

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Esclerodermia lineal

Estudio de 55 pacientes. Análisis de 5 fenotipos cutáneos

Antonio Iglesias Gamarra¹, Gerardo Quintana López², Carlos Alberto Cañas³,
José Félix Restrepo Suárez⁴

Resumen

Introducción: la esclerodermia lineal forma parte de la esclerodermia localizada y se caracteriza por una lesión lineal indurada y pigmentada en diferentes partes del cuerpo, más frecuente en miembros inferiores, pero también observada en región frontoparietal, brazos y otras localizaciones. En este trabajo definimos los diferentes fenotipos cutáneos de la esclerodermia lineal y analizamos su evolución a largo plazo.

Material y Métodos: estudiamos 55 pacientes con esclerodermia lineal, desde junio de 1984 hasta diciembre de 2004. Todos los pacientes tuvieron una historia clínica, examen físico y laboratorios al inicio y durante el seguimiento. Los pacientes se dividieron arbitrariamente en cinco grupos de acuerdo a la región afectada así: Grupo I: cara y cuello, Grupo II: tórax y abdomen, Grupo III: miembros superiores, Grupo IV: miembros inferiores, Grupo V: hemicuerpo izquierdo. La severidad se estableció de acuerdo a la extensión y compromiso del tejido celular subcutáneo y se dividió en leve, moderado y severo.

Resultados: se incluyeron 55 pacientes. El cuadro clínico se caracterizó por el compromiso de diversos planos tisulares a lo largo de las extremidades, el tronco, la cara o el cuero cabelludo. Las lesiones estaban organizadas 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.

Conclusiones: la esclerodermia lineal se expresa en cinco fenotipos, el I, se presenta a edad más temprana y podría corresponder a un defecto celular intrínseco, los otros 4 fenotipos corresponderían a un defecto adquirido y por ello la aparición más tardía. La patogénesis no es clara y requiere mayores estudios.

Palabras Clave: esclerodermia, esclerodermia lineal, fenotipos cutáneos.

Summary

Introduction: linear scleroderma is part of the localized scleroderma and it is characterized by indurated and pigmented lesions in different parts of the body, more frequently in the inferior limbs, but also seen in the frontoparietal region, arms and other locations. In this study we defined the different skin phenotypes of linear scleroderma and analyzed its long term outcome.

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

2 Médico Internista, Reumatólogo. Estudiante de Maestría en Epidemiología, Universidad Nacional de Colombia.

3 Médico Internista Reumatólogo. Clínica Valle de Lili.

4 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología, Coordinador Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: mayo 22 de 2005
Aceptado en forma revisada: julio 29 de 2005

Material and Methods: we studied 55 patients with linear scleroderma from June of 1984 to December of 2004. All the patients had an initial clinical history, physical exam and laboratory tests, and similar analysis during the follow up period. The patients were divided in five groups according to the affected regions: Group I: Face and neck, Group II: Thorax and abdomen, Group III: superior limbs, Group IV: inferior limbs, Group V: left side of the body. The severity was established according to the extension of the lesions and involvement of subcutaneous tissue and was divided in mild, moderate, and severe.

Results: 55 patients were included. The clinical picture was characterized by the involvement of diverse tissue planes throughout the limbs, trunk, face or the scalp. The lesions were organized generally in bands of sclerosis with depression of the involved tissue.

Conclusions: linear scleroderma is expressed in five phenotypes. The phenotype I, appears at the earliest age and may be secondary to an intrinsic cellular defect, the other 4 phenotypes may correspond to an acquired defect and for that reason the delay in onset. The pathogenesis is not clear and require further analysis.

Key words: scleroderma, linear scleroderma, skin phenotypes.

Introducción

La infiltración dérmica o subcutánea por colágeno puede ser localizada o generalizada y asociarse o no a fibrosis cutánea y obliteración de la microvasculatura¹. Existe un grupo de entidades que producen fibrosis dérmica, pero que difieren entre sí por su patogenia e histopatología. Este grupo incluye las morfeas localizadas y generalizadas, la esclerodermia lineal (EL)¹, el escleredema¹, la fascitis eosinofílica¹, el colagenoma cutáneo familiar¹, el nevus del tejido conectivo¹, la hipotrofia semicircularis², el síndrome de Wells³, el síndrome de Hutchinson-Gilford⁴ y la hemiatrofia facial que amerita diferenciarla⁵⁻²⁸. No existe un estudio en el que se puedan definir los diferentes fenotipos cutáneos de la EL, ni un estudio de seguimiento para analizar su evolución a largo plazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional de 55 pacientes que consultaron en forma consecutiva, desde junio 1984 hasta junio de 2004 con diagnóstico de EL, cuyas edades oscilaban entre 6 y 55 años y en quienes se hallaban comprometidos las 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. El estudio histológico se realizó utilizando coloraciones de hematoxilina-eosina (HE), colágeno y tricómico, así como se analizó la expresión de los factores TGF- β y PDGF. 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, recuento de eosinófilos, proteína C reactiva, electroforesis de proteína, dosificación de inmunoglobulinas, C3, C4, CH50, anticuerpos antinucleares (ANAS) utilizando sustratos de células HEp-2²⁹, anticuerpos anti-DNA nativo mediante ELISA³⁰ y mediante *Crithidia luciliae*³¹, anticuerpos anti-Sm³², anticuerpos anti-RNP³² y anti-centrómero³³ y complejos inmunes empleando la técnica del ClqBA³⁴ en 25 pacientes. 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 a²⁵ pacientes en busca de una posible distribución por dermatomas o la asociación con enfermedades metabólicas óseas descrita por Korting y Holzman como la osteopoiquilia y la melorreostosis³⁵. El compromiso cutáneo de la EL, lo realizamos de acuerdo a la distribución de las líneas de Blaschko^{36, 37}.

Se analizaron 55 pacientes que dividimos en cinco grupos de acuerdo a la región afectada así: Grupo I: cara y cuello conformada por 18 pacientes cuyas edades oscilaban entre 6 y 36 años, promedio de 15.88 años, 14 del sexo femenino y cuatro pacientes del sexo masculino. Grupo II, cuya área corporal comprometida era el tórax y el abdomen. Este grupo estaba conformado por cinco pacientes: tres del sexo femenino y dos pacientes del sexo masculino, cuyas edades oscilaban entre 11 y 55 años, promedio de edad 33.2. Grupo III, cuya área comprometida eran los miembros superiores. En este grupo

Tabla 1. Fenotipos clínicos de 55 pacientes con esclerodermia lineal

Región afectada	Área D-I	Casos	Sexo	Edad (Años)	Edad de inicio (Años)	Seguimiento (Años)	Serología anticuerpos antinucleares HEP-2	Curso	Comentarios	Asociación con otras enfermedades
Grupo I (Cara y cuello)	D	1	F	6.0	3.7	0.3	-	M	-----	-----
	I	2	F	26	21.7	1.7	-	M	-----	-----
	D	3	M	6.0	2.3	1.2	-	S	hipotrofia cuero cabelludo y disminución al hueso cortical (parieto-frontal D)	-----
	D	4	F	15	11.7	0.9	-	M	-----	-----
	D	5	F	29	25.8	2.1	-	M	-----	-----
	I	6	F	24	21.8	1.9	-	L	-----	-----
	D	7	F	13	9.0	0.7	-	M	-----	-----
	I	8	M	36	31.1	2.9	-	M	hipotrofia cuero cabelludo y disminución del huso cortical frontal I	-----
	D	9	F	7.0	4.2	0.4	-	M	-----	-----
	I	10	F	6.0	4.5	1.1	-	M	-----	-----
	D	11	F	17	8.7	2.2	-	M	hipotrofia cuero cabelludo y disminución del hueso cortical (parieto-frontal D)	-----
	D	12	M	6.0	3.2	1.6	-	S	hipotrofia cuero cabelludo y disminución del hueso cortical frontal D	-----
	D	13	F	13	9.3	1.7	-	M	-----	-----
	D	14	M	15	12.4	2.8	-	M	Hipotrofia cuero cabelludo parieto frontal D	-----
	I	15	F	7.0	5.2	1.2	-	M	-----	-----
	I	16	F	15	11	4	-	M	Hemicuello izq. Y espalda	-----
	D	17	F	36	32	4	-	S	Cuero	-----
	I	18	F	9	7	1	-	M	cabelludo del cráneo	-----
	D	19	M	11	8	2.2	-	M	Fronto parietal D	----
Grupo II (Tórax y abdomen)	I	20	M	27	22.1	1.9	-	M	-----	Lupus discoide
	I	21	F	28	25.8	2.2	+	M	-----	Lupus discoide
	D	22	F	55	50.9	4.9	-	M	-----	Distrofia muscular
	I	23	F	45	33	12	+	M	Cara Posterior y anterior del tórax, Brazo izq.	Lupus discoide

Continuación Tabla 1. Fenotipos clínicos de 55 pacientes con esclerodermia lineal

Región afectada	Área D-I	Casos	Sexo	Edad (Años)	Edad de inicio (Años)	Seguimiento (Años)	Serología anticuerpos antinucleares HEP-2	Curso	Comentarios	Asociación con otras enfermedades
Grupo III (miembros superiores)	I	24	F	35	32.8	2.8	-	M	Brazo, codo y antebrazo	-----
	D	25	F	32	32	0.6	-	S	Brazo, antebrazo der. espalda, glúteo y muslo izq.	-----
Grupo IV (miembros inferiores)	I	26	F	17	15	1.7	-	M	Brazo y antebrazo	-----
	D	27	F	18	16	1.2	-	M	Brazo	-----
	D	28	F	18	15.2	1.8	+	L	Muslo	-----
	D	29	F	27	20.4	1.5	+	S	Muslo y rodilla der.	-----
	D	30	F	19	13.7	1.5	+	S	(contractura) Muslo y rodilla derecha.	-----
	I	31	F	30	28.3	2.4	+	M	(contractura) Muslo y pierna izq.	-----
	I	32	F	16	13.6	1.3	+	M	Muslo y pierna izq.	-----
	D	33	F	29	22	1.9	+	S	Muslo y rodilla der.	-----
	I	34	F	19	12.8	0.9	+	S	(contractura) Muslo y rodilla izq.	-----
	D	35	M	18	6.0	0.6	-	M	(contractura) Muslo y pierna der.	-----
	D	36	M	28	24.8	2.0	-	L	Pierna der.	-----
	D	37	M	13	10.7	0.9	-	L	Pierna der.	-----
	I	38	M	27	25.8	1.3	-	L	Pierna der.	-----
	I	39	F	48	41.8	3.3	-	M	Muslo izq. y glúteo izq.	Osteopoiquilia
	D	40	F	10	5	3.1	+	L	Pierna der.	-----
	I	41	F	20	12	6.2	-	M	Pierna izq.	-----
D	42	F	9	4	3.2	+	M	Muslo y pierna der.	-----	
D	43	F	22	21	0.8	-	L	Glúteo der. y muslo der.	-----	
D	44	F	17	14	1.0	-	M	Muslo der.	-----	
I	45	F	24	15	8.0	+	M	muslo y pierna izq.	-----	
D	46	F	35	32	2.2	-	M	Muslo der.	-----	
I	47	M	18	15	2.9	+	M	Muslo y pierna izq.	-----	
D	48	M	28	18	6.7	+	M	Muslo y pierna der.	-----	
I	49	F	46	43	3.8	+	M	Muslo y pierna izq.	-----	
I	50	F	20	8	11	-	M	Muslo Y Pierna izq.	Acortamiento miembro inferior izquierdo. Retracciones tendones flexores y aquiliano. Ocho años después compromiso de glúteos y región lumbar izq.	

Continuación Tabla 1. Fenotipos clínicos de 55 pacientes con esclerodermia lineal

Región afectada	Área D-I	Casos	Sexo	Edad (Años)	Edad de inicio (Años)	Seguimiento (Años)	Serología anticuerpos antinucleares HEP-2	Curso	Comentarios	Asociación con otras enfermedades
Grupo V (Hemicuerpo izq.)	D	51	F	14	13	0.9	-	M	Rodilla Y Pierna der.	-----
	I	52	M	15	12	2.4	-	M	Muslo y pierna izq.	-----
	D-I	53	F	47	45	1.8	+	M	Muslo y pierna izq.	-----
	I	54	F	20	11	8	+	M	muslo izq.	Lupus eritematoso
	I	55	F	46	28	5	-	S	Hemicara izq, miembros superior e inferior izq, hemitronco izq.	Glaucoma, escleritis, uveitis y queratosis. Hipertensión renovascular (riñón der.)

se incluyeron cuatro pacientes, todos del sexo femenino, cuyas edades oscilaban entre los 17 y los 35 años, promedio 25.5. El Grupo IV comprometía los miembros inferiores y estaba conformado por 27 pacientes: 20 del sexo femenino y 7 del sexo masculino, cuyas edades oscilaban entre los 9 y los 48 años de edad, promedio de edad de 23.6. El Grupo V está conformado por una paciente femenina de 46 años.

Se analizaron ocho variables incluyendo región afectada, el área comprometida en derecha (D) e izquierda (I), sexo, edad de inicio (antes de los 15 años y después de los 15 años), seguimiento, curso de la enfermedad, serología y asociación con otras enfermedades. La región corporal afectada: cara y cuello, tronco (tórax y abdomen), miembros superiores, miembros inferiores y hemicuerpo. La serología la dividimos en positiva (+) y negativa (-), cuyos títulos fueron superiores a 1:160. El nivel de la severidad de la enfermedad fue arbitrario y lo establecimos con base en la extensión, compromiso del tejido celular subcutáneo e hipodermis; la dividimos en leve (L), moderada (M), severa (S).

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. Los pacientes recibieron tratamiento de colchicina, D-penicilamina, Metotrexate: en seis pacientes se realizó auto-injerto de grasa y a una paciente se le practicó cirugía reconstructiva a nivel

de la hemicara izquierda a base de colgajo de piel y de tejido celular subcutáneo.

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 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, lipoartrofia, lipodistrofia secundaria a enfermedades autoinmunes, atrofodermia de Passini y Pierini, acrodermatitis crónica atrófica, atrofia hemifacial progresiva (síndrome de Perry-Romberg); no fueron incluidos casos de morfea localizada o generalizada³⁸⁻⁶¹.

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, 30 de 55 pacientes. La enfermedad se había prolongado casi por tres años al momento de realizarse el estudio en 40 de 55 pacientes y el tiempo de seguimiento médico era, por lo general, más de un año:

1.76 años en el grupo I, 4.64 años en el grupo II, 1.57 años en el grupo III, 3.01 años en el grupo IV y 5 años en la paciente del grupo V. 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 fue modificado por el tiempo de seguimiento médico.

Las variables, sexo y 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 con el curso de la enfermedad. En los primeros cuatro fenotipos la enfermedad predominó en las mujeres en una relación de 3:1. Entre la edad de inicio de la enfermedad y el lapso de seguimiento médico, no encontramos diferencias significativas. Las formas severas las observamos en tres pacientes del grupo I, un caso del grupo III, cuatro pacientes del grupo IV que comprometían el muslo y la rodilla respectiva y cursaron con contractura en flexión de la rodilla. Las formas moderadas muestran una gran dispersión, indicio de que son el grupo mayoritario y muy heterogéneo: 39 de 55; 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 grupo, mostraron mayor uniformidad, pero no encontramos un factor especial asociado (Figuras 1 a 5).

En cuanto a la serología, los seropositivos tuvieron afección de los miembros inferiores, es decir en

el grupo IV en 15 de 27 pacientes y la serología fue positiva en 4 de 4 pacientes con las formas severa de la enfermedad, en 9 pacientes con un curso moderado y 2 pacientes con un curso leve. En el grupo I, la serología fue negativa en los 18 pacientes; negativa en 3 pacientes del grupo II; negativa en la paciente que tenía comprometido el hemicuerpo izquierdo y sólo se encontró positivo en dos pacientes del grupo II, que tenían un lupus discoide asociado a la enfermedad; serología negativa también se encontró en los pacientes del grupo III. En los pacientes que tenían evolución menor de un año, no encontramos alteración de la pigmentación de la piel, sino depresión cutánea. Pero en aquellos pacientes que tenían una evolución mayor de cuatro años las alteraciones pigmentarias eran más acentuadas.

De los 18 pacientes del grupo I, 6 pacientes presentaban lesiones de "sablazo" y hemiatrofia facial. En 2 de estos pacientes encontramos discreta ptosis palpebral. Ninguno de los 6 tenía antecedentes de epilepsia, hemianestesia, hemianopsia y afasia. Sólo a 8 pacientes les practicamos TAC del cráneo y en 4 pacientes observamos disminución del hueso cortical especialmente a nivel fronto-parietal; no encontramos calcificaciones cerebrales. Durante el seguimiento de los pacientes, sólo 3 se quejaron de artralgias en rodillas, tobillos y muñecas. No encontramos pacientes con fenómeno de Raynaud.

Entre los hallazgos del laboratorio encontramos aumento de la sedimentación globular en siete pacientes especialmente en los casos de evolución

Tabla 2. Resumen de características de los fenotipos de esclerodermia lineal.

	Casos No.	Área Der/Izq	Sexo Fem/Masc	Edad ½ Actual	Edad ½ inicio	Seguimiento ½	ANAS +	Curso Le/Mo/Se	Asociación Si/No
Grupo I	18	11/7	14/4	15.88	12.47	1.76	0/18	1/14/3	0/18
Grupo II	5	2/3	3/2	33.2	27.96	4.64	2/5	0/5/0	4/1 (3LED/1DM)
Grupo III	4	2/2	4/0	25.5	23.95	1.57	0/4	0/3/1	0/4
Grupo IV	27	14/13	20/7	23.6	18.6	3.01	15/27	6/17/4	2/27 OPQ/LES
Grupo V	1	0/1	1/0	46	28	5	0/1	0/0/1	1/0 Ocular/HRN

Der: Derecha, Izq: Izquierda, Fem: Femenino, Masc: Masculino, Edad ½: edad media, seguimiento ½: seguimiento medio en años, Anas +/-: Anas positivo/negativo, Le: leve, Mo: moderado, Se: severo.

LED: lupus eritematoso discoide; DM: distrofia muscular, OPQ: osteopoiquilia; LES: lupus eritematoso sistémico; HRN: hipertensión renovascular.



Grupo I. Esclerodermia lineal de cara y cuello

rápida, generalmente asociada a un incremento de los niveles de IgM e IgG de 370 y 1700 mg respectivamente. Sólo encontramos cuatro pacientes con recuento de eosinófilos mayor de 300/mm³, todos con evolución acelerada de su enfermedad⁶². Tres pacientes 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 17 casos el curso fue progresivo, afectando el tejido celular subcutáneo y músculos. A ocho pacientes del grupo IV con alteraciones y compromiso del tejido celular subcutáneo se les practicó biopsia muscular y electromiografía y se logró documentar fibrosis perimuscular con disminución de los potenciales de acción del músculo cuádriceps.

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 substrato de células HEP-2. Encontramos 17 sueros positivos (30.9%) y el patrón nuclear de inmunofluorescencia indirecta fue homogéneo en 8, moteado en 7 y nucleolar en 2. El título de los anticuerpos antinucleares osciló entre 1:160 (14 casos) y 1:320 (4 casos).

De acuerdo con el dermatoma comprometido por la EL, practicamos radiografías de huesos largos, pelvis AP y cráneo en 25 pacientes. Sólo en un paciente se encontró asociación con osteopoiquilia (caso 39), mas no encontramos asociación con melorreostosis que es la asociación que se ha descrito en la literatura. En tres pacientes hubo asociación con lupus discoide (casos 20, 21 y 23), un caso con lupus eritematoso sistémico (caso 54) y otro caso con distrofia muscular (caso 22). La paciente del grupo V tenía glaucoma, escleritis, uveítis, queratitis e hipertensión renovascular (riñón derecho).

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 con la dermis, en donde predominó el ensanchamiento y la horizontalización de los haces de colágeno. Se observó una trama carente de tejido elástico y no se

determinó ningún tipo de infiltrado celular. En 8 pacientes la dermis se encontró difusamente engrosada y esclerótica, y el tejido colágeno infiltraba los apéndices cutáneos (signo de Fleischmajer)⁶³. En estos casos se observó el septum cutáneo esclerótico y compromiso de la fascia y los músculos. Al analizar la expresión de los factores TGF- β y PDGF, encontramos que la intensidad y la extensión de la reactividad evaluada en los tejidos con una escala de 0 (ausencia de tinción) a 4 (tinción notoria) indican que las expresiones de TGF- β 1, TGF- β 2, PDGF-AA y PDGF-BB son similares en la EL y en la piel normal. Nuestros hallazgos no apoyan la hipótesis según la cual la actividad fibroblástica excesiva y el depósito de colágeno anormal observados en la esclerodermia lineal estén asociados con disregulación del TGF- β o el PDGF⁶⁴.

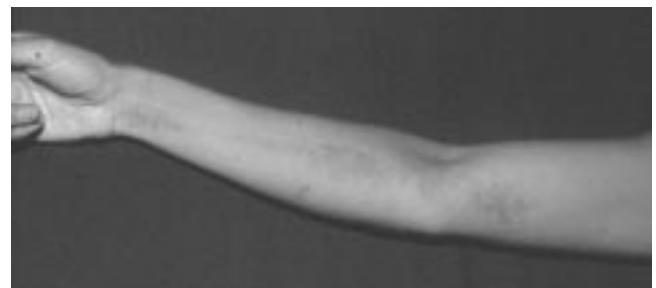
Finalmente nos llamó la atención que el compromiso de los segmentos cutáneos no tiene la distribución característica de un dermatoma (con inervación y suplencia vascular) sino más bien están de acuerdo con la descripción de la líneas de Blaschko³⁶, descripción realizada en 1901, y a la vez no tienen las características de los esclerostomos de Murray y McCredie⁶⁵ ni de las propuestas patogénicas de Korting y Holzman³⁵, quienes tratan de asociar la lesión de la banda de la EL, con ciertos trayectos nerviosos.

Discusión

La etiología y patogénesis de la esclerosis sistémica progresiva (ESP) y sus variantes clínicas permanecen desconocidas. La clasificación presentada por Tuffanelli y Winkelmann⁶⁶ en 1961 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 la EL. Posteriormente se han descrito otras formas de esclerodermia localizada que difieren por las escritas por Tuffanelli y Winkelmann y que incluyen la esclerosis lique-noide⁶⁷, la esclerosis postraumática, la panatrofia local de Gowers⁶⁸, la esclerodermia inducida por medicamentos⁶⁹, la esclerodermia bulosa⁷⁰, la esclerosis localizada en esófago⁷¹ y médula espinal⁷² y la esclerodermia nodular⁷³ en cuya patogenia han sido comprometidos algunos cocobacilos. Fleischmajer



Grupo II. Esclerodermia lineal de tórax y abdomen



Grupo III. Esclerodermia lineal de miembros superiores

ha descrito la similitud dermatológica de la esclerosis sistémica progresiva y la EL⁷⁴⁻⁷⁶.

La mayoría de los casos informados de EL carecen de compromiso sistémico y pese a que se han descrito con artralgias, 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, comprometiendo el tejido celular subcutáneo⁷⁷. En estos últimos pacientes se observa un serio compromiso articular que ocasiona atrofia y contractura de las extremidades afectadas. En cuatro de nuestros pacientes, después de estar aparentemente “apagada” la enfermedad, hubo compromiso multicéntrico en glúteos y tronco.

Se han escrito asociaciones de la EL con otras enfermedades tales como: esclerosis con y sin neuromiopatía⁷⁸, lupus discoide⁷⁹, lupus eritematoso generalizado⁸⁰⁻⁸², pioquiodermia congénita o enfermedad de Thomson-Rothmund¹, deficiencia hereditaria de C2⁸³, liquen escleroso⁶⁷, síndrome de Schönlein-Henoch, hemoglobuniria paroxística nocturna⁸⁴ y fascitis difusa¹. Estas asociaciones pueden ser fortuitas. Una excepción posiblemente sea la asociación con lupus discoide y lupus eritematoso generalizado, de las cuales se conocen pocas publicaciones, aunque es posible que no se trate de una verdadera asociación sino de un subgrupo de pacientes con una forma particular de EL^{1, 54, 79-82}. 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^{1, 65, 85-89}. Algunos autores han observado casos aislados de EL a nivel de lesiones iniciales de fascitis eosinofílica y secundarias a picaduras de garrapata que son vectores de *Borrelia*, pero en nuestra serie no observamos este tipo de relación⁹⁰.

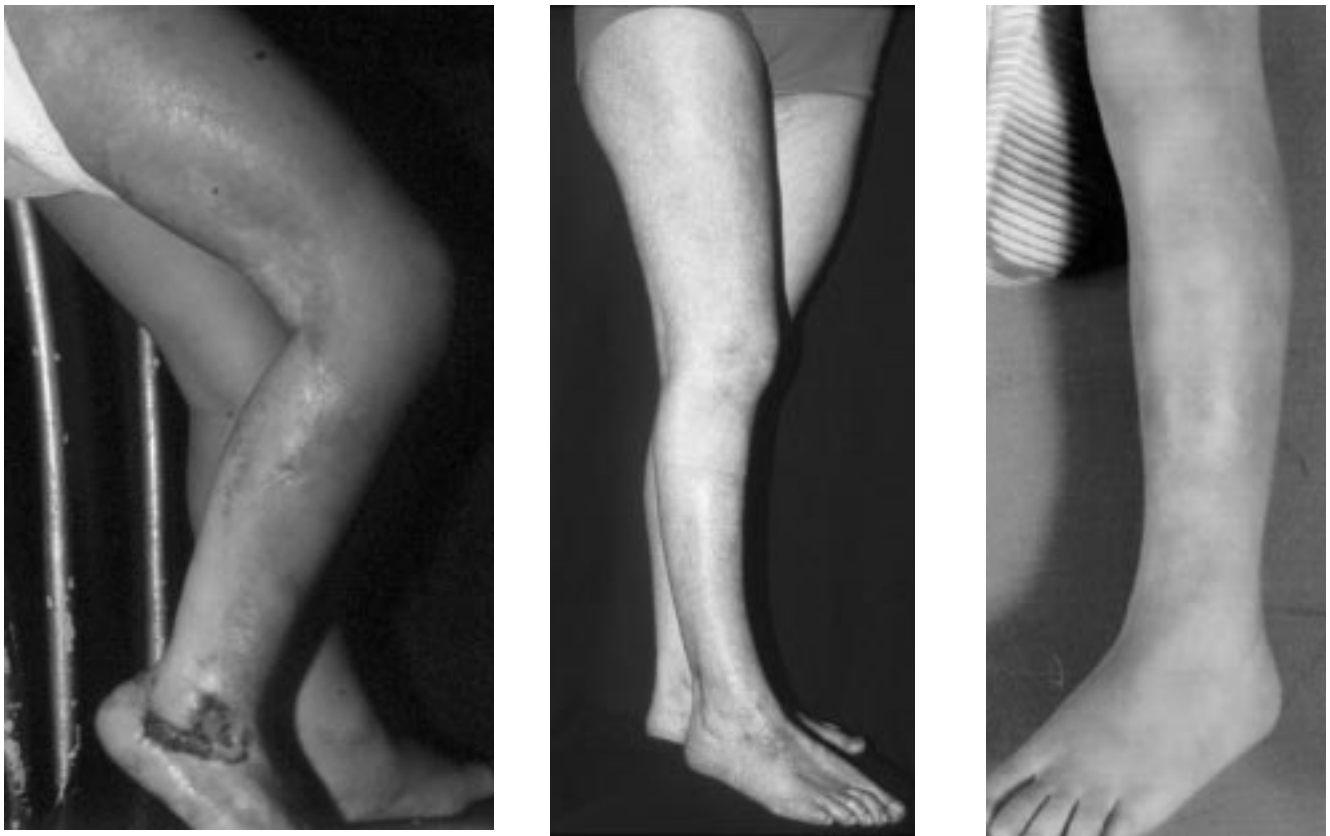
Las lesiones cutáneas de EL son variables. Generalmente se trata de áreas de induración adheridas a los planos profundos. Funcionalmente, estas induraciones provocan contracturas en flexión de las rodillas. En nuestros pacientes, el grado de extensión de este tipo de compromiso en bandas osciló

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 evolución acelerada durante los primeros 48 meses, seguida por cambios cutáneos de lenta evolución, específicamente en los pacientes del grupo IV. 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 ninguno de los casos observamos hipopigmentación. En los pacientes con hemiatrofia facial y en aquellos casos con evolución avanzadas, las lesiones cutáneas y los trastornos de pigmentación produjeron, además de las alteraciones cosméticas, problemas psicológicos importantes. En ningún caso logramos 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 la fase aguda, no encontramos una relación entre la actividad de la enfermedad y la 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 esos 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. En diversos estudios, la positividad de los anticuerpos antinucleares oscila entre 15 y 67% utilizando, en este último caso, células HeLa como sustrato^{62, 91}. 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 entre 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



Grupo IV. *Esclerodermia lineal de miembros inferiores*



Grupo V. Esclerodermia lineal de hemicuerpo izquierdo

relación con la enfermedad o con determinado subgrupo de pacientes. Takehara y cols.⁹¹ determinaron que al utilizar células HeLa como sustrato en pacientes con morfea localizada la frecuencia de anticuerpos antinucleares (ANAS) era de un 50% (2 de 4) y en la morfea generalizada, era posible determinar la existencia de ANAS en el 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). Falanga y cols.^{92, 93} 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 55% de los casos del grupo IV y se

asociaron con enfermedad extensa, contracturas articulares y con enfermedad activa por más de dos años. A pesar de la discordancia en la reactividad inmunitaria de relación a los tres tipos de anticuerpos analizados, la positividad es significativa.

En los casos de los grupos II y IV, la frecuencia de los anticuerpos antinucleares utilizando como sustrato células HEP-2 fue de 31% y el patrón de inmunofluorescencia observado fue el homogéneo, el nucleolar y el moteado. No detectamos anticuerpos anti-DNA nativo por ELISA, ni por el método de la *Crithidia luciliae*, ni detectamos la presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP 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, especialmente en 15 de los 27 pacientes del grupo IV y en 4 pacientes con compromiso severo de la EL.

Hemos podido observar que en la EL existe una gran discordancia en la reactividad inmunitaria al utilizar diferentes técnicas de laboratorio para detectar anormalidades serológicas, lo que nos hace pensar en la existencia de un trastorno de la inmunoregulación en esta entidad. Es posible que los anticuerpos detectados en el suero de los pacientes con EL sean diferentes a los de 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 ha podido estudiarse claramente, incluyendo factores traumáticos⁹⁴, las líneas de Blaschko^{36, 37, 95} o la teoría neurovascular³⁵ y la relación con un trasfondo inmunogenético, la fascitis eosinofílica y el papel de la *Borrellia*⁹⁰.

En nuestra serie logramos establecer 5 fenotipos de EL: el primero o los pacientes del grupo I que comprometen especialmente cara 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 en útero o ambos, que al paso del tiempo y con el desarrollo, aparecen en proporción directa a su anormalidad y dependiendo de la edad del portador.

Los otros 4 fenotipos traducirían un defecto adquirido y por ello aparece la patología más tardía y en zonas diferentes. El primer fenotipo compromete la hemicara y rara vez se extiende al cuello; el cuadro clínico se caracterizó por el compromiso de diversos planos tisulares en cara y cuero cabelludo. La edad de inicio fue más frecuente antes de los 15 años en el 66% de los pacientes, no encontramos ningún paciente con serología positiva y creemos que este fenotipo de la EL que compromete la cara se distingue del síndrome de Parry-Romberg o hemiatrofia facial progresiva, ya que en ninguno de nuestros pacientes observamos compromiso neurológico, calcificaciones intracerebrales y en todos los pacientes se documentó esclerodermia y en 4 de ellos hipotrofia del cuero cabelludo y pérdida del hueso cortical en la calota^{5,96-101}. En todos los

pacientes se documentó esclerodermia en la biopsia de la piel y encontramos la serología positiva especialmente en los pacientes del grupo IV. Nos llamó la atención el caso 55, en el que demostramos claramente una hemiosteoporosis por tener comprometido todo el hemicuerpo izquierdo, donde se demuestra claramente la teoría del mecanostato y la importancia de los músculos para ayudar a la homeostasis mineral¹⁰².

Referencias

1. Ariza A, Egea E, Loeza F, Barrera C, Donnado M, Chinchilla A, Garavito G, Dávila J, Munar W, Iglesias-Gamarrá A. El pleomorfismo clínico de la esclerodermia lineal. *Acta Med Col* 1989; 14: 71-81.
2. Geschwandtner WR, Munzberg H. Lipoatrophia semicircularis. *Hantarzt* 1974; 25: 222-227.
3. Wells GC. Recurrent Granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
4. Erdem N, Günes AT, Avci O, Osma E. A case of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome mimicking scleroderma in early infancy. *Dermatology* 1994; 188: 318-321.
5. Charry Barrios M, Guzman R, Sánchez A, Peña CM, Iglesias-Gamarrá A, Esclerodermia lineal como atrofia hemifacial. *Rev Mex Rheumatol* 1995; 10: 9-14.
6. Lehman TJA. The Parry-Romberg Syndrome of progressive facial hemiatrophy and linear scleroderma en coup de sabre. Mistaken diagnosis or overlapping conditions? *J Rheumatol* 1992; 19: 844-845.
7. Moura RA. Progressive facial hemiatrophia. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 635-38.
8. Hoang-Kuan T. et al. Romberg's progressive hemifacial atrophy: An association with scleral melting Cornea 1991; 10: 361-366.
9. Sugar HS, Banks TL. Fuchs heterochromic cyclitis. Associated with facial hemiatrophy (scleroderma en coup de saber). *Am J Ophthalmol* 1964; 57: 627-32.
10. Johnson RV, Kennedy WR. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome). *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 561-64.
11. Grayson M, Pieroni D. Progressive facial hemiatrophy with bullous and band-shaped keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1970; 70: 42-44.
12. Karny H, Baum JL. Refractive changes as the initial sign of progressive facial hemiatrophy. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 878-79.
13. Aracena T, Pérez Roca F, Barragan M. Progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg Syndrome): Report of two cases. *Ann Ophthalmol* 1979; 953-58.
14. Muchnicks RS, Aston SJ, Rees TD. Ocular manifestations and treatment of hemifacial atrophy. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 889-97.
15. Zafarulla MYM, Progressive hemifacial atrophy: a case report. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 545-547.
16. Lindemann HO. Interessante befunde bei hemiatrophia facialis progressiva. *Albretch von Graefe's Arch. Ophthalmol* 1940; 142-409.

17. Johnson RV, Kennedy WR. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome), contralateral extraocular muscle impairment. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 561.
18. Arachambault L, Fromm NK. Progressive facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 1932;27:529-84
19. Wartenberg R. Progressive facial hemiatrophy. *Arch Neur & Psychiat* 1945; 54: 75.
20. Franceschetti A, Koenig H. L'importance du facteur hérédodégénératif dans l'hémiatrophie faciale progressive (Romberg). Etude des complications oculaires dans se syndrome. *J de Genetique Huamaine*. 1952; 1: 27.
21. Thiébaud F, Daum S. Hémiatrophie cranio-faciale apparaissant comme une malformation génétique. *Rev Neurol* 1947; 79: 436.
22. Lewkonia RM, Lowry RB. Progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg Syndrome) report with review of genetics and nosology. *Am J Med Genet* 1938; 14: 391-393.
23. Boenheim F. Zur Phatogenese der Hemiatrophia faciei progressive. *Z Nerven* 1992; 65: 219-41.
24. Raymond M, Sicard JA. Trophonéurose hémiatrophique totale et familiale. *Rev Neurolog* 1902; 13: 593-8.
25. Wolff HG, Ehrenclou AH. Trophic disorders of central origin : Report of a case of progressive facial hemiatrophy associated with a lipodystrophy and other metabolic derangements; *JAMA* 1927; 88: 991.
26. Miller MT, Sloane H, Goldberg MF, et al. Progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987; 24: 27-36.
27. Auvinet C, et al. Hémiatrophie faciale progressive de Parry-Romberg et sclerodermie localisée. *J Fr Ophthalmol* 1989; 3: 169-173.
28. Hintringer T, Furnschliel E, Bauer M. Reconstruction of facial contour in hemifacial atrophy (Romberg disease) using a free revascularized scapula-fat-fascia flap. *Wien Med Wochenschr* 1991; 141: 118-20.
29. Mlyachi K, Frizier MJ, Tan EM. Autoantibody to nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 1978; 121: 2228-2234.
30. Halbert SP, Karsh M, Anken M. Studies on autoantibodies to DNA with enzyme-linked immunoassay (ELISA). *J Lab Clin Med* 1981; 97: 97-117.
31. Aarden LA, De Groot ER, Feltkampte W. Immunology of DNA III Crithidia lucilae, a simple substrate for the determination of anti-ds-DNA with the immunofluorescence technique. *Ann Acad Sci* 1975; 254: 505-509.
32. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic erythematosus. *J Immunol* 1966; 96: 464-471.
33. Tan EM, Rodnan GP, García 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.
34. Zubler RH, Lange G, Lambert PH, Miescher PA. Detection of immune complexes in unheated sera by a modified I-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.
35. Koting GW, Holzman H. Die sklerodermi und ihr nahestehende Binde Gewebs probleme. *G Their Varleg, Stuttgart*, 1967.
36. Blaschko A. Die Nevenverteilung in derhant in ihrer Beziehung zuden Ekrankungender Haut. *Verhand Deust Dermatol Gessel, VII Congress, Breslan, May* 1901.
37. Kackson R. The lines of Blaschko. A review and reconsideration. *Brit J Med* 1976; 95: 349-360.
38. Winkelmann RK. Panniculitis in connective tissue disease. *Arch Dermatol* 1983; 119: 36-344.
39. Gupta AK, Rasmussen JE. Multiple areas of localized tissue loss in a child. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1199-1204.
40. Winkelmann RK, Padilla-Goncalves A. Connective tissue panniculitis. *Arch Dermatol* 1980; 111: 291-294.
41. Peters MS, Winkelmann RK. Localized lipoatrophy (atrophic connective tissue panniculitis). *Arch Dermatol* 1980; 116: 1363-1368.
42. Parry CH. Collections from unpublished papers. London: Underwood 1825; pp 478.
43. Romberg MH. *Klinische Ergebnisse*. Berlin 1846; 75.
44. Wartenberg R. Progressive facial hemiatrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1945; 54: 75-96.
45. Pick W. Sklerodermie a coup de saber mit osteoporotischer zone stirbein oder hemiatrophia faciei? *Arch Dermatol Syph* 1933; 167: 543-547.
46. Levin EA, Ringrose EJ, Krause ME. Localized scleroderma in father and daughter. *Arch Dermatol Syph* 1953; 68: 360-364.
47. Walsh FB. Facial hemiatrophy. *Am J Ophthal* 1939; 2: 1-10.
48. Chasanow M. Beitrage zur a etiologie der hemiatrphie des gesichts. *Zeit F D Ges Neurol Psychiat* 1932; 140: 473-478.
49. Stief S. Ueber einen Fall von hemeatrophie des gesichts mit sektionsbefund. *Zeit F D G es Neurol Psychiat* 1933; 147: 573-577.
50. Klingmann T. Facial hemiatrophy. *J Am Med Assoc* 1907; 49: 1888-1994.
51. Zeigler L. Lipodystrophies: Report of two cases. *Brain* 1928; 51: 147-150.
52. Jablonska S, Rodnan GP. Localized forms of scleroderma. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 215-241.
53. Su WPD, Person JR. Morphea profunda: a new concept and a histopathologic study of 23 cases. *Am Dermatopathol* 1981; 3: 251-260.
54. Piette WW. Morphea or Localized Scleroderma. In: *Systemic Sclerosis Edotors Philip J Clements Daniel E, Furst Lippin Cott Williams & Wilkins*. Philadelphia Chayeten 3, 2004;29-38.
55. Sehgal V, et al. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002; 41: 467-475.
56. Franck J, et al. Atrophoderma of Pasini and Pierini: atrophy of dermis or subcutis? *J Am Dermatol* 1995; 32: 122-123.
57. Diaz-Perez J, Connolly S, Winkelmann R. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980; 116: 169-173.
58. Hawk A, English J. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 27-37.
59. Serup J. Localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol (Suppl)* 1986; 122: 1-61.
60. Wuthrich R, Roenigk H, Steck W. Localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1975;111: 98-100.
61. Seyger M, et al. Localized and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy. *J Pathol* 2001; 193: 511-516.
62. Rodnan GP, Lipinski E, Rabin BS, Reichlin M. Eosinophilia and serologic abnormalities localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 133-141.
63. Fleishmajer R, Damianov A, Nedwich A. Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1972; 105: 59-66.

64. Restrepo JF, Guzman R, Rodriguez G, Iglesias A. Expression of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor in linear scleroderma. *Biomedica* 2003; 23: 408-415.
65. Murray IO, McCrady J. Melorheostosis and the sclerotomes: a radiological correlation. *Skel Radiol* 1979; 4: 57-63.
66. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-366.
67. Connely MG, Winkelmann RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus. Report of 4 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 844-851.
68. Montagna P, Medort R, Zappia M, Gallasie R. Local panatropy Ital *J Neurol Sci* 1984; 5: 457-459.
69. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, et al. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980; 7: 657-659.
70. Synkowski D, Lobitz W Jr, Provost T. Bullous scleroderma. *Arch Dermatol* 1981; 117: 135-137.
71. Schneider HA, Yonker RA, Longleys B, et al. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med* 1984; 100: 848-849.
72. Stover SL, gay RE, Koopman W, et al. Dermal fibrosis in spinal cord injury patients, *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1312-1317.
73. Cantwell AR, Rowe L, Kelso DW. Nodular scleroderma and pheomorphic acid-fast bacteria. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1283-1290.
74. Fleischmajer R, Perlsh J, Reeves J. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum* 1997; 20: 975-984.
75. Fleischmajer R, Gay S, Meigel W, et al. Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 418-428.
76. Fleischmajer R, Nedwich A. generalized morphea: I histology of the dermis and subcutaneous tissue. *Arch Dermatol* 1972; 106: 509-514.
77. Curtis AC, Jansen TG. The prognosis of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1985; 78: 49-56.
78. Christiansen HB, Dorsey CS, O'Learly PA, Kierland RR. Localized scleroderma a clinical study of two hundred and thirty five cases. *Arch Dermatol* 1958; 78: 749-756.
79. Umbert P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and sicoid lupus erythematosus. Cutaneous "mixed" or "overlap syndrome". *Arch Dermatol* 1978; 114: 1473-1478.
80. Dubois EL, Chandor S, Friou GJ, Bischerl M. Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE) *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 199-223.
81. Mackel SE, Kosin F, Ryan LM, et al. Concurrent linear scleroderma and systemic lupus erythematosus. A report of 2 cases. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 368-372.
82. Majeed M, et al. Coexistent linear scleroderma a juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 456-459.
83. 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.
84. Kuto F, Sakaguchi F, Horasawa Y, et al. Total hemiatrophy Associations with localizad scleroderma, Schonlein-Henoch nephritis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Intern Med* 1985; 731-733.
85. Moreno Alvarez M, et al. Linear scleroderma and melorheostosis: case presentation and literature review. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 389-393.
86. Miyachi Y, et al. Linear scleroderma with hypertrichosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1233-1234.
87. Wagers L, Young A Jr, Ryan S. Linear melorheostotic scleroderma. *Br J Dermatol* 1972; 86: 297-301.
88. Fimiani M, et al. Linear melorheostotic scleroderma with hypertrichosis sine melorheostosis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 771-772.
89. Juhn B-J, Cho Y-H, Lee M-H. Linear scleroderma associated with hupertrichosis in the absence of melorheostosis. *Acta Derm Venerol* 2000; 80: 62-63.
90. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea c caused by *Borrelia Burgdorferi* ? A review. *Br J Dermatol* 2000; 142: 636-644.
91. Takehara K, Moroi Y, Nakayabashi Y. Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 612-616.
92. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. High titers of antibodies to single-stranded DNA in linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 345-347.
93. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, Rondan GP. Linear scleroderma clinical spectrum. Prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1985; 104: 849-857.
94. Komocsi A, et al. Physical injury as a provoking factor in three patients with scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 18: 622-624.
95. Hauser C, et al. Morphoea following Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 1996; 134: 594-595.
96. Orozco-Covarrubias L, Guzman -Meza A, Ridaura- Sanz C, Carrasco Caza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz -Maldonado R. Scleroderma "en coup de sabre" and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16: 361-366.
97. Dupont S, Catala M, Hasboun D, Semah F, Baulac M. Progressive facial hemiatrophy and epilepsy: A common underlying dysgenetic mechanism. *Neurology* 1997; 48: 1013-1017.
98. Derex L, Isnard H, Revol M. Progressive facial hemiatrophy with multiple benign tumors and hamartomas. *Neuropediatrics* 1995; 26: 306-309.
99. Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcifications in systemic sclerosis *Stroke* 1999; 30: 183-185.
100. Flores-Alvarado DE, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo M, Espinoza LR. Linear scleroderma en coup de sabre and brain califications: Is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol* 2003; 30: 193-195.
101. Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive Facial Hemiatrophy: Central Nervous System Involment and Relationship with Scleroderma en Coup de Sabre. *J Rheumatol* 2003; 30: 9.
102. Cañas-Dávila C, Iglesias-Gamarra A. Osteoporosis de un hemicuerpo en paciente con esclerodermia localizada, posible relación con disfunción en el mecanostato óseo. Informe de un caso. *Reemo* 2002; 11: 194-196.