a la combinación de esclerodermia en placa y golpe de sable.

Los hallazgos histopatológicos de la EL, permiten establecer la evolución de las lesiones de esclerodermia.<sup>7</sup> Sehgal et al<sup>27</sup> la divide en 2 estadios: una etapa temprana inflamatoria y una etapa tardía o esclerótica; 42/67 (63 %) de nuestros pacientes con diagnóstico histopatológico de morfea correspondieron a la fase tardía de esclerodermia y 16/67 (24 %) a la fase inicial.

La diferenciación clínica entre HFP y EGS no debería representar un problema en la mayoría de los casos para un dermatólogo y/o dermatólogo pediatra, si partimos del hecho de que esclerodermia significa piel dura<sup>7</sup> y en la HFP la piel es suave y tersa. La diferenciación histopatológica entre estas dos entidades requiere de la sensibilidad y acuciosidad del patólogo, como podemos ver en los resultados de nuestro estudio, predomina el diagnóstico histopatológico de esclerodermia y discutimos previamente los 4 pacientes informados como compatibles con HFP. A diferencia de un estudio previo de nuestro servicio en donde demostramos las diferencias histopatológicas entre EGS y HFP, y que en resumen son: en EGS la alteración principal es en dermis con fibrosis, atrofia de anexos e infiltrado mononuclear, mientras que en la HFP la alteración principal es disminución del tejido celular subcutáneo, atrofia de músculo y/o

hueso; la piel resulta secundariamente afectada pero sin fibrosis y atrofia de anexos significativa.<sup>23</sup>

Los exámenes de laboratorio mínimos en niños con EL incluyen una biometría hemática en donde hay eosinofilia en el 12 al 33 % de los pacientes, particularmente en niños con esclerodermia profunda subtipo fascitis eosinofílica y velocidad de sedimentación globular elevada.<sup>10,19,27</sup> Únicamente el 2 % de nuestros pacientes presentaron eosinofilia, un paciente con esclerodermia monomérica y otro con la combinación de esclerodermia en placa y monomérica. El 9 % de los pacientes con velocidad de sedimentación globular aumentada correspondieron a esclerodermia en placa (2), monomérica (2), EGS (1), panesclerótica (1) y en placa y monomérica (1).

No tuvimos ningún caso de fascitis eosinofílica en nuestra serie. La causa de la hematuria en 3 de nuestros pacientes no fue identificada y no tenemos elementos que nos permitan relacionarla con la EL.

La proteína C reactiva al igual que otros indicadores de inflamación aguda se eleva en menos del 10 % de los pacientes, excepto en esclerodermia profunda.<sup>9,10,12,19,27</sup> En nuestra serie la encontramos elevada en el 17 % (12/69 pacientes en quienes se practicó) y correspondieron a: EGS (5), monomérica (2), en placa (1), HFP (1), panesclerótica (1), combinación en placa y monomérica (1) y combinación monomérica y HFP (1). La proteína C reactiva es un marcador más sensible que otros de una reacción inflamatoria aguda,<sup>8</sup> en general los resultados de su elevación incluyendo los de nuestro estudio, parecen indicar que hay poca inflamación aguda en la EL, aunque también puede estar en relación al momento evolutivo en el que se practica la prueba.

Se considera que los niveles de complemento en EL son generalmente normales<sup>20</sup> sin embargo en nuestra serie lo encontramos disminuido en 36/81 pacientes (45 %) de los cuales 5 tenían otra colagenopatía y/o enfermedad autoinmune: artritis reumatoide

juvenil (2), lupus eritematoso sistémico (1), tiroiditis (1) y espondilitis (1). Uziel et al<sup>7</sup> en su serie de 30 casos encontró C3 y C4 dentro de valores normales, en nuestra serie encontramos C3 elevado en 2/20 pacientes y disminuido en 1, éste último paciente tenía además lupus eritematoso sistémico; y C4 por debajo de los valores de referencia en 10/20 pacientes, 2 de estos 10 pacientes tenían otra enfermedad de la colágena: artritis reumatoide juvenil (1) y enfermedad mixta del tejido conectivo (1).

Las crioglobulinas son proteínas anormales que permanecen suspendidas a la temperatura normal del cuerpo y dejan de estarlo cuando ésta desciende, en nuestra serie se determinaron hasta 1997 encontrándose elevadas en el 85 % (34/40 pacientes) de los cuales 3 presentaron otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y tiroiditis). El aumento en las crioglobulinas se ha asociado con fenómenos vasculíticos y de hiperviscosidad, sin embargo ninguno de estos fenómenos se presentó en nuestros pacientes.<sup>56</sup>

El nivel de IgG se eleva en pacientes con EL extensa y activa, y aún más en pacientes con contracturas musculares. Los niveles de IgM e IgA se encuentran elevados en el 51 % y 47 % respectivamente sin embargo no se han correlacionado con alguna alteración clínica.<sup>12</sup> En nuestra casuística la IgG se encontró elevada en el 57 % (17/30 pacientes) de los cuales 4 presentaban contracturas musculares en extremidades y 4 en cara condicionando desviación de la comisura labial. De los 17 pacientes, 1 tenía artritis reumatoide juvenil y otro enfermedad mixta del tejido conectivo. La IgM se encontró elevada en 33 % y la IgA en 13 %, éstos pacientes no tenían otra enfermedad de la colágena.

El aumento en los complejos inmunes circulantes apoya la teoría de la mediación inmune en la EL ya que estos complejos antígeno-anticuerpo, al circular en grandes cantidades en el organismo se depositan en diferentes tejidos atrayendo leucocitos quienes a su vez liberan citocinas desencadenando así la respuesta inflamatoria con el consecuente daño tisular.<sup>57</sup> En nuestra serie se encontraron aumentados en 15/46 pacientes (33 %) de los cuales 5 tenían otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune: tiroiditis (2), artritis reumatoide (1), dermatomiositis (1) y enfermedad mixta del tejido conectivo (1).

La presencia de autoanticuerpos en EL, son la evidencia central de la mediación autoinmune en la patogenia de la enfermedad, sin embargo el mecanismo en si, no ha sido establecido.<sup>7</sup>

El factor reumatoide (FR) son autoanticuerpos dirigidos contra IgG, característicos de artritis reumatoide (AR), sin embargo se ha detectado en otras enfermedades autoinmunes en donde la presencia de artritis y FR positivo tienen una correlación positiva. Zulian et al<sup>19</sup> encontraron esta correlación en el 16 % de sus pacientes, otros autores han referido prevalencias del 26-39 %<sup>7,8,12</sup>. El 44 % de nuestros pacientes (20/45) tuvieron el factor reumatoide positivo y si bien no se ha relacionado con la patogénesis de la EL si se ha asociado con afectación articular.<sup>7,10</sup> Los 2 pacientes en nuestra serie con ARJ, uno fue FR negativo y en otro no encontramos el dato.

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se detectan en muchos pacientes con EL, en nuestra serie fueron positivos en el 64 % de los pacientes en los que se determinaron, siendo comparable a lo referido en la literatura (prevalencia del 15 al 76 %), la variación en el rango depende de las técnicas usadas para su determinación y la consideración de diferentes títulos<sup>7,8,10,12,19</sup>. Vancheeswaran et al<sup>8</sup> refiere que la prevalencia de ANAs en niños (45 %), es 50 % menor que en adultos. A pesar de la mayor prevalencia de ANAs en EL lineal, profunda y generalizada no se ha

demostrado una correlación con los diferentes subtipos de EL, en nuestra serie correspondieron a : esclerodermia en placa y monomérica (16), en placa (13), monomérica (12), HFP (9), panesclerótica (2), en placa y panesclerótica (2), EGS (1), en placa y EGS (1), monomérica y HFP (1) , en placa, monomérica y HFP (1). De igual manera no se ha demostrado su utilidad en el curso de la enfermedad;<sup>7,8,19</sup> en nuestra serie 44/58 pacientes con ANAs positivos permanecieron así durante su seguimiento. Cabe aclarar que 8/58 pacientes con ANAs positivos tenían otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune: artritis reumatoide (2), lupus eritematoso sistémico (2), enfermedad mixta del tejido conectivo (1), dermatomiositis (1), espondilitis (1) y tiroiditis (1). El patrón de inmunofluorescencia más frecuentemente encontrado en nuestra serie fue el moteado (67 %), seguido del homogéneo (22 %) a diferencia de lo publicado por Uziel et al <sup>7</sup> en niños y Falanga et al <sup>12</sup> en adultos quienes refieren que el patrón que observaron con más frecuencia fue el homogéneo. El patrón moteado también fue encontrado con mayor frecuencia en niños con EL por Rosemberg et al <sup>58</sup>.

Los anticuerpos anti-DNA son anticuerpos antinucleares dirigidos contra nucleosomas; los anti DNA nativo o de doble cadena (anti-DNAn) se consideran patognomónicos de lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>59</sup> y los anti-DNA de cadena sencilla que han sido positivos en alrededor del 50 % de pacientes adultos <sup>12</sup> y niños <sup>58</sup> con EL. Los anti-DNAn no han sido encontrados en esclerodermia localizada <sup>12</sup> aunque Zulian et al <sup>19</sup> los refiere positivos en 4 % de su casuística. Se buscaron anticuerpos anti DNAn en 35 de nuestros pacientes encontrándose positivo en 1 paciente con esclerodermia en placa y monomérica quién además tenía LES . En nuestra serie los anticuerpos anti DNA de cadena sencilla fueron positivos en el 39 % de los pacientes (26/66) en los que se determinaron con los siguiente subtipos de EL: monomérica y en placa (8), en placa (5), monomérica (5), EGS (2), HFP (2) , panesclerótica (2), en placa y panesclerótica (1) y monomérica y HFP (1); 19/26 pacientes con anti-DNA de cadena sencilla positivos permanecieron así durante su seguimiento. De los 26 pacientes que

fueron positivos, 4 tenían otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune: tiroiditis (2), dermatomiositis (1) y lupus eritematoso sistémico (1). Los anticuerpos anti DNA de cadena sencilla son inespecíficos, pueden detectarse en cualquier proceso inflamatorio y desde luego en LES, sin embargo, carecen de utilidad diagnóstica<sup>59</sup>. Su presencia en el 39 % de nuestros pacientes con los subtipos de EL mencionados apoya la relación encontrada por Falanga et al<sup>12</sup> de estos anticuerpos con formas más extensas y de más tiempo de evolución de EL.

Los anticuerpos antinucleares dirigidos contra proteínas no histonas asociadas al DNA como los anticuerpos anticentrómero (ACA) se han referido positivos en el 12 % de adultos con esclerodermia localizada<sup>60</sup> y solamente en el 1.7 % de niños con EL<sup>19</sup>, en nuestra serie no se determinaron. Su búsqueda es fundamental si se sospecha un síndrome de sobreposición.

Los anticuerpos anti-ScI-70 se consideran un marcador de esclerosis sistémica en adultos ya que no se han detectado en EL; a diferencia de los adultos, en niños con EL se han encontrado positivos en el 2 al 3 %<sup>19,49</sup>. En nuestra serie los anticuerpos anti-ScI-70 realizados en 49/112 pacientes, fueron positivos en 4 (8%), de los cuales 2 tenían EL en placa (1 además con dermatomiositis) y 2 HFP. Dos pacientes (50 %) se negativizaron y uno con HFP permaneció positivo a lo largo de su evolución. Ninguno de los 4 pacientes evolucionó a esclerosis sistémica en 60, 37, 11 y 5 meses de seguimiento, sin embargo es importante su vigilancia ya que las manifestaciones sistémicas pueden aparecer varios años después del inicio de la enfermedad.<sup>19</sup>

De los anticuerpos antinucleares dirigidos contra proteínas no histonas asociados a RNA tenemos a los anticuerpos anti- Ro más frecuentemente encontrados en lupus neonatal y síndrome de Sjögren, también se han encontrado en LES, lupus eritematoso cutáneo subagudo y otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo; y los anticuerpos anti-La que suelen aparecer junto a los anticuerpos anti-

Ro.<sup>59</sup> En nuestra serie se determinaron anticuerpos anti-Ro en 7/112 pacientes (6%) y anti-La en 6/112 pacientes (5%) siendo negativos en todos los casos; Rosenberg et al<sup>58</sup> y Takehara et al<sup>61</sup> refinieren los anticuerpos anti-Ro y anti-La negativos en niños y adultos con EL respectivamente.

Los anticuerpos anti-Sm son específicos del lupus eritematoso sistémico.<sup>59</sup> Rosenberg et al<sup>58</sup> y Takehara et al<sup>61</sup> refinieren los anticuerpos anti-Sm negativos en niños y adultos con EL respectivamente; en nuestra serie se determinaron anticuerpos anti-Sm en 4/112 pacientes (4%) siendo negativos en todos los casos.

Los anticuerpos de antígenos nucleares extraíbles (ENA, ENA<sub>4</sub>, ENA<sub>6</sub>) son un grupo de anticuerpos frecuentemente encontrados en enfermedades autoinmunes, por ejemplo, en el 10-40% de los pacientes con LES,<sup>59</sup> sin embargo generalmente son negativos en EL.<sup>10,44,58,61</sup> En nuestra serie fueron positivos en 10/59 pacientes (17%), de los cuáles 3 tenían otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune: lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y tiroiditis. Los subtipos de EL fueron: HFP (3), en placa (2), en placa y monomérica (2), monomérica (1), EGS (1) y en placa y panesclerótica (1).

Los anticuerpos anti-Jo son específicos de polimiositis o dermatomiositis<sup>62</sup>, en nuestra serie se determinaron en 13/112 pacientes (12%) siendo positivos en 2, uno con HFP sin ninguna otra alteración y otro con EL monomérica con alteraciones musculoesqueléticas (hipotrofia de extremidad y funcionales), ambos sin otra enfermedad de la colágena. Los 11 pacientes restantes en quienes los anticuerpos anti Jo fueron negativos, 3 tenían otra enfermedad de la colágena y/o autoinmune (dermatomiositis 1, tiroiditis 1 y enfermedad mixta del tejido conectivo 1); 7 manifestaciones extracutáneas (alteraciones músculo- esqueléticas 5 y neurológicas 2) y 1 aparentemente sin manifestaciones extracutáneas.

Los anticuerpos antiribonucleoproteína (anti-RNP) son característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo, pero no específicos ya que se han detectado en otras enfermedades de la colágena incluyendo algunos pacientes con esclerodermia.<sup>59</sup>

En nuestra serie se determinaron en 11/112 pacientes y fueron negativos. Rosenberg et al <sup>58</sup> y Takehara et al <sup>61</sup> también encontraron negativos los anticuerpos anti-RNP en EL, sin embargo Pope JE <sup>62</sup> refiere a 1 paciente con esclerodermia localizada asociada a artritis reumatoide y queratoconjuntivitis sicca con anti-U1 sn RNP positivo. Este hallazgo requiere confirmación.

En nuestra serie los anticuerpos anticardiolipina (aCLs) fueron positivos en el 16 % (3/19 pacientes), 2 con EL monomérica y uno con EL en placa y monomérica, uno de los pacientes con EL monomérica tenía además tiroiditis; no se determinaron anticuerpos anticoagulante lúpico (LAC) y los anticuerpos anti B<sub>2</sub>-glucoproteína I (aB<sub>2</sub>GPI) fueron positivos para IgM en 1/7 pacientes con EL monomérica quién además tenía esferocitosis hereditaria.

En la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos hecha por Sato et al<sup>29</sup> en 48 adultos con EL, encontró positivos los aCLs en 46 %, los LAC en 24 % y los aB<sub>2</sub>GPI ausentes. En niños Zulian et al <sup>19</sup> encontró la presencia de aCLs en 12.6 %. La frecuencia de los anticuerpos antifosfolípidos (aCLs) en niños (12.6-16 %) con EL es mucho más baja que en adultos (46 %) <sup>29</sup> con EL de acuerdo a lo referido por Zulian et al <sup>19</sup> y nuestra serie, sin embargo es mayor que en individuos sin EL en quienes se han encontrado de 1.5 a 9.4 %. <sup>49</sup> Los aB<sub>2</sub>GPI se asocian más con trombosis que los aCLs; <sup>29</sup> la presencia de anticuerpos anti-aB<sub>2</sub>GPI en nuestra paciente podría estar relacionada con la esferocitosis hereditaria, enfermedad que puede cursar con trombocitosis reactiva, <sup>63</sup> aunque ésta paciente no tiene antecedentes de dicha alteración.

Los anticuerpos antineutrofílicos citoplasmáticos (ANCA) son marcadores de vasculitis. En el estudio de Merkel et al <sup>64</sup> fueron negativos en los 45 pacientes con esclerodermia; los C-ANCA (ANCA citoplasmáticos) fueron negativos en los pacientes con enfermedad de tejido conectivo y los P-ANCA (ANCA perinucleares) fueron positivos en el 31 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y del 0 al 5 % de

los pacientes con otra enfermedad de la colágena. En nuestra serie 4/12 pacientes en los que se determinaron ANCA fueron positivos, 2 para P-ANCA y 2 para P-ANCA y C-ANCA de éstos últimos uno presentaba además tiroiditis pero no vasculitis u otra enfermedad sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal o hepatopatía biliar autoinmune con las que han sido relacionados los ANCA.<sup>65</sup> La EL en estos 4 pacientes fue: en placa (2), monomérica (1) y en placa y monomérica (1).

El papel de la *Borrelia burgdorferi* en la etiopatogenia de la EL propuesto por Aberer et al <sup>15</sup> a pesar de los títulos altos de anticuerpos contra *B. burgdorferi* encontrados en pacientes con esclerodermia en placas y lineal es controvertido. De acuerdo a la revisión de Weide et al <sup>66</sup> no existen suficientes evidencias que prueben una asociación entre ambas. En nuestra serie no se determinaron estos anticuerpos, solamente en 1 paciente se demostraron espiroquetas con tinción de plata <sup>23</sup>.

Si bien las alteraciones extracutáneas de EL diferentes a las del sistema músculo-esquelético son raras, los estudios de imagen como tele de tórax, electrocardiograma, serie esofagogastroduodenal, espirometría, electroencefalograma (EEG), Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética (RM) entre otros, nos permiten la evaluación inicial integral del paciente y pueden ser de utilidad en su seguimiento. Manifestaciones cardíacas como disfunción de la válvula mitral y alteraciones en el ritmo han sido referidas en la literatura en niños con EL,<sup>10</sup> en nuestra serie se documentaron alteraciones del ritmo en 6 pacientes (15 %) y bloqueo de rama izquierda del haz de His en 1 paciente (2 %).

En nuestro estudio la serie esofagogastroduodenal mostró alteraciones en 27/50 pacientes (54 %) consistentes en reflujo gastroesofágico y enfermedad ácido-éptica, de leve a moderados. Weber et al <sup>67</sup> documentaron en su estudio hecho en niños y adolescentes con esclerodermia sistémica y localizada la presencia de reflujo

gastroesofágico en ambas formas de la enfermedad, aunque no siempre presentaban manifestaciones clínicas.

Dadas las alteraciones neurológicas en niños con EL, es necesario el uso de diferentes estudios funcionales como el EEG y/o neuroimagen como RM y /o TAC de alta resolución. La TAC de alta resolución detecta las anomalías en el cráneo y la RM detecta las lesiones cerebrales subyacentes. Las lesiones cerebrales más frecuentes en pacientes con EL son: calcificaciones intraparenquimatosas, cambios en la sustancia blanca, malformaciones vasculares y cambios compatibles con vasculitis a nivel del sistema nervioso central.<sup>68,69</sup> El electroencefalograma demostró alteraciones en 18/45 pacientes (40 %) (Ver Tabla 12); 5 pacientes con HFP de los cuales 2 tenían además esclerodermia monomélica y 4 pacientes con EGS. Los 9 pacientes restantes correspondieron a los subtipos: esclerodermia en placa y monomélica (5), dos con lesiones en cabeza; esclerodermia en placa (2), uno con lesiones en cabeza; esclerodermia monomélica (1) y esclerodermia en placa y panesclerótica (1).

Las alteraciones en los estudios de imagen en 22/112 pacientes (20 %); 14 con EGS, 7 con HFP y 1 con esclerodermia en placa y monomélica fueron: en la radiografía de cráneo 4/17 pacientes (24 %) presentaron: atrofia severa de maxilar, disminución de la densidad en hemicara derecha, fractura frontoparietal e hiperplasia de tejido linfóide, una en cada paciente. En la TAC, 1/5 pacientes mostró alteraciones consistentes en hemiatrofia craneal con paladar hendido parasagital y en la RM, 1/3 pacientes mostró encefalomalacia, áreas confluentes de gliosis, alteraciones en la sustancia blanca, eventos isquémicos anteriores y alteraciones vasculares.

Dada la poca claridad en la etiopatogenia de la EL, no hay tratamiento específico, sin embargo las opciones terapéuticas han evolucionado a través de los años, aunque la

mayoría no han demostrado una eficacia real basada en la evidencia de ensayos clínicos controlados .<sup>10</sup>

El objetivo del tratamiento de la EL es evitar la fibrosis irreversible en los tejidos y se enfoca en 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; con estos fines se incluyen los corticoesteroides tópicos, intralesionales y sistémicos, calcipotriol tópico y sistémico, tacrolimus tópico, hidroxicloroquina, sulfasalazina, penicilamina, interferon gama, metotrexate y fototerapia con UVA con o sin psoralenos.<sup>37</sup>

El 12 % de nuestros pacientes no recibieron ningún tratamiento, el o los tratamientos que recibieron el 88% de los pacientes se comentan en resultados. Los 3 medicamentos sistémicos más utilizados fueron: griseofulvina en el 37 %, corticoesteroides en el 28 % y metotrexate en el 9 %.

La griseofulvina es el medicamento que más usamos como tratamiento inicial en el servicio de dermatología. Si bien la griseofulvina es un antifúngico usado en principio para el tratamiento de dermatofitosis, existe evidencia desde 1960 de su actividad antiinflamatoria y su uso en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, esclerosis sistémica, liquen plano, micosis fungoide, fascitis eosinofílica y esclerodermia localizada<sup>70,71</sup>. Posteriormente la teoría de las micotoxinas como causa de enfermedades autoinmunes dió otra justificación al uso de la griseofulvina en EL ya que la presencia de anticuerpos contra la ubiquitina que es una micotoxina encontrada en diferentes especies de hongos, explicaría la respuesta de la esclerodermia a la griseofulvina, esto es mediante la eliminación del agente que incrementa los anticuerpos antiubiquitina, sin embargo no encontramos estudios que corroboren esta teoría.<sup>72</sup>

Los pacientes con EL activa que compromete la función articular, con lesiones faciales progresivas o en las formas generalizadas requieren el uso de inmunosupresores como metotrexate, el cuál se ha utilizado en reumatología pediátrica, incrementando sus indicaciones en la última década. El metotrexate es efectivo, bien tolerado y con pocos efectos adversos, y se usa sólo o en combinación con corticoesteroides sistémicos.<sup>37</sup> Los corticoesteroides sistémicos actúan como "agentes inductores" al reducir el componente inflamatorio inicial de la enfermedad y el metotrexate en la fase inflamatoria crónica y fibrótica. El uso de dosis bajas de metotrexate en combinación con corticoesteroides orales o intravenosos en pulsos ha demostrado resultados alentadores,<sup>19,34,35,37</sup> sin embargo son necesarios ensayos clínicos controlados a largo plazo y su uso debe restringirse particularmente en niños a aquellos que presentan EL severa, activa e incapacitante.

Los tratamientos tópicos utilizados con más frecuencia son la urea en el 46 %, el calcipotriol en el 22 % y los esteroides tópicos en el 11 %. Los emolientes con urea mejoran la rigidez de las lesiones cutáneas; los corticoesteroides tópicos los signos inflamatorios locales y el calcipotriol inhibe el crecimiento normal de fibroblastos en humanos ya que actúan en la diferenciación de los mismos, además de tener un efecto inmunoregulador en la proliferación de linfocitos T cooperadores y en la producción de citocinas por monocitos y macrófagos.<sup>39,40</sup>

Como comentamos anteriormente la esclerodermia más frecuente es la lineal, cuando afecta las articulaciones, no solamente causa contracturas sino también detiene el crecimiento de la extremidad. El objetivo del tratamiento quirúrgico es limitar el daño, una intervención temprana mejora y/o mantiene la función articular y minimiza el número de cirugías. Las técnicas de cirugía plástica (lipoinjcciones, materiales de relleno sintéticos, trasplante de pelo, etc.), deben practicarse después de 2 a 3 años

de inactividad de las lesiones para corregir las secuelas especialmente faciales y de piel cabelluda;<sup>42,43</sup> 22 de nuestros pacientes fueron sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos.

Se presentaron 8 eventos adversos de moderados a severos, secundarios a medicamentos en 7/112 pacientes; 2/7 pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas por metotrexate las cuales volvieron a rangos normales al suspender el medicamento, 2/7 presentaron síndrome de Cushing por corticoesteroides por lo que se indicó su reducción gradual hasta suspenderlos; 1/8 presentó cataratas subcapsulares posteriores, secundarias a corticoesteroides y depósito de pigmento en iris por cloroquina. La toxicidad ocular por acumulo de antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina) cuándo es en la córnea es reversible y no contraindica continuar el tratamiento, sin embargo el depósito en la retina produce daño irreversible y debe suspenderse su administración. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina o cloroquina deben tener control oftalmológico mensual en el primer año de tratamiento y posteriormente cada 6 meses durante el tiempo que se estén utilizando éstos medicamentos, cuidando siempre la dosis acumulada para cloroquina y la dosis por peso/día de la hidroxicloroquina<sup>73</sup>. Otros eventos adversos fueron: hematuria por ciclofosfamida (1) (además de síndrome de Cushing); gastritis por cloroquina (1) y urticaria por griseofulvina (1).

La evolución de EL a esclerodermia sistémica (ES) es rara<sup>1</sup>; Christianson et al<sup>6</sup> en su serie de 235 pacientes encontró 2 pacientes que evolucionaron a ES; Laxer et al<sup>49</sup> refiere 1 paciente que evolucionó a ES en un estudio multicéntrico de 750 niños; en nuestra serie ninguno de los pacientes evolucionó a esclerodermia sistémica.

El tiempo de seguimiento de nuestros pacientes (1 mes a 12.5 años con una mediana de 3.8 años) con tratamiento y el tiempo de vigilancia sin tratamiento (1.6 años) es

superior al referido por Zulian et al<sup>19</sup> de 3.4 años; considerando que la actividad de la EL dura de 2.7 años (esclerodermia en placa) a 5.5 años (esclerodermia profunda)<sup>27</sup> y las reactivaciones son comunes, estos periodos de seguimiento son apenas suficientes.

El alto porcentaje de abandono (47 %) de los pacientes podría explicarse por las características evolutivas de la EL así como por su cronicidad. Debemos ser más incisivos en la explicación y educación del paciente y/o sus padres en el caso de los niños, para lograr una mejor adherencia al tratamiento y a la institución, ya que en nuestro medio, dadas las características de nuestro sistema de salud, la rotación de pacientes entre instituciones es la regla.

Los pacientes con EL requieren manejo integral y multidisciplinario, nuestros pacientes, además de ser evaluados y seguidos por el servicio de dermatología lo son por casi todos los servicios de especialidad del instituto, destacando el servicio de inmunología y de rehabilitación.

## CONCLUSIONES

El número de casos de EL en el Instituto Nacional de Pediatría durante los últimos 30 años que cumplieron los criterios de análisis fueron 112, afectando más frecuentemente al sexo femenino (relación 2:1)

La EL afectó principalmente a niños en edad escolar. El antecedente familiar de otra colagenopatía fue positivo en el 7 % de los pacientes y el 9 % tuvieron concomitante a la EL otra colagenopatía y /o enfermedad autoinmune.

Las características clínico-morfológicas de la EL fueron: lesiones de diferentes formas, de pocos centímetros hasta lesiones que afectaban toda una extremidad, incluso todo un hemicuerpo. Todos los segmentos corporales fueron afectados, predominando la cabeza. El aspecto predominante fue el de una piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos y atrofia de tejidos subyacentes. El tipo de EL más frecuente fue la lineal, con distribución uniforme entre sus subtipos EGS, HFP y monomérica. La diferenciación de EGS con hemiatrofia facial progresiva es una controversia universal, la coexistencia de HFP con EGS y de HFP con EL en tronco y/o extremidades en un mismo paciente, sugieren que la EGS y la HFP son manifestaciones diferentes de un mismo proceso patológico, sin embargo las características clínicas de las lesiones y el estudio histopatológico acucioso apoyan que se trate de enfermedades diferentes.

La dermatosis más frecuentemente asociada con EL fue el vitiligo.

Las lesiones de EL pueden presentar prurito y/o dolor. El antecedente de eventos desencadenantes aunque positivo en un porcentaje bajo debe ser buscado. El 53 % de los pacientes con EL presentó manifestaciones extracutáneas. Las alteraciones musculoesqueléticas fueron las más frecuentes (71 %), seguidas por las neurológicas (15 %) y oftalmológicas (7%). La severidad fue variable, sin embargo las

repercusiones funcionales fueron considerables. El manejo integral de los pacientes con EL es fundamental.

El diagnóstico de morfea es clínico y se confirma por histopatología, la cual permite establecer la evolución de las lesiones. Los exámenes de laboratorio generales nos indican el grado de inflamación con la que cursan los pacientes con EL y los inmunológicos nos dan la evidencia de la mediación inmune en la patogenia de la enfermedad, sin embargo no se han establecido los mecanismos exactos y no hay una correlación clara con su evolución y pronóstico. La variabilidad de los autoanticuerpos encontrados tanto en la literatura como en nuestra serie de casos, no permite hasta ahora establecer marcadores claros de la EL.

Los estudios de neuroimagen deben considerarse en pacientes con EGS y HFP que presenten cualquier alteración clínica por mínima que sea.

No hay tratamiento específico, el diagnóstico oportuno de EL permite establecer el tratamiento encaminado a evitar y/o limitar el daño. Los medicamentos sistémicos más utilizados fueron: griseofulvina, corticoesteroides y metotrexate; y los tópicos urea, calcipotriol y corticoesteroides. Se practicaron 43 procedimientos quirúrgicos encaminados a limitar el daño y/o mejorar las secuelas funcionales y/o estéticas.

Ninguno de nuestros pacientes evolucionó a esclerodermia sistémica, sin embargo el seguimiento a largo plazo de los niños con EL es indispensable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:457-81.
- 2.Fox TC. Note on the history of scleroderma in England. *Br J Dermatol* 1892;4:101-4.
- 3.Fagge CH. On keloid scleriosis, morphea. *Guy's Hospital Rep Sev* 1868;3:255.
- 4.Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. Acute lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *J Am Med Assoc* 1942;119:331-2.
- 5.Birdi N, Laxer RM, Thorne P, et al. Localized scleroderma progressing to systemic disease (Case report and review of the literature). *Arthritis Rheum* 1993;36:410-5.
- 6.Christianson HB, Dorsey CS, Kierland RR, O'Leary PA. Localized scleroderma: A clinical study of two-hundred and thirty-five cases. *Arch Dermatol* 1956;74:629-39.
- 7.Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorne PS, Laxer RM. Localized scleroderma in childhood: A report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:328-40.
- 8.Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood onset scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996;39:1041-49.
- 9.Bodemer C, Belon M, Hamel-Teillac D, et al. Scleroderma in children; A retrospective study of 70 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:691-4.
- 10.Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:603-24.
- 11.Peterson LS, Nelson AM, Su WPD, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol* 1997;24:73-80.
- 12.Falanga V, Medsger TA Jr., Reichlin M, Rodnan GP. Linear scleroderma: Clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1986;104:849-57.
- 13.Schaffer JV, Carroll C, Dvoretzky I, Hueter MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast presentation of two cases and review of the literature. *Dermatology* 2000;200(1):67-71.
- 14.Longo F, Saletta S, Lepore L, Pennesi M. Localized scleroderma after infection with Epstein-Barr virus. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:681-3.
- 15.Aberer E, Neumann R, Stanek G: Is localized scleroderma a *Borrelia* infection?. (Letter) *Lancet* 1985;ii:278.
- 16.Shelkowitz-Shiloh I, Ehrenfel M, Schewch-Millet M, Feinstein A. Coexistence of family systemic lupus erythematosus and localized scleroderma. *Int J Dermatol* 1992;31:819-20.
- 17.Mackel SE, Kozin F, Ryan LM, Sheth KJ, Jordon RE. Concurrent linear scleroderma and systemic lupus erythematosus: A report of two cases. *J Invest Dermatol* 1979;73:368-72.

- 18.Mork NJ. Clinical and histopathologic morphea with immunological evidence of lupus erythematosus: A case report. *Acta Derm Venereol* 1981;61:367-8.
- 19.Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: Clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* 2006;45:614-20.
- 20.Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma).*Mayo Clin Proc* 1995;70:1068-76.
- 21.Larregue M, Ziegler JE, Lauret P, Bonafe J , Lorette G, Titi A, et al. Sclérodémie en bande chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 1986 ;113 :207-224.
- 22.Krafchik BR. Localized cutaneous scleroderma. *Semin Dermatol* 1992;11:65-72.
- 23.Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura- Sanz C, Carrasco-Daza D, Sosa de-Martínez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma "en coup de sabre" and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:361-366.
- 24.Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Perniciaro C. Bullous morphea: clinical, pathologic, and immunopathologic evaluation of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(6):937-43.
- 25.Diaz-Pérez JL, Connolly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980;116(2):169-73.
- 26.Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis : clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17(4):221-31.
- 27.Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002;41:467-75.
- 28.Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance . *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:723-732.
- 29.Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localized scleroderma . *Ann Rheum Dis* 2003;62:771-774.
- 30.Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al. Antibodies to Th/To ribonucleoprotein in patients with localized scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:683-686.
- 31.Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al . Anti-U3 snRNP antibodies in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1157-1158.
- 32.Nagai M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 2004;122:594-601.
- 33.Birdi N, Shore A, Rush P et al . Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol* 1992;19:968-73.

34. Seyger MM, Van de Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:220-5.
35. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RSM, Laxer R. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatrics* 2000;136:91-5.
36. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005;152:180-2.
37. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of Scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105.
38. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005;153(4):815-20.
39. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-5.
40. Hulshof MM, Bouwes BJN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1017-23.
41. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-6.
42. Katarincic JA, Bishop AT, Wood MB. Free tissue transfer in the treatment of linear scleroderma. *J Pediatr Orthop* 2000;20:255-8.
43. Lapiere JC, Aasi S, Cook B, Montalvo A. Successful correction of depressed scars of the forehead secondary to trauma and morphea en coup de sabre by en bloc autologous dermal fat graft. *Dermatol Surg* 2000;26:793-7.
44. Zulian F, Vallongo C, Knupp FOS, Punaro MG, Ros J, Mazur ZH et al. Congenital localized scleroderma. *J Pediatr* 2006;149:248-51.
45. Pensler JM, Murphy GF, Mulliken JB. Clinical and ultrastructural studies of Romberg's hemifacial atrophy. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:669-74.
46. Blaszczyk M, Jablonska S. Linear scleroderma en coup de sabre. Relationship with progressive facial hemiatrophy (PFH). *Adv Exp Med Biol* 1999;455:101-4.
47. Winkelmann RK. Localized cutaneous scleroderma. *Semin Dermatol* 1985;4:90-103.
48. Soma Y, Kawakami T, Yamasaki E, Sasaki R, Mizoguchi M. Linear scleroderma along Blaschko's lines in a patient with systematized morphea. *Acta Derm Venereol* 2003;83:362-364.
49. Laxer R, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:606-613.
50. Ferzli GT, El-Tal AK, Kibbi AG, Mikati MA. Localized morphea a rare adverse effect of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2003;29:253-255.

51. Bernstein RM, Hall MA, Gostelow BE. Morphea-like reaction to D-penicillamine therapy. *Ann Rheum Dis* 1981;40:42-44.
52. Leshin B, Piette WW, Caplan RM. Morphea after bromocriptin therapy. *Int J Dermatol* 1989;28:177-179.
53. Bilen N, Apaydin R, Ercin C, Harova G, Basdas F, Bayramgurler D. Coexistence of morphea and psoriasis responding to acitretin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 ;13(2) :113-7.
54. David J, Wilson J, Woo P. Scleroderma « en coup de sabre ». *Ann Rheum Dis* 1991; 50:260-262.
55. Zannin ME, Vallongo C, Loro F, Russo R, Vesely R, Higgins G, et al. Juvenile localized scleroderma and eye involvement : an underestimate complication . *Pediatr Dermatol* 2004;21(3):420.
56. Patier de la Peña JL, Diz Fariña S, Ruedas LA. Indicaciones e interpretación clínica de las crioglobulinas. *Medicine* 2000;8(26):1361-1362.
57. O'Loughlin S, Tappeiner G, Jordon RE. Circulating immune complexes in systemic scleroderma and generalized morphea. *Dermatologica* 1980;160(1):25-30.
58. Rosenberg AM, Uziel Y , Krafchik BR, Hauta SA, Prokopchuk PA, Silverman ED, et al. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma. *J Rheumatol* 1995;22:2337-43.
59. López LFJ, González FCM. Autoanticuerpos. En: Ballina FJ, Carreira DP, Martín ME. Eds. *Manual SER Enfermedades Reumatológicas*. 4 th Ed. España: Panamericana, 2004:126-136.
60. Ruffatti A, Peserico A, Glorioso S, et al. Anticentromere antibody in localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:637-642.
61. Takehara K, Moroi Y, Nakabayashi Y , Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983;26(5):612-616.
62. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:391-408.
63. Bolton-Maggs PHB. Hereditary spherocytosis; new guidelines. *Arch Dis Child* 2004;89:809-812.
64. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;126 (11):866-73.
65. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-37.
66. Weide B, Walz T, Garber C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi* ? A review. *Br J Dermatol* 2000;142 (4):636-644.

67. Weber P, Ganser G, Frosch M, et al. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000;27:2692-5.
68. Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SJ, Sampaio-Barros PD, Marques-Neto JF, Samara AM, et al. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology* 2004;62:1585-1589.
69. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, Von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: A case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:227-33.
70. Araujo OE, Flores FP, King MM. Griseofulvin: a new look at an old drug. *Annals of Pharmacotherapy* 1990;24(9):851-4.
71. Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M. Anti-inflammatory properties of griseofulvin. *Inflammation Research* 1977;7(1):157-162.
72. Costantini AV. The Fungal/Mycotoxin connections: autoimmune diseases, malignancies, atherosclerosis, hyperlipidemias and gout. Twenty-Eighth annual meeting new horizons in chemical sensitivities: state of the art diagnosis and treatment 1993.
73. Graña GJ, Cabana VM, Vázquez GA, Sánchez MM. Toxicidad ocular por antimaláricos. *An Med Interna* 2002;19 (4):43-45.

# **ANEXOS**



- 18= Sarcoidosis
- 19= Otra
- 20= No consignado
- 21= No especificado

Especificar : \_\_\_\_\_

**9. [     ] Antecedentes de colagenopatías o enfermedades autoinmunes personales**

0= No

1= Sí

Especificar \_\_\_\_\_

**10. [     ] Topografía:**

- 0= Cabeza
- 1= Tronco
- 2= Extremidades superiores
- 3= Extremidades inferiores
- 4= 0+Cara
- 5= 0+Piel cabelluda
- 6= Cuello
- 7= 1+ Cara anterior tórax
- 8= 1+ Cara anterior abdomen
- 9= 1+ Cara posterior tórax
- 10=1+Cara posterior de abdomen
- 11= 2+ Brazo
- 12=2+Antebrazo
- 13=2+Mano
- 14=2+Brazo+Antebrazo+Mano
- 15=3+Muslo
- 16=3+Pierna
- 17=3+Pie
- 18=3+Muslo+Pierna+Pie

**11. [     ] Distribución o disposición de las lesiones**

0= Unilateral

1= Bilateral

2= Línea Media

3= 1+ Simétrico

4= 1+ Asimétrico

5= 0+ Derecha

6= 0+ Izquierda

7= Otro

Especificar: \_\_\_\_\_

**12. [     ] Morfología:**

0= Halo eritemato- violáceo

1= Eritema

2= Edema

3= Piel dura, lisa, brillante con ausencia de anexos, hiper/hipopigmentación

4= Atrofia de tejidos subyacentes

5= Úlceras

6= Otro

Especificar : \_\_\_\_\_

**13. [     ] Número de placas**

**14. [     ] Tamaño de placas (diámetro mayor en cm.)**

**15. [ ] Subtipo clínico**

- 0= Esclerodermia en placa
- 1= Esclerodermia generalizada
- 2= Esclerodermia ampollosa
- 3= Esclerodermia lineal
- 4= 3+ Monomélica
- 5= 3+ Golpe de sable
- 6= 3+ Hemiatrofia facial progresiva
- 7= Esclerodermia profunda
- 8= 7+ Esclerodermia subcutánea
- 9= 7+ Esclerodermia profunda
- 10=7+ Esclerodermia Panesclerótica discapacitante
- 11=7+ Fascitis eosinofílica
- 12=Otra Especificar : \_\_\_\_\_

**16. [ ] Síntomas**

- 0= Ninguno
- 1= Dolor
- 2= Prurito
- 3= Otro Especificar : \_\_\_\_\_

**17. [ ] Tiempo de evolución (meses)**

**18. [ ] Evento desencadenante**

- 0= Ninguno
- 1= Traumático
- 2= Infeccioso
- 3= Cirugía
- 4= Otro Especificar : \_\_\_\_\_
- 5= No consignado

**19. [ ] Dermatitis asociadas**

- 0= Ninguna
- 1= Vitiligo
- 2= Alopecia areata
- 3= Liquen plano
- 4= Otra Especificar: \_\_\_\_\_

**20. [ ] Manifestaciones sistémicas o alteraciones asociadas**

- 0= No
- 1= Si
- 2= 1+ Fenómeno de Raynaud
- 3= 1+ Musculoesqueléticas
- 4= 1+ Gastrointestinales
- 5= 1+ Respiratorias
- 6 =1+ Cardiovasculares
- 7= 1+ Renales
- 8=1+Neurológicas
- 9=1+ Otras Especificar manifestaciones : \_\_\_\_\_

**21. [ ] Biopsia de piel**

0= No

1= Si

Descripción de hallazgos y /o diagnóstico histológico :

---

---

---

**22. [ ] Exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico**

0= No

1= Si

Especificar cuáles se realizaron y hallazgos:

---

---

---

**23. [    ] Determinación de ANA**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**24. [    ] Determinación de Anti DNA dc**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**25. [    ] Determinación de Anti DNA mc**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**26. [    ] Determinación de Anti Sm (ENA+)**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**27. [    ] Determinación de Anti Ro**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**28. [    ] Determinación de Anti La**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**29. [    ] Determinación de Anti Scl-70**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**30. [    ] Determinación de Anticentrómero**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**31. [    ] Determinación de Anti B2 glicoproteína**

0= No se realizó  
1=Positivo (    )  
2=Negativo (    )

**32. [ ] Determinación de Anti coagulante lúpico**

- 0= No se realizó
- 1=Positivo (        )
- 2=Negativo (        )

**33. [ ] Determinación de Anti cardiolipina**

- 0= No se realizó
- 1=Positivo (        )
- 2=Negativo (        )

**34. [ ] Determinación de Anti RNP**

- 0= No se realizó
- 1=Positivo (        )
- 2=Negativo (        )

**35. [ ] Determinación de ANCA**

- 0= No se realizó
- 1=Patrón citoplasmático perinuclear (        )
- 2=Mieloperoxidasa (        )
- 3=Negativo (        )

**36. [ ] Determinación de Anti Borrelia**

- 0= No se realizó
- 1=Positivo (        )
- 2=Negativo (        )

**37. [ ] Exámenes de gabinete**

- 0= No
  - 1= Sí
- Especificar exámenes y hallazgos:

---

---

---

**38. [ ] Evolución a esclerosis sistémica**

0= No

1= Sí Especificar en cuanto tiempo \_\_\_\_\_

2= No consignado

**39. [ ] Complicaciones secundarias a tratamiento**

0= No

1= Sí Especificar \_\_\_\_\_

2= No consignado

**40. [ ] Seguimiento (meses)**

0= Sin tratamiento

1= Con tratamiento

**41. [ ] Causa de terminación del Seguimiento**

0= Abandono

1= Alta por mejoría

2= Alta por mayoría de edad

3= Otro

Especificar : \_\_\_\_\_

**42. [ ] Otros servicios participantes**

0= No

1= Sí

2= 1+ Inmunología

3= 1+ Oftalmología

4= 1+ Neurología

5= 1+ Ortopedia

6= 1+ Rehabilitación

7= 1+ Psiquiatría

8= 1+ Otro Especificar \_\_\_\_\_

**43. [ ] Tratamiento**

0= No

1= Sí

**44. [ ] Tratamiento Tópico Inicial**

0= No

1= Sí

2= 1+ Esteroides tópicos

3= 1+ Esteroides intralesionales

4= 1+ Calcipotriol

5= 1+ Urea

6= 1+ Centella asiática (Madecassol)

7= 1+ Tacrolimus

8= 1+ Tretinoína

9= 1+ Balneoterapia

10= 1+ Otro Especificar \_\_\_\_\_

**45. [ ] Duración del tratamiento tópico inicial (meses)**

**46. [     ] Tratamiento Sistémico Inicial**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Corticoesteroides sistémicos
- 3= 1+ Metotrexate
- 4= 1+ Ciclosporina
- 5= 1+ Ciclofosfamida
- 6= 1+ Mofetil micofenolato
- 7= 1+ Biológicos
- 8= 1+ D- Penicilamida
- 9= 1+ Colchicina
- 10=1+ Cloroquina
- 11=1+ Griseofulvina
- 12=1+ Dapsona
- 13=1+ Interferón Gamma
- 14=1+ Nifedipino
- 15=1+ Pentoxifilina
- 16= 1+ Materiales de relleno
- 17= 1+ Cirugía
- 18= 1+ Otro                      Especificar: \_\_\_\_\_

**47. [     ] Duración del tratamiento sistémico inicial (meses)**

**EVENTO 1**

**A. [     ] EVENTO 1. Tratamiento Tópico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Esteroides tópicos
- 3= 1+ Esteroides intralesionales
- 4= 1+ Calcipotriol
- 5= 1+ Urea
- 6= 1+ Centella asiática (Madecassol)
- 7= 1+ Tacrolimus
- 8= 1+ Tretinoína
- 9= 1+ Balneoterapia
- 10= 1+ Otro                      Especificar \_\_\_\_\_

**B. [     ] EVENTO 1. Tratamiento Sistémico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Corticoesteroides sistémicos
- 3= 1+ Metotrexate
- 4= 1+ Ciclosporina
- 5= 1+ Ciclofosfamida
- 6= 1+ Mofetil micofenolato
- 7= 1+ Biológicos
- 8= 1+ D- Penicilamida
- 9= 1+ Colchicina
- 10=1+ Cloroquina
- 11=1+ Griseofulvina
- 12=1+ Dapsona
- 13=1+ Interferón Gamma
- 14=1+ Nifedipino
- 15=1+ Pentoxifilina
- 16= 1+ Materiales de relleno
- 17= 1+ Cirugía
- 18= 1+ Otro                      Especificar: \_\_\_\_\_

**C. [ ] EVENTO 1. Razón**

- 1=Lesiones Nuevas
- 2=Reactivación
- 3=Evolución a Esclerosis Sistémica
- 4=Curación Clínica
- 5=Reanudación por autosuspensión
- 6=Persistencia de la actividad
- 7=Estético
- 8=Otro Especificar \_\_\_\_\_
- 9=No especificado

**EVENTO 2**

**D. [ ] EVENTO 2. Tratamiento Tópico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1 + Esteroides tópicos
- 3= 1+ Esteroides intralesionales
- 4= 1+ Calcipotriol
- 5= 1+ Urea
- 6= 1+ Centella asiática (Madecassol)
- 7= 1+ Tacrolimus
- 8= 1+ Tretinoína
- 9= 1+ Balneoterapia
- 10= 1+ Otro Especificar \_\_\_\_\_

**E. [ ] EVENTO 2. Tratamiento Sistémico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Corticoesteroides sistémicos
- 3= 1+ Metotrexate
- 4= 1+ Ciclosporina
- 5= 1+ Ciclofosfámid
- 6= 1+ Mofetil micofenolato
- 7= 1+ Biológicos
- 8= 1+ D- Penicilamida
- 9= 1+ Colchicina
- 10= 1+ Cloroquina
- 11= 1+ Griseofulvina
- 12= 1+ Dapsona
- 13= 1+ Interferón Gamma
- 14= 1+ Nifedipino
- 15= 1+ Pento:xilina
- 16= 1+ Materiales de relleno
- 17= 1+ Cirugía
- 18= 1+ Otro Especificar: \_\_\_\_\_

**F. [ ] EVENTO 2. Razón**

- 1=Lesiones Nuevas
- 2=Reactivación
- 3=Evolución a Esclerosis Sistémica
- 4=Curación Clínica
- 5=Reanudación por autosuspensión
- 6=Persistencia de la actividad
- 7=Estético
- 8=Otro Especificar \_\_\_\_\_
- 9=No especificado

### **EVENTO 3**

#### **G. [ ] EVENTO 3. Tratamiento Tópico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Esteroides tópicos
- 3= 1+ Esteroides intralesionales
- 4= 1+ Calcipotriol
- 5= 1+ Urea
- 6= 1+ Centella asiática (Madecassol)
- 7= 1+ Tacrolimus
- 8= 1+ Tretinoína
- 9= 1+ Balneoterapia
- 10= 1+ Otro Especificar \_\_\_\_\_

#### **H. [ ] EVENTO 3. Tratamiento Sistémico (Duración en meses)**

- 0= No
- 1= Sí
- 2= 1+ Corticoesteroides sistémicos
- 3= 1+ Metotrexate
- 4= 1+ Ciclosporina
- 5= 1+ Ciclofosfamida
- 6= 1+ Mofetil micofenolato
- 7= 1+ Biológicos
- 8= 1+ D- Penicilamida
- 9= 1+ Colchicina
- 10=1+ Cloroquina
- 11=1+ Griseofulvina
- 12=1+ Dapsona
- 13=1+ Interferón Gamma
- 14=1+ Nifedipino
- 15=1+ Pentoxifilina
- 16= 1+ Materiales de relleno
- 17= 1+ Cirugía
- 18= 1+ Otro Especificar: \_\_\_\_\_

#### **I. [ ] EVENTO 3. Razón**

- 1=Lesiones Nuevas
- 2=Reactivación
- 3=Evolución a Esclerosis Sistémica
- 4=Curación Clínica
- 5=Reanudación por autosuspensión
- 6=Persistencia de la actividad
- 7=Estético
- 8=Otro Especificar \_\_\_\_\_
- 9=No especificado

**EVENTO ...**

## ANEXO 2

**TABLA 1. Colagenopatías y/o enfermedades autoinmunes concomitantes**

ENFERMEDAD	N° PAC	%
Dermatomiositis	2	20
Tiroiditis	2	20
Enfermedad mixta del tejido conectivo	2	20
Artritis reumatoide juvenil	2	20
Espondiloartropatía	1	10
Lupus eritematoso sistémico	1	10
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

**TABLA 2. Enfermedades no relacionadas con esclerodermia localizada**

<b>ENFERMEDAD</b>	<b>Nº DE PAC</b>
Cisticercosis cerebral	1
Corticopatía bilateral profunda, disgenesia del lenguaje	1
Reflujo vesicoureteral	1
Esferocitosis hereditaria	1
Parotiditis	1
Artritis séptica	1
Escoliosis congénita	1
Mielomeningocele lumbosacro , hidrocefalia, reflujo vesicoureteral, pie equino, vejiga neurogénica	1
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>

**TABLA 3 . Localización de las lesiones**

<b>SEGMENTO Área</b>	<b>LOCALIZACIONES POR ÁREA / PORCENTAJE</b>	<b>LOCALIZACIONES POR SEGMENTO</b>	<b>%</b>
<b>CABEZA</b>		<b>88</b>	<b>37</b>
Cara	52/ 59		
Piel cabelluda	31 /35		
Cuello	5/6		
<b>TRONCO</b>		<b>63</b>	<b>26</b>
Tórax	30/48		
Abdomen	24/38		
Región lumbar	9/14		
<b>EXTREMIDADES INFERIORES</b>		<b>51</b>	<b>21</b>
Muslo+Pierna+Pie	25/49		
Muslo	13/25		
Pierna	12/24		
Pie	1/2		
<b>EXTREMIDADES SUPERORES</b>		<b>38</b>	<b>16</b>
Brazo+Antebrazo+Mano	19/50		
Antebrazo	10/26		
Brazo	7/19		
Mano	2/5		
<b>TOTAL</b>	<b>240</b>	<b>240</b>	<b>100</b>

**TABLA 4. Características clínicas de las lesiones**

<b>MORFOLOGÍA</b>	<b>Nº PAC</b>	<b>%</b>
Piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos y atrofia de tejidos subyacentes	52	46
Piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos	32	28
Manchas hiperpigmentadas con atrofia de tejidos subyacentes.	21	19
Piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos, con atrofia de tejidos subyacentes y halo eritemato-violáceo, eritema y edema.	3	3
Piel dura, lisa, hiper y/o hipopigmentada, sin anexos y halo eritemato-violáceo, eritema y edema.	2	2
Placas eritemato-violáceas, eritema y edema	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

**Tabla 5. Tamaño de las placas de acuerdo al área del segmento afectado**

<b>SEGMENTO Área</b>	<b>N° PAC</b>	<b>%</b>
<b>EXTREMIDAD INFERIOR</b>	<b>22</b>	
Toda la Extremidad	17	30
2/3 Extremidad	3	5
1/2 Extremidad	1	2
1/3 Extremidad	1	2
<b>HEMICARA</b>	<b>21</b>	
Toda la Hemicara	13	23
2/3 Hemicara	7	13
1/3 Hemicara	1	2
<b>EXTREMIDAD SUPERIOR</b>	<b>13</b>	
Toda la Extremidad	11	20
2/3 Extremidad	2	3
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

**TABLA 6. Tipos y subtipos de esclerodermia localizada encontrados**

<b>TIPO Subtipo</b>	<b>N° PAC</b>	<b>%</b>
<b>ESCLERODERMIA LINEAL</b>	<b>59</b>	<b>53</b>
Golpe de sable	20	
Hemiatrofia facial progresiva	20	
Monomérica	19	
<b>ESCLERODERMIA EN PLACA</b>	<b>25</b>	<b>22</b>
<b>COMBINACIONES</b>	<b>23</b>	<b>20</b>
Esclerodermia en placa y monomérica	18	
Esclerodermia en placa y panesclerótica	2	
Esclerodermia en placa, monomérica y hemiatrofia facial progresiva	1	
Esclerodermia monomérica y hemiatrofia facial progresiva	1	
Esclerodermia en placa y en golpe de sable	1	
<b>ESCLERODERMIA PROFUNDA</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Panesclerótica discapacitante	5	
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

**TABLA 7 . Dermatosis no asociadas a esclerodermia**

<b>DERMATOSIS</b>	<b>N° VECES</b>
Acné comedónico	9
Pitiriasis alba	5
Verrugas virales	5
Prúrigo por insectos	2
Varicela	2
Queratosis pilar	2
Quistes de milium	2
Dermatitis por contacto	2
Dermatitis seborreica	2
Onicomycosis	2
Púrpura	1
Sarampión	1
Livedo reticular	1
Fitofotodermatitis	1
Nevo verrugoso	1
Manchas mongólicas	1
Queratolisis puntata	1
Nevo melanocítico	1
Dermatitis plantar juvenil	1
Dermatitis atópica	1
Cutis marmorata	1
Quiste sinovial	1
Pitiriasis versicolor	1
Cicatriz por quemadura	1
Liquen estriado	1
Nevo sebáceo	1
Tiña de los pies	1
Alopecia difusa	1
Sx de Steven-Johnson	1
Pediculosis	1
Herpes zoster	1
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>

**TABLA 8 . Manifestaciones extracutáneas**

<b>MANIFESTACIONES</b>	<b>N° PAC</b>	<b>%</b>
Musculoesqueléticas	42	71
Neurológicas	9	15
Oftalmológicas	4	7
Musculoesqueléticas y Neurológicas	2	3
Gastrointestinales	1	2
Musculoesqueléticas y Gastrointestinales	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

**TABLA 9. Complemento Sérico**

COMP. SÉRICO	N° PAC	PORCENTAJE
< 150	36	45
151-250 (Normal)	44	54
> 250	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

**TABLA 10 . Complemento C3**

C3	N° PAC	PORCENTAJE
< 80	1	5
80-140 (Normal)	17	85
> 140	2	10
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**TABLA 11 . Complemento C4**

C4	N° PAC	PORCENTAJE
< 20	10	50
20-50 (Normal)	10	50
> 50	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**TABLA 12 . Alteraciones electroencefalográficas**

EEG	N° PAC	%
Normal	27	60
Aumento de la excitabilidad de los sistemas de proyección tálamo-corticotálamicos	2	4
Alteración difusa no paroxística	2	4
Reacción de tipo irritativo con aumento en la excitabilidad cortical de predominio temporo-parieto-occipital bilateral	1	2
Aumento de la excitabilidad cortico-subcortical bilateral	1	2
Encefalopatía difusa de predominio anterior	1	2
Discreta actividad lenta occipital izquierda	1	2
Enlentecimiento en las regiones frontales . Sin actividad paroxística	1	2
Actividad paroxística temporal izquierda.	1	2
Alteración difusa grado I , por desorganización de su actividad de base	1	2
Lentificación difusa, sin actividad paroxística	1	2
Proceso irritativo primariamente generalizado	1	2
Encefalopatía difusa grado I	1	2
Alteración paroxística generalizada, lentificación lado derecho	1	2
Alteración severa derecha, asimetría	1	2
Discreta desorganización de sus ritmos de base compatible con una falta de maduración hacia la eletrogénesis cerebral.	1	2
Reacción de tipo depresiva cortico-subcortical bilateral	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

**TABLA 13 . Tratamiento t3pico**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Urea	41	46
Calcipotriol	20	22
Esteroides t3picos	10	11
Protector solar	8	9
Centella asiática	5	5
Tacrolimus	5	5
Tretinoína	1	1
Hidroquinona 2 %	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

#### 14. Tratamiento Sistémico

MEDICAMENTOS	N°	%
Griseofulvina	97	37
Corticoesteroides	72	28
Metotrexate	25	9
Ciclofosfamida	21	8
Hidroxicloroquina	17	7
Azatioprina	7	3
Colchicina	3	1
Dapsona	3	1
Pentoxifilina	3	1
Ciclosporina	2	1
Clorambucilo	2	1
Otros *	6	3
<b>TOTAL</b>	<b>258</b>	<b>100</b>

\* Otros: penicilamida, ácido acetil-salicílico, sulfazalacina, talidomida, psoraleno, levamisol

**TABLA 15 . Eventos adversos secundarios a medicamentos**

<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>N° PAC</b>
Síndrome de Cushing por corticoesteroides sistémicos *	2
Hepatotoxicidad por metotrexate	2
Cataratas subcapsulares posteriores secundarias a corticoesteroides, pigmento iridiano y depósitos retroqueraticos por cloroquina	1
Hematuria por ciclofosfamida *	1
Gastritis por cloroquina	1
Urticaria por griseofulvina	1
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>

\* Un paciente presentó 2 eventos , hematuria por CFM y Sx de Cushing por corticoesteroides