



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS
ESCLERODERMIAS EN LA CLÍNICA DE
ENFERMEDADES POR DAÑO INMUNOLÓGICO.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

TESIS DE SUBESPECIALIDAD

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. ZOILO RAMÓN PASTOR MOREL AYALA

**DIRECTOR Y ASESOR
METODOLÓGICO DE TESIS
Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez**

**CO-ASESORES METODOLÓGICOS DE
TESIS
Dr. Enrique Faugier Fuentes
Dr. Antonio Zamora Chávez**



MÉXICO, D. F.

Julio 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ESCLERODERMIAS
EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
POR DAÑO INMUNOLÓGICO.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

TESIS DE SUBESPECIALIDAD

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

Dr. Zoilo Ramón Pastor Morel Ayala.

MÉXICO D.F., JULIO DEL 2008

DEDICATORIA

A Dios, por acompañar mis pasos en forma constante.

A mis padres, por su apoyo constante y por ser los pilares de todos mis logros, muchas gracias.

A mi esposa María del Carmen, desde hace tres años motor de nuestra vida y apoyo en todo momento, gracias por estar conmigo.

A la Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez, por su apoyo, amistad y sus enseñanzas en el aprendizaje de la Reumatología Pediátrica.

Al Dr. Enrique Faugier, quien ha participado en este proceso de crecimiento profesional.

A todos los pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico, por su cariño, confianza y por ser una fuente permanente de enseñanza.

ÍNDICE

	PÁGINA
Antecedentes	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	27
Justificación	27
Objetivos	27
Métodos	28
Análisis estadístico	28
Descripción de variables	28
Limitaciones del estudio	30
Resultados	31
Discusión	35
Conclusiones	37
Referencias	38
Anexos	41

ANTECEDENTES

Casos de enfermedad de la piel similares a la esclerodermia se pueden encontrar en los escritos de Hipócrates ya en 460-370 A.C. Otros antiguos, como Oribasius (325-403 D.C.) y Paulus Agineta (625-690 D.C.), también escribieron sobre el tema. Es difícil saber si esos ejemplos eran verdaderamente de la esclerodermia, ya que las descripciones eran inexactas.

La primera publicación moderna sobre esclerodermia se atribuye generalmente al italiano Curzio en 1753, pero hay algunas dudas sobre la veracidad de su diagnóstico porque el endurecimiento de la piel en una mujer de 17 años de edad se resolvió luego de un año (lo cual es muy inusual para la esclerodermia). Más tarde, Alibert afirmó ser el primero en reconocer la enfermedad, llamándola "Sclermia Circumscripia", y que describen dos casos de lo que fue probablemente la esclerodermia lineal. En el **Cuadro 1**, se redacta una lista en orden cronológico de las publicaciones más relevantes en la historia de esta enfermedad. **(1,2)**

En la década de 1960 aparecieron las primeras comunicaciones sobre Esclerodermia en México. En los 70`s emergen las investigaciones que serían el inicio de contribuciones científicas mexicanas relevantes. Publicaciones reumatológicas en revistas indexadas de 1964 a 1999, relacionadas con Esclerosis Sistémica: aparecieron registrados 10355 trabajos científicos, de los que, 25 generados en México son de los más frecuentemente citados. **(3)**

Existen varios reportes de casos sobre esclerodermia en niños en nuestro país. Sin embargo, la única descripción más amplia en pediatría corresponde al reporte del 2003, en el Hospital Infantil de México, hecho por Meza y colaboradores, con 37 pacientes. **(4)**

Cuadro 1: Historia de la Esclerodermia.

1753 Curzio: primera descripción.
1838 Fantonetti: primera utilización del término esclerodermia.
1842 Chowne: buena descripción de la esclerodermia difusa.
1857 Wilson: identifica lesiones como "Morfea" y "en golpe de sable".
1863 Raynaud: Describe el Fenómeno que lleva su nombre.
1865 Horteloup: revisión exhaustiva.
1892 Osler: descripción en principios y práctica de la medicina.
1895 Lewin y Heller: revisión de 507 casos y 28 autopsias.
1898 Osler: esclerodermia difusa (ocho casos).
1924 Brown y O'Leary: define microvasculopatía.
1928 Durham: revisión de 645 casos más.
1942 Klemperer: formula concepto de trastornos del colágeno.
1945 Goetz: subraya características progresivas y sistémicas.
1958 Bardawil: identifica anticuerpo antinuclear.
1964 Winterbauer: descripción de la variante CRST.
1972 LeRoy: síntesis de tejido conectivo in vitro por fibroblastos de la esclerodermia.
1979-1980 Tan et al.: identifican anti-centrómero y anti-SCL-70.
1982 Whiteman et al.: Inhibidores de la ECA en crisis renal.
1988 LeRoy et al.: definen Difusa, Limitada y Sobreposición.
1990 Sgonc et al.: revisan modelos animales.
1992-2004: Ocho conferencias internacionales de esclerodermia detallando las ciencias básicas y manifestaciones clínicas.
2007: The Pediatric Rheumatology European Society / American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism. Criterios de Clasificación provisionales para Esclerodermia Sistémica Juvenil.

ECA: enzima convertidora de angiotensina;

CRST: calcinosis, raynaud, esclerodactilia, telangiectasia.

Fuente: Roberts-Thomson PJ, Walker JG. History in medicine. Scleroderma: it has been a long hard journey. Internal Medicine Journal 2006; 36: 519-523.

Coyle W. A Brief History of Scleroderma. (originally published in "Scleroderma News" 1988, Vol. 8, No. 2).

MARCO TEÓRICO

La palabra esclerodermia significa “piel dura”, siendo la característica principal de la enfermedad. Se trata de un padecimiento crónico del tejido conectivo, siendo una patología rara en la edad pediátrica.

Clasificación

La esclerodermia puede clasificarse en sistémica, localizada, y síndromes que semejan esclerodermia, citando a continuación dicha clasificación:

*** Enfermedad sistémica**

- Esclerodermia Difusa
- Esclerodermia Limitada (CREST)

*** Síndromes de sobreposición**

- Esclerodermatomiositis u otras enfermedades del tejido conectivo
- Enfermedad mixta del tejido conectivo

*** Enfermedad localizada**

- Placa Morfea
- Morfea generalizada
- Morfea bulosa
- Morfea lineal
- Morfea profunda

*** Síndromes que semejan esclerodermia**

- Enfermedad injerto contra huésped
- Esclerodermia inducida por fármacos
 - Cloruro de polivinilo
 - Bleomicina
 - Pentazocina
 - Disolventes orgánicos
 - Síndrome tóxico del aceite
- Seudoesclerodermias
 - Fenilcetonuria
 - Síndrome de envejecimiento prematuro
 - Fibrosis idiopática localizada
 - Escleredema
 - Porfiria cutánea tarda
 - Querioatropatía diabética

ESCLERODERMIA SISTEMICA

Enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por fibrosis en diferentes órganos: piel, aparato digestivo, pulmón, corazón y riñón. La incidencia publicada en EE.UU. y Europa oscila entre 4,5 y 18,7 nuevos casos por millón. La prevalencia en EE.UU. es de 260 por millón y parece ser más elevado que en otros países (13-48 por millón en el Reino Unido, 86 por millón en Australia). En general, no parece

haber diferencia entre los países fríos y los cálidos o regiones diferentes dentro de un mismo país.

El inicio de la Esclerodermia sistémica en niños es raro, con menos de 5% de los casos en menores de 16 años, con una media de 8.1 años, y un pico entre los 10 y 16 años de edad. La enfermedad es aproximadamente cuatro veces más frecuentes en mujeres, y no hay evidencia clara de diferencias raciales. La relación Esclerodermia sistémica / esclerodermia localizada es de 1:9.

Es subdividida en esclerodermia sistémica cutánea difusa y esclerodermia sistémica cutánea limitada. **(5-7)**

ESCLERODERMIA SISTEMICA CUTÁNEA DIFUSA

La esclerodermia sistémica cutánea difusa o la esclerosis sistémica progresiva, es una enfermedad crónica multisistémica del tejido conectivo, caracterizada por engrosamiento fibroso y endurecimiento de la piel con degeneración y fibrosis en la sinovia, arterias digitales, esófago, intestino, corazón, pulmón y riñón.

Se ha descrito por todo el mundo y en todas las razas. La prevalencia para adultos en los Estados Unidos es de aproximadamente 240 casos por 1 millón de personas. La relación entre sexos ocurre con igual frecuencia en menores de 8 años de edad, mientras que las niñas exceden a niños en una relación de 3:1 cuando el inicio de la enfermedad es en pacientes de más de 8 años de edad.

La causa es desconocida. Existen diferentes teorías para explicar su patogénesis, entre causas metabólicas, vasculares e inmunológicas, siendo probable que haya interacciones entre ellas, en la patogenia de esta enfermedad.

La patogenia de la Esclerodermia Sistémica implica interacción entre vasculopatía obliterante, inflamación y autoinmunidad, y fibrosis progresiva (**Figura 1**). La activación y la lesión vascular posiblemente son los primeros y principales acontecimientos en la patogénesis de la esclerosis sistémica. La lesión endotelial puede ser activada por granzimas, autoanticuerpos específicos de células endoteliales, virus vasculotropos, citoquinas inflamatorias, o radicales de oxígeno generados durante la isquemia/reperusión.

Las lesiones causan activación y disfunción de células endoteliales, alteración de la permeabilidad capilar, aumento de expresión de VCAM-1 y molécula de adhesión 1 leucocito-endotelial, secreción alterada de mediadores vasoactivos, activación de plaquetas y vías fibrinolíticas.

Las lesiones y daños microvasculares llevan a la remodelación vascular, con hipertrofia de la íntima y media, y con fibrosis de la adventicia, resultante en estrechamiento y obliteración luminal progresivos. Combinada con la apoptosis de células endoteliales, el proceso culmina en una llamativa ausencia de vasos sanguíneos visibles en angiografía de pacientes con la enfermedad en estadio avanzado. La inmunidad innata y la adaptativa también cumplen su papel en la patogénesis de la Esclerodermia sistémica.

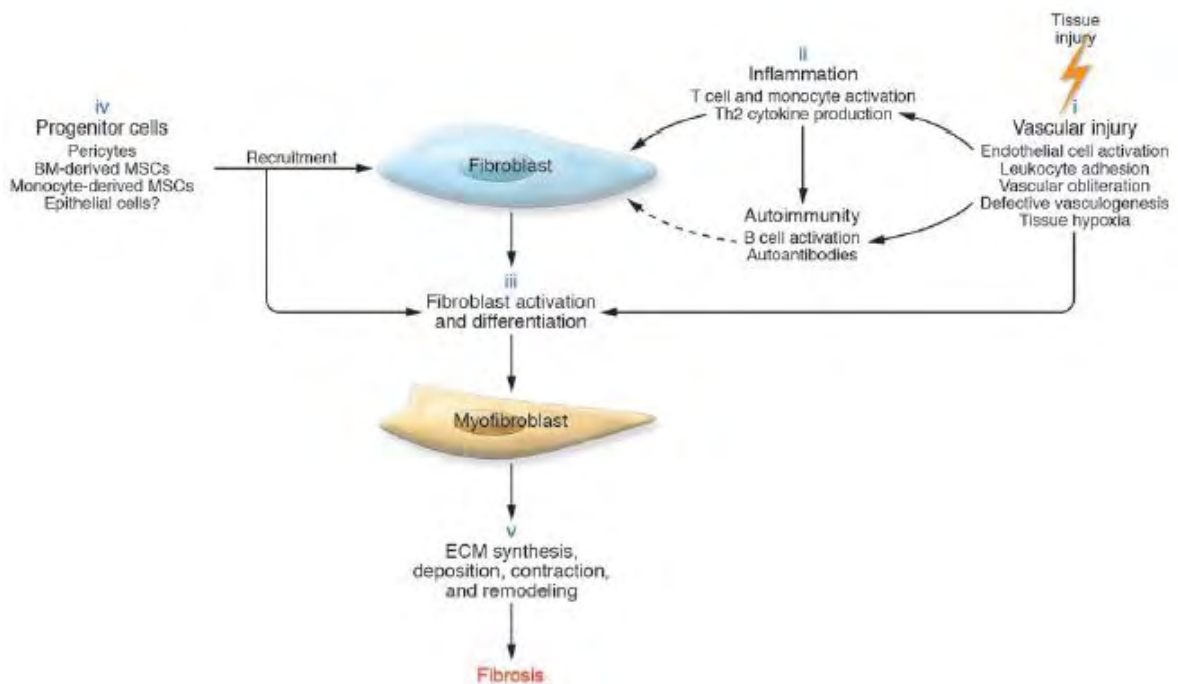


Figura 1. Patogénesis de la Esclerodermia Sistémica: integración de procesos vasculopáticos e inmunológicos que conducen a la fibrosis. Se inicia por lesiones microvasculares(i). Esto induce a inflamación y autoinmunidad (ii), que tienen consecuencias directas e indirectas en la inducción de la activación de fibroblastos (iii), un acontecimiento clave en el desarrollo de fibrosis. El número de fibroblastos y de sus precursores en los tejidos afectados se incrementa por el transporte, así como por la diferenciación de células mesenquimales (iv). Miofibroblastos activados en el tejido lesional realizan una serie de funciones que culminan en fibrosis (v).
MSC: células madre mesenquimales.

Autoanticuerpos altamente específicos pueden ser detectados en el suero de pacientes con Esclerodermia sistémica. Estos autoanticuerpos también muestran una fuerte asociación con los distintos fenotipos de la enfermedad, y sus niveles fluctúan con la actividad de la enfermedad. Los mecanismos invocados para explicar la generación de autoanticuerpos en los pacientes Esclerodermia sistémica, incluyen mimetismo molecular, hiperreactividad crónica de células B debido a anomalías intrínsecas de células B, y el

aumento en la expresión o la localización subcelular alterada de posibles péptidos autoantigénicos.

La fibrosis es la más característica patológica más importante en la forma cutánea difusa de la enfermedad (**Figura 2**). El proceso fibrótico es más prominente en la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, corazón, tendones y ligamentos, y glándulas endócrinas. (5,8)

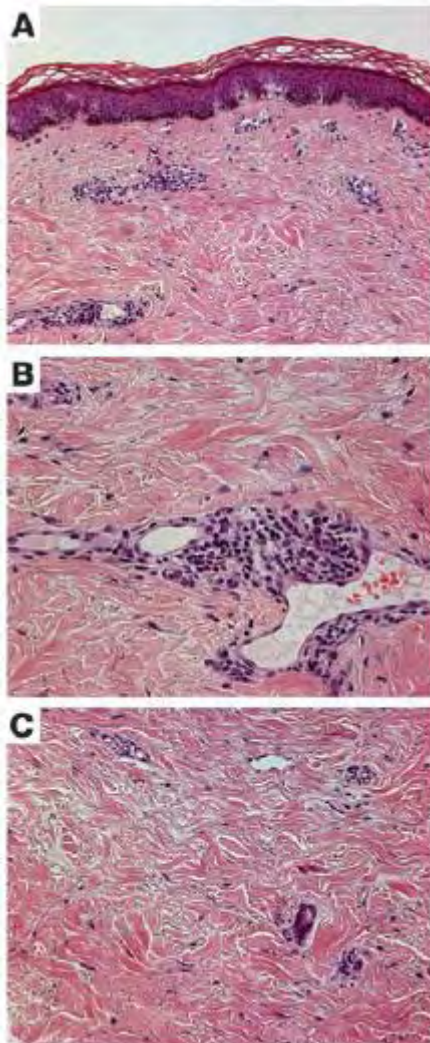


Figura 2. Inflamación y fibrosis de la piel.

(A) En Esclerodermia Sistémica difusa temprana: fibrosis moderada en la dermis superior y en la unión dermo-epidérmica está acompañada de hipertrofia de queratinocitos con aplanamiento de la epidermis, dando lugar a una pérdida de estructura reticular. Además, se encuentran infiltrados inflamatorios en la dermis y cerca de la unión dermo-epidérmica, predominantemente alrededor de los pequeños vasos sanguíneos.

(B) primeras etapas de la enfermedad difusa: muestra inflamación cutánea profunda, caracterizada por infiltrado mononuclear perivascular compuesto por monocitos y linfocitos activados, con fibrosis perivascular y pérdida de la integridad vascular y de pericitos.

(C) En la fibrosis establecida, la acumulación de colágeno conduce a engrosamiento cutáneo y la deposición de fibras colágenas densas y estrechamente empaquetadas en toda la dermis, con la pérdida de las estructuras dérmica, microvascular y de la interface entre la dermis y el tejido adiposo.

El inicio de la enfermedad es generalmente insidioso y el curso prolongado, con períodos de la inactividad o episodios de complicaciones sistémicas severas, que terminan en remisión, debilidad o muerte. Los síntomas y signos iniciales más frecuentes son: fenómeno de Raynaud, adelgazamiento y atrofia cutánea, además de telangiectasias. Otra lesión en general más tardía corresponde a calcinosis. El inicio de anomalías cutáneas suele ser insidioso, y habitualmente comienza con edema, siguiendo la esclerosis hasta terminar en atrofia. **(5,7,9,10)**

El Fenómeno de Raynaud consiste en una secuencia de tres fases, con cambio de coloración de los dedos, que va del blanqueamiento a la cianosis y finalmente eritema, en respuesta al frío o a la tensión física o emocional. Se presenta en el 90% de los niños con esclerodermia sistémica difusa. La patogénesis no es completamente clara, interviniendo factores adrenérgicos, endoteliales y químicos. Es mucho más común en los dedos de las manos que en otra parte, pero puede ser observado en dedos del pie y, de vez en cuando, orejas, extremidad de la nariz, labios, o lengua. La isquemia puede llegar a ser tan intensa que puede haber necrosis del pulpejo y amputación digital. **(11-16)**

Los pacientes pueden presentar rigidez matutina, artralgias y mialgias. El roce de la fricción de los tendones puede escucharse o palpase.

Entre las lesiones a nivel gastrointestinal puede haber: telangiectasias en la mucosa oral, parotiditis como parte del Síndrome de Sicca, pérdida de piezas dentarias, reflujo gastroesofágico, esofagitis, ulceración y estenosis, hipotonía del intestino delgado con pseudoobstrucción secundaria, malabsorción, neumatosis intestinal, estreñimiento, distensión o diarrea. **(17)**

Puede presentarse derrame pericárdico o isquemia cardíaca. **(18)**

A nivel pulmonar, la afección más común es la fibrosis intersticial. Pueden presentarse también hipertensión pulmonar y hemorragia alveolar aguda. **(19)**

La afección renal es un daño de mal pronóstico. La manifestación más frecuente es la proteinuria y puede haber hipertensión arterial. **(20)**

Pueden encontrarse alteraciones del sistema nervioso central, periférico y autónomo. Con más frecuencia se hallan la neuralgia del trigémino y el síndrome del túnel carpiano.

El síndrome Sicca es frecuente en estos pacientes y se caracteriza por xerostomía (boca seca) y queratoconjuntivitis sicca (ojo seco). (5, 9, 21). Se demostró asociación con Anticuerpos Antifosfolípidos. (22)

De acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología, para la clasificación de esclerosis sistémica difusa en adultos se requiere la presencia del criterio mayor o dos o más menores.

A- Criterio mayor

Esclerodermia proximal: cambios clínicos de la esclerodermia (piel tensa, delgada, indurada, habiéndose excluido las formas localizadas de esclerodermia), involucrando las áreas proximales de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas.

B- Criterios menores

Esclerodactilia: esclerodermatosis limitada a los dedos.

Cicatrices digitales deprimidas o pérdida de sustancia de la almohadilla digital: zonas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida del tejido de la almohadilla digital a consecuencia de la isquemia.

Fibrosis pulmonar bibasilar no atribuible a enfermedad pulmonar primaria.

Recientemente, un Comité de Criterios de Clasificación para Esclerodermia Sistémica Juvenil, incluyendo miembros de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, el Colegio Americano de Reumatología, y la Liga Europea Contra Reumatismo, desarrolló nuevos criterios de clasificación para ayudar a normalizar la realización de investigaciones en esta rara enfermedad pediátrica. Estos criterios, que sustituirán a los criterios de adultos que han sido utilizados hasta ahora, ayudarán a garantizar un diagnóstico preciso de Esclerodermia Sistémica Juvenil. En base a los resultados obtenidos, un paciente con una edad inferior a 16 años, se clasificará como Esclerodermia Sistémica Juvenil con la presencia de un criterio principal (esclerosis/induración de piel proximal), y al menos dos de los 20 criterios menores, agrupados en nueve principales categorías. Estos criterios de clasificación tienen una sensibilidad de 90%, una especificidad del 96% y el valor estadístico kappa de 0,86 (Cuadro 2). (5,9,23,24,25)

Cuadro 2. Criterios preliminares de clasificación para Esclerosis Sistémica Juvenil.

Criterio mayor:

Esclerosis/induración de piel proximal

Criterios menores:

Piel

Esclerodactilia

Vascular

Fenómeno de Raynaud

Anomalías en capilaroscopia

Úlceras digitales

Gastrointestinales

Disfagia

Reflujo gastro-esofágico

Renal

Crisis renal

Nueva aparición de hipertensión arterial

Cardiacas

Arritmias

Insuficiencia cardíaca

Respiratorias

Fibrosis pulmonar (TAC de alta resolución/radiografía)

Capacidad pulmonar por difusión de monóxido de carbono

Hipertensión pulmonar

Trastornos musculoesqueléticos

Fricción de tendones

Artritis

Miositis

Neurológicas

Neuropatía

Síndrome del túnel carpiano

Serología

Anticuerpos antinucleares (ANA).

Autoanticuerpos selectivos (anti-centrómero, anti-topoisomerasa I, anti-fibrilarina, anti-PM-SCL, anti-fibrilina o anti-RNA polimerasa I y III).

Un paciente de menos de 16 años, será clasificado como portador de Esclerosis Sistémica Juvenil si el criterio mayor y al menos dos de los 20 menores están presentes. Este conjunto de criterios de clasificación tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 96%, y valor estadístico kappa de 0,86.

Fuente: Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2007; 57 (2): 203–212.

Con respecto a las pruebas de laboratorio: Puede haber anemia de tipo crónica o reflejando deficiencia de vitamina B12 o folato. Puede presentarse eosinofilia hasta en 15% de los pacientes. En más del 95% de los enfermos con Esclerodermia se encuentran Anticuerpos Antinucleares (ANA), con títulos elevados en los niños con variedad sistémica difusa, con patrones moteados y nucleolar predominantemente. La presencia del anticuerpo Anti Scl-70 (DNA-topoisomerasa 1) es común, sobretodo en los pacientes con variedad difusa, encontrándose correlacionado con HLA-DR5. Los anticuerpos anti-centrómero se presentan casi exclusivamente en los pacientes con esclerosis sistémica limitada, en asociación con calcinosis y telangiectasias; y se relacionan con HLA-DR1. Los anticuerpos RNA, polimerasa I, II, III se encuentra en la Esclerodermia Sistémica Difusa, siendo el de Tipo I sumamente específico y el Tipo III con peor pronóstico (tanto renal como pulmonar). **(25-29)**

A la exploración física debe evaluarse la puntuación total de la piel (**Escala de Rodnan**), que es útil como medición objetiva de la actividad de la enfermedad. Se utiliza una escala de 0 (sin afección) hasta 3 (piel completamente dura), y el número de zonas (n= 17), para una puntuación máxima de 51. Las zonas incluyen: cara (1), brazos (2), antebrazos (2), manos (2), dedos (2), muslos (2), piernas (2), pies (2), tórax/abdomen (1), espalda (1). **(30)**

También debe realizarse la capilaroscopia del pliegue ungual. **(31)**

Debe evaluarse la función cardiaca con electrocardiograma, ecocardiograma y Holter.

La función pulmonar se evaluará con espirometría, capacidad de difusión del dióxido de carbono, pletismografía, Radiografía simple de tórax, TAC y otros.

La función renal debe monitorizarse de forma periódica, con determinación de urea, creatinina, proteinuria, EGO, e imágenes como USG y arteriografía.

Deben realizarse estudios radiológicos de articulaciones afectas, de las lesiones en piel, de los pulmones, del aparato gastrointestinal. **(5,9,32)**

Deben distinguirse varias patologías de la Esclerodermia, entre ellas se mencionan las más importantes: Enfermedad crónica de Injerto-Contra-Huésped, Esclerodermia-Like químicamente inducida, Pseudoesclerodermias (Fenilcetonuria, Síndrome de envejecimiento prematuro, Fibrosis Idiopática localizada, Escleredema, Porfiria Cutánea Tarda, Queiroartropatía diabética). **(5,25)**

El tratamiento se basa en medidas generales como evitar exposición al frío, traumatismos, estrés, cafeína, descongestionantes, y en adolescentes: tabaquismo y alcohol.

En la piel, evitar la sequedad o las sustancias irritantes. Soporte psicológico, sobre todo en la adolescencia. Rehabilitación temprana para evitar contracturas permanentes.

El tratamiento farmacológico hasta el momento es relativamente ineficaz, y se dirige a la prevención de la formación del colágeno, a inhibir el proceso fibroproliferativo, y a suprimir la respuesta inmune. Para el Fenómeno de Raynaud se utilizan bloqueadores del canal del Calcio: nifedipino, IECA (enalapril, captopril), Antagonistas α adrenérgicos: prazosina, fenoxibenzamina, Trombolíticos, Cremas de nitroglicerina, Carboprostaciclina: Iloprost, Prostaglandinas E1 y E2, Simpaticolíticos: reserpina, metildopa, Simpatectomía en algunos pacientes, Pentoxifilina, Antagonista de los receptores de la serotonina: quetanserina, bosentan (antagonista del receptor de endotelina). En la Esclerosis Sistémica con afección dérmica importante y Enfermedad Pulmonar (Fibrosis intersticial e Hipertensión) se usan Iloprost aerosol; Prostaciclinas orales; Simpatectomía quirúrgica cuando no hay respuesta; inmunomoduladores como azatioprina, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida, Metilprednisolona; Antifibróticos: Colchicina; D-penicilamina; y otros como el interferón, inhibidores del TGF β , o trasplante autólogo de células madre. Para la Enfermedad renal: IECA, en falla renal irreversible o hipertensión arterial incontrolable: diálisis temporal o permanente, y si la función renal no se recupera con diálisis luego de 12 meses, pensar en trasplante. En presencia de Calcicosis importante: Warfarina, Colchicina y difosfonato, Extirpación quirúrgica. En afecciones digestivas: Procinéticos: cisaprida, domperidona; Protectores gástricos: Omeprazol, Ranitidina, Sucralfato; Dilataciones esofágicas; Antibióticos y Antifúngicos en la sobreinfección; Octeótrido S.C.

Actualmente, existen recomendaciones para el tratamiento de Esclerosis Sistémica Juvenil, presentadas en la reunión de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica en Estambul: uso de ciclofosfamida en enfermedad pulmonar intersticial activa, prostanoides en las úlceras digitales, bloqueadores de los canales de calcio en Fenómeno de Raynaud, corticosteroides en crisis renal, metotrexate para la manifestación en piel en fase temprana, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la crisis renal, inhibidores de la bomba de protones para la participación de esófago, procinéticos para los síntomas y alteraciones de la motilidad, antibióticos para la malabsorción debido a sobrecrecimiento bacteriano. Con respecto a las nuevas drogas experimentales (bosentan, sitaxentan, iloprost

sildenafil), los expertos expresaron su interés para aplicaciones futuras en ensayos clínicos pediátricos. (23,25,32-48)

ESCLERODERMIA SISTEMICA CUTÁNEA LIMITADA

Previamente Síndrome de CREST (Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Alteraciones de la motilidad Esofágica, Esclerodactilia y Telangiectasias). Es poco frecuente en los niños, y corresponde aproximadamente de un tercio a la mitad de los adultos afectados con esclerodermia. Es más frecuente en mujeres y tiende a ocurrir en una edad más temprana que la observada en la Enfermedad Sistémica Cutánea Difusa. (5,9)

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica más frecuente es la calcinosis, que a menudo es más severa en comparada con Enfermedad Sistémica Cutánea Difusa.

El fenómeno de Raynaud se complica frecuentemente con úlceras digitales y gangrena; las telangiectasias son más diseminadas.

Diagnóstico

La esclerosis cutánea está limitada a los segmentos distales de los dedos. Los componentes del Síndrome de CREST (Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Alteraciones de la motilidad Esofágica, Esclerodactilia y Telangiectasias) son más prominentes que en la enfermedad difusa. Característicamente las manifestaciones articulares están ausentes.

Sin embargo, ambas enfermedades sistémicas se asemejan, y la división clínica de los dos desórdenes puede ser artificial. Además, las formas incompletas de la enfermedad limitada se combinan en ciertos casos con la enfermedad difusa y hacen la diferenciación muy difícil.

Se asocia específicamente a anticuerpos anticentrómero, los que se dirigen en el cinetocoro de componentes integrales del huso mitótico, positivo en 70-80% de los casos. Lo que sumado a la clínica diferencia una patología de la otra, entre los subtipos de enfermedad sistémica.

No obstante, dichos anticuerpos también se observan en raras ocasiones en la cirrosis biliar primaria, Síndrome de Sjögren, Fenómeno de Raynaud primario, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, y otras enfermedades del tejido conectivo. Otros anticuerpos

antinucleares (anti-ssDNA, anti-RNP) también pueden encontrarse de vez en cuando. **(5,16,25,26)**

Tratamiento

El tratamiento es similar a la variedad difusa.

Curso y pronóstico de la enfermedad

No se ha demostrado realmente un curso más benigno que en la forma difusa. La mortalidad es considerable, con un índice de supervivencia de 10 años de aproximadamente 75% en adultos.

Actualmente, existen 3 herramientas para medir la actividad global de la enfermedad en Esclerodermia Sistémica. La evaluación global del médico (Physician global assessments) ha sido comúnmente utilizada, pero no se ha evaluado formalmente. El índice de actividad de la enfermedad-Valentini (Valentini Disease Activity Index) **(Cuadro 3)** es una nueva medida que consiste en 10 variables y la consiguiente puntuación de 0 a 10. La escala de severidad de la enfermedad-Medsgger (Medsgger Disease Severity Scale) mide la gravedad de la enfermedad en 9 órganos y sistemas. **(49-50)**

Cuadro 3. Índice de actividad de la enfermedad-Valentini para pacientes con Esclerodermia Sistémica.	
Variable	Puntaje
Escala para piel de Rodnan modificada >14	1.0
Esclerosis con edema	0.5
Cambios en la piel en el ultimo mes*	2.0
Necrosis digital	0.5
Cambios vasculares en el ultimo mes*	0.5
Artritis	0.5
Capacidad de difusión pulmonar predictiva <80%	0.5
Cambios cardiopulmonares*	2.0
Velocidad de Sedimentación Globular >30 mm/1ra hora	1.5
Hipocomplementemia	1.0
Puntaje total del Índice de actividad de la enfermedad	10.0
* Datos por el paciente	

Fuente: Hudson M, Steele R, Baron M. Update on Indices of Disease Activity in Systemic Sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2007; 37: 93-98.

ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS

Se manifiestan en piel y tejidos subdérmicos, en su mayoría son benignas y autolimitadas, siendo poco comunes. La descripción inicial de Esclerodermia Localizada es atribuida a Addison, aunque el término que utilizó para la lesión fue "verdadera keloide". La coexistencia de Esclerodermia y calcinosis cutánea fue, primero, indicada por Weber, en 1878.

Comúnmente, la esclerodermia localizada se ha dividido en tres grupos: morfea, morfea generalizada, y esclerodermia lineal. Peterson y colaboradores proponen una clasificación ampliada, que divide en cinco grupos: morfea en placa, morfea generalizada, morfea bulosa, esclerodermia lineal, y morfea profunda.

Epidemiología

Es una enfermedad rara en la infancia, pero más frecuente que la variedad sistémica. En USA hay 27 nuevos casos por cada 1,000,000 habitantes por año. Su frecuencia se estima en 3:1 entre mujeres y hombres. En general, se dice que la Esclerodermia Localizada, en especial la lineal, predomina en las dos primeras décadas de la vida, siendo predominante una enfermedad pediátrica. La edad media de inicio en niños es aproximadamente 7.9 años.

Etiología y patogénesis

La fisiopatología no es clara, se supone que existe una desregulación en la producción de colágeno por los fibroblastos, secundaria a diversos factores desencadenantes, como autoinmunidad, ambiente, infección y traumatismo.

Entre los factores inmunológicos: debido a reacciones autoinmunes localizadas, el reconocimiento de antígenos propios por linfocitos B y T produciría una inflamación local, con liberación de citoquinas y activación de la cascada inflamatoria, lo que incrementa la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno de manera excesiva, con la

consiguiente disminución del tejido subcutáneo, fibrosis y luego deformidad del área afectada. Entre los factores ambientales: Drogas: agentes quimioterápicos como bleomicina, bromocriptina, analgésicos como pentazocina, y otros como carbidopa y vitamina K; Radiación: se ha visto mayor frecuencia de lesiones en zonas tratadas con radioterapia, con períodos de aparición que van desde el mes hasta los 32 años post exposición; Vacunas: se ha asociado su aparición con la vacuna BCG. Entre los factores infecciosos: Se encontraron anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* (espiroqueta que causa la enfermedad de Lyme) y contra Epstein-Barr. Entre los traumatismos: si bien no existe mayor evidencia, el trauma o el esfuerzo físico han estado implicados en el inicio de lesiones y particularmente con la fascitis eosinófila. (51-55)

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histopatológicos son similares entre la esclerodermia localizada y la sistémica. Histológicamente se describe un engrosamiento y homogenización de las fibras de colágeno, con un infiltrado perivascular de tipo linfo-histiocítico, infiltrado que es mayor en los tejidos subcutáneos, en donde el tejido adiposo es reemplazado por fibras de colágeno. La dermis se encuentra edematosa, en una etapa más tardía el tejido inflamatorio desaparece y las bandas de colágeno se vuelven más gruesas y densas. Los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y tejido graso subcutáneo se pierden y el colágeno se acumula.

La profundidad de la lesión es importante en distinguir los diferentes subtipos. La morfea en placa es más superficial, con la extensión principal en dermis y a veces en el pánículo, mientras que la morfea lineal implica dermis, tejido subcutáneo, músculo y el hueso. La fascitis eosinófila abarca tejidos subcutáneos profundos con esclerosis e infiltrado inflamatorio, mientras respeta la dermis. (51)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de las lesiones según los grupos (Ver Clasificación):

Clasificación de la esclerodermia localizada.

- Placa Morfea

- Morfea en placa
- Morfea Guttata
- Atrofodermia de Pasini y de Pierini
- Morfea queloide (morfea nodular)
- Liquen escleroso y atrófico

- Morfea generalizada

- Morfea bulosa

- Morfea lineal

- Morfea lineal (esclerodermia lineal)
- Esclerodermia en coup de sabre
- Atrofia hemifacial progresiva

- Morfea profunda

- Morfea subcutánea
- Fascitis eosinófila
- Morfea profunda
- Morfea panesclerótica inhabilitante de niños.

Esta clasificación no incluye las formas mixtas de la esclerodermia localizada, en la que se presentan los diferentes tipos de lesiones en la misma persona.

No hay criterios uniformes para la clasificación de la esclerodermia localizada en menores. La Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica tiene por objeto desarrollar nuevos criterios de clasificación para Esclerodermia localizada juvenil. Una reciente propuesta se resume en el **Cuadro 4**, la que incluye cinco subtipos: morfea circunscrita, esclerodermia lineal, morfea generalizada, morfea panesclerótica y el nuevo subtipo mixto, cuando una combinación de dos o más de los subtipos anteriores está presente. **(51-52)**

Cuadro 4. Propuesta de clasificación de la esclerodermia localizada juvenil.		
Grupo Principal	Subtipo	Descripción
1- Morfea circunscrita	a- Superficial	Zonas circunscritas, ovals o redondas de induración limita a la epidermis y la dermis, a menudo con alteraciones de la pigmentación y violáceas, con halo eritematoso. Pueden ser únicas o múltiples.
	b- Profunda	Induración profunda circunscrita, oval o redonda, del tejido celular subcutáneo que se extienden a fascia y pueden incluir al músculo subyacente. Pueden ser únicas o múltiples. A veces el sitio principal de participación es en el tejido subcutáneo sin la participación de la piel.
2- Esclerodermia lineal	a- Tronco y extremidades	Induración lineal con participación de dermis, tejido subcutáneo y, a veces, músculos y hueso subyacente, y que afectan a las extremidades y el tronco.
	b- Cabeza	En Golpe de sable: Induración lineal que afecta a la cara y el cuero cabelludo y a veces implica músculo y hueso subyacente. Parry Romberg o atrofia hemifacial progresiva: pérdida de tejido en un lado de la cara que puede incluir dermis, tejido subcutáneo, músculo y hueso. La piel es móvil.
3- Morfea Generalizada		Induración de la piel que inician como placas individuales (cuatro o más y más grande que 3cm) hasta convertirse en confluentes e incluye al menos a 2 de 7 sitios (cabeza-cuello, miembro superior derecha, miembro superior izquierdo, miembro inferior derecho, miembro inferior izquierdo, tronco anterior, tronco posterior).
4- Morfea panesclerótica		Afección circunferencial de extremidad (s), que afectan piel, tejido subcutáneo, músculo y hueso. La lesión también puede implicar otras áreas del cuerpo sin participación de órganos internos.
5- Morfea mixta		Combinación de dos o más de los subtipos anteriores. El orden de los subtipos concomitantes, se especifica entre paréntesis, siguiendo el orden predominante.
Condiciones asociadas: liquen escleroso y atrófico, y atrofodermia de Pasini y Pierini pueden asociarse a los subtipos previos, pero no se incluyen en la clasificación.		

Fuente: Conferencia de consenso, Padua, Italia, 2004.

Placa de morfea: es la forma más común y más benigna. Se confina a la dermis, y ocasionalmente el panículo superficial. Se caracteriza por una lesión oval circunscripta, e indurada que semeja a la parafina, pálida en el centro y con un halo violáceo. Se presentan más frecuentemente en el tronco, y respetan por lo general la cara. A su vez se incluyen como subtipos: la Morfea en placa, la Morfea Guttata, la Atrofodermia de Pasini y de Pierini, la Morfea queuloide (morfea nodular) y el Liqueen escleroso y atrófico.

Morfea generalizada: Esclerosis generalizada y severa de la piel, sin compromiso sistémico, más frecuente en adultos, consiste en placas hiperpigmentadas, confluentes que comienzan en el tronco y luego se extienden a 3 o más regiones anatómicas mayores.

Morfea bulosa: placa de morfea con lesiones bulosas, que pueden resultar de trauma localizado o pueden relacionarse con obstrucción linfática secundaria al proceso esclerodermatoso.

Esclerodermia lineal: es la más común en niños y adolescentes y se caracteriza por líneas de esclerodermia que involucran la extremidad superior, la cara o la piel cabelluda. Las líneas se endurecen progresivamente y se pueden extender a través de la dermis, del tejido subcutáneo, y del músculo al hueso subyacente. Las lesiones se distribuyen siguiendo un dermatoma y con frecuencia son unilaterales.

Cuando una lesión involucra la cara o el cuero cabelludo, se conoce como **golpe de sable (en coup de sabre)**, a los que se asocia presencia de crisis convulsivas, uveítis, alteraciones dentarias, alteración en movimientos oculares y pérdida de cejas y pestañas.

Cuando una lesión lineal cursa con atrofia hemifacial sin una lesión definida en golpe de sable se denomina **Síndrome de Parry Romberg. (56-58)**

Morfea profunda: involucra el tejido celular subcutáneo, la piel se engrosa y se deprime. Se divide a su vez en los subtipos: Morfea subcutánea, cuyo sitio primario es el panículo o el tejido subcutáneo, con placas hiperpigmentadas, simétricas, mal definidas, y con inflamación más pronunciada; Fascitis eosinofílica, que se acompaña de hipergamaglobulinemia y eosinofilia, abarca sobre todo las fascias de las extremidades pero respetando manos y pies, con aspecto de “piel de naranja”; Morfea profunda, la piel entera se siente espesada y tenso, cuya placa endurecida abarca generalmente el torso superior; Morfea panesclerótica inhabilitante de niños, muy rara, pero representa la forma más severa, empezando típicamente antes de los 14 años de edad, abarcando generalizada toda la piel del tronco, las extremidades,

cara, y cuero cabelludo pero respetando las puntas de los dedos de las manos y los pies.

La esclerodermia localizada generalmente es asintomática, con un curso insidioso y variable. La primera manifestación comienza como una mancha eritematosa que pasa a ser una placa amarilla- blanquecina, rodeada por un halo violeta. Luego existe infiltración de la dermis y pérdida de folículos pilosos y glándulas sudoríparas del área comprometida, con hipo o hiperpigmentación. En la mayoría de los casos, corresponde a una enfermedad autolimitada, pudiendo presentarse artralgias secundarias a contractura, o síndrome del túnel del carpo en las formas lineales y profundas. La mayoría de los pacientes con morfea generalizada o profunda tienen afección bilateral, mientras que las lesiones unilaterales son más frecuentes en las variedades en placa y lineal. **(51)**

Diagnóstico

Es indispensable la correlación entre la clínica y los estudios. Los resultados de los pruebas de laboratorio rutinarios como una cuenta de sangre completa, químicas de la sangre, y análisis urinario son normales. La velocidad de sedimentación globular puede aumentar con la inflamación activa, particularmente en la fascitis eosinófilica. Se ha observado correlación entre niveles aumentados de eosinófilos, IgG e IgM, y la actividad de la enfermedad.

El Factor Reumatoideo es generalmente positivo en los niños, y a títulos altos se asocia generalmente a compromiso cutáneo y articular más severos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están positivos en 25-50% de los casos de Morfea en placa, 100% en casos de morfea generalizada, 67% en esclerodermia lineal. Los anticuerpos anti DNA son positivos en 27% de las formas en Placa y en un 75% de los pacientes con la forma Generalizada. Otros anticuerpos como anti-centrómicos, anti Scl-70, anti-Sm, anti DNA doble cadena son generalmente negativos.

Niveles elevados de aldolasa, en presencia de concentraciones normales de creatin-kinasa, se han observado en pacientes con fascitis eosinófilica.

La ultrasonografía (USG) de partes blandas, con transductores de alta resolución, permite precisar las características anatómicas de la lesión; generalmente muestra un adelgazamiento de la dermis y del tejido celular subcutáneo. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RNM) no proporcionan mayor información.

(51,59)

El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico. Las características de la biopsia varían de acuerdo al estado de la patología.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial más importante es la esclerodermia sistémica.

En algunas ocasiones, las formas profundas de morfea se pueden confundir con Artritis Idiopática Juvenil, en que pueden presentarse con contracciones de las manos, artralgiás, sinovitis y pueden tener Facto Reumatoideo positivo.

La morfea debe ser diferenciada de otras lesiones que pueden semejarse como son el eritema anular y el eritema migrans. Las lesiones induradas deben distinguirse de la fascitis eosinofílica y del Liquen Escleroso y Atrófico, usando tinciones especiales. Las áreas despigmentadas pueden confundirse con Vitiligo o Nevo Acrómico, sin embargo, estas no son lesiones induradas. Las primeras placas pueden parecerse al eritema violáceo de la Poliarteritis Nodosa cutánea. Las lesiones antiguas y deprimidas e hiperpigmentadas pueden confundirse con Atrofoderma de Pasini y Pierini. **(51,52)**

A continuación se citan patologías a diferenciar de la morfea:

Morfea: Diagnóstico diferencial

- Síndrome de Eosinofilia-mialgia
- Enfermedad de Injerto-contra-huésped
- Agentes que inducen esclerodermia-like
 - Cloruro de vinilo
 - Bleomicina
 - Pentazocina
 - L-Triptófano Adulorum
- Escleromixedema
- Envejecimiento prematuro (síndrome de Werner)
- Poiquiloderma
- Acrodermatitis crónica atrófica
- Queiroartropatía diabética
- Síndrome de POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M, y cambios en la piel)
- Fenilcetonuria
- Fibrosis idiopática localizada
- Acromegalia
- Progeria
- Porfiria cutánea tarda
- Amiloidosis
- Síndrome Carcinoide
- Hamartomas del tejido conectivo
- Paniculitis del tejido conectivo
- Lipoatrofia focal

Tratamiento

Las lesiones de Morfea en placa generalmente son estéticas, por lo tanto los tratamientos con toxicidad potencialmente significativa no se justifican. Estas lesiones remitirán generalmente en forma espontánea con pigmentación residual como única anormalidad. El tratamiento se debe ser principalmente tópico, con agentes que humectantes o glucocorticoides tópicos.

En cambio, en pacientes con Morfea lineal y profundos hay riesgo significativo para la inhabilidad. En general, debe implementarse tratamiento sistémico a aquellos pacientes que tienen lesiones que lleven a pérdida de alguna función corporal, aquellas que comprometen la cara (por su importancia estética) y aquellas de evolución rápidamente progresivas, ya que mientras más extensa es la lesión, menor es la respuesta al tratamiento, quedando con una deformidad permanente.

Entre las drogas más utilizadas están: corticoides, análogos de la vitamina D, D-penicilamina, hidroxiclороquina, metotrexato, UVA, entre otros.

- Corticoides: Reducen la inflamación y suprimen la síntesis de colágeno. Triamcinolona es de uso tópico o intralesional, y disminuye la inflamación suprimiendo la migración de polimorfonucleares y revirtiendo la permeabilidad capilar. Clobetasol es de aplicación tópica, suprime la mitosis y aumenta la síntesis de proteínas que disminuyen la inflamación. Prednisona reduce la inflamación y suaviza lesiones, usándose preferentemente cuando existe compromiso inflamatorio reciente. Metilprednisolona, suprime la reacción inmune mediada por células (hipersensibilidad retardada).

- Análogos de Vitamina D: Inhiben la proliferación de fibroblastos y tienen efectos inmunomoduladores. Calcitriol, suaviza la piel y mejora la movilidad articular, aún en etapa fibrótica; contraindicado en hipercalcemia y Síndrome de malabsorción.

- D-Penicilamina: Reduce la inflamación, disminuye la síntesis de colágeno y tiene efecto inmunomodulador. Más efectiva en enfermedad reciente. Contraindicada en insuficiencia renal, anemia aplásica, y embarazo. Puede producir reacciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) y renales severas, colestasis intrahepática, toxicidad hepática, rash y fiebre por drogas.

- Hidroxiclороquina: Inhibe síntesis de ADN y ARN, tiene efecto inmunomodulador. En dosis de hasta 6,5mg/kg/día, con controles oftalmológicos periódicos.

- Metotrexato: Disminuye los niveles de receptores IL-2 y niveles circulantes de IL-2, IL-6 e IL-8, actúa principalmente en el componente inflamatorio crónico y fibrótico, con buena respuesta.
- Fototerapia UVA: Pueden ser efectivas en todas las etapas de la morfea, incluso en placas escleróticas, pudiendo también combinarse su uso con psolarenos que aumentan la sensibilidad de la piel a los rayos UVA. La terapia es de bajo riesgo, sin embargo, puede producir quemaduras, prurito, náuseas y daño ocular sin precauciones.
- Fotoféresis extracorpórea: Terapia inmunomoduladora que permite la irradiación extracorpórea de leucocitos con UVA, de eficacia controversial.
- Otros tratamientos incluyen antimaláricos y gamaglobulina endovenosa.

En casos de afección significativa, los pacientes deben tener terapia física dirigida contra el desarrollo de contracciones articulares. La reconstrucción quirúrgica puede ser considerada, después de que la fase activa de la enfermedad haya disminuido y el crecimiento del niño sea completo. **(51,52,55,60)**

Curso y pronóstico de la enfermedad

El curso de la enfermedad es impredecible, si bien en general tiende a ser benigno. Depende básicamente del tipo de lesión y de las características de cada paciente. El tiempo de actividad de la lesión varía de 3 a 5 años. El tipo “en Placa”, de curso más benigno y de lenta progresión, mientras que las demás implican mayor morbilidad, ya que las contracciones y atrofas producen deformidades y alteraciones en el crecimiento normal del niño. Las de tipo “coup de sabre” pueden tener compromiso neurológico, además de la importante alteración estética que conlleva. **(49-51).**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuáles son las características clínicas de una serie de casos con diagnóstico de Esclerodermias sistémicas y localizadas, en pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI), del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

JUSTIFICACIÓN

La Esclerodermia y sus diferentes subtipos presentan variabilidad en su prevalencia en diferentes regiones del mundo, por lo que factores genéticos, raciales y ambientales parecen estar involucrados. Existe el conocimiento del comportamiento de esta patología en el Hospital Infantil de México en un trabajo anterior, hecho por Meza y colaboradores, con 37 pacientes, por lo que se desea ampliar la experiencia en esta patología, en número de pacientes y características, realizando una descripción clínica completa.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar las características clínicas de la Esclerodermia en un centro de referencia (CEDI), en los últimos 7 años.

Objetivos específicos

- Identificar los signos y síntomas más característicos de la enfermedad en nuestra población.
- Determinar la evolución pre-diagnóstico y de seguimiento.
- Identificar el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes, el tiempo y la respuesta al mismo.

MÉTODOS

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de esclerodermia, con seguimiento en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Criterios de exclusión

- Esclerodermia asociada a otra enfermedad.
- Pacientes con el diagnóstico, pero sin seguimiento por Reumatología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, con medidas de tendencia central.

Se utilizó el programa de estadísticas SPSS 15.0 para Windows.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Edad de presentación (años).
- Tiempo de evolución al diagnóstico (meses, años).
- Sexo (Masculino, Femenino).
- Lugar de procedencia.
- ESCLERODERMIA SISTEMICA CUTÁNEA DIFUSA: se requiere que estén presentes el criterio mayor o dos o más menores.

A- Criterio mayor

Esclerodermia proximal: cambios clínicos de la esclerodermia (piel tensa, delgada, indurada, habiéndose excluido las formas localizadas de esclerodermia), involucrando las áreas proximales de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas.

B- Criterios menores

Esclerodactilia: esclerodermatosis limitada a los dedos.

Cicatrices digitales deprimidas o pérdida de sustancia de la almohadilla

digital: zonas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida del tejido de la

almohadilla digital a consecuencia de la isquemia.

Fibrosis pulmonar bibasilar no atribuible a enfermedad pulmonar primaria.

- **ESCLERODERMIA SISTEMICA CUTÁNEA LIMITADA:** La esclerosis cutánea está limitada a los segmentos distales de los dedos. Los componentes del Síndrome de CREST (Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Alteraciones de la motilidad Esofágica, ESclerodactilia y Telangiectasias) son más prominentes que en la enfermedad difusa.
- **ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS:** Se limitan a piel y tejidos subdérmicos.
- **Placa de morfea:** se confina a la dermis, y ocasionalmente el panículo superficial. Se caracteriza por una lesión oval circunscripta, e indurada que semeja a la parafina, pálida en el centro y con un halo violáceo. Se presentan más frecuentemente en el tronco, y respetan por lo general la cara.
- **Morfea generalizada:** esclerosis generalizada y severa de la piel, que consiste en placas hiperpigmentadas, confluentes que comienzan en el tronco y luego se extienden a 3 o más regiones anatómicas mayores.
- **Morfea bulosa:** placa de morfea con lesiones bulosas, que pueden resultar de trauma localizado o pueden relacionarse con obstrucción linfática secundaria al proceso esclerodermatoso.
- **Esclerodermia lineal:** líneas de esclerodermia que involucran la extremidad superior, la cara o la piel cabelluda. Las líneas se endurecen progresivamente y se pueden extender a través de la dermis, del tejido subcutáneo, y del músculo al hueso subyacente. Las lesiones se distribuyen siguiendo un dermatoma y con frecuencia son unilaterales. Cuando una lesión involucra la cara o el cuero cabelludo, se conoce como **golpe de sable (en coup de sabre)**, a los que se asocia presencia de crisis convulsivas, uveítis, alteraciones dentarias, alteración en movimientos oculares y pérdida de cejas y pestañas. Cuando una lesión lineal cursa con atrofia hemifacial sin una lesión definida en golpe de sable se denomina **Síndrome de Parry Romberg**.
- **Morfea profunda:** involucra el panículo adiposo o el tejido celular subcutáneo, la piel se engrosa y se deprime. Se divide en los subtipos: *Morfea subcutánea*,

Fascitis eosinófilica, Morfea profunda, Morfea panesclerótica inhabilitante de niños.

- Fenómeno de Raynaud: secuencia de tres fases, con cambio de coloración de los dedos, que va del blanqueamiento a la cianosis y finalmente eritema, en respuesta al frío o a la tensión física o emocional. Puede también presentarse orejas, extremidad de la nariz, labios, o lengua.
- Telangiectasias: dilataciones maculares finas de los vasos sanguíneos cutáneos o de la mucosa.
- Calcinosis: calcificaciones subcutáneas, se presentan básicamente en las superficies de los codos, articulaciones metacarpofalángicas y rodillas.
- Anticuerpos Antinucleares (ANA): Se considera positivo título superior a 1:80.
- Anticuerpo anti Scl-70, Anti Scl-70 (DNA-topoisomerasa 1), Anticuerpos anti-centrómero, Anticuerpos RNA polimerasa I, II, III: Se considera normal la ausencia de los mismos.
- Tratamiento: Medicamentos utilizados: Esteroides, D-penicilamina, Metotrexato, Nifedipino, etc.
- Complicaciones asociadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Por ser un estudio descriptivo y retrospectivo, se encontraron expedientes con errores e incompletos.

RESULTADOS

En el estudio fueron incorporados 62 pacientes (100%), que reunieron los criterios de inclusión, entre el 2000 y 2007; siendo 21 (34%) del sexo masculino y 41 (66%) del sexo femenino (**Fig. 3**). El diagnóstico de Esclerodermia fue más frecuente en el grupo comprendido entre 5 y 11 años de edad, con 39 pacientes (63%) (**Tabla 5**). Se constató que 42 pacientes (67%) procedían del Distrito Federal y del Estado de México (**Tabla 6**).

Consultas previas al ingreso: Es importante destacar que el 100% de los pacientes consultó previamente con personal médico, y a su vez 54 pacientes (87%) consultaron más de 2 veces. Teniendo en cuenta la consulta con empírico, lo hicieron 5 pacientes (8%) en 1 ocasión, y 13 pacientes (21%) 2 o más veces (**Figuras 4 y 5**).

En cuanto al **tiempo de evolución clínica previa al diagnóstico**, el 60% de los pacientes presentó lesiones en piel, sin diagnóstico, por 1 o más años, y el 40% estuvo sin diagnóstico por meses. De estos últimos, solo 3 pacientes se diagnosticaron al mes de iniciadas las lesiones. (**Tabla 7**).

Antecedentes previos a la enfermedad: Del total de pacientes, 11 (18%) presentaron antecedentes previos a la enfermedad, de los cuales solo 4 pacientes revelaron patologías infecciosas previas al cuadro y los restantes 7 pacientes tenían historia de malformaciones. En cambio, la mayoría de ellos no presentaron antecedentes (51 pacientes) (**Tabla 8**).

El **comienzo de las lesiones** fue insidioso en todos los pacientes. Entre los **síntomas y signos asociados**, podemos mencionar astenia, hiporexia, pirosis, dolor en epigastrio, tos, artralgias, livedo reticularis, telangiectasias, calcinosis y Fenómeno de Raynaud;

- **Pirosis y dolor en epigastrio:** En su mayoría, 51 pacientes (82%) no lo presentaron y 11 (18%) sí lo hicieron;
- **Tos:** Solo 2 pacientes lo presentaron en el transcurso de su seguimiento, a diferencia de 60 pacientes (97%) que no lo tuvieron en absoluto;
- **Calcinosis:** El 16%(10 de los pacientes) lo presentaron únicamente.
- **Fenómeno de Raynaud:** Presente en 16 (26%) pacientes, de los cuales 14 lo presentaron en dedos de manos y 2 en dedos de manos y pies. Además, en la consulta, 12 mostraron fase eritematosa, 1 fase cianótica y 3 forma bifásica;

- **Artralgias:** El 8% (5 de los pacientes) tuvieron artralgias y solamente uno de ellos desarrolló artritis oligoarticular pasajera, no documentándose en 57 (92%) pacientes.
- **Livedo reticularis y telangiectasias:** Presente en 11 (18%) pacientes no documentándose en el 82%. (**Tabla 9**). También se observaron convulsiones en 3 pacientes, dos de ellos con Golpe de Sable.

Estado nutricional: La mayoría de los pacientes eran eutróficos, sumando un total de 51 (82%). Aun así, nos encontramos con un número importante de desnutrición: 11 pacientes (18%), de los cuales 6 (10%) cursaban riesgo nutricional, 4 (6%) desnutrición moderada, 1 (2%) desnutrición severa, con aspecto caquéctico (**Figura 6**).

El **nivel socioeconómico** preponderante fue el bajo en 60 pacientes (97%), de acuerdo a los datos de la historia clínica.

En cuanto al **diagnóstico**, se constataron 8 casos (13%) de Esclerodermia Sistémica Difusa, 10 casos (16%) de Esclerodermia Sistémica Limitada y 44 casos (71%) de Esclerodermia Localizada. Del total, a su vez, 7 pacientes (11%) tuvieron Esclerodermia lineal de tipo Parry-Romberg, 3 pacientes (4.5%) de tipo Golpe de Sable y 6 pacientes ambas lesiones a la vez. Además, en 17 casos (27%) se observó Esclerodermia lineal extrafacial, en 14 casos (22%) morfea en placa y en 2 casos (3%) morfea profunda (**Figuras 7 al 12 y Tabla 10**).

En cuanto a estudios de **gabinete**, se realizaron seriado esófago-gastro-duodenal (SEGD), ultrasonografías (USG), tomografías (TAC), espirometrías, pletismografías. Del total de los pacientes, se realizó SEGD en 56 (90%) de ellos, de los que 14 presentaron Reflujo Gastroesofágico (RGE) Grado 1, 6 RGE Grado 2 y 2 RGE Grado 3. Espirometría se realizó en 33 pacientes (53%), observándose resultado normal en 17 casos, restricción leve en 10 casos, obstrucción leve en 3, patrón mixto en 2 y restricción moderada en 1. La pletismografía la realizaron 24 pacientes (39%), con resultado normal en 8 pacientes, restricción leve en 6, obstrucción leve en 5, restricción moderada en 4 y patrón mixto en 1. (**Figura 13 y Tabla 11**).

Se realizaron biopsias en 29 pacientes, de los cuales 27 correspondieron a biopsias de piel, 1 renal y 1 hemangioma rectal. Los hallazgos más característicos a nivel de piel fueron falta de anexos, atrofia, infiltrado inflamatorio por linfocitos, colagenización. Con respecto a

la única biopsia renal: se constató glomeruloesclerosis segmentaria y lesiones vasculares en arteriolas, compatible con esclerodermia.

La capilaroscopia solo realizó en un paciente con Esclerodermia Sistémica Difusa.

En lo que respecta a los estudios de **laboratorio**, en la biometría hemática, 5 pacientes (8%) presentaron leucopenia, y de estos 2 pacientes tuvieron linfopenia, y se observó anemia en 10 pacientes, de tipo normocrómica, normocítica. En cuanto a reactantes de fase aguda, 11 pacientes (18%) presentaron VSG acelerada, y la PCR se realizó en 12 pacientes (19%), encontrándose elevada en 4 (6%) de ellos.

Se realizó análisis de orina en todos los casos, con resultado patológico (proteinuria) solo en el paciente que ameritó biopsia renal. En cuanto a la funcionalidad renal, todos los pacientes presentaron niveles normales de urea y creatinina. Tres pacientes presentaron alteraciones en las transaminasas, con elevación de las mismas durante el tratamiento, ameritando cambio de medicación.

Dentro de las pruebas inmunológicas se determinaron los siguientes anticuerpos: ANA en 35 pacientes (56%), con 14 casos positivos; anti-Scl 70 en 19 pacientes (31%), con solo 2 casos positivos; anti-centrómero se realizó en uno solo caso y con resultado negativo; anti-RNP se realizó en 13 pacientes (21%) y todos resultaron negativos (**Figuras 14 y 15**).

Todos los pacientes recibieron **tratamiento inmunosupresor**, utilizando uno o combinación de varios.

El medicamento más usado para la enfermedad fue Metotrexate en 60 casos (96%), seguido de D-penicilamina en 9 casos (14%), esteroides en 7 casos (11.5%), y Talidomida, cloroquina y ciclosporina A en 1 caso cada uno.

En su mayoría, el tratamiento de elección fue el de Metotrexate sólo desde el inicio (43 casos). En los demás, se empezó con D-penicilamina, esteroides, Talidomida, cloroquina o ciclosporina A, debiendo asociarse Metotrexate durante la evolución hasta la sustitución por este último, a excepción de dos pacientes que continuaron con D-penicilamina (**Tabla 12**).

En cuanto al Fenómeno de Raynaud asociado, la mayoría de los pacientes recibió nifedipino (14 casos), y en 2 casos no se utilizó medicamento alguno para el mismo.

De los 62 pacientes con Esclerodermia, 13 (21%) fueron sometidos a **cirugía**, de los cuales en 12 pacientes (19%) el procedimiento quirúrgico consistió en lipoinyección con grasa

autóloga; solamente en un caso se realizó funduplicatura de Nissen por Reflujo Gastresofágico severo.

El tiempo promedio de tratamiento fue de 6 meses a 10 años, esto de acuerdo al tiempo de seguimiento en la clínica (**Tabla 13**).

En cuanto **a la evolución**, se documenta en los expedientes clínicos mejoría en 40 pacientes (65%). Sin embargo, no se utilizaron escalas cuantitativas ni cualitativas en ningún caso. Fueron dados de **alta por edad (18 años)**: 8 pacientes (12.5%) en buen estado general; siendo trasladados a otros hospitales 2 pacientes (3%), abandonaron tratamiento 10 pacientes (16%), y 5 pacientes (8%) se hallan actualmente sin tratamiento (**Figura 16**). De los 62 casos, se constatan 3 pacientes con secuelas importantes a nivel general, con clase funcional IV. No se registraron casos de defunción.

DISCUSIÓN

Este estudio representa la muestra más grande de niños con Esclerodermia en México hasta el momento actual. Al igual que otras enfermedades autoinmunes, es más frecuente en las mujeres y esto está en relación a lo reportado en otros estudios **(25, 27, 61)**.

Afecta a los niños durante la edad escolar y adolescente con una media de edad de 8 años, con un rango que predomina entre 7 y 11 años, lo cual coincide con estudios previos **(25, 61)**.

El subtipo más comúnmente encontrado fue el de Esclerodermia Localizada (71%), seguido por Esclerodermia Sistémica Limitada (16%), y Esclerodermia Sistémica Difusa (13%), de acuerdo a estudios anteriores, aunque se describe una diferencia de hasta 1:10 entre la forma sistémica y la localizada, y en este trabajo encontramos una diferencia de 1.8:4.4 **(5, 51, 52)**.

Al momento del diagnóstico, la duración de la enfermedad fue a menudo larga, con una edad media de presentación entre la primera manifestación y el diagnóstico de 1.9 años, con un rango que variaba entre 0 y 10 años, sin mucha diferencia con lo reportado en la literatura, tanto en esclerodermia sistémica con una media entre 1.9 a 2.8 años (rango: 0 a 10 años), como en la localizada con una media de 1.6 años (rango: 0 a 16.7 años) **(25, 52, 61)**. Este hallazgo, que ya se ha informado por otros autores, sugiere que debe hacerse más esfuerzo para aumentar la conciencia de esta condición entre los médicos y profesionales de la salud en relación al conocimiento de esta patología.

A diferencia de otros estudios **(25, 27, 61)**, en la esclerodermia sistémica documentamos involucro visceral y Fenómeno de Raynaud con una mayor frecuencia, con afección respiratoria en todos los pacientes, gastrointestinal y Fenómeno de Raynaud en el 88% de los casos.

Además, los pacientes con esclerodermia sistémica por lo general desarrollan una atrofia progresiva de la piel, que puede estar asociada con su adelgazamiento y, por consiguiente, presentar menor puntuación en la escala del Test de Rodnan. Sin embargo, esta medición tiene que ser validada en los niños, que muestran una mayor puntuación, incluso en materia de salud, de acuerdo con el índice de masa corporal y la etapa de Tanner. Nuevamente, no podemos discutir este punto, ya que no se utilizó dicha medición en ninguno de nuestros pacientes.

Por otra parte, Pavlov y Cutolo al igual que sus colaboradores, han demostrado que los cambios en la capilaroscopia reflejan las diferentes etapas de la enfermedad en pacientes con esclerosis sistémica **(25, 27, 31)**. Desafortunadamente, no podemos realizar medición al respecto, ya que esto se realizó en un solo paciente.

Dentro de los reportes encontrados en la literatura al igual que en los adultos, en los niños con esclerodermia sistémica se ha comprobado la presencia de ANA con una frecuencia de 81% a 97%, y en niños con esclerodermia localizada se documentaron en 42,3%, menor que en los adultos **(5, 25, 51, 52, 61)**. Sin embargo, en nuestro trabajo, no podemos realizar esta comparación, ya que encontramos dicho estudio solamente en el 56% de los casos, al igual que los anticuerpos anti-Scl 70 y anti-centrómero que se estudiaron solo en 19 niños y en 1 paciente, respectivamente.

De acuerdo a las últimas recomendaciones **(23, 25, 32)**, el tratamiento se enfoca a la afección predominante, y como en otros estudios **(25, 27, 52, 55, 61)**, la afección dermatológica fue la más frecuente, seguida de Fenómeno de Raynaud, utilizándose en su mayoría Metotrexate y Nifedipino para ambas afecciones, respectivamente, con buena respuesta aparente.

El resultado de 5 años de supervivencia para nuestro grupo es del 100%, lo que coincide con informes anteriores de tasas de supervivencia **(4, 5, 9, 25, 27, 61)** y parece ser mejor que la supervivencia de los pacientes en los decenios anteriores, sin embargo la esclerodermia puede llegar a ser una enfermedad agresiva con evolución impredecible que requiere diagnóstico temprano y manejo oportuno.

CONCLUSIONES

- Los datos clínicos concuerdan con lo reportado en la literatura mundial.
- Se requiere un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales de salud de primer contacto, a fin de llegar a un diagnóstico preciso en el menor tiempo posible.
- A fin de clasificar adecuadamente las esclerodermias en sistémicas y localizadas, las mismas deben ser estudiadas en forma completa y dirigida.
- Son necesarios protocolos de estudio para esta patología en nuestro hospital, ya que en muchos pacientes no se cuenta con los estudios básicos para su diagnóstico.
- El tratamiento utilizado en nuestra institución coincide con estudios reportados a nivel mundial, con buenos resultados en la respuesta del paciente, aunque es necesario el uso de escalas para un mejor seguimiento.

REFERENCIAS

1. Roberts-Thomson PJ, Walker JG. History in medicine. Scleroderma: it has been a long hard journey. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 519–523.
2. Coyle W. A Brief History of Scleroderma. (originally published in "Scleroderma News" 1988, Vol. 8, No. 2).
http://www.scleroderma.org/medical/other_articles/Coyle_2001_4.shtm.
3. Ibáñez-Landín G. Contribuciones de la Reumatología Mexicana. Esclerosis sistémica (Escleroderma). *Rev Mex Reumat* 2003; 18 (2): 123-132.
4. Meza I. Esclerodermia. Experiencia en el Hospital Infantil de México. Tesis 2003.
5. Cassidy JT, Petty RE. The systemic sclerodermas and related disorders. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, Fifth 2005: 442-471.
6. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–5.
7. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* 2006; 45 (Suppl 3): 3–4.
8. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 557–567.
9. Lahita RG, Chiorazzi N, Reeves WH. Esclerodermia. En: *Tratado de Enfermedades autoinmunitarias*, 2002: 595-606.
10. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
11. Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. In: Barlow T, trans. *Selected monographs*, 121. London: Sydenham Society, 1888: 1-199.
12. Saavedra-Salinas MA, Carrillo-Vázquez SM. Fenómeno de Raynaud. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 10-15.
13. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation of the fingers: a variety of Raynaud's disease. *Heart* 1929; 14: 7-101.
14. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44: 587–596.
15. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Reumatol Clin* 2008; 4 (2): 59-66.
16. Nigrovic P, Fuhlbrigge R, Sundel R. Raynaud's Phenomenon in Children: A Retrospective Review of 123 Patients. *Pediatrics* 2003; 111: 715-721.
17. Vera-Lastra OL. Esclerosis sistémica y tracto gastrointestinal. Abordaje diagnóstico y terapéutico. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 24-30.
18. Silveira-Torre LH. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 31-36.
19. Navarro C. Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 16-19.
20. Jara LJ, Barrera A. Afección renal en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 20-23.
21. Shah AA, Wigley FM. Often Forgotten Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 221–238.
22. Sanna G, Bertolaccini ML, Mameli A, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with scleroderma: prevalence and clinical significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1795-1796.

23. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 592–597.
24. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2007; 57 (2): 203–212.
25. Zulian F. Systemic Sclerosis and Localized Scleroderma in Childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 239–255.
26. Foeldvari I. Systemic sclerosis in childhood. *Rheumatology* 2006; 45 (Suppl 3): 28–29.
27. Russo RAG, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatric Rheumatology* 2007; 5: 6.
28. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Current Opinion in Immunology* 2007; 19: 640–645.
29. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 580–591.
30. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin score thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281–5.
31. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P, et al. The Prognostic Value of Nailfold Capillary Changes for the Development of Connective Tissue Disease in Children and Adolescents with Primary Raynaud Phenomenon: A Follow-up Study of 250 Patients. *Pediatric Dermatology* 2006; 23 (5): 437–442.
32. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis - a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group data base. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.
33. Denton CP. Therapeutic targets in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9 (Suppl 2): S6.
34. Medrano G, Vera-Lastrab O, Jara LJ. Tratamiento de la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006; 2 Suppl 3: 42-45.
35. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis - A retrospective analysis. *Rheumatology* 2007; 46: 442–445.
36. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005; 44: 145–150.
37. Heymann W. Sildenafil for the treatment of Raynaud’s phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 501-502.
38. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the Treatment of Raynaud’s Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985.
39. Hennesa S, Wigley FM. Current drug therapy for scleroderma and secondary Raynaud’s phenomenon: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 611–618.
40. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud’s phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2006; 45: 45–48.
41. Berréense A, Mouthon L, Guillevin L. Bosentan dans la sclérodermie: Perspectives. *La revue de médecine interne* 2007; 28: 248-253.

42. Hetteema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CG. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1398-1399.
43. Sunderkotter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology* 2006; 45 (Suppl 3): 52-54.
44. Taïeb A, Constans J, Mahon F. Une nouvelle piste thérapeutique pour les sclérodermies graves: le mésylate d'imatinib. *La Revue de médecine interne* 2008; 29: 173-175.
45. Distler J, Jungel A, Huber L, et al. Imatinib Mesylate Reduces Production of Extracellular Matrix and Prevents Development of Experimental Dermal Fibrosis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56 (1): 311-322.
46. Bull TM. Screening and therapy of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 598-603.
47. Catapano-Minotti G, Corsonello A, Guadalupi G, Spani R, Antonelli-Incalzi R. Treatment of Severe Pulmonary Hypertension Secondary to Scleroderma: A Three-Drug Approach. *Inter Med* 2008; 47: 511-513.
48. van Laar JM, Farge D, Tyndall A. Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1513-1515.
49. Ostojic P, Damjanov N. Indices of the Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ) can be used to demonstrate change in patients with systemic sclerosis over time. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 286-290.
50. Hudson M, Steele R, Baron M. Update on Indices of Disease Activity in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 93-98.
51. Cassidy JT, Petty RE. Localized sclerodermas. In: *Textbook of pediatric rheumatology, Fifth* 2005: 472-481.
52. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 606-613.
53. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology* 2005; 44: 274-279.
54. Romero B, Zegpi MS, Castillo C, et al. Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75 (2): 166-172.
55. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology* 2006; 45: 614-620.
56. Holland KE, Steffes B, Nocton J, et al. Linear Scleroderma en coup de sabre With Associated Neurologic Abnormalities. *Pediatrics* 2006; 117:132-136.
57. Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C, et al. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J EADV* 2002; 16: 361-366.
58. Tollefson M, Witman P. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: A retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 257-63.
59. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology* 2007; 46: 856-860.
60. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Treatment of localized scleroderma depends on the clinical subtype. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 1363-1365.
61. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971-8.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

ESCLERODERMIAS

Nombre:

1. Fecha:
2. Registro N°:
3. Fecha 1ª vez consulta CEDI:
4. Fecha DIAGNOSTICO:.....
5. DIAGNOSTICO: - Esclerodermia Sistémica Cutánea Difusa
- Esclerodermia Sistémica Cutánea Limitada
- Esclerodermia Localizada:
* Subtipo:

Relato de datos

6. Madre
7. Padre
8. Otros:
9. Paciente

Edad

10. 1 a 12 meses
11. 13-24 meses
12. 24 meses – 5 años
13. 6 años – 10 años
14. > 10 años

Sexo

15. Femenino
16. Masculino

Procedencia

- 17.

Días de evolución Pre-hospitalaria

18. ≤ 1 semana
19. 2 – 4 semanas
20. 5 - 12 semanas
21. 3 – 6 meses
22. > 6 meses

Manejo previo

- Consulta médica
23. Ninguna
 24. 1 vez
 25. 2 veces
 26. > 2 veces

Consulta con empírico

17. Ninguna
18. 1 vez
19. 2 o más veces

Consulta 1ª vez

20. Con Dx. Clínico
21. Sin Dx Clínico
22. Con Dx. Por Imágenes, biopsia

Antecedentes

23. Traumatismo
24. Infecciones cutáneas
25. Malformaciones
26. Cirugías
27. Infecciones V.A.S.
28. Enfermedades concurrentes de otro origen
29. Familiares enfermos

Formas de comienzo

- 30. Brusca
- 31. Insidiosa
- 32. No consta

Tratamiento previo

- 33. No recibió
- 34. Si recibió:
 - Medicación:
 - Días:

Estado Nutricional

- 35. Eutrófico
- 36. Riesgo de desnutrición
- 37. Desnutrición moderado
- 38. Desnutrición severa: Tipo
- 39. Obesidad

Nivel socioeconómico

- 40. Alto
- 41. Mediano
- 42. Bajo**
- 43. Extrema pobreza**

Peso

- 44.

Talla

- 45.

Motivo de consulta

- 46. Lesión en piel**
- 47. Evolución
- 48. Síntomas Gastrointestinales**
- 49. Evolución
- 50. Síntomas respiratorios**
- 51. Evolución
- 52. Enviado por médico
- 53. Otros

Examen físico 1ª vez

- 54. Comprom. estado gral.
- 55. Signos de Shock

Lesión en piel:

- 56. Localización
- 57. Tamaño
- 58. Características:
- 59. Sensibilidad

Asociación (HISTORIA Y EF):

- 60. Síntomas generales:
- 61. Fenómeno de Raynaud:
 - localización
 - fase
- 62. Telangiectasias:
 - localización
- 63. Calcinosis:
 - localización
- 64. GI:
- 65. Respiratorio:
- 66. Cardiovascular:
- 67. Renal:
- 68. Articular:
- 69. Muscular:
- 70. S. Nervioso:
- 71. Otros:

Diagnóstico Final

- 72.
- 73. Otros

Biopsia

- 74. No
- 75. Si, Resultado:

Radiografía

- 76. Huesos:
- 77. Articulaciones:
- 78. Tórax:
- 79. Tránsito GI:
- 80. Calcinosis:

Ecografía

- 81. De la lesión en piel
- 82. Abdominal
- 83. Articular
- 84. Cardíaca

TAC

- 85. Simple
- 86. Con contraste
- 87. Normal
- 88. Patológico y cuál

Laboratorio:

- 89. Cultivo foco infeccioso
- Resultado:
- 90. Hemocultivo
- Resultado:

Antibiograma

- 91. Sensibilidad (copiar)

Biometría Hemática

- 92. Leucocitosis
- 93. Neutrofilia
- 94. Neutropenia
- 95. Leucopenia
- 96. Linfopenia
- 97. Anemia
- Tipo:

- 98. Plaquetopenia
- 99. V.S.G.:
- 100. Reticulocitos:

Orina simple

- 101. Normal
- 102. Patológica
- Datos:

- 103. Proteinuria:

Electrolitos/ácido base

- 104. Sodio: ↑ ↓ N
- 105. Potasio: ↑ ↓ N
- 106. Cloro: ↑ ↓ N
- 107. Calcio: ↑ ↓ N
- 108. Fósforo: ↑ ↓ N
- 109. Acidosis:
- 110. Alcalosis:

OTROS:

- 111. DHL:
- 112. FA:
- 113. Bilirrubina:
- T:
- D:
- I:
- 114. TGP:
- 115. TGO:
- 116. Prot T:
- 117. Alb:
- 118. Glob:
- 119. BUN:
- 120. Creat:
- 121. PCR:
- 122. CPK:

Serología

- 123. FR:
- 124. ANA:
- 125. Anti-DNA:
- 126. Anti Scl-70:
- 127. Anti centrómero:
- 128. Anti Sm:
- 129. Otros:

Otros estudios:

- 130. Espirometría:
- 131. Difusión de CO:
- 132. Pletismografía:
- 133. Capilaroscopia:
- 134. RMN:

135. Arteriografía:

Tratamiento

136. Duración

137. Corticoides

- Prednisona, dosis:

- MPS, dosis:

138. Metotrexate

139. D-penicilamina

140. Hidroxicloroquina

141. Azatioprina

142. Ciclofosfamida

143. Bloq. Cálculos

- Cual:

144. IECA:

- Cual:

145. Otros:

Evolución:

Internación

146. Si

147. Cuántas, Tiempo:

148. No

Causa de internación

149. Infecciones

150. Trombosis asociada

151. Sangrado

152. Alt. GI

153. Complic. renales

154. Complic. CV

155. Complic. Pulmonares

156. Otros

Con el tratamiento:

157. Mejoró

158. Igual

159. Empeoró

Tiempo de tratamiento

160.

Última consulta:

171. VSG:

172. PCR:

173. Leuco:

174. Linfo:

175. Anticuerpos:

176. LDH:

177. Signos y síntomas:

Alta

178. Aún en tto.

179. Mejorado

180. Secuelas

181. Fallecido

182. Abandonó tratamiento

183. Traslado

Procedimiento Qx.

184. No se realizó

185. Si:

- Cual:

Ingreso a UCIP

186. Si

187. No

Requirió transfusiones

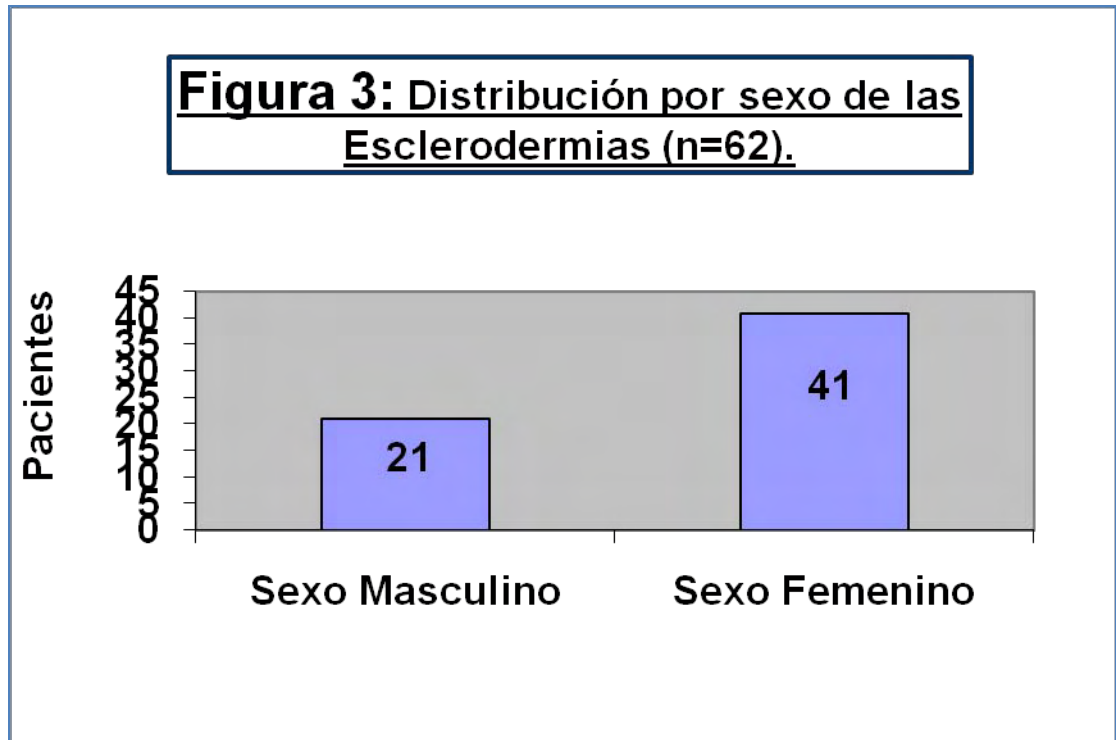
188. GRC

189. Plaquetas

190. PFC

191. Vit K

192. No



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 5: Distribución según edad de pacientes con diagnóstico de Esclerodermia (n=62).

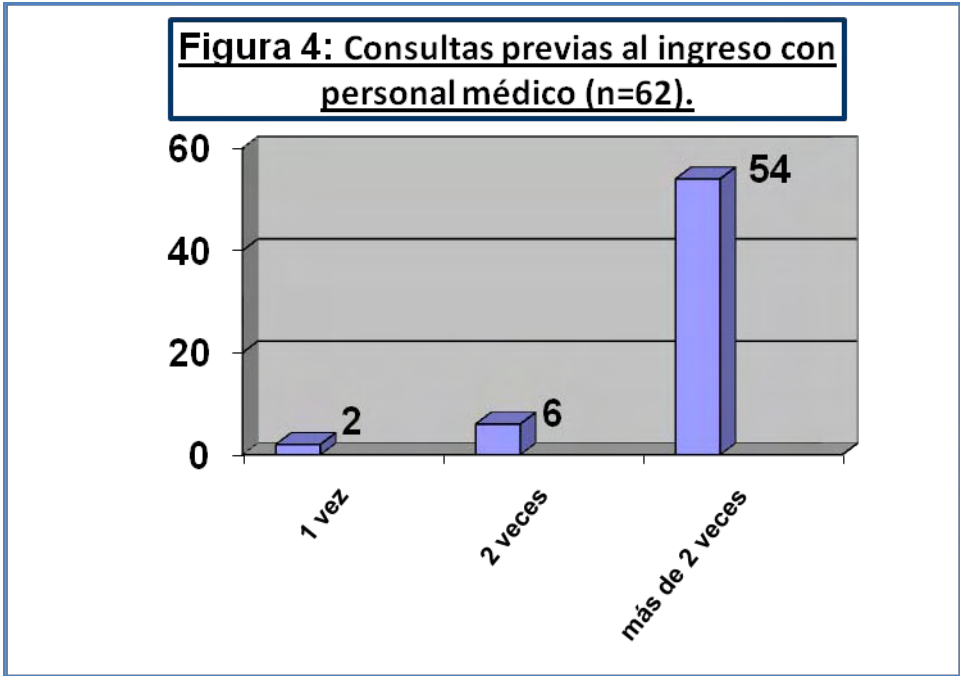
Edad	Nº de pacientes	%
menores 2 años	1	2
2-4 años	10	16
5-11 años	39	63
Mayores de 11 años	12	19
TOTAL	62	100

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

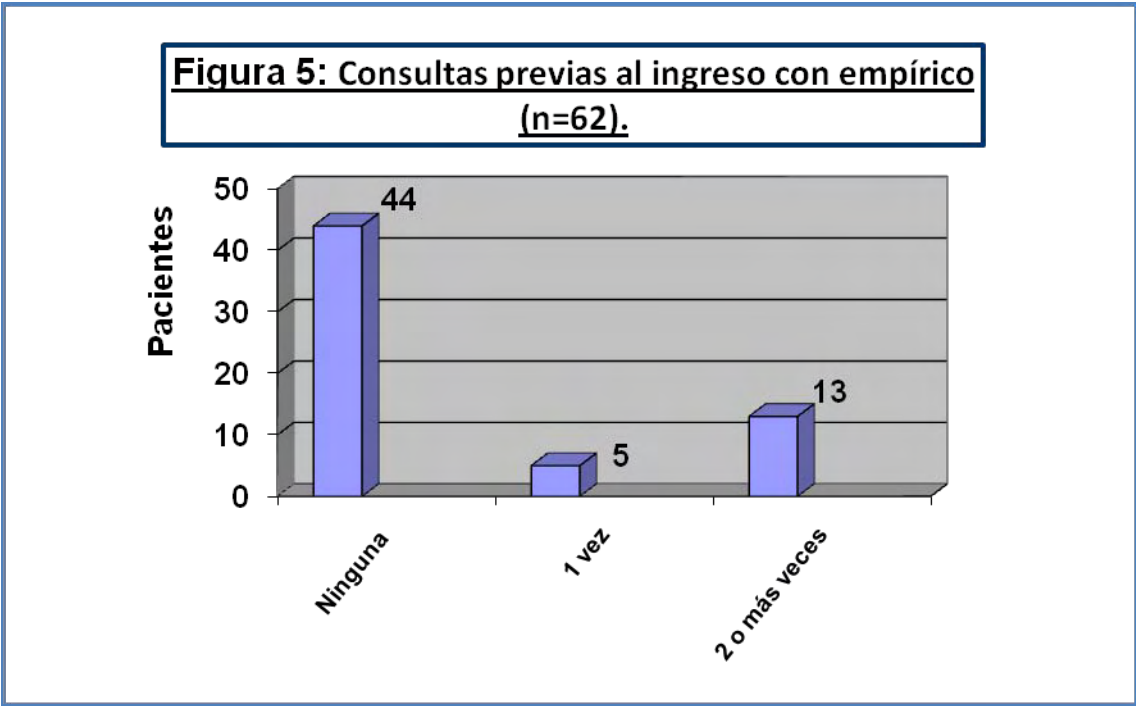
Tabla 6: Distribución según procedencia de pacientes con diagnóstico de Esclerodermia, por Estados (n=62).

Departamento	Nº de pacientes	%
Estado México	22	35
DF	20	32
Veracruz	6	9
Hidalgo	5	8
Guanajuato	4	6
Querétaro	1	2
Oaxaca	1	2
Tlaxcala	1	2
Coahuila	1	2
Aguascalientes	1	2
TOTAL	62	100

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 7: Tiempo de evolución clínica, previa al diagnóstico. (n=62).

Tiempo de síntomas previo al ingreso	Nº de pacientes	%
1 mes	3	4.5
3 meses	5	8
4 meses	3	4.5
5 meses	1	2
6 meses	8	12.5
7 meses	1	2
8 meses	2	3
9 meses	1	2
11 meses	1	2
1 año	10	16
2 años	9	14
3 años	9	14
4 años	2	3
5 años	3	4.5
6 años	1	2
7 años	1	2
8 años	1	2
10 años	1	2
TOTAL	62	100

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 8: Antecedentes previos a la enfermedad (n=98).

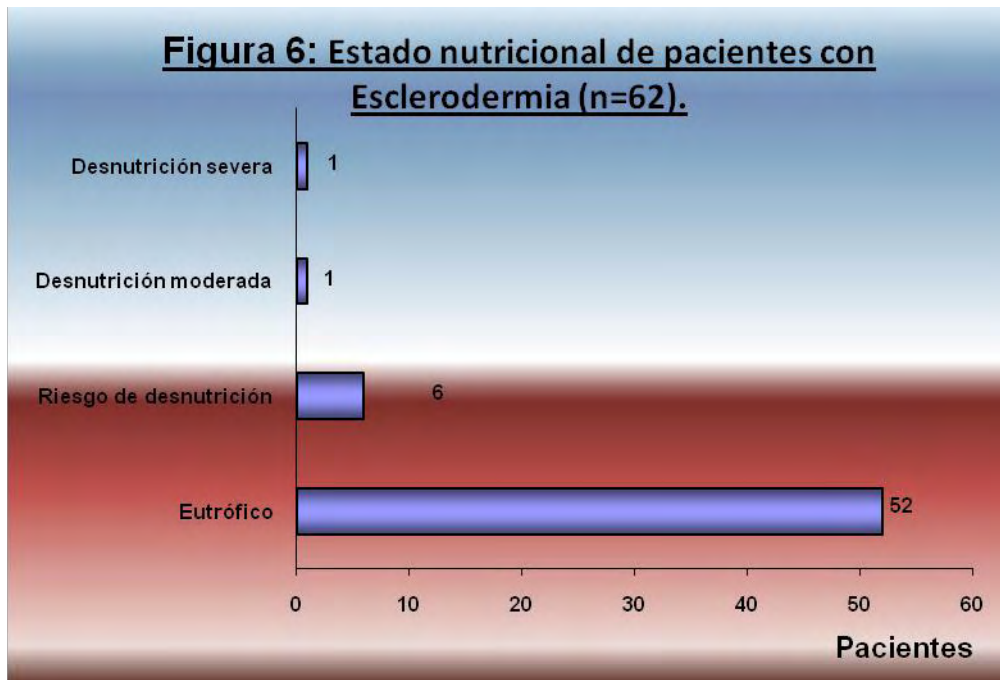
Antecedentes	N° de pacientes		%
Ninguno	51		82
SI	11		18
Infecciones de vías aéreas superiores		4	
Paladar hendido		1	
Displasia ectodérmica hipohidrótica		1	
Cirugía abdominal por Hipertrofia de píloro		1	
Displasia congénita de caderas		1	
Comunicación Inter-Auricular cardiaca		1	
Taquicardia Supra-Ventricular		1	
Cirugía abdominal por Enterocolitis necrosante		1	
TOTAL	62		100

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

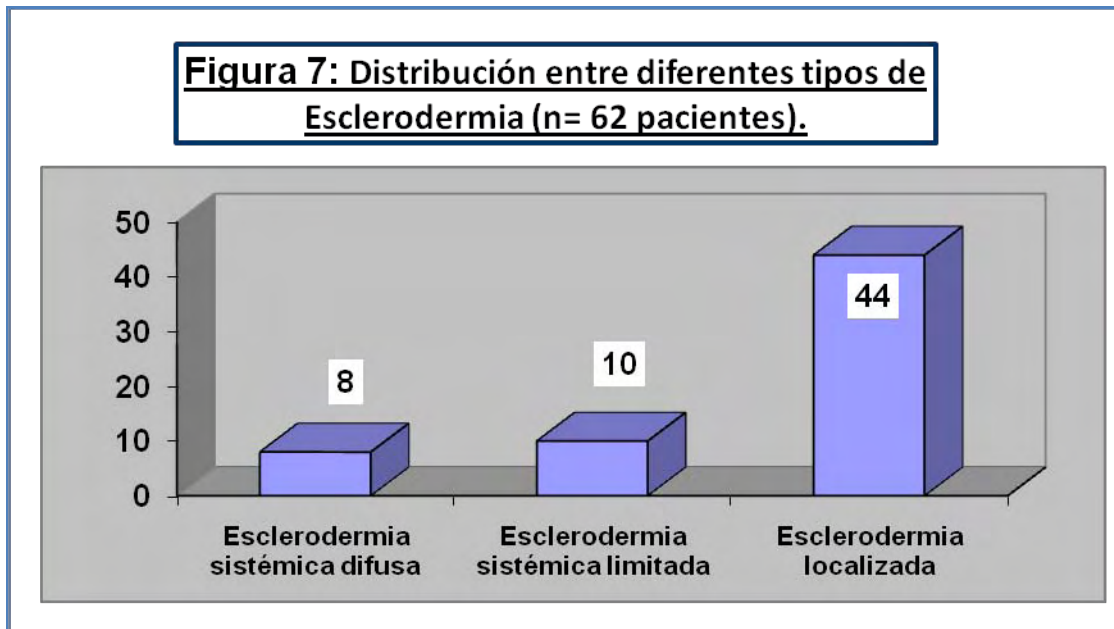
Tabla 9: Signos y síntomas asociados al diagnóstico de Esclerodermia (n=62).

Síntomas	N° de pacientes	%
Pirosis y dolor en epigastrio	11	18
Tos	2	3
Calcinosis	10	16
Fenómeno de Raynaud	16	26
Dedos de manos	14	
Dedos de manos y pies	2	
Artralgias	5	8
Artritis	1	
Livedo reticularis y telangiectasias	11	18

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 10: Distribución de las diferentes morfeas (n=62).

Morfeas	Nº de pacientes	%
Morfea lineal:	33	53
Parry-Romberg	7	
Golpe de Sable	3	
Golpe de Sable y Parry-Romberg	6	
Extrafacial	17	
Morfea en placa:	14	22
Morfea profunda:	2	3

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Figura 8: Morfea en placa en miembro superior derecho.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Figura 9: Paciente con Esclerodermia Sistémica y lesión extensa en miembro inferior izquierdo.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico

Figura 10: Paciente con Esclerodermia Sistémica y lesión extensa en miembro inferior izquierdo.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico

Figura 11: Paciente con Esclerodermia en Golpe de Sable en región fronto-parietal derecha.



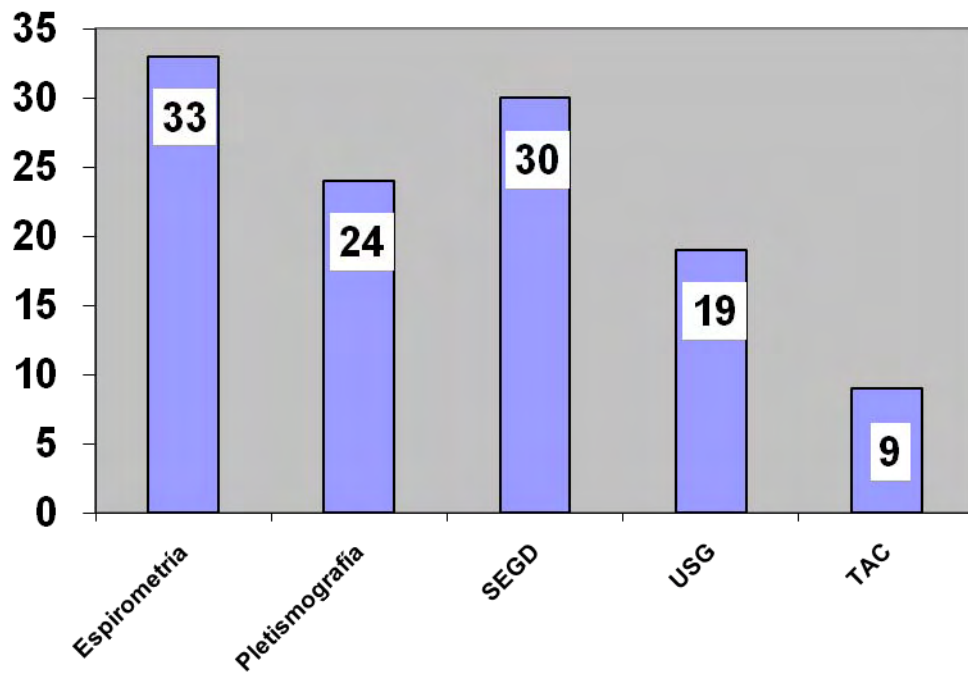
Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico

Figura 12: Calcinosis en codo izquierdo en un paciente con Esclerodermia Sistémica.



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico

Figura 13: Estudios de Gabinete en pacientes con Esclerodermia (n= 62).



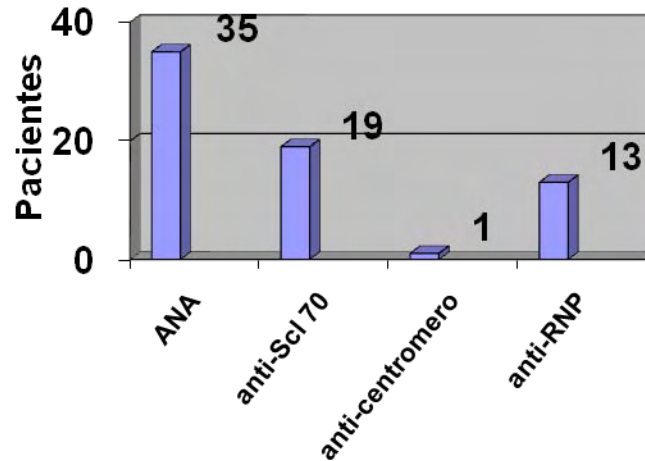
Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 11: Resultados de SEGD, Espirometría y Pletismografía (n=62).

Estudios	Nº de pacientes	%
SEGD		
Normal	32	51
RGE G 1	14	22
RGE G2	6	9
RGE G3	2	3
Espirometría		
Normal	17	27
Restricción leve	10	16
Restricción moderada	1	2
Patrón mixto	2	3
Obstrucción leve	3	4.5
Pletismografía		
Normal	8	12.5
Restricción leve	6	9
Restricción moderada	4	6
Patrón mixto	1	2
Obstrucción leve	5	8
TOTAL	62	100

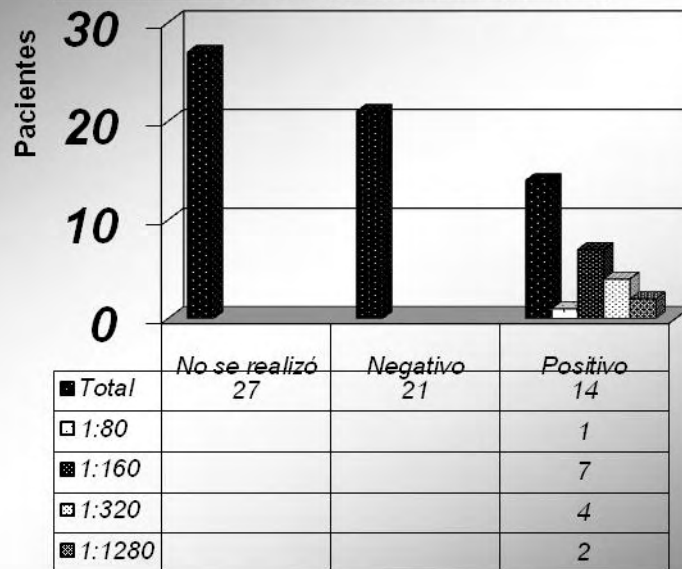
Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Figura 14: Determinación de anticuerpos en pacientes con Esclerodermia (n=62).



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Figura 15: Determinación y resultados de ANA en pacientes con Esclerodermia (n=62).



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 12: Tratamiento utilizado para las morfeas y complicaciones, en pacientes con Esclerodermia (n=62).

Esquemas	Nº de pacientes	%
Monoterapia al inicio y durante seguimiento	45	73
Metotrexate	43	
D-penicilamina	2	
Monoterapia al inicio y Combinaciones durante seguimiento	17	27
D-penicilamina	7	
Esteroides	7	
Talidomida	1	
Cloroquina	1	
ciclosporina A	1	
TOTAL	62	100

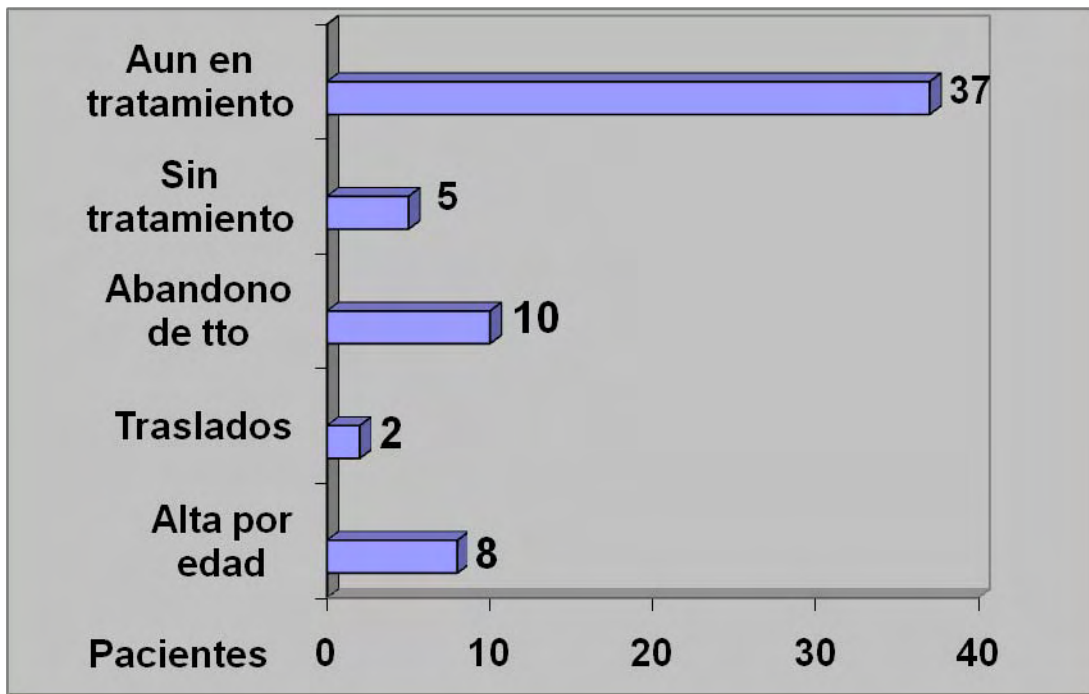
Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Tabla 13: Tiempo de tratamiento en pacientes con Esclerodermia (n=62).

Tiempo	Nº de pacientes	%
6 meses a 1 año	12	20
2 años	15	25
3 años	6	9.5
4 años	7	11.5
5 años	5	8
6 años	5	8
7 años	2	3
8 años	3	4.5
9 años	4	6
10 años	3	4.5
TOTAL	62	100

Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.

Figura 16: Evolución de pacientes con diagnóstico de Esclerodermia (n= 62 pacientes).



Fuente: Pacientes de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico.