



CONSENSO SOBRE ESCLERODERMIA

ACTUALIZACIÓN 2015

Prof. Dra. MERCEDES LIDIA HASSAN

Prof. Titular Consulto de Dermatología de la U.B.A.

SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

PRESIDENTE

Mirta Fortino

VICE PRESIDENTE

Julio Gil

SECRETARIA GENERAL

Cristina Pascutto

PRO SECRETARIO GENERAL

Ariel Sehtman

SECRETARIA CIENTÍFICA

Graciela Pizzariello

PRO SECRETARIA CIENTÍFICA

Lucila Donatti

TESORERO

Italo Aloise

PRO TESORERO

Miguel A. Mazzini

SECRETARIO DE ACTAS

Marcelo Label

VOCALES TITULARES: Jorge Laffargue, Sonia Rodríguez Saa, Beatriz Gómez, Silvina C. González, Gabriela Álvarez Pérez, Miguel I. Fridmanis. **VOCALES SUPLENTE:** Sergio R. Lombardi, Jorge Turienzo, Marcela Bozzini, Martín Lorient, Matías F. Stringa.

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN: *TITULARES*, Mario A. Marini, Manuel F. Giménez, Miguel A.J. Allevato, *SUPLENTE*. Lilian Fossati, Marta La Forgia.

SECCIONES: **Ptes. Bahía Blanca:** Fátima Rénis, **Bonaerense:** Horacio Graffigna, **Chaco:** Alicia Quenardelle, **Comahue:** Pablo Pagano, **Córdoba:** Cristian Danielo, **Corrientes:** Gladys C. Soto, **Jujuy:** Santiago Cheli, **La Plata:** María A. Vereá, **Litoral:** Roberto Garramuño, **Mar del Plata:** Agustín González Cocorda, **Mendoza:** Lilliam Ruiz, **Misiones:** M. Gabriela González Campos, **Rosario:** Ana G. Molteni, **Salta:** Bruna Bassino, **San Juan:** Carlos González Díaz, **San Luis:** Sandra Ponce, **Sgo. del Estero:** María Florencia Rico, **Tucumán:** Beatriz Gómez.

Intervienen en el Consenso actual.Por especialidad:

Dermatología

Prof. Dra. Mercedes L. Hassan

Dra.Gabriela Bendjuia

Dra.Rosa Bodni

Dra. Jella Endre

Prof. Dr. Ramón Fernández Bussy

Dra.Yanina Llahyah

Dra. María Belén Reynoso.

Dra. Roxana Manzano

Dra. María Elena Melloni

Dra. Miriam Saposnik

Bioquímica: Dra.Liliana Roquell.

Cardiología: Dr.Elías Gabriel Benchuga. Dra. Patricia Inés Barral

Dermatopatología: Dr. Roberto G. Schroh

Gastroenterología: Dres. Eduardo Marini, Fabián Precetti y Ana Lía Ghiraldo

Neumonología: Dr. César Benito Saenz

Intervinieron en el Material Previo (Consenso 2006)

Los miembros actuales y el Prof. Dr. Bernardo Nudenberg y los Dres. Cristina Corbella, Rita García Díaz, María Inés Hernandez, Simón Palatnik, Alejandro Ruíz Lascano, Patricia Troielli, Hernán Staiger y Osvaldo Stringa.

DEFINICIÓN

La **Esclerosis Sistémica (ES)**, término que es preferido actualmente para referirse a la **Esclerodermia Sistémica**, es una enfermedad de etiología genética, 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. El término Esclerodermia engloba las formas sistémicas y localizadas (morfeas).

Incidencia y Prevalencia¹⁻⁴: con variables en distintos lugares, períodos de tiempo y edades. En E.U. la incidencia fue 20/millón/año con prevalencia 500/millón. Para las formas localizadas: 20-27/1.000.000/año con una prevalencia publicada de 489/millón a los 18 años y 2200 a los 80.¹⁻⁴

Genética. Hallazgos previos¹⁻⁷

Se han hallado en la **ES** asociación con HLADR1, DR·5 y DR7.

Genes relacionados con quemoquinas IL8, sus receptores CSCR1 y CXR2, y sus alelos +785C y +1208T se encuentran en forma más prevalente en la **ES**. Se ha demostrado una asociación entre un solo polimorfismo de nucleótido en el codón 10 del gen que codifica TGFβ-1 y la presencia de *fibrosis pulmonar*. Marcadores genéticos como HLA DRW6 y DRW52 han sido asociados con *hipertensión pulmonar*(HP). Pacientes con anticuerpos anticentrómero parecen estar en riesgo de sufrir HP aislada y los ATI(antitopoisomerasa) se han asociado con HLA-DRBI-II, cuyo alelo 1104 está ligado a la presencia de *fibrosis pulmonar*.¹⁻⁵

El *Microquimerismo* ha sido postulado como un mecanismo etiopatogénico. Es la presencia en un huésped de una población de células provenientes de otro individuo. La forma más común está dada por el pasaje de células durante el embarazo. Estas células indiferenciadas podrían permanecer quiescentes en nichos como la médula ósea hasta ser activadas hacia una estirpe inmune como respuesta a un estímulo ambiental. También se las encontró cumpliendo una función reparadora sobre tejido dañado adoptando su fenotipo. Tanto la **ES** como la morfea muestran similitud clínica e histológica con la enfermedad injerto versus huésped, condición conocida de quimerismo iatrogénico, y en ambas se evidenciaron células quiméricas en piel. El hecho de afectar en mayor medida a la mujer, especialmente en edad posterior a la maternidad, condujo a postularlo como posible factor en su patogenia.^{6,7}

Etiología⁷⁻¹¹

La **Esclerosis Sistémica(ES)** es una enfermedad multifactorial donde la asociación de determinadas variantes genéticas contribuye en conjunto a la susceptibilidad genética. El riesgo de enfermedad sería dependiente de efectos acumulados más que de un marcador genético individual. Por el alto grado de superposición de factores genéticos de riesgo para **ES** y otras enfermedades autoinmunes se evidencia la llamada "*autoinmunidad compartida*". Este concepto implica que sobre una base genética similar, ciertos factores adicionales regularían el desarrollo de una determinada enfermedad autoinmune. Entre estos factores se encontrarían factores ambientales, modificaciones epigenéticas y variantes genéticas poco frecuentes.

Es interesante el hecho de que la **ES** comparte varios genes de susceptibilidad con el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoidea (AR) como IRF5, STAT4 y CD247, poniendo de manifiesto la "*autoinmunidad compartida*".⁷

El factor de riesgo más importante para padecer **Esclerodermia Sistémica** es tener un familiar que sufra la enfermedad. Con esta condición, el riesgo se incrementa de 13 a 15 veces sobre el de la población general, y de ser un hermano de 15 a 19 veces. El riesgo relativo de desarrollar **Esclerodermia Sistémica** es de 1.6% en familiares de pacientes con **ES** y de 0,026% en la población general. Entre las enfermedades autoinmunes es la que posee menor concordancia entre gemelos monocigóticos (4,2%), por lo que la base genética por sí sola no puede explicar el desarrollo de **ES**. Se han identificado múltiples factores genéticos de susceptibilidad para **ES** y sus diferentes fenotipos clínicos.⁸

Se encontraron polimorfismos de nucleótido único (PNU) en la señalización de receptores de células T y B que propiciaron la hipótesis de que en el origen de la **ES** habría un defecto en la interacción de estos linfocitos.

En la señalización de las células T el PNU que con mayor frecuencia se ha implicado se ubica en el gen codificante STAT4. También se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de **ES**, PNU en TNFSF4 que codifica la superfamilia de TNF ligando 4, que es el ligando natural del receptor de TNF, expresado en la superficie de las células T y relacionado a la supervivencia y proliferación de ese linfocito. La variante de TBX21 se relaciona a susceptibilidad a **ES** sin discriminar fenotipo, mientras que la variante de NLRP1 confiere susceptibilidad para **ES**, AAT (anti-topoisomerasa) positivo y alveolitis fibrosante.⁸

También se asociaron defectos en la señalización de células B con la patogénesis de la **ES**, como PNU en las regiones FAM167A-BLK, más prevalente en ESL, ACA positivo. BLK es una quinasa expresada en los timocitos que está implicada en la cascada de señales del receptor del LB. Además BANK1 reveló asociación significativa en pacientes con **ES**.⁸

Epigenética⁸⁻¹¹

La epigenética comprende cambios hereditarios que influyen en la expresión de genes sin alterar la secuencia de ADN. Han sido foco de atención en los últimos años dado que en diferentes tipos celulares de pacientes con **ES** se encontraron patrones de metilación del ADN, modificación de histonas y microARN alterados. Se cree que modificaciones epigenéticas secundarias a estímulos ambientales determinarían que individuos genéticamente predispuestos desarrollen **ES**. Las modificaciones epigenéticas serían el nexo entre los factores ambientales y la genética.

- Se denomina metilación de ADN a la adición de un grupo metilo al ADN, lo que promueve una configuración de ADN más condensada, que bloquea el acceso de los activadores de la transcripción y por lo tanto inhibe la transcripción genética. Los linfocitos T CD4 de pacientes con **ES** tienen un nivel de metilación del ADN disminuido. Además se vio que la metilación del ADN de secuencias reguladoras en estos linfocitos afecta al factor de transcripción requerido para la generación de linfocitos T reguladores alterando su número en pacientes con **ES**. En linfocitos T CD4 de estos pacientes se evidencia una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de linfocitos B, que se debería a una hipometilación del ADN de su promotor. Se encontró hipermetilación de ADN en fibroblastos de pacientes con **ES**, y el tratamiento con deoxicitidina (inhibidor de la ADN metiltransferasa) disminuye los niveles de colágeno en los mismos. También se encontró hipermetilación del ADN en células endoteliales de pacientes con **ES**, que disminuye la expresión del gen BMP2 y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

- La modificación de histonas (acetilación, fosforilación o metilación) influye en la accesibilidad de la cromatina a factores de transcripción pudiendo estimular o reprimir la expresión genética. Las enzimas histona acetil transferasa catalizan la acetilación de histonas promoviendo una estructura de la cromatina más abierta. Por otro lado las deacetilasas de histonas remueven los grupos acetilo reprimiendo la expresión genética. La metilación de histonas reprime la transcripción al inducir un estado de cromatina condensada. En fibroblastos de pacientes con ES el inhibidor de deacetilasa de histonas, TSA, inhibe la producción de proteínas de colágeno. La modificación de histonas en linfocitos B de pacientes con **ES** podría contribuir a su activación y al desarrollo de **ES**. Se encontró hiperacetilación e hipometilación de histonas en linfocitos B de pacientes con **ES** que correlacionan con la fibrosis cutánea y la actividad de la enfermedad.
- Los microARNs son pequeñas cadenas de ARN no codificantes que funcionan como inhibidores endógenos de la expresión genética al unirse a la región 3' del ARN mensajero blanco, inhibiendo su transducción o promoviendo su degradación. Se demostró que una expresión particular de microARNs en pacientes con **ES** modularía genes que codifican colágeno, metalopeptidasas e integrinas en los fibroblastos, por lo que estas partículas tendrían un papel fundamental en el proceso de fibrosis. En la patogénesis de la **ES** habría una expresión genética aberrante producto de un control post-transcripcional defectuoso mediado por microARN. En el suero de pacientes con **ES** los niveles de determinados microARNs se encuentran alterados. La detección de microARN específico correlaciona con el subtipo de **ES** y con la severidad de la enfermedad, por lo que se postula que serían potencialmente útiles como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la **ES**.

El estudio de los diferentes patrones de metilación del ADN, indica regiones genómicas que contribuyen al perfil epigenético comprometido en la patogénesis de la ES. El PNU tendría funciones reguladoras asociadas a la epigenética, pudiendo influenciar los patrones de metilación del ADN y la secuencia de microARNs. A diferencia de las mutaciones genéticas los cambios epigenéticos son reversibles y pueden modificarse en las células en división.

Se ha hallado en estudio retrospectivo y prospectivo de 158 sujetos con **ES** temprana, que los alelos dentro del haplotipo HLA DQ5-DR1 redujeron el riesgo de progresión de la enfermedad independientemente de otros factores basales. La supervivencia media fue 108 vs 44 meses para los *carriers* de este haplotipo. El tiempo medio de progresión de referencia fue 45 meses, la estimación de progresión a 5 y 10 años fue 59.8% y 80% y la supervivencia media fueron 55 vs 23 meses, para ACA+ vs ACA negativos.⁹

DEFINICIÓN.CRITERIOS.FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA^{1,38}

La **ES** está caracterizada por el compromiso difuso del tejido conectivo, vasos de la piel y órganos internos, que conduce al endurecimiento y fijeza (esclerosis) de los tegumentos. Las alteraciones vasculares se expresan por un fenómeno paroxístico: *el fenómeno de Raynaud*. Ambas alteraciones comprometen los órganos internos, que excepcionalmente podrían ser los únicos afectados.

El mecanismo íntimo es la producción aumentada de colágeno de la dermis, hipodermis, y/u órganos internos con engrosamiento, hialinización, 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 definió los *Criterios y Clasificación de la Esclerodermia*. Se consideró entonces *criterio mayor* para la **ES** la esclerosis proximal, y

criterios menores las cicatrices puntiformes de pulpejos, la fibrosis pulmonar bibasal y la esclerodactilia.¹

En el 2013 los criterios de la ARA y EULAR(Liga Europea contra el reumatismo) consideraron *criterio mayor y suficiente* la *esclerosis proximal a la articulación metacarpofalángica*. De no estar presente, como criterios menores con puntuación^{2,3} cada una: *esclerodactilia, alteraciones capilaroscópicas, telangiectasias, hipertensión pulmonar o enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud , anticuerpos relacionados a la ES, disfagia*. El diagnóstico requiere sumar 9 puntos. Hoffmann-Vold *et ál.*⁴ evaluaron sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios de clasificación, resultando en una sensibilidad global del 96% que confirma la sensibilidad del 91% para la muestra de derivación y validación de los criterios ACR/EULAR. Un estudio canadiense comunicó la sensibilidad de los nuevos criterios del 2013 en una muestra de 724 pacientes con **ES**. La sensibilidad fue de 98.3 % (vs. 88.3 % para los criterios de 1980).⁵

Todos los casos seleccionados se clasificaron de acuerdo a opiniones de expertos. Todos los casos clasificados como **ES** de acuerdo a los criterios de 1980 fueron clasificados como **ES** con los nuevos criterios, y algunos casos adicionales ahora fueron considerados bajo ese diagnóstico.

La clasificación de Esclerodermias incluye:

- Formas localizadas (morfeas).
- Formas sistémicas (ES): Limitada y Difusa (Le Roy, 1988).⁶

La **ES** 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 (ver compromiso de órganos internos).

Formas Clínicas:

Forma de Esclerosis limitada:

Incluye los cuadros antes descritos como: Acroesclerosis (Sellei, 1934)⁷ y CREST (Winterbauer, 1964)⁸, pero es un término más amplio que se identifica con la llamada Acroesclerosis, y no presupone la presencia de los elementos del llamado CREST.

CREST: Es una variante de la forma limitada. Es discutido, porque sus elementos pueden hallarse también en **ES** con esclerosis extendida (Wolheim, FA, 2005).⁹

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* 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).¹⁰

Se puede asociar a *hipertensión pulmonar*¹¹, en otros a *Cirrosis biliar primaria*.¹²⁻¹⁴

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

El *Síndrome de Reynold* (1979) está conformado por cirrosis biliar primaria y anticuerpos anticentrómero.^{15,16}

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, sobrevive de décadas, y muerte por otra causa, generalmente no relacionada.

Raramente esta forma clínica presenta *fibrosis pulmonar* con anticuerpos To/Th (patrón nucleolar en la IFI) y su pronóstico se ensombrece en ese caso (2,5% de las esclerodermias sistémicas).^{17,18}

Se han considerado como **formas tempranas de la esclerosis sistémica**:

- la llamada “*very early SSc*”. Los 4 signos o síntomas necesarios para este diagnóstico son: fenómeno de Raynaud, dedos suculentos tendiendo a la esclerodactilia, anticuerpos específicos (Scl70 o anticentrómero) y anomalías capilaroscópicas de patrón esclerodérmico, requiriendo al menos dos o tres de estos *ítems*.¹⁹
- la “*overlap*” con alguna enfermedad del tejido conectivo (10% sobre un total de 342 pacientes). Estos pacientes tienen bajo el *skin score* de Rodnan, menos fibrosis pulmonar, crisis renales y contracturas articulares, acercándose más a la SSc limitada. Las sinovitis, debilidad muscular y atrofia se desarrollarían más precozmente en esos pacientes. 50% tendrían factor reumatoide positivo. La frecuencia de *overlap* sería mayor para la superposición con miositis, siguiendo en frecuencia la AR, Sjögren y LES.²⁰

Se ha comunicado el compromiso pulmonar más frecuente y muerte por falla cardíaca en *overlap* PM/Scl con respecto a las formas definidas de dermatomiositis (DM) o PM.²¹

Las formas *overlap* e *indiferenciadas* han sido descritas y asociadas a ciertos patrones genéticos siendo prematuro incluir estos *subsets* genéticos en una clasificación.²²

La “*Esclerosis Sistémica sin esclerodermia*”, podría ser una forma frustrada o incipiente de esclerosis sistémica.^{23,24}

La **Forma Difusa**^{25,26} compromete toda la superficie cutánea, con frecuente hiperpigmentación difusa y discromía en “sal y pimienta”. Afecta personas más jóvenes (2da o 3era década), igualmente hombres y mujeres, y la supervivencia es menor, aunque actualmente puede llegar a una década o más.

1. Se asocia con anticuerpos antitopoisomerasa del ADN (Scl 70) en 14 % de los casos.
2. Presenta anticuerpos anti pequeñas ribonucleoproteínas del núcleo incluidas en el patrón antinucleolar (antifibrilarina: anticuerpos 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)^{14, 27,28} (ver Laboratorio).

En esta forma clínica (**difusa**) el fenómeno de Raynaud es concomitante o aparece hasta un año después de hacerse notable la esclerosis. La esclerosis bajo un aspecto edematoso, puede aparecer distalmente (manos) o extenderse en forma centrífuga desde el abdomen, al mismo tiempo que el fenómeno vasomotor, o hasta un año antes.³ 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.^{29,30} La esclerosis asciende a los antebrazos en esos pacientes, sin comprometer en forma difusa el tegumento. Milano, citado por Varga encuentra 5 patrones genéticos con correlación fenotípica, donde se hallan dos tipos de difusa (1 y 2) y un *overlap*, además de la forma limitada, y normales.³¹

Se ha ideado un *skin score* para evaluar la esclerosis (Rodnan) y el edema (*skin score* de Rodnan modificado) en 17 sitios y 0 a 4 grados de intensidad de esclerosis y / o edema^{32,35}

La puntuación de Rodnan modificada evalúa, por palpación, 17 áreas anatómicas: cara, tórax anterior, abdomen anterior y 7 sitios de forma bilateral incluyendo brazo, antebrazo, dorso de mano, dedos, muslos, pierna y dorso del pie. Para el registro del engrosamiento de la piel se usa la siguiente escala de valores: 0 (piel normal), 1 (leve engrosamiento), 2 (moderado engrosamiento, no se pliega) o 3 (severo engrosamiento, no se mueve). La suma de los mismos tiene un rango de 0 a 51; a mayor puntuación, mayor es el grado de engrosamiento de la piel. (Tabla 1).

Tabla 1.
PUNTUACIÓN DE RODNAN MODIFICADA PARA ENGROSAMIENTO DE LA PIEL

17 ÁREAS CORPORALES	0 = NORMAL	ENGROSAMIENTO		
		1 = LEVE	2 = MODERADA	3 = SEVERO
Cara				
Tórax anterior				
Abdomen				
Brazo der.				
Brazo izq.				
Antebrazo der				
Antebrazo izq.				
Dorso mano der.				
Dorso mano izq.				
Dedos mano der.				
Dedos mano izq.				
Muslo der.				
Muslo izq.				
Pierna der.				
Pierna izq.				
Pie der.				
Pie izq.				
TOTAL: (máximo 51 puntos)				

La ecografía de piel y partes blandas puede ayudar en tal sentido, igualmente la evaluación del infiltrado, fibras colágenas y elásticas y densidad cutánea.³⁶

La asociación con anticuerpos antifosfolípido en ambas formas clínicas (limitada y difusa) aporta elementos clínicos, sin presencia de livedo, pero con ulceraciones digitales y distales.^{37,38}

La sobrevida sería más prolongada en la forma limitada (décadas), más corta en la difusa (últimamente 10 años o más) y formas intermedias (Ferri, 1991)²⁹ cuya existencia en cuanto a la extensión de la esclerosis y significado se sostiene aún.^{20,31}

PATOGENIA DE LA MORFEA Y LA ESCLEROSIS SISTÉMICA¹⁻⁶

La morfea y la **ES** se desarrollaría en forma similar, condicionadas por una predisposición por historia familiar, autoinmunidad (30% adultos y 2-5% niños asocian una enfermedad autoinmune concomitante), microquimerismo, etc. Serían iniciadas por factores de exposición ambiental, traumas, radiación, infecciones o drogas, aunque la ES y las morfeas difieren en la ubicación y extensión de la esclerosis y la afectación vascular en las primeras.

En un estudio prospectivo sobre 100 pacientes con **ES** se determinó un riesgo elevado de **ES** con cristales de sílice, aguarrás, solventes clorados, tricloroetileno, solventes aromáticos, cetonas y humo de soldadura. El riesgo estaría marcadamente ligado a exposición acumulativa importante y varía según el sexo. No encontraron asociación con implantes (prótesis, implantes de silicona, lentes de contacto), drogas anorexígenas, pentazocina, bromocriptina, L-triptofano ni tinturas de cabello.³⁻⁵

En las pseudoesclerodermias las lesiones se producen inducidas por diversos agentes identificables (radiación, porfirinas, trasplantes de órganos, inyecciones de vit. K, etc) (ver Pseudoesclerodermias).

En ambas la injuria vascular sería el primer evento, y podrían crearse nuevos antígenos.

1. Expresión de moléculas de adhesión, reclutamiento de células inflamatorias.
2. Producción de citoquinas profibróticas IL4 e IL6 y TGF beta.
3. Aumento de producción de colágeno y disminución de su destrucción con abundancia de depósito de colágeno.

El TGF β regulado en más aumenta la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, y disminuye la producción de proteasas y disminución de las metaloproteinasas de la matriz, e inhibición de las mismas por anticuerpos anti-MMP1 que son específicos de la enfermedad. Además pequeñas moléculas GTPasa Rac1 pueden ayudar a la persistencia de miofibroblastos vistos en la morfea.

El factor de crecimiento *insulina-like*, expresado en la morfeas afecta el desarrollo de linfocitos B y producción de inmunoglobulinas y expande la población T.

No obstante se han podido establecer 5 patrones genéticos entre morfea, **ES** limitada, **ES** difusa y controles normales que corresponden a:

Patrón inflamatorio presente en todas, proliferativo en las difusas, limitado en las limitadas, con regulación en más del receptor de urotensin 2, potente vasoconstrictor, no presentes en controles normales.⁶

FENÓMENO DE RAYNAUD^{1,12}

En 1862 Maurice Raynaud publicó, en su tesis doctoral de medicina, la primera descripción del fenómeno que lleva su nombre. Desde entonces se emplea el término "Fenómeno de Raynaud" (FR) para definir estos episodios vasoespásticos, que se manifiestan con cianosis o palidez en los dedos de las manos y los pies, generalmente con posterior hiperemia por reperfusión.¹

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.

El FR con frecuencia se acompaña de parestesias y disestesias y, dependiendo de la gravedad del cuadro, puede producir ulceraciones e incluso necrosis.^{2,3}

FISIOPATOGENIA DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

Está dada por un desequilibrio entre los factores vasculares, neurógenos y humorales serían los responsables de la vasoconstricción presente en el FR. La implicación de cada uno de estos factores difiere si el fenómeno es primario o secundario y, en este caso, según la etiología subyacente.^{2,3}

Factores vasculares

En el FR primario, la alteración vascular es fundamentalmente funcional debido a una alteración endotelial. Existe una hiperactividad de los sistemas vasoespásticos potentes, como el alfa-2-adrenérgico y la endotelina 1, la tiroquinasa, la angiotensina II y la serotonina. A su vez coexiste una afectación en los sistemas vasodilatadores, como el óxido nítrico y la prostaciclina.

En el FR secundario (especialmente asociado a **ES**), la vasculopatía estructural (cambios proliferativos de la íntima y fibrosis de la media y adventicia) predomina sobre la disfunción endotelial, aunque ambos factores juegan un rol importante en la fisiopatología.^{2,3}

Factores neurógenos

El sistema nervioso autónomo juega un rol importante en la termorregulación. Una disfunción de los sistemas simpático y parasimpático y de las fibras sensitivas aferentes de la unión neurovascular, promueve una menor liberación de neuropéptidos vasodilatadores (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, la neuroquinasa A, el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y) resultando en la vasoconstricción. También se ha comprobado una mayor respuesta vascular de los receptores alfa-2adrenérgicos frente a los estímulos (frío, injuria o inflamación), incrementando la vasoespasticidad.^{2,3}

Factores humorales

Los factores intravasculares pueden comprometer el flujo de la microcirculación arterial, como activación plaquetaria (demostrada por los incrementos de los niveles de tromboxano y trombomodulina circulantes), disminución de la fibrinólisis (demostrada por aumento de los niveles del antígeno activador del plasminógeno tisular), activación leucocitaria, reducida deformidad de los glóbulos rojos, incremento de la viscosidad sanguínea y el estrés oxidativo. Sin embargo, la implicancia de estos factores humorales tiene menor trascendencia.^{2,3}

Al tabaquismo se lo ha relacionado con mayor severidad de la isquemia digital tal vez vinculado a un incremento en la viscosidad, disminución de la fibrinólisis y al alto contenido de radicales libres en el humo del cigarrillo. Los estrógenos incrementarían la expresión del receptor α_2c a nivel del músculo liso vascular incrementando la vasoconstricción durante el frío. Se ha observado una mayor prevalencia de FR en mujeres posmenopáusicas que recibían estrógenos como terapia de reemplazo hormonal en comparación con aquellas que recibían terapia combinada estrógenos /progesterona.⁴

Causas de Fenómeno de Raynaud secundario

Enfermedades autoinmunes: la más común es la **Esclerosis Sistémica** (que lo presenta en el 100% en algún momento de su evolución). Puede hallarse en la Enfermedad mixta del tejido conectivo, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, Dermatomiositis y Polimiositis, Artritis reumatoidea, Cirrosis biliar primaria.⁵

Fármacos y tóxicos: derivados ergotamínicos, metisergida, bleomicina, cisplatino, vinblastina, ciclosporina, interferón alfa y beta, bloqueadores alfa, clonidina, anfetamina, cocaína. Exposición a cloruro de polivinilo, nicotina.

Endocrinopatías: feocromocitoma, hipotiroidismo, síndrome carcinoide, diabetes mellitus.

Enfermedad arterial: arteriosclerosis - Síndrome salida del tórax superior vasoespástica (Migraña, angina de Prinzmetal), Vasculitis sistémica - Tromboangeitis obliterante (enfermedad de Buerger) - Tromboembolismo arterial.

Laborales: martillo neumático - Máquinas pulidoras o molidoras. Trabajadores con frío (frigoríficos, despachadores de alimentos fríos).

Enfermedades hematológicas y neoplásicas: Policitemia vera, Trombocitosis, Leucemias, linfomas Metaplasia mieloide, Mieloma múltiple, macroglobulinemia, Crioglobulinemia, crio-fibrinogenemia, Crioaglutininas, Neoplasias malignas (pulmón, ovario, etc), Coagulopatía de consumo.

Infecciones: Parvovirus B19, Helicobacter pylori.

Misceláneas: Síndrome del túnel carpiano, Síndrome de dolor regional complejo.

El FR secundario se caracteriza por edad de comienzo mayor a los 30 años; episodios intensos, dolorosos, asimétricos o asociados a lesiones isquémicas de la piel; hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad del tejido conectivo; anticuerpos específicos y evidencia de lesión microvascular en la capilaroscopia. En enfermedades reumáticas asociadas el FR se halla en:

Esclerosis Sistémica (ES) (90%-100%), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (10- 45%), Síndrome de Sjögren (30%), miositis inflamatorias (20%) y Artritis Reumatoide (AR) (10-20%).

Para valorar su frecuencia y severidad se ideó el *“Raynaud’s Condition Score” (RCS)* es una especie de registro diario de la actividad del Raynaud, donde se debe anotar la cantidad de ataques con su respectiva duración y, en una escala ordinal del **0-10**, la morbilidad que tuvo aparejado el FR ese día (dolor, entumecimiento de las manos).^{6,7}

Si bien este fenómeno suele darse en dedos de la mano y otras zonas periféricas, se ha descrito el Raynaud en los órganos internos: el Miocardio: isquemia transitoria o definitiva, Pulmón: alteración de la perfusión, aumento de la presión pulmonar y en Riñón: elevación transitoria de la renina plasmática y de la perfusión de la corteza renal.

Su estudio incluye: el laboratorio que incluya investigación de anticuerpos antifosfolípido, crioglobulinas y crioaglutininas, (ver Laboratorio), **ECO DOPPLER ARTERIAL – ARTERIOGRAFIA para descartar otras patologías** en ataques asimétricos, digitales, pulsos

ausentes o asimetría en la tensión arterial comparativa bilateral (vasculitis, tromboangiitis obliterante, enfermedad embólica o síndrome de compresión neurovascular de la salida superior del tórax), **CAPILAROSCOPIA** (ver más abajo)

BIOPSIA CUTÁNEA

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES- otros síndromes vasoespásticos: *Acrocianosis: Livedo reticularis*, *El eritema pernio (sabañones)*, *La eritromelalgia*.⁸⁻¹¹

CAPILAROSCOPIA^{1,9}

Técnica de diagnóstico no invasiva que permite la visualización de la microcirculación cutánea de distintas áreas corporales. La más fidedigna es el pliegue periungueal debido a que aquí los capilares corren en paralelo a la superficie de la piel, mientras que en otras áreas lo hacen en forma perpendicular. Consiste en la observación de los capilares periungueales con microscopios estereoscópicos, lupas manuales, oftalmoscopios, dermatoscopios (Dermatoscopia Convencional), o con videocámaras adaptadas a computadora con *software* adecuado (Videocapilaroscopia).¹⁻⁴

El método estándar de oro es la *videocapilaroscopia* (ampliación x 200, o biomicroscopia).

Un paciente con fenómeno de Raynaud primario (enfermedad de Raynaud) tendrá una disposición regular de las asas capilares a lo largo del lecho de la uña. En cambio, los pacientes con fenómeno de Raynaud (secundario) tendrán una desorganización de la arquitectura, capilares gigantes, hemorragias, pérdida de capilares, angiogénesis y áreas avasculares ("patrón esclerodérmico", observado en el 95% de los casos de esclerosis sistémica).³⁻⁵

Importante: Alrededor del 80% de los pacientes con fenómeno de Raynaud, anticuerpos de ES y un patrón de esclerodermia en la capilaroscopia desarrollará ES después de 15 años, pero si la capilaroscopia es normal, la probabilidad de desarrollar Esclerodermia Sistémica es casi nula.

En la actualidad, la capilaroscopia es parte de la nueva definición de Esclerosis sistémica inicial propuesta por la European League Against Rheumatism (EULAR).⁶

La Capilaroscopia es un método complementario que se puede llevar a cabo en el consultorio de Dermatología con un Dermatoscopio de luz Polarizada o no polarizada utilizando aceite de inmersión o una gota de vaselina líquida a nivel cuticular permitiendo ver los capilares de los dedos de ambas manos. Estos, se disponen en forma paralela a la superficie en forma de U invertida con un promedio de 11 capilares por mm lineal.

Se evalúan los capilares periungueales del 2º al 5º dedo de ambas manos, colocándolas a la altura del corazón en un ambiente cálido. Se evalúa el número de capilares por mm., la distribución en paralelo de los mismos, la arquitectura, la ausencia de agrandamiento de diámetro de los capilares y la ausencia de hemorragias. (Figuras 1 y 2⁴⁻⁴).

El *Patrón Tortuoso* es aquel que presenta capilares con alteraciones de ondulación y enrolamiento de aspecto en tirabuzón o en ovillos, con aumento de longitud de las asas,

arborizaciones, microhemorragias y es característico del Lupus Eritematoso, pero se debe tener en cuenta que hasta un 30% de los pacientes tienen Capilaroscopia normal.

Se considera *patrón de tipo inespecífico*, cuando presenta alteraciones tales como hemorragias, exudados o edema, elongación vascular y se informa las características observadas.

En caso de que se presente alguna alteración como disminución del número de capilares, áreas avasculares, agrandamiento de los mismos, hemorragias, estaríamos frente a un *Patrón Esclerodermiforme (Scleroderma pattern)*⁷ el cual se puede clasificar en Temprano, Activo y Tardío según las manifestaciones que presente.

- Patrón temprano: el número de capilares suele ser normal, eventualmente se observan algunas hemorragias y/o algunos capilares alargados/gigantes
- Patrón activo: hay mayor frecuencia de hemorragias y megacapilares; el número de capilares está disminuido, pero no se observan capilares ramificados.
- Patrón tardío: hay una visible disminución en el número de capilares, se observa una desorganización y ramificación capilar, pocas o ausentes hemorragias o megacapilares.

El cambio de un patrón temprano a uno activo puede demorar 9+/- 2 meses, y el cambio de un patrón temprano a uno tardío puede demorar 34 +/- 27 meses. Por lo tanto la capilaroscopia debería repetirse cada seis meses.

Adicionalmente se podría considerar repetir la capilaroscopia cuando exista un cambio clínico en la condición del paciente o cuando vaya a indicarse un nuevo esquema de tratamiento. El Patrón Esclerodermiforme (*SD pattern*) es característico de ES, Dermatomiositis y Síndrome de Superposición.

Se debe recordar que no sólo la Capilaroscopia se utiliza para el diagnóstico de lo que se conoce como **ES** Temprana, sino que además tiene *relación directa* con la actividad, severidad del daño de órganos internos a nivel de la microvasculatura, piel, corazón y pulmón y del pronóstico de la misma.⁷

En el año 2008 se publicó un Índice llamado PRINCE¹⁰ (PRINCE - Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination) para la evaluación de pacientes con alteraciones capilaroscópicas y fenómeno de Raynaud, y la posibilidad de que estos presenten un FR secundario a un desorden como la **ES**.⁸

En cuanto a los parámetros que propone como de mayor jerarquía para la medición de este riesgo son la presencia de dilataciones capilares, microhemorragias, y el número de capilares por milímetro lineal, debido a que se consideran más representativos de daño vascular como sucede en esa enfermedad. El valor obtenido a partir de la suma aritmética se utiliza como parámetro de riesgo. Puede o no utilizarse en la práctica diaria, según criterio del profesional, considerándose un método útil y fácilmente reproducible.⁹

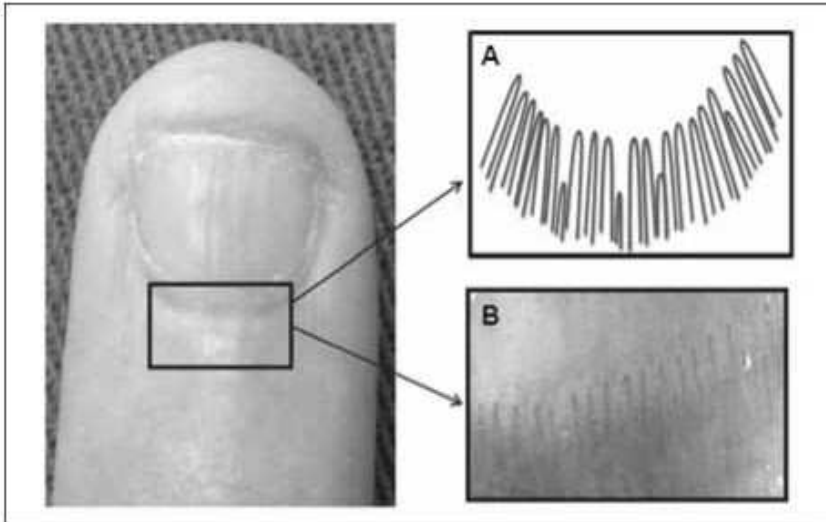


Figura 2. Diagrama de las principales alteraciones morfológicas capilares a identificar mediante capilaroscopia.
 1: capilar tortuoso; 2: dilatación eferente; 3: megacapilar; 4: ramificaciones arborescentes; 5: plexo venoso subcapilar. (Esquema adaptado del Manual de Capilaroscopia, Dra. M. L. Sormani de Fonseca. Buenos aires, Argentina, 2000). -4-

4'- Adaptado por Garra V., Danese N., Rebellia M., Cairolí E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev. Med Urug 2012; 28 (2):89-98.



Capilaroscopia realizada con Dermatoscopio en paciente de sexo masculino de 40 años de edad que consulta por fenómeno de Raynaud de 5 años de evolución. Se observa la presencia de dilatación vascular generalizada, disminución de la densidad capilar y áreas avasculares.



Garra V., Danese N., Rebellia M., Cairoli E.
 Capilaroscopia en el diagnóstico de las
 enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev.
 Med Urug 2012; 28 (2):89-98.^{4'}

Figura 1. Pliegue ungueal proximal. A) Esquema de la disposición normal de los capilares. B) Imagen digital (32X) de la distribución normal de los capilares periungueales.

CÁNCER Y ESCLERODERMIA ^{1,38}

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, acarrea un riesgo carcinogénico inherente, y ambas son de uso frecuente en la esclerodermia sistémica. En varios casos la **ES**, 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- α 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 radiodermitis crónica con tejidocicatrizal. 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 carcinoma 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 (ESCLERODERMOIDES)^{1,23}

Las pseudoesclerodermias son enfermedades que simulan en forma incompleta a la esclerodermia idiopática. La mayoría se asemejan a las morfeas.

CLASIFICACIÓN^{1,2}

Enfermedades por depósito: Escleredema adultorum, escleromixedema, dermopatía nefrogénica fibrosante, amiloidosis sistémica.

Desórdenes metabólicos: porfiria cutánea tarda, escleredema diabético, síndrome carcinoide, fenilcetonuria.

Inmunológicos: Enfermedad injerto versus huésped.

Infeccioso: acrodermatitis crónica atrofiante.

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

Ocupacionales: Remedan la **ES**:Polivinilclorido, solventes orgánicos, resinas epoxi, silicosis, fibrosis por radiación, martillo neumático.

Desórdenes genéticos: progeria, acrogeria, Síndrome de Werner.

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. Respetan 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 6 meses a 3 años es frecuente. Se han relatado casos relacionados con gammopatía monoclonal.²

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 que no retrogradan total ni habitualmente.^{2,3}

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Es la más común de la porfirias se debe a una disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa en forma hereditaria(20%) o adquirida(80%). El inicio de la forma esporádica es precipitada por factores como, alcohol,estrógenos, hierro, hidrocarburos cíclicos halogenados o infecciones, virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C y suele asociarse a mutación del gen de la hemocromatosis.⁴

Comienza a partir de la tercera década de la vida. Los síntomas empeoran con la exposición al sol, provocando intenso ardor y eritema especialmente en manos y cuello (sitios expuestos). Las ampollas, cicatrices,quistes de *millium* e hipertrichosis pueden faltar en la forma esclerodérmica.⁵ Se asocia a hiperpigmentación y alopecia cicatricial en cuero cabelludo.Mejora con el tratamiento.

Las lesiones de pseudoescleroderma, en forma de placas amarillentas induradas en sitios expuestos, pueden ser indistinguibles de una morfea. Respetan las manos y se acentúan en dorso y escote. Este tipo de lesiones se observa el 18% de los pacientes con Porfiria cutánea tardía y se debe al fotodaño y estímulo de la síntesis de colágeno por las porfirinas.^{6,7}

Comparativamente se observó una mayor eliminación de porfirinas totales en heces en la forma no esclerodérmica .No se han efectuado determinaciones comparativas en la piel ,por lo tanto ese hallazgo es difícil de interpretar.⁷

El diámetro de las fibras colágenas por microscopia electrónica, tiene un pico bimodal, semejante a las morfeas⁸ Se ha demostrado inducción por cáncer gástrico a través de la producción de TGFβ.⁹

ESCLEREDEMA DIABÉTICO

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

La clínica es semejante a la 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 cética. 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. No retrograda espontáneamente.^{2,10,11}

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, las extremidades superiores, respetando los dedos. 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. Pueden presentar artralgias.

La mucina puede depositarse en el riñón y en el esófago causando trastornos en su motilidad y en el SNC.

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 estelares 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.^{2,12}

DERMOPATÍA FIBROSANTE NEFROGÉNICA¹⁵

Es un trastorno fibrosante adquirido que se ha observado en pacientes con un deterioro grave de la función renal. El término «fibrosis sistémica nefrogénica» se adoptó en el año 2005, fue reconocida por primera vez en 1997 y descrito en el año 2000 por Cowper como un cuadro de escleromixedema-like en pacientes en diálisis.

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

Se diferencia del escleromixedema por no presentar gamopatía monoclonal, ni compromiso sistémico y por el antecedente de insuficiencia renal que motiva estudios de imágenes (resonancia angiográfica) repetidos con empleo de gadolinio. No se descartan que existan otros elementos causantes y coadyuvantes como: factores proinflamatorios: daño vascular, intervención quirúrgica, trombosis, estadios procoagulantes, infección severa, hepatitis crónica C, enfermedad hepática crónica y trasplante hepático, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo. Factores bioquímicos: acidosis, hierro endovenoso, eritropoyetina, calcio y fósforo.

Los preparados comerciales más comunes del gadolinio tienen una concentración 0,5 molar y la dosis de administración estándar es de 0,1 mmol/kg. Dosis altas e incrementos de la dosis acumulada aumentan el riesgo de FSN.

Los iones libres de Gd y complejo de quelante-Gd pueden producir liberación de citoquinas estimulando macrófagos de la piel o monocitos en sangre periférica. Todos estos procesos (activación de macrófagos, liberación de citoquinas proinflamatorias, diferenciación de fibrocitos en la sangre, activación de fibroblastos, vías de TGF- β , metalotioeina, FGF-23, proteína Klotho) estimulan fibroblastos con depósitos de colágeno y fibrosis mediante el aumento de los niveles de factor de TGF β ¹. La insuficiencia renal contribuye a la liberación de GD3 libre mediante el aumento de la transmetalación en presencia de un entorno urémico y de una disminución de la tasa de filtrado glomerular.¹⁵

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.

ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED^{16,20}

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.^{16,17} 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, 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.¹⁸

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.^{19,20} La fototerapia obtiene resultados beneficiosos. (ver Tratamiento).

SINDROME EOSINOFILIA – MIALGIA ^{21,22}

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.

La esclerosis mejora 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.

Es probable que existan otros contaminantes de productos con L-triptofano. La 3-fenil amino 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.

Existen casos aislados de pacientes con el síndrome Mialgia-eosinofilia que continúan siendo comunicados²¹. Esto sugiere que otras sustancias no identificadas pueden ser capaces de inducir el síndrome.²²

FASCEÍTIS EOSINOFÍLICA (SINDROME DE SHULMAN)²³

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.²³

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 huésped.

La eosinofilia sanguínea está presente en el 80% de los pacientes y corresponde a un número mayor de 300 células/cm³ 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 ES 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 relaciona 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 fibroblastos quiescentes de modelos animales, en miofibroblastos SMA+.¹¹

MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS

1. ESCLEROSIS SISTÉMICA Y APARATO DIGESTIVO^{1,22}

Cerca del 90% de los pacientes con **ES** tienen algún grado de compromiso del aparato gastrointestinal, y se considera que aproximadamente la mitad de ellos pueden llegar a ser sintomáticos. La manifestación digestiva más temprana suele ser la patología esofágica, seguida de la afección anorrectal. No obstante, cualquier segmento del aparato digestivo puede estar afectado.

La patogénesis de la afección no se diferencia demasiado de la que se asocia a los demás órganos de la economía: alteraciones de la microvasculatura, del sistema nervioso autónomo y del sistema inmune, que conducen finalmente a la fibrosis.

Cavidad Oral: los pacientes con microstomía presentan dificultad para el procedimiento endoscópico. La xerostomía en algunos pacientes compromete la deglución y empeora la enfermedad por reflujo. Es frecuente hallar en la radiografía de encías engrosamiento de la membrana periodontal (constituida por tejido colágeno), más notable en personas jóvenes, y enfermedad de corta evolución, y ausencia casi total de piezas dentarias en **ES** de larga evolución.

Afección esofágica: muchos de los pacientes permanecen durante largo tiempo completamente asintomáticos, y la única manera de detectar alteraciones motoras del órgano es mediante la realización de una manometría esofágica.

Manifestaciones clínicas: el esfínter esofágico inferior suele ser incompetente y conduce a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) por pasaje de ácido gástrico al esófago, lo que puede manifestarse clínicamente como **pirosis** (ardor retroesternal) y **regurgitación**. Cuando persiste crónicamente, el ERGE puede conducir al daño de la mucosa esofágica (**esofagitis por reflujo**) y a **estenosis péptica**. El **esófago de Barrett** (metaplasia intestinal esofágica) puede estar presente, y dado que estos pacientes con Barrett tienen mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de esófago, dicha asociación debe tenerse en cuenta en la **ES**.

Ladifagia que pueden desarrollar algunos pacientes puede estar determinada por: espasmo esofágico difuso como consecuencia de los trastornos motores o por ERGE, por reducción de la peristalsis esofágica o por reducción del diámetro luminal en estenosis pépticas o malignas.

Diagnóstico: La radiología convencional contrastada permite eventualmente evaluar algún trastorno motor, y tiene utilidad en caso de estenosis endoscópicamente infranqueables.

Videoendoscopia esofagogastroduodenal (VEDA): Aunque la esofagoscopia proporciona poca información sobre la funcionalidad del músculo liso, permite el diagnóstico preciso de las anomalías de la mucosa anteriormente mencionadas. Además permite tomar biopsias de ser necesario, y eventualmente realizar terapéutica de las estenosis mediante la dilatación. También es importante destacar que la realización de una VEDA es imprescindible antes de un estudio manométrico del esófago.

Manometría esofágica: Su finalidad es la medición de las presiones intraluminales del órgano. Los hallazgos manométricos clásicos son: esfínter esofágico inferior incompetente, baja amplitud en las contracciones de la porción distal del esófago y, en la enfermedad avanzada, disminución del peristaltismo en la parte superior del músculo esquelético. Es importante destacar que estudios de motilidad han demostrado que hasta el 40% de los pacientes con actividad motora anormal del esófago son asintomáticos.

Debido a que las anomalías manométricas están presentes en más del 80% de los pacientes con **ES**, este método sigue siendo el más preciso para evaluar la funcionalidad esofágica en este trastorno.

Cabe aclarar que la afectación esofágica en la **Esclerodermia Sistémica** es muy frecuente, no así en la morfea, por lo que todos los pacientes con **ES** deberán ser estudiados mediante VEDA, manometría y pHmetría esofágica de 24 horas para detectar tempranamente el compromiso esofágico.

Compromiso gástrico: un menor número de pacientes puede presentar gastroparesia, agravando los síntomas de origen esofágico. En casos severos se manifiesta con vómitos intratables, pérdida de peso y deficiencias nutricionales. El tratamiento consiste en la modificación de la dieta, antieméticos y proquinéticos que pueden resultar efectivos.

El síndrome de ectasia vascular gástrica antral o síndrome GAVE, cuyo diagnóstico es endoscópico, debe sospecharse en pacientes con anemia inexplicable. La hemorragia digestiva alta, secundaria a telangiectasias de la mucosa (como parte del síndrome de CREST) también puede ocurrir. Endoscópicamente, la mucosa presenta un típico aspecto de sandía (también llamado "*watermelon stomach*"). El tratamiento suele ser exitoso usando argón plasma.

Compromiso del intestino delgado: han sido referidas anomalías funcionales del intestino delgado entre el 20 al 60% de los pacientes con **ES**. Estudios manométricos del intestino delgado evidencian una función motora anormal del órgano.

La reducción del peristaltismo y el éstasis intestinal pueden generar sobrecrecimiento bacteriano, lo que puede dar origen a diarrea, esteatorrea y deficiencias en la absorción de grasa, vitaminas B12 y liposolubles. Otros pacientes presentan distensión abdominal, dolor difuso y constipación.

Una rara complicación es la pseudoobstrucción intestinal con síntomas obstructivos. Otros hallazgos más infrecuentes son la perforación del intestino delgado, neumatosis intestinal quística, y el vólvulo intestinal.

Para la detección del sobrecrecimiento bacteriano el test del aire espirado de hidrógeno es un examen útil y no invasivo, aunque puede tener un alto número de resultados falsos negativos cuando los organismos predominantes son productores de CO₂. Se recomienda como estudio inicial de los pacientes con este síndrome.

Compromiso colónico y anorrectal:este compromiso ocurre en un 10 al 50 % de los pacientes con **ES**, siendo la zona anorrectal la más afectada. Algunos estudios demuestran que la afección anorrectal es casi tan frecuente como la esofágica, y que aquellos con manometría esofágica anormal generalmente tienen motilidad anorrectal anormal.

El adelgazamiento de la pared muscular colónica conduce al desarrollo de divertículos de boca ancha en el extremo antimesentérico del órgano.

La función anorrectal alterada es un hallazgo temprano en la **ES**, y es un factor importante en el desarrollo de incontinencia fecal. La anomalía manométrica más común es la disminución o ausencia del reflejo inhibitorio anorrectal. Estos hallazgos son similares a los observados en la enfermedad de Hirschsprung, y son consecuentes a una anomalía neuronal en el plexo mientérico.

La constipación y la incontinencia fecal son los síntomas más observados, y con menor frecuencia: prolapso rectal, perforación colónica espontánea y colitis isquémica. La diarrea suele ser un síntoma de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y no tener origen colónico.

Compromiso hepático:la afección más común es la cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad colestásica con elevación de FAL, GGT y 5N'. Los anticuerpos antimitocondriales están igualmente presentes tanto en pacientes con CBP como en pacientes con **ES**.

Compromiso pancreático: la enfermedad pancreática es poco común en la ES. Cuando está presente, puede contribuir a la malabsorción.

2. COMPROMISO CARDÍACO EN ESCLERODERMIA^{1,18}

La **Esclerodermia Sistémica** es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por la afectación de la piel y múltiples órganos, produciendo lesiones vasculares oclusivas.

El compromiso cardíaco, puede ser: primario o secundario a hipertensión pulmonare insuficiencia renal.

Compromiso cardíaco primario:

El compromiso cardíaco primario puede ocurrir tanto a nivel de endocardio, miocardio y/o pericardio y ocurre en prácticamente la totalidad de los pacientes con esta enfermedad en algún grado. No obstante, sólo entre un 8 y un 28% de los enfermos tendrá alguna manifestación clínica, y cuando esto sucede el pronóstico es peor, constituyendo una de las principales causas de mortalidad.^{1,3}

Afectación miocárdica:

La patogenia se considera multicausal siendo el vasoespasmo recurrente, la isquemia focal y la injuria de reperfusión e inflamación, los mecanismos propuestos.

En un estudio donde se realizaron autopsias, se observaron zonas focales de necrosis de las bandas de contracción, y bandas de fibrosis, en ambos ventrículos a pesar de tener arterias coronarias normales². Dado que no se observaron lesiones macro, ni micro-vasculares el mecanismo propuesto podría corresponder a vasoespasmo de las arterias intramiocárdicas. El vasoespasmo de las arterias se pone en evidencia con la disminución de la reserva coronaria que presentan estos pacientes, y la mejoría de ésta con la administración de bloqueantes cálcicos, como la nifedipina. Se observaron defectos de perfusión fijos en el 80% de los pacientes con **ES** y en el 65% de los pacientes con CREST en los estudios de perfusión miocárdica.

Así entonces podemos encontrar disfunción sistólica y/o diastólica tanto del ventrículo izquierdo como del derecho (en este último caso incluso en ausencia de HP).

Afectación del pericardio:

La afección pericárdica, suele ser clínicamente asintomática. La afección pericárdica se ha referido en entre el 33% y el 72% de los casos en las series de necropsia, e incluye pericarditis fibrinosa, pericarditis fibrosa crónica, adherencias pericárdicas y derrame pericárdico.⁵ También puede ser secundaria al síndrome urémico por insuficiencia renal, frecuente en la etapa final de la enfermedad.

Estudios de ecocardiografía, ponen en evidencia derrames subclínicos. La prevalencia de derrames pericárdicos pequeños hallada en dos estudios fue en un 14% de 77 pacientes y en ninguno de 106 pacientes.^{4,5} Excepcionalmente se producen derrames grandes, que constituyen un hallazgo de mal pronóstico.

Trastornos de conducción y arritmias

Las arritmias pueden ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, sobre todo en la forma clínica difusa. Los bloqueos de rama, los hemibloqueos y extrasistolia ventricular, son muy frecuentes. Se ha descrito fibrosis del nódulo sinusal y de las ramas del haz de His en autopsias. En algunos pacientes puede presentarse taquicardia ventricular no sostenida y también se comunican episodios de muerte súbita. Otras arritmias descritas son el aleteo auricular y la fibrilación auricular. Estos trastornos del ritmo pueden tener varios orígenes (es decir, en relación con la participación miocárdica, enfermedad pericárdica, hipertensión arterial pulmonar) y puede afectar negativamente el pronóstico global de estos pacientes. Por lo tanto, es importante identificar a los pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas con una evaluación cardiológica completa.⁶

Compromiso cardíaco secundario:

Hipertensión pulmonar (HP):

Es la manifestación clínica secundaria más grave en la **ES** y en el CREST, puede ser por enfermedad intrínseca de las arterias pulmonares o secundario a fibrosis intersticial pulmonar e implica un pronóstico desfavorable.

Hipertensión arterial: frecuentemente asociado por afectación renal, puede presentarse en grado leve a grave.

Alteraciones en grandes arterias: se ha descrito una disminución de la distensibilidad de la aorta en comparación con sujetos normales y un aumento del grosor intimo-medial en carótidas. La inflamación de la pared arterial y la enfermedad microvascular de los *vasa vasorum* se especulan como los mecanismos responsables. Así también se plantea que los pacientes con esclerodermia pueden tener un riesgo aumentado de padecer aterosclerosis comparados con la población general.

Recomendaciones para el diagnóstico de compromiso cardíaco:

Electrocardiograma: recomendable para detectar arritmias y trastornos de conducción.

Holter: estudio de las arritmias

Ecocardiografía Doppler: junto con la evaluación clínica debe ser considerado para la evaluación cardíaca de rutina, y a través de este estudio podemos determinar la presencia de HP, función sistólica y diastólica de ambos ventrículos y determinar la presencia de valvulopatías y derrame pericárdico.

Actualmente con las técnicas de ecocardiografía avanzada como el ***strain longitudinal 2d*** (deformación miocárdica) es posible la detección precoz de depresión de la función sistólica del VI antes que otros métodos clásicos como la fracción de eyección.⁷

Se recomienda efectuar un *ecodoppler* cardíaco anual, en los pacientes con hipertensión pulmonar cada seis meses y más frecuentemente en caso de deterioro clínico.

Péptido natriurético tipo B (BNP):

El péptido natriurético tipo B (BNP), se secreta a partir de los cardiomiocitos auriculares en respuesta al estiramiento de la pared miocárdica. La evaluación anual de NT-pro-BNP puede ser un complemento útil para la práctica de evaluación estándar cardíaca para los pacientes con **ES**.^{8,9}

Estudio de perfusión miocárdica con spect (cámara gamma): útil para detectar isquemia.

Resonancia magnética nuclear: puede evidenciar daño miocárdico precoz a través de la detección de fibrosis antes de una caída de la fracción de eyección.

Recomendaciones para el tratamiento:

Control de la enfermedad y sus complicaciones

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA.

Se ha demostrado beneficio en la perfusión miocárdica con captopril y enalapril. También se utiliza para disminuir el impacto renal

Insuficiencia cardíaca, tratamiento habitual: beta bloqueantes, diuréticos inhibidores de la enzima de conversión, antagonistas de angiotensina Digoxina, bloqueantes cálcicos si se considera isquemia microvascular.

Derrame pericárdico, pericardiocentesis sólo ante taponamiento cardíaco

Arritmias, bloqueantes cálcicos. Ablación, cardiodefibrilador implantable.

Trastornos de conducción manejo habitual por parte del cardiólogo, implante eventual de marcapasos.

Hipertensión pulmonar:

Según las distintas series se presenta aproximadamente en el 15 % de los pacientes con ES y generalmente marca el pronóstico.

Tratamiento. Medidas generales

- Dieta hiposódica
- Ejercicio aeróbico leve según tolerancia, evitar ejercicios excesivos e isométricos.
- Vacunación antiinfluenza y antineumococo
- Contraindicación de embarazo

Oxigenoterapia se recomienda para mantener una oxigenación mayor a 90%.

Tratamiento farmacológico no específico:

Diuréticos:

Se utiliza en paciente con sobrecarga hídrica, se debe utilizar con precaución ya que pueden empeorar la función renal.

Digoxina: En aquellos pacientes que presenta insuficiencia cardíaca derecha y fibrilación auricular.

Tratamiento farmacológico específico de la hipertensión pulmonar

Bloqueantes de los canales cálcicos

Se ha observado beneficio con la nifedipina, diltiazem y amlodipina. Están recomendados en los pacientes que presentan HP, con test de vasoreactividad positivo.

Los fármacos como los Inhibidores de la endotelina 1

(Bosentán- Ambrisentan), **Inhibidores de fosfodiesterasa:** (sildenafil y el tadalafil) y **Prostaciclina** (epoprostenol y trepostinil, Iloprost) han sido estudiados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en la **ES**. Algunos de estos estudios muestran una mejora en la prueba de caminata a los seis minutos, pero no se observó una disminución de la mortalidad.^{10,16}

En caso de no responder al tratamiento con una drogase pueden utilizar combinaciones:

bosentan + tadalafil

bosentan + treprostinil inhalado.

epoprostenol ev + bosentan.

Las diferentes combinaciones han mostrado seguridad, mejoría de la capacidad del ejercicio, pero no en la sobrevida.^{17,18}

3. Manifestaciones pulmonares^{1,29}

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 ES difusa con respecto a la limitada.

Las lesiones pulmonares propias de la ES pueden ser:

Enfermedad pulmonar intersticial difusa: Neumonía intersticial (NI)específica (78%) y NI usual (6%) con peor evolución de la primera.

Hipertensión pulmonar aislada por cambios vasculares. Más frecuente en la variante–CREST (9%) con anticuerpos anticentrómero.Afecta arterias pequeñas y medianas con hipertrofia de la media y engrosamiento de la 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.

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 hepatoyugular.

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 raros 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 (TACAR) 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.

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

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 2).

Tabla1

Criterios de evaluación de severidad del compromiso pulmonar

EPID Disnea (*) Función pulmonar TACAR

TLC, VC DLCO V' O₂

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

Evaluación inicial

Disnea (*)

Pruebas funcionales respiratorias.

Test de ejercicio cardiopulmonar.

TACAR. Si es anormal considerar BAL.

Ecocardiograma.

Seguimiento

A : 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 : Tratamiento: Corticoesteroides, ciclofosfamida

PRF: Pruebas Funcionales Respiratorias

(*): Escala de disnea ATS / ERS¹⁶

Sensibilidad de los test disponibles para el diagnóstico precoz.

De la EPID:

(+) TACAR. Cortes finos (alta resolución)

Test de ejercicio cardiopulmonar

DLCO

Espirometría

Radiografía convencional

Síntomas

(-)

De la HP:

(+) Cateterismo derecho

DLCO

Ecocardiograma

Test de ejercicio cardiopulmonar

Síntomas

Radiografía convencional(-)

(Highland KB. EUSTAR 2004)

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.^{32,33}

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/m² 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 HP debe ser evaluado como se ha descrito más arriba y en base al test de vasoreactividad pulmonar.

4. Manifestaciones renales^{37,38}

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. El uso de corticoides sistémicos puede precipitarla, pero no siempre se requiere este antecedente. Son predictores: la presencia de

anticuerpos anti polimerasa III del RNA y la rápida extensión de la esclerosis en formas difusas de pocos años de evolución, con frote articular y afectación capilaropática notable.^{37,38}

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

5. Manifestaciones ósteo-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 avascular pese a que esta última se ve raramente en pacientes con esclerodermia.

6. 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.

7. 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)

LABORATORIO^{1,6}

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 ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los anticuerpos antinucleares se encuentran en más del 95 % de los sueros de pacientes con E.S Los antígenos desencadenantes intracelulares son diferentes de los que se ven en otras enfermedades del tejido conectivo, denominándoseles frecuentemente anticuerpos específicos o “marcadores de **ES**”.

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 (I B)
- AGLUTINACION DE PARTÍCULAS

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, laríngeo 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 ELISA es también sensible, si bien puede tener una frecuencia relativamente alta, da 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

anti- AScI- 70 (ES difusa)

- Centrómero (ES limitada, CREST)

- Rna- polimerasa III (ES difusa) Considerado actualmente como un criterio para diagnóstico de ES y riesgo de crisis renal esclerodérmica.-

- Fibrilarina

- Th/To

SUGESTIVOS DE SÍNDROMES MIXTOS

- PM-Scl (polimiositis/esclerodermia)

- Ku (polimiositisesclerodermia)

- U1-snRNP (EMTC)

NO ESPECÍFICOS DE ES

- HMG-17

- NOR-90: raros

- centrosoma/centríolo. Raros

ANTICUERPOS ANTI Scl-70

IMAGEN: teñido nucleoplásmico moteado fino u homogéneo, que puede acompañarse de uno 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 tinte de la zona de condensación cromosómica.

ANTÍGENO: El antígeno reconocido por los anticuerpos anti Scl-70 es la DNA topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegamiento del DNA enrollado. Está 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 ES (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 Sistémica** es de 20-59 % de todos los pacientes, 70-76% en las formas difusas, 13% en **ES** limitada y 12 % en PM/ES

ANTICUERPOS ANTI- FIBRILARINA (anti-U3- nRNP)

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

ANTÍGENO: La fibrilarina es una proteína básica de 34 kD, la cual es una de las seis subunidades proteicas componentes de U3-nRNP. Está 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 **ES**, principalmente visto en 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 tinte moteado, con 10-20 motas irregulares a lo largo de la placa metafásica en las células en división.

ANTÍGENO: 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 incluyendo RNAs ribosomal y transfiere RNA en el nucleoplasma.

Cada clase de RNAP es un complejo multiproteico compuesto por dos grandes 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 formas cutáneas difusas en ES y con enfermedad más severa. Son altamente específicos. Hay una prevalencia de complicaciones en órganos internos, principalmente en corazón y riñón. El RNA polimerasa III Se considera marcador predictor de crisis renal (32vs 2%).

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

ANTI CENTRÓMERO

IMAGEN: moteado discreto particular (apareado), en células en interfase. En metafase positiva con una imagen moteada particular.

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

ASOCIACIÓN CLÍNICA:

52- 82 % EN ES limitada (CREST).

25 % en fenómeno de Raynaud primario.

8 % en ES difusa.

Mejor pronóstico. Se encuentran con frecuencia en cirrosis biliar primaria y Síndrome de Reynold.

ANTICUERPOS anti Th/To

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

ANTÍGENO: 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/ES.

3% en fenómeno de Raynaud primario.

Raramente en LES. En ES y 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.

ANTÍGENO: 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 ES.

24 % en Síndrome de superposición PM/ES.

Esclerodactilia-Fenómeno de Raynaud-Calcinosis.

Telangiectasias-Artritis.

Sobrevida a los 10 años del 100 %.

ANTICUERPOS ANTI NOR-90

IMAGEN: moteado nucleolar en células en interfase y un número limitado de motas en la placa metafásica de las células en división.

ANTÍGENO: 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 Síndrome de Sjögren (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 *Immunoblotting*: dos bandas de 66 y 86 Kd.

ANTÍGENO: 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 ES.

25-55 % en PM/ES.

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.

ANTÍGENO: 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 ES, generalmente asociado a fibrosis pulmonar.

24% en PM/ES.

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-crisis renal esclerodérmica) menos frecuentemente, fibrosis pulmonar intersticial.

Proteínas del centrómero (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.

ES Limitada. Síndrome CREST

Scl – 70 ES (difusa)

Centrómero ES

Polimiositis /ES

RNA polimerasa

Fibrilarina

PM / Scl

Nucleolar Ho / Nucleolar

IF - Hep-2

ANTÍCUERPOS ASOCIACIÓN CLÍNICA Y PREVALENCIA IMAGEN EN Hep-2 COMENTARIOS.

DNA topoisomerasa I(SCL-70) 20-59% de todos los casos; 70-76% en forma difusa; 13% en CREST; 12% en PM/ES. Enfermedad sistémica severa; mal pronóstico; acroosteólisis homogénea nuclear y nucleolar moteada cromatina homogénea en metafase.

Puede estar asociada al desarrollo de cáncer en pacientes con **ES** desarrolla al DNA. Marcador específico

Centrómero

57-82% en CREST; 25% en fenómeno de Raynaud primario; 8% en forma difusa; mejor pronóstico moteada nuclear difusa; centrómeros en metafase.

Principales proteínas del centrómero: A (17 kD), B (80 kD) y C (140 kD) También aparece en CBP.

PM-Scl 2-5% en ES; 24% en PM/ES; 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.

Fibrilarina

6-8% de todos los casos; 5% en forma difusa; 10% en CREST; alteraciones del músculo esquelético e intestino delgado; hipertensión pulmonar nucleolar en acúmulos.

Proteína de la partícula U3-RNP; los anticuerpos raramente coexisten con anticentrómero y antitopo en el mismo paciente.

RNA-pol I 4-20% en ES; 13% en forma difusa moteada nucleolar Participa en la transcripción de los precursores del rRNA.

RNA-pol II 4% en ES; forma difusa moteada nuclear; cromosomas homogéneos en metafase Participa en la transcripción de mRNA (hn RNA).

RNA-pol III 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.

ANTÍCUERPOS ASOCIACIÓN CLÍNICA Y PREVALENCIA IMAGEN EN Hep-2 COMENTARIOS

U1-RNP 2-5% en ES; 24% en PM/ES, 95-100% en EMTC moteada gruesa nucleoplasmática
Proteínas 33 (A), 22(C) kD y 70 kD.

HMG-17 CREST; se correlaciona con los anticuerpos anticentrómero no descripta. También se encuentra en SS primario, EMTC, LES, AR y personas sanas.

Ku 1-14% en ES, 26-55% en PM/ES homogénea nucleoplasmática y nucleolar También en hipertensión pulmonar primaria (23%) o secundaria (4%); LES (1-19%).

Th/To (7-2RNP) 4-10% de todos los casos; 8-19% en CREST; 1-11% en forma difusa; 0-3% en PM/ES; 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.

NOR-90 Poco frecuentes moteada nuclear También en SS (4%) y otras enfermedades

ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS (MORFEAS)

Genética^{1,5}

Los estudios para determinar HLA I (211) y II (158) en morfeas y controles (726 y 1008 respectivamente) hallaron una fuerte asociación con *DRB1*04:04* y HLA B37. Comparando del perfil de alelo de riesgo en esta cohorte con los hallados previamente en pacientes con **ES** determinaron un alelo común *DRB*04:04*. Estos resultados mostraron que hay HLA I y II asociación específica con morfea, especialmente lineal y generalizada y que son diferentes de los de la **ES** sugiriendo que ambas son inmunogenéticamente distintas. Los pacientes con AR tendrían más riesgo de desarrollar morfea debido a un alelo de susceptibilidad común y compartida con otras enfermedades autoinmunes.^{1,2}

En liquen escleroso con morfea se halló HLADQ7 en 5 de 7 casos estudiados. En otro estudio de LEA en niños en premenarca 66% tenían HLADQ7.^{3,4}

El microquimerismo también ha sido incriminado en las morfeas.⁵

Epidemiología^{1,9}

La esclerodermia localizada o morfea¹⁻⁴ es de observación ocasional, afecta a mujeres en una proporción de 3 a 1 y es más prevalente en sujetos de raza blanca. En un 75% de los pacientes la morfea se manifiesta entre los 20 y los 50 años de edad.

La morfea 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.⁵

Marc Larrégue publica 27 casos de esclerodermia en banda en la infancia y sitúa el debut entre los 7 y 8 años de edad, afectando niñas en un 63 % de los casos.⁶

Etiología: es desconocida. Los traumatismos son considerados como factor precipitante. Podrían contribuir factores genéticos (presencia de la "autoinmunidad compartida" con otras afecciones⁷, inmunológicos, hormonales, virales, neurogénicos o vasculares, pero estas hipótesis no han sido demostradas. Hubieron comunicaciones que indicaban que la *Borrelia burgdorferi* podía jugar algún papel en algunos casos, pero esta teoría está en descrédito.^{8,9} (ver Patogenia.)

DEFINICIÓN Y FORMAS CLÍNICAS^{10,48}

La morfea 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. Se diferencia de la esclerosis sistémica por la ausencia de: esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, cambios capilaroscópicos y compromiso de órganos internos.

Clasificaciones actuales: recordemos que Borda y Abulafia en 1952 hablaban de las "escleroatrofias circunscriptas", englobando varias formas de morfea, incluso el LEA.

Pasini en 1923 y Pierini y Vívoli en 1936 habían descrito la *Atrofodermia idiopática*, considerando que, en ocasiones podía asociarse a esclerosis. Canizares en 1958 emplea el término "*Atrofodermia idiopática de Passini y Pierini* para referirse a este cuadro.^{10,11}

En la actualidad Peterson considera en la infancia las formas clínicas: en placa, generalizada, ampollar, lineal, y profunda. Si bien incluye la atrofodermia de Pasini y Pierini, el líquen escleroso y atrófico y la forma nodular o queloide, los coloca dentro de la forma de placa, siendo que también es posible hallarlas en la morfea lineal, y aún en la sistémica.^{12,13}

Laxer y Zulian (reumatólogos) consideran la morfea circunscripta (superficial y profunda), lineal (de tronco o miembro, cabeza, en "*coup de sabre*" y Parry Romberg), morfea generalizada, panesclerótica y mixta. No mencionan la atrofodermia y el líquen escleroso y atrófico.¹⁴

La *morfea localizada* se caracteriza por presentar placas escleróticas, bien delimitadas, con centro color marfil, y en etapa activa, con un límite 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*, presenta placas induradas múltiples que afectan el tórax superior, región mamaria respetando aréolas y pezón, abdomen y muslos.

La *morfea en gotas* muestra pápulas nacaradas que pueden representar una variante localizada del líquen escleroso y atrófico y pueden coexistir con otras formas de morfea.

La *morfea nodular o queloidea* produce nódulos que semejan cicatrices queloideas, puede superponerse a la **ES**.¹⁵

La *atrofodermia de Pasini y Pierini*¹⁶⁻¹⁹ es una variante de morfea, que carece de la induración y del halo liláceo de la morfea. Son placas de color castaño grisáceo (apizarradas), deprimidas, asintomáticas de límite neto que se dan en región dorsolumbar tronco y raíz de miembros

respetando cara, manos y pies. Algunos la consideran estadio final de una morfea y otros una forma abortiva de morfea. Puede superponerse con alguna enfermedad sistémica (EMTC, artritis juvenil, SSC, etc). Se ha descrito la atrofodermia lineal de Moulin siguiendo las líneas de Blaschko como diagnóstico diferencial de la atrofodermia de Pasini y Pierini y la morfea.

El *liquen escleroso y atrófico*^{20,21} sería una morfea subepidérmica (Winkelman). Se inicia por manchas violáceas, seguida, no siempre, de pequeñas manchitas redondas, blancas y brillantes, donde puede observarse un aspecto cribado de la superficie (que corresponde a los tapones córneos foliculares). Preferentemente puede aparecer en genitales pero también en el tronco o extremidades, siendo la localización facial rara. En la mujer se puede ver antes de la menarca o después de la menopausia. Si afecta el área perianal o perivulvar adopta disposición "en ocho". En el varón produce la *balanitis xerótica obliterans*.

Puede coexistir con esclerodermia localizada y otras enfermedades autoinmunes como alopecia areata y vitiligo²². Se hallaron en el LEA: disminución de marcadores de proliferación de K 67 y p53 en lesiones extragenitales en comparación con las genitales. Esto explicaría el exclusivo riesgo de malignización de la localización extragenital²³, Ac IgG contra las células de la matriz extracelular y los componentes de la de la MB. (Principalmente el BP 180 y 230); un Ac anti proteína 1 de la matriz extracelular (el gen ECM1 aislado en 1997 en la matriz extracelular tiene un rol en la diferenciación de los queratinocitos). Los HLA DQ 7, DQ8, DQ9 están presentes con más frecuencia en mujeres y el DR 11, DR12 en hombres. También se han hallado asociación con HLA A29-B21, B40, B44, y Aw 31. Las influencias hormonales no parecen tener un rol mayor. Los niveles de DHT se hallaron disminuidos y parece existir una disminución en la actividad de la 5-alfa reductasa como desencadenante. Los tratamientos con testosterona del pasado se abandonaron por ineficaces.^{24,30}

La *morfea profunda* (o paniculitis esclerodérmica) involucra la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo superficial. A diferencia de las morfeas en banda, no siguen un trayecto lineal, son más difusas y de mayor espesor que la morfea en placa. Pueden iniciarse en la parte alta del tronco o junto a la columna vertebral. La piel suprayacente puede tener aspecto normal, atrófica ó indurada pero casi siempre está deprimida, adherida a planos profundos. Algunos casos de morfea profunda solitaria o lesiones similares se describieron en relación con vacunas BCG, DTP, antitetánica, paperas, rubéola, sarampión, neumococo y aún contra la Hepatitis B. e inyección IM de Vitamina K.³¹ (ver Patogenia).

La *fasceítis 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 miembros superiores, hombros y piernas, pero puede comprometer todo el cuerpo. Pueden evolucionar a la ES.^{32,33}

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 adolescencia. Generalmente son unilaterales y puede afectar todo un miembro y extenderse al hemicuerpo a partir del miembro inferior (ver morfeas hemitorporales).

La morfea panesclerótica incapacitante.^{33,43} es una morfea lineal que produce placas esclerosadas que se extienden a lo largo de un miembro, comprometiendo la piel el tejido celular subcutáneo, la fascia el músculo, el hueso y la articulación que inmovilizan. Puede afectar el tronco, cara, cuero cabelludo, respetando manos y pies. Se la ha descrito en la infancia. Aparece antes de los 14 años y sigue un curso clínico más severo y tiene una

frecuencia relativamente más alta en pacientes de sexo masculino. Tienen contracturas dolorosas sobre todo en áreas extensoras, además, provoca úlceras en miembros inferiores que excepcionalmente pueden evolucionar a un carcinoma espinocelular, riesgo que aumenta con el uso de inmunosupresores. El carcinoma espinocelular puede aparecer de 7 a 12 años posteriores al inicio de la morfea.^{41,43} Los chicos con morfea panesclerótica tienen síntomas más severos y complicaciones, tales como detención del crecimiento si se los compara con los adultos afectados. El fenómeno de Raynaud no se observa habitualmente, pero algunos pacientes pueden presentar acrocianosis.

Muchas veces estos pacientes mueren por las complicaciones de su enfermedad: bronconeumonías, sepsis o gangrena que empeoran su condición. El 27 % de los pacientes tienen compromiso articular, (47%) neurológico, (4,4 %) vascular, ocular, gastrointestinal. Tienen úlceras recalcitrantes, los AC Afl se hallaron en el 25% de la forma extendida de esclerodermia lineal.⁴⁰

Las morfeas hemicorporales^{44,48} han sido consideradas como formas de transición cutáneo sistémica, ya que pueden asociarse a alteraciones clínicolaboratorias que exceden el compromiso cutáneo exclusivo. Afectan la mitad del cuerpo desde el pie hasta la mitad cefálica en un tiempo variable pero que suele ser corto. Tiene como característica la presencia de morfeas lineales, profundas, que son muy discapacitantes y de rápida progresión.

Los dos tercios de las morfeas incapacitantes se inician antes de los 18 años de edad, y éstas constituyen el 11 % de las morfeas en general. Predominan en el sexo femenino, en el inicio de la juventud, o edad adulta en 3/7 casos y en algunos luego de un trauma emocional reciente.

Las morfeas hemicorporales presentan características comunes con la HFP o Síndrome de Parry Romberg y con las morfeas lineales indicando que serían procesos similares.

Tanto la HFP y la Morfea hemicorporal que sólo exhiben atrofia tendrían afectación neurológica más relevante. Malformaciones del SNC, imágenes lacunares en la RMN en la sustancia blanca, bandas oligoclonales en el LCR, y también anticuerpos y reactantes en fase aguda, mientras que las que tienen esclerosis predominante tienen síntomas neurológicos más focalizados y centrales que van desde una cefalea, convulsiones, retraso mental y trastornos neuropsiquiátricos (se halló esto en las lineales en *Coup de Sabre*). Estas esclerodermias tienen una progresión siguiendo las líneas de Blaschko y se detienen en la línea media media indicando un mosaicismos genético.

Algunas cursan con anticuerpos antifosfolípidos pero sin evento trombótico. Pueden tener trastornos en la motilidad esofágica y síndrome seco.

La unilateralidad e inespecificidad del laboratorio, la carencia de fenómeno de Raynaud franco y la ausencia de compromiso pulmonar las diferencian de la esclerosis sistémica. Este cuadro parece acercarse más a las morfeas lineales y Hemiatrofia facial que a la esclerosis sistémica constituyendo un subset distinto, con particularidades que le son propias.

Laboratorio de las morfeas: los anticuerpos antinucleares serían inespecíficos. Como hallazgo: se detectaron anticuerpos antihistona en esclerodermia localizada, con prevalencia más alta en morfea generalizada y lineal, que parecen relacionarse con la severidad de la enfermedad y las contracturas musculares. La prevalencia del FAN, antihistona y DNA de simple cadena se dan en el 34%, 12%, y 8 % respectivamente. Tanto el FAN y el DNA de simple cadena se asocian con la severidad de la enfermedad en morfea lineal.-48- Recientemente se pudo determinar la

presencia de Ac antimetaloproteinasa 1 de la matriz en pacientes con esclerodermia localizada. Se hallaron positivos en el 60% de los casos con morfea en placas, 47% de las lineales, y en el 25% de las generalizadas.

INDUCCIÓN y PATOGENIA DE LAS MORFEAS^{49,55}

Es similar a la ES.

El factor de crecimiento TGFbeta 1 es una citoquina fibrogenética que produce la matriz extracelular y la fibrosis de los tejidos. La activación de este factor está presente en enfermedades fibrosantes. El factor de crecimiento TGFbeta1 está muy elevado en esclerodermias lineales pediátricas, es un biomarcador pero no correlaciona con la actividad de la enfermedad.⁴⁹

Las lesiones de morfea podrían ser desencadenadas posteriormente a una lesión vascular por diferentes agentes, lo que produciría reclutamiento de células de la inflamación, producción de IL4, IL6, y TGF Beta1, aumentando la producción de colágeno. La radiación induce la formación de neoantígenos que estimulan la secreción del factor de crecimiento de los fibroblastos beta (TGF beta), lo que induce la activación de fibroblastos, síntesis de colágeno y fibrosis. requerirían una predisposición genética (2 c/1.000 pacientes contra 2,7 por 100.000). La esclerodermia post radiación puede aparecer al mes, a los 8 meses o a los 32 años.⁵⁰ También se ha referido posterior al uso de presoterapia con botas neumáticas.⁵¹

Ciertas *medicaciones* tales como: bisoprolol, L5-hidroxitriptofano en combinación con carbidopa, bleomicina, D-penicilamina, pentazocina y balicatib se han asociado con el desarrollo de morfea. Tratamientos con agentes biológicos⁵²: adalimumab e infliximab, con ningún caso reportado secundario al uso del etanercept. Al suspender el adalimumab después de 1 mes de tratamiento, las lesiones de esclerodermia localizada retrogradaron a los 60 días sin recurrencias posteriores. Los bloqueantes del TNF podrían actuar sobre el TGF beta 1, una citoquina profibrótica comprometida en el engrosamiento de la piel, induciendo acumulación de la matriz extracelular actuando sobre los fibroblastos y células endoteliales. Se ha descrito un aumento en las citoquinas proinflamatorias Th1 y Th17, durante estadios tempranos de esclerodermia, mientras que las citoquinas Th2 se correlacionan con el daño causado por la enfermedad y la extensión de la fibrosis. La inhibición de la respuesta Th1, inducida por los anti TNF, también pueden resultar en el dominio Th2. Ocasionalmente con imatinib y vacuna antineumocócica.^{53,54}

En las morfeas la expresión del dominio intracelular Notch (NICD) estaría implicado en la patogénesis de la fibrosis. Este factor en la morfea es bajo en los fibroblastos pero alto en los queratinocitos y células endoteliales. En el infiltrado inflamatorio de una morfea reciente, hay moderada reactividad para el (NICD). La morfea da una cascada inflamatoria con injuria vascular. La hipoxia y el oxígeno reactivo, y el factor TGFbeta1, son profibróticos. Tanto la hipoxia como el oxígeno reactivo estimulan las moléculas del dominio intracelular Notch implicado en la fibrosis de la piel.⁵⁵

El embarazo puede alterar el curso de enfermedades autoinmunes incluyendo la esclerodermia localizada. Parecería que el curso de la enfermedad durante el embarazo puede estar relacionado con el balance entre las células T reguladoras y las Th17, de esta manera el embarazo puede alterar el curso de la enfermedad produciendo otras enfermedades autoinmunes tales como la AR, en la cual hay un aumento de la IL 17 y células T helper (Th17), implicadas en la inflamación articular de la AR. Durante el embarazo, el número de células T

reguladoras aumenta, y estarían implicadas en la tolerancia inmune, previniendo el aborto mediante la creación de un microambiente con niveles altos de factor de crecimiento de fibroblastos beta (TGF beta), factor profibrótico implicado en la esclerodermia. Las células T reguladoras y la sobreproducción del TGF beta son los responsables del empeoramiento de la esclerodermia localizada, durante el embarazo. La relación entre las células T reguladoras y las células Th17 está significativamente aumentado en mujeres sanas embarazadas comparado con no embarazadas.⁵⁵

Hemiatrofia facial progresiva (HFP)^{1,23}

Este nombre fue dado por Eulemberg in 1871, cuadro luego descrito 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 y progresa lentamente en el curso de 2 a 20 años antes de estabilizarse. Por lo general, es unilateral y puede seguir el trayecto del trigémino afectando dermis e hipodermis, el músculo y a veces también el periostio y el hueso. *La HFP (Sme de Parry Romberg)*. Se caracteriza por la atrofia unilateral profunda y puede cursar sin o con esclerosis. A diferencia de la esclerodermia lineal en "*coup de sabre*" comienza en el tejido celular subcutáneo, el músculo y el hueso sin el surco que se ve en la primera y con ausencia de inflamación o induración. Todo parecería indicar que el PRS pertenecería al amplio espectro de la esclerodermia. A veces el *coup de sabre* precede a HFP.^{1,10}

Se presenta con relación 2.1 a favor del sexo femenino. De 54 casos, Tollefson y Witman¹¹ Encuentran 26 con morfea en *coup de sabre*, 13 Parry Romberg y 15 con ambos, algunos bilaterales. El origen traumático se pensó en el 24% a 34% de los pacientes, como accidentales, operaciones, tiroidectomías, o extracciones dentales¹², traumatismos obstétricos, o fórceps. Podría existir un disturbio del metabolismo graso, infecciones virales, y autoinmunidad. La afectación del sistema nervioso simpático cervical desencadenaría la atrofia facial, mielopatías y neuropatías periféricas. Otros proponen infección por borrelia y neurovasculitis linfocitaria¹³ pero no se halló asociación significativa con la presencia de Ac anti Borrelia, infecciones por virus lentos o bacterias^{14,19}. Otitis, infecciones dentales, difteria, sífilis, rubeola, y TBC han sido relacionados. No hay evidencia de que el Parry-Rombreg sea un desorden genético, pero hay ejemplos de familiares de enfermos con asimetría faciales en el 3% de los casos.

En inicio temprano el compromiso óseo se da en el 65% de los casos.

En cuanto a las anomalías neurológicas las crisis epilépticas estuvieron presentes en el 13% de los casos, sugiriendo relación con la enfermedad cutánea. Las convulsiones son la manifestación más frecuente, siendo las cefaleas, migrañas y parestesias y parálisis más infrecuentes. El compromiso neurológico se da en el 45 % de los casos con afectación cutánea, y anomalías dentales en el 50% de los afectados.²⁰

Es frecuente que las alteraciones encontradas en neuroimágenes sean ipsilaterales a la afectación cutánea que presenta el paciente²⁰ El electroencefalograma y la RM deben ser incluidos como batería de estudio para detectar compromiso del SNC. En las ¾ partes de los casos la afectación del EEG y de la TAC o RM coincidió con el lado afectado, lo que avalaría argumentos de otros autores que hipotetizan una relación directa entre los cambios cutáneos y la afectación neurológica.

El compromiso ocular está presente en el 10-35 %, el enoftalmos es la manifestación más frecuente por pérdida de la grasa alrededor de la órbita ocular; pueden tener alteraciones

pupilares, trastornos de los músculos extrínsecos, hipermetropía, e incluso cambios pigmentarios retinianos²¹. El compromiso del SNC es el que condiciona el pronóstico en niños.

Puede cursar además con presencia de FAN positivo, FR+ y Gammaglobulina aumentada y en algunos casos DNA de doble cadena, anticuerpos, anticardiolipinas sin criterios de síndrome antifosfolípido, anticuerpos anti histona y FR, todos ellos inespecíficos.

Se ha hallado asociación de HFP con vitiligo segmentario homolateral, sería causado por mosaicismo somático, y daño microvascular. Este vitiligo se asocia con enfermedades autoinmunes como lo hace el vitiligo no segmentario.²²

Se ha observado que el Parry Romberg empeora con el embarazo o después de dar a luz. El stress puede empeorar los síntomas.²³

HISTOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA, MORFEAS, Y CUADROS RELACIONADOS.^{1,11}

ESCLERODERMIA LOCALIZADA (Circumscripta o Morfea)

Hay tres rasgos dominantes:

(1) Depósitos de colágeno neoformado en dermis e hipodermis. El colágeno es escleroso, compacto y reemplaza la hipodermis. El número de fibroblastos puede estar aumentado y se evidencia atrofia de los anexos.

(2) Alteraciones vasculares caracterizadas por engrosamiento de sus paredes y disminución de sus luces.

(3) Infiltrados inflamatorios: linfocitos (CD4, CD8 y NK), plasmocitos y macrófagos, más ostensibles en los bordes de avance (halo liláceo).

El término morfea profunda se aplica al compromiso dérmico, hipodérmico y fascial, *mientras que el de morfea subcutánea se restringe al compromiso hipodérmico.*

A la microscopía electrónica se observa que el grosor de las fibrillas de colágeno es variable en los bordes de avance. Las células endoteliales tienen vacuolas y ensanchamiento de los espacios entre dichas células. Las fibrillas de colágeno en la hipodermis tienen diámetros reducidos.

ESCLEROSIS SISTÉMICA:

Semejante a la localizada, aunque se advierten discretas diferencias, más en grado que en tipo. Los infiltrados inflamatorios son menores, así como los depósitos de colágeno, particularmente en los dedos. En cambio, las alteraciones vasculares son más prominentes, como en el caso de la fibrosis intimal en arterias y arteriolas.

FASCEÍTIS EOSINOFÍLICA:

Los hallazgos están confinados a los septos hipodérmicos y la fascia superficial del músculo. A ese nivel se observa edema e infiltrados de linfocitos, histiocitos, plasmocitos y eosinófilos.

Éstos pueden ser muy abundantes. En una etapa posterior también puede apreciarse engrosamiento fibroescleroso de los septos hipodérmicos y de la fascia superficial.

ATROFODERMIA: se caracteriza por atrofia dérmica en donde el colágeno se presenta edematoso u homogenizado. Las fibras elásticas son normales y los infiltrados linfoplasmocitarios variables dependiendo de la etapa de la enfermedad o sitio de la toma biopsica.

LIQUEN ESCLEROSO Y ATRÓFICO:

Es considerada una forma superficial de morfea en donde el edema y homogenización del colágeno ocurre a nivel subepidérmico asociado a atrofia epidérmica y alteraciones vacuolares basales. En una etapa posterior el colágeno se hace escleroso y acidófilo. Están aumentados los colágeno tipo IV y VII. Es la única afección fuera del lupus eritematoso discoide en donde puede visualizarse engrosamiento de la membrana basal dermoepidérmica. Asimismo puede asociarse a distintos tipos de vasculitis linfocitaria.

CUADROS ESCLERODERMIOIDES Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

Es un extenso grupo heterogéneo de enfermedades que simulan clínica o histológicamente la **Esclerosis sistémica**. Ejemplos de los mismos son: Enfermedad injerto vs. huésped esclerodermoide o crónica, síndrome de la piel indurada (*stiff*); síndrome de Winchester, Síndrome GEMSS (glaucoma, cristalino ectópico, microesferofaquia, rigidez y acortamiento de las articulaciones), paquidermoperiostosis, paquidermodactilia, acro-osteolisis, pseudoesclerodermia paraneoplásica, dermatopatía fibrosante nefrogénica, escleredema, escleromixedema, porfiria cutánea tardía esclerodérmica, radiodermatitis crónica, síndrome de Werner, progeria, síndrome eosinofilia-mialgia, síndrome del aceite tóxico y cuadros esclerodermiformes por drogas o químicos (clorhidrato de polivinil, tricloroetileno, percloroetileno, hidrocarburos aromáticos, solventes, herbicidas, resinas epoxi, sílice, etc.)

TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA^{1,37}

Los recursos a tener en cuenta por el dermatólogo en el tratamiento de la **Esclerosis sistémica** y esclerodermias cutáneas 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).

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 AL PACIENTE EN LA BÚSQUEDA DE RECURSOS A FIN DE MANTENER LA MÁS SATISFACTORIA CALIDAD DE VIDA (grupos de ayuda o autoayuda, acompañamiento psicoterapéutico, incentivar la continuidad 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 (clínica médica y/o reumatología, neumonología, gastroenterología, nefrología, cardiología, hematología, odontología, obstetricia, traumatología, etc.)

Es importante que el paciente con **ES** 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, y dificultad de establecer prioridades.

TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD^{1,13}

Vasodilatadores y antiagregantes¹⁻³

- **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 recomendada 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.⁴

- **Captopril y enalapril**

Son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y su indicación primordial es en el tratamiento del impacto vascular renal en la esclerosis sistémica.⁵

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 TNFalfa, aumentar la liberación de colagenasa, aumentar la flexibilidad eritrocitaria, interferir en la agregación plaquetaria, aumentar el fibrinógeno plasmático y presentar efecto vasodilatador. 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.⁶⁻⁸

Dosis: 1200mg/día fraccionada en tres tomas. Los efectos adversos observados son zumbidos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve.

- **Blufomedil, prazosin y ketanserina** sólo ligeramente superiores al placebo.

- **Parches y cremas con nitroglicerina.** Dificil 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).

- **Bosentán**⁸⁻¹⁰

El bosentán es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Se está usando en casos severos de hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia, ensayando en pacientes con úlceras digitales y Raynaud grave, que no responde al iloprost, Y en la prevención de las ulceraciones digitales. Puede combinarse con otros vasodilatadores. La dosis es de 125 mg dos veces por día.

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

El efecto de esta medicación y análogos (macitentán) se ejerce sobre receptor de endotelina 1 y miofibroblastos, reduciendo los niveles basales de actina de músculo liso en cultivo de fibroblastos humanos y animales, y síntesis de colágeno.-10-

Toxina botulínica¹¹⁻¹³

Indicación: constituye una alternativa terapéutica a la simpatectomía de bajo riesgo, especialmente útil en pacientes con respuesta pobre al tratamiento farmacológico, antes de la simpatectomía o tras el fracaso de la misma.

Mecanismo de acción: la inhibición simpático-mimética de la toxina disminuye el vasoespasmo con reducción de la isquemia y mejora el dolor asociada a fibras C, cuyos receptores adrenérgicos están sobre-regulados en la injuria crónica. Los mecanismos moleculares no están totalmente dilucidados e involucrarían varias vías de señalización.

La duración de su efecto sobre el fenómeno de Raynaud oscila alrededor de 6 meses que pueden hacerse coincidir con los más fríos del año.

Dosis: toxina botulínica tipo A: **40 a 100 U por mano**. La dosis exacta no está aún definida.

Resultados (Fregene *et ál.* y Neumeister 2015): los espasmos y el dolor ceden en forma inmediata en 75-100% de los pacientes, incluso en formas ulceradas. 35% necesitó un tratamiento adicional, 48% de las úlceras curó dentro de las 10 semanas.

No obstante, y aunque es controvertida, la existencia de difusión a músculos cercanos con efectos adversos indeseados es controvertida e imprevisible.

TRATAMIENTO DEL COMPROMISO CUTÁNEO EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS (MORFEAS)^{14,37}

INMUNOSUPRESORES INMUNOMODULADORES

- **Metotrexato**^{14,15}

De primera línea para el tratamiento del compromiso cutáneo en las esclerodermias sistémicas. Dos estudios prospectivos controlados con placebo demostraron beneficios en el score cutáneo de Rodnan.¹⁴ 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 en la Esclerosis sistémica. Se recomiendan dosis de hasta 15 mg/semanales.

Su indicación es clara para el tratamiento de las placas de morfea y otras formas localizadas profundas o extendidas, donde puede asociarse a corticoides en pulsos, por vía oral, o a diferentes modalidades de fototerapia, incluyendo las formas lineales, las esclerodermias hemicorporales, en la hemiatrofia de Romberg con esclerodermia, y morfeas panescleróticas.

En estos casos se utilizan hasta 25 mg /semanales.¹⁵

Se evita su uso en pulmones dañados previamente por la posibilidad del llamado “pulmón de metotrexato”

- **Ciclofosfamida**

Demostó efectos favorables sobre la actividad cutánea y pulmonar en dos estudios randomizados, controlados con placebo, doble ciego. Sin embargo, los efectos sobre la piel no se mantuvieron luego de su discontinuación. Recordar que se trata de evitar su uso en mujeres en edad de concebir (esterilidad)

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.¹⁶

- **Corticoesteroides sistémicos**

Se indica en dosis bajas para las primeras etapas de las esclerodermias sistémicas, como adyuvante, asociado a otras medicaciones. Pueden precipitar la crisis renal, hallado con dosis superiores a 15 mg /día. en forma significativa.¹⁷

En las esclerodermias localizadas lineales con compromiso articular o formas clínicas agresivas, pueden ser utilizados por vía oral y en pulsos de 30 mg/kg por 3 días en hasta seis pulsos mensuales. Por vía oral se utilizan de 0,5 a 1 mg/kg/día.¹⁸

- **Micofenolato mofetil**

Estudios prospectivos no controlados han mostrado casos de gran mejoría cutánea en esclerosis progresivas difusas de reciente comienzo. Se encuentra indicado en formas severas o extendidas de esclerodermia localizada, frente al fracaso de las terapias de primera línea, como metotrexato asociado a corticoides o fototerapia.¹⁹⁻²²

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 (TGFβ /IL 1/IL4/IL6)

- **D-penicilamina**

Agente quelante del cobre que impide la formación de uniones cruzadas en las fibrillas de colágeno, a dosis de 250-750mg./día.

Se evita su inclusión dentro de las primeras líneas terapéuticas Efectos adversos: depresión medular, síndrome nefrótico (proteinuria, prurito), anemia aplásica, miastenia gravis, reacciones cutáneas severas por afectación de fibras elásticas y ampollares (pénfigo inducido por penicilamina).²³

- **Colchicina:**

No hay series importantes publicadas. Su eficacia es dudosa. El mecanismo antifibrótico propuesto sería la ruptura de microtúbulos. Dosis. 1 a 6 mgs/día. Puede provocar molestias digestivas, especialmente diarrea.

- **Calcitriol:**

Inhibe la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno, activación de linfocitos. Dosis: 0.5 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 dosis de 0.75 y 1,25 microgramos/día.²⁴

Casos ocasionales han sido tratados con **etretinato y ciclosporina** con beneficios mientras se mantuvo su administración.^{25,26}

FOTOTERAPIA^{27,31}

Los recursos de fototerapia se encuentran entre los de primera línea para frenar o reducir la esclerosis en las esclerodermias localizadas y en ocasiones en el compromiso cutáneo de la **ES**. Su indicación en las formas con pocos elementos, o placas únicas se considerará luego de la falta de respuesta a tópicos.

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, y aumento de producción de colagenasa.

- **UVB banda angosta**

Es un recurso bien tolerado aun en la infancia. Útil para el tratamiento de las morfeas en placas múltiples o generalizadas. Puede asociarse o alternarse con metotrexato o corticoides.

- **PUVA**(0,3 a 0,6 mg/kg/dosis de 8-metoxipsoraleno vía oral con exposiciones desde 0,5 J/cm² UVA con aumento paulatino del tiempo de exposición según fototipo).

En placas múltiples y en las formas lineales, 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 y corticoesteroides si la gravedad del caso lo requiere.

- **PUVA- bath** (1ml/litro de 8-MOP con exposiciones de 0,5 J/cm² 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 vía oral). La tendencia actual en las placas más comprometidas es UVA1. Ambos métodos pueden alternarse con metotrexato.

- **UVA1 /340-400nm**

En esta modalidad no se requiere el uso de psoralenos. Se administran 20-30J/cm² por sesión, de dos a tres veces por semana en dosis acumulativa desde los 600J/cm², para las esclerodermias localizadas en placas múltiples, morfea generalizada, y hemicorporales.

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.

En estudios prospectivos de 37 pacientes tratados con UVA1 dosis medias y altas, seguidos por al menos 6 meses se ha observado que la única variable asociada a la recurrencia (48,5-44,5%) fue la duración desde la última fototerapia UVA1.

En la **ES** se pueden utilizar esquemas de 20 a 30J/cm² por sesión con una frecuencia de 3 a 5 aplicaciones semanales y dosis acumulativas de 1500/J cm².

- **Fotoféresis extracorpórea**³²⁻³³

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

Se exponen los leucocitos a 2J/cm² 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 modificaría el curso de la enfermedad, pero frena su actividad.

- **Trasplante autólogo de células madre:** se han llevado a cabo estudios controlados de pocos casos.³⁴

AGENTES BIOLÓGICOS

- **Imatinib**
Se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo, los cuales mostraron mejoría estadísticamente significativa en la esclerosis cutánea y en la función pulmonar. La dosis empleada es de 100 mg/día (baja). Una proporción significativa de pacientes desarrollaron efectos adversos, como retención hídrica y disturbios gastrointestinales.³⁵
- **Rituximab**
No hay estudios controlados. Varias publicaciones que incluyen casos referidos y estudios prospectivos, informaron mejoría de la función pulmonar y del *Skin Score*.

TRATAMIENTO DE LAS MORFEAS^{22-24,28-31,36}

En el enfoque terapéutico del tratamiento de las morfeas, deberemos considerar la forma clínica, su ubicación y distribución, la superficie afectada y si existe compromiso o no de estructuras subyacentes que puedan comprometer la funcionalidad del paciente (lesiones que afecten estructuras faciales y/o articulares) y la agresividad de la evolución.

Los recursos actualmente utilizados que se encuentran avalados según sus niveles de evidencia se clasifican en:

1. Tópicos

- Tacrolimus de 0,03% a 0,1%
- Calcipotriol
- Corticoesteroides
- Imiquimod

2. Inmunosupresores

- Metotrexato (dosis máxima entre 15 a 25 mg/semanales).
- Corticoesteroides por vía oral a dosis de 0,5-1 mg./kg/día o en pulsos mensuales de 30 mg/kg por 3 días consecutivos. Hasta 6 pulsos.
- Micofenolato mofetil.

3. Fototerapia

- UVB banda angosta.
- PUVA (sistémico, tópico, baño).
- UVA1 (dosis bajas a medianas).

Los algoritmos propuestos por los últimos trabajos importantes de revisión (**cuadros 2,3 y 4**) tienen en consideración los niveles de evidencia que figuran en el **cuadro 1** (si bien no incluyen la ciclosporina y la D-penicilamina entre sus recomendaciones)

Terapéutica de las morfeas-niveles de evidencia (escala modificada de Shekelle)

- Tacrolimus tópico - IB
- UVB banda angosta - IIB
- UVA1 (dosis bajas, medianas y altas)-IIB
- PUVA(tópico,bath,oral)-IIB
- UVA total - IIB
- Imiquimod tópico - IIB
- Calcipotriol /betametasona tópicos- IIB
- Metotrexato/CE sistémicos (VO o pulsos)- IIB
- D-penicilamina - III
- Ciclosporina- III
- Mofetil micofelonato - III
- Fotoféresis extracorpórea-III

Cuadro 1

Placa circunscrita de morfea

tacrolimus tópico



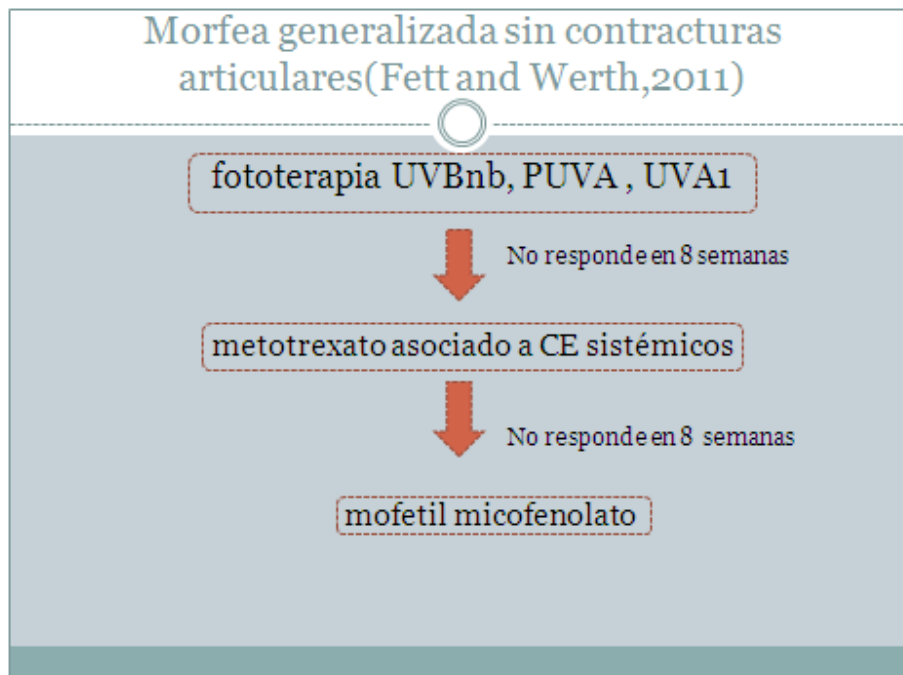
No responde en 8 semanas

fototerapia localizada

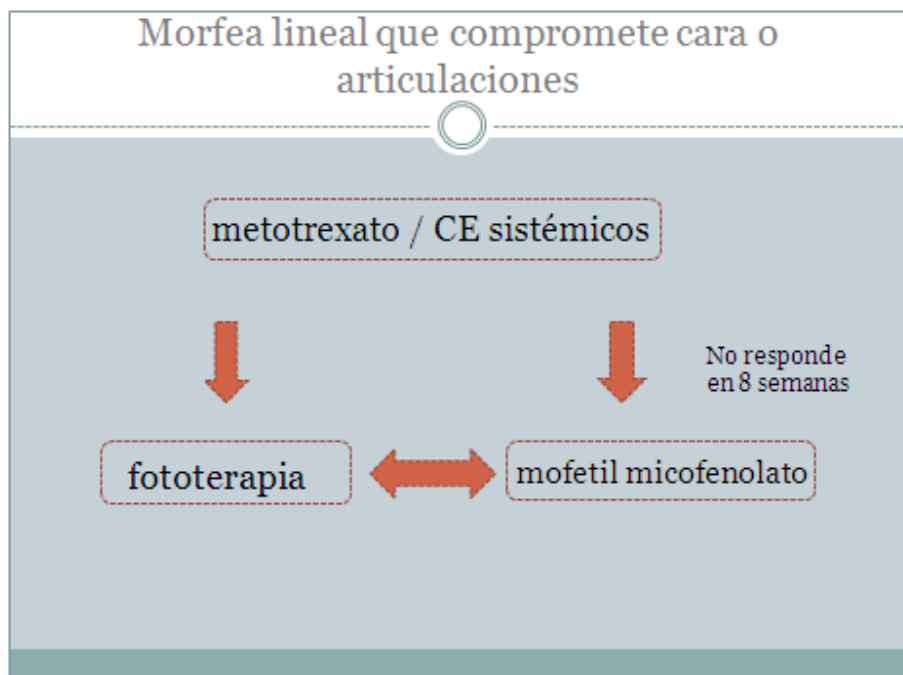
Calcipotriol/
betametasona

imiquimod tópico

Cuadro 2



Cuadro 3



Cuadro 4

RECURSOS DE FISIOTERAPIA Y REHABILITACIÓN:

Movilización activa y pasiva, ultrasonido, artrodesis de articulaciones interfalángicas en las esclerodactilias severas.

OTROS ASPECTOS A CUIDAR:

En las esclerodermias sistémicas evitar tabaco, cafeína, exposiciones al frío, las maniobras manuales traumáticas, rudas o vibratorias, y el sobrecalentamiento.

MARCADORES DE ACTIVIDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- *Skin score (modified Rodnan Skin Score)* en las esclerodermias sistémicas.
- Ecografía cutánea de alta frecuencia (18-20 MHz,) sobretodo en las morfeas.³⁶

BIBLIOGRAFÍA

Incidencia¹⁻⁴

1- Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E y Sibia J. Incidence and prevalence of Systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:223-225.

2- Coral Alvarado P, Pardo AL, Castaño Rodríguez N, Rojas Villaraga A, et al. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009; 28:757-765.

3- Falanga V. Esclerosis sistémica (esclerodermia). Cap 45, pag 625 en: Bologna JI, Jorizzo JL y Rapini RP. *Dermatología*. Elsevier. Madrid 2003.

4- Rocken N y Ghoreschi K. Morfea y liquen escleroso. Cap 97, pag. 1503. En: *Dermatología* Elsevier. Madrid 2003.

Etiología. Hallazgos previos. Epigenética¹⁻¹¹

1- Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, et al. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with LA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 2000;59:359-567.

2- Renzoni E, Lympay P, Sestini P, Pantelidis P, et al. Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1633-1640.

3- Crilly A, Hamilton J, Clark CJ, Jardine 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, Banno S, Matsumoto Y, Niimi T, et al. Transforming growth factor beta 1 gene polymorphism in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1520-1523.

5- Tan FK, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, 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- Bodni R. Microquimerismo en dermatología. *Dermatol. Argent.*, 2013, 19:48-52

7- Fett N and Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:217-128

8- Altorok N, Tsou PS, Coit P, Khanna D, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-205303

9-Broen JC, Radstake TR, Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the Pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*.2014 ;10:671-681.

10-Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, George LK, *et ál*. Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin. *PLoS One*. 2008;3:e2696.

11- Vigone B, Santaniello A, Marchini M, Montanelli G, *et ál*. Role of class II human leucocyte antigens in the progression from early to definite systemic sclerosis. *Rheumatology online* september 16,2014 doi.10.1093/RHEUMATOLOGY/KEU381.

PATOGENIA¹⁻¹³

1-Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, George LK, McCalmont TH, Connolly MK, Whitfield ML. Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin. *PLoS One*. 2008;3:e2696.

2- Fett N and Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:217-128

3-Marie I, Gehanno JF, Bubneheim M, Duval-Modeste AB *et ál*. Prospective study to evaluate the association between systemic esclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun rev* 2014;13:151-156

4-Marie I, Menard JF , Duval-Modeste AB, Joly P, *et ál*. Association of occupational exposure with features of systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2015 Jan 10.pii. so190-9622(14)02212-9.doi.10.1016/J.JAAD.2014.11.027.[Epub ahead of print]

5-Broen JC, Radstake TR, Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the Pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*.2014 ;10:671-681.

6- Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, *et ál*. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis* 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013;-204487>.

7-Amento EP. Immunologic Abnormalities in Scleroderma. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 18-21.

8-Herron GS, Romero LI. Vascular Abnormalities in Scleroderma. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 12-17.

9-Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S19-23.

10-Liu B, Connolly MK. The Pathogenesis of Cutaneous Fibrosis. *Sem Cut Med Surg* 1998; 17: 3-11.

11-Annu,J and Trojanowska,M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma.Curr Opin in Rheumatol 2004; 16: 739-745.

12-Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nishioka K. Nodular scleroderma: increased expression of connective tissue growth factor. Dermatology 2005; 211: 218-223.

13-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.

DEFINICION Y FORMAS CLINICAS de ESCLEROSIS SISTEMICA¹⁻³⁹

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- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, *et ál.* Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis.2013;72:1747-1755.

3-Hassan ML Magnin PH Tesis de Doctorado en Medicina. Esclerodermia generalizada. 1982 Tomol, 20-37. Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UBA.

4- Hoffmann-Vold A-M, Gunnarsson R, Garen T, Midtvedt O, *et ál.* Performance of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis (SSc) in large, well-defined cohorts of SSc and mixed connective tissue disease. J Rheumatol 2015;42:60-63.

5-Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, *et ál.* Evaluation of the new ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis in the Canadian Scleroderma Research Group cohort [abstract]. J Rheumatol 2014;41:1530-1531.

6-LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S,*et ál.*Scleroderma(systemic sclerosis): classification,subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-205

7-Sellei, J. The diagnosis and treatment of scleroderma and acroesclerosis, and some o f their kindred diseases. Br J Derm 1934; 46: 523.

8-Winterbauer RH. Múltiple telangiectasia, Raynaud phenomenon mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. Bull John Hopkins Hosp. 1964; 114: 361-370.

9-Wolheim, FA .Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. Rheumatology 2005; 44:

- 10-Thibierge, G and Weissenbach RJ .Concretions calcaires sous cutanées et sclérodermie. Ann Derm Syph 1911; 1: 129.
- 11-Hassan ML, Antonini MC Sirito R Grilli J CREST e hipertensión pulmonar (estudio de dos casos).Psa Méd Argentina 1986; 73: 208-212.
- 12-Abraham S ,Begun S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis.2004 ;63:123-129.
- 13-Miyawaki S, Asamuna H, Nishiyawa S, Yashinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies J Rheumatol 2005; 32: 1488-1494.
- 14-Sakan,F ,Mori F, Zaniza M ,Oda G .Primary biliary cirrhosis in the absence of antimitochoncrial antibodies. J Epidemiol 2006; 16: 30-34.
- 15-Cabral Campana,L Hassan ML. "Síndrome de Reynold". (Estudio de tres casos). Dermatología Argentina 2008;14:276-280.
- 16-Wollina, U GraefeT,Oelzner P, Hein G and Schreiber G. Pseudoainhum of all fingers associatedwith Reynolds' syndrome and breast cancer.Report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 381-384.
- 17-Muhlen CA and Tan EM .Autoantibodies in the Diagnosis of Systemic Rheumatic Diseases.Seminars in Arthritis and Rheumatism 1995; 24: 323-358.
- 18-Cepeda, EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes : clinical indications and relevance. Curr Op Rheumatol 2004; 16: 718-722.
- 19- Bellando-Randone S¹, Guiducci S, Matucci-Cerinic M.Very early diagnosis of systemic sclerosis.Pol Arch Med Wewn. 2012;122 Suppl 1:18-23.
- 20- Varga J, Hinchcliff M. Systemic sclerosis.Beyond limited and diffuse subsets?. Nat Rev Rheumatol 2014;10:200-202
- 21-Banshing KJ, Lammens M, Knaapen HK,van Riel PL, van engelen BG,Vonk MC. Scleroderma-polymyositis overlp syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology.Arthritis Res Ther 2014;16:R111
- 22-Moinzadeh P,Aberer E, Keihan Ahmadi S, Black N.et ál. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2015; 74:730–737.
- 23-Gyger R, Fortin, M. Larché,and M. J. Fritzler . Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects J Rheumatol.2014,41:2179-2185.

- 24- Poormoghim H, Lucas M, Fertig N and Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:444-451
- 25-Tuffanelli, DK and Winkelmann RK. Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acroesclerosis. *Ann Int Med* 1961; 57: 198.
- 26-Hassan ML, Gotlib N, Murmis D, Moya Parrado E y Palero PI. Esclerodermia Difusa. *Rev Arg Derm* 1993;74:69-72
- 27-Hmaguchi Y, Kodera M, Matsushita, Hasegawa M *et ál.* Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthr Rheum* 2014;67:1045-1062.
- 28-Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venroij WJ. *et ál.* Clinical features and serum antibodies in 230 Danish patients with Systemic Scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 39-45.
- 29-Nudenberg B. Aportes para la Clasificación de la Esclerosis sistémica progresiva. Colagenopatías en Dermatología. Edic. Escuela de Artes Gráficas del Colegio Salesiano San José. Rosario 2000, págs. 21-23
- 30-Ferri C, Bernini L, Cecchetti R, Latorraca A, Marotta G, Pasero G, Neri R, Bombardieri S. Cutaneous and serologic subsets of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 1991;18:1826-1832.
- 31-Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, George LK, McCalmont TH, Connolly MK, Whitfield ML. Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin. *PLoS One*. 2008;3:e2696.
- 32- Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SW, Simmons M, *et ál.* Skin score :a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;23:1256-1263
- 33-. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, Weinstein A, Weisman M, Mayes M, Collier D, *et ál.* Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
- 34- Furst DE, Clements PJ, Stee VD, Medsger TA *et ál.* The modified skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:84-88.
- 35-Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA Jr, *et ál.* The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998, 25:84-88.
- 36-C. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979 ;22:130-140
- 37- Saposnik M, Rebollo M, Melloni ME, Pierdominici M, *et ál.* "Importancia de los anticuerpos antifosfolipídicos en dermatología". *Rev. Arg. Derm.* 1997;78: 69-76.

38- Hassan ML Saposnik M, Rebollo NE, Ziella ME, *et ál.* Anticuerpos antifosfolípido. Correlación clinicolaboratorial(estudio de 74 pacientes). Abstracts del International World Congress of Dermatology, Sydney (Australia),1997.

39-Medsger, TA Masi AT, y Rodnan GP. Survival with systemic sclerosis scleroderma. *Ann Int Med* 1971; 75: 369.

40-Sharp GC. Irving WS, Tan M and Gould RG. Mixed connective tissue disease síndrome associated with a new antibody: an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52; 148.

41-Alarcón GS. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 125-137.

42-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: 313-320.

FENOMENO DE RAYNAUD¹⁻¹¹

1.- Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Thèse de Medicine. Paris: Rigoux Ed;1862:174. in: Wigley F. Raynaud 's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-1008

2.-Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*.2005;44: 587–596.

3.- Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(1):81-87

4,. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. Smoking, alcohol consumption and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med*. 2007;120:264–271.

5.- Tolosa Vilella C, Simeón Aznar C y Gabarró Juliá L. El fenómeno deRaynaud. *Med Clin (Barc)*.2009;132(18):712–718

6.- Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, *et ál.* for the Scleroderma Clinical Trials Consortium. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002;46:2410–2420.

7.-Beth Goundry, Laura Bell, Matthew Langtree, Arumugam Moorthy *Brit Med J* 2012;344:e289

8.- Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Anhalt GJ. Chronic idiopathic acrocyanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;45(6 Suppl):S207–208.

9.-Gibbs MB, English 3rd JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:1009–1019.

10.- Pièrard G, Fumal I, Pièrard-Franchimont C. Lesiones por frío. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K. F, Goldsmith L, Katz S. Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick, 6ta ed.- Buenos aires: Panamericana; 2005;2:1361-1371

11.-Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. J Intern Med. 1997;242:191–197.

CAPILAROSCOPIA¹⁻⁹

1-. Maricq HR, LeRoy EC Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by widefield microscopy. Arthritis Rheum 1973; 16:619-628.

2- Maricq HR, Downey JA, LeRoy EC Standstill nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome. Blood Vessels Arthritis Rheum 1976; 13:338--349.

3- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol 2000; 27:155-160.

4-. Sormani de Fonseca ML. Manual de Capilaroscopia. Edición 2000.

4'- Garra V., Danese N., Rebellia M., Cairoli E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev. Med Urug 2012; 28:89-98.

5-. Nitsche A. Es posible diagnosticar y tratar la Esclerodermia Tempranamente? Anuario Esclerodermia 2011. Asociación Argentina de Esclerodermia y Raynaud.

6- J, Walker A *et al.* Preliminary criteria for the very early diagnosis of Systemic Sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Avouac Francen Annals of Rheumatology Disease 2011;70: 476-481.

7-Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, Serné EH.. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009; 68:191–195.

8- Ingegnoli F, Boracchi P *et al.* Prognostic Model Based on Nailfold Capillaroscopy for Identifying Raynaud's Phenomenon. Patients at High Risk for the Development of a Scleroderma Spectrum Disorder Art Rheumatism 2008;58:2174–2182.

9- Fernandez Bussy R, Gatti C, Porta Guardia C. Esclerodermia, Clasificación .Fundamentos en Dermatología clínica. 2011; 116-117.

CÁNCER Y ESCLERODERMIA¹⁻³⁸

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 morphea 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 bleomycin-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: 10-16.
- 7-Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseasescausing 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 :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; 49:67-76.
- 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: 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; 30:1994-1996.
- 13-Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol* 1979;115:950-955.
- 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, *et ál*. 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, *et ál*. Malignant Lymphoma in Patients with Rheumatic Diseases other than Sjögren's Syndrome: aClinicopathologic Study of Five Cases and a Review of the Japanese Literature. *Jpn J Clin Oncol*1997; 27: 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, *et ál.* 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. *Rev Arg. Derm.* 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: 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; 73:217-219.
- 23-Ozturk MA, Benekli M, Altundg MK, Guler N. Squamous cell carcinoma of the skin associated with systemic sclerosis. *Dermatol Surg* 1998; 24:777-779.
- 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, *et ál.* Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12:1136-1139.
- 26-Rittner G, Schwanitz G, Baur MP, Black CM, *et ál.* 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: 910-914.
- 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; 28:1336-1340.
- 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, *et ál.* Evidence of activation of herpes viruses, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, in sistemic sclerosis and normal skin. *J Rheumatol* 2000; 27: 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, *et ál.* Prevalence of Barrett's Esophagus in Systemic Sclerosis Arthritis Rheum 2005; 52:2882-2888.

34-Witaker Worth DL, Carlone V, Susser W, Phelan N, Grant-Kels. Dermatological diseases of breast and nipple. J Am Acad Dermatol 2000; 43:733-751

35-Davis DA, Cohen PR, McNeese MD, Duvic M. Localized scleroderma in breast cancer patients treated with supervoltage external beam radiation post scleroderma. J Am Acad Dermatol 1996; 35:923-927.

36-Wollina U. Increased risk of cancer in patients with scleroderma: no risk 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; 19:151-154.

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

PSEUDOESCLERODERMIAS (ESCLERODERMOIDES)¹⁻²³

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

*2-Stephens C, Mc Kee P. The Dermal Mucinosis. In: Callen J, Dahl *et ál.* Advances in Dermatology. Mosby Year Book. 1993; 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-Mendez M, Rossetti MV, Del C Battle AM, Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of PCT in the Argentinean population. J Am Acad Dermatol 2005; 52:417-424.

5- Khayat R, Dupuy A, Pansé I, Bagot M, *et ál.* Sclerodermatous changes in porphyria cutanea tarda: six cases. Ann Dermatovenereol 2013; 140:589-597

6- Magnin PH, Battle AM, Wider A, Lenczner J *et ál.* Estudio clínico y bioquímico comparativo entre PCT no esclerodérmica y Esclerodérmica. Rev Arg Derm 1982; 63:177

7-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

- 8- Varigos G.,Schiltz J R.,and Bickers D.R. Uroporphyrin I Stimulation of Collagen Biosynthesis in Human Skin Fibroblasts. A unique dark effect of porphyrin. Clin Invest 1982;69:129-135.
- 9-Takao Fujii,-tsumeyo Mimori T.,Kimura N.,Satoh S.,*et ál.* Pseudoscleroderma associated with TGFB1 producing advanced gastric carcinoma. Arthr and Rheum. 2003;48:1764–1770.
- 10-Varga J, Gott S, Li I. Scleredema adutorum: 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.
- 11-Haustein U. Scleroderma – like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 13: 50-53.
- 12-Rongioletti F, Rébora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen mixedematoso and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 273-281.
- 13-Girardi M., Kay J. ,Elston DM., Le Boit PhE., Abu-Alfa A. ,*et ál.* Nephrogenic systemic fibrosis.Clinicopahtological definition and workup recommendations. J Am Acad Dermatol 2011;65: 1095-1106
- 14-Mendoza F., Artlett C M., Sandorfi N. *et ál.* Description of 12 Cases of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Review of the Literature.Semin Arthritis Rheum 2006, 35: 238-249
- 15-Canga A.,Kislikova M, Martínez Galvez M,Arias M. *et ál.*Función renal, fibrosis sistémica nefrogénica y otras reacciones adversas asociadas a los medios de contraste basados en el gadolinio Nefrología 2014;34:428-438
- 16-Goltz R. The graft vs host disease. Arch Dermatol 1988; 124: 1849-1850.
- 17-Schaffer J. V. McNiff J. M, Seropian S., Cooper D. L., *et ál.* 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.
- 18-Harper J. Cutaneous graft vs host disease .BMJ 1987; 295: 401-402.
- 19-Breathnach S, Black M. Graft versus host disease. In Rook´s Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing Seventh Edition.2004, 3; 42: 26 - 46.32.
- 20-Goodfiel M, Jones S. Graft versus host disease. In Rook´s Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing Seventh Edition. 2004; 3: 56-89.
- 21- Mori Y, KahariV-M, Varga J. Scleroderma-likecutaneous syndromes. Curr Rheumatol Rep 2002; 4:113-122.
- 22- Cárđaba B, del Pozo V, Gallardo S, Palomino P, *et ál.*Genetic approaches in the understanding of Toxic Oil Syndrome . Toxicology Letters. 2005;161: 83-88.

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

MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS^{1,2}

1 Hassan ML., Magnin,PH . ESCLERODERMIA GENERALIZADA. TESIS de doctorado 1982. UBA

2-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.

Digestivo¹⁻²²

1-Hassan ML, Capalbo R,Bacigalupe M. “Valoración del estudio radiográfico de la membrana periodontal en esclerodermia y colagenopatía mixta”.*Rev. Arg. Dermatología* 1982;63: 107-112.

2-Tasleem A,Qazi M, Jaswinder S,Iffat H. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. *BMC Gastroenterology* 2015; 15:24.

3-Turner R, Lipshutz W, Miller W,Rittenberg G,*et ál.* Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973; 265:191-199.

4-Vivek N, Zsuzsanna H, McMahan, Terri G, Dinesh K. Management of Gastrointestinal Involvement in Scleroderma. *Current Treatment Options in Rheumatology* 2015; 1:82–105.

5-Akesson A, Wollheim FA..Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28:281-286.

6- Khanna D, Hays RD, Maranian P,Seibold JR,*et ál.*Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument.*Arthritis Rheum* 2009; 61:1257-1263.

7-Thoua NM, Bunce C, Brough G,Forbes A,*et ál.*Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre.*Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:1770-1775.

8-Russell ML, Friesen D, Henderson RD, Hanna WM. Ultrastructure of the esophagus in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1117-1123.

9-Silver RM. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1991; 50 Suppl 4:854-861.

10-Zaninotto G, Peserico A, Costantini M, Salvador L, *et ál.* Oesophageal motility and lower oesophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:95-102.

11-Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980; 79:155-166.

12-Maddern, GJ, Horowitz, M, Jamieson, CG, Chatterton BE, *et ál.* Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984; 87:922-926.

13-Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1453-1456.

14-Calamia KT, Scolapio JS, Viggiano TR. Endoscopic YAG laser treatment of watermelon stomach (gastric antral vascular ectasia) in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:605-608.

15-Klump B, Schneider GA, Fierlbeck G, Hoeffet S, *al.* Argon plasma coagulation in endoscopic therapy of CREST syndrome associated upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol* 1997; 35:469-476.

16-Cobden I, Axon AT, Ghoneim AT, Mc Goldick J, *et ál.* Small intestinal bacterial growth in systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5:37-42.

17-Salen, G, Goldstein, F. Malabsorption in intestinal scleroderma: Relation to bacterial flora and treatment with antibiotics. *Ann Intern Med* 1966; 64:834-841.

18-Meszaros, WT. The colon in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Roentgenol* 1959; 9:1000-1002.

19-Hamel-Roy J, Devroede G, Arhan P, Tétrealult L, *et ál.* Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. *Gastroenterology* 1985; 88:1-7.

20-Scudamore HH, Green PA, Hofman HN, Rosevear JW, *et ál.* Scleroderma (progressive systemic sclerosis) of the small intestine with malabsorption. Evaluation of intestinal absorption and pancreatic function. *Am J Gastroenterol* 1968; 49:193-208.

21-Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, *et ál.* Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med* 1971; 50:302-312.

22-Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, *et ál.* Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55:388-394

COMPROMISO CARDIOLÓGICO¹⁻¹⁸

1- Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic Sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 697-702.

2- Bulkley BT, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: a cause of cardiac dysfunctions *Circulations* 1976;55:483-490.

3-Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, *et ál.* Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus* 2005; 4:702-707

4- Maione S, Coumo G, Guinta A, Taunurrid H, *et ál.* Ecocardiographic alterations in Systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34:721-727.

5- Byers RJ, Marshall DAS, Freemont AJ. Pericardia involment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 ;56:393-394.

6-Vacca A , Meune C , Gordon J , Chung L, *et ál.* Esclerodermia Clinical Trial Consorcio cardíaca Subcomité .Las arritmias cardíacas y defectos de la conducción en la esclerosis sistémica. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 :1172-1177.

7- Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, *et ál.* Seguimiento ecocardiografico de los pacientes con esclerodermia sistémica por 2D speckel tracking ecocardiograma del VI. *Cardiovascular ultrasonido* 29 de marzo 2014;12:13. doi10.1186/1476-7120-12-13.

8- Kragelund C ,Grønning B ,Omland T, *et ál.* Es N-terminal pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) una prueba de detección útil para los hallazgos angiográficos en pacientes con enfermedad coron aria estable? *Am Heart J* 2006 ;151 : 712 e1-712.e7.

9-Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, *et ál.* Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3985-93.

10- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, WT *et ál.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

11 -Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, *et ál.* Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:32-38.

12.Kumar N, Griffiths B, Allen J. Thermographic and symptomatic effect of a single dose of sildenafil citrate on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a potential treatment. *J Rheumatol.* 2006; 33:1918-1919.

13-Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, *et ál.*Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis:analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1475-1478.

14- De LaVega AJ, Derk CT. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynauds: a novel indication. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18:23-29.

15- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD,*et ál.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496 -1502.

16- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon,*et ál.* . A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary hypertension. The primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:229-302

17- Mc Laughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF,*et ál.* Randomized study of adding inhaled ilioprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.

18- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, *et ál.* Combinations of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension : BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004: 24:353-359

Aparato respiratorio¹⁻³³

1- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR,*et ál.* Predictor of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 517-521.

2—Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest* 2001;120: 93-101.

3-Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patients with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 10-17.

4- 24th annual meeting, Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae. Abstracts. June 26-30, 1989, Lausanne-Switzerland. Histopathologic subgroups in patients with fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1999; 14. *Suppl.* 30, 272S.

5- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV,*et ál.* 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.

6- Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, *et ál.* The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 121-127.

7-Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, *et ál.* Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-283.

- 8-Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheum* 1996; 35: 989-993.
- 9-Ungerer RG, Taskin DP, Furst D, Clements PJ, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983; 75: 65-74.
- 10-Salerni R, Rodnan GP, Leon DS y Shaver JA, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86: 394-399.
- 11- Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 125-131.
- 12-Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54: 273-277.
- 13-Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.
- 14-Spruit MA, Tomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Arcasoy SM. et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60: 32-38.
- 15-Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, et al. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluates for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 1431-1439.
- 16-Risk C, Epler GR, Gaensler GA, et al. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984, 85: 69-74.
- 17-Orens JB, Kazerooni CA, Martínez SJ, Curtis JL, 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.
- 18-Taormina VJ, Miller WT, Geffer WB, Epstein DM, et al. Progressive systemic sclerosis subgroups: Variable pulmonary features. *Am J Roentgenol* 1981; 137:227-285.
- 19-Owens GR et al. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84: 546-550.
- 20-Wells JH, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, et al. High resolution computer tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 783-742.
- 21-Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999, 14: 270-278.

22-Baque-Juston MC,Wells AU,Hansell DM,*et ál.* Pericardial thickening or effusion in patients with pulmonary artery hypertension: a CT study. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 361-364.

23-Saba TS, Foster J, Cockburn M, Cowan M, *et ál.* Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 1519-1524.

24-Kasper W,Geibel A,Tiede N,Bassenge D,*et ál.* Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352-356.

25-Sáenz de la Calzada C,Sanchez Sanchez V,Martin MT,Tello de Meneses R *et ál.* Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.

26-Wallaert B, Bart F, Aerts C, Ouaisi A,*et ál.* Activated alveolar macrophages in subclinical pulmonary inflammation in collagen vascular diseases. *Thorax* 1998; 43: 24-30.

27- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, *et ál.* Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computer tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:462-468.

28-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.

29-2005 American College of Rheumatology. 69th National Scientific Meetings.De : Cyclophosphamide vs placebo in scleroderma lung disease N Engl J Med 2006 ;54 :793-938

Renal¹⁻²

1--HmaguchiY,Kodera M,Matsushita,Hasegawa M *et ál.* Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies.*Arthr Rheum* 2014;67:1045-1062.

2- Shanmugam VK ,Steen VD.Renal disease in scleroderma: an update on evaluation,risk stratification,pathogenesis ,management.*Curr Opin heumatol.*2012;24:669-676.

LABORATORIO¹⁻⁶

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.

4-ReveilleJD, Durban E, Goldstein R and col. Racial differences in the frequencies of scleroderma -related autoantibodies. Arthr Rheum 1992; 35: 216-218.

5- Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, and Parodi A. Serology of lUpus erythematosus. Correlation between immunopathological features and clinical aspects. Autoimune Diseases 2014; 2014.321359. Published on line 2014 Feb6.doi 101156/2014/321359.

6-Actualizacion en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Documentos de la SEQC-junio 2014, pag.77-85

ESCLERODERMIA LOCALIZADA (MORFEAS)

GENETICA ¹⁻⁵

1- Jacobe H, Ahn C, Arnett F, Reveille J. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. Arthritis Rheumatol 2014 ;66:3170-2177

2- Fett N and Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis.J Am Acad Dermatol 2011;64:217-128

3-Farrel A Marren P, and Wojnarowska F. Genital liquen sclerosus associated with morphoea or systemic sclerosis : clinical and HLA characteristics ..British Journal Dermatol 2000; 598-603.

4-Powell J,Wojnaroska J,Winsey S, Marren P and Welsh K .Liquen sclerosus premenarche:autoinunity and inmunogenetics. Br J Dermatol 2000; 142: 481-484.

5- Bodni R. Microquimerismo en dermatología. Dermatol. Argent., 2013,19:48-52

EPIDEMIOLOGI A ¹⁻⁹

FORMAS CLÍNICAS ¹⁰⁻⁴⁸

INDUCCIÓN Y PATOGENIA ⁴⁹⁻⁵⁵

1--Yu B, Einsen A. Esclerodermia localizada, En: Fitzpatrick Dermatología General 6ta edición. 2005,1938-1940.

2-Nudemberg B .Esclerodermia controversias clínicas.Rev Arg Dermatol 1993;74:59-63.

3-Vigliogliá P. Esclerodermia Act Terap Dermatol 2001; 24: 274-290.

4-Gatti CF. Esclerodermia localizada .En: Nudenberg B, Avances en Colagenopatías. Nudemberg B y col. 1996; 27-32.

5-Nudemberg B. Esclerodermia en la infancia. . En: Avances en colagenopatías. 1996, .Edic. Escuela de Artes Gráficas del Colegio Salesiano. Rosario, págs 33-36.

- 6-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.
- 7- Hassan ML, Saposnik M y Schroh RG. Coexistencia de psoriasis y esclerodermia localizada. Rev Arg Derm 1990;72:39-42
- 8-Weide B,Schitteck B,Strark M, Rassner G, Wilske B and Garbe C. Morphea is neither associated with features of Borrelia burdorferi infection,nor is this agent detectable in lesional skin by polimerasa chain reaction.Br J Dermatol 2000;143:780-785.
- 9- Weide B, Walz T, Garb. Is Morphea caused by Borrelia burdorferi? A review .Br J Dermatol 2000;142:632-644.
- 10-Borda JM y Abulafia J. Esclerodermia en gotas, atrofodermia idiopática y liquen escleroso y atrófico coexistentes. Alopecia y estado vitiligoide, secuelas de esclerodermia. Arch Argent Dermat 1955; 5: 175 -179.
- 11-Canizares O, Sachs PM,Jaimovich L,Torres VM. Idiopathic atrofodermia of Passini and Pierini .AMA Arch Derm. 1958 ;77:42-58; discussion 58-60.
- 12- Peterson LS, Nelson AM, Su WP .Classification of morphea (localized scleroderma) Mayo Clin Proc 1995; 70:1068-1076
- 13-MB Leroux,Bergero A. Esclerodermia localizada. Rev Argent Dermatol 2011;92:versión online 1-13.
- 14- LaxerRM,Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin rheumatol 2006; 18: 606-613
- 15-Torres Cortijo A,Villa. Esclerodermia Papulotuberosa (queloidea) versus esclerodermia nodular.Med Ibero Lat Am 1996; 36: 139-134.
- 16- Ortiz Paredes K, Meléndez Oviedo V. Atrofodermia de Passini y Pierini. Rev Med Hondur 2010;78:59-112.
- 17-Achenbach R, Calb I, Lococo L Anetodermias y otras atrofias circunscriptas de la piel .Rev Arg Dermatol 013;94 (Versión online).
- 18-Restrepo M, Muñoz C .Atrofodermia de Pasini y Pierini .Posible variante de esclerodermia localizada .2014;39:77-80.
- 19- Peching G, Galarza C, Kumakawa Z, Mendoza D, Marrante V .Atrofodermia que sigue las líneas de Blaschko.Dermatol Peru 2005; 15: 66-69.
- 20-Bielsa Marsol,I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada.Actas Dermosifilor. 2013;104:654-66

- 21- Fistarol S, Itin P. Ann. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *J Clin Dermatol* 2013;14:27-47.
- 22- Chaparro, EN, Rosati, OM, Hassan ML. Vitiligo. Nuestra casuística en 270 casos. *Arch. Argent. Dermatol.* 2011; 61: 191-196.
- 23- Jesaitiene D, Valiukeviciene s, Vatkienė D, Jievaltas M, Barauskas V, Gudaninaviciene I, Franke I, Gollnick H. Lichen sclerosus in pediatric and adult male patients with congenital and acquired phimosis. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44:460-446.
- 24- Sandoval M J, Quenardelle A S, Slimel M, López Colombino C, Giménez M F, Lique escleroso y atrófico extragenital. *Arch Argent. Dermatol.* 2011;61:251-254.
- 25- Skupsky H, Abuay R, High W, Pass C, Goldemberg G. Development of lichen sclerosus et atrophicus while receiving a therapeutic dose of imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *J Cut Pathol.* 2010; 37:877-880.
- 26- Arum B, Jamieson L, Mendonca L. An unusual presentation of lichen sclerosus et atrophicus in a tattoo. *Rev Clinical and Experimental Dermatol* 2010;35:441.
- 27- H Lee, Y J Kim, Ho Oh. Segmental vitiligo and extragenital lichen sclerosus et atrophicus simultaneously occurring on the opposite side of the abdomen. *Ann Dermatol* 2014;26:27-47.
- 28- Chi Yeon Kim, Jin Gu Kim, Chee Won Oh. Treatment of oral Lichen Sclerosus atrophicus with 1% pimecrolimus cream. *Ann Dermatol* 2010,22:326-329.
- 29- Primo L, Muzzio I, Donatti L, Allevato M A, Marini M, Juárez M. Lique escleroso en párpado. Tratamiento con tacrolimus. *Act Terap Dermatol* 2012;35: 174-177.
- 30- López Bertrán J M, Renis F M, Stefanazzi M H, Simionato C, Saponaro A E, Vigovich F, Casa J G. Lique escleroso y atrófico ampollar y hemorrágico. A propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol* 2010;91:1-7. Versión online.
- 31- Viladomiu E, Valls A, Zabaleta B, Moreno A Pérez N. Deep morphea in a child after pneumococcal vaccination. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2014;8:259-260.
- 32- Fernández Bussy R, Nudenberg B, Leroux MB. Fasciitis eosinofílica y dermatosis relacionadas. En: *Avances en Colagenopatías* 1996, págs 139-146.
- 33- Shulman LE. "Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88:70-86
- 33- Díaz Pérez J, Connolly S, Winkelman R. Disabling pansclerotic morphea in children. *Arch Dermatol* 1980; 116:169-173.
- 34- Díaz Pérez J, Connolly S, Winkelman R. Pansclerotic morphea of the childhood *et al* *Pediatric Dermatology* 1999; 245-247.

- 35-Fernández Rodríguez A, Gandía Martínez M, Navas García N. Morfea generalizada unilateral: un caso y revisión. *Reumatología clínica* 2011; 07:404-406.
- 36-Kim A, Marinkovich N, Vasquez R, Jacobe H. Clinical features of patients with morphea and the panesclerotic subtype: A cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort. *J Rheumatol* 2014; 41: 106- 112
- 37-Dasgupta M, Patra CH, Sarkar S, Das S. Panesclerotic morphea: a male with hemiatrophy of lower limb. *Indian Dermatol online* 2014; 5:170-172.
- 38-Singh A, Singhal K, Arora M. Adult onset Unilateral Panesclerotic Morphea. *Indian J Dermatol* 2014; 59:316-319.
- 39-Zulian F, Vallongo C, Woo P and col. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthr Rheum* 2005; 52: 2873-2881.
- 40-Kura M, Jindal S. Disabling panesclerotic morphea of childhood with extracutaneous manifestations. *Indian J Dermatol*. 2013; 58:159-162.
- 41-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.
- 42-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.
- 43-Wollina Uwe M, Buslau, Weyers, Wolfgang M. Squamous cell carcinoma in panesclerotic morphea of childhood. *Pediatric Dermatol* 2002; 19: 151-154.
- 44-Hassan M L, Saposnik M, Melloni ME, Waiman J, Moreno Figueredo A, Spiner R E, Schroh R G. Morfeas hemicorporales. *Rev Arg Reumatol*. 2013; 24:8-14.
- 45-Swiety A, Brzezinska Wcislo, Arasiewicz H, Bergler Czop B. Antiphospholipid antibodies in localized scleroderma: The potential role of screening tests for the detection of antiphospholipid syndrome. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31:65-70.
- 46-Ávalos Huizar Xa, Valencia Mórán CD, Rodarte Pérez JI, Castro Mosqueda MG, Ornelas-Aranda ML, Pérez García G, Castillo Villarruel F. Morfea en pediatría: reporte de 7 casos y revisión de la literatura. *Revista médica MD* 2014; 5:263-267.
- 47-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.
- 48-Dharamasi J, Victor S, Aguwa B, Chul Ahn, Frank Arnett. Morphea in adults and children cohort III. *Jama* 2013; 149:1159-1165.

INDUCCION Y PATOGENIA DE LAS MORFEAS⁴⁹⁻⁵⁵

- 49- Uziel y, Feldman B, Krafchik B, Laxer R, Yeung R. Increased serum levels of TGF beta1 in children with localized scleroderma. *Pediatric Rheumatology online* 2007;5-22.
- 50- Ithathool A, Hein R, Andres CH, Ring J, Eberlein B. Post irradiation Morphea: Case report and review of literature. *Journal of Dermatological Case reports* 2012;3:73-77
- 51- Cabrera N H, Hermida M D, Griffa E, Carriqui M, García S . Morfea asociada a presoterapia . Un caso consecutivo a botas neumáticas. *Act Terap Dermatol* 2014;37:100-103.
- 52- Kim J, Lee J, Kang M. Notch intracelular domain expression in various skin fibroproliferatives diseases. *Ann Dermatol* 2014; 26:332-337.
- 53- Ramírez Julio, Hernández V, Galve J, Cañete J, Sanmartí R. Morphea associated with the use of adalimumab: a case report and review of the literatura. *Mod Rheumatol* 2012;22:602-604.
- 54- Skupsky H, Abuay R, High W, Pass C, Goldemberg G. Development of lichen sclerosus et atrophicus while receiving a therapeutic dose of imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *J Cut Pathol*. 2010; 37:877-880.
- 55- Viladomiu E, Valls A, Zabaleta B, Moreno A Pérez N. Deep morphea in a child after pneumococcal vaccination. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2014;8:259-260.

SÍNDROME DE PARRY-ROMBERG¹⁻²³

- 1- 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 Botucatú. Brasil. Universidad Estadual Paulista.
- 2- 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.
- 3- Jablonska, S Blaszczyk, M Rosinska. 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.
- 4- Kaplan H, Lacentre E, y Szafirstein L. Hemiatrofia facial y distrofia pigmentaria. *Rev Arg Dermatol* 62:141-143, 1981.
- 5- Mangiantini L, Portela M, Suwezda S, Valle L . Síndrome de Parry Romberg a propósito de dos casos . *Rev Arg Dermatol* 2003; 84:194-202.
- 6- Marini M, Carmona L, Escalada R, Hemiatrofia Facial Progresiva, *Rev Arg Dermatol* 1991; 74:59- 63.

- 7-Nudemberg B .Esclerodermia en la infancia. En: Avances en colagenopatías 1996, Edic. Escuela de Artes Gráficas del Colegio Salesiano.Rosario.págs 33-36.
- 8-Nudemberg, B. Esclerodermia Controversias clínicas. Rev Arg Dermatología 1993; 74: 59-63.
- 9-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
- 10-Torres Cortijo, A y Pons S .Síndrome de Romberg Arch Arg Dermatol 1974:189-195.
- 11-Tollefson M, Witman P. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg Syndrome: A retrospective review of 54 patients.J Am Dermatol 2007;56:257-263.
- 12-El-Kehdy J, O Abbas,Rubeiz N.A review of Parry-Romberg síndrome. J Am Dermatol 2012; 67:769-784.
- 13--Buján M, Merediz J, Nogalez M, Cervini A, Pierini A.Esclerodermia lineal en “coup de sabre” y síndrome de Parry Romberg. Estudio retrospectivo en un hospital pediátrico.Arch Argent Dermatol 2009; 59:43-52.
- 14- Scope A, Barzilai A, Trau H, Orenstein A, Winkler E, Haik J.Parry Romberg syndrome and sympathectomy. A coincidence? Cutis 2004; 73: 343-346.
- 15-Gutiérrez –Gómez C, Godínez –Hana A,García- Hernández M,Suárez Roa M, Toussaint-Caire S, Vega Memije E, Gutiérrez Mendoza D,Pérez Dozal M, Medina de la Garza C.Lack of IgG antibody seropositivity to Borrelia burgdorferi in patiente with Parry –Romberg síndrome and linear morphea en coup de sabre.Internatinal Journal of Dermatology 2014; 53:947-951.
- 16-Sahin M T, Barris, Karaman A .Parry-Romberg syndrome a possible association with borreliosis. J Eur Acad Dermatol, 2004; 18: 204-207.
- 17-Vega González,L.La hemiatrofia facial;Una borreliosis? Dermatología Rev Mex 1993; 37:482-484
- 18-Gutiérrez –Gómez C, Godínez –Hana A,García- Hernández M,Suárez Roa M, Toussaint-Caire S, Vega Memije E, Gutiérrez Mendoza D,Pérez Dozal M, Medina de la Garza C. Lack of IgG antibody seropositivity to Borrelia burgdorferi in patiente with Parry –Romberg síndrome and linear morphea en coup de sabre.Internatinal. Journal of Dermatology 2014; 53:947-951.
- 19- Sommer A,Gambichler MD, Bacharabach,Buhles M.Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy:A case series of 12 patients. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 227-233.

20-Kaya M, Yilmaz C, Kurtaran H, Gunduz M. Chronologic presentation of severe case of progressive Hemifacial Atrophy (Parry Romberg Syndrome) with loss of an eye. Case reports in otolaryngology. 2014; 2014:1-5.

21-Chiu Y, Vora S, Kwon E, Maheshwari M, A significant proportion of pediatric Morphea en coup de sabre and Parry- Romberg Syndrome patients have neuroimaging findings. Pediatric Dermatol 2012; 29:738-748.

22-Janoska M, Podolec K, Godlewska S, Wojas -Pelc A. Coexistence of Parry -Romberg syndrome with homolateral vitiligo. Postepy Dermatol Alergol 2013; 30:409-411.

23- Noda S, Asano Y, Ashida R, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, Sato S. Localized scleroderma en coup de sabre exacerbated during pregnancy followed by postpartum development of rheumatoid arthritis. European J of Dermatol 2011; 21:441-442.

HISTOPATOLOGÍA ¹⁻¹¹

1-Young EM, Barr RJ. Sclerosing dermatoses. J Cutan Pathol 1985; 12: 426-441

2- Barzilai A, Lyakhovitsky A, Horowitz A, Trau H. Keloid-like scleroderma. Am J Dermatopathol 2003; 25:327-330 RAYNAUD

3-Jacobson L, Palazij R, Jaworsky C. Superficial morphea. J Am Acad Dermatol 2003; 49:323-325

4-Jablonska S, Blaszczyk M. Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini?. J Am Acad Dermatol 2004; 50:979-980

5-Harford R, Smith KJ, Skelton H. Development of histologic features of scleroderma in congenital lesions. J Cutan Pathol 2002; 29: 249-254

6-Torres JE, Sánchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. Am J Dermatopathol 1998; 20:242-245

7-Helmbold P, Fielder E, Fischer M, Marsch Wch. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. J Cutan Pathol 2004; 31: 431-440

8-Fishman SJ, Russo GG. The toxic pseudosclerodermas. Int J Dermatol 1991; 30: 837-842

9-Heymann W, Margesson LJ, Brown S. Lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 683-684

10-Leboit PE. A thickened basement membrane is a clue to .. Lichen sclerosus!. Am J Dermatopathol 2000; 22:457-458

11-Regauer S, Liegl B, Reich O, Beham-Schmid C. Vasculitis in lichen sclerosus: an under recognized feature? Histopathology 2004; 45: 237-244

**TRATAMIENTO DEL FENOMENO DE RAYNAUD¹⁻¹³
Y LA ESCLEROSIS SISTÉMICA Y MORFEA¹⁴⁻³⁷**

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; 357:2042-2048.

3-Hummers L., Wigley F. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleredema. *Rheum Dis Clin N Am* 2003 ;29:293-313.

4-Lin A., Clements J., Furst D. Up date on disease – modifyng 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* 2005;17: 752-760.

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; 50:3985-3993.

9-Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, *et ál.* Bosentan may be efficacious for accelerating the healing of nondigital ulcers with severe cyanosis, suggesting that nondigital ulcers caused by severely impaired peripheral circulation are highly responsive to this treatment. *Br J Dermatol.*2012 ;166:417-421.

10- Cutolo M, Montagna P, Brizzolara R, Smith V, *et ál.* Effects of macitentan and its active metabolite on cultured human systemic sclerosis and control skin fibroblasts. *Journal of Rheumatology* 2015;42:456-463

11-Neumeister MW. The Role of Botulinum Toxin in Vasospastic Disorders of the Hand. *Hand Clinics* 2015; 31: 23–37.

12-Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am* 2009;34:446–452.

13-Syha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 2004;34:312–313.

14- Van der Hoogen FH, Boerbooms AM, Swack AJ, Rasker JJ. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis a 24-week randomized, double-blind trial, followed by a 24-week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364-372.

- 15- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, *et al.* A randomized ,controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma *Arthr and Rheum* 2001; 44: 1351-1358
- 16-White B, Moore W, Wigley F,Xiao HK,*et al.*Ciclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patiens with sclerodema and alveolitis.*Ann Int Med* 2000 ; 132: 947-954.
- 17- Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Repor from OMEACT 6..*J Rheumatol* 2003;30:1630-1647.
- 18-Steen V. D., MedsgerT.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.
- 19-Clements, PhJ Furst DE, Wong WK,Mayes M. *et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1999; 42:1194-1203
- 20-Kowal-Bielecka O,Landewe R.,Avouac J. Chwiesko S.*et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis:a report from the EUSTAR. *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
- 21- Nithyanova S,Ong V,Denton C. Current management strategies for systemic sclerosis.*Clin Exp Rheumatol* 2014;32:156-164.
- 22- Fett N., Werth VP. Update on morphea part II:outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:231-242.
- 23-Bielsa Marsol,I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada.*Actas Dermosifilor.* 2013;104:654-666
- 24-Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, *et al.*Doble – blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:1017-1023.
- 25-Shime t, Yamamoto Y, Ikeda T, Furukawa KA. Patient succesfull treated with etetrinate. Case report.*Dermatol* 2014;200-206.
- 26-Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, *et al.*Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight- week open safety study. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
- 27-Breuckmann F., Gambichler T. UVA/ UVA1 phototherapy and PUVA photochemoterapy in connective tissue disease and related disorders: A research based review.*BMC Dermatol.* 2004 ;20:4-11.
- 28-Morita A, Kobayashi K, Ivomura I, Tsuji T *et al.*"Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis." *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 670-674.

- 29-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
- 30-Vazquez R, Jabbar A, Khan F, Bueth D, *et ál*. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. J Am Acad Dermatol 2014;70 :481-488
- 31 -De Rie M., Bos J. Photochemotherapy for systemic and localized scleredema. J Am Acad Dermatol 2000; 43:725-726.
- 32-Reich S, Radanhausen M, Altmag P. "Extracorporeal photopheresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders". J Dtsch Dermatol Ges 2003; 1:945-951
- 33-Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, *et ál*. Systemic Sclerosis Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 2006; 54:793-799.
- 34- Furst D. E. Stem cell transplantation for autoimmune disease: progress and problems. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 220-224.
- 35- McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? Rheumatology (Oxford). 2015 ;54:757-767
- 36-Porta F, Kaloudi O, Garzzitto A., Prignano F, *et ál*. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized sclerodermia. Mod Reumatol 2014;24:869-873
- 37-Sparsa 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.