

# Síndromes esclerodermiformes

M. Fernández Matilla, C. Feced Olmos, J.J. Alegre Sancho.  
Hospital Doctor Peset. Valencia.

## INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, podemos encontrar pacientes con cuadros clínicos de presentación muy heterogénea y que cursen con induración cutánea similar a la Esclerosis Sistémica (ES). Algunas de estas enfermedades mimetizan clínica e histológicamente la ES, pero carecen de hallazgos típicos en la capilaroscopia y pueden cursar sin fenómeno de Raynaud (fR) ni autoanticuerpos característicos. Aquí se incluyen gran parte de los síndromes esclerodermiformes asociados a cáncer y a tóxicos o fármacos (PVC, quimioterapia antineoplásica, resinas epoxy, etc...), así como la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y el síndrome POEMS. Otras son enfermedades con una clínica e histología características y diferentes a la ES, entre las que destaca la fascitis eosinofílica, el síndrome eosinofilia-mialgia, la porfiria cutánea tarda, el escleredema adultorum de Buschke y las mucinosis. Cabe considerar también la posibilidad de una morfea generalizada, que cursa sin afectación sistémica, entre otras patologías (Tablas 1 y 2).

Estas entidades suponen un desafío diagnóstico para el clínico, especialmente cuando la presentación clínica sea indistinguible de la ES. El estudio analítico y la capilaroscopia son dos de las técnicas fundamentales en que debemos apoyarnos para el diagnóstico diferencial. El estudio histológico no suele ser necesario para confirmar

el diagnóstico, pero puede resultar de una ayuda inestimable en algunos de estos síndromes esclerodermiformes, como veremos a lo largo de este capítulo.

## FASCITIS EOSINOFÍLICA

La fascitis eosinofílica (FE) es una enfermedad autoinmune idiopática rara que cursa con inflamación y engrosamiento de las fascias musculares, que se extiende hasta el tejido celular subcutáneo; desde el punto de vista analítico se caracteriza por la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y eosinofilia en sangre periférica<sup>(1)</sup>.

Se han descrito más casos en mujeres entre los 35 y 60 años, y casi la mitad se inician tras un ejercicio físico intenso o un traumatismo afectando antebrazos y piernas, pudiéndose luego extender a manos, pies y tronco. También se han observado casos aislados en relación con fármacos o tóxicos, y se ha demostrado una asociación frecuente con alteraciones hematológicas, neoplasias sólidas, enfermedades autoinmunes sistémicas y enfermedades tiroideas.

El cuadro clínico se inicia habitualmente de forma aguda, con dolor y edematización distal de las extremidades, siendo poco frecuente la concurrencia de fiebre, síndrome constitucional u otras manifestaciones sistémicas.

Tabla 1: **Síndromes esclerodermiformes. Diagnóstico diferencial**

Síndromes esclerodermiformes con afectación de dedos de las manos	Síndromes esclerodermiformes que respetan los dedos de las manos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queiroartropatía diabética</li> <li>• Sd. esclerodermiformes por bleomicina</li> <li>• Sd. esclerodermiformes por PVC</li> <li>• ES asociada a neoplasia</li> <li>• Distrofia simpática refleja crónica</li> <li>• Enfermedad por vibración</li> <li>• EICH crónica esclerodermiforme</li> <li>• Acrodermatitis crónica atrófica</li> <li>• Amiloidosis primaria</li> <li>• Enfermedad celíaca del adulto</li> <li>• Síndrome POEMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escleredema adultorum de Buschke</li> <li>• Escleromixedema (mucinosis)</li> <li>• Fascitis eosinofílica</li> <li>• Síndrome de eosinofilia-mialgia</li> <li>• Síndrome del aceite tóxico</li> <li>• Morfea generalizada</li> <li>• Sd. esclerodermiformes por pentazocina</li> <li>• Síndrome carcinoide</li> <li>• EICH</li> <li>• Porfiria cutánea tarda</li> </ul>

\* EICH: Enfermedad del injerto contra el huésped.

Tabla 2: **Síndromes esclerodermiformes asociados a tóxicos y fármacos**

**ES “típica”**

- Polvo de sílice
- Silicona
- Solventes orgánicos: tricloroetileno, tricloroetano, benceno, xileno, cloruro de metileno, tolueno, percloroetileno, metafenilendiamina

**ES “atípica”**

- Aceite de colza adulterado (síndrome del aceite tóxico)
- Bleomicina
- Cloruro de polivinilo
- L-Triptófano contaminado (síndrome de eosinofilia-mialgia)
- Pentazocina
- Vapor de resina epoxy
- Taxanes (paclitaxel, docetaxel)

Clínicamente pueden distinguirse dos fases evolutivas. Una fase inicial, a lo largo de varias semanas, caracterizada por dolor, rigidez y edematización distal de las extremidades afectas, de distribución simétrica, con un aspecto “en piel de naranja”. El cuadro evoluciona rápidamente con una induración de la piel que puede recordar a la esclerodermia, pero que presenta un aspecto “en empedrado” y se aprecia a la palpación una afectación más profunda que en los pacientes con ES, puesto que la esclerosis en la FE se limita a la fascia y a las capas más profundas de la dermis<sup>(2)</sup>. La afectación es simétrica y de predominio distal en extremidades, pero respetando los dedos. Puede extenderse al tronco y cuello en menos del 50%, pero no a la cara. Resulta característico observar una depresión lineal en la cara interna de los brazos, secundaria a la ausencia de fibrosis a lo largo de los trayectos vasculares (“signo del canal”). Con frecuencia se acompaña de la aparición de un síndrome del túnel carpiano y puede dar lugar a contracturas articulares en flexión. No es infrecuente la concurrencia de placas de morfea (esclerodermia localizada) en el mismo paciente, y también podemos encontrar urticaria, prurito, ampollas, alopecia, liquen escleroso y atrófico, vitíligo, hiperpigmentación y livedo reticularis.

De forma excepcional, se han descrito casos de síndrome compartimental inducido por la presión de la fascia esclerosada sobre los tejidos subyacentes<sup>(3)</sup>. La enfermedad puede acompañarse de afectación articular en forma de una poliartritis simétrica,

que puede llegar a ser crónica y erosiva<sup>(4)</sup>, pero esta entidad no se acompaña de fR y/o de una afectación de órganos internos similar a la ES.

Ocasionalmente, se han descrito otras manifestaciones acompañantes: miositis<sup>(5)</sup>, polineuropatías<sup>(6)</sup>, pleuropericarditis<sup>(7)</sup>, alteraciones tiroideas<sup>(8)</sup>, nefropatía Ig A<sup>(9)</sup>, afección renal tubulointerstitial<sup>(10)</sup>, e incluso vasculitis, que puede dar lugar a isquemia digital<sup>(11)</sup>, úlceras en miembros inferiores<sup>(12)</sup> y lesiones hemorrágicas cerebrales<sup>(13)</sup>.

Desde el punto de vista analítico cursa con eosinofilia en sangre periférica, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de VSG. La eosinofilia inicial puede ser superior a 1.000 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en más de la mitad de los pacientes, pero después se va normalizando<sup>(14)</sup>. Cabe descartar, en esos momentos, enfermedades hematológicas asociadas, como enfermedades linfoproliferativas, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica o hemolítica y trombocitopenia<sup>(15)</sup>. Las enzimas musculares suelen ser normales, aunque puede que las elevaciones de aldolasa con CPK normales indiquen actividad de la enfermedad<sup>(16)</sup>.

El diagnóstico debe confirmarse con una biopsia profunda en cuña de piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo de la zona afecta. Histológicamente se observa inflamación y edema de la fascia, que progresan a engrosamiento importante de la misma y esclerosis. El infiltrado celular consiste en linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos<sup>(15)</sup>. Esta afectación puede extenderse a la hipodermis, dermis reticular y las capas más superficiales del músculo. Es característico el hallazgo de infiltrados eosinófilos en la intersección dermis-hipodermis. La RM puede ser útil para seleccionar la zona a biopsiar, así como para el diagnóstico y monitorización de los pacientes<sup>(17)</sup>.

Puesto que la restricción torácica de causa extrapulmonar es frecuente cuando existe afección de la piel del tronco, en estos casos se deben realizar pruebas de función respiratoria. La capilaroscopia mostrará un patrón de normalidad o alteraciones inespecíficas<sup>(18)</sup>. En la tabla 3 se revisan las principales diferencias entre la FE y la ES.

La evolución y el pronóstico de esta enfermedad son muy variables. Se ha descrito la evolución natural a la mejoría y/o resolución en algunos pacientes. Sin embargo, la mayoría de ellos requieren tratamiento<sup>(15)</sup>. Este suele basarse en el uso de corticoides a dosis altas (prednisona 1 mg/Kg/día) durante un mes, para continuar con una pauta descendente hasta intentar la retirada en un año. Con frecuencia los pacientes requieren dosis bajas de corticoides de mantenimiento.

Tabla 3: **Manifestaciones clínicas, complicaciones y asociaciones menos frecuentes en la ESA**

	<b>Fascitis eosinofílica</b>	<b>Esclerosis Sistémica</b>
<b>Capilaroscopia</b>	Patrón normal o con alteraciones inespecíficas	Patrón típico
<b>Autoanticuerpos</b>	Pueden presentarse anticuerpos antinucleares	Autoanticuerpos típicos
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	No	Sí
<b>Esclerodactilia</b>	No	Sí
<b>Ulceraciones en pulpejos de dedos</b>	No	Sí
<b>Cambios cutáneos faciales</b>	No	Sí
<b>Afección visceral</b>	No suele ser clínicamente significativa	Afectación visceral propia de la esclerodermia

En los pacientes en los que la enfermedad sigue un curso crónico, es necesario el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. Se ha descrito que la hidroxicloroquina<sup>(19)</sup> y el metotrexato<sup>(20)</sup> pueden ser alternativas eficaces en algunos casos. También se ha descrito, en casos corticorresistentes aislados, una buena respuesta a ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, infliximab, cimetidina, dapsona, inmunoglobulinas endovenosas, rituximab y diversas modalidades de fototerapia.

Puede resultar de gran beneficio las terapias adyuvantes, como los cuidados locales de la piel, la fisioterapia y la rehabilitación<sup>(21)</sup>. Finalmente, aunque infrecuente, podría ser necesaria la fasciotomía en casos graves, con neuropatías compresivas o síndromes compartimentales, que no respondan a tratamiento médico<sup>(22)</sup>.

#### **SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES ASOCIADOS A NEOPLASIA**

Se ha comunicado en múltiples ocasiones el debut de una ES o de cuadros esclerodermiformes en relación con el cáncer de mama o en pacientes con otros tipos de neoplasias (síndrome carcinoide, linfoma, etc...). La relación causal viene apoyada, en algunos casos, por la comprobación clínica de una mejoría con el tratamiento del cáncer y, a su vez, un empeoramiento con la recidiva. Algunos autores estiman que entre un 3 y un 7% de los casos de ES pueden ser paraneoplásicos, y más frecuentemente asociados al cáncer de mama. En estos casos, es común el inicio tardío de la enfermedad (>50 años), la ausencia de

ANA y la presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)<sup>(23)</sup>. En su patogenia participarían alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como mecanismos inmunológicos y hormonales. Se ha descrito una sobreproducción de TGFβ en algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, riñón y ovario. La serotonina, por otro lado, está implicada en el desarrollo de los casos de ES asociados al síndrome carcinoide. Por otro lado, es bien conocido la expresión de rasgos de autoinmunidad en diversas enfermedades neoplásicas, en especial las hematológicas.

La posibilidad de desarrollo de cuadros esclerodermiformes en relación con tratamientos quimioterápicos es ampliamente conocida, en especial en relación con la bleomicina. Sin embargo, existen otras combinaciones, como el uracilo-tegafur, el carboplatino y los taxanes que también se han relacionado con cuadros similares. Se han descrito, incluso, casos desencadenados por la radioterapia. Cabe destacar la asociación de diferentes taxanes, docetaxel (taxotere®) y paclitaxel (taxol®), con un cuadro cutáneo indistinguible de la ES que se desarrolla 6-12 meses tras el inicio de la quimioterapia<sup>(24)</sup>. Las asociaciones más frecuentes son abordadas a continuación, junto a otros tóxicos/fármacos.

#### **SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES ASOCIADOS A FÁRMACOS Y TÓXICOS**

##### **Síndrome eosinofilia-mialgia**

Este síndrome fue descrito en 1989 en EEUU afectando una cohorte de pacientes que ingirieron L-

triptófano como "suplemento dietético" para el tratamiento del insomnio y la depresión, con un intervalo de 4 meses a 6 años entre el inicio de la toma del fármaco y la presentación de las manifestaciones clínicas. El cuadro se relacionó con la utilización de una nueva cepa de *Bacillus amyloliquefaciens* en la fabricación del producto, a la vez que se redujo el uso de carbón activado en su proceso de purificación. Se trataba de una enfermedad inflamatoria de la fascia muscular, dermis y perimisio.

Clínicamente cursó con fiebre, induración cutánea de las extremidades, sobre todo las inferiores, un curso clínico similar a la fascitis eosinofílica, con mialgias incapacitantes, eosinofilia periférica, síntomas respiratorios (disnea, tos seca e hipoxemia) secundarios a neumonitis eosinofílica, neuropatía periférica y hepatitis. Esta afectación cursó en dos fases. Una fase aguda, de unos 4 meses de duración, donde predominaron las mialgias incapacitantes, fiebre, pérdida de peso, debilidad, disnea, tos y dolor torácico, junto a los cambios cutáneos descritos, edemas periféricos, disestesias, daño hepático, artralgias y palpitaciones<sup>(25,26)</sup>. En la fase crónica predominó la fatiga y los síntomas neurológicos, como déficits de atención y de memoria<sup>(25,27)</sup>. El fR suele estar ausente<sup>(28)</sup>. Las manifestaciones respiratorias llegaron al 60-80% de los casos, siendo incluso la única manifestación (neumonitis, vasculitis pulmonar y derrame pleural)<sup>(29)</sup>, y confiriendo un peor pronóstico a estos pacientes<sup>(30)</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica y los hallazgos radiológicos. A pesar de que pudo comprobarse la exposición a L-triptófano en el 86-97% de los pacientes con este síndrome<sup>(26)</sup>, este dato no es considerado entre los criterios de clasificación propuestos. Estos consideran la existencia de mialgia incapacitante y eosinofilia periférica  $>1.000$  céls/mm<sup>3</sup> en ausencia de infección o neoplasia que pueda explicar la clínica<sup>(26)</sup>.

Analíticamente, puede encontrarse leucocitosis con eosinofilia significativa (por encima de 3.000 céls/mm<sup>3</sup>). Se ha descrito la asociación con ANA y anticuerpos antifosfolípidicos, pero se desconoce el significado patogénico de los mismos<sup>(30)</sup>.

La radiografía de tórax puede ser normal, mostrar opacidades lineales o reticulonodulares intersticiales, consolidaciones pulmonares difusas o derrame pleural<sup>(31)</sup>. El derrame pleural apareció hasta en un tercio de los casos, y correspondía a un exudado eosinofílico<sup>(32)</sup>. La biopsia no aporta un patrón característico y no resulta obligatoria<sup>(25)</sup>.

El tratamiento consistió en la retirada del producto junto a la introducción de corticoesteroides

a unas dosis de 50 a 60 mg de prednisona oral al día durante un mes, para seguir con una pauta descendente de los mismos. Un 80% de los pacientes mejoraron desde los primeros días. Sin embargo, la mortalidad alcanzó un 2-6%, fundamentalmente debida a una polineuropatía ascendente con fracaso respiratorio<sup>(33)</sup>.

### Síndrome del aceite tóxico (SAT)

El síndrome del aceite tóxico (SAT) se describió en España en el año 1981. Se trata de una enfermedad de origen tóxico-alimentario debida a la venta fraudulenta y consumo humano de aceite de colza desnaturalizado con anilina al 2%, entre otros aditivos (hasta 60 compuestos tóxicos)<sup>(34-36)</sup>. El síndrome afectó a más de 20.000 personas, con un predominio femenino más acusado en la fase tardía de la enfermedad. Hasta hoy ha causado más de 2.500 muertes y ha evolucionado de forma crónica en gran parte de los afectados.

El SAT es una enfermedad multisistémica, que evolucionó en 3 fases clínicas (aunque no todos los afectados evolucionaron hacia todas ellas): fase aguda, tras 1-2 meses del consumo; fase intermedia, en los meses 3-4; y fase crónica, a partir de los meses 4-5 (tabla 4).

La fase aguda se caracterizó fundamentalmente por afectación del aparato respiratorio. Los afectados presentaron fiebre alta, tos no productiva, dolor torácico opresivo y disnea, asociando o no edema pulmonar no cardiogénico. Otras manifestaciones fueron: malestar general, astenia, anorexia, cefalea, lesiones cutáneas (edema, prurito, exantemas), artromialgias y calambres musculares, alteraciones gastrointestinales, linfadenopatías, hepatomegalia y eosinofilia<sup>(36)</sup>.

La fase intermedia, descrita en alrededor del 59% de afectados, se caracterizó por hipertensión pulmonar (sobre todo en niños y adultos jóvenes), fenómenos tromboembólicos<sup>(37)</sup> y afectación cutánea. Esta última, conocida como "piel gutatta", se iniciaba en forma de edema, seguido de pérdida de flexibilidad de la misma y aparición de zonas hiperpigmentadas, asociadas o no a lesiones papulares y blanquecinas<sup>(36,38)</sup>. Con frecuencia los pacientes asociaron un cuadro miopático doloroso, pérdida ponderal, alopecia, hiporreflexia, alteraciones de la sensibilidad, disfagia (con alteración de la motilidad de los dos tercios inferiores del esófago, demostrada por manometría)<sup>(39)</sup>, síndrome seco<sup>(40)</sup>, hipertensión arterial (jóvenes), fR y trastornos endocrinos (hiperglucemia, hipertricosis y amenorrea). Menos frecuentes fueron los trastornos de enzimas pancreáticas, la colitis isquémica y

Tabla 4: **Síndrome del aceite tóxico. Manifestaciones clínicas y fases evolutivas**

CLINICA	FASE AGUDA	FASE INTERMEDIA	FASE CRÓNICA
<b>Fiebre</b>	√	-	-
<b>Pérdida de peso</b>	-	√	√
<b>Edema cutáneo</b>	√	√	-
<b>Síndrome seco</b>	-	√	√
<b>Esclerodermia</b>	-	√	√
<b>Disfagia</b>	-	√	√
<b>Alopecia</b>	-	√	-
<b>Edema pulmonar</b>	√	-	-
<b>HT pulmonar</b>	-	√	√
<b>Mialgias</b>	√	√	-
<b>Neuropatía periférica</b>	-	√	√
<b>Hepatopatía</b>	-	√	√
<b>Trombosis/Isquemia</b>	-	√	-
<b>Eosinofilia</b>	√	√	√
<b>Endocrino-metabólica</b>	-	√	-
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	-	√	-

la trombosis mesentérica. Analíticamente, fueron frecuentes la hiperglucemia, la dislipemia mixta, la hipoalbuminemia, las alteraciones del recuento plaquetario, la eosinofilia y la hipertransaminasemia.

La fase crónica siguió a la anterior en un 25% de casos, dando lugar a grandes discapacidades e incluso a la muerte, por complicaciones asociadas. Las manifestaciones típicas de esta última fase fueron la hipertensión pulmonar, la afectación cutánea esclerodermiforme, y la debilidad y atrofia muscular, con hipo o arreflexia y disestesias<sup>(41,42)</sup>. Esta afectación del sistema neuro-muscular se acompañó en algunos casos de insuficiencia respiratoria, contracturas y deformidades en miembros, cuadros de temblor y calambres, y miotonías. La induración cutánea adoptó un aspecto edematoso-empastado, sobre todo en miembros superiores e inferiores, con fovea persistente y lesiones papulosas blanquecinas de 1 a 5 mm sin tendencia a coalescer. Junto a estas lesiones, y en algunos pacientes, podían coexistir lesiones típicas de las fases aguda e intermedia<sup>(36,43)</sup>. Se registraron casos de morfea en placas únicas o múltiples, morfea lineal, morfea pseudoampollar, fascitis eosinofílica y unos

pocos casos de mastocitosis cutánea tipo urticaria pigmentosa<sup>(38)</sup>. Con menor frecuencia, se evidenciaron alteraciones hepáticas crónicas (colostasis o hiperplasia nodular regenerativa)<sup>(44)</sup>, síndrome seco, osteoporosis, osteonecrosis<sup>(45)</sup>, acroosteólisis, síndrome del túnel carpiano y alteraciones de la memoria.

Como ya se ha mencionado anteriormente, alrededor del 10% de pacientes fallecieron a causa de este síndrome, y un porcentaje nada despreciable de afectados sigue presentando, todavía, secuelas. Parte de los pacientes aún vivos siguen presentando nuevas manifestaciones a día de hoy, en especial el debut tardío de hipertensión arterial pulmonar. A pesar de ello, la mayoría de pacientes ha evolucionado satisfactoriamente, con remisión completa o parcial de la clínica.

Cabe destacar que no se ha demostrado un aumento de muertes fetales o de malformaciones en la descendencia, así como tampoco un claro aumento en la incidencia de tumores.

Las manifestaciones clínicas y una simple encuesta epidemiológica es suficiente para sospecharlo, y la evolución clínica imprescindible para demostrarlo.

El principal hallazgo histopatológico<sup>(36)</sup> en diversos órganos fue una vasculitis no necrotizante con afectación predominante de la íntima, acompañada o no de fibrosis.

Durante la fase aguda, las biopsias cutáneas se caracterizaban por la presencia de edema dérmico y una afectación vascular vénulo-capilar sin necrosis, consistente en infiltrados perivasculares de predominio linfocitario, con presencia de extravasación hemática, neutrófilos, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. La inmunofluorescencia directa fue negativa.

Las lesiones esclerodermiformes de la fase crónica correspondían a zonas de adelgazamiento de la epidermis y cambios fibróticos con desorganización de la dermis que se extendía a fascias musculares subyacentes. Las glándulas sudoríparas podían aparecer atróficas, y sus conductos con frecuencia hialinizados, pudiendo llegar a desaparecer los anejos cutáneos.

Se ensayaron, en un intento de controlar las diferentes manifestaciones del SAT, corticoesteroides, D-penicilamina, azatioprina, plasmaféresis, vitamina E, superóxido-dismutasa, vasodilatadores, analgésicos y antiinflamatorios. En cualquier caso, ningún tratamiento fue curativo y sólo se consiguió mejorar la funcionalidad de los pacientes con rehabilitación<sup>(46)</sup>. A día de hoy, se intentan manejar las secuelas del SAT según la afectación particular que presente cada paciente.

### **Síndrome esclerodermiforme por bleomicina**

Este síndrome puede aparecer en los pacientes oncológicos tratados con bleomicina, un agente citotóxico utilizado como quimioterápico en tumores sólidos y hematológicos. Su posible relación con estos cuadros ha sido demostrada en diversos modelos murinos<sup>(47,48)</sup>.

El cuadro se caracteriza por la aparición de induración y fibrosis cutánea, con frecuencia en la cercanía del punto más frecuente de infusión utilizado para este quimioterápico. Los pacientes pueden presentar telangiectasias y fR, pero no asocia afección de otros órganos y los anticuerpos anti-centrómero y anti-Scl 70 son negativos. Las lesiones tienden a remitir con la retirada del fármaco, aunque con frecuencia de forma incompleta.

### **Síndrome esclerodermiforme por pentazocina**

La pentazocina es un opioide de origen sintético, actualmente en franco desuso, y que se ha asociado con la aparición de lesiones cutáneas esclerodermiformes en relación con su uso por vía intramuscular o subcutánea<sup>(49)</sup>. Respecto a este cuadro,

sólo se han publicado casos aislados o series reducidas de los mismos en la literatura<sup>(50)</sup>. Los pacientes afectados compartían una serie de rasgos comunes, que pueden considerarse como factores predisponentes: el hábito enólico moderado-grave y la diabetes mellitus (DM).

A grandes rasgos, se caracteriza por alteraciones cutáneas consistentes en fibrosis, ulceración y cambios en la pigmentación. Dichas alteraciones pueden extenderse a grupos musculares adyacentes. Las lesiones suelen aparecer en los puntos de administración del fármaco, pero se ha descrito la afectación de la piel e incluso de la musculatura a distancia.

La biopsia cutánea<sup>(51)</sup> puede ayudar en el diagnóstico, mostrando fibrosis de la dermis, paniculitis y necrosis grasa con formación de granulomas, junto a alteraciones vasculares consistentes en trombosis y, en ocasiones, endarteritis.

No se ha descrito ningún tratamiento específico, y la única opción terapéutica utilizada, con resultados dispares, ha sido la fisioterapia para intentar recuperar la movilidad de las zonas afectadas por la fibrosis.

### **Síndrome esclerodermiforme por cloruro de polivinilo (PVC)**

El PVC es un polímero que se obtiene de la mezcla de cloruro sódico (57%) y petróleo o gas natural (43%), con la posible adición de estabilizantes, plastificantes, pigmentos, retardantes de ignición u otros. El resultado final es un polvo blanco, inodoro e insípido que se utiliza en la fabricación de materiales plásticos, y cuya inhalación se ha relacionado con el desarrollo de neumoconiosis. Aunque menos frecuente, el contacto con este producto por vía inhalatoria, digestiva o cutánea, puede dar lugar a cuadros clínicos que pueden ser indistinguibles de la ES típica<sup>(52,53)</sup>. Se ha relacionado etiopatogénicamente el desarrollo de estas lesiones con la estimulación macrofágica por partículas no degradables de PVC. Estos macrófagos activados estimularían los fibroblastos del pulmón y la piel, aumentando la producción de fibras de colágeno.

Clínicamente, puede producir una induración y fibrosis cutánea extensa (antebrazos, manos, dedos, tronco y cara), pudiendo asociar microstomía, contracturas y rigideces articulares. Con frecuencia aparece el fR, que suele ser uno de los primeros síntomas, y pueden aparecer telangiectasias periungueales. Las lesiones cutáneas pueden coexistir con la afección pulmonar por PVC. Si a todo ello añadimos que puede existir positivización de autoanticuerpos, el diagnóstico diferencial con la

ES puede ser difícil, incluso en pacientes con exposición demostrada al tóxico.

Otros síntomas de la enfermedad por PVC son derivados de su depósito a nivel de otros órganos y sistemas. Así, las personas afectadas pueden desarrollar síntomas neurotóxicos, alteraciones hepáticas y esplénicas, cáncer y otras alteraciones. Su capacidad genotóxica y mutagénica (aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas en sujetos expuestos y en su descendencia, aumento del número de abortos y partos prematuros, y mayor incidencia de malformaciones del sistema nervioso central) también ha sido comprobada en diferentes estudios.

Más que la dificultad en su diagnóstico, el problema radica, en ocasiones, en cómo diferenciarla de la ES típica. La biopsia cutánea no resulta de ayuda en este sentido. A nivel analítico pueden detectarse títulos altos de anticuerpos anti-nucleares (ANA) y anti Scl-70. La acroosteolisis, aunque infrecuente (3%), puede adoptar un patrón característico “en banda” aunque estos hallazgos son tardíos, hasta 20 años tras la exposición.

Para el despistaje de una posible afección de otros órganos se debe completar el estudio con una radiografía de tórax y una analítica completa. El estudio de una posible afectación pleuro-pulmonar puede completarse con un TACAR torácico.

El tratamiento será el propio de cada una de las manifestaciones, en ausencia de tratamiento específico.

#### ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) engloba un conjunto de signos y síntomas que pueden aparecer en pacientes que reciben un trasplante de médula ósea (TMO), cuando las células del donante atacan a tejidos sanos del receptor (también puede aparecer en receptores de órganos sólidos, pero resulta menos frecuente). Su riesgo se ve incrementado si se trata de trasplante de sangre periférica, o si se usan quimio y/o radioterapia no mieloablativos como régimen de acondicionamiento. Entre sus múltiples manifestaciones, es de destacar la afección cutánea, por su similitud en algunos casos con la esclerodermia<sup>(54)</sup>.

Se han descrito dos formas de presentación<sup>(54,55)</sup>. La EICH aguda ocurre en el 58-80% de los TMO alogénicos. Se han descrito una serie de factores de riesgo: disparidad de HLA y sexo, edad avanzada del donante y del receptor, que el donante sea una mujer múltipara, el tipo y estado de la enfer-

medad subyacente, el tipo de injerto y la inmunosupresión postrasplante. La EICH crónica se presenta en el 25-45% de los TMO, no necesariamente como evolución de una EICH aguda. Son factores de riesgo la disparidad HLA, la edad avanzada, una EICH subaguda detectada por biopsia, una EICH aguda de alto grado, la infusión de linfocitos del donante no irradiados, la esplenectomía previa en paciente con serología positiva para Citomegalovirus, segundas infusiones de médula ósea, infección por herpes previa, el tipo de malignidad subyacente (sobre todo la leucemia mieloide crónica), el donante femenino para receptor masculino y la ausencia de transfusiones previas al trasplante.

a) *EICH aguda*<sup>(54-64)</sup>. La manifestación inicial y más frecuente es un exantema pruriginoso o doloroso, que aparece de 7 a 21 días tras el trasplante. Se inicia en palmas y plantas y se extiende a orejas, mejillas, cuello y tronco; pudiendo abarcar la totalidad de la superficie cutánea. En ocasiones puede ser escarlatiniforme con descamación posterior, dejando áreas hiperpigmentadas en su evolución. Las lesiones en forma de pápulas perifoliculares son consideradas de buen pronóstico. Otras formas más raras se asemejan a la psoriasis o ictiosis.

Se ha descrito una variante hiperaguda, entre la 1ª y la 2ª semana postrasplante, caracterizada por progresión rápida del exantema con desprendimiento epidérmico, afectación de mucosas y fiebre.

La EICH aguda puede asociar clínica digestiva en forma de síndrome diarreico, náuseas, vómitos, dolor abdominal e hiperbilirrubinemia.

b) *EICH crónica*<sup>(54,65-72)</sup>. Puede dar lugar bien a lesiones liquenoides, o bien a lesiones esclerodermiformes. Las lesiones liquenoides son pápulas o placas eritematovioláceas que aparecen en las zonas periorbitarias, orejas, palmas y plantas. En ocasiones puede aparecer como una erupción papular liquenoide folicular en la cara, similar al eritema malar del LES. Las lesiones esclerodermiformes aparecen como placas induradas, esclerosas, brillantes, blanco-amarillentas, de contornos mal delimitados, que pueden debutar como placas inflamatorias. Se localizan en las piernas y pueden adherirse a planos profundos y generar úlceras mecánicas. Existe una forma diseminada, con placas de morfea en el tronco y tercio proximal de los miembros. Se han descrito también lesiones morfeiformes localizadas en la parte inferior del tronco, lesiones de tipo liquen escleroso, lesiones de paniculitis, leucomelanodermia,

ulceraciones, esclerodactilia, lesiones faciales poiquilodérmicas, cambios ictiosiformes y lesiones de tipo eritema anular centrífugo; así como enanema con atrofia de mucosas, lesiones ungueales, alopecia transitoria y despigmentación vitiligoide del cuero cabelludo.

La EICH eccematosa generalizada, más rara, es de peor pronóstico, y cursa con eritema difuso con descamación y afección de palmas y plantas, pudiendo asociar lesiones de eritema multiforme.

Otros órganos que pueden verse afectados son el hígado, el pulmón y el aparato digestivo. A diferencia de la ES, no suele cursar con fR.

La confirmación diagnóstica viene dada por la biopsia cutánea. En ausencia de biopsia, la RM<sup>(73)</sup> podría ser útil en pacientes con afectación subcutánea.

La biopsia de EICH aguda se caracteriza por infiltrados linfocitarios en la dermis superficial, con degeneración vacuolar localizada o difusa de las células basales epidérmicas. Es característica la presencia de linfocitos enclaustrados alrededor de queratinocitos disqueratósicos (necrosis celular satélite). En las formas más graves aparecen hendiduras y espacios que originarían una separación de la unión dermoepidérmica, secundaria a necrosis de los queratinocitos.

La biopsia de la EICH crónica liquenoide es similar a la de la EICH aguda. La biopsia de la EICH crónica esclerodermiforme revela una epidermis normal o atrófica, con escasa proporción de queratinocitos vacuolizados o necróticos, pero siendo típica la formación de cuerpos eosinofílicos. La dermis aparece desdiferenciada y fibrótica con destrucción de anejos y un aplanamiento de la unión dermoepidérmica. Estos cambios pueden extenderse al tejido celular subcutáneo.

La inmunofluorescencia directa permitiría demostrar depósitos granulares de IgM y/o C3 en el 39% de los casos de EICH aguda, y en el 86% de los de EICH crónica.

La base del tratamiento<sup>(58,71-75)</sup> de la EICH aguda es la corticoterapia, sólo o en combinación con tacrólimus o ciclosporina asociados a metotrexate, o micofenolato combinado con ciclosporina. La fotoaféresis extracorpórea es de utilidad en pacientes con progresión rápida de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales contra linfocitos T activados, receptor de IL-2 (antígeno CD25), moléculas de adhesión y TNF $\alpha$  se han utilizado en pacientes no respondedores.

En la EICH crónica, el objetivo inicial es prevenir el desarrollo de lesiones con cremas fotoprotectoras. Una vez aparecen, los corticoides son también

la primera línea de tratamiento, con esquemas similares a los descritos para la EICH aguda. La terapia con PUVA puede ser útil, aunque debemos considerar el riesgo de cáncer cutáneo. Se ha utilizado el micofenolato mofetil, la hidroxycloquina y, recientemente, halofungona (un inhibidor del colágeno), etretinato, daclizumab (anti-receptor de IL-2), etanercept y rituximab.

Cualquier terapia debe siempre acompañarse de una adecuada higiene y cuidado de las lesiones orales, ya que pueden actuar de puerta de entrada e incrementar el riesgo de septicemia.

### SÍNDROME POEMS

El síndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) es un tipo raro de enfermedad proliferativa de células plasmáticas que cursa con afectación multiorgánica y que condiciona múltiples manifestaciones clínicas. Ha sido descrito más en pacientes asiáticos de sexo masculino, entre la quinta y la sexta décadas de la vida<sup>(76)</sup>.

Los rasgos que lo definen son la coexistencia de una polineuropatía sensitivomotora periférica desmielinizante (100%)<sup>(77,78)</sup>, poliadenopatías y visceromegalias (50%)<sup>(78)</sup>, endocrinopatías (fundamentalmente alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario), y cambios cutáneos característicos (lesiones esclerodermiformes, angiomas, hiperpigmentación y/o hipertrichosis)<sup>(77-79)</sup>.

La presencia de gammapatía monoclonal es un elemento indispensable para el diagnóstico. La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son del tipo lambda (a diferencia del mieloma múltiple, donde son del tipo kappa). A diferencia del mieloma múltiple, es frecuente la trombocitosis; la proteinuria de Bence Jones y la anemia son infrecuentes, y el contenido de células plasmáticas en la biopsia de médula ósea es menor del 5%<sup>(77-78)</sup>.

Puede asociar otras manifestaciones, como papiledema<sup>(77)</sup>, afectación de serosas, telangiectasias, fR, síndrome seco, calcifilaxis, glomerulonefritis, etc. Todo ello hace que su diagnóstico diferencial abarque diversas conectivopatías y, principalmente, la ES<sup>(80)</sup>. La presencia de niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) incrementa el riesgo de edemas periféricos, derrame pleural, ascitis, fenómenos tromboticos e hipertensión pulmonar, entre otros<sup>(81)</sup>.

La polineuropatía y la gammapatía monoclonal deben estar presentes en todos los casos para rea-



Tabla 5: **Criterios de clasificación modificados para el síndrome POEMS (Adaptado de Dispenzieri A. Blood Rev 2007; 21: 285-99)**

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatía (imprescindible)</li> <li>• Gammapatía monoclonal (imprescindible)</li> <li>• Lesión osteoesclerótica</li> <li>• Enfermedad de Castleman</li> <li>• Elevación del VEGF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organomegalia</li> <li>• Endocrinopatía</li> <li>• Cambios cutáneos</li> <li>• Trombocitosis/policitemia</li> <li>• Edemas y serositis</li> <li>• Papiledema</li> </ul>

**Manifestaciones asociadas**

Otros síntomas y signos	Posibles asociaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Hiperhidrosis</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Insuficiencia respiratoria restrictiva</li> <li>• Diátesis trombótica</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Niveles bajos de vitamina B12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgias</li> <li>• Cardiomiopatía con disfunción diastólica</li> <li>• Fiebre</li> </ul>

lizar el diagnóstico. En el año 2003 se propusieron unos criterios de clasificación, modificados luego en 2007 (tabla 5), donde se consideran unos criterios mayores, otros criterios menores y posibles manifestaciones asociadas. En base a ellos, se considera síndrome de *POEMS definido* a la concurrencia de tres criterios mayores y al menos un criterio menor, y *POEMS probable* como dos criterios mayores y al menos un criterio menor.

En cuanto al diagnóstico diferencial, el síndrome POEMS cursa con lesiones cutáneas localizadas o difusas idénticas a la ES, pudiendo asociar fR y otras manifestaciones sistémicas; sin embargo, la normalidad en la capilaroscopia, la ausencia de autoanticuerpos y el componente monoclonal típico permiten realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Histológicamente, además, las glándulas sudoríparas y el depósito de colágeno son normales, a diferencia de la ES<sup>(79)</sup>.

El tratamiento incluye la radiación de las lesiones osteoescleróticas circunscritas, corticoides y agentes alquilantes. Se han descrito mejorías de la piel al desaparecer el componente monoclonal en sangre periférica<sup>(80)</sup>.

Se han descrito buenos resultados con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica, con una respuesta a nivel neurológico de casi un 100% y de las otras manifestaciones de alrededor del 70%. En pacientes de edad avanzada o con disfunción orgánica, la combinación melfalán-dexametasona pasaría a ser la primera línea de tratamiento<sup>(82)</sup>.

El bevacizumab (anticuerpo monoclonal frente al VEGF) ha mejorado la afectación neurológica, el edema y síntomas respiratorios en algunos pacientes<sup>(83)</sup>. En el tratamiento de la calcifilaxis se han utilizado los bisfosfonatos.

**ACRODERMATITIS CRÓNICA ATRÓFICA**

La acrodermatitis crónica atrófica (ACA), también conocida como acrodermatitis crónica atrófica de Herxheimer, es una forma de Borreliosis de Lyme<sup>(84)</sup>. Se trata de una dermatitis, localizada fundamentalmente en las zonas acras, que en casos evolucionados se puede presentar como bandas fibrosas en la piel, nódulos fibrosos periarticulares y a veces lesiones similares a la morfea o al liquen escleroso y atrófico<sup>(85)</sup>. Las lesiones aparecen de 6 meses a 20 años después de la infección aguda por *Borrelia burgdorferi*. Inicialmente debutan como lesiones edematosas y purpúricas difusas de aspecto similar al eritema crónico migrans, evolucionando a lesiones hiper o hipopigmentadas que se atrofian y dan lugar bien a una piel en "papel de fumar", muy típica, o a lesiones esclerosas.

Las manifestaciones cutáneas pueden acompañarse de clínica articular (artralgias, dolor óseo y, en ocasiones, artropatía similar a la de Jaccoud<sup>(85)</sup>) y sistémica (astenia intensa, pérdida de peso y alteraciones mentales).

Con frecuencia es difícil recoger el antecedente de picadura de garrapata en la anamnesis. Ante la

sospecha, pueden determinarse anticuerpos frente a *Borrelia*<sup>(86)</sup> por ELISA (hallaríamos IgG muy elevadas con IgM negativas). La biopsia cutánea<sup>(87)</sup> demuestra, en fases inflamatorias, un infiltrado inflamatorio inespecífico de células plasmáticas, linfocitos e histiocitos. En la fase atrófica se considera patognomónico la presencia de atrofia epidérmica, fibras de elastina y colágeno degeneradas, y vasos dérmicos dilatados rodeados de infiltrados de células plasmáticas.

Debe plantearse el diagnóstico diferencial con el envejecimiento cutáneo normal y la insuficiencia venosa o arterial. Además, si se acompaña de lesiones en otras zonas y afectación articular, nos podríamos plantear también el diagnóstico diferencial con el LES y la AR.

El tratamiento con doxiciclina 200 mg/día es capaz de mejorar lentamente las manifestaciones clínicas. En los casos más graves, se puede utilizar ceftriaxona o penicilina G endovenosa. Habitualmente, las lesiones atróficas responden peor y más tardíamente al tratamiento.

### QUEIROARTROPATÍA DIABÉTICA

La queiroartropatía diabética se refiere a la limitación de la movilidad articular de la mano que puede presentarse en pacientes diabéticos. También es conocida con el nombre de síndrome de limitación de la movilidad articular, síndrome de la mano diabética o esclerodermia digital. Descrito inicialmente en pacientes con DM tipo I, actualmente se sabe que puede aparecer en un 5-58% de diabéticos tipo I, un 25-76% de diabéticos tipo II y entre 1-20% en sujetos no diabéticos. Afecta por igual ambos sexos y no se han observado diferencias interraciales<sup>(88)</sup>.

Su etiología es desconocida, aunque parece haber una alteración estructural en la síntesis de las fibras de colágeno (mayor glicosilación y formación de puentes, así como hidratación). Además, algunos estudios sugieren una correlación con otras complicaciones microvasculares de la diabetes<sup>(90)</sup>, así como con la microalbuminuria.

Clínicamente, cursa con contracturas no dolorosas en una o más articulaciones de los dedos de las manos, afectando sobre todo la extensión de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales (principalmente cuarto y quinto dedo) y, fundamentalmente, la interfalángica distal del quinto dedo. Puede afectar también otras articulaciones, como carpos, hombros, rodillas, tobillos, dedos de los pies e, inclu-

so, columna vertebral<sup>(11)</sup>. Su curso es progresivo y limitante.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico<sup>(89)</sup>. Es típico el “signo del predicador” (el paciente no es capaz de juntar la superficie palmar de ambas manos, por una extensión incompleta de las articulaciones interfalángicas) y el “signo de la mesa” (el paciente no puede apoyar por completo la superficie palmar sobre una mesa). La ecografía puede mostrar un engrosamiento de la vaina de los tendones flexores, del tejido subcutáneo y de la fascia palmar (lo que plantearía el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Dupuytren)<sup>(90)</sup>.

El tratamiento se recomendaría cuando la contractura sea limitante e interfiera en las actividades básicas de la vida diaria, por motivos estéticos o en caso de complicaciones (síndrome de dolor regional complejo). El método más recomendado es la cinesiterapia<sup>(91)</sup> activa y pasiva, así como el uso temprano de ortesis correctoras en extensión. Otras opciones son la tenolisis y la inyección local de corticoesteroides en casos evolucionados<sup>(92)</sup>.

### PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

La porfiria cutánea tarda (PCT) es una enfermedad resultante de la acumulación de porfirinas fototóxicas en la piel, secundaria a una actividad deficiente de la enzima hepática uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), y suele presentarse con lesiones vesicubullosas en zonas fotoexpuestas como las manos y la cara, además de daño hepático<sup>(93)</sup>.

Existen formas adquiridas, debidas a la deficiencia parcial de la actividad de la enzima por diferentes desencadenantes: VHC, alcohol, estrógenos, halocarbonos aromáticos, algunos fármacos, neoplasias (principalmente hepáticas, hematológicas y respiratorias), hemocromatosis y en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal<sup>(94)</sup>.

Las manifestaciones cutáneas consisten en lesiones bullosas y fragilidad cutánea en zonas fotoexpuestas, que pueden acompañarse de conjuntivitis, sin afectar a otras mucosas. El daño solar prolongado es responsable de la elastosis nodular con formación de quistes y comedones. Aparece engrosamiento de la piel, incluso en pacientes jóvenes.

Entre un 18 y un 27% de pacientes pueden presentar lesiones esclerodermiformes. Estas aparecen en formas de larga evolución no tratadas y son similares a la morfea, tanto clínica como histológicamente<sup>(95)</sup>. La afectación predomina en la cara y en los dedos, con esclerodactilia. Además, algunos pacientes pueden presentar una afectación visceral

Tabla 6: **Tipos de Escleredema Adultorum de Buschke (Adaptado de Beers WH, et al. Semin Arthritis Rheum 2006; 35: 355-359)**

	%	INFECCIÓN PREVIA	DIABETES MELLITUS	CURSO AUTOLIMITADO	PARAPROTEINEMIA
<b>TIPO 1</b>	<b>55</b>	√	-	√	-
<b>TIPO 2</b>	<b>25</b>	-	-	-	√
<b>TIPO 3</b>	<b>20</b>	-	√	-	-

sugestiva de una ES<sup>(96)</sup>, y se ha planteado la posibilidad de coexistencia de ambas patologías<sup>(97)</sup>. Sin embargo, en la PCT es infrecuente el fR<sup>(98)</sup>, y se ha descrito una mejoría de los cambios esclerodérmicos con la normalización de los niveles de uroporfirina.

Otras manifestaciones son: zonas hiperpigmentadas e hipopigmentadas (regiones temporal, malar, escote y brazos), hipertrichosis (regiones periorbitaria, temporal y malar) y alopecia (frontoparietal, temporal y occipital)<sup>(99)</sup>.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, en la historia familiar y en la cuantificación bioquímica de porfirinas y sus precursores en diferentes fluidos corporales<sup>(100)</sup>. El diagnóstico diferencial entre la PCT y la ES puede establecerse en base a la anatomía patológica, al hallazgo o no de un patrón esclerodérmico en la capilaroscopia y a la existencia o no de fR y de afectación visceral.

Los principios del tratamientos son flebotomías repetidas, antipalúdicos en dosis bajas<sup>(101,102)</sup> o quelantes de hierro (desferroxamina)<sup>(103)</sup>.

#### ESCLEREDEMA ADULTORUM DE BUSCHKE

El escleredema adultorum de Buschke es un raro síndrome caracterizado por el engrosamiento cutáneo de la dermis de las zonas del cuello, cabeza y parte superior del tronco principalmente, respetando palmas y plantas<sup>(104)</sup>. Existen menos de 500 casos publicados, y afecta predominantemente a adultos jóvenes.

Se han descrito 3 tipos clínicos, con características y curso diferente (tabla 6)<sup>(105)</sup>.

En cuanto al diagnóstico, no existe ninguna prueba de laboratorio específica. En el tipo 1 podríamos encontrar ASLO elevada, si aparece tras una infección por Streptococco. En el tipo 2 podríamos encontrar alteraciones en las series hemáticas junto con la presencia de bandas monoclonales y, de la misma manera, en el tipo 3 podrían detectarse glucemias y niveles de HbA1c elevados.

La biopsia cutánea puede ser de ayuda en la confirmación del diagnóstico<sup>(106)</sup>. Típicamente la epidermis está respetada. La dermis tiende a engrosarse hasta 4 veces su tamaño normal. La grasa del tejido celular subcutáneo aparece reemplazada por fibras de colágeno. Estas fibras de colágeno se muestran aumentadas de tamaño y separadas entre sí, pudiéndose identificar mucopolisacáridos ácidos si se utiliza una técnica adecuada.

En su tratamiento se han empleado múltiples terapias con resultados poco satisfactorios, entre ellas los extractos de pituitaria, hormona tiroidea, inmunosupresores, antibióticos, corticoesteroides y fisioterapia<sup>(105)</sup>. La terapia con PUVA ha demostrado una reducción importante del grosor de la piel, medida por ecografía<sup>(107)</sup>.

#### MUCINOSIS

Son enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por el depósito de mucina (sustancia amorfa gelatinosa compuesta de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos sulfatados) en la dermis, rechazando las fibras de colágeno. Se han clasificado en primarias y secundarias<sup>(108)</sup>. En las formas secundarias, el depósito de mucina es un hallazgo adicional que se superpone a otras enfermedades, sin significado clínico, y puede ser un hallazgo en la ES así como en LES y DM. En las formas primarias se incluye el escleromixedema, el liquen mixedematoso y la mucinosis reticular eritematosa, pero también se ha descrito un cuadro asociado a insuficiencia renal crónica al que se ha denominado dermatopatía fibrosante nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica. Clínicamente cursan como una erupción papular liquenoide confluyente que puede aparecer en manos, codos, antebrazos, cara y cuello. En el escleromixedema la induración cutánea es difusa, se acompaña de afectación sistémica (neurológica, miopática, esofágica y vascular) y puede asociarse a gammapatía

monoclonal IgG lambda, por lo que se requiere la confirmación histológica para el diagnóstico diferencial de la ES<sup>(109)</sup>.

### Escleromixedema

El escleromixedema<sup>(110)</sup>, también conocido como síndrome de Arndt-Gottron, es una forma esclerodermiforme y generalizada del liquen mixedematoso. Afecta principalmente a personas de mediana edad, sin diferencias entre sexos. Su etiología es desconocida, pero se ha evidenciado en muchos pacientes una asociación a una gammapatía monoclonal IgG de cadenas ligeras lambda.

Se han descrito dos formas clínicas<sup>(111)</sup>; la localizada, de curso benigno y con frecuencia autolimitada, y la difusa, típicamente refractaria a múltiples tratamientos. Esta forma difusa se caracteriza por una erupción simétrica y extensa de pápulas induradas de tonalidad cérea, acompañadas de importante esclerosis e induración de la piel. Las zonas más frecuentemente afectadas son la cara (pudiendo llegar a producir deformidad importante, conocida como "facies leonina"), cuello, parte superior del tronco, las manos y los antebrazos. Suele asociarse a gammapatía monoclonal y a trastornos sistémicos<sup>(110)</sup>. Su evolución es crónica y progresiva, pudiendo llegar a afectar al riñón, pulmón y los sistemas cardiovascular y nervioso.

Se han propuesto unos criterios de clasificación, que se utilizan en su diagnóstico<sup>(110)</sup>. Estos son: 1) erupción papulosa y esclerodermiforme generalizada; 2) depósitos de mucina, proliferación de fibroblastos y presencia de fibrosis en el estudio de biopsia; 3) paraproteinemia (gammapatía monoclonal, típicamente IgG λ); y 4) ausencia de patología tiroidea previa.

El estudio histopatológico<sup>(112-114)</sup> de la biopsia cutánea típicamente revela un estrato córneo y dérmico regular, con edema de la dermis papilar que se acompaña de depósitos de mucina en la dermis reticular superior y media, así como un aumento del colágeno y proliferación de fibroblastos distribuidos irregularmente.

Han sido múltiples los esquemas terapéuticos empleados en su tratamiento, con resultados muy variables. Entre otros, se ha empleado hialuronidasa tópica e intralesional, corticotropina, corticosteroides (tópicos, intralesionales y sistémicos), PUVA, electroterapia, plasmaféresis, fotoquimioterapia extracorpórea, dermoabrasión, inmunoglobulinas endovenosas, dimetil-sulfóxido tópico, melfalán, retinoides, isotretinoína e incluso el esquema VID (vincristina, idarubicina y dexametasona con talidomida)<sup>(115-120)</sup>.

### Dermopatía fibrosante nefrogénica

La fibrosis nefrogénica es una enfermedad relacionada con la exposición al Gadolinio (contraste utilizado en la realización de resonancias magnéticas) en pacientes con insuficiencia renal<sup>(121)</sup>.

Su presentación clínica es muy heterogénea, y puede oscilar desde una afección leve hasta un cuadro indistinguible a una esclerosis sistémica<sup>(122)</sup>. La presentación suele ser como lesiones eritematosas y pruriginosas tras la administración de Gadolinio, que después evolucionan a placas eritematosas o hiperpigmentadas. Las lesiones cutáneas se desarrollan en un periodo que varía desde unos días a varias semanas y suelen iniciarse en los tobillos, piernas, pies y manos y van evolucionando proximalmente hasta abarcar muslos, brazos y, con menor frecuencia, tronco y glúteos. Puede existir esclerodactilia y pérdida de los anexos cutáneos en el dorso de las manos y extremidades inferiores, no existiendo afectación de la cara<sup>(122)</sup>. También pueden aparecer lesiones hipopigmentadas o máculas y pápulas superficiales en las extremidades superiores que después coalescen en placas descamativas<sup>(123)</sup>. Con el tiempo, las lesiones se induran anclándose a la fascia subyacente, en forma de bandas lineales o de forma difusa. La apariencia cutánea es en "piel de naranja". Las lesiones suelen ser simétricas afectando preferentemente a la piel entre los tobillos y los muslos, y en los miembros superiores entre las muñecas y la parte proximal de los brazos. Puede desarrollarse induración a nivel de brazos, espalda o muslos creando la apariencia de piel en adoquinado<sup>(123)</sup>.

Secundariamente, pueden producirse contracturas por afección periarticular, limitando el movimiento de los dedos, codos y tobillos<sup>(122,123)</sup>.

Como manifestaciones extracutáneas se han descrito alteraciones a nivel de la esclera, que no suelen comprometer la visión, y a nivel de órganos internos, con posible afección de corazón, pulmones, musculatura esquelética y otros órganos. También se ha descrito la aparición de calcificaciones, hipertensión arterial fluctuante y de fenómenos tromboembólicos<sup>(123)</sup>.

La enfermedad habitualmente progresa sin remitir. La gravedad de los hallazgos y la rápida progresión de la enfermedad de la piel se han asociado a un peor pronóstico<sup>(122)</sup>.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas sostenidas junto con la histología cutánea. Se suele afectar la totalidad de la dermis, pero la epidermis se ve respetada. Existen depósitos de colágeno y mucina, con un progresivo engrosamiento de los haces de colágeno con la progresión de la enfermedad.

Tabla 7: **Diagnóstico diferencial de la fibrosis nefrogénica sistémica**

PATOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
<b>Fibrosis nefrogénica sistémica</b>	Pacientes con insuficiencia renal con antecedente de exposición a Gadolino. La afección de la piel involucra extremidades y tronco y respeta la cara.
<b>Esclerodermia/Esclerosis sistémica</b>	Asociación con fenómeno de Raynaud, calcinosis, alteraciones de la motilidad esofágica, telangetasias y esclerodactilia. Frecuentemente afecta la cara. Presencia de anticuerpos anti-centrómero o anti-SCL70.
<b>Escleromixedema</b>	Se asocia a una paraproteïnemia. Suele afectar la cara.
<b>Fascitis Eosinofílica</b>	Presencia de infiltrado eosinofílico en la biopsia de piel que se extiende hasta la fascia muscular.
<b>Amiloidosis</b>	Se identifica por anatomía patología con tinción.

Otros hallazgos de laboratorio son: eosinofilia periférica, anticuerpos antinucleares, anticardiolipina o antifosfolípidos, positividad para la hepatitis B o C y asociación a un estado de hipercoagulabilidad. En la tabla 7 se exponen las enfermedades con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial.

La prevención es la base del tratamiento. Debe evitarse el uso de Gadolinio en pacientes con insuficiencia renal y sobre todo cuando el filtrado glomerular es menor de 30 ml/h. Una vez establecida, mejorar la función renal parece que enlentece la progresión. Hay casos en los que el trasplante renal ha mejorado de forma evidente las lesiones, pero no en otros pacientes. De todas formas, la existencia de la enfermedad no contraindica el trasplante.

La fotoféresis extracorpórea ha sido uno de los tratamientos más empleados, pero su precio es muy elevado. Se han empleado también los corticoides, la combinación de calcipotrieno y clobetasol local, plasmaféresis en pacientes con trasplante riñón/hígado, y talidomida, así como PUVA combinado con acitretino y prednisona. La mayoría de los casos son anecdóticos y los resultados muy variables. El imatinib mesilato diario ha demostrado, en algunos pacientes, ser capaz de mejorar los cambios esclerodérmicos de la piel y mejorar la movilidad articular de forma importante<sup>(124)</sup>. La terapia física, en particular la natación, puede ayudar a retrasar la progresión y evitar contracturas.

### MORFEA GENERALIZADA

La morfea generalizada (MG) es una variedad de esclerodermia localizada poco frecuente en adultos y caracterizada por la aparición de placas de mor-

fea en múltiples localizaciones, en ausencia de afección de otros órganos diferentes a la piel<sup>(125)</sup>. Es más frecuente en la raza blanca y en mujeres, y su edad de inicio se sitúa entre los 20 y los 50 años.

Clínicamente, se manifiesta como placas inducidas, bien definidas, con frecuencia confluentes, de color marfil, y ocasionalmente con bordes violáceos (sobre todo cuando la enfermedad está activa) o hiperpigmentados<sup>(126)</sup>. Estas lesiones pueden aparecer simultánea o paulatinamente, y pueden evolucionar a la atrofia con hiperpigmentación residual, mejorar o incluso resolverse espontáneamente. Al confluir pueden dar lugar a una afectación indistinguible de la ES. La evolución de la afectación cutánea y la ausencia de otra afectación sistémica permite el diagnóstico diferencial.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos<sup>(127)</sup>, pudiendo encontrarse eosinofilia periférica, aumento de la VSG y positivización de diversos autoanticuerpos. Se han detectado ANA, anti-DNA de cadena sencilla, factor reumatoide<sup>(127)</sup>, anticuerpos anti-histona<sup>(128)</sup>, y otros como los anticuerpos anti-fibrilina-I<sup>(129)</sup> y los anticuerpos anti-ubiquitina<sup>(128)</sup>. En cambio, no se han encontrado anticuerpos anti-Scl 70<sup>(127)</sup>.

Han sido múltiples las terapias utilizadas hasta ahora, en ningún caso con resultados espectaculares. Suelen utilizarse glucocorticoides de alta potencia, tópicos o intralesionales, como primera línea de tratamiento. La combinación de metotrexato y corticoides orales se ha demostrado beneficiosa<sup>(130)</sup>. Los glucocorticoides orales en monoterapia, los antipalúdicos, la colchicina y la azatioprina, en cambio, han demostrado ser ineficaces. La D-penicilamina (2-5 mg/kg)<sup>(131)</sup>, fue capaz de frenar la formación de nuevas placas, y mejorar las antiguas. El calcitriol oral (0,5-0,75 mg/día)<sup>(132)</sup> mejora la movi-

lidad articular y la elasticidad de la piel en adultos. Finalmente, la terapia con PUVA ha inducido la mejoría, incluso desaparición, de lesiones de MG en diversos estudios<sup>(133,134)</sup>.

### OTROS CUADROS ESCLERODERMIFORMES

#### **Síndrome de dolor regional complejo tipo I (Distrofia simpática refleja)**

El síndrome del dolor regional complejo (SDRC) se subdivide según la International Association for Study of Pain (IASP) en el tipo I (distrofia simpática refleja) y el tipo II (anteriormente causalgia).

Es conocida la descripción de tres estadios evolutivos. Es en el estadio III, o fase de atrofia, cuando la piel se adelgaza, se produce atrofia del tejido celular subcutáneo, y aparecen contracturas tendinosas, atrofia muscular y deformidades o retracciones, así como disminución de la movilidad articular, puede remedar a la esclerodermia.

El diagnóstico es básicamente clínico, y las técnicas diagnósticas comunmente utilizadas en el diagnóstico (radiología simple, gammagrafía, RM) ofrecen escasa ayuda en estos estadios evolutivos avanzados. Tampoco la biopsia es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial frente a la esclerodermia.

El tratamiento en fases crónicas, en las que las únicas manifestaciones son las alteraciones cutáneas y la restricción de la movilidad, se basa fundamentalmente en la fisioterapia<sup>(135)</sup>.

#### **Amiloidosis primaria**

La afectación cutánea aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes con amiloidosis primaria<sup>(136)</sup>. Las alteraciones más frecuentes son petequias, púrpura y equimosis en la piel y mucosas<sup>(137)</sup>, pero también pueden aparecer pápulas, nódulos y placas de aspecto cereo y amarillentas, alopecia y afectación ungueal. De forma más infrecuente, la infiltración directa de amiloide en la piel puede producir lesiones con aspecto de esclerodermia en cara, manos y pies<sup>(137)</sup>. También pueden darse cambios cutáneos secundarios a neuropatía periférica (lesiones traumáticas, úlceras, infecciones subcutáneas y equimosis)<sup>(137)</sup>. Se han descrito, incluso, casos de pacientes con amiloidosis primaria cutánea localizada, donde solamente se afecta la piel sin participación de órganos internos.

El diagnóstico se basa, como siempre en esta patología, por la demostración de material amiloide en la biopsia o en la grasa abdominal<sup>(138)</sup>.

En su tratamiento, se han empleado altas dosis de melfalán, seguido de trasplante de células

madre, melfalán oral más prednisona, regímenes basados en dexametasona y talidomida más dexametasona<sup>(139)</sup>. También se han utilizado colchicina, D-penicilamina, azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, y la combinación de inmunoglobulinas endovenosas y recambio plasmático<sup>(140)</sup>.

#### **Enfermedad por vibración**

El síndrome de la vibración mano-brazo (síndrome del martillo neumático, de la eminencia hipotenar, etc...) se refiere a un amplio conjunto de signos y síntomas vasculares, neurológicos y musculoesqueléticos que pueden ocurrir en trabajadores que usan herramientas vibratorias (taladros, martillos neumáticos, etc...).

Clínicamente, aparecen alteraciones vasculares que pueden asociarse a fR y fenómenos de isquemia digital. Sin embargo, de forma crónica también pueden asociarse lesiones cutáneas de aspecto esclerodermiforme en manos y dedos.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en una historia de exposición continua a estímulos vibratorios.

El tratamiento consiste en eliminar la exposición ocupacional, fisioterapia y fármacos vasoactivos<sup>(141)</sup>. Se ha propuesto el uso de stanazolol, que es un esteroide con propiedades fibrinolíticas. El iloprost puede ser útil en los casos más graves que no mejoran con el tratamiento tradicional<sup>(142)</sup>.

### CONCLUSIONES

Así pues, en un paciente con lesiones esclerodermiformes debemos considerar que existe una larga lista de patologías que pueden cursar con induración cutánea. Debemos tenerlas en cuenta y descartarlas razonablemente ante la existencia de una distribución atípica de la afectación cutánea o si el cuadro se acompaña de otras manifestaciones atípicas (patologías endocrino-metabólicas, neoplasias, gammapatías monoclonales, infecciones, etc...). En caso de duda diagnóstica, es recomendable practicar una biopsia cutánea que incluyera tejido celular subcutáneo, fascia y músculo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Antic M, Lautenschlager S, Itin Ph. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatology* 2006; 213: 93-101.

2. Trallero A, Selva O, Simeon A, Sanjurjo G, García-Patos V, Vilardell T. Fascitis eosinofílica: estudio de 10 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 145-8.
3. Niskanen L, Tulla H, Fräki J, Tahvanainen K. Compartment syndrome as a late complication of eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1364-5.
4. Kennedy C, Leak A. Eosinophilic fasciitis with erosive arthritis. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 469-76.
5. Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 572-4.
6. Moriguchi M, Terai C, Kuroki S, Tanaka E, Someya N, et al. Eosinophilic fasciitis complicated with peripheral polyneuropathy. *Intern Med* 1998; 37: 417-20.
7. Killen JW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. *Postgrad Med J* 2000; 76: 36-7.
8. Hur JW, Lee HS, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, et al. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune thyroiditis. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 180-2.
9. Miret C, Nonell F, Cervera R, Rodríguez-Flores E, Torres M. IgA nephropathy associated with eosinophilic fasciitis: report of a case. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 268.
10. Takeda S, Takazakura E, Fukui Y. Tubulointerstitial nephritis in a patient with eosinophilic fasciitis and IgA nephropathy. *Nephron* 1995; 69: 314-7.
11. Song YW, Kim HA, Song KY. Eosinophilic fasciitis with occlusive vasculitis and gangrene of the finger. *J Rheumatol* 1995; 22: 356-9.
12. Wong AL, Anderson-Wilms N, Mortensen SE, Colburn KK. Eosinophilic fasciitis in association with chronic vasculitic-like leg ulcerations. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 85-8.
13. Cecchi PC, Caramaschi P, Pinna G, Schwarz A, Bricolo A. Haemorrhagic stroke and vasculitic-like cerebral angiography in a patient with eosinophilic fasciitis. Case report. *J Neurosurg Sci* 2006; 50: 119-22.
14. Falanga V, Medsger TA Jr. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 648-56.
15. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmun Rev* 2008 Feb; 7: 331-9.
16. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 1995; 22: 563-5.
17. Baumann F, Brühlmann P, Andreisek G, Michel BA, Marinček B, Weishaupt D. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 169-74.
18. Rozboril MB, Maricq HR, Rodnan GP, Jablonska S, Bole GG. Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 617-22.
19. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47: 29-35.
20. Pouplin S, Daragon A, Le Loët X. Treatment of eosinophilic fasciitis with methotrexate. *J Rheumatol* 1998; 25: 606-7.
21. O'Laughlin TJ, Klima RR, Kenney DE. Rehabilitation of eosinophilic fasciitis. A case report. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73: 286-92.
22. Neumeister MW, Robertson GA. Therapeutic fasciectomy for eosinophilic fasciitis. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 208-10.
23. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615-1619.
24. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007; 156: 363-367.
25. Tiago de Araujo Guerra Grangeia, Marcelo Schweller, Ilma, et al. Acute respiratory failure as a manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan intake. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 747-751.
26. Herrick MK, Chang Y, Horoupian DS, Lombard CM, Adornato BT. L-tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome: pathologic findings in eight patients. *Hum Pathol* 1991; 22: 12-21.
27. Pincus T. Eosinophilia-myalgia syndrome: patient status 2-4 years after onset. *J Rheumatol Suppl* 1996; 46: 19-24; discussion 24-5.
28. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 331-9.
29. Centers for Disease Control (CDC). Clinical spectrum of eosinophilia-myalgia syndrome--California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 89-91.
30. Hertzman PA. Criteria for the definition of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1996; 46: 7-12.
31. Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW, King TE Jr, Aguayo S, Colby TV. Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosinophilic myalgia syndrome. Clinical and pathologic features. *Chest* 1990; 97: 1032-6.
32. Campagna AC, Blanc PD, Criswell LA, Clarke D, Sack KE, et al. Pulmonary manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan ingestion. *Chest* 1992; 101: 1274-81.
33. Ahmed MM, Mubashir E, Sairam S, Lisse JR. Eosinophilia-Myalgia Syndrome. [monograph on the

- Internet]. e-medicine; WebMD; c1996-2006 [cited 2006 May 5].
34. Ladona MG, Izquierdo-Martínez M, de la Par MP, de la Torre R, Ampurdanes C, Segura J, Sanz EJ. Pharmacogenetic profile of xenobiotic enzyme metabolism in survivors of the Spanish toxic oil syndrome. *Environ Health Perspect* 2001 Apr; 109 (4): 369-375.
  35. El síndrome del aceite tóxico. Conocimientos actuales y perspectivas futuras. Organización Mundial de la Salud. Oficina regional de Europa. Copenhague. 1992.
  36. Fonseca Capdevila E. Manifestaciones cutáneas del síndrome tóxico por aceite de colza adulterado. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(10): 857-60 - vol.100 núm.10.
  37. Fonseca Capdevilla E. Síndrome tóxico por aceite de colza adulterado: 10 años después. *Piel*. 1993; 8:1-4.
  38. Castro García M, Posada M, Díaz de Rojas F, Abaitua Borda J, Tabuenca Oliver JM. Hypercoagulable statates and the toxic oil syndrome. *Ann Intern Med* 1986 Aug 31;321(9): 569-574.
  39. Abaitua Borda I, Posada de la Paz M, Díaz Rojas F, Castro García M, Tabuenca Oliver JM, Alonso Gordo JM. Esophagus and toxic oil syndrome. *Dig dis sci*. 1986 Apr; 31(4): 443.
  40. Iglesias JL, de Moragas JM. The cutaneous lesions of the Spanish toxic oil syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1983, 9: 159-160.
  41. Cruz Martínez A, Pérez Conde MC, Ferrer MT, Canton R, Tellez I. Neuromuscular disorders in a new toxic syndrome: electrophysiological study -a preliminary report. *Muscle Nerve*. 1984 Jan; 7(1): 12-22.
  42. Leiva C. Abnormal movements in the Spanish toxic oil syndrome. *J Neurol*. 1985, 232:242.
  43. Solís Herruzo JA. Clinico-biochemical evolution and late hepatic lesions in the toxic oil syndrome. *Gastroenterol*. 1987, 93: 558-568.
  44. Oliva Aldamiz H, Aguilera Tapia G, Segura Pezoa G, Rivas Manga C. Patología de la glándula salival labial en el síndrome por aceite tóxico adulterado en España: una forma de síndrome de Sjögren secundario. *Revista Clínica Española*. 1988, 182: 71-78.
  45. Leal González L, Sampedro Santos S. Hallazgos radiológicos en el sistema osteoarticular de enfermos del síndrome del aceite tóxico. *Rehabilitación*. 1984, 18: 551-560.
  46. Pastrana R. Técnicas y programas de rehabilitación utilizados en el tratamiento del síndrome tóxico. *Rehabilitación*. 1984, 18: 491-496.
  47. Shangxi Liu, Reza Taghavi, Andrew Leask. Connective tissue growth factor is induced in bleomycin-induced skin scleroderma. *J. Cell Commun. Signal*. (2010) 4:25-30.
  48. Hideaki Ishikawa, Kozue Takeda, Akira Okamoto, Sei-ichi Matsuo and Ken-ichi Isobe. Induction of autoimmunity in a bleomycin-induced murine model of experimental systemic sclerosis: an important role of CD4+ T-cells. *Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129, 1688-1695.
  49. Vinay Goyal, Jatinder M Chawla, Yatan PS Balhara, Garima Shukla1, Sumit Singh and Madhuri Behari: Calcic myofibrosis due to pentazocine abuse: a case report. *Journal Medical Case Reports* 2008; 2:160.
  50. Silva M, Singh P, Murthy P: Fibromyositis after intramuscular pentazocine abuse. *J Postgrad Med* 2002, 48:239.
  51. Polestine RF et al. Skin manifestation of pentazocine abuse. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:47-50.
  52. Michael J Studnicka, Gabriele Menzinger, Marcus Drlicek, Harald Maruna, Michael G Neumann. Pneumoconiosis and systemic sclerosis following 10 years of exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax* 1995; 583-585.
  53. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica; Cloruro de Vinilo Monómero. OSALAN. Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laboral. 2001.
  54. Andrews ML, Robertson I, Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 1997;38: 53-62;qiz 63-64.
  55. Sullivan KM. Graft-vs-Hot-Disease. Chap 50. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds.). *Thomas' Haematopoyetic cell transplantation*, 3rd ed. Victoria, Australia: Editorial Blackwell Publishing; 2004:635-664.
  56. Aractigi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:602-612.
  57. Melamed M, Navarro A, Marcacio MB, Juárez L, y cols. Enfermedad Injerto Contra Huésped en receptores de trasplante de médula ósea. Revisión de 57 casos. En: Allevato MA, Donatti LB (eds.). *53° Curso Pierini* 2004. Buenos Aires: Soc.Argent. Dermatología; 2005:60-61.
  58. Garay I, Kurpis M, García JJ, Sturich G, et al. Enfermedad Injerto Contra Huésped en trasplante de médula ósea. *Arch Argent Dermatol* 2003; 53:49-55.
  59. Villada G, Roujeau JC, Dordonnier C, Bagot M, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am acad Dermatol* 1990;23:870-875.
  60. Vidra A. Síndrome del injerto contra huésped. *Arch Argent Dermatol* 1982; 32: 263-280.
  61. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, Fujimoto M, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2008;216:64-67.
  62. Huang J, Pol-Rodríguez M, Silvers D, Garzon MC. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* 2007; 24:49-52.



63. Przepiora D, Weisdorf D, Matin P, Klingemann HG, et al. Consensus conference on acute GVHD grading. Bone marrow transplant 1995; 15:825-828.
64. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. Arch Dermatol 2006;142:175-182.
65. Doherty C, Ulitsky O, Petronic-Rosic V. Erythema multiforme-like presentation of chronic graft versus host disease. J Am Dermatol 2008; 59:S127-S128.
66. Ruegsegger MS, Llaudet Maza JL, Galimberti ML, Cassiraga L, y cols. Enfermedad injerto contra huésped crónica. Dermatol Argent. 2003;9:150-154.
67. Choisdow O, Bagot M, Vernant JP, Roujeau JC, et al. Sclerodermatosus chronic graft-versus-host disease. Analysis of seven cases. J Am Acad Dermatol 1992;26:49-55.
68. Kikuchi A, Okamoto S, Takahashi S, Asano S, et al. Linear chronic cutaneous graft-versus-host disease. J Am Dermatol 1997;37:1004-1006.
69. Martí N, Martín JM, Monteagudo C, López V, et al. Follicular Graft-Versus-Host Disease: a rare manifestation of chronic cutaneous Graft-Versus-Host Disease. Am J Dermatopathol 2008;30:620-621.
70. Goiriz R, Peñas PF, Fraga J, García-Díez A. Cutaneous lichenoid graft-versus-host disease mimicking lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2007;56:AB135.
71. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, et al. Chronic Graft-Versus-Host Disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. Blood 1981; 57:267-270.
72. Creamer D, Martyn-Simmons CL, Osborne G, Kenyon M, et al. Eczematoid graft-vs-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs-host disease and its response to psoralen UV-A therapy. Arch Dermatol 2007;143:1157-1162.
73. Clark J, Yao L, Pavletic S, Krumlauf M, et al. Magnetic resonance imaging in sclerotic-type chronic graft-vs-host disease. Arch Dermatol 2009;145:918-922.
74. Stringa MF. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea. Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Rep. Argentina.
75. Gonzalo Rojas A, Néstor González G, Cristián Venables G, Daniel Araos H. Graft versus host disease with oral involvement. Report of one case. Rev Med Chile 2008; 136:1570-1573.
76. Molina-Martin LA, Mustelieir BR, Lestayo OF, Molina-Martin JC, Hernandez SY. Síndrome de POEMS sin mieloma, comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2004; 38: 694-7.
77. Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev 2007; 21: 285-99.
78. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2011; 53: 44-50.
79. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, et al. Scleroderma-like disorders. Autoimmun Rev 2008; 7: 331-9.
80. Toussaint P, Sibaud V, Labbe L, Geniaux M. POEMS syndrome revealed by a scleroderma-like skin thickening. Ann Dermatol Venereol 2000; 127: 73-76.
81. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Sauvezie B, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. Arthritis Rheum 1997; 40: 786-7.
82. Jian Li, Wei Zhang, Li Jiao, Ming-Hui Duan, Hong-Zhi Guan, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Blood 2011; 117: 6445-6449.
83. Straume O, et al. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood 2005;106:1135
84. Asbink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. Zentralbl Bakteriol Hyg 1986; 263A: 253-61.
85. Gester JC and Peter O. Jaccoud's arthropathy in acrodermatitis chronica atrophicans. British Journal of Rheumatology 1997, vol.37, no 3.
86. Asbink E, Hovmark A, Hederstedt B. Serologic studies of erythema chronicum migrans. Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans with indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. Acta Derm Venereol (Stockh) 1985;65:509-14.
87. Burgdorf WHC, Worret W-I, Schultka O. Acrodermatitis chronica atrophicans. Int J Dermatol 1979; 18: 595-601.
88. R. Ramos-Moreno, B. Romero-Romero, A. Castellano-Castillo y J. Gentil-Fernández. Síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatía) en niña diabética. Rehabilitación (Madr). 2011;45:352-5. - vol.45 núm 04.
89. Mínguez M, Panadero G, Bernabeu P. Manifestaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus. Rev Sociedad Val REuma. 2008;4:18-20.
90. Khanna G, Ferguson P. On the AJR Digital Viewbox. AJR. 2007;January:188.
91. Schiavon F, Circhetta C, Dani D. The diabetic hand. Reumatismo. 2004;56:139-42.
92. Sibbitt Jr WL, Eaton RP. Corticosteroid responsive tenosynovitis is a common pathway for limited joint mobility in the diabetic hand. J Rheumatol. 1997;24:931-6.
93. Aasne K Aarsand, Helge Boman and Sverre Sandberg. Familial and Sporadic Porphyria Cutanea Tarda: Characterization and Diagnostic Strategies. Clinical Chemistry 2009; 55: 795-803.
94. John C Ruggian, Steven Fishbane, Frank J Demento, John K Maesaka, and Gill L Frei. Porphyria Cutanea

- Tarda in a Patient on Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 397-402.
95. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 331-9.
96. Grossman M E, Bickers D R, Poh-Fitzpatrick M B, Deleo V A, Harber L C. Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979; 67: 277-86.
97. Friedman S J, Doyle J A. Sclerodermoid changes of porphyria cutanea tarda: possible relationship to urinary uroporphyrin levels. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 70-4.
98. Porcel JM, Mirada A, Jordana R, Muñoz A. Systemic sclerosis and porphyria cutanea tarda. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 270.
99. Valeria Brazzelli, Maria Grazia Chiesa, Camilla Vassallo, Marco Ardigò, Giovanni Borroni. Clinical spectrum of porphyria cutanea tarda. *Haematologica* 1999; 84: 276-277.
100. Xiaoye Schneider-Yin, Juergen Harms, Elisabeth I. Minder. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *SWISSMEDWKY* 2009; 139: 98-206.
101. I Rossmann-Ringdahl and R Olsson. Porphyria Cutanea Tarda: Effects and Risk Factors for Hepatotoxicity from High-dose Chloroquine Treatment. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 401-405.
102. Lundvall O. Phlebotomy treatment of porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol Suppl* 1982; 100: 107-118.
103. Taoufik Amezyane, Ali Abouzahir, Jamal Fatihi, Youssef Sekkach, Fatima Mahassin, et al. A Sclerodermiform Porphyria Cutanea Tarda. *Inter Med* 2010; 49: 205-206.
104. William H, Beers, Akgun Ince, Terry L. Moore. Scleroderma Adultorum of Buschke: a case report and review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 35:355-59. 2006, Elsevier Inc.
105. Carrington PR, Sanusi ID, Winder PR, Turk LL, Jones C, Millikan LE. Scleroderma adultorum. *Int J Dermatol* 1984;23:514-22.
106. Stefan Könemann, Stefan Hesselmann, Tobias Bölling, Stephan Grabbe, Andreas Schuck, Christos Moustakis, Daniela De Simoni, Normann Willich, Oliver Micke. Radiotherapy of benign diseases: Scleroderma Adultorum Buschke. *Strahlenther Onkol* 2004;180:811-4.
107. Hager CM, Sobhi HA, Hunzelmann N, Wickenhauser C, Scharenberg R, Krieg T, et al. Bath-PUVA therapy in three patients with scleroderma adultorum. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt.1):240-2.
108. Edward M, Fitzgerald L, Thind C, Leman J, Burden AD. Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum. *Br J Dermatol* 2007; 156: 473-479.
109. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clin Dermatol* 2006; 24: 493-497.
110. Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disorder. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25:100-4.
111. Zehra Asiran Serdar, Ilknur Kivanc Altunay, Sirin Pekcan Yasar, Gamze Turker Erfan, Pembegul Gunes. Generalized papular and sclerodermoid eruption: Scleromyxedema. *IJDVL*, net case: year 2010, vol. 76, issue 5, page 592.
112. Gabriel SE, Perry HO, Oleson GB, Bowles CA. Scleromyxedema: A scleroderma-like disorder with systemic manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:58-65.
113. Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:37-43.
114. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
115. Pomann JJ, Rudner EJ. Scleromyxedema revisited. *Int J Dermatol* 2003; 42:31-5.
116. Laimer M, Namberger K, Massone C, Koller J, Emberger M, Pleyer L, et al. Vincristine, idarubicin, dexamethasone and thalidomide in scleromyxedema. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 631-5.
117. Lin YC, Wang HC, Shen JL. Scleromyxedema: an experience using treatment with systemic corticosteroid and review of the published work. *J Dermatol* 2006; 3: 207-10.
118. Weenig RH, Pittelkow MR. Scleroderma and scleromyxedema. In: Wolff K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008, 1562-
119. Efthimiou P, Blanco M. Intravenous gammaglobulin and thalidomide may be an effective therapeutic combination in refractory scleromyxedema: case report and discussion of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 188-94.
120. Meigel W. Mucinoses. In: Burgdorf WH et al. *Braun Falco's Dermatology*. Munich: Springer; 2009, 1263-73.
121. Irwin M Braverman and Shawn Cowper. Nephrogenic systemic fibrosis. *F1000 Medicine Reports* 2010, 2:84 (doi:10.3410/M2-84).
122. René Alfredo Bourlon Cuellar, Oscar Quiróz Castro, Christianne Bourlon de los Ríos, Rafael Vera Urquiza, Karina Contreras Zurita. Fibrosis nefrogénica sistémica. *Med Int Mex* 2009;25(3):210-6
123. Prasanta Basak and Stephen Jesmajian. Nephrogenic systemic fibrosis: current concepts. *Indian J dermatol*. 2011 jan-feb; 56(1): 59-64

124. Tina Rask Elmholdt, Michael Pedersen, Bettina Jørgensen, Mette Ramsing and Anne Braae Olesen. Positive Effect of Low-dose Imatinib Mesylate in a Patient with Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Acta Derm Venereol* 91. 2011 *Acta Dermato-Venereologica*. ISSN 0001-5555.
125. Strober Bruce E. Generalized morphea. *Dermatology Online Journal* 9(4):24.
126. Tuffanelli, DL. Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:27.
127. María Cristina Bohórquez, José Félix Restrepo, Antonio Iglesias Gamarra. Morfea Generalizada VS Fascitis Eosinofílica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*. Vol.9 No4, Diciembre 2002, pp.316-321.
128. Fujimoto M, Sato S, Ihn H. Antiubiquitin antibody in localized and systemic scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(6): 399-402.
129. Arnett FC, Tan FK, Uziel Y, et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin 1, in patients with localized scleroderma. *Arth & Rheum* 1999; 42 (12): 2656.
130. Seyger MMB, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Dermatol* 1998;39:220.
131. Falanga V, et al. D-penicilamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990;126:609.
132. Hulshof MM, et al. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994;130:1290.
133. Kerscher M, et al. Low-dose phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21.
134. Kerscher M, Meurer M, Sander C. PUVA bath phototherapy for localized scleroderma: evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996; 132(11): 1280-1282.
135. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992;232:511-2.
136. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:271-99.
137. Sung Bin Cho, Jun Su Park, Hyun Ok Kim, and Kee Yang Chung. Yonsei Medical Journal. Scleroderma-like Manifestation in a Patient with Primary Systemic Amyloidosis: Response to High-dose Intravenous Immunoglobulin and Plasma Exchange. Vol. 47, No. 5, pp. 737 - 740, 2006.
138. Cohen AS, Rubinow A, Anderson JJ, Skinner M, Mason JH, Libbey C, et al. Survival of patients with primary (AL) amyloidosis. Colchicine-treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years (1961 to 1973). *Am J Med* 1987;82:1182-90.
139. Nobuyuki Kikuchi, Erika Sakai, Akiko Nishibu, Mikio Ohtsuka and Toshiyuki Yamamoto. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis in Patients with Scleroderma. February 4, 2010. 2010 *Acta Dermato-Venereologica*.
140. Sophie R Silverstein MB BChir MA. Primary, systemic amyloidosis and the dermatologist: Where classic skin lesions may provide the clue for early diagnosis. *Dermatology Online Journal* 11 (1): 5.
141. Piligian G, Herbert R, Hearn M, Dropkin J, Landsbergis P, Cherniack, M. Evaluation and management of chronic work-related musculoskeletal disorders of the distal upper extremity. *Am J Ind Med* 2000; 37: 75-93.
142. Helfman T, Falanga V. Stanazolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 254-258.