

# El pleomorfismo clínico de la esclerodermia lineal

## Evidencias para la descripción de dos fenotipos clínicos

A. Ariza, E. Egea, F. Loeza, C. Barrera, M. Donado, A. Chinchilla, G. Garavito, J. Dávila, W. Munar, A. Iglesias

Estudiamos veinticinco pacientes con diagnóstico histológico y clínico de esclerodermia lineal durante períodos de seguimiento de 8 a 46 meses de manera prospectiva. Este estudio hace énfasis en la diversidad de las manifestaciones cutáneas observadas que incluyeron, entre otras, aspecto de "sablazo", hemiatrofia facial y lesiones del cuero cabelludo y de la piel de la región frontal.

Las variables estudiadas incluyeron: sexo, edad de inicio de la enfermedad, serología, áreas corporales afectadas y curso o forma de la entidad. Al realizar el análisis de estas variables, encontramos las siguientes correlaciones estadísticamente significativas: (a) Sexo y serología (femenino y seropositividad, masculino y seronegatividad, con un  $p < 0.04$ ); (b) Edad de inicio de la entidad y serología (inicio antes de los 12 años de edad y seronegatividad, con un  $p < 0.04$ ); (c) Áreas corporales afectadas y serología (cara y seronegatividad, con  $p < 0.02$ ; miembros inferiores y seropositividad, con  $p < 0.01$ ); (d) Serología y curso o forma de la enfermedad (seropositividad y curso severo con  $p < 0.05$ );

(e) Edad de inicio de la enfermedad y seguimiento del paciente (mayor de un año con un  $p < 0.003$ ).

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, proponemos dos fenotipos para la esclerodermia lineal: (1) Fenotipo I: inicio antes de los 12 años, compromiso de la cara, curso leve a moderado y seronegatividad. (2) Fenotipo II: inicio de la enfermedad después de los 12 años, compromiso de miembros inferiores, curso moderado a severo y seropositividad.

Ocho pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos y el patrón de inmunofluorescencia indirecta fue homogéneo en seis y nucleolar en dos. No encontramos anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-RNP, ni anticentrómero. Se observó mejoría de la textura de la piel y renovación del pelo en los grupos de pacientes tratados con colchicina y D-penicilamina.

## INTRODUCCION

Las fibrosis dérmicas constituyen un grupo de enfermedades cutáneas que se caracterizan por la acumulación de colágeno en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, y que se expresan clínicamente por engrosamiento e induración de la piel. Las primeras fibrosis dérmicas descritas, y que constituyen los prototipos del grupo, son la esclerosis sistémica progresiva y la esclerosis limitada a la piel. La infiltración dérmica o subcutánea por colágeno puede ser localizada o generalizada y asociarse o no a fibrosis cutánea y obliteración de la microvasculatura. De esta manera se conforma

---

Dr. Amín Ariza: Dermatólogo, Universidad del Norte y Universidad Libre de Barranquilla; Dr. Eduardo Egea B.: inmunólogo, Universidad del Norte, Universidad Libre de Barranquilla; Dr. Francisco Loeza: Genetista e Inmunogenetista, Instituto Nacional de la Nutrición, México; Dr. Carlos Barrera G.: Médico Internista, Universidad del Norte y Libre de Barranquilla; Dra. Myriam Donado: Médico Patólogo, Universidad del Norte y Libre de Barranquilla; Dr. Alfonso Chinchilla: Médico Patólogo, Universidad del Norte de Barranquilla; Dr. Jorge Dávila: Pediatra, Universidad Libre de Barranquilla; Dr. Gloria Garavito de Egea: Médico, Universidad del Norte. Dr. Wolfgang Munar: Médico. Dr. Antonio Iglesias-Gamarra: Médico Internista inmunorreumatólogo, Universidad del Norte y Libre de Barranquilla.

Solicitud de separatas al Dr. Ariza.

un grupo de entidades que producen fibrosis dérmica pero que difieren entre sí en su patogenia e histopatología. Este grupo incluye las morfeas localizada y generalizada, la esclerodermia lineal (EL), el escleredema, la fasciitis eosinofílica, el colagenoma cutáneo familiar, el nevus de tejido

conectivo y los queloides.

Ni la etiología ni la patogenia de la EL son claras. Se ha logrado documentar que la vía final del depósito y acumulo de colágeno es similar en muchas de estas entidades, pero no se han podido aclarar a nivel celular y molecular los mecanismos que inducen la excesiva producción de colágeno y la subsecuente fibrosis. En algunos estudios de EL, se han estimulado fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas mediante el uso de citoquinas, induciéndose un fenómeno de hiperactividad fibroblástica que se traduce en un aumento de la producción de fibronectina, proteoglicanos y colágeno de tipo I y II. Este depósito se hace visible a nivel intersticial y en la íntima de las pequeñas arterias. Los fibroblastos de los pacientes con EL presentan un crecimiento anormal con ausencia de respuesta a factores del crecimiento. Estructuralmente parecen células transformadas por virus. Las razones biológicas subyacentes a estos fenómenos permanecen sin aclarar y representan un importante reto para la biología celular (1-7).

Al estudiar biopsias provenientes de pacientes con las formas generalizada y localizada de EL, Fleischmajer y colaboradores (8-11) no pudieron encontrar diferencias histopatológicas. Diversos estudios han detectado anticuerpos antinucleares (AAN) positivos en 15 a 67% de los pacientes con EL (12-21). Esta diferencia en los resultados posiblemente se relacione con el tipo de sustrato utilizado para su detección.

En este estudio presentamos 25 pacientes con EL y una amplia diversidad de lesiones clínicas, en quienes se consideraron diversas variables, incluyendo sexo, serología, edad de inicio, región corporal afectada y seguimiento de la enfermedad. Con base en las correlaciones establecidas entre las variables proponemos la existencia de diversos subtipos clínicos o formas del padecimiento con fenotipo diferentes.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 25 pacientes con diagnóstico de EL, cuyas edades oscilaban entre los 6 y los 55 años y en quienes se hallaban comprometidas diferentes regiones corporales. El inicio, la duración, el curso y el seguimiento médico de la enfermedad fueron variables en cada paciente (Tabla 1). A todos los casos se les practicó biopsia de piel y de tejido celular subcutáneo, utilizando coloraciones de hematoxilina-eosina (HE), colágeno y tricrómico. A siete se les repitió la biopsia; en ningún paciente se cuantificó el colágeno. A todos se les practicó cuadro hemático y sedimentación globular por el método de Wintrobe y el zetacrito, recuento de eosinófilos, proteína C reactiva, electroforesis de proteínas, dosificación de inmunoglobulinas, C3, C4, CH50, AAN utilizando sustratos de células Hep-2 (22), anticuerpos anti-DNA nativo mediante ELISA (23) y mediante *Crithidia luciliae* (24), anticuerpos anti-Sm (25), anticuerpos anti-nRNP (25) y anti-centrómero (26) y complejos inmunes empleando la técnica del ClqBA (27). De otra parte y de acuerdo con la localización de las lesiones dérmicas, practicamos radiografía de huesos de la cara, del cráneo y de los miembros a todos los pacientes en busca de una posible distribución por dermatomas o la asociación con enfermedades metabólicas óseas descrita por Korting y Holzman o ambas (28).

Se analizaron siete variables incluyendo sexo, edad de inicio (antes de los 12 años y después de los 12 años), región corporal afectada (cara, tórax, abdomen, miembros superiores y miembros inferiores), nivel de severidad de la enfermedad (leve, moderada y severa), serología (positiva o negativa) y el tiempo de seguimiento médico desde el inicio de la enfermedad. El nivel de severidad de la enfermedad lo establecimos con base en la extensión del área cutánea comprometida, el número de miembros, afectados y la respuesta al tratamiento.

Para analizar la efectividad de un tipo determinado de tratamiento establecimos tres grupos de pacientes. El grupo A, conformado por diez pacientes a quienes se les administró 1.5 mg de colchicina por día; a cinco de estos pacientes se les

Tabla 1. Fenotipos clínicos de 25 pacientes con esclerodermia lineal

Región	Caso	Sexo	Edad inicio (Años)	Curso	Asociación	Serología	Seguimiento (Meses)	Edad (Años)
Cara y cuello	1	F	3.7	M		neg.	2.5	6.0
	3	F	21.7	M		neg.	19.0	26.0
	5	M	2.3	S		neg.	14.0	6.0
	7	F	11.7	M		neg.	9.7	15.0
	10	F	25.8	M		neg.	24.3	29.0
	16	F	21.8	L		neg.	20.4	24.0
	17	F	9.0	M		neg.	6.8	13.0
	21	M	31.1	M		neg.	29.0	36.0
	22	F	4.2	M		neg.	3.3	7.0
Tórax	11	M	22.1	M	Lupus discoide	neg.	20.8	27.0
	23	F	25.8	M	Lupus discoide	pos.	24.4	28.0
Abdomen	20	F	50.9	M	Distrofia muscular	neg.	48.9	55.0
MMSS	15	F	32.8	M		neg.	32.2	35.0
MMII	6	F	15.2	L		pos.	12.8	18.0
	8	F	20.4	S	contractura rodilla der.	pos.	16.6	27.0
	12	F	13.7	S	contractura rodilla der.	pos.	12.5	19.0
	14	F	28.3	M		pos.	27.2	30.0
	19	F	13.6	M		pos.	12.3	16.0
	24	F	22.0	S	contractura rodilla der.	pos.	19.2	29.0
	25	F	12.8	S	contractura rodilla izq.	pos.	10.0	19.0
	2	M	6.0	M		neg.	5.0	8.0
	4	M	24.8	L		neg.	23.3	28.0
	9	M	10.7	L		neg.	9.7	13.0
	13	M	25.8	L		neg.		27.0
	18	F	41.8	M	osteopoiquilia	neg.	38.3	48.0
	S: Severa      M: Moderada      L: Leve      pos.: positiva      neg.: negativa							

aplicó Dimetilsulfóxido en el área comprometida de la piel. El grupo B, también conformado por diez pacientes, a quienes se les administró 250 mg de D-penicilamina por día; cinco de estos individuos recibieron dimetilsulfóxido tópico. El grupo C estaba compuesto por cinco pacientes a las cuales se les administró 1.5 mg de colchicina y 250 mg de D-penicilamina. Los pacientes fueron asignados al azar a cada grupo. Las variables en estudio fueron dualizadas para cada grupo empleando la prueba exacta de Fischer con un nivel de significancia crítico (alfa) de 0.05. No se realizaron estudios de riesgo relativo aproximado (ad/

bc en las tablas de 2 x 2) porque no se ha identificado el valor de algunos factores de riesgo como ciertos antecedente familiares, hemangioma frontal plano en la niñez, epilepsia jacksoniana, respuesta al tratamiento empleado y picadura de garrapata. Con particular cuidado se analizaron factores como el antecedente de trauma en las áreas comprometidas y la existencia de anomalías óseas como la osteopoiquilia y la melorreostosis.

No utilizamos grupo control debido a que los pacientes consultaron por el deterioro de su cuadro cutáneo y ninguno de ellos había presentado mejoría espontánea. Puesto que los pacientes ame-

ritaban un tratamiento adecuado, fueron sometidos a los diferentes esquemas terapéuticos.

### RESULTADOS

En todos los pacientes el diagnóstico de EL se basó en la biopsia de piel y tejido celular subcutáneo; en siete de los casos se repitió el procedimiento. El cuadro clínico se caracterizó por el compromiso de diversos planos tisulares a lo largo de una de las extremidades, el tronco, la cara o el cuero cabelludo. Las lesiones estaban organizadas por lo general en bandas de esclerosis con depresión del tejido comprometido; se distribuían de manera lineal y se asociaban en algunos casos con alteraciones de la pigmentación. Basados en la historia clínica y en la histopatología se descartaron otros diagnósticos que incluyeron paniculitis atrófica del tejido conectivo, lipoatrofia, lipodistrofia, lipoatrofia secundaria a enfermedades autoinmunes, atrofodermia de Pasini y Pierini, acrodermatitis crónica atrófica, atrofia hemifacial progresiva (síndrome de Perry-Romberg); no fueron incluidos casos de morfea localizada o generalizada (29-44).

La edad de inicio se estableció de acuerdo con la información del paciente o de los padres, la más frecuente hacia el final de la segunda década de vida. La enfermedad se había prolongado por más de tres años al momento de realizarse el estudio y el tiempo de seguimiento médico era, por lo general, de más de un año. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la edad de inicio del padecimiento con el sexo o con el nivel de severidad de la enfermedad: ni el curso ni el nivel de severidad de la enfermedad fueron modificados por el tiempo de seguimiento médico.

Las variables sexo, edad del paciente y edad de inicio no se correlacionan de manera significativa con el curso de la esclerodermia, pero el fenotipo (tipo de compromiso y región corporal afectada) sí se correlacionó estadísticamente con el curso de la enfermedad. En nuestro grupo de pacientes, la enfermedad predominó en mujeres en una relación de 2.5: 1; si se subdivide la muestra en cuatro subgrupos, se mantiene la misma proporción ex-

cepto en los individuos cuya enfermedad se inició antes de los 12 años y comprometía los miembros inferiores.

Entre la edad de inicio de la enfermedad y el lapso de seguimiento médico, encontramos algunas diferencias significativas. Los casos con formas severas (casos 5, 12, 24 y 25) iniciaron la enfermedad antes de los 12 años, fueron seropositivos, cursaron con contractura en flexión de la rodilla derecha, tres eran mujeres; el caso cinco de sexo masculino fue el de inicio más temprano en nuestro grupo. Los casos uno y veintidós, fueron niñas que pese a haber presentado la enfermedad desde una edad temprana sufrían la forma moderada. Llama la atención que la severidad de la enfermedad y su curso agresivo e inmodificable no parecen ser afectados por los esquemas de tratamiento utilizados.

Las formas moderadas muestran una gran dispersión (media aritmética:  $21.9 \pm 14.03$ , CV: 0.64), indicio de que son un subgrupo muy heterogéneo y mayoritario (15/25 casos), pero que al subdividirse por región corporal y edad de inicio, muestran tendencias particulares en los cuatro subgrupos. Las formas leves son las que, como subgrupo, mostraron mayor uniformidad y su espectro se ve definido por las variables sexo masculino y edad de inicio antes de los 12 años.

A excepción de una paciente, los seropositivos tuvieron afección de los miembros inferiores y predominio de la forma severa. La excepción fue el caso 23, que tuvo afección del tórax y lupus discoide; esta paciente y el caso 10 (Tabla 1), tuvieron la misma edad de inicio y forma de la enfermedad, pero mientras la primera fue seropositiva con títulos bajos de AAN (1:40) la segunda fue seronegativa. La diferencia entre el paciente 23 y las pacientes 6 y 14 que muestran títulos bajos y no tienen lupus discoide, es que estas últimas tienen formas leve y moderada de esclerodermia con AAN, título 1:40 patrón homogéneo. Todos los varones fueron seronegativos y esencialmente tenían compromiso de tipo moderado y leve (salvo el caso 5).

En el grupo de individuos seronegativos nos llamó la atención el caso de la paciente dieciocho

cuyas lesiones comprometían el miembro inferior y en quien la enfermedad se inició a una edad cercana a la menopausia y cursó con osteoporosis. Interesante fue el caso 20 que además de sufrir una distrofia muscular y ser menopáusica, presentaba las lesiones dérmicas a nivel del abdomen.

Las asociaciones más significativas fueron las siguientes: a) sexo y serología: femenino y positividad, masculino y negatividad ( $p < 0.04$ ); b) edad de inicio y región corporal: cara y edad menor o igual de 12 años y miembros inferiores y edad mayor de 12 años ( $p < 0.03$ ); c) edad de inicio y serología:  $< 12$  años y negatividad ( $p < 0.02$ ); d) serología y curso (o forma de la enfermedad): positividad y enfermedad severa ( $p < 0.05$ ); e) edad de inicio y seguimiento a 6 meses y un año ( $p < 0.03$ ).

Los resultados sugieren al menos dos formas para el fenotipo de EL. (posiblemente genotipos diferentes con fenotipos semejantes), distinguibles en parte por la edad de inicio, región afectada y serología, con influencia diferencial por hormonas



Figura 1. Hemiatrofia facial izquierda. Aspecto en "Sablazo". Síndrome de Romberg.

femeninas (curso, sexo, severidad y seropositividad). Estas dos formas serían: (a) Fenotipo I, inicio antes de los 12 años, afección de la cara, curso leve a moderado y seronegatividad; (b) Fenotipo II; inicio de la entidad después de los 12 años, afección de miembros inferiores, curso moderado a severo y seropositividad.

En dos pacientes que tenían una evolución menor de seis meses (casos 6 y 14) no encontramos alteración de la pigmentación de la piel, sino depresión cutánea; en aquellos pacientes con evolución mayor de cuatro años (casos 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 16, 19, 22, 23) había alteración pigmentaria de aspecto parduzco; cuando la lesión cutánea tenía una evolución mayor de cuatro años (casos 3, 8, 11, 12, 17, 18, 20, 21, 24, y 25) las alteraciones pigmentarias eran más acentuadas.

Seis pacientes presentaban lesiones con aspecto de "sablazo" y hemiatrofia facial como los casos presentados en las Figuras 1, 2 y 3. Tres tenían hemiatrofia facial izquierda (casos 1, 5, 7), dos compromiso de la hemicara derecha (casos 3 y 22) y un caso tenía compromiso de la región frontal y el cuero cabelludo (caso 21). En dos de estos pacientes encontramos discreta ptosis palpebral. Ninguno de los seis tenía antecedentes de epilepsia jacksoniana, hemianestesia, hemianopsia y afasia por lo que descartamos la posibilidad de hemiatrofia facial congénita o progresiva (33-41). Durante el seguimiento de los pacientes, tres se quejaron de artralgias en rodillas, tobillos y muñecas (casos 8, 12 y 23). No encontramos pacientes con fenó-



Figura 2. Se aprecia el compromiso cutáneo a nivel de la región frontal y parietal derecha. Áreas de hiperpigmentación.



Figura 3. Se observa la depresión cutánea y la hemiatrofia facial.

meno de Raynaud, lupus eritematoso generalizado (46-47), acroesclerosis, trombocitopenia ni alteraciones asociadas al uso de la D-penicilamina.

Entre los hallazgos de laboratorio encontramos aumento de la sedimentación globular en siete pacientes (28%), especialmente en los casos de evolución rápida, generalmente asociada a un incremento de los niveles de IgM e IgG de 370 y 1.700 mg respectivamente. Sólo encontramos cuatro pacientes (16%) con recuento de eosinófilos mayor de  $300/\text{mm}^3$  todos con evolución acelerada de su enfermedad. Tres pacientes (12%) tenían antecedentes de trauma en el sitio de compromiso inicial. En estos últimos pacientes, el curso de la enfermedad fue más acelerado; a diferencia de la mayoría, en que fue lento e insidioso. En diecisiete casos (68%), fue progresivo, afectando

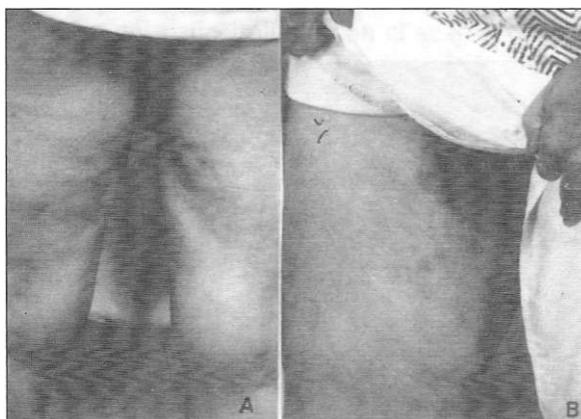


Figura 4. Se aprecia la depresión cutánea a nivel del tercio medio del muslo derecho. A nivel de la cara interna del muslo, tercio superior, área de hiperpigmentación.

el tejido celular subcutáneo y músculos (casos 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25); en los casos 4, 6, 9, 13 y 16 el curso ha sido benigno. A los pacientes con alteraciones cutáneas y compromiso del tejido celular subcutáneo (casos 12, 18, 24 y 25) se les practicó biopsia muscular y electromiografía y se logró documentar fibrosis perimuscular y muscular con disminución de los potenciales de acción del músculo cuádriceps (casos tipo en las figuras 4, 5 y 6).

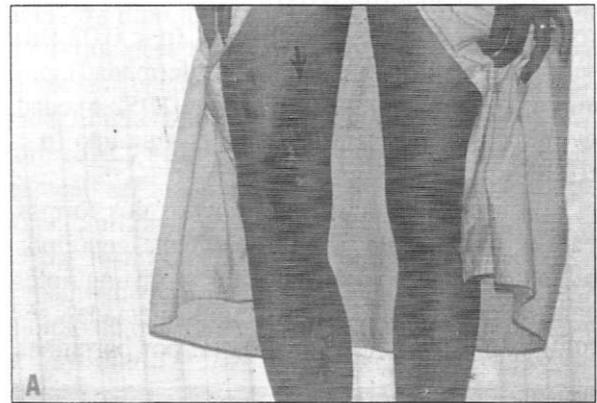


Figura 5. Se observa el compromiso severo de la piel en los dos tercios inferiores del muslo derecho y tercio superior de la pierna derecha. Alteraciones hiperpigmentarias. Atrofia muscular y contractura de la rodilla derecha.

A todos se les practicaron diferentes técnicas para detectar anticuerpos contra antígenos nucleares, nucleolares y citoplasmáticos. No utilizamos secciones de tejido como riñón o hígado de ratón sino sustrato de células HEP-2. Encontramos ocho sueros positivos (32%) y el patrón nuclear de inmunofluorescencia indirecta fue homogéneo en seis y nucleolar en dos. El título de los anticuerpos antinucleares osciló entre 1:40 (tres casos) y 1:160 (cinco casos).

En todos los sueros investigamos la presencia de AAN, por la técnica del Seratest TM RNP/Sm, que es un método de hemaglutinación; todas las muestras resultaron negativas al igual que las pruebas de anticuerpos anticentrómero. No detectamos complejos inmunitarios por la técnica del  $\text{Cl}_q$  BA (Método de Zubler) (27).

De acuerdo con el dermatoma comprometido por la EL, practicamos radiografías de huesos largos, pelvis AP y cráneo. Sólo en un paciente (caso

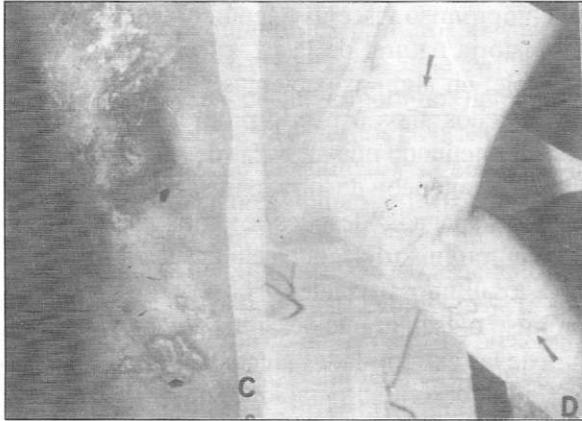


Figura 6. Paciente con enfermedad avanzada en el tercio inferior del muslo y tercio superior de la pierna.

18) se encontró asociación con osteopoiquilia, mas no encontramos asociación con melorreostosis. En un paciente hubo asociación con lupus discoide (caso 23) y en otro (caso 20) con distrofia muscular.

Después de un período de seguimiento que osciló entre 8 y 46 meses (promedio 21.9 meses) observamos que tanto en los pacientes del grupo A como en los del B había una mejoría de la textura de la piel, renovación del vello y del cabello y en aquellos pacientes que tenían una evolución menor de 12 meses, mejoría de la depresión cutánea. No obstante no hallamos diferencia alguna entre el uso de la colchicina y la D-penicilamina. En los pacientes del grupo C (casos 8, 12, 18, 24 y 25) que tenían una evolución promedio mayor de 75.2 meses, la respuesta a la combinación D-penicilamina y colchicina fue pobre.

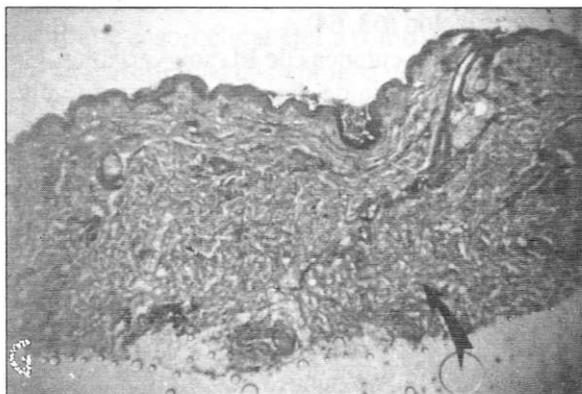


Figura 7. H y E 4X. Colágeno neoformado penetrando a la grasa subcutánea.

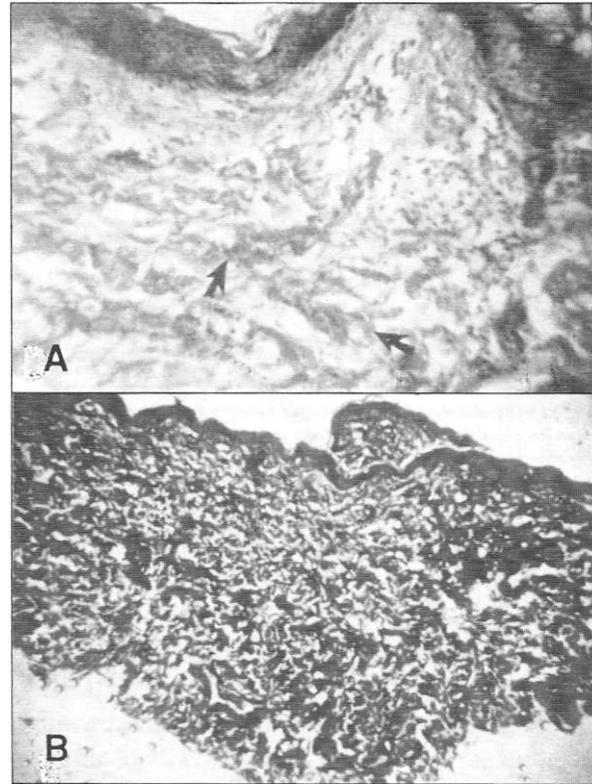


Figura 8. (A) H y E. Bandas de colágeno engrosadas dispuestas en diferentes direcciones. (B) Tricrómico: Colágeno reemplazando gran parte del tejido celular subcutáneo.

En todas las biopsias practicadas se apreció, tanto con hematoxilina y eosina como con coloraciones especiales, una epidermis adelgazada con pérdida de su festoneamiento e infiltración de colágeno en la dermis, en donde predominó el ensanchamiento y la horizontalización de los haces de colagenización (Figuras 7, 8 y 9). Se observó una trama carente de tejido elástico y no se determinó ningún tipo de infiltrado celular. En los casos 8, 12, 14, 24 y 25 la dermis se encontró difusamente engrosada y esclerótica, y el tejido colágeno infiltraba los apéndices cutáneos (signo de Fleischmager). En estos casos se observó el septum cutáneo esclerótico y compromiso de la fascia y los músculos.

Finalmente, nos llamó la atención que el compromiso de segmentos cutáneos no tiene la distribución característica de un dermatoma (con inervación y suplencia vascular) sino más bien están de acuerdo con la descripción de las líneas de Blas-



**Figura 9.** Bandas de tejido colágeno que penetran la grasa subcutánea y rodean las glándulas sudoríparas produciendo atrofia de ellos (fenómeno de Fleischmajer).

chko (48,49) realizada en 1901 y a la vez no tienen las características de los esclerostomos de Murray y McCredie (50) ni de las propuestas patogénicas de Korting y Holzman (28), quienes tratan de asociar la lesión en banda de la EL con ciertos trayectos nerviosos.

#### DISCUSION

La etiología y patogénesis de la esclerosis sistémica progresiva (ESP) y sus variantes clínicas permanecen desconocidas (5). La clasificación presentada por Tuffanelle y Winkelman en 1961 (51) incluía la esclerosis sistémica progresiva (ESP), con sus dos variantes, acroesclerosis y esclerodermia difusa, y la esclerodermia localizada -subdividida en morfea localizada y generalizada- y EL (51). Posteriormente se han descrito otras formas de esclerodermia localizada que difieren de las descritas por Tuffanelli y Winkelman y que incluyen la esclerosis liquenoide (52), la esclerosis postraumática, la panatrofia local de Gowers (53), la esclerodermia inducida por medicamentos (54), la esclerodermia bulosa, la esclerosis localizada en esófago (55) y médula espinal (56) y la esclerodermia nodular (57) en cuya patogenia han sido comprometidos algunos cocobacilos. Fleischmajer ha descrito la similitud dermatológica de la esclerosis sistémica progresiva y la EL.

La mayoría de los casos informados de EL carecen de compromiso sistémico y pese a que se han descrito casos con artralgiás, no existen informes

de compromiso visceral o fenómeno de Raynaud. La historia natural de la EL es extremadamente variable: en algunos pacientes permanece activa por muchos años o puede progresar lentamente comprometiendo nuevas áreas de piel y tejido celular subcutáneo; de otra parte, es posible que parezca "apagada" después de varios años, en casos con compromiso del tejido celular subcutáneo (58). En estos últimos pacientes se observa un serio compromiso muscular que ocasiona atrofia y contractura de las extremidades afectadas.

Se han descrito asociaciones de la EL con otras enfermedades tales como: esclerosis con y sin neuromiopatía (59), lupus discoide (45), lupus eritematoso generalizado (46-47), poiquilodermia congénita o enfermedad de Thomson-Rothmund, deficiencia hereditaria de C2 (60), liquen escleroso (52), síndrome de Shönlein-Henoch y hemoglobinuria paroxística nocturna (61) y fasciitis difusa (62). Estas asociaciones pueden ser fortuitas. Una excepción posiblemente sea la asociación con lupus discoide y lupus eritematoso generalizado (19, 20), de las cuales se conocen cuatro comunicaciones, aunque es posible que no se trate de una verdadera asociación sino de un subgrupo de pacientes con una forma particular de EL. Uno de nuestros pacientes presentaba una distrofia muscular, asociación que no ha sido comunicada previamente y otro presentaba una osteopoiquilia que pensamos fue un hallazgo fortuito. Algunos autores han observado casos aislados de EL a nivel de lesiones iniciales de fasciitis eosinofílica y secundarias a picadura de garrapata que son vectores de *Borrelia*, pero en nuestra serie no observamos este tipo de relación (63,64).

Las lesiones cutáneas de EL son variables. Generalmente se trata de áreas de induración adheridas a los planos profundos. Funcionalmente, estas induraciones provocan contracturas en flexión de las rodillas. En nuestros pacientes, el grado de extensión de este tipo de compromiso en bandas osciló entre 7 y 10 cms.; en este último tipo de casos las lesiones comprometían áreas extensas que podían ocupar la totalidad de un miembro. En el subgrupo conformado por los pacientes con las lesiones más extensas llama la atención una evo-

lución acelerada durante los primeros 48 meses, seguida por cambios cutáneos de lenta evolución. En ninguno de estos pacientes pudimos demostrar los cambios cutáneos ya descritos en la asociación entre la actividad de la entidad y la eosinofilia. Todos estos pacientes tenían atrofia del área muscular comprometida.

Los cambios de pigmentación los asociamos al subgrupo de EL y al tiempo de evolución de la enfermedad. La mayoría de nuestros casos presentaban hiperpigmentación. En ningún caso observamos hipopigmentación. En los pacientes con hemiatrofia facial y en aquellos casos con evolución avanzada, las lesiones cutáneas y los trastornos de pigmentación produjeron, además de las alteraciones cosméticas, problemas psicológicos importantes. En tres casos la reaparición de cabello y vello mostraba hipopigmentación en las áreas afectadas por la EL. En ningún caso pudimos documentar la transición de morfea a EL pues nuestro programa se basaba en casos con esta última entidad.

En cuanto a las proteínas reactantes de fase aguda, no encontramos una relación entre la actividad de la enfermedad y evolución acelerada del cuadro clínico. No encontramos relación entre la elevación de las inmunoglobulinas G y M y la actividad clínica, ni siquiera en los casos en que existía contractura de las rodillas, posiblemente porque estos pacientes consultaron de forma tardía.

Los hallazgos serológicos propios de la EL son muy variados dependiendo de la serie clínica y las diferentes técnicas empleadas (12-21). En diversos estudios, la positividad de los anticuerpos antinucleares oscila entre 15 y 67% utilizando, en este último caso, células HeLa como sustrato (12, 16). La sensibilidad de la prueba varía de acuerdo al tipo de sustrato empleado, siendo mayor en células HeLa que en hígado o riñón de ratón. La presencia de heterogeneidad en cuanto a los anticuerpos que reaccionan contra los diferentes antígenos nucleares, nucleolares y citoplasmáticos es un hecho común en pacientes con enfermedad del tejido conectivo pero no sólo es importante la actividad del anticuerpo sino su título, el patrón de inmunofluorescencia, el sustrato que se utiliza y su relación con la enfermedad o con de-

terminado subgrupo de pacientes. Takehara y colaboradores (16) determinaron que al utilizar células HeLa como sustrato en pacientes con morfea localizada la frecuencia de AAN era de un 50% (2 de 4) y en la morfea generalizada era posible determinar la existencia de AAN en 100% de los casos (6 de 6 en esa serie). El mismo sustrato, en pacientes con EL producía un 67% de positividad (8 de 12). En nuestra serie no encontramos anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, utilizando las técnicas previamente descritas. Falanga y colaboradores (19, 20) detectaron anticuerpos antinucleares positivos en 31% de los pacientes con enfermedad extensa y prolongada utilizando secciones de riñón de ratón y en 40% de éstos al utilizar como sustrato células HEP-2. En nuestro estudio, por otra parte, los anticuerpos anti-DNA monocatenario se detectaron en 50% de los casos y se asociaron con enfermedad extensa, contracturas articulares ( $p < 0.001$ ) y con enfermedad activa por más de dos años ( $p < 0.0001$ ). A pesar de la discordancia en la reactividad inmunitaria en relación a los tres tipos de anticuerpos analizados, la positividad es significativa. En cuatro pacientes con esclerosis sistémica progresiva, Fritzler y colaboradores (73) utilizaron como sustrato células HEP-2, determinaron un anticuerpo que reaccionaba con un antígeno cromatínico propio de la metafase pero no lo observaron en pacientes con EL.

En nuestros casos la frecuencia de anticuerpos antinucleares utilizando como sustrato células HEP-2 fue de 32% y el patrón de inmunofluorescencia observado fueron el homogéneo y el nucleolar. No detectamos anticuerpos anti-DNA nativo por ELISA, ni por el método de la *Crithidia luciliae*, ni detectamos la presencia de anticuerpos anti-nRNP (Sm), anti-nRNP, o anti-centrómero. No obstante, nos llamó la atención la positividad de los anticuerpos, la extensión del compromiso cutáneo y la duración de la enfermedad.

Hemos podido observar que en la EL existe una gran discordancia en la reactividad inmunitaria al utilizar diferentes técnicas de laboratorio para detectar anomalías serológicas, lo que nos hace pensar en la existencia de un trastorno de la inmu-

norregulación en esta entidad. Es posible que los anticuerpos detectados en el suero de los pacientes con EL sean diferentes a los de la esclerosis sistémica progresiva y estén dirigidos contra diferentes antígenos nucleares lo que nos explicaría la heterogeneidad; existen además otros mecanismos implicados en la patogénesis de la entidad que aún no han podido estudiarse claramente, incluyendo factores traumáticos, las líneas de Blaschko o la teoría neurovascular y la relación con un trasfondo inmunogenético, la fasciitis eosinofílica y el papel de la *Borrellia*.

En nuestra serie pudimos establecer dos fenotipos de EL: el primero se traduciría en un defecto intrínseco de las células (piel, hueso, etc.) que por ser derivadas de diferentes capas embrionarias (ectodermo y mesodermo) sugieren afección de un campo embrionario heredado o adquirido in utero o ambos, que al paso del tiempo y con el desarrollo, aparecen en proporción directa a su anomalía y dependiendo de la edad del portador. El segundo fenotipo traduciría un defecto adquirido por las células y por ello la patología aparece más tardíamente y en zonas diferentes.

#### SUMMARY

During an 8 to 46 month period 25 patients with clinical and histological diagnosis of linear scleroderma were prospectively studied. Among the characteristics of the disease, the following had a statistically significant correlation: 1) Sex and serology (females and seropositivity, males and seronegativity); 2) Age at which the disease began and serology (less than 12 and seronegativity); 3) Affected body area and serology (face and seronegativity, lower extremities and seropositivity); 4) Serology and severity of the disease (severe disease and seropositivity); and 5) Age at which the disease began and follow up (older than 1 year). These results suggest 2 phenotypes: Phenotype I: beginning before age 12, involvement of face, more benign disease and seropositivity. Phenotype II: beginning after age 12, involvement of lower extremities, more severe disease and seropositivity. Eight patients had positive antinuclear antibodies, with homogeneous pattern in 6 and nucleolar in 2. Those

patients treated with colchicine and penicillamine had improvement of skin texture and hair growth.

#### AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer la colaboración de nuestros pacientes a quienes dedicamos este trabajo; al laboratorio Rey Matiz-Fals Borda por el análisis serológico; al doctor Donato Alarcón Segovia por la orientación metodológica y a Amparo de Guerrero y Vera Barraza, por la transcripción mecanográfica.

#### REFERENCIAS

1. **Wahl SM, Wahl LM, McCarthy JB.** Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J Immunol* 1978; **121**: 942-949.
2. **Mizel SB, Ben-Zvi A.** Lymphocyte-activating-factor (Interleukin 1) in antigen induced lymph node lymphocyte proliferation. *Cell Immunol* 1980; **54**: 382-391.
3. **Alcoer: Varela J, Martínez-Cordero E, Alarcón Segovia A.** Spontaneous production of, and defective response to interleukin-1 by peripheral blood mononuclear cells from patients with scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1985; **59**:666-672.
4. **Oikarinen A, Ala-Kokko L, Platsi R, Plefonen L, Vitto J.** Scleroderma 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.
5. **Leroy EC, Blak C, Fleischmajer R, et al.** Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol* 1985; **15**:202-206.
6. **Leroy EC.** Systemic sclerosis (scleroderma). In: Wyngarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil textbook of Medicine*. Philadelphia; W.B. Saunders, 1988.
7. **Braverman I, Morphea.** In: **Demis DJ, Dobson RL, Crounse RG, et al.** Eds. *Clinical Dermatology*. 14th. Ed. Philadelphia; *Harper & Row*, 1987.
8. **Fleischmajer R, Perlsh J, Reeves J.** Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 975-984.
9. **Fleischmajer R, Gay S, Meigel W, et al.** Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1978; **21**:418-428.
10. **Fleischmajer R, Nedwich A.** Generalized morphea: I histology of the dermis and subcutaneous tissue. *Arch Dermatol* 1972; **106**: 509-514.
11. **Fleischmajer R, Damianov A, Nedwich A.** Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1972; **105**: 59-66.
12. **Rodnan GP, Lipinski E, Rabin BS, Reichlin M.** Eosinophilia and serologic abnormalities in linear localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 133-141.
13. **Barthelmes H.** DAS Verhalten der antinukleären Faktoren bei Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 1975; **161**: 536-544.
14. **Scarola JA, Shulman LE.** Serologic abnormalities and their significance in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1975; **18**:526-532.
15. **Nishikawa T, Kurihara S, Sugiura A, Shimizu H, Tojo T.** Localized scleroderma and PSS specific antibody to Og antigen. *Japan J Dermatol* 1981; **91**:859-860.
16. **Takehara K, Moroi Y, Nakabayashi Y, Ishibashi Y.** Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 612-616.
17. **Woot Y, Rasmussen JE.** Juvenile linear scleroderma associated antibody serologic abnormalities. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 1403-1405.
18. **Pietrew W, Dorsey JK, Foucar E.** Clinical and serologic expression of localized scleroderma. Case report and review of the literature. *J Am Dermatol* 1985; **13**: 342-350.
19. **Falanga V, Medsger TA, Reichlin M.** High titers of antibodies to single-stranded DNA in linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 345-347.

20. **Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, Rodan GP.** Linear scleroderma clinical spectrum. Prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1985; **104**: 849-857.
21. **Bourgeois-Droin C, Touraine R.** Sclerodermic in plaques: Perturbations immunologiques et viscerales. *Ann Med Interne (Paris)* 1978; **129**: 107-112.
22. **Miyachi K, Frizler MJ, Tan EM.** Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 1978; **121**: 2228-2234.
23. **Halbert SP, Karsh M, Anken M.** Studies on autoantibodies to DNA with enzyme-linked immunoassay (ELISA). *J Lab Clin Med* 1981; **97**: 97-111.
24. **Aarden LA, De Groot ER, Feltkamp W.** Immunology of DNA III *Crithidia luciliae*, a simple substrate for the determination of anti-ds-DNA with the immunofluorescence technique. *Ann Ny Acad Sci* 1975; **254**:505-509.
25. **Tan EM, Kunkel HG.** Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966; **94**:464-471.
26. **Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al.** Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: Anticentromer antibody and its relation to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 617-625.
27. **Zubler RH, Lange G, Lambert PH, Miescher PA.** Detection of immune complexes in unheated sera by a modified 125I-Clq binding test. Effect of heating of the binding of Clq by immune complexes and application of the test to systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1976; **116**: 232-240.
28. **Korting GW, Holzman H.** Die sklerodermi und ihr nahestehende Binde Gewebs probleme. *G Thier Verlag, Stuttgart*, 1967.
29. **Winkelmann RK.** Panniculitis in connective tissue disease. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 336-344.
30. **Gupta AK, Rasmussen JE.** Multiple areas of localized tissue loss in a child. *Arch Dermatol* 1986; **122**:1199-1204.
31. **Winkelmann RK, Padilla-Goncalves A.** Connective tissue panniculitis. *Arch Dermatol* 1980; **111**: 291-294.
32. **Peters MS, Winkelmann RK.** Localized lipoatrophy (atrophic connective tissue panniculitis). *Arch Dermatol* 1980; **116**: 1363-1368.
33. **Parry CH.** Collections from unpublished papers. London: *Underwood* 1825; pp. 478.
34. **Romberg MH.** *Klinische Ergebnisse.* Berlin 1846:75.
35. **Wartenberg R.** Progressive facial hemiatrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1945; **54**:75-96.
36. **Pick W.** Sklerodermie a coup de sabre mit osteoporotischer zone un stirbein oder hemiatrophia faciei? *Arch Dermatol Syph* 1933; **167**: 543-547.
37. **Levin EA, Ringrose EJ, Krause ME.** Localized scleroderma in father and daughter. *Arch Dermatol Syph* 1953; **68**: 360-364.
38. **Walsh FB.** Facial hemiatrophy. *Am J Ophthal* 1939; **22**:1-10.
39. **Chasanow M.** Beitrage zur aetiologie der hemiatrophie des gesichts. *Zeit F D Ges Neurol Psychiat* 1932; **140**:473-478.
40. **Stief S.** Ueber einen Fall von hemiatrophie des gesichts mit sektionsbefund. *Zeit F D Ges Neurol Psychiat* 1933; **147**: 573-577.
41. **Klingmann T.** Facial hemiatrophy. *J Am Med Assoc* 1907; **49**: 1888-1994.
42. **Zeigler L.** Lipodistrophies: Report of two cases. *Brain* 1928; **51**:147-150.
43. **Jablonska S, Rodnan GP.** Localized forms of scleroderma. *Clin Rheum Dis* 1979; **5**:215-241.
44. **Su WPD, Person JR.** Morphea profunda: a new concept and a histopathologic study of 23 cases. *Am Dermatopathol* 1981; **3**: 251-260.
45. **Umbert P, Winkelmann RK.** Concurrent localized scleroderma and sicoid lupus erythematosus, Cutaneous "mixed" or "overlap syndrome". *Arch Dermatol* 1978; **114**:1473-1478.
46. **Dubois EL, Chandor S, Friou GJ, Bischerl M.** Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) whit positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)* 1971; **50**: 199-223.
47. **Mackel SE, Kozin F, Ryan LM, et al.** Concurrent linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. A report of 2cases. *J Invest Dermatol* 1979; **73**: 368-372.
48. **Blaschko A.** Die Nevenverteilung in derhant in ihrer Beziehung zuden Ekkrankungender Haut. Verhand Deust Dermatol Gessel, VH Congress, Breslan, May 1901.
49. **Kackson R.** The lines of Blaschko. A review and reconsideration. *Brit J Med* 1976; **95**: 349-360.
50. **Murray IO, McCrady J.** Melorrrheostosis and the sclerotomes: a radiological correlation. *Skel Radiol* 1979; **4**: 57-63.
51. **Tuffanelli DL, Winkelmann RK.** Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; **84**: 359-366.
52. **Connelly MG, Winkelmann RK.** Coexistence of lichen sclerosis, morphea, and lichen planus. Report of 4 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; **12**: 844-851.
53. **Montagna P, Medort R, ZappiaM, Gallasie R.** Local panatrophie Ital *J Neurol Sci* 1984; **5**:457-459.
54. **Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, et al.** Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980; **7**: 657-659.
55. **Schneider HA, Yonker RA, Longleys B, et al.** Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 848-849.
56. **Stover SL, Gay RE, Koopman W, et al.** Dermal fibrosis in spinal cord injury patients. *Arthritis Rheum* 1980; **23**:1312-1317.
57. **Cantwell AR, Rowe L, Kelso DW.** Nodular scleroderma and pheomorphic acid-fast bacterias. *Arch Dermatol* 1980; **116**:1283-1290.
58. **Curtis AC, Jansen TG.** The prognosis of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1958; **78**:49-56.
59. **Christiansen HB, Dorsey CS, O'Leary PA, Kierland RR.** Localized scleroderma a clinical study of two hundred and thirty five cases. *Arch Dermatol* 1958; **78**:749-756.
60. **Hulsmans R, Asghar SS, Siddiqui AH, Cormane RH.** Hereditary deficiency of C2 in association with linear scleroderma en coup de Sabre. *Arch Dermatol* 1986; **122**:76-79.
61. **Kuto F, Sakaguchi F, Horasawa Y, et al.** Total hemiatrophy Association with localized scleroderma, Schonlein-Henoch nephritis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Intern Med* 1985:731-733.