



# **Consenso sobre Esclerodermia**

**2006**



## **Sociedad Argentina de Dermatología**

### **Comisión Directiva 2005-2006**

PRESIDENTE	Esteban F. Saraceno
SECRETARIA GENERAL	Graciela E. Pizzariello
SECRETARIO CIENTÍFICO	Mario A. Marini
TESORERA	Nélida A. Raimondo
SECRETARIO DE ACTAS	Daniel O. Ballesteros
ORGANO DE FISCALIZACIÓN : <i>Miembros Titulares</i>	Rita García Díaz José M. Cabrini Héctor Crespi
<i>Miembro Suplente</i>	Graciela del C. Vidal
DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA	Mercedes L. Hassan
DIRECTOR DE ASUNTOS GREMIALES Y LEGALES	Roberto Glorio
DIRECTOR DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD E INTERNACIONALES	Luis Sevinsky
DIRECTORA DE PUBLICACIONES Y MEDIOS DE COMUNICACIÓN	Lilian Moyano de Fossati
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 1	Mónica Prida
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 2	Lucía Iturre de Aguirre
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 3	Alejandro Ruíz Lascano
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 4	Gustavo Carrera
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 5	Miguel A. Mazzini
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 6	Ada Jalaris de Daroda

#### **SECCIONES:**

SOC. ARG. LEPROLOGÍA: Pte.: Roberto Escalada, BAHÍA BLANCA: Pte.: María Isabel Casas de Alvarez, BONAERENSE: Pte.: Susana Elvira Aguilar, COMAHUE: Pte.: Pablo Pagano, CÓRDOBA: Pte.: María Eleonora Gonzales, CORRIENTES: Pte.: Miguel Scappini, CHACO: Pte.: Indiana Belotti, CHUBUT: Pte.: Juana Vera, JUJUY: Pte.: Oscar C. Territoriale, LA PLATA: Pte.: María Fernanda Schifini, LITORAL: Pte.: Analía Svartz, MAR DEL PLATA: Pte.: Roberto Dosrinin (H), MENDOZA: Pte.: Rosa M. Ciancio de Rodríguez Saa, MISIONES: Pte.: Rafael O. Miranda, ROSARIO: Pte.: María I. Galimberti, SALTA: Pte.: María Teresa Vendramini, SAN JUAN: Pte.: María Amalia Rueda de Pastor, SANTIAGO DEL ESTERO: Pte.: Nora Acosta de Amerio, TUCUMÁN: Pte.: Beatriz del Valle Gómez.

#### **DELEGACIONES:**

CATAMARCA: Del.: Ana Lía Brunner, SAN LUIS: Del.: Sergio R. Lombardi, SANTA CRUZ: Del.: Roxana E. Luna, TIERRA DEL FUEGO: Del.: María M. Pages de Calot.



---

## **Consenso sobre Esclerodermia**

### **COORDINADORES**

Profesores:  
Mercedes L. Hassan  
Bernardo Nudenberg

### **PARTICIPANTES**

Doctores:  
María Cristina Corbella  
Jella Endre  
Rita García Díaz  
María Inés Hernández  
María Elena Melloni  
Simón Palatnik  
Liliana Roquel  
Alejandro Ruíz Lascano  
Roberto Schröh  
Patricia Troielli  
César Saenz  
Miriam Saposnik  
Hernán Staiger  
Osvaldo Stringa



## **DEFINICIÓN**

La **Esclerodermia** es una enfermedad de etiología desconocida aunque se han propuesto varias, que se caracteriza por engrosamiento y adherencia de los tegumentos a los planos más profundos, dificultando su plegamiento. Inicialmente estos signos pueden ser poco notables. Los órganos internos también sufren esos cambios en las formas sistémicas.

**Incidencia:** 10-20/1.000.000 (sistémica). 20/ 1.000.000 para las localizadas.

## **Genética. Hallazgos**

Se han hallado en la *Esclerodermia sistémica* asociación con HLADR1, DR-5 y DR7.

Genes relacionados con quimioquinas IL8, sus receptores CSCR1 y CXR2, y sus alelos +785C y +1208T se encuentran en forma más frecuente en la Esclerodermia. Se ha demostrado una asociación entre un solo polimorfismo de nucleótido en el codón 10 del gen que codifica TGF- $\beta$ 1 y la presencia de *fibrosis pulmonar*. Marcadores genéticos como HLA DRW6 y DRW52 han sido asociados con *Hipertensión pulmonar* (HP).

Pacientes con acps anticentrómero parecen estar en riesgo de sufrir HP aislada y los ATI (antitopoisomerasa) se asocian con HLA-DRBI-II, cuyo alelo 1104 está ligado a la presencia de *fibrosis pulmonar*.

Los HLA no se asocian en general con la morfea en forma significativa. En liquen escleroso y morfea se halló HLADQ7 en 5 de 7 estudiados. En otro estudio de LEA en niños en premenarca 66% tenían HLADQ7.

## **FORMAS CLÍNICAS. SUBSETS**

La **Esclerodermia sistémica (Esclerosis Sistémica Progresiva: ESP)** está caracterizada por el compromiso difuso del tejido conectivo y vasos de la piel y órganos internos que conduce al endurecimiento y fijeza (esclerosis) de los tegumentos, y por alteraciones vasculares expresadas por un fenómeno paroxístico: *el fenómeno de Raynaud*. Ambas alteraciones comprometen los órganos internos, que excepcionalmente pueden ser los únicos afectados.

El mecanismo íntimo es la producción aumentada de colágeno de la dermis, hipodermis, y/u órganos internos con engrosamiento y hialinización del mismo y alteraciones vasculares aún no totalmente aclaradas en sí mismas y en su relación con la fibrosis.

El American College of Rheumatic Diseases (ARA) en 1980 (1) define los *Criterios y clasificación de la Esclerodermia* en:

- Formas localizadas( morfeas)
- Formas sistémicas ( ESP)
- Síndrome Overlap
- Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

Se ha considerado *criterio mayor* para la Esclerodermia sistémica la esclerosis proximal, y *criterios menores* las cicatrices puntiformes de pulpejos, la fibrosis pulmonar bibasal y la esclerodactilia.<sup>1</sup>

La Esclerodermia sistémica afecta la piel y órganos internos y produce un fenómeno vasomotor (fenómeno de Raynaud). Los órganos más afectados son: aparato digestivo (esófago, yeyuno, colon), pulmón, riñón, corazón y menos frecuente: el hígado.

## **Formas Clínicas y Subsets de la ESP:** <sup>2-3-4</sup>

### **Forma de Esclerosis limitada:**

Incluye los cuadros descriptos como:

Acroesclerosis (Sellei, 1934)<sup>5</sup>, CREST (Winterbauer, 1964)<sup>6</sup>, esclerodermia con concreciones cálcicas: (Tibierge y Weissenbach 1911)<sup>7-8</sup>



Término amplio que se identifica más con la llamada Acroesclerosis, y no presupone la presencia de los elementos del CREST.

**CREST:** Es una variante de la forma limitada. Se asocia a anticuerpos ACA (anticentrómero) en 70% de esta forma clínica (30% de las esclerodermias) y con mayor frecuencia en la raza blanca caucásica que en la negra. La esclerosis puede estar limitada a los dedos: *Esclerodactilia* (S) como la describiera Winterbauer, y ser poco notable en la cara, sin microstomía.

Las *Telangiectasias* afectan la cara, manos y pueden extenderse. Son poliédricas.

La *Calcinosis* puede estar presente o ser un CREST incompleto.

Las telangiectasias pueden no estar presentes y existir calcinosis extendida (Síndrome de Tibierge y Weissenbach: Esclerodermia con concreciones cálcicas).

Se asocia a *Cirrosis biliar primaria*, en otros a *hipertensión pulmonar*.<sup>7-8</sup>

Los trastornos de la motilidad *Esofágica* constituyen otro elemento del acrónimo.

El CREST es discutido, porque sus elementos pueden hallarse en esclerodermias con esclerosis extendida (Wolheim, FA, 2005).<sup>8-9</sup>

Puede constituir el *Síndrome de Reynold* (1979)<sup>10-11-12</sup> conformado por síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y anticuerpos anticentrómero. Un subset Hallado en Japón no tiene anticuerpos antimitocondriales. Este último se vio en mujeres HLADr3 o DR4 con factor reumatoide positivo.<sup>13</sup>

La *forma limitada* corresponde a lo que describiera Sellei (Acroesclerosis), con compromiso de la piel de la cara, cuello, manos, y /o antebrazos. *El fenómeno de Raynaud* precede en años a la instalación clínica de la esclerosis. En general hay predominio femenino, sobrevida de décadas, y muerte por otra causa, generalmente no relacionada.

Raramente esta forma clínica presenta *fibrosis pulmonar* con acps To/Th (patrón nucleolar en la IFI) y su pronóstico se ensombrece (2,5% de las esclerodermias sistémicas)<sup>14-15</sup>. Este anticuerpo no se determina en nuestro país.

Forma de **Esclerosis Difusa**<sup>14-15-16-17-18-19-20</sup>: Compromete toda la superficie cutánea, con frecuente hiperpigmentación y discromía. Afecta personas más jóvenes (2da o 3er década), igualmente hombres y mujeres y la sobrevida es menor, actualmente puede llegar a una década, antes, uno o dos años.

1-Se asocia con acps antitopoisomerasa del ADN (Scl 70) en 14 % de los casos.

2-Presenta acps anti pequeñas ribonucleoproteínas del núcleo incluidas en el patrón antinucleolar (anti fibrilarina: acps anti U3-RNP) con miositis y fibrosis pulmonar, con respeto articular.

3-Otro subset presenta crisis renales, insuficiencia respiratoria por fibrosis pulmonar y asociación con anticuerpos anti polimerasas del RNA I y III (anti RNA-P I y III)<sup>14</sup>

En esta forma clínica (**difusa**) el fenómeno de Raynaud es concomitante o aparece hasta un año después de hacerse notable la esclerosis. La esclerosis puede aparecer distalmente (manos) o en forma centrífuga por el abdomen, al mismo tiempo que el fenómeno vasomotor, o poco antes o después.

Barnet ha descrito una forma llamada Tipo II, equivalente a lo llamado Acroesclerosis II por el Prof. B.Nudenberg, que correspondería a lo que Ferri llama formas *intermedias* (con pronóstico y sobrevida intermedia), ya que pueden presentar fibrosis pulmonar aunque no son difusas. La esclerosis asciende a los antebrazos en esos pacientes, sin comprometer en forma difusa el tegumento.

La asociación con anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, beta2 GP1 y anti cardiolipina IgA, M y G) aporta elementos clínicos, siendo raro el livedo, pero presentes ulceraciones digitales, y gangrena.

**Los síndromes overlap** fueron tratados previamente en el Consenso de Lupus eritematoso.

**Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)** Descripta por Sharp e Irving en 1972<sup>21</sup>. Está caracterizada por presentar criterios para dos o más enfermedades del tejido conectivo concomitantes o sucesivos asociados a altos títulos de anticuerpos anti U1-RNP (patrón moteado en la IFI).

Es un antígeno nuclear extraíble (ENA) caracterizado por técnica ELISA, inmunodifusión, inmunoprecipitación o hemaglutinación. Sensible a la acción de la ribonucleasa, que hace decaer los títulos en forma significativa. Su curso es benigno con tendencia a mejorar, aún sin tratamiento. El compromiso renal si está presente es leve.



Comienza con signos inflamatorios: manos hinchadas (“puffy hands”), fenómeno de Raynaud y artralgias, más frecuente en mujeres jóvenes. Puede asociarse a factor reumatoide positivo, vasculitis, miositis, eritema malar, artritis de Jaccoud, síndrome del túnel carpiano, neuralgias, serositis, o síndrome de Sjögren. Con el tiempo da paso a rasgos más esclerodérmicos, mejorar espontáneamente, o después de la corticoterapia.

**Síndrome Overlap:** Cubren criterios para dos o más collagenopatías sin anticuerpos específicos de EMTC: *Esclerodermatomiositis* (con anti cuerpos Pm/Scl). No se considera el síndrome de Sjögren como uno de las collagenopatías superpuestas.

**Enfermedad indiferenciada del colágeno o Síndrome de Sharp mínimo (EITC)**<sup>22-23</sup>: presenta artralgias, fenómeno de Raynaud, acps inespecíficos (FAN), únicos en 70% de los casos. Generalmente son casos de menos de 3 años de evolución, que pueden permanecer como tales, o diferenciarse hacia una forma definida con el tiempo, o hacia la EMTC.

Las formas localizadas de esclerodermia (*morfea*) no evolucionan a la formas sistémicas, pero las formas inusuales, profundas (*hemicorporales, lineales, panescleróticas,*) pueden presentar elementos de esa forma clínica: vasculares, neurológicos, esofágico o pulmonar, y anticuerpos no específicos (DNA desnaturalizado, factor reumatoide, anticardiolipinas, etc.) en 25% de los casos<sup>24</sup>

*Los esclerodermoides* (enfermedad injerto vs huésped, nefropatía fibrosante dérmica, escleromixedema, porfiria cutánea tardía, etc. tampoco evolucionan en tal sentido). Excepcionalmente la fasciitis eosinofílica puede hacerlo<sup>25</sup>, y la porfiria cutánea tardía (PCT) puede presentar compromiso de órganos (esófago) y fenómeno de Raynaud por la misma enfermedad, pero es excepcional.

Se ha ideado un **skin score** para medir la esclerosis. La ecografía de piel y partes blandas puede ayudar en tal sentido, igualmente la evaluación del infiltrado, fibras colágenas y elásticas y densidad cutánea

Sobrevida vinculada a formas clínicas: Sería más prolongada en la forma limitada (décadas), más corta en la difusa (1 ó 2 años, pero últimamente 10 años o más) y formas intermedias, también presentarían también una sobrevida intermedia (Ferri, 1991 basado en casuística)<sup>26</sup>. Se ha enfatizado la existencia de formas intermedias en cuanto a extensión de la esclerosis, sin ser difusas, con fibrosis pulmonar.<sup>27</sup>

La Histopatología muestra en las formas tempranas infiltrados linfocitarios que predominan en la dermis reticular e hipodermis perianexiales (pelos, glándulas sudoríparas ecrinas y lóbulos adiposos), aumento de sustancia amorfa (mucopolisacáridos: ácidos hialurónico, condroitinsulfúrico y mucina), y fibras colágenas de tipo I y III. Honeiginización y hialinización de los haces colágenos, primero engrosados, luego formando masas amorfas.

Los infiltrados precoces son más relevantes en las morfeas, donde constituyen el sustrato histopatológico del halo liláceo. Presentan también plasmocitos, histiocitos, mastocitos y/o células gigantes. Ver Histopatología.

## PATOGENIA

**Puede inferirse por el conocimiento de los siguientes aspectos:**

Autoinmunidad:

- 1- Asociación con ciertos HLA y polimorfismos genéticos que condicionan las respuestas inmunes.
- 2- Presencia de autoanticuerpos contra *autoantígenos* (*ver Laboratorio*).
- 3- Presencia en *infiltrados tempranos de células T (CD4 y CD8)* en número anormal en piel, corazón y pulmón, que actúan directamente o a través de citoquinas sobre los fibroblastos en la producción aumentada de colágeno fibrilar y amorfo.
- 4- *Formación de autoantígenos:* en el proceso de isquemia-reperfusión que ocurre en los tejidos secundarios al fenómeno de Raynaud, se desenmascaran antígenos escondidos (crípticos): topoisomerasa I, RNA polimerasa I y II, y U1snRNP, y son clivados por linfocitos citotóxicos, provocando la formación de autoanticuerpos.



Estos autoanticuerpos están dirigidos contra componentes esenciales en la regulación y control de las funciones celulares, proteínas del centrosoma y el nucleolo.

*El TGF beta y su receptor I han sido hallados en fases tempranas (inflamatorias) aumentados, en primer término en los endotelios.*

Los mononucleares de los infiltrados tempranos producen TGF beta y éste estimula al fibroblasto a través de sus receptores específicos a aumentar la traducción de señales a través de las cadenas de kinasas smad<sup>2-3</sup> y la transcripción de fibras colágenas y sustancia amorfa a través del factor de activación nuclear.

*En etapa fibrótica aumenta el b FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos). Los fibroblastos son también estimulados por baja tensión de oxígeno y por radicales libres generados en el fenómeno vasomotor.*

*Se liberan II4, 6, 10, endotelina I, y relaxina, que promueven la proliferación del fibroblasto. El TNFalfa, e IFN gamma deprimen la estimulación de la proliferación del fibroblasto.*

5- La causa exacta del fenómeno de Raynaud es desconocida, aunque se sabe que están *aumentados los receptores alfa adrenérgicos 300 veces en el músculo liso de los vasos de la esclerodermia*, lo que explica su mayor sensibilidad a los estímulos adrenérgicos.

## CÁNCER Y ESCLERODERMIA

La asociación entre cáncer y esclerodermia sistémica ha sido muy controvertida, pero se han llevado a cabo en las últimas décadas varios estudios epidemiológicos sobre el tema que permiten afirmar que la relación existente entre ambas enfermedades es real.

*El riesgo es mayor para la forma sistémica difusa y cuando la enfermedad aparece en el sexo masculino. Es discutida su relación con la presencia de algún tipo específico de autoanticuerpo. Hay opiniones diferentes sobre cuál es el riesgo atribuible a cada tipo de cáncer en particular. El cáncer de pulmón, de mama, de piel no melanoma, las neoplasias hematológicas, el cáncer de lengua y el hepatocarcinoma son las neoplasias que se vinculan a la enfermedad con fuerza estadística. La mayoría de los trabajos coinciden en señalar al cáncer de pulmón como la enfermedad maligna de mayor incidencia, con un riesgo relativo aumentado que varía entre 4.4 y 5.9 según los distintos estudios. De series de casos y comunicaciones aisladas surgen más asociaciones, como el cáncer de esófago y el gástrico, entre otros.*

Mecanismos propuestos:

1-*El cáncer se inicia a consecuencia de los cambios tisulares que la esclerodermia genera. Ejemplo de ello es el carcinoma pulmonar que se desarrolla a partir de la fibrosis pulmonar que la enfermedad provoca.*

2-*La esclerodermia surge a causa de alteraciones inmunológicas inducidas por el tumor o debido a sustancias liberadas directamente por el mismo.*

3-*Podría existir una predisposición genética que determine la aparición de ambas enfermedades, aunque no puede descartarse la posibilidad de que un agente ambiental aún no identificado sea responsable de esta susceptibilidad en común.*

*El tratamiento inmunosupresor como la terapia con radiaciones ultravioletas, acarrear un riesgo carcinogénico inherente, y ambas son de uso frecuente en la esclerodermia sistémica. En varios casos la esclerodermia sistémica, o un estado similar a ella (esclerodermoide) aparece a consecuencia del tratamiento quimioterápico de un tumor. Las drogas más frecuentemente involucradas son taxoles, bleomicina, INF- $\alpha$  y doxorubicina.*

Se considera que basta con un completo interrogatorio y examen físico, y los estudios complementarios se solicitarán cuando surjan datos positivos.

## Esclerodermia localizada y cáncer

La frecuencia de los tipos de cáncer fue similar a los de la población general:

*carcinoma de vulva, mama y pulmón.* Los pacientes con esclerodermia localizada pueden desarrollar *epitelioma espinocelular*, al igual que los que sufren de quemaduras o radiodermatitis crónica con tejido cicatrizal. La terapia inmunosupresora es un riesgo adicional (se relata un paciente que presentó una placa fibrótica de morfea y fue tratado con azatioprina, desarrollando un *epitelioma espinocelular* en el área cicatrizal). La azatioprina puede facilitar el desarrollo de varios tumores tales como *espinocelulares* y *basocelulares*, de pulmón y de riñón.





En la literatura se describe morfea relacionada con el cáncer de mama y su tratamiento con radiación con supervotaje. Tanto la IL4 como el factor de crecimiento tumoral activan los fibroblastos. La IL2, IL4 e IL6 y el factor de crecimiento tumoral estaban aumentados.

La estimulación de los fibroblastos con aumento de la producción de colágeno después de la radiación puede ser debido al aumento del factor de crecimiento tumoral y a través de la estimulación de los fibroblastos, que producen especies de oxígeno reactivo. Muchos tumores incluyendo el cáncer de mama y neoplasias linforreticulares se asocian con fibrosis estromal.

## **PSEUDOESCLERODERMIAS (ESCLERODERMIOIDES)**

Las pseudoesclerodermias son enfermedades que simulan en forma incompleta a la esclerodermia de causa conocida. La mayoría se asemejan estructuralmente a las morfeas.

### **CLASIFICACIÓN <sup>1</sup>**

Enfermedades por depósitos: Escleredema adultorum, escleromixedema, dermatopatía nefrogénica fibrosante, amiloidosis sistémica.

Desórdenes metabólicos: porfiria cutánea tarda, escleredema diabético, síndrome carcinoide, fenilcetonuria. Enfermedad injerto versus huésped.

Esclerodermia simil: morfeas generalizadas, fasciitis eosinofílica, acrodermatitis crónica atrófica.

Drogas: Vitamina K, bleomicina, pentazocina, L triptofano (síndrome mialgia – eosinofilia), síndrome del aceite tóxico

Ocupacionales: Polivinilclorido, solventes orgánicos, resinas epoxi, silicosis, fibrosis por radiación, martillos neumáticos. Desórdenes genéticos: progeria, acrogeria, Síndrome de Werner.

Solo desarrollaremos las pseudoesclerodermias más importantes o frecuentes.

## **ESCLEREDEMA DE BUSCHKE**

Se caracteriza por el endurecimiento de la piel de la nuca, espalda superior, raíz de miembros y cara pudiendo progresar al resto del tronco con sensación de dolor o "tironeamiento". Un tercio de los casos se producen antes de los 10 años y un 20% entre los 10 y los 20 años. Se desarrolla frecuentemente después de una infección respiratoria alta, viral o bacteriana. La movilidad de las articulaciones comprometidas puede estar afectada. Respeta los dedos de la mano, no hay fenómeno de Raynaud ni compromiso de órganos internos. No presenta datos de laboratorio compatibles con esclerodermia.

La involución espontánea en 1 a 3 años es frecuente. Se han relatado casos relacionados con gammopatía monoclonal.<sup>2</sup>

Histopatológicamente presenta engrosamiento de las fibras colágenas con espacios claros entre ellas, con depósito de mucina que se ponen de manifiesto con coloraciones metacromáticas.

Los diagnósticos diferenciales son el escleredema diabético, el escleromixedema y la morfea generalizada<sup>2-3</sup> que no retrogradan total y habitualmente.

## **PORFIRIA CUTÁNEA TARDA**

Es la más común de la porfirias se debe a una disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa. El inicio de la forma esporádica es precipitada por factores como estrógenos, alcohol, hierro, hidrocarburos cíclicos halogenados o infecciones virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C.

Comienza a partir de la tercera década de la vida. Empeora con la exposición a sol, vesículas y ampollas aparecen en sitios expuestos, ciatrices y quistes de millium. Se asocia a hipertricosis e hiperpigmentación.

Lesiones de pseudoescleroderma, en forma de placas amarillentas induradas en sitios expuestos pueden ser indistinguibles de una morfea. Este tipo de lesiones se observa en el 18% de los pacientes con Porfiria cutánea tarda y se debe al foto daño directo causado por las porfirinas. Mejora cuando se trata la porfiria. Comparativamente se observa mayor eliminación de porfirinas que en la forma habitual. El diámetro de las fibras colágenas, con un pico bimodal, se asemeja a las morfeas.<sup>4</sup>





## ESCLEREDEMA DIABÉTICO

Se ve en hombres mayores de 50 años diabéticos mal controlados y obesos.

La clínica es semejante al anterior, induración de la nuca, parte alta de la espalda y ambos laterales del cuello que pueden extenderse simétricamente a cualquier lugar del tegumento, tronco y cara con pérdida de los surcos de expresión. No existe el antecedente de infección previa.

La diabetes puede presentar también signos de engrosamiento cutáneo y esclerodermoide en dedos de las manos: esclerodactilia diabética, piel engrosada y cérea. No presenta fenómeno de Raynaud ni laboratorio de esclerodermia y el compromiso de órganos internos se debe a la diabetes. No hay formación de autoanticuerpos.

Histopatológicamente: la mucina se deposita en la dermis superior y en las paredes de los vasos sanguíneos.

El tratamiento consiste en estabilizar y controlar la enfermedad diabética.<sup>2-3-5-6</sup> No retrograda espontáneamente.

## ESCLEROMIXEDEMA

Es la variante generalizada de la mucinosis papulosa, caracterizada por pápulas confluentes que ocasionan endurecimiento cutáneo. Comprometen la cara, que toma un aspecto suculento o leonino con pérdida de los surcos, el tronco, extremidades superiores y dedos de las manos. El endurecimiento generalizado de la piel impide un normal plegamiento de la misma. Cuando se cronifica las lesiones son fibrosas y semejan una auténtica esclerodemia.

La mucina puede depositarse en el riñón y en el esófago causando trastornos en su motilidad y en el SNC. Por definición para hablar de escleromixedema se deben descartar trastornos tiroideos.

Esta dermatosis se encuentra frecuentemente asociada a una gamopatía monoclonal y puede presentar encefalopatía. Solo excepcionalmente puede existir fenómeno de Raynaud y el FAN puede ser positivo.

La histopatología revela fibroblastos estrellados y por técnicas de Alcian blue la metacromasia pone de manifiesto la infiltración de la dermis por depósitos de mucina que separan las fibras colágenas<sup>2-7</sup>

## DERMOPATÍA FIBROSANTE NEFROGÉNICA

Es un desorden cutáneo fibroso recientemente descrito que se desarrolla en pacientes hemodializados o con IRC o trasplantados renales. Se caracteriza por la presentación generalmente simétrica de pápulas o placas induradas en miembros inferiores o tronco. Respeta la cara y no presenta fenómeno de Raynaud.

Se diferencia del escleromixedema por no presentar gammopatía monoclonal, ni compromiso sistémico y por el antecedente renal.

La anatomía patológica se caracteriza por engrosamiento de las fibras colágenas, depósitos de mucina, escasos fibroblastos y la presencia de células CD34 (células dendríticas), que intervienen en la producción y remodelación del colágeno.<sup>8-9-10</sup> Recientemente se ha incriminado al gadolinio usado en la RMA (Meso resonancia magnética angiográfica) en estos pacientes.

## ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED

Ocurre cuando células inmunocompetentes del donante reaccionan contra antígenos tisulares "extraños" del huésped. La reacción parece depender de la heterocigocidad de los antígenos clase I. Esto se presenta aproximadamente en el 50% al 70% de los pacientes con trasplante de médula ósea alográfico.<sup>11-12</sup>

El aumento de la presencia de esta enfermedad está acorde con el aumento de órganos trasplantados.

En su forma crónica la enfermedad injerto vs huésped puede ser localizada o generalizada y afecta la piel y el hígado. Se observa en el 10% de los casos.

Comienza después de los 100 días del trasplante, con lesiones eritematosas en cara, palmas y plantas que se convierten en lesiones liquenoides y que pueden afectar la mucosa oral y la uñas.

Posteriormente comienzan los cambios esclerodermiformes con el engrosamiento de la piel de la cara, manos y pies, Areas difusas de esclerosis caracterizan los estadios avanzados de la forma esclerodermoide y en algunos casos se presentan lesiones tipo morfea o compromiso tipo fasciitis eosinofílica.

Se asocian hiperpigmentación reticulada, lesiones tumorales vasculares, poiquilodermia, vitiligo, pápulas foliculares, atrofia, ulceraciones profundas en nalgas y piernas, paniculitis, alopecia cicatrizal y folicular, cambios distróficos de las uñas.<sup>13</sup>



Puede ocurrir compromiso esofágico y gastrointestinal, alteraciones hepáticas y polineuropatía. La mortalidad a los 10 años es del 40-50% en los pacientes con la forma crónica. La muerte puede ser causada por la enfermedad en sí misma, sobreinfecciones o por los efectos inmunosupresores de la medicación.<sup>14-15</sup>

## **SINDROME EOSINOFILIA - MIALGIA**

El síndrome de mialgia con eosinofilia presenta lesiones de morfea generalizada, síntomas respiratorios, parestesias y edema.

Los primeros casos fueron comunicados en forma epidémica en 1989 debido a la ingestión de productos conteniendo L-triptofano.

Las lesiones de esclerodermia mejoran con la suspensión del tóxico pero la afección neural y la miopatía persisten pudiendo producir la muerte por polineuropatía ascendente que produce paro respiratorio.

El compuesto químico involucrado es un dímero de L-triptofano, el 1,1-etilidenebis que produce una activación transcripcional del promotor de colágeno estimulando directamente la producción de éste por los fibroblastos.

Existen casos aislados de pacientes con el síndrome mialgia con eosinofilia que continúan siendo comunicados<sup>16</sup>. Es probable que existan otros contaminantes de productos con L-triptofano.

La 3-fenilamino-L-anilina que es metabolizada en hígado a 3-fenilamino-1-2-propanediol (PAP), fue el metabolito implicado en los casos de pacientes en España, con síndrome de aceite tóxico que consumían aceites comestibles (rapeseed oil) desnaturalizados con 2% de anilina.

Esto sugiere que otras sustancias no identificadas pueden ser capaces de inducir el síndrome.<sup>17</sup>

## **FASCEITIS EOSINOFÍLICA (SINDROME DE SHULMAN)**

Enfermedad inflamatoria de causa desconocida que afecta la fascia muscular asociada a hipergammaglobulinemia, con una marcada eosinofilia periférica y en los tejidos de las áreas de piel comprometida.<sup>18</sup>

Como entidad autónoma es más frecuente en hombres entre los 30 y 70 años. Existe casi siempre el antecedente previo de un esfuerzo físico extremo o inusual. Puede estar presente en el 7% de los pacientes con Esclerosis sistémica y en el 31% de los pacientes con Esclerodermia localizada (incluyéndose en las morfeas profundas), y casos aislados se asocian a Enfermedad de injerto vs Huesped.

La eosinofilia sanguínea está presente en el 80% de los pacientes y corresponde a un número mayor de 300 células/cm<sup>3</sup> con una relación entre el aumento en tejidos y sangre periférica. El compromiso de los tejidos está representado en el hallazgo de más de tres eosinófilos por campo microscópico.

Se caracteriza por inicio agudo con edema e induración de las extremidades, progresión centrípeta y movilidad limitada de manos y pies.

El síndrome de Raynaud es inusual lo que la diferencia de la esclerosis sistémica, la esclerodactilia y la afectación de la cara son infrecuentes. Los estudios de laboratorio y complementarios para descartar esclerosis sistémica o esclerodermia son negativos.

La capilaroscopia es normal.

Las complicaciones más frecuentes son el síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica y artritis inflamatoria. Se han reportado asociaciones con anemia aplásica, anemia hemolítica, linfoma y leucemias.

Los corticosteroides sistémicos son efectivos en la mayoría de los pacientes ya que la fibrosis cutánea asociada a estos cuadros se relacionan con la marcada eosinofilia. La Proteína básica mayor de los eosinófilos, juega un rol similar a una citoquina, sola o en forma sinérgica con el TGF beta puede inducir la producción de IL6 por fibroblastos normales aumentando la síntesis de colágeno.

La degranulación de los eosinófilos puede transformar a fibroblastos quiescentes de modelos animales, en miofibroblastos SMA+.



## HISTOPATOLOGÍA

- A- Circunscripta (morfea)
- B- Sistémica

### A- Esclerodermia circunscripta (morfea):

Los diferentes tipos clínicos de esclerodermia circunscripta no son diferenciables en la histopatología. Es importante realizar una biopsia profunda que incluya tejido celular subcutáneo, debido a que las alteraciones iniciales comienzan, en la dermis profunda e hipodermis superficial.

Hallazgos histopatológicos tempranos (iniciales)

- Discreto infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial, constituido por linfocitos, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos.
- Edema en el tercio superior dérmico.
- Leve alteración de los haces de colágeno en los dos tercios inferiores de la dermis reticular y tejido celular subcutáneo.
- Alteraciones vasculares: Tumefacción endotelial y edema de las paredes de los vasos dérmicos y del tejido celular subcutáneo.

Hallazgos histopatológicos tardíos

- Epidermis normal o levemente atrófica.
- Leve infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo constituido por linfocitos, plasmocitos y a veces eosinófilos.
- Incremento y engrosamiento de haces de colágeno con disposición compacta, paralelos a la superficie cutánea. En los septos del tejido celular subcutáneo los haces de colágeno se disponen alineados al eje mayor del septo, mientras que en la facia se orientan paralelos a ésta.
- Disminución del número y tamaño de los anexos cutáneos con ascenso de anexos sudoríparos.
- Alteraciones vasculares: Disminución de los capilares de las papilas dérmicas y homogeneización y engrosamiento de aspecto hialino de las paredes arteriolas con disminución de la luz de las mismas.
- Fibras elásticas normales en superficie y disminuidas en la profundidad.
- Ocasionalmente depósitos de mucina en dermis.

*En la forma profunda o subcutánea se observa compromiso septal sin vasculitis, pudiéndose ver afectación de la facia, en la que se encuentra esclerosis del colágeno semejante a lo que ocurre en el tejido celular subcutáneo. El compromiso muscular es poco frecuente observándose haces musculares vacuolados separados por edema e infiltrado inflamatorio mononuclear. En algunas ocasiones pueden apreciarse formas ampollares por despegamiento dermo-epidérmico debido a edema.*

### B- Esclerodermia sistémica:

No existen diferencias histopatológicas marcadas entre la forma localizada y la sistémica, excepto por la menor densidad de infiltrado inflamatorio en la forma sistémica y la presencia de cambios vasculares mas marcados.

### **Diagnósticos diferenciales histológicos:**

La *morfea* y *esclerodermia sistémica* comparten similares hallazgos. Si la primera está en actividad y la toma biopsica se practica sobre el "halo liláceo" podemos encontrar densos infiltrados linfoplasmocitarios que difícilmente veamos en la esclerodermia sistémica.

Cuadros esclerodermoides son la porfiria cutánea tardía esclerodérmica y la etapa crónica de la enfermedad "injerto vs. huésped". La esclerodermia sistémica y morfea, difieren de la enfermedad "injerto vs. huésped" en que en las primeras, la esclerosis comienza en la unión dermohipodérmica mientras que en la última lo hace en dermis superficial.



En el *liquen esclero-atrófico* la esclerosis es subepidérmica mientras que en la morfea es pandérmica e hipodérmica. En el liquen escleroatrófico coexiste hiperqueratosis, atrofia epidérmica, vacuolización basal, edema y elastolisis papilar. Debemos considerar que estas dos entidades pueden coexistir en el mismo paciente y que hay autores que opinan que se trataría de expresiones de la misma enfermedad.

Otros diagnósticos diferenciales son la *radiodermatitis crónica* y la *cicatriz hipertrófica*. La primera presenta hiperqueratosis, acantosis y/o atrofia y fibroblastos hipertróficos o células de la "radiación". En la cicatriz hipertrófica se forman haces de colágeno fibrilar hiper celular paralelos a la superficie cutánea. El *colagenoma* puede dar esclerosis paucicelular marcada pero se trata de hamartomas nodulares redondos u ovals, simétricos, sin cambios vasculares significativos.

Pueden encontrarse cuadros esclerodermoides asimismo en el *síndrome de Winchester*, *paquidermo-periostosis*, *síndrome mialgia-eosinofilia-triptofano* y en el *síndrome del aceite tóxico epidémico*.

## **MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS**

### ***Manifestaciones Clínicas***

#### **1. Manifestaciones circulatorias**

El fenómeno de Raynaud predomina entre las manifestaciones de la circulación en la Esclerodermia.

El mismo puede presentarse como:

- Fenómeno de Raynaud primario no asociado a otra manifestación.
- Fenómeno de Raynaud secundario cuando está asociado a otra enfermedad, la Esclerodermia es la asociación más importante y constante con este fenómeno.

**Definición:** Este fenómeno está dado por la vasoconstricción paroxística y reversible de las pequeñas arterias y arteriolas. Es desencadenado por el frío, las emociones etc.

Se han descrito tres fases dos de las cuales deben estar presentes:

- Palidez
- Cianosis
- Enrojecimiento.

Deben estar presentes dos de estas fases para el diagnóstico.

Si bien este fenómeno suele darse en dedos de la mano y otras zonas periféricas, se ha descrito el Raynaud en los órganos internos:

- Miocardio : isquemia transitoria o definitiva.
- Pulmón: alteración de la perfusión, aumento de la presión pulmonar.
- Renales: elevación transitoria de la renina plasmática y de la perfusión de la corteza renal.

Las alteraciones previas de la microcirculación pueden ser estudiados por **capilaroscopia**, tema tratado en los cuadernillos Preaderm (Diagnóstico en las Colagenopatías). El fenómeno de Raynaud puede acompañarse de autoanticuerpos sobre anticentrómero.

#### **2. Lesiones estructurales de la microcirculación**

Las alteraciones patológicas de las arteriolas son las siguientes:

- Duplicación de la limitante y formación de numerosas capas.
- Degeneración mucóide de la media.
- Desaparición del endotelio.

Esto constituye el cuadro de endarteritis obliterante presente en toda la economía y responsable de los fenómenos isquémicos y necróticos. Se lo encuentra en las arterias digitales y colaterales de la piel de las manos, donde puede objetivarse con la termografía de contacto<sup>1</sup>, hipertensión pulmonar, lesiones renales, etc.



### 3. Manifestaciones osteo-músculo-articulares

#### **Manifestaciones articulares**

##### **a. Por compromiso articular**

- Artralgias: son frecuentes los dolores articulares en los pacientes con esclerodermia pero no constituye un cuadro dominante ni frecuente dentro de las manifestaciones clínicas.
- Artritis: es un compromiso más raro pero se ha demostrado artritis erosiva. Las artritis inflamatorias comprometen no más del 10 % de los pacientes con esclerodermia, estando representada por una verdadera sinovitis con signos inflamatorios.

##### **b. Compromiso periarticular**

- Se compromete la piel con retracción que limita la movilidad y produce deformidades.

Este cuadro se da más frecuentemente en manos donde produce una deformidad en flexión de los dedos con imposibilidad de realizar una extensión completa general en flexión. En estos casos las articulaciones están preservadas no mostrando signos de inflamación.

- Compromiso tendinoso por alteración fibrinosa del tendón y su vaina.

Produce roces en las zonas periarticulares o en las bolsas serosas con dolor y limitación de la movilidad.

El compromiso de la zona de la articulación coxofemoral que produce dolor y limitación obligando al diagnóstico diferencial con la necrosis ósea a vascular pese a que esta última se ve raramente en pacientes con esclerodermia

### 4. Manifestaciones musculares

- Es frecuente la atrofia muscular difusa por desuso, sin afectaciones sistémicas ni de laboratorio.
- Puede presentarse una Miositis Leve con aumento de las Enzimas (PK, Aldolasa, TGO). La biopsia muestra fibrosis predominante con leve inflamación.
- La asociación con una verdadera Polimiositis o Dermatomiositis se ha clasificado como síndrome de superposición esclerodermia / Dermatomiositis.

### 5. Manifestaciones óseas

- Osteopenia generalizada por inmovilidad.
- Osteólisis, sobre todo en falanges distales por alteraciones circulatorias

Alteraciones del metabolismo fosfo/cálcico por síndrome de malabsorción. Meloreostosis (acompañando a morfeas lineales en miembros)

### 6. Manifestaciones Digestivas

#### **Esófago**

- Dismotilidad. Es la manifestación de órganos internos más frecuente. La etiopatogenia se debe a reemplazo fibroso de los músculos lisos, submucosa, erosiones mucosas, etc.

La sensación de "stop" es el síntoma más constante, con sensación de que la comida "para" en la zona retroesternal.

- Disfunción del esfínter esofágico inferior: produce reflujo con ardor y pirosis. Puede producir varias complicaciones: esofagitis, úlceras, estenosis, neoplasias. Hemorragias por esofagitis erosiva.

#### **Estudio del esófago:**

- Tránsito esofágico baritado en decúbito
- Manometría
- Esófago- gastroscopía

#### **Compromiso gástrico**

- Retardo en la evacuación
- Hemorragias por telangiectasias

#### **Compromiso del Intestino Delgado**

- Dolores, diarreas, síndrome de malabsorción
- Test de absorción o aliento



Saculaciones de boca ancha (yeyuno)

### Compromiso del colon

- Suele ser asintomático.
- Alteraciones de la motilidad por reemplazo de la pared por tejido colágeno
- Constipación hasta obstrucción intestinal

Saculaciones de boca ancha en colon raras, pero específicas.

## 7. Manifestaciones pulmonares

Ver Genética y Laboratorio.

En un estudio multicéntrico sobre 290 pacientes-2- la prevalencia es de 55%, sólo superada por los trastornos GI, cutáneos y vasculares. Es la causa de 25 a 35% de muerte de estos casos, la principal en la actualidad. La esclerosis pulmonar intersticial es un marcador precoz de la esclerodermia cutánea difusa con respecto a la de esclerosis limitada.

### 7.1-Las lesiones pulmonares propias de la esclerodermia pueden ser:

*Enfermedad pulmonar intersticial difusa:* Neumonía intersticial específica (78%) y NI usual (6%) con peor evolución de la primera.<sup>3-9</sup>

*Hipertensión pulmonar aislada por cambios vasculares.* Más frecuente en la variante –CREST (9%) y acps anticentrómero. Afecta arterias pequeñas y medianas con hipertrofia de media y engrosamiento íntima. La trombosis pulmonar in situ puede contribuir al desarrollo de la HP

*Hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar.*

La fibrosis ocurre en respuesta al estímulo inflamatorio persistente con un proceso destructivo tisular, interactuando con los vasos con producción de mediadores inflamatorios como radicales libres, citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y enzimas proteolíticas, induciendo síntesis y depósito de colágeno. El proceso remodela y reemplaza el tejido normal por tejido cicatrizal: fibrosis de reemplazo.<sup>10-15</sup>

#### a- Fibrosis Intersticial

**Fibrosis Pulmonar Bibasal:** Patente reticular bilateral de densidad linear o línear-nodular más pronunciadas en las zonas basales de los pulmones en radiografías de tórax standard. Puede asumir la apariencia de “panal de abeja”... Estos cambios no deberían ser atribuidos a enfermedad primaria.

El hallazgo al examen son rales subcrepitantes.

La anatomía patológica muestra fibrosis del intersticio, infiltrados inflamatorios alveolares y bronquiales.

#### b. Hipertensión pulmonar

Al examen físico se halla reforzamiento del segundo ruido cardíaco, soplo de la válvula tricúspide, edema maleolar e ingurgitación yugular con reflujo hepato yugular.

La anatomía patológica muestra disminución de la luz arteriolar con duplicación de la íntima, alteraciones mixomatosas de la media (endarteritis obliterante).

Las dos alteraciones mencionadas pueden presentarse aisladamente o en forma conjunta.

- Los síntomas característicos son DISNEA y TOS
- El dolor pleurítico y la expectoración son más raras de ver.

La radiografía de tórax puede mostrar imágenes reticulares bibasales (panal de abeja) pero es un signo tardío.

La tomografía axial computarizada de alta resolución representa un estudio más confiable y demostrativo de las alteraciones.

El estudio de la función pulmonar y la capacidad de difusión son los estudios más confiables y demostrativos de las alteraciones fibróticas.

Lavado bronco-alveolar (BAL) muestra la presencia de neutrófilos, linfocitos y ocasionalmente eosinófilos.

Si es compatible con inflamación-alveolitis debe ser tratado inmediatamente.



## 7.2- Secundarias a problemas de otros órganos:

*Bronquitis frecuentes, tos por reflujo GE, neumonía aspirativa.*

**Diagnóstico:** Evaluar compromiso pulmonar en forma rutinaria a pesar de la ausencia de síntomas respiratorios. La finalidad es detectar lesiones precoces a fin de evitar la evolución hacia estadios avanzados.

Síntomas: tos seca, persistente, disnea progresiva, respiración corta, hemoptisis, silbidos, dolor torácico. El examen respiratorio puede ser normal.

### Protocolo de evaluación y seguimiento<sup>16-30</sup>

En base al esquema de evaluación de la severidad de la lesión pulmonar y de seguimiento de los pacientes con esclerodermia propuesto por el Grupo 2 de Enfermedades del Tejido Conectivo de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias es conveniente a fin de contar con un medio adecuado que unifique criterios objetivos, se propone adherirse a ellos (Tabla 1 y Tabla 2)<sup>31</sup>

**Tabla 1**

Criterios de evaluación de severidad del compromiso pulmonar					
EPID	Disnea (*)	Función pulmonar			TACAR
		TLC, VC	DLCO	V'O <sub>2</sub>	
A=leve	0 – 1	>70% pred.	>70% pred.	>70 % pred. + sat. >95%	<5% + <1/3 perif.
B=moderada	II	50 – 70 %	50 – 70 %	50-70 % pred.+ sat. 85-95%	> 5% < 25%
C=severa	III-IV	< 70%	< 50%	<50% pred. + sat. < 85%	< 25%

(\*) Escala de disnea ATS / ERS.

EPID: esclerosis pulmonar intestinal difusa- TLC= capacidad pulmonar total

**Tabla 2**

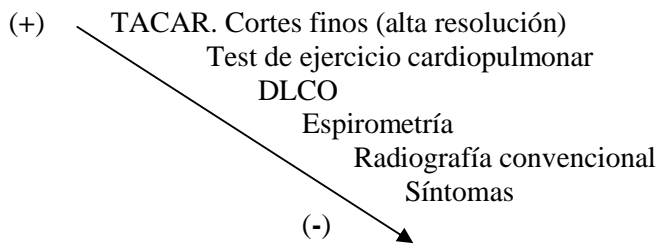
Evaluación y seguimiento
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Evaluación inicial</b> Disnea (*) Pruebas funcionales respiratorias. Test de ejercicio cardiopulmonar. TACAR. Si es anormal considerar BAL. Ecocardiograma.</li><li>▪ <b>Seguimiento</b></li></ul>
<b>A :</b> Observación; PFR cada 6 meses. Después de 2 años cada 12 meses. Cambio significativo cuando la VC es < del 10% de la inicial ó la DLCO es del 15 % + confirmación por TACAR.
<b>B :</b> Tratamiento: Corticoesteroides, ciclofosfamida
PRF: Pruebas Funcionales Respiratorias (*) : Escala de disnea ATS / ERS



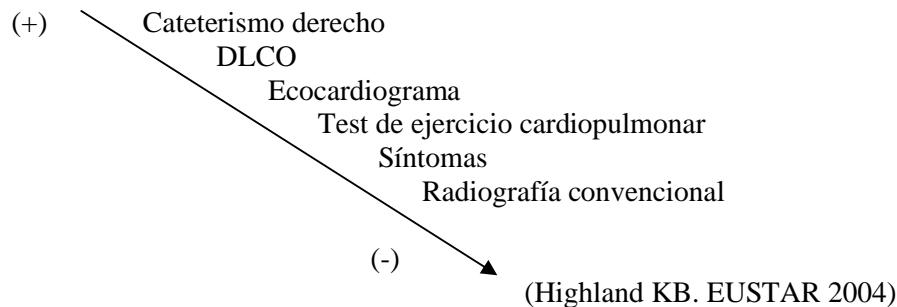


## Sensibilidad de los test disponibles para el diagnóstico precoz.

### De la EPID:



### De la HP:



**Tratamiento:** Dos estudios randomizados, multicéntricos, doble ciego con placebo, el SLS study en USA y el FAST en Inglaterra son los únicos de este tipo de evidencia (A) con que se cuenta para decidir el tratamiento de la lesión pulmonar en la Esclerodermia<sup>32-33</sup>

El SLS study, pone en evidencia la reducción del deterioro pulmonar en forma significativa ( $p = 0.02$ ), con mejoría en el score cutáneo y cuestionario de calidad de vida con el tratamiento de ciclofosfamida oral con 2 mg/ kg diario durante un año con respecto al placebo.

El FAST utiliza prednisona 20mg más pulsos intravenosos mensuales de ciclofosfamida, 600 mg/m<sup>2</sup> durante seis meses seguido de azatioprima, 2,5 mg/kg/día, con evaluación al año de tratamiento. Se observó mejoría en la CVF del 4,76 % con una  $p = 0.05$  comparado con placebo. Esta alternativa necesita mayor estudio para ser validada aunque debe ser evaluada según el paciente individual.

Queda por establecer la duración del tratamiento, su continuidad y /o periodicidad.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar debe ser evaluado como se ha descrito más arriba y en base al test de vasoreactividad pulmonar.

## 8. Manifestaciones renales

Las manifestaciones renales se caracterizan por la llamada “Crisis renal esclerodérmica”

Esta crisis se caracteriza por la presencia de tres cuadros principales:

- Insuficiencia renal progresiva
- Hipertensión arterial severa
- Hiperreninemia

La etiopatogenia ha demostrado una relación entre la crisis renal y el aumento de la renina en sangre. Este cuadro se debe a la endarteritis obliterante de las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo renal que lleva a la isquemia del mismo.

La anatomía patológica muestra, como en otras partes del organismo la duplicación de la íntima con degeneración mucoide de la capa media lo que lleva a una severa disminución de la luz arteriolar.

Las crisis de vasoespasmo como son el fenómeno de Raynaud pueden agravar este cuadro cuando se produce una vasoconstricción renal. Predecir este cuadro es difícil pues se presenta bruscamente. Ocasionalmente es precedido por un avance de las lesiones cutáneas.

El tratamiento actual es efectivo con el uso de bloqueadores de la Angiotensina II y la enzima convertidora como es el Enalapril.



## 9. Síndrome de Sjögren

El síndrome seco se debe a esclerosis de las glándulas salivales y lagrimales y menos frecuentemente a infiltrados linfocitarios como en el Síndrome de Sjögren Primario.

## 10. Laboratorio

La Esclerodermia tiene la característica de presentar o no anticuerpos y, cuando están presentes no varían sus títulos ni tienen relación con la evolución de la enfermedad como lo hace el Lupus Eritematoso Sistémico.

Además estos anticuerpos tienen relación con las formas clínicas de la enfermedad.

## ANTICUERPOS EN LA ESCLERDERMIA

Los anticuerpos antinucleares se encuentran en más del 95 % de los sueros de pacientes con E.S.P Los anti- genes desencadenantes intracelulares son diferentes de los que se ven en otras enfermedades del tejido conectivo, denominándose los frecuentemente anticuerpos específicos o “marcadores de E.S “.

### *MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE AUTOANTICUERPOS*

La metodología utilizada habitualmente para la detección de auto anticuerpos abarca las siguientes técnicas:

- INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI)
- ENZIMOINMUNOENSAYO (ELISA)
- PRECIPITACIÓN EN GELES DE AGAROSA
  - a) Inmunodifusión (ID) y b) Contraelectroforesis (CIE)
- INMUNOBLOTTING (IB)
- AGLUTINACIÓN DE PARTICULAS
  - a) Látex (AL) y b) Hematíes sensibilizados
- RADIOINMUNOENSAYO (RIA)
- PRECIPITACIÓN INMUNE

**La IFI y/o ID son las técnicas más utilizadas, luego siguen los ELISA** y el resto de las técnicas se limitan a laboratorios de investigación.

**IFI** para la detección de Anticuerpos antinucleares es el método más sensible y fácilmente disponible para evaluar un gran número de sueros. Algunos ANA producen patrones característicos de fluorescencia en el nucleoplasma, nucleolo y citoplasma en cultivo de células en monocapa, tales como las células Hep-2 del epitelio, laringeo humano.

Por lo tanto, al observarse un patrón de tinción característico, deben llevarse a cabo otros test para definir la especificidad antigénica, tales como ID, ELISA, inmunoblot y/o inmunoprecipitación.

*ID es altamente específico, pero es poco sensible, por esa razón, anticuerpos contra proteínas centroméricas y algunos autoantígenos tales como Th/To, fibrilarina y RNA polimerasa no son detectados por ID.*



## Inmunoblots, ELISA e inmunoprecipitación

*Inmunoblots* (o *Western blot*) es sensible y específico. Este tipo de test, sin embargo no es práctico para evaluar un gran número de muestras debido a la complejidad del procedimiento.

El test de *ELISA* es también sensible, si bien puede tener una frecuencia relativamente alta de resultados falsos positivos debido a la contaminación con otros antígenos celulares debido a fallas en el proceso de purificación del antígeno natural. La ventaja de este método es la posibilidad de evaluar una gran cantidad de muestras brindando resultados cuantitativos.

La *inmunoprecipitación* es una herramienta muy útil para la identificación de autoantígenos, si bien es una técnica complicada y de costos elevados, es altamente específica y brinda la posibilidad de identificar dos o más determinantes antigénicos simultáneamente.

### **MARCADORES:**

- AScI- 70 ( Esclerodermia difusa )
- Centrómero ( síndrome de CREST )
- Rna- polimerasa ( Esclerodermia difusa )
- Fibrilarina
- Th/To

### SUGESTIVOS DE SÍNDROMES MIXTOS

- PM-Scl (polimiositis/esclerodermia)
- Ku (polimiositisesclerodermia)
- U1-snRNP (EMTC)

### NO ESPECIFICOS DE SLE

- HMG-17
- NOR-90: raros
- centrosoma/centríolo. Raros

### **ANTICUERPOS ANTI Scl-70**

**IMAGEN:** Teñido nucleoplásmico moteado fino u homogéneo, que puede acompañarse de un nucleolar, también homogéneo o densamente moteado.- Son habituales las imágenes con nucleolo negativo, o con un patrón periférico nucleolar. En las células en metafase hay un intenso teñido de la zona de condensación cromosómica.

**ANTIGENO:** El antígeno reconocido por los anticuerpos anti Scl-70 es la DNA topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegado del DNA enrollado. Esta localizada en el nucleoplasma, en el nucleolo y en la región del organizador nucleolar.- El peso molecular de la topoisomerasa I nativa es 110 kD, pero pequeños fragmentos proteolíticos de 100 kD, 87 kD y 70 kD ( Scl-70) son funcionalmente activos.

**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Específico para Esclerosis Sistémica Cutánea Progresiva (93 %) y asociado a mal pronóstico. Los pacientes con estos Ac. presentan tempranas y muy importantes manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial, acroosteolitis y complicaciones intestinales. Pueden presentarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, antes del desarrollo de la esclerosis sistémica. Los títulos tienden a permanecer estables.

Por IB la especificidad de los anti Topo I es de 95 %. La prevalencia en Esclerodermia es de 20-59 % de todos los pacientes, 70-76% en las formas difusas, 13% en Crest y 12 % en PM/Esclerodermia.

### **ANTICUERPOS ANTI- FIBRILARINA (anti-U3- nRNP)**

**IMAGEN:** Teñido homogéneo a granular en acumulos en los nucleolos de las células en metafase. (Clumpy). En las células en mitosis, el antígeno permanece asociado con el material cromosómico condensado.



**ANTIGENO:** La fibrilarina es una proteína básica de 34 kD, la cual es una de las seis subunidades proteicas componentes de U3-nRNP. Esta involucrada probablemente en la maduración del pre-rRNA, formación de las subunidades ribosómicas y ensamble de los ribosomas. Es un importante miembro de los snRNP y un componente de los cuerpos de colina, estructuras intercromatina probablemente involucradas en el procesamiento y transporte de pre-mRNA y pre-rRNA. El nombre de fibrilarina fue derivado de su localización en el componente denso fibrilar del nucleolo observado por microscopía electrónica.

**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Los AC, antifibrilarina son específicos de pacientes con esclerodermia, principalmente visto los individuos de raza negra sin síntomas articulares, pero con complicaciones en músculo esquelético e intestino delgado. La hipertensión pulmonar fue observada en pacientes de todas las razas.

### **ANTICUERPOS ANTI RNA POLIMERASA I, II y III.**

**IMAGEN:** Nucleolo con tñido moteado, con 10-20 motas irregulares a lo largo de la placa metafásica en las células en división.

**ANTIGENO:** Las tres clases de RNA P (I, II Y III) catalizan la transcripción de diferentes sets de genes de RNA de la célula.-RNA P I sintetiza precursores de RNA ribosomal en el nucleolo. RNAP II sintetiza los precursores de RNA mensajero y la mayoría de RNAs nuclear en el nucleoplasma. RNAP III sintetiza RNAs incluyéndose RNAs ribosomal y transfiere RNA en el nucleoplasma.

Cada clase de RNAP es un complejo multiproteico compuesto por dos grades proteínas distintas con pesos moleculares mayores a los 100 kD y una colección de pequeñas proteínas, algunas de las cuales están unidas por dos o tres clases de enzimas.

**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Los Ac. contra la RNA polimerasa I (como así también contra las polimerasa II y III) están asociados con complicaciones cutáneas difusas en esclerosis sistémica y con una enfermedad más severa. Son altamente específicos de esta enfermedad. Hay una prevalencia de complicaciones en órganos internos, principalmente en corazón y riñón, aunque en los pacientes masculinos de mayor edad, existe una menor enfermedad vascular periférica y más baja frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial.

*La inmunoprecipitación con extracto de células radiomarcadas es el mejor método para detectar anticuerpos anti RNAP.*

### **ANTI CENTROMERO**

**IMAGEN:** Moteado discreto particular (apareado), en células en interfase.  
En Metafase positiva con una imagen moteada particular.

**ANTIGENO:** El centrómero posee tres proteínas: CENP A de 17 kd, CENP B de 80 kD y CENP C de 140 kD, presentes en la membrana interna y externa de la placa trilaminar del kinetocoro.

#### **ASOCIACIÓN CLÍNICA:**

52- 82 % EN Esclerodermia limitada (CREST).

25 % en fenómeno de Raynaud primario.

8 % en Esclerodermia difusa.

Mejor pronóstico.

Se encuentran con frecuencia en cirrosis biliar primaria.

### **ANTICUERPOS anti Th/To**

**IMAGEN:** Tinción nucleolar en IFI.  
No se puede detectar por ID.

**ANTIGENO:** compuesto de RNAs y varias proteínas, una de ellas de 40 kD, es la más abundante y la que contiene los principales determinantes antigénicos.Th RNA o 7-2 RNA es idéntica al componente RNA de la enzima mitocondrial conocida como Rnasa MRP, demostrándose que Th RNP y Rnasa mitocondrial comparten el mismo componente RNA y al menos un determinante antigénico.



### **ASOCIACIÓN CLÍNICA:**

4-10% de todos los casos.  
8-19 % en CREST.  
1-11% en forma difusa.  
0-3 % en PM/esclerodermia.  
3% en S, Raynaud primario.  
Raramente en LES.  
En CREST se asocia a sobrevida disminuida.

### **ANTICUERPOS ANTI PM/Sci**

**IMAGEN:** Débil teñido homogéneo nucleoplásmico, con un fuerte nucleolo homogéneo, en las células en metafase un débil moteado difuso en nucleoplasma, no tiñéndose la zona de condensación cromosómica.

**ANTIGENO:** Esta localizado en los componentes granulares del nucleolo. Comprende por lo menos diez polipéptidos, con pesos moleculares que van desde 20 a 110 kd. Los principales target lo constituyen dos proteínas de 75 y 100 Kd.

### **ASOCIACIÓN CLÍNICA:**

10 % en Esclerodermia.  
24 % en Síndrome de superposición PM/Esclerodermia.  
Esclerodactilia-Fenómeno de Raynaud-Calcinosis.  
Telangectasias-Artritis.  
Sobrevida a los 10 años del 100 %.

### **ANTICUERPOS ANTI NOR-90**

**IMAGEN:** Moteado nucleolar en células en interfase y un numero limitado de motas en la placa metafásica de las células en división.

**ANTIGENO:** Los anticuerpos están dirigidos contra el NOR-90 (región del organizador nucleolar) y reconocen al factor de transcripción de la RNA polimerasa I (hUBF) en el centro fibrilar del nucleolo. Es activo en la regulación de la transcripción del rRNA.

**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Poco frecuente, también en SS (4 %) y en otras enfermedades.

### **ANTICUERPOS anti Ku**

**IMAGEN:** Nucleolo homogéneo, nucleoplasma moteado fino a homogéneo, negativo en la zona cromosómica de las células en metafase con un moteado alrededor  
Por Inmunoblotting: dos bandas de 66 y 86 Kd.

**ANTIGENO:** Dos proteínas ligadas covalentemente formando un heterodimero que une DNA con un posible rol en la activación transcripcional, replicación del DNA y proliferación celular.

### **ASOCIACIÓN CLÍNICA:**

1-14 % en Esclerodermia.  
25-55 % en PM/esclerodermia.  
23 % en Hipertensión pulmonar primaria.  
4 % en Hipertensión pulmonar secundaria.  
1 –19 % en LES.

### **ANTICUERPO anti CENTRIOLO**

**IMAGEN:** Puntos discretos fluorescentes a cada lado de los polos en las células en metafase y adyacentes en las células en interfase.

**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Encontrado en enfermedades reumáticas no específicas, fenómeno de Raynaud.- Esclerodermia e Hipertiroidismo.

## ANTICUERPOS anti U1-RNP

**IMAGEN:** Moteada gruesa nucleoplasmática, con tinción negativa de los nucléolos, la placa metafásica cromosómica es negativa.

**ANTIGENO:** Grupo de cadenas proteicas asociadas a RNA que intervienen en el procesamiento del mRNA.- Proteínas 33 (A), 22 (C) kD y 70 kD.

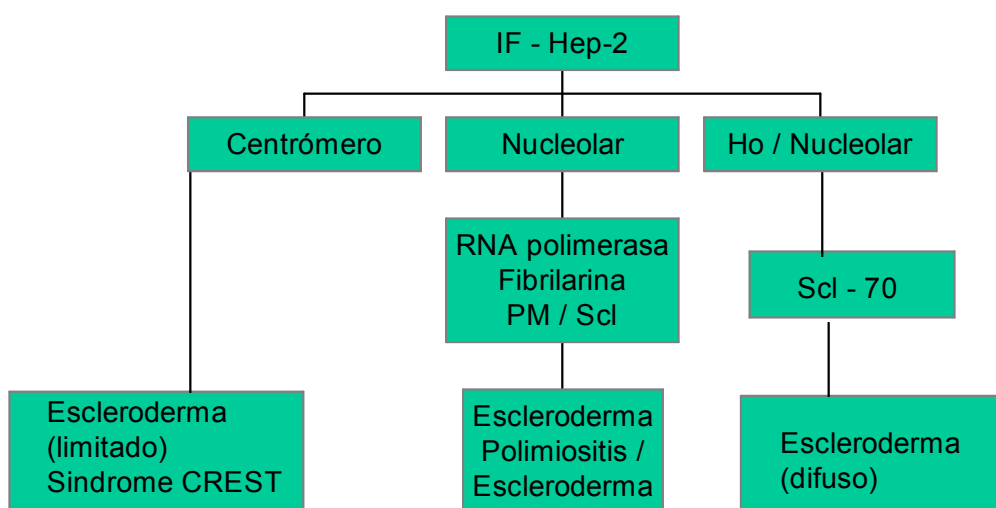
**ASOCIACIÓN CLÍNICA:** Se consideran marcadores altamente específicos y sensibles de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) 95-100%.

13-32 % en pacientes con LES, asociado a lesiones discoides y úlceras orales, también a Raynaud.

10 % en Esclerodermia, generalmente asociado a fibrosis pulmonar.

24% en PM/esclerodermia.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO: ESCLEROSIS SISTÉMICA



Autoantígeno	Subset de ES (criterios de Medsger)	Compromiso clínico
DNA topoisomerasa I	Difusa	Fibrosis pulmonar intersticial y vasculopatía periférica.
RNA polimerasas I, II y III	Difusa	Compromiso renal (riñón esclerodérmico) menos frecuentemente, fibrosis pulmonar intersticial.
Proteínas del centromero (CENP)	Limitada	Calcinosis y telangiectasias. Menos frecuentemente, fibrosis pulmonar intersticial.
Fibrillarina	Ninguna	Combinación poco frecuente de hipertensión pulmonar aislada y compromiso cutáneo difuso
Th/To	Limitada	Dedos tumefactos, compromiso de intestino delgado, hipotiroidismo, menos frecuentemente artritis.
PM-Scl	Superposición PM-ES	Compromiso cutáneo limitado, miopatía inflamatoria, Artropatía.

ANTICUERPOS	ASOCIACION CLINICA Y PREVALENCIA	IMAGEN EN Hep-2	COMENTARIOS
<b>DNA topoisomerasa I (SCL-70)</b>	20-59% de todos los casos; 70-76% en forma difusa; 13% en CREST; 12% en PM/esclerodermia. Enfermedad sistémica severa; mal pronostico; acroosteólisis	homogénea nuclear y nucleolar moteada cromatina homogénea en metafase	Puede estar asociada al desarrollo de cáncer en pacientes con esclerodermia. desarrolla al DNA. Marcador específico
<b>Centrómero</b>	57-82% en CREST; 25% en fenómeno de Raynaud primario; 8% en forma difusa; mejor pronostico	moteada nuclear difusa; centrómeros en metafase	Principales proteínas del centrómero: A (17 kD), B (80 kD) y C (140 kD) También aparece en CBP
<b>PM-Scl</b>	2-5% en esclerodermia; 24% en PM/esclerodermia; alteraciones cutáneas DM-like esclerodactilia; Raynaud, calcinosis, telangiectasia y mano del maquinista	homogénea nucleolar y nuclear	8% en PM; asociada a HLA-DR3 y DQw2
<b>Fibrilarina</b>	6-8% de todos los casos; 5% en forma difusa; 10% en CREST; alteraciones el músculo esquelético e intestino delgado; hipertensión pulmonar	nucleolar en acumulos	Proteína de la partícula U3-RNP; los anticuerpos raramente coexisten con anticentromero y antitopo en el mismo paciente
<b>RNA-pol I</b>	4-20% en esclerodermia; 13% en forma difusa	moteada nucleolar	Participa en la transcripción de los precursores del rRNA.
<b>RNA-pol II</b>	4% en esclerodermia; forma difusa	moteada nuclear; cromosomas homogéneos en metafase	Participa en la transcripción de mRNA (hn RNA)
<b>RNA-pol III</b>	23% de todos los casos; 6% en CREST; 45% en forma difusa	tinción nuclear	Participa en la transcripción de rRNA 5s, tRNA y otros RNA pequeños

ANTICUERPOS	ASOCIACION CLINICA Y PREVALENCIA	IMAGEN EN Hep-2	COMENTARIOS
<b>U1-RNP</b>	2-5% en esclerodermia; 24% en PM/esclerodermia, 95100% en EMTC	moteada gruesa nucleoplasmática	Proteínas 33 (A), 22(C) kD y 70 kD
<b>HMG-17</b>	CREST; se correlaciona con los anticuerpos anticentromeros	no descripta	También se encuentra en SS primario, EMTC, LES, AR y personas sanas
<b>Ku</b>	1-14% en esclerodermia, 26-55% en PM/esclerodermia	homogénea nucleoplasmática y nucleolar	También en hipertensión pulmonar primaria (23%) o secundaria (4%); LES (1-19%)
<b>Th/To (7-2RNP)</b>	4-10% de todos los casos; 8-19% en CREST; 1-11% en forma difusa; 0-3% en PM/esclerodermia; 3% en Raynaud primario; raramente en LES	tinción nucleolar	Proteína de 40 kD complejada con 7-2 y 8-2 RNAs. En CREST se asocia a sobrevida disminuida
<b>NOR-90</b>	Poco frecuentes	moteada nuclear	También en SS (4%) y otras enfermedades

Autoantibodies. James B. Peter, Yehuda Shoenfeld. Editorial Elsevier, 1996.

Manual of Biological Markers of Disease. Kluwer Academic Publishers. -Editors: W. J. van Venrooij; R. N. Maini, 1993.

Use and interpretation of test in clinical Immunology. James B. Peter, 1998.





## TERAPÉUTICA de la Esclerodermia

Los recursos a tener en cuenta por el dermatólogo en el tratamiento de la esclerodermia sistémica progresiva deberán tener por objetivo:

A) PREVENIR Y ATENUAR LOS SÍNTOMAS Y CONSECUENCIAS DE LAS ALTERACIONES VASCULARES (la vasculopatía oclusiva, el fenómeno de Raynaud, actividad de vasculitis, coexistencia de anticuerpos antifosfolípidicos o crioglobulinas).

B) INTERVENIR EN LOS PROCESOS DE PRODUCCIÓN, DEPÓSITO Y DEGRADACIÓN DEL COLÁGENO EN DERMIS.

C) PREVENIR Y CORREGIR LAS SECUELAS FUNCIONALES (mantener la movilidad a nivel de la apertura bucal, de la piel que recubre las superficies articulares, acompañar el proceso de cicatrización de heridas, etc.)

D) FAVORECER Y ESTIMULAR EL PACIENTE EN LA BÚSQUEDA DE RECURSOS A FIN DE MANTENER LA MAS SATISFACTORIA CALIDAD DE VIDA (grupos de ayuda o autoayuda, acompañamiento psicoterapéutico, incentivar la no interrupción de la fisioterapia y la inclusión en actividades de terapia ocupacional si el paciente no se encontrase en condiciones de mantener sus actividades habituales).

E) FAVORECER Y PARTICIPAR EN EL TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO A SER REALIZADO POR TODOS LOS ESPECIALISTAS INVOLUCRADOS EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE (clínica médica y/o reumatología, neumonología, gastroenterología, nefrología, cardiología, hematología, odontología, obstetricia, traumatología, etc.)

Es importante que el paciente con esclerodermia sistémica progresiva tenga un vínculo prioritario y regular con el equipo dermatólogo-reumatólogo o bien con un clínico intensamente capacitado en el tema; al tratarse de una patología multiorgánica, la falta de un referente que centralice la organización del enfermo, lleva a un grado de fragmentación tal que genera falta de contención, dudas, agotamiento, desesperanza y dificultad de establecer prioridades.

### Vasodilatadores y antiagregantes<sup>1-2-3</sup>

- **Nifedipina**

Vasodilatador de primera línea en las esclerodermias sistémicas. Cumple su efecto vasodilatador por bloqueo de los canales de calcio y colabora en la prevención contra la injuria al endotelio al favorecer la disminución de la concentración sérica de moléculas de adhesión endotelial (s-VCAM) y de marcadores de estrés oxidativo (residuos carbonyl y productos de la oxidación de proteínas).

Dosis recomendada: 30 - 60 mg/día. En pacientes normotensos el ajuste de dosis se debe hacer muy gradualmente a partir de los 10 mg.

Los efectos adversos más comunes serían cefaleas, flushing, edemas de pies y tobillos "hipotensión e hipotensión ortostática".

- **Diltiazem**

Vasodilatador bloqueante de canales cálcicos. Parece tener un efecto reducido sobre la liberación de aniones superóxido en comparación a la nifedipina. Por otro lado algunos trabajos sugieren un beneficio a largo plazo sobre la evolución de la calcinosis. Dosis: 80-240 mg/día.

- **Losartán**

Antagonista del receptor tipo I para la angiotensina II. La dosis reomendada es de 50 mg /día. Reduce la severidad y frecuencia de los episodios de Raynaud.

Los efectos secundarios más frecuentes serían la sequedad mucosa, calambres, zumbidos, insomnio.<sup>4</sup>

- **Captopril y enalapril**

Son inhibidores de la enzima convertidora de en el tratamiento del impacto vascular renal en la



angiotensina, y su indicación primordial es esclerosis sistémica.<sup>5</sup>

Se incluyen entre los fármacos responsables en el aumento de la sobrevida en esta enfermedad.

- **Pentoxifilina**

Es una metilxantina que se ha propuesto a fines de la década del 80 en la esclerodermia, fenómeno de Raynaud y otras patologías con compromiso vascular, por reducir la síntesis de colágeno inducida por TNF-alfa, aumentar la liberación de colagenasa, aumentar la flexibilidad eritrocitaria, interferir en la agregación plaquetaria, aumentar el fibrinógeno plasmático y presentar efecto vasodilatador.<sup>6-7-8</sup>

Sus efectos en el fenómeno de Raynaud o en las microulceraciones digitales no son contundentes. Tiene acción leve a moderada y suele usarse en los caso de intolerancia a las drogas de primera línea (nifedipina y losartán) con las cuales se puede asociar.

Dosis: 1200mg /día fraccionada en tres tomas.

Los efectos adversos observados son zumbidos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve.

- **Blufomedil**

- **Prazosin**

Efectos poco manifiestos, solo ligeramente superior a placebo.

- **Ketanserina**

No disminuye la frecuencia de los episodios, sí su duración. Sólo ligeramente superior al placebo.

- **Parches y cremas con nitroglicerina.**

Difícil control de la absorción sistémica y dosificación.

Pueden causar alivio del dolor intenso si se utiliza con cautela en los dedos más comprometidos (parches) como coadyuvante.

- **Sildenafil**

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 utilizado inicialmente en el tratamiento de la disfunción eréctil y luego en la hipertensión pulmonar relacionada la esclerodermia.

Aumenta la liberación de óxido nítrico provocando relajación del músculo liso vascular. Hay ya algunas publicaciones (estudio doble ciego controlado con placebo a dosis fijas) que reflejan que con dosis de 50mg dos veces al día se produce una importante reducción en la frecuencia de los episodios de Raynaud, un aumento muy importante del flujo capilar medido por doppler y curación de úlceras severas y refractarias de los pulpejos. Observar contraindicaciones (insuficiencia cardíaca, uso de nitratos).

- **Bosentan**

El bosentan<sup>8</sup> es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Se está usando en casos severos de hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia y ensayando en pacientes con úlceras digitales y Raynaud grave, que no responde al iloprost. Puede combinarse con otros vasodilatadores. No se encuentra aún disponible para la venta en nuestro medio.

Efectos adversos flushing, náuseas, cefalea, hipotensión, eritromelalgia, hipertrichosis hiperhidrosis, acentuación de las telangiectasias, elevación de las transaminasas.

## **ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS Y PROSTACICLINAS**

Se utilizan en casos muy severos, incapacitantes, resistentes a la combinación de drogas de primera línea.

- **Iloprost Induce vasodilatación prolongada “endotelial cell lining”.**<sup>6</sup>

Se administra por infusión endovenosa a razón de 2mg/kg/min a pasar en 8 hs, por 3 días consecutivos.

- **Alprostadil**

Modula los componentes del sistema fibrinolítico que están muy alterados en la esclerodermia sistémica. Se utiliza por vía endovenosa a razón de 40 microgramos /día por 5 días. En casos seleccionados por su severidad, puede utilizarse por vía intraarterial en dosis más bajas. Puede provocar apnea, hipotensión, fiebre y dolor en el miembro prefundido.

- **Esoprostenol**

Su utilidad se observa en la hipertensión pulmonar.



## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- **Cilostazol**

Inhibe la enzima fosfodiesterasa III, aumentando los niveles de AMPcíclico en el músculo liso vascular y plaquetas (efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario). Se utiliza en dosis de 50 a 100 mg/día. Presenta interacción con omeprazol, diltazem (otras drogas de uso habitual en ES), eritromicina, otros antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos.<sup>7</sup>

- **Aspirina**
- **Dipiridamol**
- **Ticlopidina**

Los antiagregantes plaquetarios se deben tener en cuenta si hay dificultades para el manejo de pequeñas o grandes úlceras, o bien en presencia de otros factores protrombóticos involucrados, sobretodo anticuerpos antifosfolipídicos (ocasional-mente se puede imponer la necesidad de anticoagulantes y/o inmunosupresores).

Otras de interés casi histórico: simpatisectomía.

### ALGORITMO TERAPÉUTICO

#### EDUCACIÓN/ PREVENCIÓN

- 1-Evitar exposición al frío
- 2-Evitar medicamentos vasoconstrictores, Traumas, situaciones estresantes

#### Evaluar severidad del fenómeno de Raynaud

<u>Leve</u>	<u>Severo</u>	<u>Moderado</u>
Pocos ataques durante exposición al frío	Múltiples episodios con isquemia recurrente y / o ulceraciones	Múltiples episodios de Raynaud sin izquemia
Monitoreo clínico Considerar terapia con vasodilatadores en invierno	Isquemia crítica con evidencia de enf. macrovascular	1- Vasodilatadores, bloq.Ca 2- + nitroglicerina tópica o agente simpático lítico.

### Isquemia crítica con evidencia de enfermedad macrovascular

#### Sí

- Hospitalización.
- Control del dolor.
- Evaluar enfermedad macrovascular.
- Anticoagulación.
- Altas dosis de terapia vasodilatadora  
Nifedipina 30 –60 mg/ día  
Amlodipina 5- 10 mg/día.  
Alprostadil 6 –10 ng/kg /min.  
Epoprostenol 2 ng /kg/ min.  
Iloprost 0.5 – 2 ng /kg / min.
- Considerar simpatectomía.

#### No

- Tratamiento de infecciones intercurrentes.
- Control del dolor.
- Maximizar terapia vasodilatadora.



## INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES

- **Metotrexato**

De primera línea para la esclerosis cutánea. Un estudio reciente de 29 pacientes controlado contra placebo por 24 semanas demostró beneficios en el score cutáneo de Rodnan y la función pulmonar.<sup>10-17</sup> Otros estudios randomizados doble ciego no hallaron resultados concluyentes usando 15 a 17,5 mg/ semana<sup>17</sup>. Su efecto en la esclerosis cutánea es más conocido en las placas de morfea y otras formas localizadas sin compromiso sistémico, donde puede asociarse a diferentes modalidades de fototerapia (PUVA en placas múltiples de mediano espesor, o UVA1 en lesiones más agresivas, incluyendo las lineales, las esclerodermias hemicorporales, en la hemiatrofia de Romberg con esclerodermia, y morfeas panescleróticas). Sus beneficios suelen ser más evidentes en las etapas más tempranas (tres primeros años de evolución) y en todos los esquemas se pueden asociar corticoides por vía oral a dosis bajas (estudio doble ciego randomizado en 30 pacientes por 24 semanas, 15-25 mgs semanales). Se ha hallado relacionado con la producción de fibrosis hepática y neumonitis eosinofílica.<sup>10</sup>

- **Ciclofosfamida**

Su principal indicación es la alveolitis (ver afectación pulmonar). También se usa en vasculitis, y gangrenas distales rápidamente progresivas en pulsos de 500mg-1g, seguidos de la administración por vía oral de 100mg/día, asociada a corticoides.<sup>11</sup>

Efectos adversos: las infecciones oportunistas, la posibilidad de desarrollar neoplasias la contraindicación para el embarazo (a determinar el plazo de la misma)

- **Ciclosporina**

Hay pocos pacientes estudiados en protocolos controlados y publicados. Inhibe la inmunidad celular y la liberación de IL2, disminuye la síntesis de colágeno sin cambios pulmonares o cardíacos. Dosis: 3 a 5 mgs/kg/día. Efectos secundarios: hipertensión, hipertricosis. Un estudio sugirió que el índice de crisis renal podría ser dos veces más que lo esperado en pacientes en tratamiento con la misma.<sup>12</sup>

- **Corticoesteroides sistémicos**

Están indicados en pacientes con serositis o miositis. Se usa en dosis bajas en las primeras etapas, como adyuvante, asociado a otras medicaciones, o como opción en la fibrosis pulmonar. Efectos adversos: hipertensión (pueden precipitar la crisis renal)<sup>13</sup>, diabetes, osteoporosis, etc.

- **Inmunoglobulina endovenosa**

Vasculitis necrosante, seguida de tratamiento de mantenimiento.

## AGENTES ANTIFIBRÓTICOS

Reducen síntesis, excreción o polimerización de fibras colágenas. Aumentan la actividad de las colagenasas. Neutralizan las citoquinas capaces de estimular la síntesis de colágeno (factor de crecimiento transformante beta /IL 1/IL4/IL6).

- **D-penicilamina**

Agente quelante del cobre y impide la formación de uniones cruzadas en las fibrillas de colágeno, 250-750mg./día<sup>14</sup>

Efectos adversos: Depresión medular, síndrome nefrótico (proteinuria, prurito), anemia aplásica, miastenia gravis reacciones cutáneas severas por afectación de fibras elásticas y ampollares (pénfigo).

- **Colchicina**

No hay series importantes publicadas. Su eficacia es dudosa. El mecanismo antifibrótico propuesto sería ruptura de microtúbulos. Dosis: 1 a 6 mgs. Por lo general es bien tolerada, pero puede provocar molestia digestiva, especialmente diarrea

- **Interferón alfa, beta y gamma**

Ejercen efectos pleiotropos en fibroblastos in vitro inactivando la vía de señalización de la disminución de la expresión de genes de la matriz extracelular<sup>9-15</sup>. En un estudio multicéntrico doble ciego vs placebo con IFN alfa en 35 pacientes con

13.5 millones UI/sem por 12 meses no mostró mejorar el compromiso de piel y la función pulmonar empeoró<sup>9</sup>. Un caso de morfea lineal con compromiso ocular frenó su evolución.  
Efectos secundarios: síndrome gripal.

- **Calcitriol**

Inhibe la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno, activación de linfocitos. Dosis: 0,50 a 0,75 microgramos/día V.O por 3 - 6 meses. Hay que monitorear la calcemia. Un estudio controlado doble ciego vs placebo, no demostró diferencias significativas con el placebo con dosis de 0,75 y 1,25 microgramos / día.<sup>16</sup>

## FOTOTERAPIA

Actualmente de primera línea para frenar la esclerosis.No actúa sobre fenómenos vasomotores.

Es una herramienta muy útil en las esclerodermias localizadas y en ocasiones en el compromiso cutáneo de las sistémicas. Su indicación en las formas con pocos elementos, o placas únicas no debería considerarse como de primer elección, ya que muchas lesiones resuelven espontáneamente en algunos años. En tales casos cabe considerar el grado de afectación funcional y estética (tener en cuenta además que las placas tienden a pigmentarse durante el tratamiento).

Mecanismo de acción: apoptosis precoz de linfocitos dérmicos con reducción de liberación de citoquinas estimulantes de la formación de colágeno y glicosaminoglucanos por los fibroblastos, aumento de producción de collagenasa.

- **PUVA** (0,3 a 0,6 mg/kg/dosis de 8-metoxipsoraleno via oral con exposiciones desde 0,5 J/cm<sup>2</sup> UVA con aumento paulatino del tiempo de exposición).

En placas múltiples, en formas lineales, hemicorporales, en Síndrome de Parry Romberg puede considerarse como tratamiento de primera línea a partir de los 12 años de edad. Se tiende a indicar UVA1 en los casos más severos. Ambos métodos pueden alternarse con metotrexato si la gravedad del caso lo requiere (considerar equilibrio riesgo/ beneficio a largo plazo).En adolescentes y adultos se puede realizar retinoides+ PUVA.

- **PUVA- bath** (1ml/litro de 8-MOP con exposiciones de 0,5 J/cm<sup>2</sup> UVA con aumento paulatino del tiempo de exposición)

Si bien es un método técnicamente no muy cómodo para implementar (requiere que el paciente pueda sumergirse en una bañera algunos minutos antes de la exposición, por lo que el centro debe estar provisto de instalaciones para tal fin, o se puede realizar si el paciente vive en las cercanías de la institución). La indicación sería en esclerodermias localizadas extendidas o con compromiso funcional (morfea en placas, lineales, hemicorporales y aún sistémicas, sobretodo en niños, o en aquellos pacientes con contraindicación para psoralenos por via oral).La tendencia actual en las placas más comprometidas es UVA1.Ambos métodos pueden alternarse con metotrexato si la gravedad del caso lo requiere (considerar riesgo/beneficio a largo plazo).

En adolescentes y adultos se puede realizar retinoides +PUVA.

- UVA1 /340-400nm<sup>18</sup>

En esta modalidad no se requiere el uso de psoralenos.Se administran 20-30J/cm<sup>2</sup> por sesión,de dos a tres veces por semana en dosis acumulativa desde los 600J/cm<sup>2</sup> para las esclerodermias localizadas en placas múltiples.morfea generalizada, hemiatrofias faciales y hemicorporales ante el fracaso del PUVA o contraindicación para el uso de psoralenos.

En las formas con gran compromiso funcional y morfeas panescleróticas puede usarse combinada o no con metotrexato (en esquemas alternos o concomitantes).Las dosis acumulativas pueden ser más elevadas. Demostró ser eficaz en estudios controlados por Morita<sup>19</sup>.

En acroesclerosis se pueden utilizar esquemas de 30J/cm<sup>2</sup> por sesión con una frecuencia de 3 a 5 aplicaciones semanales y dosis acumulativas de 1500/J cm<sup>2</sup>.<sup>19-20</sup>

No actúa sobre el fenómeno de Raynaud.



Efectos adversos de fototerapia: carcinogénica después de una dosis tope (200 tratamientos para psoriasis). Contraindicada en SNA, fototipos I y II, menores de 12 años (PUVA), cataratas bilaterales

### **Fotoquimioterapia o Fotoféresis extracorpórea**<sup>21-22-23</sup>

Proceso de leucoféresis con exposición a luz ultravioleta. Actúa mediante la inhibición de la liberación de citoquinas. 2 horas antes se ingiere 0,6 mg/kg de 8-MOP.

Se exponen los leucocitos a 2J/cm<sup>2</sup> de UVA (2 días consecutivos con intervalo de 1 mes). Mejoría cutánea luego de 3-6 meses de tratamiento. En estudio controlado a 10 meses demostró ser igualmente útil que la D penicilamina. No modifica el curso de la enfermedad. Frena la actividad<sup>14</sup>

**En calcinosis:**

**Litotricia.**<sup>24</sup>

### **Otros estudios en curso**

Etretinato

Etanercept (anti -TNF)

#### Electroforesis con ximedon

Iontoféresis con cloruro de acetilcolina

Halofuginona (experimental)

PVAC (cepa de *M. vaccae*) intradérmico

Factor recombinante humano del crecimiento del fibroblasto (tópico)

#### Urokinasa endovenosa humana

N-acetilcisteína

Transplante autólogo de células madre<sup>25</sup>

Oxígeno hiperbárico

#### Candidatos moleculares "target"

Citoquinas:

IL4 efectos beneficiosos de anti- IL4 en piel de ratones.

IL6: anti- IL6 bloquea la actividad del medio condicionada por los fibroblastos.

BFGF: las cel endot inducen activación de fibroblastos bloqueados por anti -BFGF.

TGF: anticuerpos contra TGF revierten la fibrosis de la piel en modelos murinos con esclerodermia, Actualmente está siendo evaluado en la esclerosis temprana.

Halofuginona: Experimental en ratones, inhibe las cadenas de quinasas que efectúan la trasducción.

### **RECURSOS DE FISIOTERAPIA Y REHABILITACIÓN:**

Movilización activa y pasiva, Baños de parafina, Ultrasonido, Artrodesis de articulaciones interfalángicas en las anquilosis severas

OTROS ASPECTOS A CUIDAR: Evitar nicotina, cafeína, exposiciones al frío, las maniobras manuales traumáticas, rudas o vibratorias, y el sobrecalentamiento.

### **MARCADORES DE ACTIVIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**<sup>24-26</sup>

- Niveles de IL-2 solubles, marcadores de daño endotelial (s-VCAM y otros).

De ayuda en estudios controlados para medir efectividad de drogas en vías de experimentación.

- RNM (TCS, músculo, hueso).

En esclerodermias panescleróticas, lineales, hemiatrofias faciales y hemicorporales.

- Skin score (Rodnan Skin Score).
- Ecografía de alta frecuencia-20 megaHerz.
- Flujo vascular por doppler digital.



## ESCLERODERMIA LOCALIZADA

### Epidemiología:

La esclerodermia localizada<sup>1-2</sup> es de observación ocasional, afecta a mujeres en una proporción de 3 a 1. Afecta más a blancos que a los negros. En un 75% de los pacientes la morfea se manifiesta entre los 20 y los 50 años de edad.

La esclerodermia lineal se instala a una edad más temprana, y numerosos casos se ubican durante las dos primeras décadas de la vida. El 15% de los pacientes tiene menos de 10 años de edad (Marc Larrègue, publica 27 casos de esclerodermia en banda en la infancia y sitúa el debut entre los 7 y 8 años de edad, siendo las niñas atacadas en un 63 % de los casos.<sup>3</sup>

**Etiología:** Es desconocida. Los traumatismos son considerados como factor precipitantes. Podrían contribuir factores genéticos, inmunológicos, hormonales, virales, neurogénicos o vasculares, pero esta hipótesis no ha sido demostrada. Hay comunicaciones que indican que la *Borrelia burgdorferi* podía jugar algún papel en algunos casos, aunque esta teoría está en descrédito.

## FORMAS CLÍNICAS

**La morfea** (esclerodermia localizada) es una enfermedad autoinmune de origen desconocido caracterizada por presentar alteraciones del tejido conectivo, lesiones vasculares, e inflamatorias con induración progresiva, y esclerosis del tejido conectivo.  
(Predomina en el sexo femenino 3/1)

La *morfea localizada* se caracteriza por presentar placas escleróticas, bien delimitadas, con centro color marfil, y en etapa activa, un borde liláceo. Son de superficie lisa y brillante, en la que está disminuida la sudoración y hay falta de vello. Las placas pueden ser únicas o múltiples y no se fijan a estructuras profundas.

La *morfea generalizada*, son placas induradas múltiples que afectan el tórax superior, región mamaria, abdomen y muslos.

La *morfea en gotas* presenta pápulas nacaradas que pueden representar una variante localizada del liquen escleroso y atrófico y pueden coexistir con otras morfeas.

La *morfea nodular o queloidea* produce nódulos que semejan cicatrices queloideas, puede superponerse a la esclerodermia sistémica.

La *atrofodermia de Pasini y Pierini* es una variante de morfea, que carece de la induración y del halo liláceo de la morfea. Son placas apizarradas, deprimidas, asintomáticas de límite neto que se da en tronco y raíz de miembros respetando cara, manos y pies. Algunos la consideran estadio final de una morfea y otros como Viglioglia, y Jablonska la consideran una forma abortiva de morfea.

El *liquen escleroso y atrófico* sería una morfea subepidérmica. Se inicia por manchas violáceas, seguidas de manchas blancas, y brillantes, preferentemente puede aparecer en genitales pero también en tronco o extremidades. Puede observarse un aspecto cribado de la superficie (que corresponde a tapones córneos foliculares). En la mujer se la puede ver antes de la menarca o después de la menopausia. Si afecta área perianal o perivulvar adopta disposición en ocho. En el varón produce la *balanitis xerótica obliterans*.

A veces coexiste con la morfea, Winkelman postuló que el liquen escleroso y la morfea son un espectro de la misma enfermedad siendo el liquen escleroso una morfea subepidérmica. Cree que el liquen escleroso es una forma más superficial de morfea. Petersen, y Ackerman creen que son entidades distintas.

**Morfeas Profundas:** Las *morfeas profundas* involucran la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo superficial. A diferencia de las morfeas en banda, son lesiones más difusas y no siguen trayecto lineal son de mayor espesor que la morfea en placa.

*Morfeas lineales o en banda* dan induración progresiva de la dermis y del tejido celular subcutáneo, músculo y hueso subyacente. Se dan en miembros y en cuero cabelludo, asociándose a veces. Se ven frecuentemente





en la infancia y en la adolescencia .Generalmente son unilaterales y puede afectar todo un miembro sobre todo el inferior.

Si la banda se localiza en área fronto parietal se produce la esclerodermia “en golpe de Sable” que produce depresión en forma de surco. A veces abarca la hemicara y el cuello y afecta huesos craneanos, músculos oculomotores, y en el ECG produce una disritmia a predominio del área afectada.

*La HFP (hemiatrofia facial de Parry Romberg)* que a diferencia de la anterior empieza en el tejido celular subcutáneo, el músculo y el hueso, puede cursar con o sin sclerosis.<sup>(15)</sup>

La *fasceitis eosinofílica* afecta la fascia muscular, sin fenómeno de Raynaud ni compromiso visceral. Esta enfermedad da lesiones cutáneas que remedan esclerodermia en placas, y se localizan en MS, Hombros y piernas pero puede comprometer todo el cuerpo. El síndrome de mialgia y eosinofilia que se da en pacientes con antecedentes de ingesta de L-Triptofano. Fue descripto como Psudoesclerodermias.

La *morfea panesclerótica incapacitante* produce placas esclerosadas que comprometen la piel el tejido celular subcutáneo, la fascia el músculo y el hueso. Puede afectar el tronco, miembros, cara, cuero cabelludo, y respetando manos y pies.

Se la ha descripto en la infancia. Aparece antes de los 14 años y sigue un curso crónico. Tienen contracturas dolorosas, sobre todo en áreas extensoras, a diferencia de la sistémica en la cual la contractura en flexión ocurre en la esclerosis primaria de dedos y tendones flexores. Además, úlceras en miembros inferiores que a veces se asocian a epiteloma espinocelular. Las ulceraciones crónicas sería la causa del carcinoma EC que Jean Marjolin describió en las zonas ulceradas. Ocasionalmente las úlceras pueden cursar con Acps Antifosfolípido, inhibidor lúpico, y vasculitis oclusivas. El fenómeno de Raynaud no se observa, a pesar que algunos pacientes con severo compromiso de manos y muñecas pueden tener episodios de acrocianosis.

#### *Formas Hemicorporales*

Tienen gran predominio en la niñez Pueden comenzar en la cabeza, o cara pero otros se inician en el tronco y adoptan evolución descendente Otras veces es una esclerodermia en banda que alterna con lesiones de morfea. A veces llegan a comprometer todo el hemicuerpo pueden dar acortamiento de miembros, atrofiar musculares, retracciones tendinosas, y alteraciones articulares. Son muy discapacitantes. En general adopta la distribución hemicorporal pero pueden existir lesiones aisladas en el otro hemicuerpo

*Estas formas (lineal, panesclerótica y hemicorporal) tendrían compromiso extracutáneo habitualmente, y dada su evolución incapacitante e inexorable sin tratamiento deben ser tratadas en forma agresiva inicialmente, con controles periódicos a largo plazo.*

## **SÍNDROME DE PARRY- ROMBERG**

La diferenciación entre esclerodermia lineal localizada en cara “en golpe de sable” y la HFP es poco clara siendo consideradas por otros autores, dos entidades distintas. No hay criterios clínicos, histológicos y neurológicos para diferenciarlas.

*La hemiatrofia facial progresiva (HFP)*, nombre dado por Eulemberg in 1871 fue descripta por Parry en 1825 y Romberg en 1846 como un raro desorden de origen desconocido que se desarrolla en la primera o segunda década de la vida.

Por lo general es unilateral puede seguir el trayecto del trigémino y en conexión con el sistema nervioso simpático. Es de progresión lenta afectando dermis e hipodermis puede comprometer todos los tejidos, afectando el músculo y a veces también el periostio y el hueso. La morfea en banda, localizada y con esclerosis en área frontoparietal “golpe de sable”, da un área marfilina, indurada, de bordes hiperpigmentados, y superficie telangiectásica, que produce alopecia cicatrizal y una depresión en forma de surco. En la HFP, a diferencia de la morfea en banda, las primeras lesiones empiezan en el tejido celular subcutáneo, el músculo y el hueso. La dermis se afecta en una segunda etapa. Es móvil, y fina sin esclerosis.

El traumatismo puede preceder a la induración en meses o años el desarrollo de la enfermedad El trauma cerebral aparecía como factor más importante provocador responsable del compromiso del SNC.

El compromiso neurológico se ve en los dos desórdenes lo que habla de una relación en cuanto a su patogenicidad A veces el coup de sabre precede a HFP.



No hay evidencias de que el Parry Romberg sea un desorden genético, pero hay ejemplos de familiares de enfermos con asimetría faciales el 3% de los casos. Habría una predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunes.

Se ha observado que el Parry Romberg empeora con el embarazo o después de dar a luz. Y el stress puede empeorar los síntomas

La RM debe ser incluida como batería de estudio para detectar compromiso del SNC Puede cursar además con FAN positivo FR+ y Gammaglobulina aumentada, sugiriendo un rol en la autoinmunidad.

Se ha hallado asociación de HFP con vitiligo segmentario homolateral .El vitiligo puede asociarse a numerosas enfermedades autoinmunes.Si se atribuye origen esclerodérmico a la HFP, podría explicar la asociación de ésta con vitiligo.

## **Especial referencia a la TERAPEUTICA DE LA ESCLERODERMIA SISTEMICA en la infancia**

El tratamiento de la esclerodermia sistémica en la infancia es un frustrante desafío ya que no hay ninguno que haya demostrado ser estadísticamente superior al placebo cuando se realizan rigurosos controles estadísticos.

La enfermedad, de escasa frecuencia en los niños, tiene muy mal pronóstico y pobre respuesta a los tratamientos propuestos.

El enfoque terapéutico correcto, basado en la patogenia debe dirigirse a:

1. Inmunomodulación
2. Alteraciones en el tono vascular
3. Control de la fibrosis

### **Inmunomoduladores**

#### Metotrexate

Ha demostrado ser la droga más eficaz

Se indica entre 3 y 6 mg por semana tratando de no superar los 15 mg semanales.

#### Corticoides sistémicos

Pueden ser efectivos en las primeras etapas de la enfermedad para reducir las manifestaciones edematosas, pero las dosis muy altas requieren un estricto monitoreo renal. La asociación con metotrexate aumenta las posibilidades de mejoría relativa, pero no debe extenderse más allá de los primeros 3 meses de tratamiento dado los efectos adversos de ambos medicamentos.

#### Ciclofosfamida

Puede ser beneficiosa en la etapa edematosa, sobre todo para retrasar la fibrosis pulmonar pero la experiencia en su utilización es escasa.

Se sugiere su infusión endovenosa mensual en dosis de 500 a 700 mg/M<sup>2</sup> asociada o no a prednisona por un lapso de 6 a 9 meses como máximo duración de efectos sobre las gametas se plantea la duración.

#### Mofetil micofenolato:

Potencialmente, podría utilizarse como droga de mantenimiento pero todavía no hay experiencia al respecto.

#### Antagonistas de TNFalfa (etanercept)

Se postula como de probable beneficio, dada su capacidad de bloquear las citoquinas pro fibróticas, pero no hay conclusiones sobre su eficacia.

### **Alteración del tono vascular**

Bloqueadores de los canales del Calcio:

#### Nifedipina

Es la droga de elección especialmente en el tratamiento del síndrome de Raynaud.La tolerancia es buena y puede utilizarse por tiempo prolongado.

#### Prostaciclina

No ha demostrado eficacia por vía oral. La perfusión IV continua reduce la frecuencia y severidad del vasoespasmo.

#### Antagonistas de los receptores de angiotensina (captocril, quinacril)

Son efectivos en las crisis de hipertensión por compromiso renal.

#### Antioxidantes



Actúan como antagonistas de los radicales libres que colaboran en el daño endotelial. Pueden usarse perfusiones IV de n- acetyl cisteína con buena tolerancia.

### **Control de la fibrosis**

Metotrexato

D- penicilamina

Mejoraría la síntesis de colágeno pero sus efectos son dudosos y a muy largo plazo. Los resultados de los pocos estudios al respecto son controvertidos y como efecto indeseado la proteinuria que impide continuar el tratamiento.

**Fototerapia: UVA1, UVB. NB (Narrow Brand) – resultados no fehacientes**

### **Trasplante Autólogo de Células Madre**

Es un tratamiento agresivo y riesgoso que se fundamenta en la eliminación de los linfocitos responsables del proceso autoinmune. Debe considerarse cuidadosamente su indicación en la infancia pero los resultados son promisorios.

## **TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA en la infancia**

Hay pocos trabajos sobre tratamientos controlados en esclerodermia localizada infantil. Debe tenerse siempre en cuenta que se trata en algunas formas de una patología usualmente benigna y autoinvolutiva, que tiende a desaparecer en forma espontánea en 3 a 5 años con persistencia de pigmentación residual. La terapéutica, en esos casos, debe ser poco agresiva.

En cambio, hay acuerdo en que las formas panescleróticas, hemicorporales y lineales profundas merecen un tratamiento precoz, agresivo y control periódico, así como estudio exhaustivo para descartar compromiso extracutáneo.

También puede verse en la infancia o juventud el inicio de los síndromes de superposición y enfermedad mixta del tejido conectivo, con evolución aparentemente más benigna.

Especialmente en las formas panescleróticas, lineales, hemicorporales

### **Metotrexate**

Se utiliza exclusivamente en las formas que afectan zonas de articulaciones ya que la fibrosis cutánea puede llevar a deformidades y atrofia y en la forma panesclerosante de esclerodermia linear. Debe indicarse en dosis bajas y su efectividad es mayor si el tratamiento se comienza en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad.

Puede combinarse con corticoides orales o en pulsos, dependiendo de la extensión y gravedad de las lesiones.

**Fototerapia:** UVA1 NB de mediana potencia o PUVA después de los 12 años.

### **Cirugía Plástica**

Se indica cuando las lesiones residuales provocan serias deformidades por la atrofia persistente, aunque los resultados cosméticos son muy variables.

En todas:

**Terapia física.** Masoterapia con cremas humectantes

**Gimnasia** y deportes de bajo impacto para facilitar la movilización si hay articulaciones en el área afectada.

### **Corticoides tópicos**

**D-penicilamina** (algo relegada por la posibilidad de proteinuria).

**Interferon gamma intralesional** (en un caso aislado de forma lineal en “coup de sable” frenó su progresión)

**Tacrolimo e Imiquimod de uso local:** hay comunicaciones aisladas sobre su beneficio.

**Vitamina D3 y análogos:** Pueden usarse en forma tópica y oral por lapsos variables.

Con resultados dispares. (Ver **Referencias** en TERAPEUTICA DE LA ESCLERODERMIA).



## BIBLIOGRAFÍA

### Genética. Hallazgos

- 1-Vlachoyiannopoulos PG *et al.* Systemic scleroderma in Greece:low mortality and strong linkage with LA-DRBI\*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 359-567.
- 2-Renzoni E *et al.* Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXCR1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1633-1640.
- 3-Crilly A *et al.* Analysis of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 678-681.
- 4-Sugiura Y *et al.* Transforming growth factor beta 1 gene polymorphism in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1520-1523.
- 5-Tan FK *et al.* Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese population. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 893-901.
- 6-Farrel A Marren P, and Wojnarowska F. Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis : clinical and HLA characteristics ..*British Journal Dermatol* 2000; 598-603.
- 7-Powell J,Wojnarowska J,Winsey S, Marren P and Welsh K .Lichen sclerosus premenarche:autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000; 142: 481-484.

### Formas Clínicas y Subsets de la ESP

- 1-Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism and Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary Criteria for the Classification of Systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980; 23: 580-590.
- 2-Hassan ML Magnin PH Tesis de Doctorado en Medicina. Esclerodermia generalizada. 1982 Tomo I, 20-37. Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UBA.
- 3-Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER. Guidelines Outcomes Committee Guidelines of care for Scleroderma and sclerodermoid disorders .*J Am Acad Dermatol* 1996. 35: 609-614.
- 4-Hawk A, English JC. Localized and systemic scleroderma.Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001; 20: 27-37
- 5-Sellei, J. The diagnosis and treatment of scleroderma and acrosclerosis, and some of their kindred diseases. *Br J Derm* 1934; 46: 523.
- 6-Winterbauer RH. Múltiple telangiectasia, Raynaud phenomenon mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull John Hopkins Hosp.* 1964; 114: 361-370.
- 7-Thibierge, G and Weissenbach RJ Concretions calcaires sous cutanées et sclérodermie. *Ann Derm Syph* 1911; 1: 129.
- 8-Hassan ML, Antonini MC Sirito R Grilli J CREST e hipertensión pulmonar (estudio de dos casos). *Psa Méd Argentina* 1986; 73: 208-212.
- 9-Wolheim, FA .Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology* 2005; 44: 1212.
- 10-Abraham S ,Beum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123-129.
- 11-Miyawaki S, Asamuna H, Nishiyawa S, Yashinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies *J Rheumatol* 2005; 32: 1488-1494.
- 12-Wollina, U GraefeT,Oelzner P, Hein G and Schreiber G. Pseudoainhum of all fingers associated with Reynolds' syndrome and breast cancer.Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 381-384.
- 13-Sakan,F ,Mori F, Zaniza M ,Oda G .Primary biliary cirrhosis in the absence of antimitochoconrial antibodies. *J Epidemiol* 2006; 16: 30-34.
- 14-Muhlen CA and Tan EM .Autoantibodies in the Diagnosis of Systemic Rheumatic Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995; 24: 323-358.
- 15-Cepeda, EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes : clinical indications and relevance. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16: 718-722.
- 16-Tuffanelli, DK and Winkelmann RK .Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acrosclerosis. *Ann Int Med* 1961; 57: 198.
- 17-ReveilleJD, Durban E, Goldstein R and col . Racial differences in the frequencies of scleroderma - related autoantibodies. *Arthr Rheum* 1992; 35: 216-218.



- 18-Jacobsen S and col. Clinical features and serum antibodies in 230 Danish patients with Systemic Scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 39-45.
- 19-Medsger, TA Masi AT, y Rodnan GP. Survival with systemic sclerosis scleroderma. *Ann Int Med* 1971; 75: 369.
- 20-Hardy M. De la Scléredermie ( Hospital Necker) *Gazette des Hopiteaux* 1877; 28: 217.
- 21-Sharp GC. Irving WS, Tan M and Gould RG. Mixed connective tissue disease syndrome associated with a new antibody: an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52; 148.
- 22-Alarcón GS. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 125-37.
- 23-Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G. Five year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313-20.
- 24-Zulian F, Vallongo C, Woo P and col. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthr Rheum* 2005; 52: 2873-2881.
- 25-Shulman LE. "Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 88: 70.
- 26-Ferri C et al. Cutaneous and serologic subsets of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1826-1832.
- 27-Nudenberg B. Aportes para la Clasificación de la Esclerosis sistémica progresiva. *Colagenopatías en Dermatología*. 2000.

### **PATOGENIA**

- 1-Amento EP. Immunologic Abnormalities in Scleroderma. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 18-21.
- Herron GS, Romero LI. Vascular Abnormalities in Scleroderma. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 12-17.
- 2-Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S19-23.
- 3-Liu B, Connolly MK. The Pathogenesis of Cutaneous Fibrosis. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 3-11.
- 4-Annu, J and Trojanowska, M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Curr Opin in Rheumatol* 2004; 16: 739-745.
- 5-Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nishioka K. Nodular scleroderma: increased expression of connective tissue growth factor. *Dermatology* 2005; 211: 218-23.
- 6-Wigley FM, Provost T. Capítulo 7: Scleroderma. En *Cutaneous Medicine. Cutaneous Manifestations fo Systemic Diseases*. Provost TT, Flynn JA. Primera Edición 2001. BC Decker Inc. Hamilton, London.

### **CÁNCER Y ESCLERODERMIA**

- 1-Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 460-464.
- 2-Alexandrescu DT, Bhagwati NS, Wiernik PH. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 141-145.
- 3-Ardern-Jones MR, Black MM. Widespread morphoea following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:160-162.
- 4-Asano Y, Ihn H, Shikada J, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of plelomycin-induced scleroderma. *British J Dermatol* 2004; 150: 1212-1234.
- 5-Beretta L, Caronni M, Vanoli M, Scorza R. Systemic sclerosis after interferon-alfa therapy for myeloproliferative disorders. *British J Dermatol* 2002; 147: 385-410.
- 6-Bomenzi M, Barbier F, Pisa FE, Betta A, Romeo L, Tonello A, Biasi D, Caramaschi P. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77(1): 10-6.
- 7-Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121:1278-1289.
- 8-Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of Malignancy in Scleroderma. A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8):2415-2424.
- 9-Chen W, Yang J, Chen J, Bruch J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and. risk assessment of lung cancer. *Am J Ind Med* 2006; 49(2): 67-76.



- 10-De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 49-52.
- 11-Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA. Increased incidence of carcinoma of tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 637-641.
- 12-Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, Artlett C, Jimenez SA. Auto-antibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case-control study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1994-6.
- 13-Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115:950-5.
- 14-Farrant PBJ, Mortimer PS, Gore M. Scleroderma and the taxanes. Is there really a link? *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 360-362.
- 15-Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere Antibody as a Risk Factor for Cancer in Patients with Systemic Sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 123-126.
- 16-Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728-731.
- 17-Kojima M, Nakamura S, Futamura N, Kurabayashi Y, Ban S, Itoh H, Yoshida K, Joshita T, Suchi T. Malignant Lymphoma in Patients with Rheumatic Diseases other than Sjögren's Syndrome: a Clinicopathologic Study of Five Cases and a Review of the Japanese Literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(2): 84-90.
- 18-Kono T, Ishii M, Negoro N, Taniguchi S. Scleroderma-like reaction induced by uracil-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 519-520.
- 19-Launay D, Le Berre R, Hatron PY, Peyrat JP, Hachulla E, Devulder B, Hebbar M. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 516-522.
- 20-Magnin PH, Hassan ML, Tonelli HB, Furrer S. Esclerodermia en Placas Diseminada y Carcinoma Mamario. *Revista Argentina de Dermatología* 1981; 62: 217-222.
- 21-Matsuta M, Chiba C, Akasaka T, Terashima M. A case of systemic sclerosis associated with gastric cancer. *J Dermatol* 1999; 26 (9): 611-614.
- 22-Nachbar F, Stolz W, Volkenandt M, Meurer M. Squamous cell carcinoma in localized scleroderma following immunosuppressive therapy with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1993; 73 (3):217-219.
- 23-Ozturk MA, Benekli M, Altundg MK, Guler N. Squamous cell carcinoma of the skin associated with systemic sclerosis. *Dermatol Surg* 1998; 24 (7):777-779.
- 24-Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:697-699.
- 25-Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12:1136-9.
- 26-Rittner G, Schwanitz G, Baur MP, Black CM, Welsh KI, Kuhn P, et al. Family studies in scleroderma (systemic-sclerosis) demonstrating an HLA-linked increased chromosomal breakage rate in cultured lymphocytes (abstract). *Hum Genet* 1988; 81:64-70.
- 27-Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
- 28-Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:531-533.
- 29-Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis: an epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1336-40.
- 30-Sakkas LI, Moore DF, Akritidis NC. Cancer in families with systemic sclerosis (abstract). *Am J Med Sci* 1995; 310:223-225.
- 31-Vaughan J, Shaw P, Nguyen MD, Medsger TA Jr, Wright TM, Metcalf JS, Leroy EC. Evidence of activation of herpes viruses, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, in systemic sclerosis and normal skins. *J Rheumatol* 2000; 27(3):821-823.
- 32-Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. *Eur J Dermatol* 2002; 12:296-300.
- 33-Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, Chaussade S, Kahan A. Prevalence of Barrett's Esophagus in Systemic Sclerosis *Arthritis Rheum* 2005; 52(9):2882-8.
- 34-Witaker Worth DL, Carlone V, Susser W, Phelan N grant-Kels. Dermatological diseases of breast and nipple. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:733-51
- 35-Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supervoltage external beam radiation port scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:923-927.
- 36-Wollina U. Increased risk of cancer in patients with morphea? *Ann Rheum Dis* 2004; 63:607-612.





37-Wollina U, Buslau M, Weyers W. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002; 19:151-4.

38-Yazawa N, Fujimoto M, Kikuchi K, Kubo M, Ihn H, Sato S, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement. *J Rheumatol* 1998; 25:650-653.

### **PSEUDOESCLERODERMIAS (ESCLERODERMOIDES)**

1-Haustein U. Scleroderma and pseudoescleroderma: uncommon presentations. *Clinics in Dermatology* 2005; 23: 480-490.

2-Steffens C, Mc KeeP et al. The Dermal Mucinosis. Callen J, Dahl et al. *Advances in Dermatology*. Mosby Year Book. 1993; Vol 8: 201-227.

3-Oikarinen A, Ala-Kokko, Palatsi R. Scleredema and paraproteinemia: enhanced collagen production and elevated type I procollagen messenger RNA level in fibroblasts grown from cultures from the fibrotic skin of a patient. *Arch Dermatol* 1987; 123: 226-229.

4-Parra CA y Pizzi de Parra N. Diameter of the collagen fibrils in the sclerodermatous skin of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 1979; 9; 573-578

5-Varga J, Gott S, Li I. Scleredema adultorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995; 132: 992-999.

6-Haustein U. Scleroderma – like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 50-53.

7-Rongioletti F, Rébora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen mixedematoso and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273-281.

8-Streams BN, Liu V, Liegieois N. et al. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermatopathy: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 42-47.

9-Mendoza F., Artlett C M., Sandorfi N. et al. Description of 12 Cases of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006, 35: 238-249

10-Neudecker B, Stern R, Mark L et al. Scleromyxedema-like lesions of patients in renal failure contain hyaluronan: a possible pathophysiological mechanism. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 612-615.

11-Goltz R. The graft vs host disease. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1849-1850.

12-Schaffer J. V. McNiff J. M, Seropian S., Cooper D. L., Bologna J. L. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: Expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 591-601.

13-Harper J. Cutaneous graft vs host disease. *BMJ* 1987; 295: 401-402.

14-Breathnach S, Black M. Graft versus host disease. In Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing Seventh Edition. 2004. Vol 3; 42: 26 - 46.32.

15-Goodfiel M, Jones S et al. Graft versus host disease. In Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing Seventh Edition. 2004; Vol 3: 56-89.

16-Mori Y, KahariV-M, Varga J. Scleroderma-likecutaneous syndromes. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:113-122.

17-Cardaba B., del Pozo Vi. et al. Genetic approaches in the understanding of Toxic Oil Syndrome. *Toxicology Letters*. 2005. 161 (2006) 83-88.

18-Carneiro S., Brotas A., Lamy F., et al. Eosinophilic Fasciitis (Shulman Syndrome). *Cutis*. 2005; 75: 228-232.

### **MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS**

1-MagninPH, Hassan ML, Groix E. Termografía de contacto aplicada al estudio de la esclerosis sistémica progresiva. Premio Elena Allemand de Gunche 1982. Academia Nacional de Medicina. Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina.

2-Valentini G et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-598.

3- Dawson JK et al. Predictor of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 517-521.

4-Medinger AE et al. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest* 2001;120: 93-101.

5-Nicholson AG et al. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patients with connective tissue  
*D is* 2002; 19: 10-17.



approach to patterns of interstitial disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung*



- 6-Bouros DE *et al.* Histopathologic subgroups in patients with fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1999; 14. *Suppl.* 30, 272S.
- 7-Bouros DE *et al.* Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
- 8-Kim DS *et al.* The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 121-127.
- 9-Fujita J *et al.* Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-283.
- 10-Koh ET *et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheum* 1996; 35: 989-993.
- 11-Ungerer RG *et al.* Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983; 75: 65-74.
- 12-Salerni R *et al.* Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86: 394-399.
- 13-Steen VD *et al.* Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 125-131.
- 14-Westhovens R *et al.* The clinical spectrum and pathogenesis of pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Eur Respir Mon* 2006; 34, 1-26.
- 15-Sanchez O *et al.* Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54. 273-277.
- 16-Steen VD *et al.* Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.
- 17-Spruit MA *et al.* Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60: 32-38.
- 18-Kawut SM *et al.* Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluates for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 1431-1439.
- 19-Risk C *et al.* Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984, 85: 69-74.
- 20-Orens JB *et al.* The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108:109-115.
- 21-Taormina VJ *et al.* Progressive systemic sclerosis subgroups: Variable pulmonary features. *Am J Roentgenol* 1981; 137:227-285.
- 22-Owens GR *et al.* Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84: 546-550.
- 23-Wells JH *et al.* High resolution computer tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 783-742.
- 24-Ng CS *et al.* A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999, 14: 270-278.
- 25-Baque-Justin MC *et al.* Pericardial thickening or effusion in patients with pulmonary artery hypertension : a CT study. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 361-364.
- 26-Saba TS *et al.* Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 1519-1524.
- 27-Kasper W *et al.* Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352-356.
- 28-Sáenz de la Calzada C *et al.* Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
- 29-Wallaert B *et al.* Activated alveolar macrophages in subclinical pulmonary inflammation in collagen vascular diseases. *Thorax* 1998; 43: 24-30.
- 30-Wells AU *et al.* Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis . Bronchoalveolar lavage findings in relation to computer tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 4 62-468.
- 31-American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 32-Clements P *et al.* The Scleroderma Lung Study (SLS) shows the beneficial effects of cyclophosphamide over placebo in systemic sclerosis patients with active alveolitis. *Abstract 624. 2005 American College of Rheumatology. 69<sup>th</sup> National Scientific Meetings.*
- De : Cyclophosphamide vs placebo in scleroderma lung disease *N Engl J Med* 2006 ;54 :793-9



33-Hoyles RK *et al.* Fibrosing alveolitis in scleroderma trial (FAST)- a multi-centre prospective randomised double-blind placebo controlled trial. *Abstract L29. 2005 American College of Rheumatology. 69<sup>th</sup> National Scientific Meetings.*

### **ANTICUERPOS EN LA ESCLERODERMIA**

- 1-Peter, J.B. -Shoenfeld, Y. Autoantibodies. Edit Elsevier-1996.
- 2-Peter, J.B. – Use and interpretation of tests in clinical Immunology. Edit Elsevier-1998.
- 3-Van Venrooij, W.J. – Maini, R.N. Manual of Biological Markers of Disease- Kluwer Academic publishers, 1993.

### **TERAPÉUTICA**

- 1-Thompson A., Shea B., Welch V. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1841.
- 2-Block J., Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357:2042-48.
- 3-Hummers L., Wigley F. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2003 ;29:293-313.
- 4-Lin A., Clements J., Furst D. Up date on disease – modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003 ; 29 : 409-426.
- 5-AL-Allaf A. and Belch J. "Raynaud's phenomenon". In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. *Rheumatology*. Ed Mosby. Toronto 2003 (1507-1512).
- 6-Bowling J.C., Down P. Raynaud's disease. *Lancet* 2003; 361:2078.
- 7-Boin F., Wigley F. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 17: 752-760 2005.
- 8-Korn J. Mayes M., Matucci Cerinic M. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, and oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985.
- 9-Denton C. and Carol M. Management of systemic sclerosis. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. "Rheumatology". Ed. Mosby, Toronto 2003, 1493-1506.
- 10- Van der Hoogen FH, Boerbooms AM, Swack AJ *et al.* Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis a 24-week randomised, double-blind trial, followed by a 24-week observational trial. *Arthr Rheum* 1998; 40:S
- 11-White B, Moore W, Wigley F, *et al.* Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Int Med* 2000 ; 132: 947-54.
- 12-Clements P. M., Lachenbruch P. A., Sterz ,M. *et al.* Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight- week open safety study. *Arthritis Rheum* ; 36: 75.
- 13-Steen V. D., Medsger T.A. Case control study of corticoids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2983.
- 14-Clements, PhJ Furst DE, Wong WK *et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1999; 42:1194-1203
- 15-Black C.M., Silman A. J., Herrick A.I., *et al.* Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse scleroderma. Result of randomized, double-blind, placebo controlled trial *Arthritis Rheum*. 1999; 12: 29
- 16-Hulshof M.M., Bavinck B, 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: 1017-1023.
- 17-A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthr and Rheum* 2001; 44: 1351-1358
- 18-Breuckmann F., Gambichler T., UVA/ UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue disease and related disorders: A research based review.
- 19-Morita A, Kobayashi K, Ivomura I, Tsuji T and Krutmann J. "Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis." *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 670-674.
- 20-Kreuter A, Hyun J, Stucker M. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1 and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 440-447
- 21-Reich S, Radanhausen M, Altmag P "Extracorporeal photopheresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders". *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1:945-51
- 22-A randomized double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:793-799.

- 23-De Rie M., Bos J. Photochemotherapy for systemic and localized scleredema. J Am Acad dermatol 2000; 43:725-726.
- 24-Sparsi A., Lesaux N., Kessler E. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. J Am Acad Dermatol 2005; 53: S 263-265.
- 25- Furst D. E. Stem cell transplantation for autoimmune disease: progress and problems. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 220-224.
- 26- Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Repor from OMEACT 6.J Rheumatol 2003; 30: 1630-1647.

### **ESCLERODERMIA LOCALIZADA**

- 1-Yu B, Einsen A. Esclerodermia localizada en: Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General, 6ta edición, 2005 Tomo III, 1938-1940.
- 2-Gatti CF Esclerodermia localizada en: Nudemberg, S Palatnik y R Fernández Bussy Avances en Colagenopatías. 1996, 27-32.
- 3-Larrègue M, Ziegler J, Laurent P, Bonafe J, Lorette G, Titi A, Ramdenée P, Bressieux J. Sclerodermie en bande chez l'enfant (a propos de 27 cas). Ann. Dermatol Venereol 1986 ; 113 :207-204.
- 4-Viglioglia, P. Esclerodermia. Act Terap Dermatol 2001; 24:274-290.
- 5-Stone J, "Parry Romberg, A. global survey of 205 patients using internet". Department of Neurosciences Western General Hospital, Edinburgh. Neurology 2003; 61:674-676.
- 6-Torres Cortijo A y Pons S. Síndrome de Parry Romberg .Arch Arg Dermatol 1974; 14: 189-195.
- 7-Germán C, Dahbar M, Allevato M y col -Hemiatrofia facial progresiva Síndrome de Parry Romberg Act Terap Dermatol 2002;25: 330-333.

### **FORMAS CLÍNICAS**

- 1-Yu B, Einsen A. Esclerodermia localizada, En: Fitzpatrick Dermatología General 6ta edición. 2005, 1938-1940.
- 2-Gatti CF. Esclerodermia localizada .En: Nudemberg B, Avances en Colagenopatías Nudemberg B y col. 1996, 27-32.
- 3-Nudemberg B. Esclerodermia en la infancia. 1996; 33-36.
- 4-Viglioglia P. Esclerodermia Act Terap Dermatol 2001; 24: 274-290.
- 5-Torres Cortijo A, Villa. Esclerodermia Papulotuberosa (queloidea) versus esclerodermia nodular. Med Ibero Lat Am 1996; 36: 139-134.
- 6-Achenbach R, Jorge M Kisanuki H, Gai L . Morfea Unilateral Variedad idiopática de Pasini y Pierini. Dermatol Argent 2003; 44: 225-228.
- 7-Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F. Genital lichen sclerosis associated with morphea or systemic sclerosis Clinical and HLA characteristic, Br J Dermatol 2000; 598-603.
- 8-Farell A, Marren P, and Wojnarowska F, Woollina U, Buslau M, Weyers, Wolfgang M. Squamous cell carcinoma in panesclerotic morphea of the childhood ..Pediatric Dermatol 2002; 19:151-154.
- 9-Parodi P, Riberti C ,Patrone P Stinco D .Squamous cell carcinoma arising in a patient with longstanding panesclerotic morphea.,Br J Dermatol 2001; 144: 417-419.
- 10-Nudemberg, B. Esclerodermia controversias clínicas. Rev Arg Dermatol 1993;74:59-63.
- 11-R Fernández Bussy, B Nudemberg, M Leroux. B. Fascetis eosinofílica y dermatosis relacionadas. En: Avances en Colagenopatías 1996, 139-146.
- 12-Díaz Pérez J, Connolly S, Winkelman R Disabling panesclerotic morphea in children. Arch Dermatol 1980; 116:169-173.
- 13-Staiger H, Ulcera en el pie en el contexto de esclerodermia morfea panesclerótica zoniforme y en placas asociada a anticuerpos antifosfolípidos. 52 Curso Intensivo Prof Luis Pierini .Soc Arg Dermatol 2003; 83-84.
- 14-Díaz Pérez J, Connolly S, Winkelman R .Panescclerotic morphea of the childhood et al Pediatric Dermatology 1999; 245-247.
- 15-Hassan M., Tiscornia J, Sandoval. W, Gurfinkel A, Schroh R. Síndrome de Parry Romberg con y sin esclerodermia. Arch Arg Dermatol 1994; 44: 7-14.



### **SÍNDROME DE PARRY-ROMBERG**



- 1-Achenbach R, Jorge M, Kisanuki H, Gai L. Morfea unilateral Variedad atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini. *Dermatol Argent* 2003; 44:225-228.
- Farell A, Marren P, and Wojnarowska F Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol* 2000; 598-603.
- 2-Gatti, CF. Esclerodermia localizada. En Nudenberg B., Palatnik S y Fernández Bussy R. *Avances en colagenopatías* 1996, 27-32.
- 3-Hassan ML Lima Rescende LA Genovese O y Sicca R "Sobre la patogenia del síndrome de Romberg". Premio Austregésilo del Año 2001 de la Academia Nacional de Medicina de Brasil. Universidad Estadual Paulista.
- 4-Hassan M, Tiscornia J, Rodríguez Sandoval W, Gurfinkel A, Schroh R. Síndrome de Parry-Romberg con y sin esclerodermia, *Arch Arg Dermatol* 1994; 44: 7-14.
- 5-Jablonska, S Blaszczyk, M Rosinska, D. Progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. Clinical presentation and course as related to the onset in early childhood and young adults *Arch Arg Dermatol*, 1998; 48: 125-128.
- 6-Kaplan H, Lacentre E, y Szafirstein L. Hemiatrofia facial y distrofia pigmentaria. *Rev Arg Dermatol* 62:141-143, 1981
- 7-Mangiantini L, Portela M, Suwezda S, Valle L. Síndrome de Parry Romberg a propósito de dos casos. *Rev Arg Dermatol* 2003; 84:194-202.
- 8-Marini M, Carmona L, Escalada R, Hemiatrofia Facial Progresiva, *Rev Arg Dermatol*, 1991; 74:59-63.
- 9-Nudenberg, B. Esclerodermia en la infancia. En: *Avances en colagenopatías* 1996, 33-36.
- 10-Nudenberg, B. Esclerodermia Controversias clínicas. *Rev Arg Dermatología* 1993; 74: 59-63.
- 11-Parodi P, Riberti C, Patrone P Stinco D. Squamous cell carcinoma arising in a Patient with longstanding panesclerotic morphea *Br J Dermatol* 2001; 444: 417-419
- 12-Parry Romberg syndrome and sympathectomy. A coincidence? *Cutis* 2004; 73: 343-346.
- 13-Powell J, Wojnarowska J, Winsey S, Marren P and Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics *Br J Dermatol* 2000; 142: 481-484
- 14-Sommer A, Gambichler MD, Bacharabach, Buhles M. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: A case series of 12 patient. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 227-233.
- 15-Sahin M T, Barris, Karaman A. Parry-Romberg syndrome a possible association with borreliosis. *J Eur Acad Dermatol*, 2004; 18: 204-207.
- 16-Stone J. Parry Romberg syndrome a global survey of 205 patients using internet. Department of Clinical Neurosciences Western General Hospital, Edinburgh. *Neurology* 2003; 61: 674-676
- 17-Torres Cortijo, A y Pons, S. Síndrome de Romberg *Arch Arg Dermatol* 1974:189-195.
- 18-Torres Cortijo A, Villa R. Esclerodermia pápulo tuberosa (queloidea) versus esclerodermia nodular Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Med Cut IberLat Am* 1996; 36:139-144.
- 19-Yu B, Eisen A. Esclerodermia localizada. En: Fitzpatrick, *Dermatología en medicina general*, 6ta edición 2005, 1938-1904
- 20-Vega González, L. La hemiatrofia facial; Una borreliosis? *Dermatología Rev Mex* 1993; 37:482-484
- 21-Weide B, Schitteck B, Strark M, Rassner G, Wilske B and Garbe C. Morphea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatology* 2000; 143: 780-785.
- 22- Weide B, Walz T, Garb. Is Morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review *Br J Dermatol* 2000; 142: 632-644
- 23-Wollina Uwe M, Buslau, Weyers, Wolfgang M. Squamous cell carcinoma in panesclerotic morphea of childhood. *Pediatric Dermatol* 2002; 19: 151-154.