

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral "PANICULITIS EN ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO. LUPUS Y ESCLERODERMIA" realizada por D^a. María Concepción LAMONEDA HERRERIN, ha sido dirigida por mí con los máximos criterios de rigor científico. El material clínico se ha obtenido de pacientes tratados en el Hospital Universitario "12 de Octubre".

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____

(fecha y firma)

N.I.F.:

Prof. Iglesias Diez

Fdo.: _____

(fecha y firma)

N.I.F.: 95032762

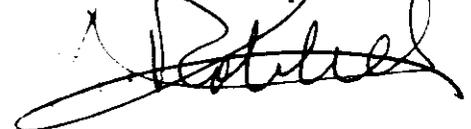
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Este Consejo del Departamento, una vez visto el informe del Director de la Tesis Doctoral de D^a Maria Concepcion LAMONEDA HERRERIN, da su VºBº para que sea defendida ante el Tribunal que se sugiere.

Fecha reunión
Consejo Departamento

27 Marzo 1992

El Director del Departamento



Fdo.: A. Robledo Aguilar

(fecha y firma)

PANICULITIS EN ENFERMEDADES
DEL TEJIDO CONECTIVO
LUPUS Y ESCLERODERMIA

TESIS DOCTORAL

CONCEPCION LAMONEDA HERRERIN

Dirigida por el Prof. Luis Iglesias Diez.

Facultad de Medicina

Universidad Complutense

Junio de 1992

A mi familia

AGRADECIMIENTO

Al Prof. Luis Iglesias Diez, por impulsarme a trabajar y estudiar .

Al Dr. Ricardo Gil Martín, por su ayuda en el estudio de las preparaciones histológicas, sin la cual, esta tesis no hubiera sido posible

Al Dr. Javier Ortiz de Frutos, por ayudarme y soportar siempre con una sonrisa, mi ignorancia con el ordenador.

A todos mis compañeros y amigos, que me han ayudado en la consecución de esta Tesis Doctoral, con su apoyo moral o científico.

A mi amiga Pepa Ruiz, todas las noches y horas, que pasamos juntas estudiando la carrera de Medicina.

INDICE

INDICE

CONCEPTO Y REVISION BIBLIOGRAFICA	3
PANICULITIS EN ENF. TEJ. CONECTIVO	4
PANICULITIS LUPICA	5
PANICULITIS EN ESCLERODERMIA	27
MATERIAL Y METODOS	46
CASOS CLINICOS	47
DOCUMENTOS GRAFICOS	67
RESULTADOS	87
LUPUS PANICULITIS	88
PANICULITIS EN ESCLERODERMIA	94
DISCUSION	100
CONCLUSIONES	108
BIBLIOGRAFIA	113

CONCEPTO Y
REVISION BIBLIOGRAFICA

CONCEPTO

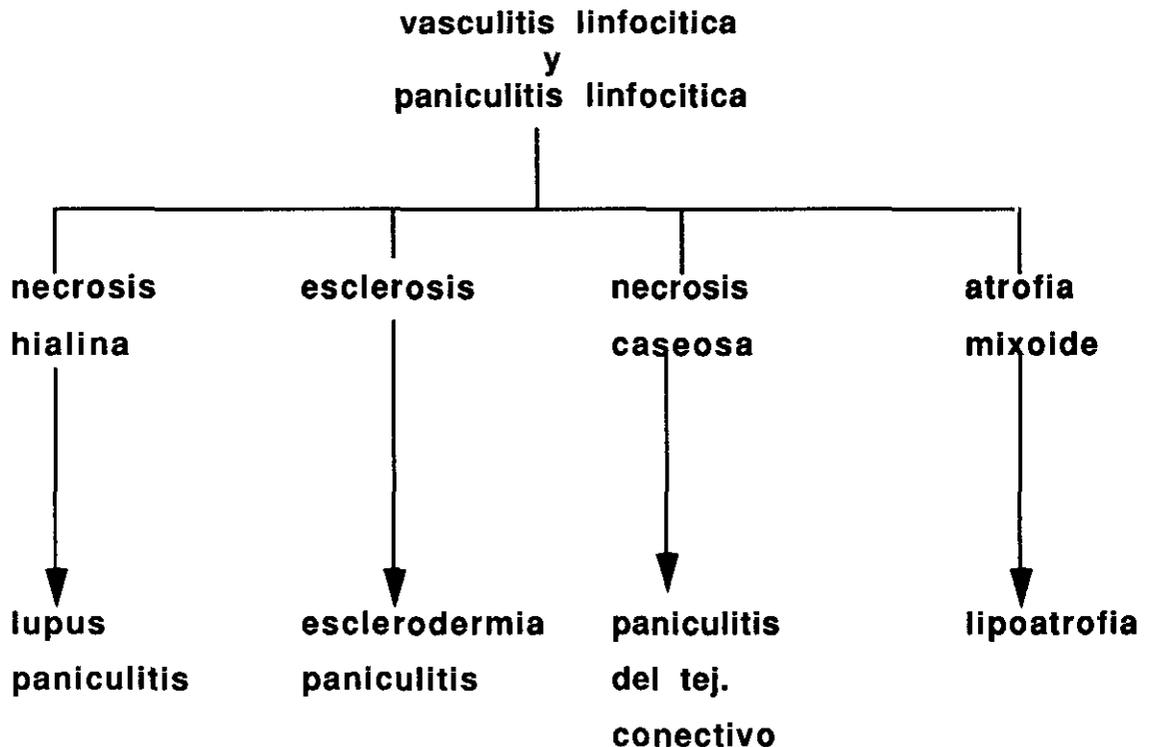
Paniculitis es la inflamación aguda o crónica de la grasa subcutánea.

PANICULITIS EN ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Winkelman(166) en 1983 afirma, que todas las enfermedades del tejido conectivo pueden tener alteraciones a nivel epidérmico, dérmico y subcutáneo, como consecuencia de los procesos inmunológicos e inflamatorios, que se producen en los vasos del tejido conectivo.

El conocimiento de las manifestaciones clínicas, cambios histológicos, inmunológicos y serológicos dan lugar a la clasificación de los distintos tipos de paniculitis en las enfermedades del tejido conectivo.

En base, a las alteraciones histológicas, las clasifica con el siguiente esquema:



Entre las conclusiones de su trabajo resaltan las siguientes afirmaciones:

La vasculitis linfocítica es observada en todas las paniculitis del tejido conectivo, pero es poco frecuente observarla en la lesión única.

La paniculitis linfocítica aparece como lesión básica, encontrándose nodulos linfoides con centros germinales en el lupus y la esclerodermia.

Todas las formas de paniculitis del tejido conectivo pueden producir atrofia del pániculo, pero esta suele ir acompañada de alteraciones básicas de cada enfermedad.

En la inmunofluorescencia directa puede aparecer depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrina en los vasos profundos, pero no siempre tienen un patrón diagnóstico.

El estudio serológico puede ayudar a confirmar el diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo, cuando la lesión subcutánea no es típica.

LUPUS PANICULITIS

El lupus paniculitis es una variante rara de lupus, que puede asociarse a otros tipos de lupus, cutáneo, subagudo o sistémico(30,59,98,99,149,157).

Clinicamente se manifiesta por lesiones nodulares o placas profundas, bien definidas, de uno o varios cm., pudiendo estar recubiertos por piel normal, piel atrófica, eritematosa o lesiones de lupus (70,74,87,164). La localización más frecuente son las mejillas, brazos, glúteos, muslos y porción superior del tórax (87,145,164).

La respuesta al tratamiento con antipalúdicos de síntesis es buena (135,153), en ocasiones, requiere la asociación de corticoides por vía sistémica y está descrita, la extirpación quirúrgica en casos rebeldes (104)

La evolución puede dar lugar a resolución sin lesión residual, a necrosis con ulceración profunda, de bordes bien definidos y fondo

amarillento, de curso tórpido, cicatriz deprimida, atrófica y a calcificación(116,120,156).

Histológicamente presenta a nivel subcutaneo degeneración hialina de la grasa (1,118,131), infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico, con frecuente formación de folículos linfoides con centros germinales (1,64,131), vasculitis linfocítica (1,118,131) y calcificación(156); a nivel dermoepidérmico se puede encontrar hialinización papilar, incremento de mucina, engrosamiento de la membrana basal con vacuolización en unión dermo-epidérmica (1,131,164).

Es reconocido, por varios autores (121,131,164,166), que el solo hallazgo de necrosis hialina grasa, infiltrado inflamatorio linfocitario, con formación de nodulos linfoides establece las bases para el diagnostico de lupus paniculitis, sin necesidad de otras alteraciones.

REVISION BIBLIOGRAFICA

En 1883, Kaposi (79), en la segunda edición de su texto "Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten", pag. 642, publicada en Viena (cita reseñada por Arnold en 1956(6)), describe por primera vez la presencia de nodulos subcutaneos en el lupus eritematoso de la siguiente forma:

"El proceso se inicia en las capas superiores y en las cercanías de los vasos sanguíneos circundantes a las glándulas sebáceas y sus conductos (máculas rojas elevadas) y posteriormente afecta las capas más profundas, en las cercanías del retículo vascular, que corresponde a las glándulas sudoríparas y a los lobulillos grasos (nódulos firmes edematosos) y extendidos por otro lado a todas las capas de la piel".

En líneas posteriores describe, que el infiltrado inflamatorio (linfocitos), cuando se localizan en dermis profunda da lugar a los nódulos y si se encuentra en capas superficiales da lugar a máculas rojas.

Son muchas las controversias que surgen, desde esta primera descripción, hasta que el lupus eritematoso profundo o paniculitis es aceptado, como una entidad, con sus características clínicas e histológicas.

En las revisiones del tema más exhaustivas, realizadas por Irgan, Grund, Costa y Junqueira, Ramos, Silva y Portugal y Arnold, nos describen los casos publicados de pacientes con lupus eritematoso con lesiones nodulares, aunque alguno de sus autores se resisten a reconocerlos como lupus profundo y lo rebaten, defendiendo la existencia de sarcoidosis asociada a lupus.

Describiremos brevemente, por orden cronológico, las reseñas realizadas, por estos autores en sus publicaciones.

En 1912 Krem (86), refiere la presencia de lesiones nodulares de un año de evolución, en una paciente de 72 años, localizadas en manos, algunas recubiertas de escama lamelar y aunque carece de estudio histológico, parece tratarse de un caso de lupus profundo.

En 1913 Oppenheim (110) publica un caso, bajo el título de "lupus erithematoso profundus", que autores como Irgan y Costa y Junqueira aceptan como tal, pero Arnold en la revisión que realiza en 1956, lo etiqueta de lupus eritematoso hipertrófico de Brocq-Bechet.

En 1918 Kingsbur (82), presenta en la Sociedad Dermatológica de New York, el caso de una joven, con lesiones cicatriciales de favus en cuero cabelludo y de lupus discoide en mejilla, que desde hacia años presentaba nodulos subcutaneos en brazos.

En dicha exposición interviene Wise, refiriendo que el habia encontrado, hacia tres años, lesiones de sarcoidosis asociadas a lupus y Mackee comunica la observación de lesiones nodulares edematosas y transitorias en el lupus, sin que exista confirmación histológica de dichos casos, que fueron publicados en el Journal Cutaneous Disease de 1918, como lesiones subcutaneas asociadas a lupus eritematoso, diagnosticadas por Mackee de sarcoide.

En las revisiones realizadas por Irgang en 1940, Arnold en 1948, Costa y Junqueira en 1952 y Ramos, Silva y Portugal también en 1952, la reconocen como la primera observación Americana de lupus profundo.

En 1925 Olivier(109) y Fordyce(52) presentan de forma simultánea un caso de lupus eritematoso, al que se asocia lesiones de sarcoide, sin evidencia histológica de ello, que en su momento fue aceptada como tal. Pero Costa y Junqueira, en la revisión que hacen sobre el tema, en 1952, piensan que son casos de lupus profundo y como tal, las incluyen, junto con los casos publicados por Caro(12), como sarcoide de Spiegler-Fendt, por Michelson(101) como sarcoide subcutánea y por Paulow y Makarjin (115), todas en 1930.

Traub (143) en 1936, presenta una paciente con lesiones nodulares, como caso para diagnóstico, entre sarcoide y lupus eritematoso profundo, con ocasionales células de Langhans en el infiltrado. Costa y Junqueira lo aceptan como lupus eritematoso profundo y Mackee, Wise, Cechat, Freset, Maloney y el mismo Traub, después de la discusión, lo siguen incluyendo como un caso de Sarcoide.

Chargin y Wolf (16), presentan en 1937, un caso de lupus eritematoso en cara asociado a sarcoide de Boeck en los brazos, dichas lesiones eran cinco nódulos subcutáneos del tamaño de una avellana, tres de ellos recubiertos de piel normal, refiriendo que años antes, varios patólogos, habían catalogado de lupus, tanto a las lesiones superficiales como a las profundas.

Es Irgang (70) en 1940, quien emplea el nombre de Lupus Eritematoso Profundo, por primera vez en la literatura Americana, al publicar el caso de una paciente, con lesiones de lupus discoide en cara y una placa subcutánea infiltrada localizada en espalda, defendiendo dicha lesión, como una entidad clínica de características propias. Quedando el nombre de Irgang unido al de Kaposi, para denominar, desde entonces, estas lesiones como "Lupus Eritematoso Profundo de Kaposi-Irgang".

Arnold en 1948(5), publica el caso de una mujer de cuarenta y cinco años, que desde hacia dos años presentaba lesiones de lupus discoide en cuero cabelludo, desarrollando en áreas malares de forma simétrica, lesiones nodulares subcutaneas, endurecidas, y que en el estudio histológico revela un infiltrado linfocítico, denso, focal, así como células plasmáticas y epiteloides de localización profunda. En dermis superior pequeños focos de linfocitos y a nivel epidérmico zonas de atrofia espinosa y tapones foliculares queratósicos. En dermis profunda e hipodermis se observa moderada necrobiosis del colágeno con homogenización fibrinoide .

En 1950 Grund (59) bajo el título de "Chronic lupus erythematosus, report of an unusual case with concomitant subcutaneous edematous nodules and swellings historical review", realiza la descripción clínica e histológica del lupus profundo, aunque no lo reconoce como dicha entidad. Irgang en 1954 (71) al rebatir los argumentos que, Pautier y este autor, emplean de forma sucesiva en detrimento del lupus eritematoso profundo, hace resaltar, que los criterios histológicos son escasos, porque la práctica de la biopsia es poco frecuentada.

En 1952 Costa y Junqueira (24) realizan la publicación, por primera vez en América del Sur, de un caso de lupus profundo, en una mujer de treinta y cuatro años, con lesiones de once años de evolución en mejillas de lupus discoide, que desarrolla múltiples lesiones nodulares, localizadas en la cara externa del tercio superior de brazos y en muslos, unas superficiales y otras profundas, algunas recubiertas por piel normal, dolorosas a la palpación. El estudio histológico revela en hipodermis un infiltrado linfocítico denso disperso, así como células plasmáticas y epiteloides escasas, los vasos sanguíneos pequeños presentan engrosamiento de sus paredes y en los grandes infiltrado inflamatorio. En dermis profunda infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial, con vasos dilatados. En epidermis las alteraciones son escasas observándose cierto edema intracelular, así como hipopigmentación de la basal.

En 1953 Milner (103) presenta el caso de una mujer de veintidos años, que, desde hacia nueve años, tenía un cuadro de

afectación sistémica, con manifestaciones articulares, afectación cardiaca, fiebre, esplenomegalia y linfadenopatía, que desarrolla lesiones nodulares en la espalda y tercio superior de brazos, así como lesiones eritemato-edematosas en áreas de exposición solar. Las lesiones nodulares están recubiertas por piel eritemato-violácea y son ligeramente dolorosas al tacto. El estudio histológico de ellas revela hiperqueratosis, tapones foliculares, degeneración del colágeno y fibras elásticas, cambios degenerativos en la pared de los vasos y áreas subpapilares, degeneración mixematosa de dermis y oclusión trombótica de los vasos .

Pautier (114) en 1953, hace una revisión de criterios, sobre los tres casos publicados por Irgang, Costa y Junqueira y Arnold, denominándoles pseudolupus eritematoso profundo, ignorando la publicación de Kaposi de 1933, y aunque en la histología, no se observan células epiteloides, células gigantes, ni formaciones tuberculoides, afirma que los tres casos, eran ejemplos típicos de Sarcoide de Darier-Roussy, respaldándose en la exposición realizada por Lever y Freiman en la reunión de Dermatología Europea, donde defendieron la existencia de Sarcoide sin células gigantes ni células epiteloides, en controversia con los dermatólogos americanos e ingleses.

Dicha publicación es contestada por Irgang(71), en una carta, que es publicada un año después (1954), en los Anales de Dermatologie, con la réplica(114) de Pautier a dicha carta, donde sigue clasificando a los tres casos, como Sarcoide de Darier-Roussy en base a la histología. Irgang(71) le dice en su carta, que si él niega la existencia del lupus profundo, es porque no había tenido casos previos y no se planteaba el diagnóstico, le rebate todos sus argumentos, porque los criterios histológicos de Sarcoide, bien definidos por todos los autores, no son los que se encuentran en los casos publicados, por Irgang, Costa y Junqueira y Arnold, como lupus profundo, definido, entre otros, por De Greciansky and Boule(28) en 1953, como variedad de lupus crónico, y concluye afirmando que los sarcoides hipodérmicos asociados a lupus, que no presentan histológicamente, células epiteloides en su infiltrado, deben ser clasificadas siempre como lupus eritematoso profundo.

En 1954 Harvey, publica la revisión de 138 casos de LES, en los cuales, diez presentaban lesiones nodulares proximas a articulaciones y en región occipital, pero no realiza biopsia de ellos.

En 1955 Ramos, Silva y Portugal(123) presentan el caso de una mujer de 22 años, con lupus subagudo, que desde hacia ocho mese, tenia lesiones nodulares en extremidades superiores, en el estudio histológico presenta extensa necrosis fibrinoide en tejido subcutaneo, con focos de edema mucinoso e infiltrado celular pobre y escaso.

En los comentarios hacen referencia a la dialectica empleada por Pautier en detrimento del lupus profundo, pero ellos refieren, que dichas lesiones, no pueden ser otra cosa, que lupus eritematoso profundo.

Meses más tarde, Costa y Junqueira(24) exponen dos casos de lupus eritematoso profundo, el primero de los casos, habia sido publicado en 1952 en la misma revista, pero lo vuelven a presentar, por haber sido objeto de crítica en 1953 por Pautier, para remarcar, que tras la revisión histológica del mismo, piensan que se trata de un lupus eritematoso profundo, de características nodulares, donde se encuentran ausentes las alteraciones epidérmicas. El segundo de los casos es una nueva aportación, se trata de una mujer de 22 años, que sin antecedentes de interes, comienza a presentar lesiones nodulares en frente, región malar, nariz, región esternal y cara externa de brazos y antebrazos. En dicho artículo, recaban la opinión sobre las preparaciones histológicas de ambos casos , a H. Portugal y F.E.Rabello, ambos hacen un exhaustivo analisis de dichas preparaciones, remarcando las características histológicas típicas de lupus en el primero de los casos a nivel de dermis e hipodermis y en el segundo, la coexistencia con alteraciones de lupus eritematoso discoide. F.E.Rabello termina su analisis con un gráfico, donde describe, los distintos grupos o entidades que tienen en común la afectación epidérmica (pag. 157 Ann. de Dermat. tomo 82 , 1955).

En 1956 Arnold (6) hace la presentación de 4 casos más de lupus profundo , tres mujeres y un hombre, cuyas edades oscilan entre 22 y 52 años. En los dos casos primeros presentan exclusivamente lesiones nodulares localizadas en mejillas, sin

afectación sistémica, ni otras anomalías acompañantes, que se resolvieron meses después del tratamiento con subsalicilato de bismuto I.M., sin lesiones cicatriciales y sin recidivas años después. El tercer paciente presentó lesiones nodulares en región deltoidea, que relacionaba con una inyección de penicilina, desarrollándose posteriormente otras lesiones nodulares en brazos, así como lesiones de discoide en mejillas. El cuarto de sus pacientes, varón, presentaba lesiones nodulares en ángulo mandibular, así como leucopenia y eosinofilia, sin ninguna otra alteración sistémica, la resolución y recidiva de los nodulos se produjeron en varias ocasiones.

En esta misma publicación, hace una revisión literaria exhaustiva, desde la primera descripción realizada por Kaposi, hasta lo editado en ese momento, recogiendo todas las controversias de los distintos autores, mencionados anteriormente.

Llega a la conclusión, de que son cuarenta, los casos publicados por once autores, los que corresponden a lupus eritematoso profundo. Puntúa los rasgos histológicos que se observan en el lupus profundo, como : hiperqueratosis, tapón folicular, atrofia epidérmica con pérdida celular, edema de las células basales, edema en dermis superior, infiltrado perianexial en dermis superior y media, infiltrado en dermis profunda e hipodermis, degeneración basófila del colágeno y fibras elásticas, necrobiosis del colágeno y de la grasa y alteración fibrinoide del colágeno.

Establece, así mismo, el diagnóstico diferencial de los casos publicados como lupus, afirmando, que los cambios epidérmicos, la necrosis fibrinoide del colágeno, con ausencia de estructuras tuberculoides, le impiden diagnosticarlos de sarcoide de Boeck o Darier-Roussy, como hacen otros autores (52,82). Ni tampoco, pueden ser diagnosticados, de lupus eritematoso hipertrófico de Bechet, que están bien definidos, por este autor en 1942(8) y en 1950(9), con marcados cambios epidérmicos, y que no se encuentran en estos casos.

Refiere también, que la presencia de nódulos dolorosos, firmes, bien delimitados, recubiertos por piel normal, se encuentran de forma rara en los pacientes con LES y que son diferentes, a los que

en ocasiones se asocian, al LES y artritis reumatoide, cerca de las articulaciones y que por el momento, no sabe precisar de que se trata, pero a diferencia con el lupus profundo, estos nodulos se resuelven en un corto periodo de tiempo, mientras que los del lupus profundo son persistentes y se dan lejos de las articulaciones.

Concluye diciendo, que el lupus eritematoso profundo es una entidad clínica, donde el infiltrado se localiza, primeramente, aunque no de forma exclusiva, a nivel del dermis e hipodermis, con mínimos cambios epidérmicos, dando lesiones nodulares, firmes, bien definidas, de uno o varios cm. recubiertos de una piel normal o casi normal.

Con esta publicación, demarca al lupus profundo, con sus características clínicas e histológicas, que lo diferencian de otras lesiones nodulares, y así es reconocido por numerosos dermatólogos, que asisten a la exposición de los casos de Arnold, como Weber, Bechet, Guy, Traub, Weiss y Andrews entre otros, que refieren, que tras esta clara exposición del lupus profundo, se acaban muchas discusiones mantenidas hasta entonces, porque la entidad del lupus profundo, queda perfectamente definida por este autor.

Fraim-Bell(54) en el mismo año, publica el caso de una mujer de 28 años con LES, que inicia su cuadro con lesiones eritemato-edematosas en mejillas, mentón, nariz y pabellones auriculares, seguidos, semanas despues, de la presencia de lesiones nodulares, en cara, zona de escote y brazos, con posterior desarrollo de manifestaciones sistémicas. El estudio histológico de las primeras mostraban hiperqueratosis, tapones foliculares, edema en dermis y en capa basal e infiltrado linfocitario perianexial y perivascular. En la histología de las lesiones nodulares, la epidermis no presenta cambios significativos, existe abundante reacción inflamatoria y degeneración a nivel del colágeno. Coincide con la afirmación, realizada por Arnold(5), de la baja incidencia de asociaciones nodulares con LES y reconoce solo dos publicaciones, previas a la suya, la primera realizada por Gold en 1954 y la segunda, la de Silva y Portugal(123) en 1955. Omite los casos publicados, por Milner en 1953(103) y el de Pascher(111) en 1955 y que en la revisión, sobre lupus y LES realizada por Winkelman, en 1970(157), estan incluidas.

Thurston(153) en 1966, publica el caso de un varon de 65 años, que inicia su cuadro con lesiones eritematosas en mejillas y pabellones auriculares regresando espontaneamente, para cinco años despues, desarrollar un cuadro de eritema en alas de mariposa y lesiones eritemato-edematosas en dorso de dedos, asociado a escalorfríos, fiebre intermitente, artralgias en rodillas y codos, que cedió con el tratamiento de corticoides orales, cuatro años más tarde, y estando todavia con dicho tratamiento, presentó multiples lesiones nodulares, eritemato-escamosas en espalda, torax, abdomen y tercio superior de extremidades, que oscilaban de 1 a 5 cm. En el estudio analítico realizado, no existia ninguna alteración y el estudio histológico de las lesiones nodulares de la espalda, mostraba a nivel epidérmico tapones foliculares y degeneración hidrópica de la basal y en dermis profunda e hipodermis, intenso infiltrado inflamatorio. Se asoció sulfato de hidroxyclo-roquina 0'2 gr/dia, presentando disminución de las lesiones nodulares en la primera semana de tratamiento, aunque persistieron las artralgias y la fiebre, que remitieron al añadir 4gr./dia de ácido acetilsalicílico. Seis meses despues de su alta hospitalaria, solo presenta lesiones deprimidas hiperpigmentadas sin signos de actividad.

Hasta 1956 , el tratamiento del lupus profundo se habia realizado con bismuto, sales de oro y paraminobenzoato, aunque Pascher (111) en 1955 refiere, que el tratamiento con cloroquina y bismuto habia sido eficaz. Thurston(153) quiere resaltar, sobre todo, en esta publicación, los buenos resultados obtenidos con antimaláricos, haciendo referencia, a la eficacia obtenida por Schinen y Eggert en 1963, del tratamiento con 4-aminoquinolein, en una paciente de 50 años, con múltiples lesiones en cara, tronco y extremidades que desaparecieron a las seis semanas.

En 1968, Macdonald(95) indica, que cuando la lesión de lupus paniculitis se ulcera, alcanzando grandes dimensiones, y no responde favorablemente a ningún tratamiento médico, la extirpación quirurgica de la lesión, con cierre mediante ingerto de piel total, da lugar a buenos resultados terapeuticos.

En este mismo año, Fountain(53) publica seis casos de lupus profundo asociados a LES, con patrones histológicos subcutaneos diagnosticos, aún en ausencia de cambios epidérmicos.

En 1970 Winkelman(157) realiza la publicación de tres casos de LES y paniculitis, con lesiones inflamatorias, escleróticas y ulceradas, que histológicamente presentan poiquilodermia, infiltrado inflamatorio linfocítico, necrosis hialina de la grasa y calcificación focal.

Los tres casos corresponden a mujeres cuyas edades oscilan entre los 37 y los 71 años. La localización en el primero de los casos era a nivel gluteo-sacra, con formación de úlceras de gran tamaño, que le impiden realizar correctamente el movimiento y que tras la confirmación histológica, de lupus paniculitis, inicia tratamiento con corticoides y antipalúdicos, con notable mejoría en un corto periodo de tiempo.

En el segundo de los casos, se presentó una lesión nodular de 2 cm. en un muslo, cuya biopsia fué inespecífica, pero resultando en el lugar de la biopsia, una úlcera, que aumenta progresivamente de tamaño, con bordes elevados, eritematosos e indurados, decidiendo la extirpación quirúrgica, con cierre mediante colgajo, con buen resultado terapéutico. En el estudio histológico de la pieza quirúrgica, se encontraron cambios compatibles con lupus profundo.

En el último de los casos, con lesiones nodulares en región deltoidea, tras el diagnóstico histológico de lupus, se instaura tratamiento con antipalúdicos, produciendo la remisión de las lesiones en 3 meses, presentando posteriores recidivas durante años, que remitieron siempre con antipalúdicos, desarrollando calcinosis residual y veinte años después, presentó una queratoconjuntivitis seca o enfermedad de Sjögren.

En este mismo artículo realiza una revisión de LES asociada a paniculitis, incluyendo solo las comunicaciones de Milner (103) en 1953, Ramos y Silva(123) y Pascher(111) en 1955, Fraim-Bell(54) en 1956, Fountain (53) y Macdonald(95) de 1968 , no incluyendo el caso publicado por Thurston (153) en 1966.

Tuffanelli (145) en 1971, aporta 6 casos más de lupus paniculitis, todas eran mujeres, destacando que 4 de ellas tenían lesiones de lupus discoide y 5 tenían criterios de lupus sistémico. Dos pacientes eran hermanas. Las edades oscilaban entre 12 y 57 años, habiendo iniciado sus cuadros de los 12 a los 38 años. Todas tenían lesiones múltiples, con localización en mejillas, brazos, espalda, gluteo, hombros y región esternal. En cuatro de ellas los nódulos eran asintomáticos, recubiertos de piel normal y las otras dos tenían placas inflamatorias, atróficas y ulceradas. Se resolvieron, dejando en 3 de ellas áreas deprimidas. En el estudio serológico destacaban en 5 de ellas, títulos elevados de ANA y en 3 disminución del complemento. En el estudio histológico destacaba paniculitis con vasculitis linfocítica. Las técnicas de IFD fueron positivas en las lesiones de lupus discoide, en tres casos en piel normal, en cuatro casos alrededor de los nódulos y en las paredes vasculares. Cuatro de estos pacientes relacionaban con traumatismos la aparición de sus lesiones. El tratamiento con antipalúdicos en todos los casos dió buenos resultados.

Estos 6 casos pertenecen a una serie de 228 enfermos con lupus, observados en un periodo de 6 años, con el diagnóstico de LES 111, de lupus discoide 117 y solo 6 con lesiones de paniculitis, haciendo referencia a la baja incidencia de este 2'6%.

En el mismo año Epstein, publica el caso de una mujer de 49 años, que 14 años después de presentar lesiones eritematosas en cara, clínica e histológicamente compatible con lupus, desarrolla en región glútea lesiones nodulares, que se ulceran dejando lesiones cicatriciales, tras tratamiento esteroideo y cirugía se mantiene asintomático durante 20 años, para volver a presentar una lesión nodular en glúteo derecho, que se ulcera alcanzando gran tamaño. Los estudios analíticos del momento, revelan aumento de la velocidad de sedimentación, ANA 1/250 y células LE positivas. En el estudio histológico se observaba necrosis grasa extensa con áreas de calcificación secundaria, cambios inflamatorios en los vasos, engrosamiento de la pared vascular y pérdida de la luz.

Díaz-Jouanen(30) refiere en 1975, el caso de 6 pacientes con lupus paniculitis dentro de una serie de 270 pacientes (2%). Tres de ellos, tuvieron como primera manifestación lesiones nodulares, el segundo presentó lesiones nodulares conjuntamente con

manifestaciones de LES y en los dos últimos se instauraron lesiones nodulares tiempo despues de haber sido diagnosticados de LES. Cinco de estos pacientes eran mujeres y uno varon. Sus edades oscilaban entre 18 y 69 años. La localización de las lesiones eran brazos, gluteos, muslos y mejillas. Destaca así mismo la buena evolución de las lesiones con antipalúdicos.

En 1978 Schmitzler(133), en la bibliografía francesa, presenta 2 casos de lupus profundo, en varones con lesiones nodulares en cara, que dejan areas deprimidas. El estudio histológico de lupus, presenta IFD con depósito de IgG en la unión dermo-epidérmica y en los estudios realizados con microscopia electrónica encuentran: Estructuras tubulares "Inclusiones de paramixovirus-like" en el infiltrado dérmico, celulas endoteliales y en queratinocitos de la capa basal proyecciones vellosas de la lámina basal, vacuolas y formaciones lamelares concentricas en los queratinocitos.

En 1979 Maciejewski(96) publica el caso de un paciente de 39 años, varón, con múltiples lesiones eritemato-escamosas cubiertas de piel atrófica, algunas de ellas dan lugar a grandes placas que se ulceran. La localización de las lesiones es el tronco, región glutea y muslos. El estudio histológico corresponde a lesiones de lupus con cambios inflamatorios a nivel del paniculo y vasos profundos.La IFD es positiva para IgM y C3 a nivel de la unión dermo-epidérmica y pared vascular, a los 3 meses del tratamiento con antipalúdicos, la IFD se negativizó y las lesiones evolucionaron favorablemente.

Harris, en 1979 (64), realiza una revisión sobre enfermedades inflamatorias subcutaneas, refiriendo, que la presencia de folículos linfoides con centro germinal en dermis y tejido subcutaneo, formados por masas de pequeños linfocitos organizados alrededor de un centro germinal de celulas grandes con ocasionales cuerpos policromos, descritos por Caro y Helwing (13) en el 22% de las hiperplasias linfociticas benignas y por Winkelman (164) en el lupus paniculitis, son observados de forma frecuente en el lupus paniculitis y raramente en las otras enfermedades inflamatorias linfociticas que afectan al paniculo.

Los resultados obtenidos son los siguientes :

Paniculitis lúpica-	21 casos-	Presentan foliculos	5 casos-	24%
Morfea	-151 casos-	Presentan foliculos	3 casos -	2%
E. Nodoso	-205 casos-	Presentan foliculos	1 caso -	0'5%
E. Indurado	-84 casos-	Presentan foliculos	2 casos -	2'4%
P.Linfoplasmáticas-	15 casos-	presentan foliculos	1 caso	- 7%

En 1980 Winkelman(162), refiere que todas las enfermedades del tejido conectivo tienen una fase inflamatoria que puede afectar al panículo.

Fergin(42) en este mismo año, publica el caso de una mujer de 33 años, con lesiones nodulares en brazos y en región deltoidea, que se vienen produciendo, desde hace 4 años, dando lugar a ulceración y lesiones atróficas, sin que se asocien a otras alteraciones clínicas de lupus.

En 1981 Korensky(83) publica el caso de un niño de 9 años , que a los 7 años, presenta una lesión de lupus cutaneo en nariz y una lesión nodular de lupus profundo, en el brazo derecho, región deltoidea.

Tuffanelli(148), en este mismo año, publica una "educación médica continuada , sobre lupus eritematoso ", donde incluye el lupus paniculitis como variedad de lupus, definida clínicamente por nodulos firmes, recubiertos de piel normal, de localización preferente en cara, brazos, espalda, muslos y región glutea, que se resuelven con ligera depresión de la piel y en ocasiones se ulcera, sobre todo en relación con traumatismo previo, por lo que recomienda cuidado con las biopsias e inyecciones. Se asocia a LES en 39%. Histológicamente es una paniculitis con vasculitis linfocítica. Responde favorablemente al tratamiento con antipalúdicos de síntesis y corticoides a bajas dosis.

J. N. Gillian y R. D. Sontheimer realizan en este mismo año una publicación (56) sobre las manifestaciones cutaneas en el lupus, donde incluyen al lupus paniculitis en el lupus cutaneo crónico y refieren la asociación con el lupus discoide en 70% y con el LES en 50%.

En este mismo año Nestor P. Sanchez, Margot S. Peters y R.K.Winkelmann publican un estudio de 29 pacientes con lupus paniculitis resaltando los cambios histológicos de necrosis hialina grasa, nodulos linfoides, cuerpos hialinos papilares, calcificación, poiquilodermia y cambios de lupus discoide como criterios diagnosticos.

Rocamora(125) y Alomar (3) publican, tambien, en este mismo año, de forma independiente, un caso de lupus paniculitis.

En 1982 Tuffanelli(149) realiza una revisión sobre lupus, dedicando un apartado al lupus paniculitis como variante del lupus cutaneo, refiere la asociación a LES en 50% y destaca como hallazgos histológicos característicos la vasculitis linfocítica y el infiltrado inflamatorio crónico focal, de predominio linfocitario, aunque tambien se pueden encontrar celulas plasmáticas, celulas claras y epiteloides, de localización profunda, perivascular y perianexial. La necrosis hialina de la grasa y la calcificación son otros hallazgos frecuentes. Los granulomas tuberculoides pueden verse, aunque no son frecuentes.

Winkelman(164) realiza, tambien en 1982, la recopilación de 29 casos de lupus paniculitis, realizando la revisión y puesta al dia de los criterios clínicos, analíticos, histológicos, de inmunofluorescencia y terapeuticos. Entre los criterios clínicos remarca la lesión focal, crónica, inflamatoria, noduloulcerativa y dolorosa, con las características histológicas publicadas anteriormente(163), inmunofluorescencia positiva para IgM, C3 en membrana basal y respuesta al tratamiento con antimalaricos.

En este mismo año, publica (165) la asociación del síndrome del tunel del carpo con enfermedades del tejido conectivo, como morfea generalizada, liquen escleroso, fasciitis, lupus discoide y lupus paniculitis.

Dos casos de lupus paniculitis, uno asociado a lupus cutaneo y otro como única manifestación son publicados (87) en este año por Lamóneda.

Dor A.M. y col.(34) describen el caso de una paciente de 10 años, que presenta una lesión pseudotumoral de paniculitis de localización mesogástro-esplénica 3 años antes de la presentación de un cuadro de lupus sistémico, con afectación renal, cardiaca, articular y cutánea, que se controla con corticoides sistémicos.

Tras la revisión bibliográfica de paniculitis abdominales asociadas a colagenosis, en los casos publicados cronológicamente por QUE G.S.(1964), LIPMAN R.L.(1966),LEGERL(1967), LLYOD D.(1974) y GRUPPER(1974), llegan a la conclusión de que las lesiones pseudotumorales de paniculitis forman parte de la enfermedad lúpica y que esta es una manifestación poco habitual y descorcentante.

Nowinski T. (107), publica la localización, en tres casos, de lupus paniculitis, en parpados, unica presentación clínica, que les produce proptosis, confirmado histológicamente y con buena respuesta al tratamiento con antipalúdicos, como primera aportación a la literatura de dicha localización.

En 1983 Izumi A. K.(72) publica un nuevo caso de lupus paniculitis asociado a LES y realiza la revisión de los anteriores.

Winkelman (166) publica una revisión de las paniculitis en las enfermedades del tejido conectivo, esclerodermia, dermatomiositis, lupus y lipoatrofia localizada, refiriendo que todas ellas presentan paniculitis y vasculitis linfocítica, pero que cada una tiene una característica propia que la distingue, como la necrosis hialina en el lupus, la esclerosis en la esclerodermia, la necrosis caseosa en las enfermedades del tejido conectivo y la atrofia mixoide en la lipoatrofia.

En 1985 Tuffanelli realiza la revisión de 30 casos de lupus paniculitis reiterandose en todo lo publicado anteriormente, en cuanto a características clínicas, serológicas, histológicas y tratamiento de dichos enfermos, sin ninguna aportación.

Izumi (73) también, realiza una revisión del lupus eritematoso paniculitis, sin ninguna aportación nueva, resumiendo las características clínicas, histológicas, y una amplia revisión de lo publicado.

Lee L.A.(91) en 1986, realiza una revisión sobre lupus eritematoso en niños, clasificándolo en dos grupos. En el primero, el lupus eritematoso neonatal, se caracteriza por enfermedad transitoria asociada a factores patógenos maternos, como la presencia de anticuerpos Ro/SSA y clínicamente presentan bloqueo cardíaco y afectación cutánea de lesiones agudas, no cicatriciales, anulares, localizadas preferentemente en zona de fotoexposición, que se resuelven sin lesión residual o hipopigmentación. En el segundo grupo, engloba las enfermedades crónicas, agrupando al LES, Lupus cutáneo, lupus subagudo y lupus paniculitis, muy raros en la infancia. En el apartado de lupus paniculitis, solo hace referencia a dos artículos publicados por Fountain en 1968 y por Tuffanelli en 1971, como aportación de lupus paniculitis en niños y resalta la rareza de este tipo de lupus en niños.

Taïeb et al.(142) publican en el mismo año, el caso de un niño de 7 años, con nodulos y placas subcutáneas localizadas en brazos, espalda y cara, destacando en los estudios complementarios realizados el déficit genético parcial de C2 y C4 y leucopenia. En el estudio histológico presenta alteraciones de lupus en membrana basal y dermis, a nivel subcutáneo en los septos los vasos tienen las paredes engrosadas y el infiltrado de predominio linfocitario y algún polinuclear y en los lobulillos se encuentra infiltrado linfocitario. En IFD encuentra depósito de IgM en membrana basal. Tratado con corticoides sistémicos, presenta mejoría clínica, pero recidivan al bajar la dosis, dando lugar a poiquilodermia y atrofia. Posteriormente se le instaura un tratamiento con cloroquina con buena respuesta y sin recidiva.

En este mismo artículo, realiza una revisión de las publicaciones infantiles sobre lupus paniculitis en menores de 18 años, con la descripción de 8 casos, 2 en menores de 10 años, el resto entre los 10 y 18 años. De ellos 4 tenían asociación a otro tipo de lupus, 3 cutáneos y 1 sistémico. Entre ellos 6 respondieron al tratamiento con antipalúdicos solamente, el LES requirió tratamiento con antipalúdicos y corticoides y el otro solo fue

tratado con corticoides sistémicos. La evolución de sus lesiones en 5 fue de atrofia, en 1 de atrofia más calcinosis y en 2 la resolución. En 3 pacientes se observó IFD positiva a nivel de membrana basal en 1 para IgG, en otro para IgM y en el tercero para IgG y C3. En dos pacientes se describen ANA positivos.

En Mayo de 1986, Rony Moscona(104) publica, el tratamiento con múltiples injertos dérmicos, para corregir la atrofia hemifacial, producida por múltiples lesiones nodulares de lupus paniculitis, en una mujer de 23 años, que 6 meses antes de acudir a la consulta, presenta lesiones en cara, muslos, región glútea y brazos, sin otra sintomatología clínica, cuya biopsia revela extensos focos a nivel lobulillar, de necrosis con hialinización de lipocitos, así como intenso infiltrado de linfocitos, plasmáticas, histiocitos, algunas células gigantes multinucleadas, que se extienden a dermis profunda, sin alteraciones epidérmicas. En analítica realizada presentaba ANA positivo 1/160, DNA 1/40, C4 disminuido de 0.15, aumento de IgG, Proteína C Reactiva positiva. La IFD presenta positividad para IgG en los núcleos epidérmicos, sin alteraciones en la membrana basal. Realiza tratamiento con hidroxicloroquina. Durante cuatro años presenta brotes de lesiones, que le dejan cicatrices atróficas deprimidas, produciéndole en cara atrófia hemifacial, por lo que se decidió la reconstrucción con injertos dérmicos, con buena respuesta cosmética, siguiendo el tratamiento con antipalúdicos de los nuevos nódulos.

Fahrner(40) en junio de 1986, en cartas al editor, comunica el caso de una paciente de 62 años, que tras la realización de EMG, en los puntos de inserción de las agujas, presenta lesiones nodulares en ambos brazos y cuyo estudio histológico revela una paniculitis lúpica, con IFD positiva para IgM, C1q y C3 en membrana basal y perivascular, teniendo buena respuesta al tratamiento con antipalúdicos. El autor hace hincapié, al desarrollo de lupus paniculitis tras un traumatismo, descrito por otros autores(148), pero en ninguno de los casos tras la inserción de agujas de EMG.

En 1987 Grob J.J. y col.(58) publican el caso de una mujer de 39 años embarazada, que como única expresión clínica, presentaba una lesión nodular de 8 meses de evolución en un brazo, teniendo en el estudio histológico una paniculitis linfocitaria, con fibrosis hipodérmica, homogenización del colágeno, necrosis hialina de la

grasa y nodulos linfoides yuxtalobulares y en dermis. IFD positiva para IgM en membrana basal de piel sana y enferma y que en los estudios analiticos resalta aumento de la velocidad de sedimentación entre 40 y 68 y Ac anti Ro/SSA positivos a 1/16, que persisten en los controles realizados 10 meses despues, sin ninguna otra sintomatologia. De su embarazo tuvo una niña con exploración cutanea y cardiológica normal, con Ac anti Ro/SSA negativos y que se mantiene asintomática, clínica y analíticamente 6 meses despues de su nacimiento.

En Abril de 1987, Lamóneda publica una revisión de 9 casos de lupus paniculitis, vistos en el Hospital 12 de Octubre, de 1980 a 1985, que histológicamente, en el 100% de los casos, presentan alteraciones tanto en el lobulo como en el septo, por lo que proponen la denominación de PANICULITIS MIXTA, ya que en todas las clasificaciones se encuentra incluida entre las lobulillares.

En este mismo año, Iglesias(69) realiza una monografía sobre paniculitis, y al referirse a la paniculitis lúpica, hace resaltar que el estudio histológico de estas, ponen de manifiesto la existencia de una paniculitis mixta, con engrosamiento, fibrosis e infiltrado linfoplasmocitario y calcificación entre las alteraciones del septo y necrosis hialina grasa e infiltrado linfocitario, con formación de nodulos linfoides, como signos diagnósticos más característicos.

En 1988 Sheehan-Dare R.A.(134) publica el caso de un lupus eritematoso profundo, que tiene como expresión clínica, un intenso edema en parpados, de 3 meses de evolución, sin ninguna afectación ocular, recubierta de piel eritematosa y en la región preauricular derecha una placa indurada de 3-4 cm. hiperpigmentada y alopecica. En el estudio analitico presenta Vsed. elevada, aumento de globulinas sericas con aumento policlonal de gamma-globulinas y ANA positivo de 1/500. En el estudio histológico de la lesión preauricular presenta hiperqueratosis y tapones foliculares, con daño focal de la unión dermo-epidermica y melanófogos en dermis profunda, infiltrado linfo-histiocitario y alguna plasmática en dermis profunda, que se extiende a tejido subcutaneo. IFD positiva para IgM, IgG, C3 en membrana basal e IgM y C3 en pared de los vasos y anejos.

En la biopsia del párpado presenta edema y denso infiltrado linfo-histiocitario en dermis profunda de predominio perivascular y perianexial. Con IFD positiva por IgM, IgG y C3 en membrana basal.

Tras tratamiento durante 8 semanas con corticoides orales las lesiones disminuyen.

En este mismo año, Margot Peters(118), en el capítulo 12 del texto "Diagnostico Diferencial en Dermatopatología II" realiza un cuadro con 14 puntos, para diferenciar la paniculitis de la esclerodermia de la lúpica.

En 1989 Trubuil (152) publica el caso de un varón de 60 años, que presentaba una tumefacción indolora, mal delimitada de consistencia firme en la región malar, acompañada de edema de párpado sin afectación ocular y una lesión eritemato-descamativa en ala nasal izquierda. En la primera biopsia de la lesión nodular, se observa un infiltrado granulomatoso dermo-hipodérmico sin ninguna otra alteración. Al realizar una segunda biopsia se encuentra denso infiltrado linfocitario, con centros germinales a nivel dermo-hipodérmico, con predominio perivascular y perianexial, degeneración hidrópica en membrana basal. En estudio analítico solo presenta leucopenia. En IFD se encuentran depósito de IgG, IgA y C3 en unión dermo-epidérmica. Con el diagnóstico de lupus eritematoso profundo se inicia tratamiento con plaquenil con regresión de la lesión nodular al mes de tratamiento, al suspender el tratamiento se produce recidiva, que regresa con el mismo tratamiento dejando una lesión deprimida atrófica.

En cartas al editor, Ridley(124) comunica el caso de una paciente, que presenta clínicamente placa en muslo de lupus profundo y marcado edema en mejilla y párpado derecho, con una primera biopsia inespecífica y en la segunda con cambios de lupus profundo, con IFD positiva para IgM y C3 en membrana basal. Ambas lesiones mejoraron con el tratamiento con mepacrina, dejando solo a nivel del párpado una placa hiperpigmentada.

En Julio de 1989 Conti(23), en una carta al editor, rebate la publicación realizada, por Usuki y al en AM. J.Med. de 1988, como síndrome de Weber-Christian, proponiendo los diagnósticos diferenciales de paniculitis citofágica histiocítica benigna o el de

lupus paniculitis asociado a LES, poniendo en duda los diagnósticos realizados como Weber-Christian.

En Septiembre de 1989, "The medical Clinics of North America", publica una monografía sobre manifestaciones cutáneas de las enfermedades del colágeno, escribiendo el capítulo del lupus paniculitis, Margot S. Peters (pág. 1113-1126) donde realiza la descripción de las características clínicas e histológicas, la revisión de las citas bibliográficas más destacadas desde Kaposi y el diagnóstico diferencial con otras paniculitis.

Resume los hallazgos clínicos con una tabla de 11 puntos, definiéndolo como nódulos o placas subcutáneas múltiples e indurados, dolorosos o sensibles, localizados en la zona proximal de las extremidades, tronco, cabeza o cuello, pudiéndose ulcerar, dar lugar a lipodistrofia, cicatrización y calcificaciones que se evidencian en Rx. La piel que los recubre puede tener rasgos de LE discoide. En ocasiones se asocia a LES y otras enfermedades autoinmunes. Presentan un curso crónico.

En las alteraciones histológicas, establece 4 criterios mayores y 4 menores.

Siendo los mayores:

- 1-Necrosis hialina de la grasa.
- 2-Agregación linfocítica, nódulos linfoides.
- 3-Paniculitis lobular o periseptal.
- 4- Calcificación.

Entre los menores están :

- 1-Cambios de lupus discoide o poiquilodermia en la piel, que recubre la paniculitis.
- 2-Vasculitis linfocítica.
- 3-Hialinización subepidérmica de la papila.
- 4-Deposito de mucina.

Concluye afirmando, que la combinación de necrosis hialina de la grasa y nódulos linfoides son patrones histológicos suficientes, para confirmar el diagnóstico de lupus profundo .

Establece el diagnóstico diferencial de la paniculitis lúpica con otras paniculitis de conectivopatías. Con la morfea profunda: a- Esta presenta importantes infiltrados linfocíticos, pero es rara la

formación de folículos linfoides con centros germinales. b- La morfea presenta engrosamiento y hialinización de dermis profunda, septos y fascia, pero raramente necrosis del lobulo graso. c- Las celulas plasmáticas se observan con más frecuencia en la morfea que en el lupus. d- La calcificación puede ocurrir tanto en el lupus profundo como en la esclerodermia y dermatomiositis. Con la paniculitis del tejido conectivo, esta presenta infiltrado linfocitario lobular con lipoatrofia y patrones tanto de lupus como de morfea .

En 1990, A. Martin Santiago (99) publica la asociación de lupus paniculitis con lupus cutaneo subagudo, en una paciente de 35 años, que inicia su cuadro clínico en 1986 con lesiones nodulares en región glutea izquierda, indurada, dolorosa, refiriendo haber presentado 4 años antes una lesión de iguales características, que involucionó espontaneamente dejando una lesión deprimida, cicatricial y atrófica. La biopsia de dicho nódulo puso de manifiesto una epidermis sin alteraciones, en dermis leve infiltrado linfocitario perivascular y en hipodermis colágeno de aspecto hialino, que invade los lobulos grasos, con intenso infiltrado linfocitario de predominio perivascular, que afecta la pared de los vasos, así como focos de calcificación. En la analítica destaca aumento de velocidad de sedimentación de 61, ANA positivo con patrón homogéneo, disminución del C4 y CH50 . Con el diagnóstico de lupus paniculitis inicia tratamiento con antipalúdicos. Mes y medio más tarde, tras la exposición solar, presenta en espalda, superficie de extensión de MMSS, cara, dorso de manos y pies, lesiones eritemato-edematosas con tendencia a confluir, que aumentan progresivamente, hasta el mes de Noviembre con morfología anular o arciforme. La biopsia es compatible con lupus subagudo y en la analítica destaca anticuerpos Ro/SSA positivos .Fue necesaria el uso simultaneo de corticoides, antipalúdicos y azathioprina, con lo que se obtenían remisiones parciales, hasta que se instauró el tratamiento con 100 mg/día de Talidomida, remitiendo las lesiones hasta la actualidad.

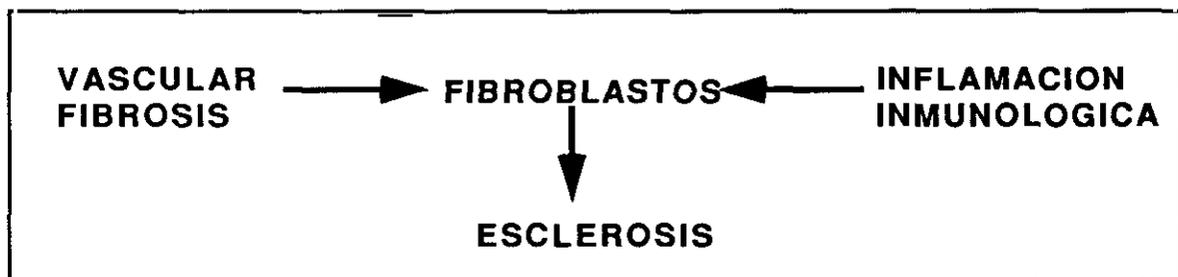
La asociación del lupus paniculitis y lupus cutaneo subagudo es rara y existen pocos casos publicados en la literatura(150) , ya que el LECS no es reconocido hasta 1979 (139) por Sontheimer, como entidad clínica, y la incidencia de lupus paniculitis es muy baja.

En Mayo de 1991 , Jogi T. y al.() publican en el JAAD, el caso de un niño de 9 años , que desde los 3 años , presenta una placa lineal en pierna izquierda, con atrofia y que histológicamente presenta infiltrado linfocitario perianexial y perivascular en panículo con degeneración hidrópica de la basal y sin cambios de esclerosis en dermis siendo diagnosticado de lupus paniculitis.

ESCLERODERMIA

El termino esclerodermia, literalmente "ENDURECIMIENTO DE LA PIEL", expresa el resultado, que las alteraciones histológicas producen en una fase de la enfermedad.

De etiología desconocida se plantean diversas hipótesis para explicar su fisiopatología: ¿Respuesta autoinmune, quizás a un antígeno del tejido conectivo?. ¿Daño vascular, como alteración secundaria a un factor citotóxico?. ¿Alteración en el metabolismo del colágeno?... Winkelman(159, 161) resume en el siguiente esquema:



Hasta que la causa o causas, que producen este proceso no esten aclaradas, no es posible realizar una clasificación definitiva. Tradicionalmente(51,68,75,127,144,158), la esclerodermia se viene clasificando como sistémica y localizada, basando el diagnostico de sistémica, en la presencia de esclerosis cutanea, fenomeno de Raynaud's, afectación organica (pulmón, tracto gastrointestinal, corazón,riñon) y alteraciones analíticas, produciendose las contradicciones, cuando, casos con afectaciones viscerales, típicas de esclerodermia sistémica, no presentan afectación cutanea, o esclerodermias localizadas, como morfea generalizada(33), fasciitis eosinofilica(137) y panesclerosis acral(31), pueden afectar a toda la superficie cutanea y presentar alteraciones analíticas o viscerales; esto conlleva a evaluaciones críticas(11,161), en un intento de

catalogar, de una forma más precisa, a los enfermos con esclerodermia.

De forma orientativa seguiremos esta clasificación:

- 1 - Esclerodermia localizada o morfea
 - En placa
 - Atrofodermia
 - En gotas
 - Lineal
 - Generalizada
 - Profunda o subcutanea
 - Fasciitis eosinofílica
 - Panesclerosis acral
 - Hemiatrofia facial

- 2 - Esclerodermia Sistémica
 - Esclerodermia difusa o sistémica progresiva
 - Acroesclerosis . Síndrome de CREST

- 3 - Síndromes esclerodermiformes
 - Esclerodermia profesional
 - Síndrome por aceite tóxico
 - Enfermedad injerto contra huesped
 - Porfiria Cutanea Tarda
 - Otras

ESCLERODERMIA LOCALIZADA O MORFEA

En las formas localizadas (41,76,160), la afectación se limita a piel, dermis, tejido celular subcutaneo, fascia y musculo, sin ningún signo o sintoma sistémico, con las siguientes expresiones clínicas:

- Morfea en placas

Lesiones eritematosas, de bordes netos, que aumentan su consistencia, hasta dar una zona central amarillenta o nacarada de consistencia leñosa, rodeada de un halo eritemato-violaceo o "lilac ring", típico en las placas en crecimiento. Se puede localizar en cualquier parte de la superficie cutanea, aunque más

frecuentemente en tronco, pueden ser únicas o múltiples, de pocos o varios cm. Más frecuente en mujeres adultas.

- Atrofodermia

Se piensa que son lesiones evolucionadas de morfea , donde predomina la lesión atrófica, deprimida e hiperpigmentada, de bordes bien definidos, más frecuente en niños, en localización lumbosacra. Es la única, que puede presentar en su histología alteraciones a nivel superficial, no típicas de esclerodermia.

- Morfea en Gotas

Lesiones papulosas, que pueden confluir formando placas, de localización más frecuente en parte superior de tronco.

- Morfea lineal

Más frecuente en niños, de localización en miembros superiores e inferiores, habitualmente de afectación unilateral, suelen seguir el trayecto de un nervio, en ocasiones con afectación muy profunda, con atrofia muscular y contracturas. Cuando se localiza en la cara, a nivel de cuero cabelludo y frente se le conoce como "coup de sabre".

- Morfea Generalizada

Presentación rara(45), está constituida por múltiples placas induradas e hiperpigmentadas, que se pueden extender a la casi totalidad de la superficie cutánea, respetando las zonas acrales.

- Morfea profunda o subcutánea

Producida por intensa afectación inflamatoria del tejido subcutáneo y músculo, da lugar a lesiones de límites mal definidos, eritematosas, que se pueden expresar clínicamente como lesiones nodulares, queloides(75,76), generalizada(117,141), o Solitaria Profunda(168), formada por placas induradas, que suelen localizarse en parte superior de tronco, persistiendo durante mucho tiempo, pero no tienden a progresar.

-Morfea Acral Panesclerótica(31), que afecta a niños,es agresiva y mutilante, invadiendo tejido celular subcutáneo, fascia, músculo e incluso hueso. Puede localizarse en superficies de

extensión de las extremidades, con gran atrofia de estas, o de forma generalizada, con curso lento y progresivo a pesar de los tratamientos.

- Fasceitis eosinofílica

Descrita por Shulman(137), en 1974, es una esclerosis subcutánea, que suele desencadenarse de forma brusca, coincidiendo en muchos casos con un esfuerzo, asociada a eosinofilia periférica e hipergammaglobulinemia.

La mayor afectación inflamatoria se localiza en fascia y tejido subcutáneo, con infiltrado linfocitario y abundantes eosinófilos. Puede ser localizada o generalizada y responde bien al tratamiento con corticoides sistémicos.

- Hemiatrofia facial

Descrita en 1825 por Parris y en 1846 por Romberg, se produce por atrofia de los tejidos blandos y músculos de la cara, habitualmente unilateral, recubierta de piel normal, con disminución de vello, hipo o hiperpigmentada, piel atrófica, o esclerosada, cuando se asocia a esclerodermia, afecta a niños y jóvenes, menores de 20 años generalmente. Puede asociarse o coincidir con lesiones de esclerodermia localizada(17), esclerodermia lineal de cara o cuero cabelludo; Jablonska(76) refiere, que es la evolución de una esclerodermia lineal; Romberg describe hemiatrofia facial idiopática sin evidencia de esclerodermia; Hickman(65) publica hemiatrofia facial progresiva, que se extiende de forma homolateral a tronco y extremidades.

ESCLERODERMIA SISTEMICA

La afectación cutánea se produce en la mayoría de los pacientes (90%).

En la esclerodermia sistémica progresiva o difusa, la localización predominante es el tronco y se extiende centrifugamente, sin acroesclerosis, ni fenómeno de Raynaud, en

ocasiones solo se aprecia hiperpigmentación difusa e induración y en el 5% de los casos es la manifestación inicial.

En laacroesclerosis o CREST, la manifestación se inicia en cara y manos, extendiéndose centripetamente, con asociación de fenómeno de Raynaud, que puede preceder en meses o años al resto de la clínica. Telangiectasias maculares en cara y manos, calcinosis en extremidades y ulceración preferentemente en dedos y nudillos son otros rasgos frecuentes.

SINDROMES ESCLERODERMIFORMES

Existen una serie de enfermedades dermatológicas, clínicamente caracterizadas por piel dura y firme e histológicamente con alteraciones en el colágeno y /o fibroblastos, que para distintos autores (49,75, 169) incluyen una larga lista de procesos como : Escleredema . Radiodermatitis crónica . Queloides y cicatrices hipertróficas . Metastasis de carcinoma de mama . Síndrome de Winchester . Porfiria Cutanea Tarda (155) . Síndrome de Werner - Progeria . Fenilcetonuria . Escleromyxedema . Esclerodermia inducida por inyección de pentazocina . Esclerodermia por Bleomicina . Profesional en procesos de polimerización (acrosteolisis). Enfermedad injerto contra - huesped (62) . Síndrome de Aceite Tóxico (4 ,20,21,55,66,67,106) y Síndrome mialgia eosinofilia en relación con L- Triptofano(22,29).

El Síndrome Tóxico, por consumo de aceite adulterado con anilinas, que se inició en España en Mayo de 1981, afectando a miles de personas, nos permitió realizar el seguimiento de muchos enfermos , desde su fase aguda hasta la actualidad .

Síndrome multisistémico, que afectó a personas de cualquier edad y sexo, donde se pueden apreciar dos fases clínicas bien diferenciadas.

En la fase aguda, desarrollada en los tres primeros meses, se observaba fiebre, tos, disnea, mialgias intesas y exantema polimorfo muy pruriginoso, asociado a alteraciones pulmonares, que

radiológicamente presentan patrón intestinal difuso, derrame pleural o patrón alveolar (neumonía atípica), náuseas, vómitos, molestias abdominales, anorexia, irritabilidad, hepatoesplenomegalia y excepcionalmente ictericia y pancreatitis. En el estudio analítico destacaba eosinofilia, aumento de transaminasas y LDH. En esta fase el 70% de los enfermos presentaba afectación cutánea.

En la fase crónica, después del tercer mes, comienzan a presentar lesiones papulosas de coloración morena o blanquecina, consistencia dura, escasas o múltiples, por toda la superficie cutánea, que no les produce ninguna molestia. A partir del quinto mes, el 18% de los enfermos, desarrollan un síndrome esclerodermiforme, con afectación cutánea y neuromuscular, que se caracteriza por atrofia muscular generalizada, pérdida de fuerza, parestesias, trastorno de la sensibilidad y zonas de piel más o menos extensas, con edema, induración intensa y cambios de la pigmentación superponibles clínicamente e histológicamente a la morfea en placas o generalizada genuina, sin acroesclerosis, aunque con contracturas articulares, que se acentúan de forma progresiva, produciendo importantes deformidades.

En el Servicio de Dermatología, del Hospital 12 de Octubre, hemos contabilizado treinta y dos enfermos en esta fase de esclerodermia, de ellos diez con morfea en placas, doce con morfea generalizada y diez con lesiones papulo-nodulares, que por sus características clínicas e histológicas, se encuentran incluidos, en los ciento cuarenta y siete enfermos con esclerodermia, que se estudian en este trabajo.

HISTOPATOLOGÍA

En todas las formas de esclerodermia, la piel afectada está indurada, al reemplazarse la grasa, por tejido conectivo de nueva formación, constituido por fibras de menor diámetro y con mayor cantidad de glicoproteínas(44-47).

Es muy importante, que el material de biopsia incluya abundante cantidad de tejido subcutáneo, ya que las alteraciones

diagnosticas, más importantes se producen a dicho nivel, siendo similares , para esclerodermia sistémica y morfea(92).

Existen dos fase o estadios, con cambios histológicos bien diferenciados. La fase temprana, menos de un año de evolución, o en el borde de expansión y la fase tardia, de mayor evolución, o en el centro de la lesión.

En la fase temprana, la dermis reticular muestra engrosamiento de las bandas de colágeno y moderada inflamación de predominio linfocitario, entre las bandas de colageno y alrededor de los vasos. El infiltrado inflamatorio es mucho más acentuado, en la grasa subcutanea, proyectandose hacia la grasa de las glandulas ecrinas. Los septos que dividen la grasa subcutanea, estan engrosados por la presencia de infiltrado inflamatorio y el deposito de colágeno de nueva formación. Grandes areas de grasa subcutanea son reemplazadas por colageno de nueva formación, que está constituido por finas y onduladas fibras, formando paquetes, teñidas debilmente por hematoxilina eosina. Los cambios vasculares, en esta fase, son discretos, pudiendose encontrar en dermis y tejido subcutaneo, hinchazon y edema de la pared vascular.

En la fase tardia, el infiltrado inflamatorio desaparece casi completamente, excepto en algunas areas del tejido subcutaneo. La epidermis es normal. En dermis papilar el colágeno es más homoganeo. En dermis reticular bandas de colágeno, engrosadas, en cerrados paquetes, que se tiñen más eosinofilas, que la piel normal, las glandulas ecrinas estan atróficas y el tejido graso, que las rodea muy reducido o ausente, rodeadas y estrechadas por colageno de nueva formación, estan despladas de la unión dermo subcutanea al interior de la dermis. El tejido subcutaneo, como resultado del reemplazamiento de la grasa por colageno de nueva formación, aparece, grueso, pálido, esclerótico, homoganeo o hialinizado, con abundantes bandas de colágeno y pocos fibroblastos. Se ven pocos vasos sanguineos y los que existen, tienen una pared fibrótica, con estrechamiento de la luz.

La fascia y el musculo estriado, que se encuentra por debajo de la lesión, puede afectarse de forma lineal, segmentaria o

generalizada. La fascia muestra fibrosis y esclerosis como el tejido subcutáneo. Las fibras musculares aparecen vacuolizadas, separadas por edema y focos de células inflamatorias.

En la esclerodermia sistémica, con histología similar, en la fase temprana, la reacción inflamatoria es menos pronunciada, observándose solo, moderado infiltrado perivascular, alrededor de glándulas ecrinas y en tejido subcutáneo. En la fase tardía, presenta cambios vasculares más pronunciados, particularmente a nivel subcutáneo, con engrosamiento e hialinización de la pared vascular y estrechamiento de la luz (27). La epidermis puede presentar desaparición de las crestas interpapilares (108). Depósito de calcio, en las áreas escleróticas, homogéneas del tejido subcutáneo. El músculo puede tener alteraciones similares a la dermatomiositis, con menos cambios degenerativos, predominando la atrofia y la fibrosis.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La primera descripción se produce en 1752, cuando Carlo Curzio, en Nápoles, relata el caso de Patricia Galiera: "Mujer joven, que presenta una extraña enfermedad, que le produce una excesiva tensión y dureza de la piel de todo el cuerpo, que le impide el movimiento, semejando al tacto de la madera o a un saco de cuero". La publicación de dicho caso, en 1753, despierta un considerable interés en Francia e Inglaterra, siendo descrito en los primeros libros de texto de Dermatología de Willan (1808), Bateman (1813) y Alibert (1818), con la designación de "ictiosis cornea".

Es en 1836, Fantonetti, quien usa por primera vez el término de esclerodermia, al describir la enfermedad de Antonia Alessandri, "mujer de 30 años, que presenta hiperpigmentación e induración de la piel y en 1847 Grisolle y Forget realiza la descripción de la enfermedad de forma más detallada, al igual que Gintrac, que vuelve a emplear la designación de esclerodermia.

La aceptación de dicha enfermedad, con la descripción de nuevos casos, con afectaciones cutáneas de variada morfología y en ocasiones con la asociación de alteraciones viscerales, se realiza en numerosas publicaciones sin una designación concreta, hasta que en 1945, Goetz, la describe como enfermedad multisistémica con afectación cutánea y visceral y propone el nombre de Esclerosis Sistémica Progresiva.

La revisión de la bibliografía, la limitaremos al resumen de las publicaciones , que hacen referencia a estudios histológicos, en los distintos tipos de esclerodermia y más en concreto a los que realizan especial mención de sus hallazgos a nivel subcutáneo, describiendo la paniculitis en la esclerodermia, motivo de nuestro trabajo.

Autores tan destacados, en el estudio de las enfermedades del tejido conectivo como Fleischmajer (44,45,46), Fisher (43), Jablonska (75, 76, 77), Rodnan (127,129) , Tuffanelli (144,146) o Winkelman (157,158,159,167) y sus colaboradores, Doyle (35), Peters (118,121) coincide al referir que las alteraciones histológicas, que se encuentran en la piel de la esclerodermia sistémica son similares a las producidas en la esclerodermia localizada, dependiendo las distintas morfologías de esta, del nivel y la intensidad, donde se localiza el infiltrado inflamatorio y la fibrosis.

Fleischmajer en 1971 (44) y en 1972 (46) publica el resultado de un estudio histológico y microscopio electrónico, realizado en 10 enfermos con esclerodermia sistémica, 7 mujeres y 3 hombres, de edades comprendidas entre los 21 a 69 años, con tiempo de evolución clínica, que oscila entre los 2 a los 14 años, a los que realiza biopsias del dorso de manos, antebrazos y dorso de dedos, en zonas de piel marcadamente induradas y tomadas de forma profunda, hasta musculo.

Los resultados con microscopio de luz revelan epidermis normal en 8 casos y atrofica en 2, independientemente del tiempo de evolución de la lesión. En dermis, las estructuras pilosebáceas están atróficas en nueve casos, sólo en uno se conservaba. Las glandulas sudoríparas ecrinas, normalmente localizadas en 1/3 inferior, se encuentra desplazadas al 1/3 superior de la dermis, conservados en 6 casos y atróficas en 4, con ausencia o reducción de la grasa que los rodea, en los 10 casos. El tejido conectivo está formado por gruesas bandas de colágeno compactos, formando paquetes cerrados la desaparición o reducción de los espacios interfasciculares.

A nivel subcutáneo marcada reducción o ausencia de la grasa, con grandes vacuolas que se forman por la unión de adipocitos, con gran aumento de los septos, por incremento de colágeno. El infiltrado inflamatorio se encuentra constituido por linfocitos predominantemente, plasmáticas e histiocitos. Existe gran número de fibroblasto en las áreas de hialinización.

Los cambios vasculares en dermis superior son inapreciables. En dermis profunda y panículo muestran engrosamiento y hialinización de la pared vascular con reducción de la luz. Algunas arterias tienen el músculo reemplazado por tejido conectivo.

El estudio con microscopio electrónico revela, que la grasa está reemplazada por un tejido conectivo hialinizado, constituido por fibras colágenas, finas e inmaduras de 200 a 400 Angstroms con un gran aumento de la sustancias intercelular.

Llega a la conclusión de que la principal alteración en la esclerodermia, es el reemplazamiento de la grasa por tejido conectivo sintetizado de nuevo, inmaduro y que esto es lo que produce el endurecimiento de la piel. En dermis el cambio mas importante es la formación de paquetes formados por bandas de colágeno y la sustancia interfibrilar. Estos cambios solo se localizan en áreas con marcada induración, la piel no induradas no revela cambios significativos.

Manifiesta su desacuerdo con O'Leary (108), que en su publicación de 1957, afirma que los signos más prominentes en la acroesclerosis son atrofia y el adelgazamiento del colágeno y que la fibrosis del tejido subcutáneo ocurre en raras formas de esclerodermia difusa generalizada.

En octubre de 1972 (45) publica un estudio realizado en 5 pacientes con morfea generalizada, 4 mujeres y 1 hombre, con edades que oscilan entre los 11 a 55 años y con tiempo de evolución de 2 años a 3 años. En el caso nº 1 realiza biopsias en cuatro tiempos evolutivos de una lesión, con los siguientes intervalos, 2 semanas, 14 meses, 19 meses y 2 años; encontrando en la primera biopsia, realizada en la segunda semana, epidermis y dermis

normal. En dermis profunda próxima a tejido subcutáneo y porción superior de esta, se observan múltiples áreas de inflamación con folículos, linfoides y en septos, importante reacción inflamatoria de linfocitos y células plasmáticas, entremezcladas con algunos histiocitos y reemplazamiento de células grasas por conectivo hialinizado. En zona media y profunda de tejido subcutáneo no había alteración.

En la biopsia realizada a los 14 meses. Epidermis, glándulas sudoríparas ecrinas y aparato pilosebáceo normal. Dermis revela infiltrado linfocítico leve y cerrados paquete de gruesas bandas de colágeno. A nivel subcutáneo se encuentra importante infiltrado inflamatorio en septos, de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, que se proyecta a las glándulas sudoríparas ecrinas, engrosamiento por aumento de colágeno; grandes áreas de grasa son reemplazadas por tejido conectivo hialinizado.

La tercera biopsia realizada a los 19 meses presenta epidermis normal. Dermis con espesos paquetes de bandas de colágeno cerradas con desaparición o reducción de los espacios interfasciculares, las fibras elásticas son normales. A nivel subcutáneo el tejido graso es reemplazado por conectivo marcadamente hialinizado.

La cuarta biopsia realizada a los 2 años, fue tomada del borde de una placa involucionada, mostrando un completo reemplazamiento de la grasa subcutánea por tejido hialinizado, ausencia de infiltrado inflamatorio.

En el segundo caso, la biopsia se realiza 33 meses después del inicio del cuadro clínico, mostrando epidermis y dermis normal con marcado reemplazamiento del tejido subcutáneo por tejido conectivo hialinizado que se proyecta hacia dermis. Algunas arterias pequeñas presentan oclusión de la luz por trombos de fibrina. El infiltrado inflamatorio intenso constituido por linfocitos, plasmática e histiocitos se encuentra localizado en la zona de transición entre tejido conectivo y adiposo.

En los casos 3, 4 y 5 , con biopsias realizadas a los 2 y 3 años de evolución clínica, encuentra cambios similares. Epidermis normal. Dermis con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, histiocitos y plasmática perifoliculares y colágeno formado por paquetes de bandas, que se tiñen normal. El tejido subcutáneo presenta infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmáticas, con formación de folículos linfoides entre los adipocitos y engrosamiento de septos por depósito de colágeno, con reemplazamiento de grandes áreas de grasa por tejido conectivo. Las paredes de los vasos a nivel profundo se encuentran engrosados.

Resume el trabajo diciendo, que en el estadio inicial de la morfea generalizada, se produce una reacción inflamatoria, que afecta primeramente a la grasa que rodea las glándulas sudoríparas ecrinas y tejido subcutáneo, constituido por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, pudiéndose encontrar folículos linfoides con centros germinales. La fase inflamatoria es seguida del reemplazamiento de la grasa del tejido subcutáneo, por tejido conectivo hialinizado y este proceso es probablemente el responsable de la induración de la piel de esta enfermedad.

Jablonska (76), en un trabajo sobre las formas localizadas de esclerodermia, la define como desorden del tejido conectivo limitado a cutis, subcutis y músculo, con endurecimiento de la piel similar a la esclerodermia sistémica progresiva y refiere, que la relación entre ambos es controvertida estableciendo los siguientes puntos:

a) La incidencia verdadera de esclerodermia localizada es desconocida, pero la frecuencia es más alta en mujeres que en hombres, aunque con una proporción más baja, que en la sistémica. Es relativamente común en niños, en estos las formas sistémicas son raras.

b) El curso natural es variable, pero en la forma localizada es autolimitada, con una duración por término medio de 3 a 5 años, siendo solo en las formas generalizadas, y de forma excepcional, de mal pronóstico. En las formas sistémicas el pronóstico viene dado por la afectación orgánica.

c) Las alteraciones cutáneas son similares, presentando edema, induración y atrofia, según los estadios, tiempo y severidad de la enfermedad.

d) En el estudio histológico destaca, en dermis incremento y engrosamiento del tejido conectivo, que en el total desarrollo de la morfea, da lugar a una invasión con reemplazamiento de grasa

subcutánea por tejido conectivo hialino. Los cambios inflamatorios vasculares con engrosamiento de su pared son más llamativos en la esclerodermia sistémica (D'Angelo (27); Norton and Nardo; Fleischmejer (46)). El infiltrado inflamatorio es muy importante en la fase inicial, durante el primer año, o cuando la biopsia se toma del borde de la lesión. En el tejido subcutáneo, los fibroblastos se encuentran en gran cantidad en las áreas de colágeno inmaduro que reemplaza al tejido adiposo. En el estadio atrófico, las fibras de colágeno forman bandas compactas en dermis y subcutáneo, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas están atrofiadas, las glándulas sudoríparas se encuentran bien conservadas, los vasos sanguíneos disminuyen y el infiltrado perivascular no es llamativo.

En la lesión involucionada, la induración tiende a desaparecer, existen bandas escleróticas en dermis, las fibras colágenas están fragmentadas y disminuidas en número, no se observan cambios vasculares, ni infiltrado inflamatorio.

e) La afectación muscular es similar electromiográficamente e histológicamente, encontrándose en la forma localizada limitada normalmente a la región de la lesión cutánea.

f) La presencia de anticuerpos antinucleares es excepcional en esclerodermia localizada.

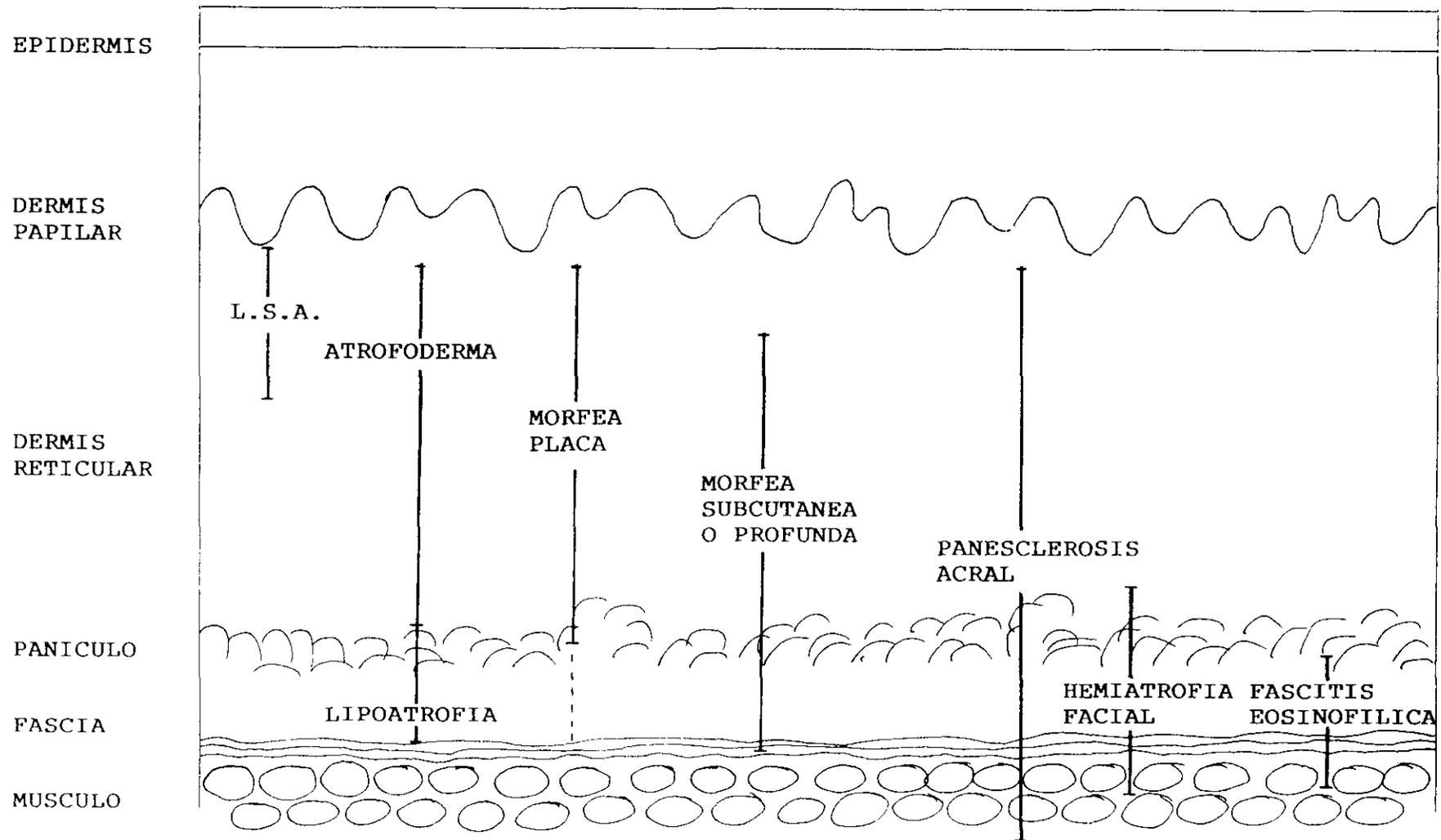
Refiere que esclerodermia sistémica y localizada representan esencialmente, variedades del mismo proceso, con una relación comparativa a la que existe entre el lupus sistémico y el cutáneo, estando la diferencia principal en la afectación visceral.

Expone 550 casos, de esclerodermia localizada en sus distintas morfologías, con diferente afectación en niños y adultos. En 139 niños, el orden de incidencia es, morfea linear en 62 casos, hemiatrofia facial 42 casos, atrofodermia 38, morfea en placa 30, subcutánea 12, generalizada 6 y en gotas 3. Siendo en 353 adultos, morfea en placas 136, linear 56 y hemiatrofia facial 43 atrofodermia 47, gotas 24, generalizada 19 y subcutánea 19. Poniendo de manifiesto, que en los niños la esclerodermia linear es la más frecuente y en los adultos la morfea en placas.

Doyle(35), en 1982, escoge el título de "Cutaneous and subcutaneous inflammatory sclerosis syndrome", haciendo constar, que esta alteración es común, para todas las formas de esclerodermia, sistémica, morfeas, fascitis eosinofílica, morfea

profunda y panesclerosis, diferenciándose histológicamente entre ellas, en la profundidad de la piel, donde se localizan inflamación y esclerosis; posiblemente, la clínica y alteraciones analíticas, también están relacionadas con la intensidad, naturaleza y nivel cutáneo y subcutáneo, en el que dichos cambios se producen.

En 1985, Winkelman(167), con pequeñas variaciones, realiza las mismas afirmaciones que Doyle, ambos, las resumen en gráficos muy didácticos y recopilan, de las publicaciones más destacadas, las alteraciones clínicas, analíticas, histológicas y respuestas terapéuticas, en los distintos tipos de esclerodermia, que exponemos a continuación.



NIVELES DE INFILTRADO INFLAMATORIO Y ESCLEROSIS EN DISTINTOS TIPOS DE ESCLERODERMIA.

En esclerodermia sistémica existe infiltrado inflamatorio y esclerosis, en el septo del panículo, además de la esclerosis dérmica(46). Cuando la fascia es analizada, como en los 10 casos publicados por Botet(10), los cambios son indistinguibles de la fascitis eosinofílica. Los corticoides no son siempre eficaces, se obtienen buenos resultados en la fase aguda y edematosa(144), cuando se asocia a artritis(144), o miositis.

En el apartado de morfeas, donde incluyen las placas, atrofodermia, morfea en gotas, generalizada y linear, con los "punch standard", la pieza solo muestra esclerosis en dermis, pero cuando deliberadamente, se incluye panículo, se observa engrosamiento del septo, con presencia de infiltrado inflamatorio y depósito de colágeno de nueva formación. En la morfea linear se puede afectar, también, músculo y periostio.

Generalmente se define, como inflamación hialina esclerosa delimitada a piel, tejido subcutáneo, fascia o músculo adyacente, sin signos o síntomas sistémicos, aunque en las revisiones realizadas por Bourgeois-Droin(11) y Winkelmann(160) refieren, que no siempre son puramente cutáneas, en pacientes con esclerodermia lineal, que afecta a manos, se ha descrito fenómeno de Raynaud(11,17,75), artralgias están descritas (17) en 44% de 191 pacientes con morfea en placas y en 40% de 44 pacientes con morfea generalizada, artritis seropositiva y seronegativas (11,17), afectación del túnel del carpo(165), afectaciones viscerales, pulmonares, esofágicas y renales están descritas preferentemente en la morfea generalizada.

En la fascitis eosinofílica, inicialmente descrita por Shulman(102) y en los estudios realizados por Michet(137), y Barnes, describen, que todas las biopsias presentan engrosamiento, edema, esclerosis e infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos en fascia. Los cambios escleróticos hialinizados, pueden extenderse hacia los septos fibrosos de la grasa y al epimisio del músculo. Los eosinófilos pueden estar ausentes en relación, con la duración del proceso inflamatorio. La dermis no suele presentar alteraciones, pudiéndose encontrar esclerosis y reducción en el número y tamaño de los apéndices en dermis reticular. Winkelmann(167) en 1985, refiere, que existen más de 70 casos publicados, por

diferentes autores, de fasciitis eosinofílica, asociada a otras alteraciones del tejido conectivo, especialmente con morfea, la mayoría de los casos se producen en hombres de mediana edad, suelen presentar afectación simétrica de brazos y piernas, pero no de manos y pies, aunque pueden estar edematosas, la eosinofilia varía del 9 al 37%, es transitoria y puede no estar presente, la velocidad de sedimentación suele estar elevada, la elevación de la gamma globulina y la inmunoglobulina G es frecuente, no suele haber otras alteraciones serológicas, cuando hay afectación muscular, el EMG muestra miopatía, pero las enzimas musculares no suelen elevarse y la biopsia muscular muestra inflamación superficial, el pronóstico es muy bueno, resolviéndose la mayoría de los casos en 102 años, existen casos descritos de resolución espontánea y otros precisan corticoides durante muchos meses.

En morfea subcutánea o profunda, entidad reconocida por Jablonska en 1975, se encuentra afectación y engrosamiento de todo el material de biopsia. Para Fleischmajer(45,46) muchas formas de esclerodermia, pueden mostrar afectación subcutánea, puede ser en placas, generalizada o lineal. Los cambios dérmicos normalmente se localizan en la parte más profunda de la dermis reticular. El infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas junto con la esclerosis, producen un engrosamiento de los septos, que obliteran los lóbulos grasos y como describen, Coyle(26), Person(117) y Su(141), puede existir afectación de la fascia similar a la fasciitis eosinofílica, diferenciándose solamente, en la agudeza de la reacción inflamatoria y la respuesta al tratamiento con antiinflamatorios. Cuando afecta a los dedos, pueden producirse vasoespasmos, y contracturas en flexión. Person(117) en una revisión de diez y seis, tenían alteraciones pulmonares cuatro y esofágicas tres, en la analítica cinco tenían eosinofilia periférica, siete aumento de IgG, once aumento de la velocidad de sedimentación, ANA positivo en cuatro.

Recientemente en 1989, Whittaker(168), describe cinco pacientes, que presentaban clínicamente una placa indurada, en zona superior del tronco, que histológicamente se caracterizaba por intenso infiltrado linfocitario, con abundantes células plasmáticas, asociado a intensa esclerosis y hialinización a nivel subcutáneo, en tres se observan folículos linfoides y en uno eosinófilos, inmunohistoquímicamente revela que son linfocitos T y B, sin evidenciar restricción de inmunoglobulinas de cadena ligera, la

lesión no se resuelve de forma espontánea, siendo revisada, en un paciente durante 17 años, pero nunca ha habido afectación sistémica.

Morfea Panesclerótica acral, término introducido por Diaz Perez(31), para describir una forma de esclerodermia mutilante y agresiva, que se produce en niños menores de 14 años, afectando las superficies de extensión de las extremidades, con placas escleróticas, que se extienden a la profundidad del tejido subcutáneo, fascia, músculo y hueso, respetando los dedos de las manos y pies, sin que se observe fenómeno de Raynaud.

En los 14 casos descritos por Diaz Perez, cinco enfermos tenían alteraciones de la función pulmonar, tres presentaban cambios EMG de miopatía en las áreas de esclerosis y uno tenía reducción de la motilidad pulmonar. En la analítica, se encuentra eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia y aumento de la velocidad de sedimentación, en tres pacientes ANA positivos.

Las biopsias muestran infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas, en dermis y pániculo. Engrosamiento importante de los septos, con incremento de tejido conectivo, en dos casos se encuentra depósito de mucina y solo en uno eosinófilos, alteraciones de esclerosis en dermis reticular, son vistos en todos los casos y en uno presenta edema subepidérmico y cambios de liquen escleroatrofíco, cuatro presentan paniculitis linfocítica, que consiste en infiltrado linfocitario y reemplazamiento de lobulillos grasos atróficos con microquistes y áreas de necrosis hialina.

A pesar de los tratamientos realizados con corticoides, antipalúdicos, penicilamina o inmunosupresores, la enfermedad sigue un curso progresivo y mutilante.

La descripción de todos estos cuadros, con esclerosis a nivel cutáneo y subcutáneo, suscita la cuestión de su posible relación ¿Morfea, fasciitis y esclerodermia con eosinofilia son un amplio espectro de la misma enfermedad? En 1971, Winkelmann(158), sugiere que las manifestaciones clínicas, vistas en los síndromes de esclerodermias, pueden variar de acuerdo al nivel donde se localice

la esclerosis, posteriormente, Person(117) en 1979, Golitz(57) en 1980 y Michet(102) en 1981 refieren la importancia, que supone la localización de la inflamación y esclerosis en relación con la morfología clínica, en esclerodermia sistémica y localizada.

Resumiendo, en esclerodermia sistémica, los cambios patológicos, primariamente se encuentran en dermis inferior y panículo, aunque está descrita la afectación de la fascia(10).

La reacción inflamatoria y esclerosis, afectando normalmente los niveles más profundos, se encuentran con mayor frecuencia e intensidad en morfea subcutánea(117,141), panesclerosis acral(31) y fasciitis eosinofílica(137).

En la fasciitis eosinofílica , los cambios se localizan primeramente en fascia y panículo adyacente, pudiéndose extender a músculo y dermis.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

En este trabajo exponemos el estudio realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre , de 1980 a 1990 , en 334 enfermos con lupus y 147 con esclerodermia , centrandonos en las alteraciones encontradas en los estudios histológicos a nivel del paniculo.

A todos los enfermos se les realizó historia clínica detallada, fotos de sus lesiones, si eran apreciables, determinaciones analíticas basales, (sistemático de sangre, orina, estudio bioquímico, proteinograma, determinación del complemento, ANA, anti-DNA, determinación de inmunoglobulinas), biopsia cutanea, para estudio histológico e inmunofluorescencia, la pieza destinada al estudio histológico era fijada en formol, para su posterior procesamiento y tinción, la destinada al estudio inmunológico es congelada en nitrógeno líquido y consevada en nevera a -70°C.

Por criterios clínicos e histológicos , veinte enfermos con lupus, fueron incluidos en el grupo de lupus paniculitis.

CASO N° 1.

- Mujer 61 años
- Placa de región sacra con ulceración profunda.
- Tiempo de evolución: 3 meses
- A.P. - Lupus eritematoso sistémico, 2 años de evolución
- Alteraciones analíticas: leucopenia; anemia; ANA-1/5120; Anti-DNA - 1280; C3-26 C4-7; V sed. 95
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Infiltrado linfohistioplasmocitario
 - Afectación Lobulillar: Intenso infiltrado inflamatorio.
 - .Necrosis grasa intensa
 - Foliculos linfoides: escaso
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidermicos: No se observa
- Tratamiento y evolución: Exitus por fracaso renal.

CASO N° 2

- Mujer de 54 años
- 6 nodulos de 1 a 3 cm en brazos.
- Tiempo de evolución: 3 años
- A.P. - sin interés
- Alteraciones analíticas: no existen
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Infiltrado linfohistioplasmocitario. Granulomas
 - Afectación Lobulillar: Escaso infiltrado. Necrosis grasa leve.
 - Foliculos linfoides: numerosas
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-épidermicos: No se observa
- Tratamiento y evolución: corticoides orales y antipaludicos

CASO N° 3

- Mujer 30 años
- 4 placas en glúteos en 1983 y nuevo brote de lesiones nodulares múltiples en axilas, brazos y glúteos en 1987
- Tiempo de evolución: 2 años
- A.P. - En 1980 lupus cutáneo y miositis con alteraciones analíticas y EMG con patrón miopático
- Alteraciones analíticas: V. sed. 93; ANA-1/320; CPK 323 a 2081; GOT 159; GPT 76; LDH 505; IgG 1540; IgA 398; IgM 129
- Estudio radiográfico: Calcificaciones en partes blandas de ambas regiones glúteas
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Fibrosis. Leve infiltrado linfocitario y abundantes plasmáticas
 - Afectación Lobulillar: Escaso infiltrado linfocitario. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: Ocasionales
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: Abundante depósito de calcio subcutáneo
 - Alteraciones dermo-epidermicos: Compatible con lupus.
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales. Antipalúdicos. Talidomida. Inmunosupresores. Persistiendo con brotes de lesiones nodulares, afectación muscular y malestar general a pesar

de los tratamientos que se varían en dosis y asociación dependiendo de la afectación clínica.

CASO Nº 4

- Varón 39 años
- Placa en glúteo-musculo, de 10 x 7 cm.
- Tiempo de evolución: 4 años
- A.P. - sin interés
- Alteraciones analíticas: No se observa
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfohistioplasmocitario.
 - Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado linfoplasmocitario. Necrosis grasa leve
 - Foliculos linfoides: Numerosos
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: Si se observa.
 - Alteraciones dermo-epidérmicas: Compatibles con lupus
- Tratamiento y evolución: Corticoides, Antipalúdicos. Ulceración en varios puntos de la placa con calcificación y fibrosis.

CASO Nº 5

- Mujer 26 años
- 3 nodulos de 2 cm en muslos y antebrazo
- Tiempo de evolución: 6 meses
- A.P. - Lupus cutáneo, 4 años de evolución
- Alteraciones analíticas: V Sed. 7; ANA-1/160
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Fibrosis. Infiltrado linfoplasmocitario
 - Afectación Lobulillar: Intenso infiltrado linfoplasmocitario. Necrosis grasa leve
 - Foliculos linfoides: No se observa
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidérmicas: No se observa
- Tratamiento y evolución: Antipaludico. Curación

CASO Nº 6

- Mujer 48 años
- Nodulo de 3 cm en glúteo
- Tiempo de evolución: 1 año
- A.P. - lupus cutáneo cutánea 2 años, leucopenia
- Alteraciones analíticas: V sed. 24; leucopenia; ANA-1/160
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfoplasmocitario
 - Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado linfocitario. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: numerosos
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: Focos de calcio
 - Alteraciones dermo-epidermicos: No se observa
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales y tópicos. Ulceración, cicatriz deprimida y calcificación.

CASO Nº 7

- Mujer 53 años
- 5 nódulos en brazos y glúteo
- Tiempo de evolución: 1 mes
- A.P.- sin interés
- Alteraciones analíticas: V sed. 24; leucopenia; ANA-1/160
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfoplasmocitario. Granulomas.
 - Afectación Lobulillar: Intenso infiltrado linfohistioplasmocitario. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: escasos
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidermicos: Compatibles con lupus
- Tratamiento y evolución: Antipaludicos. Curación

CASO Nº 8

- Mujer 53 años
- 7 nodulos en hombros y torax
- Tiempo de evolución: 12 años

- A.P. - sin interés
- Alteraciones analíticas: V sed. 25
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfoplasmocitario.
 - Afectación Lobulillar: Intenso infiltrado linfoplasmocitario. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: numerosos
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidermicos: Compatible con lupus
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Ulceración y cicatriz deprimida.

CASO Nº 9

- Mujer 20 años
- 8 nodulos en antebrazos
- Tiempo de evolución: 15 días
- A.P. - Lupus eritematoso cutáneo, 3 años de evolución
- Alteraciones analíticas: V sed. 35; anemia
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Fibrosis. Leve infiltrado linfoplasmocitario. Histiocitos.
 - Afectación Lobulillas: Intenso infiltrado linfoplasmocitario. Necrosis grasa leve
 - Foliculos linfoides: escasos
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidermicos: Compatibles con lupus
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Curación

CASO Nº 10

- Mujer 33 años
- placa región glútea
- Tiempo de evolución: 4 años
- A.P. - Lupus subagudo en 1986
- Alteraciones analíticas: V sed. 20-70; C4 9; ANA-1/160; patrón moteado; Ro +; IgG 3270; IgA 393
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: No se encuentran

Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado perivascular.
Necrosis grasa leve.

Foliculos linfoides: No se observa

Afectación vascular: No se observa

Calcificación: Focos de calcio

Alteraciones dermo-epidermicos: No se observa

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos, corticoides orales.
Atrofia.

CASO Nº 11

- Varón 58 años
- 3 nódulos en brazos, cara y tronco
- Tiempo de evolución: 10 años
- A.P. - lesiones de lupus cutáneo en brazos, cara, lóbulos de oreja y 1/3 superior de tronco.

- Alteraciones analíticas: ANA-1/40

- Estudio histológico:

Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario

Afectación Lobulillar: Escaso infiltrado. Necrosis grasa escasa.

Foliculos linfoides: No se observa

Afectación vascular: vasculitis linfocítica

Calcificación: No se observa

Alteraciones dermo-epidermicos: Compatible con lupus.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Curación.

CASO Nº 12

- Varón 31 años
- Nodulo en brazo
- Tiempo de evolución: 10 años
- A.P. - Lupus cutáneo en 1976
- Alteraciones analíticas: ANA-1/160
- Estudio histológico:

Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario.

Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado. Necrosis grasa moderada.

Foliculos linfoides: moderado

Afectación vascular: vasculitis linfocítica

Calcificación: No se observa

Alteraciones dermo-epidermicas: Compatible con lupus.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos, corticoides orales.
Curación.

CASO Nº 13

- Varón 26 años
- Varios nódulos de 1-1,5 cm en pierna
- Tiempo de evolución: 2 días
- A.P. - Lupus cutáneo, párpados regionales, cuello, torax, 4 años de evolución en 1979. Lupus subagudo en 1990.
- Alteraciones analíticas: ANA-1/80; V sed. 29
- Estudio histológico:

Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario.

Afectación Lobulillar: Escaso infiltrado. Necrosis grasa leve.

Foliculos linfoides: No se observa

Afectación vascular: vasculitis linfocítica

Calcificación: Focos de calcio

Alteraciones dermo-epidermicas: No se observa

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales, Antipalúdicos, Talidomida. Mejoría clínica.

CASO Nº 14

- Mujer 53 años
- Placas en región lumbosacra, gluteos, muslos, abdomen, entemato-edematosos muy infiltrados
- Tiempo de evolución: 4 meses
- A.P. - Lesiones de lupus, confirmados histológicamente, en frente, región parietal y preauricular. Edema facial y miositis
- Alteraciones analíticas: LDH 385; CPK 3197; Aldolasa 167; GOT 760; GPT 277; GGT 274
- Estudio histológico:

Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario.

Afectación Lobulillar: Leve infiltrado. Necrosis grasa leve

Foliculos linfoides: escaso

Afectación vascular: vasculitis linfocítica

Calcificación: No se observa

- Alteraciones dermo-epidermicas: Compatibles con lupus
- Tratamiento y evolución: Exitus por hemorragia digestiva

CASO Nº 15

- Varón 57 años
- Placa de región sacra
- Tiempo de evolución: 1 año
- A.P. - Lupus cutáneo de 1 año y medio de evolución y Lupus subagudo en zonas fotoexpuestas desde hace dos meses
- Alteraciones analíticas: ANA-1/320; patrón moteado; leucopenia
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario.
 - Afectación Lobulillar: Escaso infiltrado. Necrosis grasa leve.
 - Foliculos linfoides: escasos
 - Afectación vascular: vasculitis leucocitoclastica
 - Calcificación: Focos de calcio
 - Alteraciones dermo-epidermicas: Compatible con lupus
- Tratamiento y evolución: Corticoides oral, Antipalúdicos. Mejoría Clínica.

CASO Nº 16

- Mujer 62 años
- Nódulo en muslo
- Tiempo de evolución: no consta
- A.P. - No consta
- Alteraciones analíticas: no consta
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Intenso infiltrado linfocitario.
 - Afectación Lobulillar: Intenso infiltrado. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: moderado
 - Afectación vascular: vasculitis linfocitica
 - Calcificación: Si se observa
 - Alteraciones dermo-epidermicas: No se observa
- Tratamiento y evolución: Extirpación quirurgica.

CASO N° 17

- Mujer de 22 años
- Nódulo en brazo
- Tiempo de evolución: no consta
- A.P. - no consta
- Alteraciones analíticas: no consta
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: No se observa
 - Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado. Necrosis grasa intensa.
 - Foliculos linfoides: escaso
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: Focos de calcio
 - Alteraciones dermo-epidérmicas: No se observa
- Tratamiento y evolución: Extirpación quirúrgica.

CASO N° 18

- Mujer 27 años
- Nódulo en brazo
- Tiempo de evolución: no consta
- A.P. - no consta
- Alteraciones analíticas: no consta
- Estudio histológico:
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Fibrosis. Infiltrado linfocitario.
 - Afectación Lobulillar: Moderado infiltrado linfocitario. Necrosis grasa moderada.
 - Foliculos linfoides: moderada
 - Afectación vascular: vasculitis linfocítica
 - Calcificación: No se observa
 - Alteraciones dermo-epidérmicas: Compatible con lupus
- Tratamiento y evolución: Extirpación quirúrgica.

CASO N° 19

- Mujer 45 años
- Nódulo en región glútea
- Tiempo de evolución: Varios meses
- A.P. - Lupus cutáneo en brazos

- Alteraciones analíticas: ANA-1/80; patrón moteado
- Estudio histológico:
Afectación Septal: Engrosamiento. Infiltrado inflamatorio.

Linfoide.

Afectación lobulillar: intenso infiltrado inflamatorio.
Necrosis grasa moderada.

Foliculos linfoides: moderada

Afectación vascular: No se observa

Calcificación: Focos de calcio

Alteraciones dermo-epidermicos: Compatible con lupus.

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales, antipalúdicos.

Mejoría clínica.

CASO Nº 20

- Varón 80 años
- 2 nódulos en cara externa de brazo izquierdo
- Tiempo de evolución: 3 meses
- A.P. - Bowen en pubis. Lesiones de lupus cutáneo en frente, manos y pecho, 1 año de evolución
- Alteraciones analíticas: V sed. 31; ANA-1/1280; CH50 83
- Estudio histológico:
Afectación Septal: Engrosamiento. Infiltrado inflamatorio
Afectación Lobulillar: Infiltrado inflamatorio linfocitario.
Foliculos linfoides: No se observa
Afectación vascular: vasculitis linfocítica
Calcificación: Focos de calcio
Alteraciones dermo-epidermicos: Compatible con lupus.
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos, corticoides tópicos.

CASOS CLINICOS DE ESCLERODERMIA

Centrandonos en el estudio realizado a 147 esclerodermias, de las cuales clínicamente, diez y seis correspondian a sistémicas, noventa y nueve a localizadas y treinta y dos a sindromes esclerodermiformes por aceite tóxico.

Solo cincuenta y tres de las biopsias llegaron hasta el paniculo y de estas, diez y nueve reunian los criterios de inflamación linfocítica y fibrosis hialina para poder clasificarlas como esclerodermias paniculitis.

CASO Nº 1

- Varón 61 años
- Esclerodermia Linear con atrofia muscular en MID y MSD
- Tiempo de evolución: 20 meses
- A.P. - ulcus, epixtasis, parestesias en miembros
- Alteraciones analíticas: aldolasa 5
- Estudio histológico:
 - Afectación dérmica: Dermis reticular, leve infiltrado, hialinización, moderada atrofia de la glandula ecrina, con disminución de grasa.
 - Afectación Septal: Paralelismo. Edema. Engrosamiento. Hialinización. Escaso infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmáticas. No foliculos linfoides.
 - Afectación Lobulillar: leve infiltrado linfocitico. Aplanamiento de lobulos.
 - Afectación vascular: No se observa
 - Afectación musculo: musculo atrófico
- Tratamiento y evolución: Corticoides. Lesiones residuales con piel atrófica sin signos de esclerosis y disminución del diámetro de los miembros.

CASO Nº 2

- Varón 59 años
- Fascitis eosinofílica. Inicia en cintura escapular con progresión generalizada.
- Tiempo de evolución: 2 meses
- A.P. - Diabético. No afectación sistémica. No afectación muscular.
- Alteraciones analíticas: leucocitos 13600; 16% eosinofilos; ANA+1/160.
- Estudio histológico:
 - Primera y segunda biopsia(con 2 semanas intervalo), cambios similares:
 - Afectación dérmica: Dermis reticular fibrosis . Infiltrado perianexial. Disminución de la grasa en glandula ecrina
 - Afectación Septal: Engrosamiento. Edema Fibrosis. Intenso infiltrado de linfocitos. Histiocitos .Plasmatica y eosinofilos.
 - Afectación Lobulillar: aplanamiento
 - Afectación vascular: Trombos vasculares. Infiltrado linfocitario en su pared.

Afectación fascia: Fascia con intensa fibrosis e inflamación con linfocitos, histiocitos, plasmáticas y eosinófilos.

Afectación musculo: sin alteraciones.

-Tercera biopsia (22 meses más tarde)

Epidermis: Discretamente adelgazada

Dermis: Espesor prácticamente normal, con ligero desplazamiento de glándulas ecrinas. Discreto infiltrado linfocitario perivascular, no eosinófilos

Hipodermis: No alteraciones significativas.

- Tratamiento y evolución: Corticoides, antipalúdicos. Persiste ligera induración a nivel abdominal en la última revisión.

CASO Nº3

- Varón, 31 años .

- Fasciitis Eosinofílica. Placa inflamatoria, indurada en parrilla costal, de 12 x 16 cm.

- Tiempo de evolución: 3 meses

- A.P. - Adicto a cocaína y heroína. Endocarditis bacteriana. Tuberculosis pulmonar

-Alteraciones analíticas: V. Sed. 32, resto normal

-Estudio histológico:

Afectación dérmica: Dermis reticular engrosada con infiltrado linfocitario. Desaparición grasa de glándulas ecrinas.

Afectación Septal: Intensa fibrosis. Hialinización. Infiltrado linfocitos y eosinófilos.

Afectación lobulillar: Disminución y aplanamiento

Afectación vascular: Infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos y eosinófilos.

Afectación fascia: Fibrosis, engrosamiento e infiltrado inflamatorio de linfocitos y eosinófilos. Aumento de la pared vascular con infiltrado inflamatorio.

Afectación muscular: Sin alteración.

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales. Remisión del cuadro.

CASO Nº 4

- Mujer . 56 años

- Placa en abdomen de 12 x 3 cm.

- Tiempo de evolución: 4 meses

- A.P.: Litiasis renal

- Alteraciones analíticas: No existen
- Estudio histológico:
 - Afectación dérmica: Bandas de colágeno ,que atrapan los folículos pilosebáceos. Moderado infiltrado linfocitario.
 - Afectación septal: Fibrosis. Engrosamiento. Moderado infiltrado linfocitos.
 - Afectación lobulillar: No existe.
 - Afectación vascular: No existe
 - Afectación muscular: No existe.
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales. Mejoría clínica.

CASO Nº 5

- Varon 10 años
- Esclerodermia linear, en cara interna de rodilla y muslo
- Tiempo de evolución: 7 meses.
- A.P.: Sin interes
- Alteraciones analíticas: No existen
- Estudio histológico:
 - Afectación dérmica: Densos haces de colágeno hialinizado. Infiltrado linfocitario.
 - Afectación septal: Fibrosis. Hialinización Engrosamiento. Infiltrado inflamatorio linfocitario.
 - Afectación lobulillar: Disminución
 - Afectación muscular: No existe
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Mejoría clínica, pigmentación, no esclerosis.

CASO Nº 6

- Varon 21 años
- Placas en brazos de 15 x 4 cm y antebrazos.
- Tiempo de evolución: 7 meses
- A.P.: sin interes
- Alteraciones analíticas: Leucocitosis con 20.240. Resto normal.
- Estudio histológico:
 - Afectación dérmica: Densa colagenización. Atrofia folicular. Atrofia glándulas ecrinas.
 - Afectación septal: Intensa fibrosis. Hialinización. Leve infiltrado linfocitario.
 - Afectación lobulillar: Borramiento del tejido graso.
 - Afectación vascular: Leve infiltrado perivascular.

- Afectación muscular: No se observa.
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales y antipalúdicos. Mejoría clínica.

CASO N° 7

- Mujer 52 años
- Placas en brazos de 7, 5 y 4 cm., borde netos y piel atrófica.
- Tiempo de evolución: Varios años.
- A.P.: Sin interes
- Alteraciones analíticas: GPT 57, gGT 66, V. Sed 20
- Estudio histológico:
 - Afectación dérmica: Densa fibrosis colágena. Focos de restos inflamatorios. Depósitos de calcio.
 - Afectación septal: Hialinización intensa.
 - Afectación lobulillar: Disminución grasa
 - Afectación vascular: No existe
 - Afectación muscular: No existe.
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. No vuelve a revisión.

CASO N° 8

- Varon 16 años
- Esclerodermia linear, afectación antebrazos, manos, muslo y región lumbar derecha
- Tiempo de evolución: 2 meses
- A.P.: Sin interes
- Alteraciones analíticas: ANA 1/640, F. Alcalina 161.
- Estudio histológico:
 - Primera biopsia
 - Afectación dérmica: Importante fibrosis. Abundante infiltrado inflamatorio linfocitario.
 - Afectación septal: Intensa fibrosis. Importante infiltración inflamatoria linfocitaria
 - Afectación lobulillar: No existe
 - Segunda biopsia
 - Afectación dérmica: Aumento grosor. Fibrosis. Hialinización Desaparición grasa glandulas ecrinas y atrófia
 - Afectación septal: Fibrosis Hialinización
 - Afectación lobulillar: Disminución grasa
- Biopsia muscular: Atrófia de fibras aisladas.

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales y antipalúdicos. Discreta mejoría. No vuelve a revisión desde hace 6 años.

CASO Nº 9

- Varón 72 años
- Morfea Generalizada, inicia con placa en zona de cinturón, seguido de múltiples placas hiperpigmentadas de diferentes tamaños, por toda la superficie cutánea, excepto pierna y cara.
- Tiempo de evolución: 6 meses
- A.P.: Sin interés
- Alteraciones analíticas: 9.800 leucocitos con 6% eosinófilos
- Estudio histológico:
 - Primera biopsia:
 - Afectación dérmica: Gruesos haces de colágeno hialinizado. Intenso infiltrado linfoplasmocitario.
 - Afectación Septal: Engrosados. Hialinización. Denso infiltrado linfoplasmocitario. Formación de folículos linfoides.
 - Afectación lobulillar: Aplanamiento y disminución.
 - Afectación vascular: Vasculitis linfocítica
 - Segunda biopsia:
 - Dermis: Engrosamiento. Hialinización. Infiltrado linfocitario intenso en porción inferior y rodeando a glándulas eccrinas.
 - Afectación septal: Engrosamiento. Fibrosis . Infiltrado inflamatorio linfocitario. Folículos linfoides
 - Afectación lobulillar: Infiltrado inflamatorio en zona periseptal. Folículos linfoides.
 - Afectación vascular: Vasculitis linfocítica.
 - Tercera biopsia:(No incluye tejido subcutáneo)
 - Solo se encuentra discreta fibrosis en dermis, rodeando las glándulas sudoríparas y disminución de la grasa, que las rodea.
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales y antipalúdicos. Mejoría clínica.

CASO Nº 10

- Mujer 35 años
- Placa en hipocondrio derecho ,7cm.
- Tiempo de evolución: 3 años
- A.P.:Glomerulonefritis aguda.
- Alteraciones analíticas: LDH 250, resto normal

- Estudio Histológico:
 - Epidermis normal
 - Dermis: Aumento. Gruesas bandas de colageno hialino.
- Leve infiltrado inflamatorio linfocitario. Ausencia de grasa glandula ecrinas
 - Afectación septal: Fibrosis. Hialinización. Infiltrado linfocitario
 - Afectación vascular: No existe
- Tratamiento y evolución: Corticoides orales y antipalúdicos. Ante la presencia de dos nuevas placas, 3 años más tarde, se inicia tratamiento con PUVA, con mejoría clínica.

CASO Nº 11

- Mujer, 70 años
- Placas en pie y tercio postero externo de pierna
- Tiempo de evolución: 6 meses
- A.P.: Sin interes
- Alteraciones analíticas: V. sed. 33, resto normal
- Estudio histológico:
 - Dermis: Aumento de colágeno. Disminución de grasa de glandulas ecrinas. Leve infiltrado linfocitario.
 - Afectación septal: Engrosamiento. Hialinización.
- Infiltrado linfocitario
 - Afectación lobulillar: No existe.
 - Afectación vacular: No existe
 - Afectación muscular: No existe.
- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos y corticoides tópicos. Situación estacionaria.

CASO Nº 12

- Varon 54 años
- Morfea Generalizada. Inicia con calambres y endurecimiento de la piel en miembros inferiores, seguido de igual afectación en miembros superiores y tronco, sin otra sintomatología acompañante.
- Tiempo de evolución: 1 año.
- A.P.: Hiperlipemia tipo II
- Alteraciones analíticas: ANA 1/320. Resto normal.
- Estudios complementarios de organos: Normal
- Estudio histológico:

Dermis: Banda de tejido colágeno homogéneo en dermis papilar. Dermis reticular fibrosis, que engloba glándulas eccrinas, con escaso tejido adiposo

Afectación septal: Intensa fibrosis. Hialinización? Paralelismo. Intenso infiltrado linfocitario, con formación de folículos linfoides ocasionales.

Afectación lobulillar: Disminución de la grasa.

Afectación vascular: Vasculitis linfocítica.

Afectación muscular: Focos de infiltrados inflamatorios perivasculares. Atrofia de fibras musculares.

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales. D-Penicilamida. Antipalúdicos. Mejoría clínica con disminución del endurecimiento.

CASO Nº 13

- Mujer 13 años
- Placa en tobillo izquierdo.
- Tiempo de evolución: 6 meses
- A.P.: Sin interés
- Alteraciones analíticas: No existen
- Estudio histológico:

Dermis: Intensa fibrosis con haces de colágenos gruesos y densamente hialinizados. Leve infiltrado inflamatorio linfocitario.

Afectación septal: Fibrosis . Hialinización

Afectación lobulillar: Disminución grasa

No existe afectación vascular ni muscular.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Mejoría

CASO Nº 14

- Mujer 18 años
- Fasciitis eosinofílica. Comienza su clínica con hinchazón de manos y pies, dolor e inflamación en rodilla y tobillo, con malestar general y febrícula, de forma progresiva nota endurecimiento de la piel de MMII y MMSS, con pérdida de vello y aumento de pigmentación.

- Tiempo de evolución: 3 años
- A.P.: Edema en párpados de 4 años de evolución
- Alteraciones analíticas: Leucocitosis 15.200 (26% eosinófilos), CPK-44'4, LDH- 254, Aldolasa-14'2, GOT-74, GPT-107.
- Estudio histológico:

En la pieza solo se encuentra tejido subcutáneo, fascia y músculo. Fascia muy engrosada, infiltrada extensamente por linfocitos, entre los que se encuentra alguna plasmática y algún eosinófilo. El infiltrado inflamatorio se extiende a tabiques perimixiales y a septos subcutáneos, con fibrosis y engrosamiento.

Afectación muscular: Las fibras musculares de tipo II, muestran diámetros menores que las tipo I. En el interior de los fascículos no hay inflamación.

En segunda biopsia. Dermis - colágeno hialinizado, que engloba glándulas ecrinas. Septos hialinizados y engrosados, con ligero infiltrado linfocitario perivascular.

- Tratamiento y evolución: Corticoides orales. Mejoría clínica.

CASO Nº 15

- Mujer 25 años
- Placas en pierna derecha, brazo derecho, espalda y cadera.
- Tiempo de evolución 14 años.
- A.P.: Sin interés
- Alteraciones analíticas: ANA 1/40 patrón moteado
- Estudio histológico:

Dermis: Aumento del colágeno. Moderado infiltrado linfocitario perivascular. Ausencia grasa glándula ecrinas.

Afectación septal: Fibrosis. Hialinización.

Afectación lobulillar: Atrofia

No afectación vascular, ni muscular.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Ante la escasa mejoría, se inicia tratamiento con PUVA, que realiza actualmente.

CASO Nº 16

- Mujer 64 años
- Raynaud yacroesclerosis
- Tiempo de evolución: 2 años
- A.P.: Hernia de hiato con estenosis esofágica. IAM múltiples
- Alteraciones analíticas: Anticuerpos anticentrómero 1/640
- Alteraciones histológicas:

Dermis: Densos haces colágeno. Hialinización. No inflamación

Hipodermis: Septos fibrosos, hialinizados. Disminución de grasa.

No afectación vascular.

CASO Nº 17

- Mujer 14 años
- Esclerodermia linear en cuero cabelludo.
- Tiempo de evolución: 2 meses
- A.P.: Sin interes.
- Alteraciones analíticas: No existen.
- Estudio histológico:

Dermis: Gran esclerosis que rodea a folículos pilosebáceos atróficos o desaparecidos

Hipodermis: Fibrosis e infiltrado inflamatorio linfocítico de predominio perivascular. Lobulillos grasos aplanados.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos durante un año. Sin modificación.

CASO Nº 18

- Varón 69 años
- Morfea en placas, localizadas en tronco, abdomen, cuello y tercio superior de muslos.
- Tiempo de evolución: 1 año
- A.P.: Insuficiencia cardíaca
- Alteraciones analíticas: Leucocitos 8600 (21% eosinófilos).
- Estudio histológico:

Dermis: Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular. Abundante formación de haces colágenos. Glandulas eccrinas con ausencia de grasa, rodeadas por colágeno que las comprimen.

Hipodermis: Septos fibrosos, hialinizados. Disminución de lobulillos grasos.

No afectación vascular. No afectación muscular.

- Tratamiento y evolución: Antipalúdicos. Mejoría clínica.

CASO Nº 19

- Varón 7 años
- Morfea solitaria profunda, presenta en espalda placa infiltrada de 4'5x3 cm., que no le produce molestias, no traumatismo previo.
- Tiempo de evolución: 4 meses
- A.P.: Sin interes

- Alteraciones analíticas: leucocitosis 11800 (7%) eosinófilo.
- Estudio histológico:

Dermis: Intenso infiltrado inflamatorio linfocitario.
Formación de folículos linfoides. Aumento de colágeno.

Hipodermis : Septos aumentados.Fibrosos Grandes
haces de colágeno, que invaden y sustituyen la grasa de los lobulos.
Intenso infiltrado linfocitario, con formación de folículos linfoides.

Afectación vascular: Vasculitis linfocitaria.

Afectación muscular: No existe

DOCUMENTOS GRAFICOS



Figura 1. Lesiones nodulares múltiples recubiertas de piel eritemato-escamosa, atrófica e hiperqueratósica (lupus).



Figura 2. Placa recubierta de piel con alteraciones de lupus y necrosis múltiples, en región glútea.



Figura 3. Lesiones nodulares múltiples inflamatorias, ulceradas en región infraaxilar-mamaria.



Figura 4. Placa ulcerada, necrotica en región sacra.



Figura 5. Lesión nodular única recubierta de piel eritematosa.



Figura 6. Placas eritematosas múltiples en región glutea de varios centímetros.

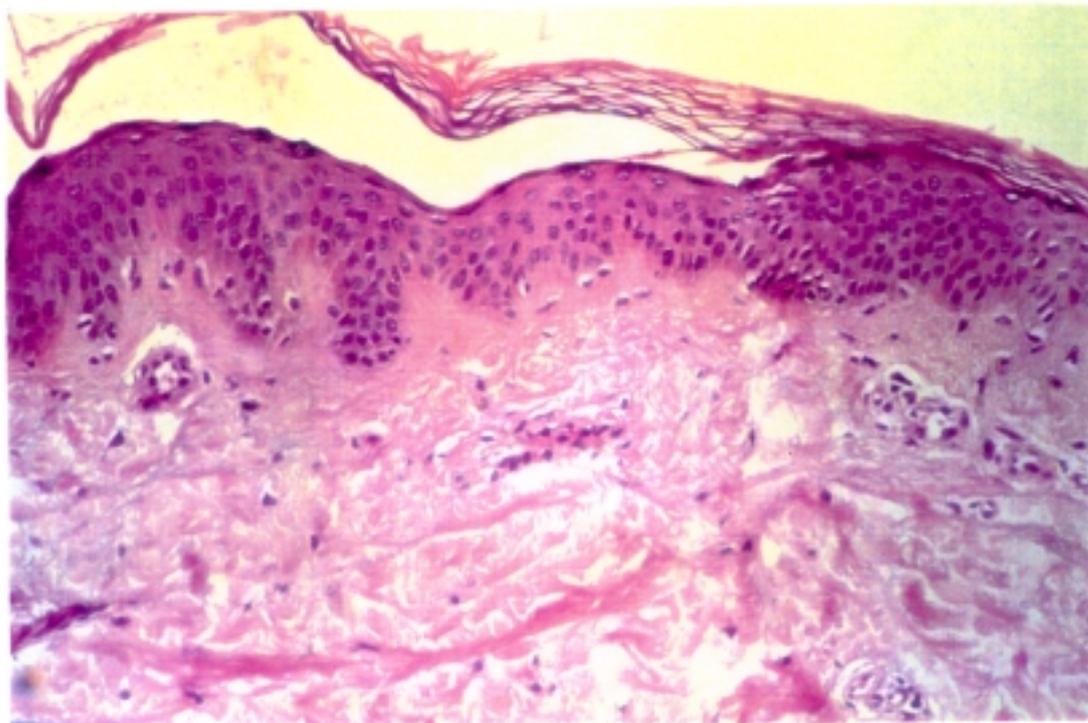


Figura 7. Cambios dermoepidérmicos de lupus. Hialinización de papila dérmica, leve infiltrado inflamatorio perivascular.

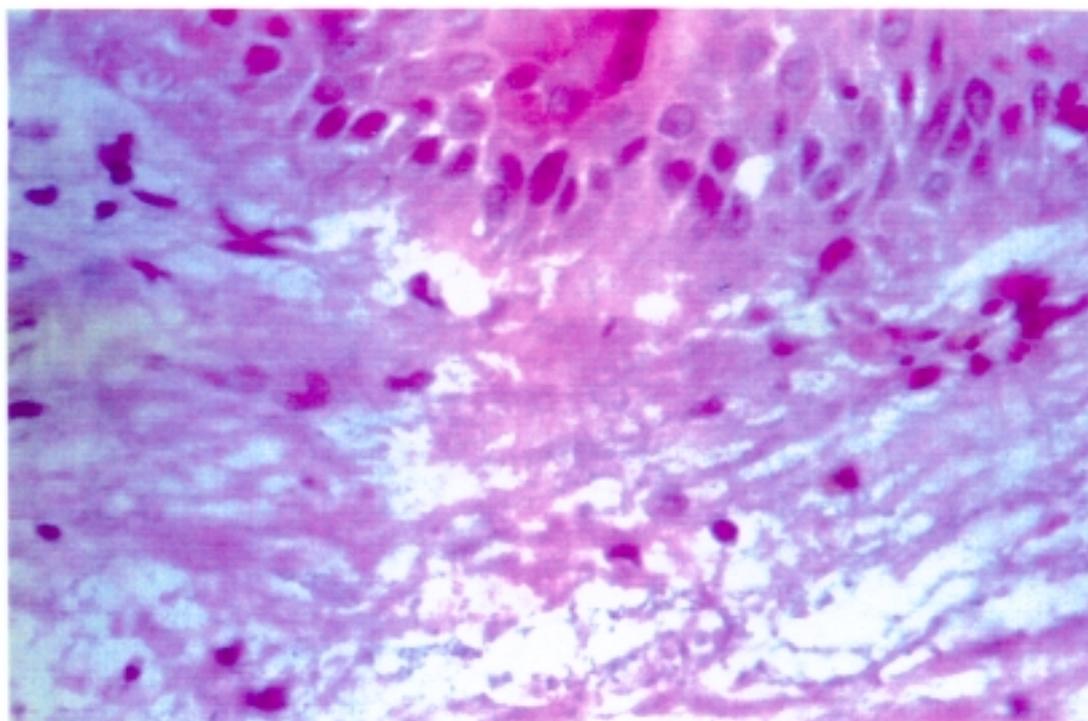


Figura 8. Detalle de afectación epidérmica, vacuolización de membrana basal y depósito de mucina, leve infiltrado inflamatorio en dermis superior.

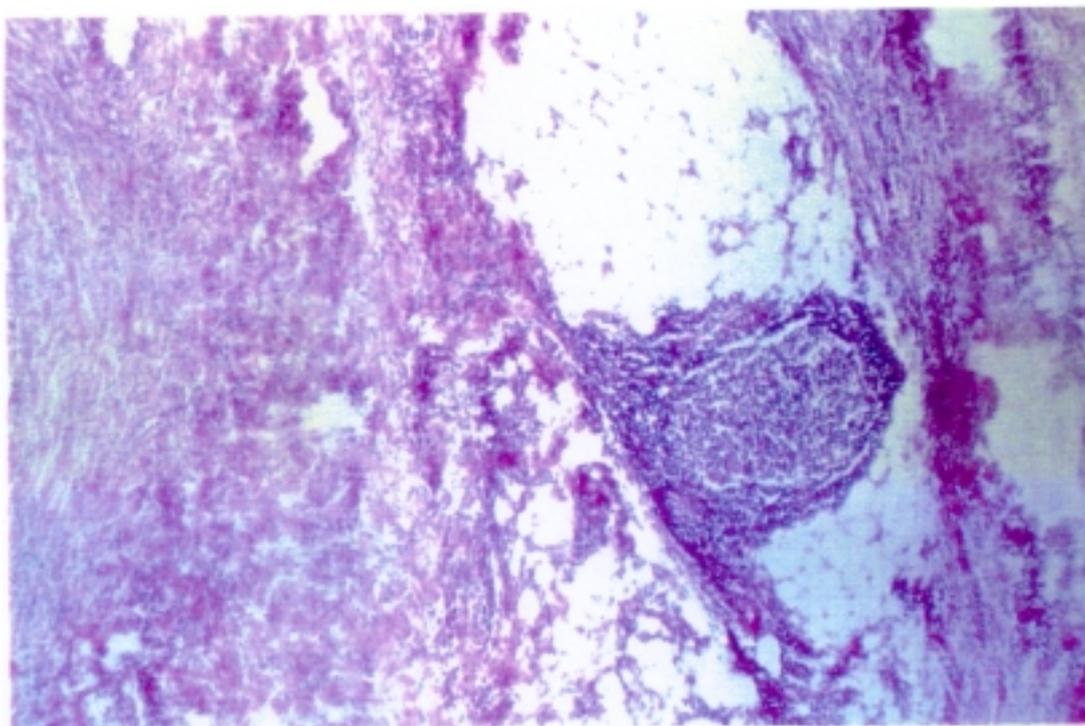


Figura 9. Panorámica de afectación subcutánea, infiltrado inflamatorio, formación de folículos linfoides en lóbulo graso y engrosamiento hialino del septo.

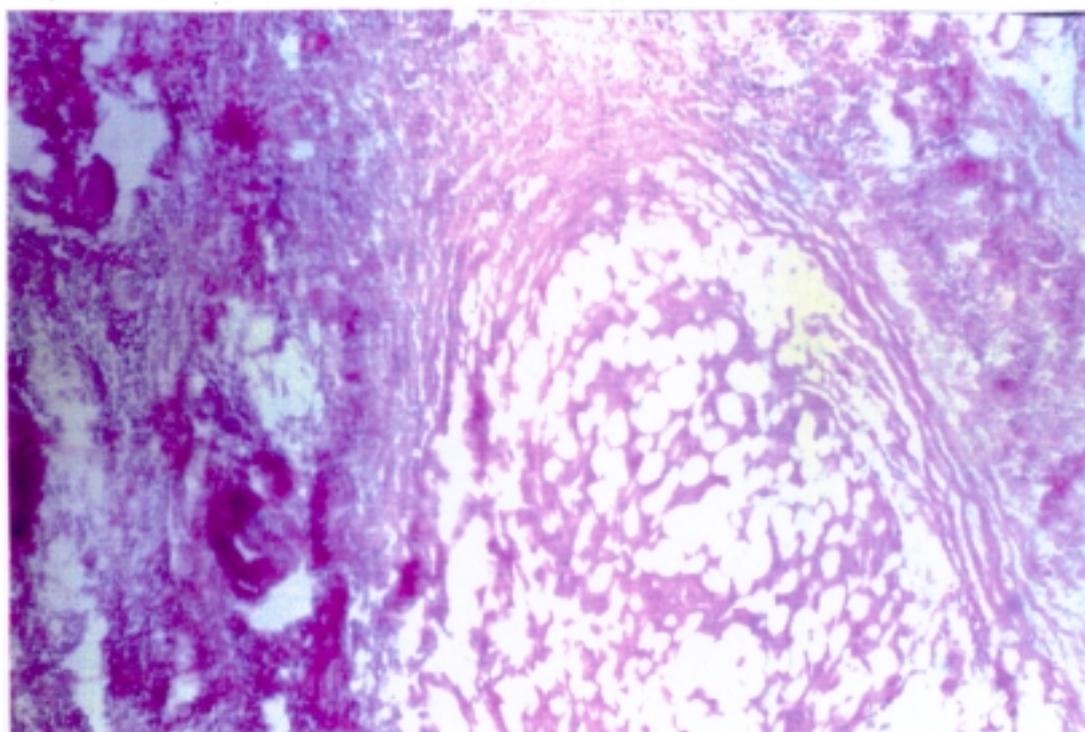


Figura 10. Panorámica de afectación subcutánea con necrosis hialina grasa, fibrosis e infiltrado inflamatorio septal.

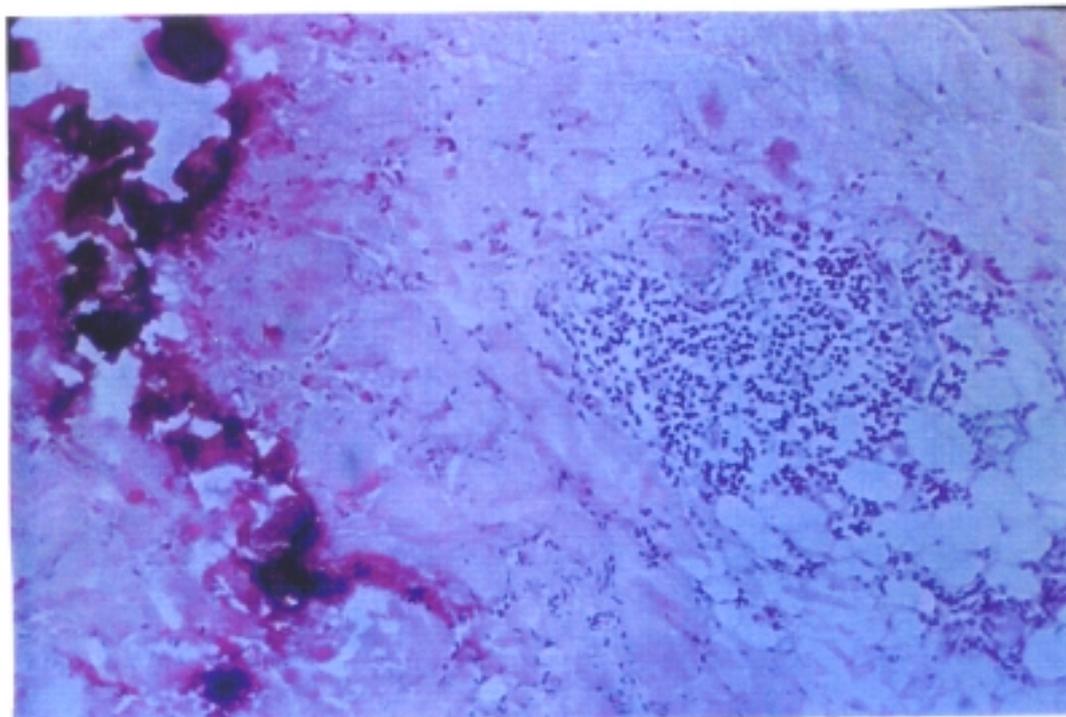


Figura 11. Panorámica de afectación subcutánea con infiltrado inflamatorio, necrosis hialina grasa y calcificación.

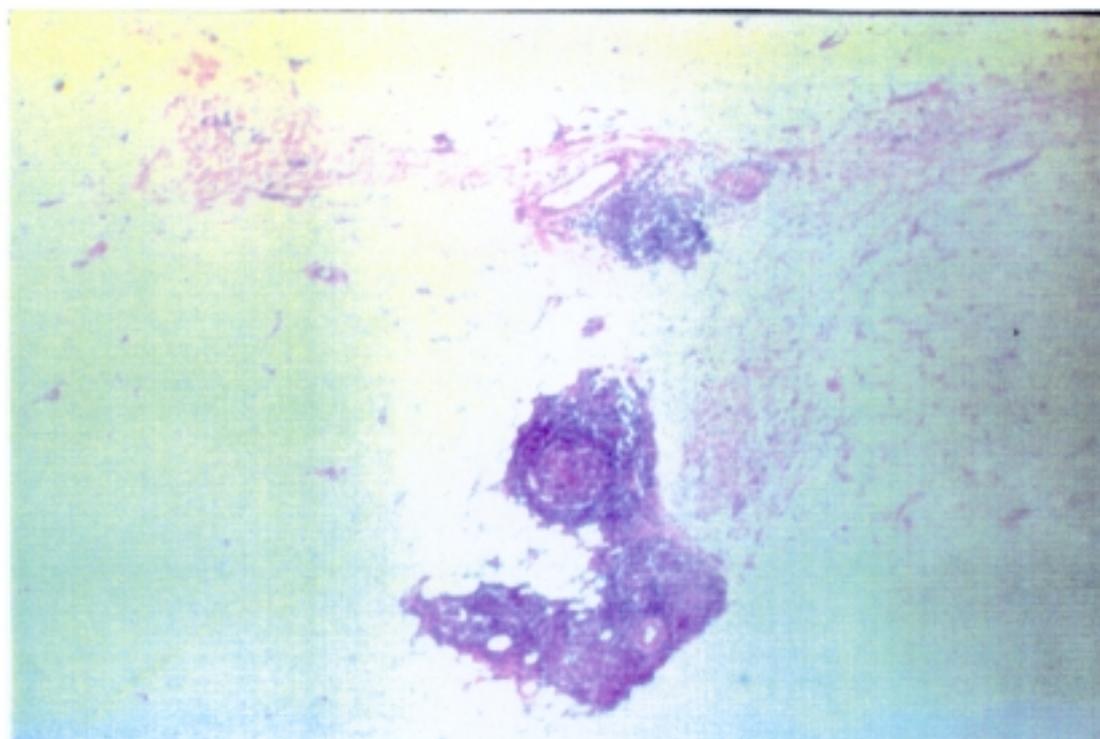


Figura 12. Necrosis hialina grasa, infiltrado inflamatorio, nódulo linfoide y afectación vascular.

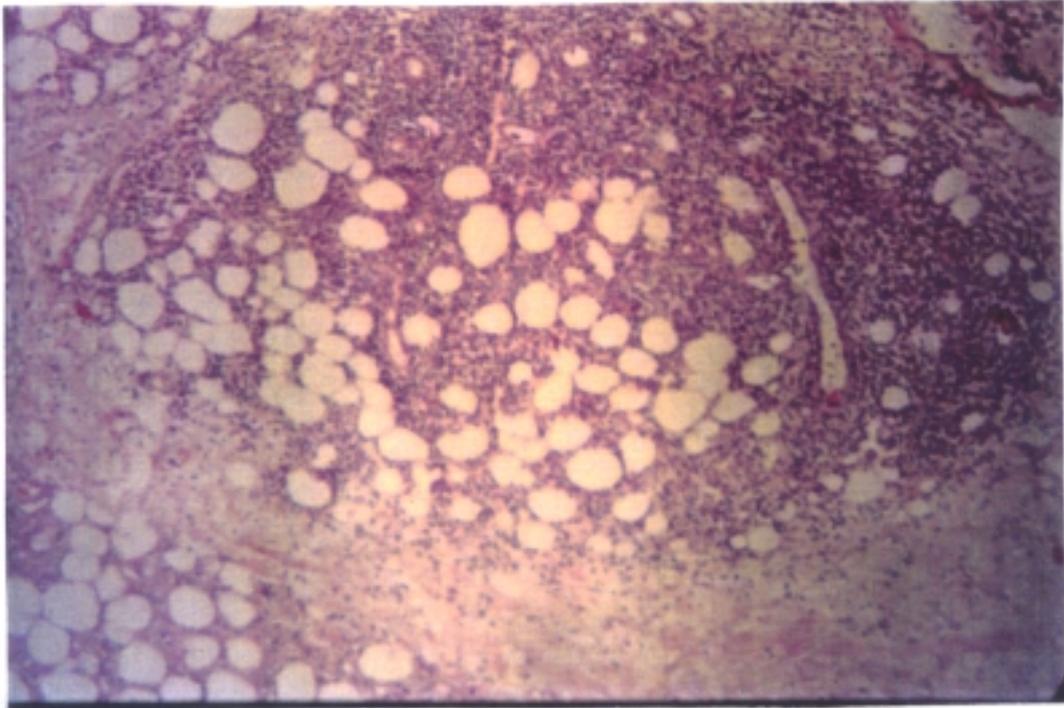


Figura 13. Intenso infiltrado inflamatorio en lóbulo y ensanchamiento septal.

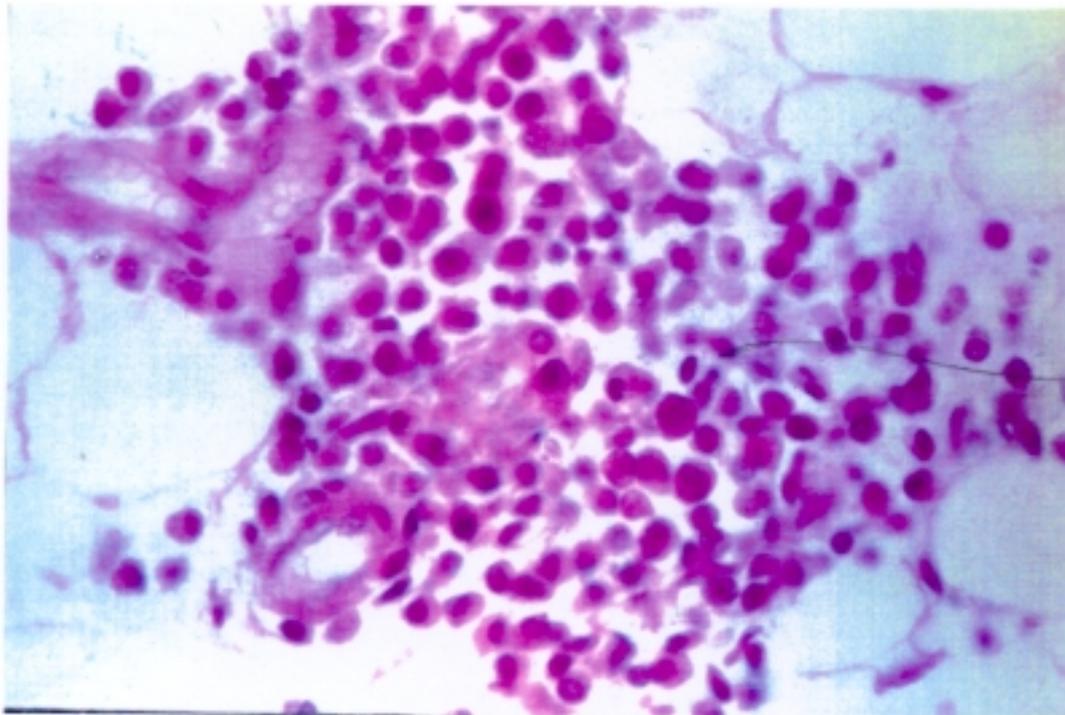


Figura 14. Detalle de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y afectación vascular.

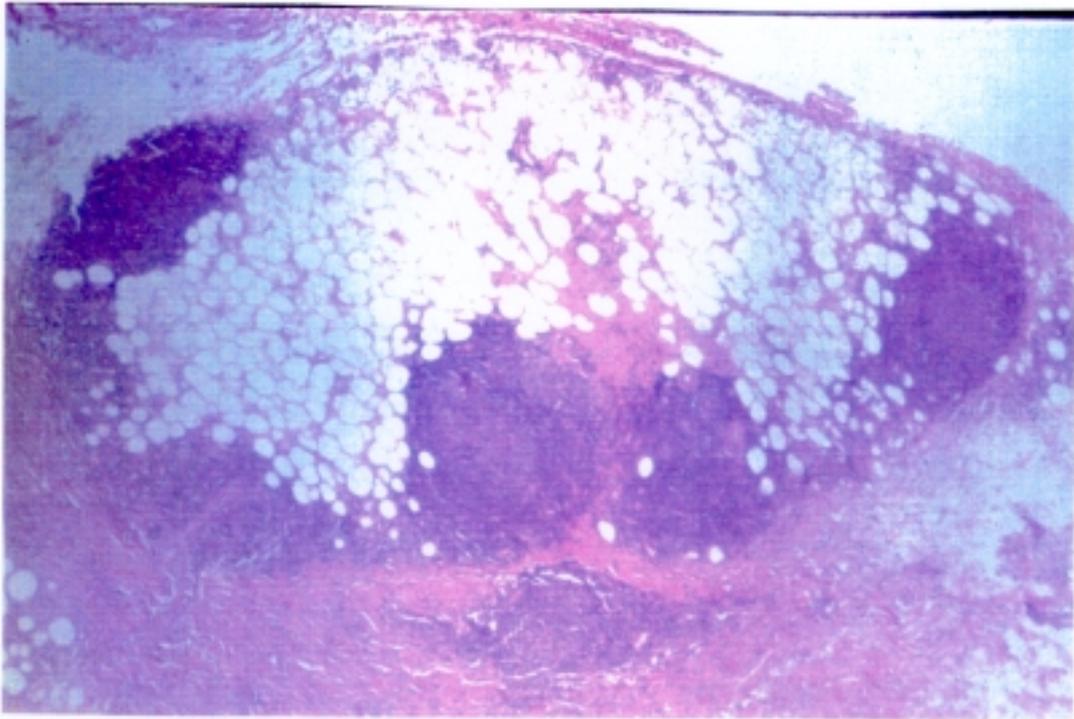


Figura 15. Nodulos linfoides múltiples en lobulo graso y fibrosis septal.

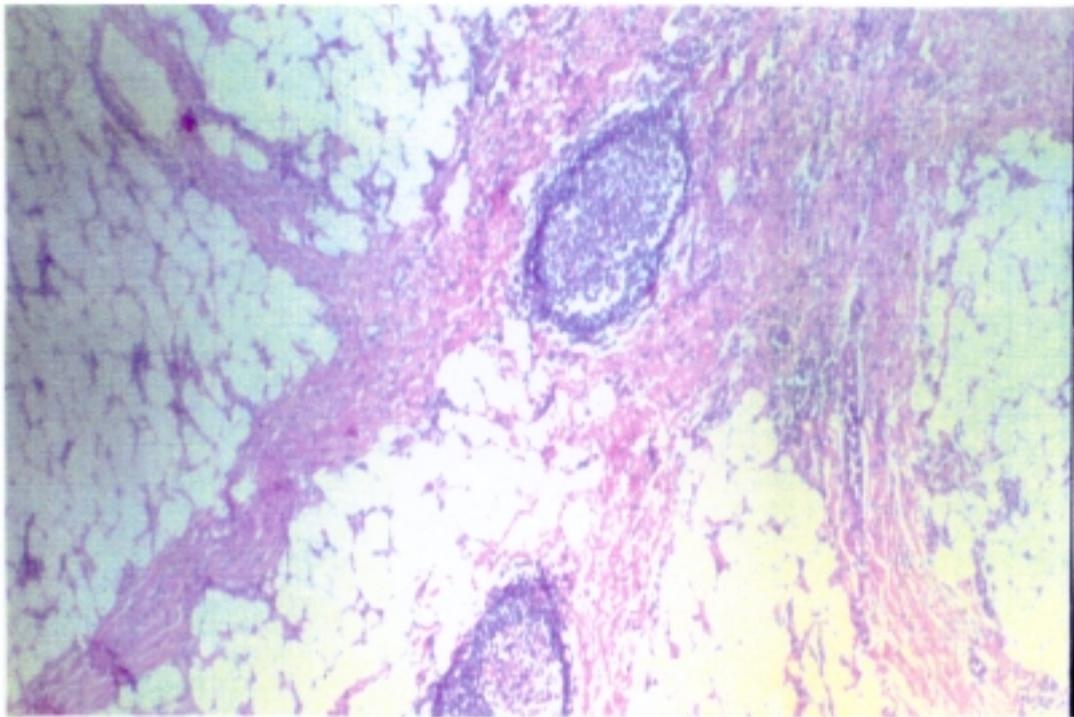


Figura 16. Nodulos linfoides múltiples a nivel septal y lobulillar.

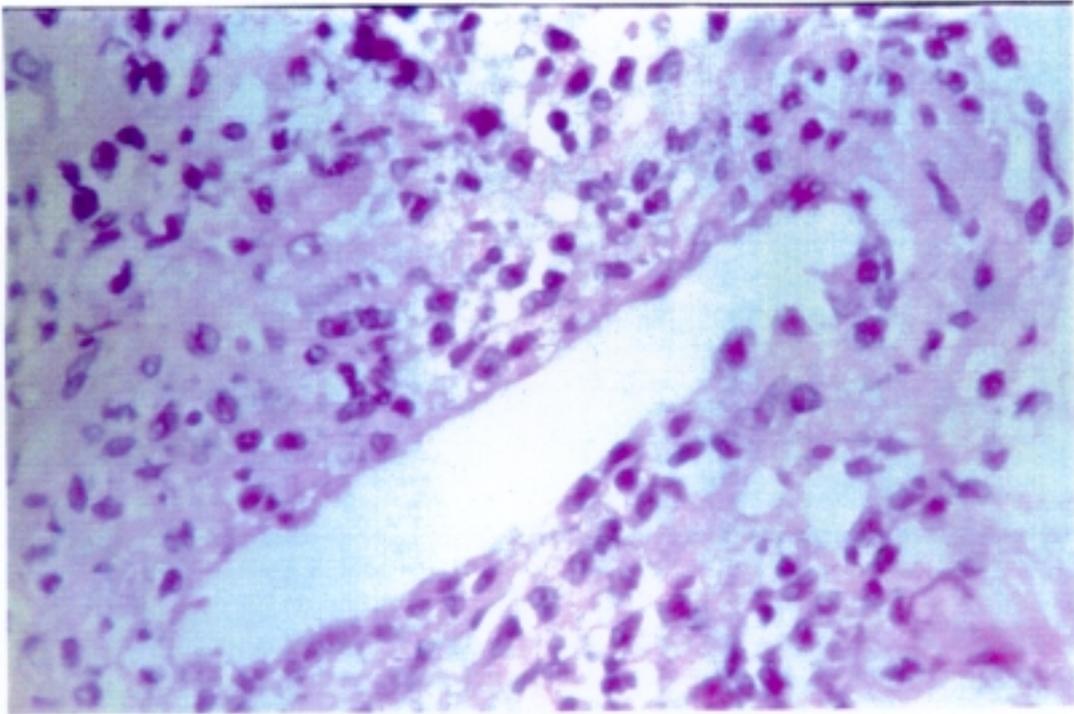


Figura 17. Afectación linfocítica vascular.



Figura 18. Inmunofluorescencia positiva para C3.

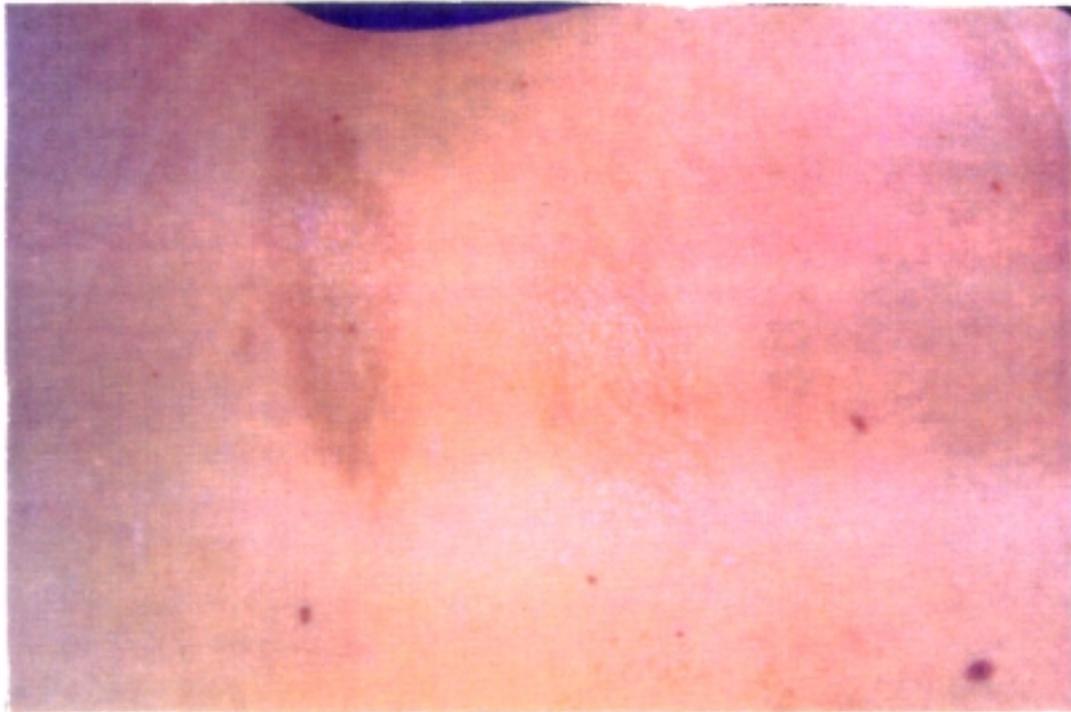


Figura 19. Morfea en placas con halo inflamatorio.



Figura 20. Placa de centro atrófico, deprimido con halo inflamatorio.



Figura 21. Morfea lineal en miembro inferior



Figura 22. Morfea lineal en miembro superior.

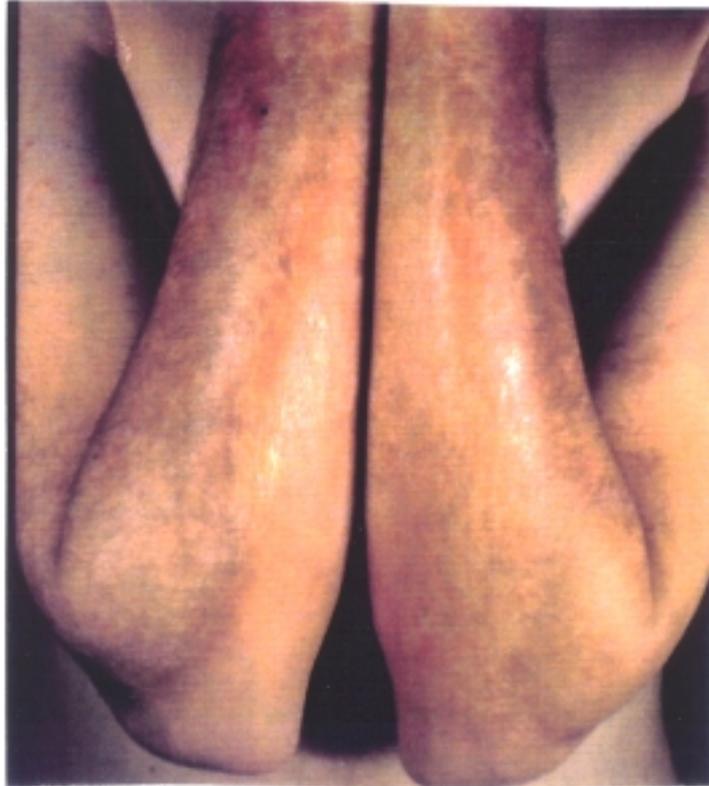


Figura 23. Morfea lineal de afectación bilateral.



Figura 24. Detalle, piel brillante atrófica y ausencia de vello.



Figura 25. Morfea profunda solitaria en espalda.

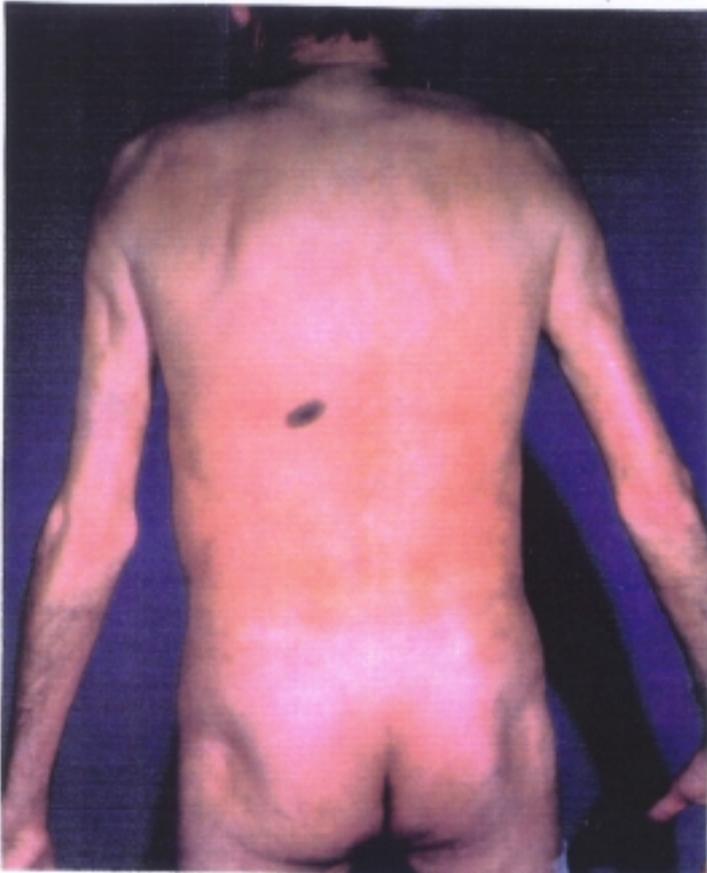


Figura 26. Morfea generalizada.



Figura 27. Fascitis eosinofílica en placa única en torax.



Figura 28. Fascitis eosinofílica generalizada.

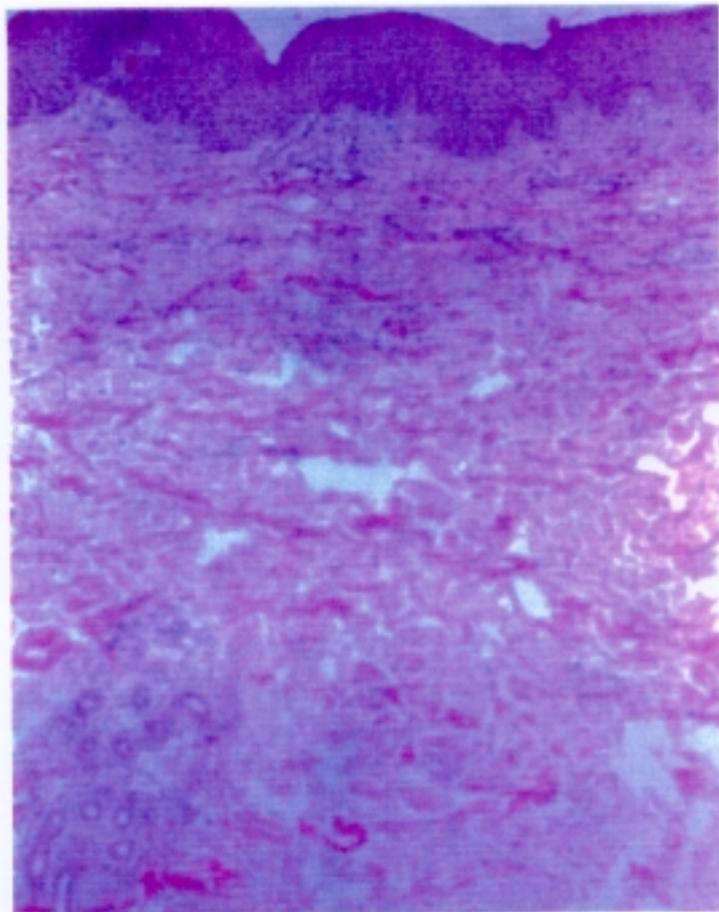


Figura 29. Panorámica, afectación dérmica con bandas de colágeno y glándulas ecrinas con ausencia de grasa perianexial.

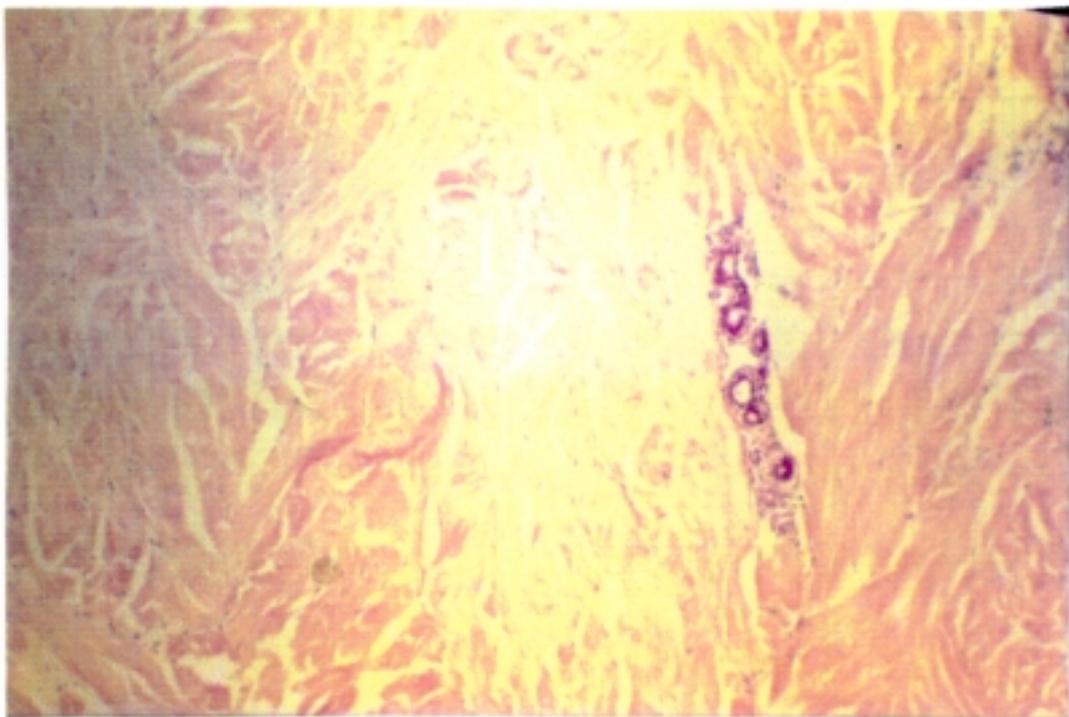


Figura 30. Detalle, colágeno hialinizado y glándulas ecrinas, atróficas ausentes de grasa perianexial.

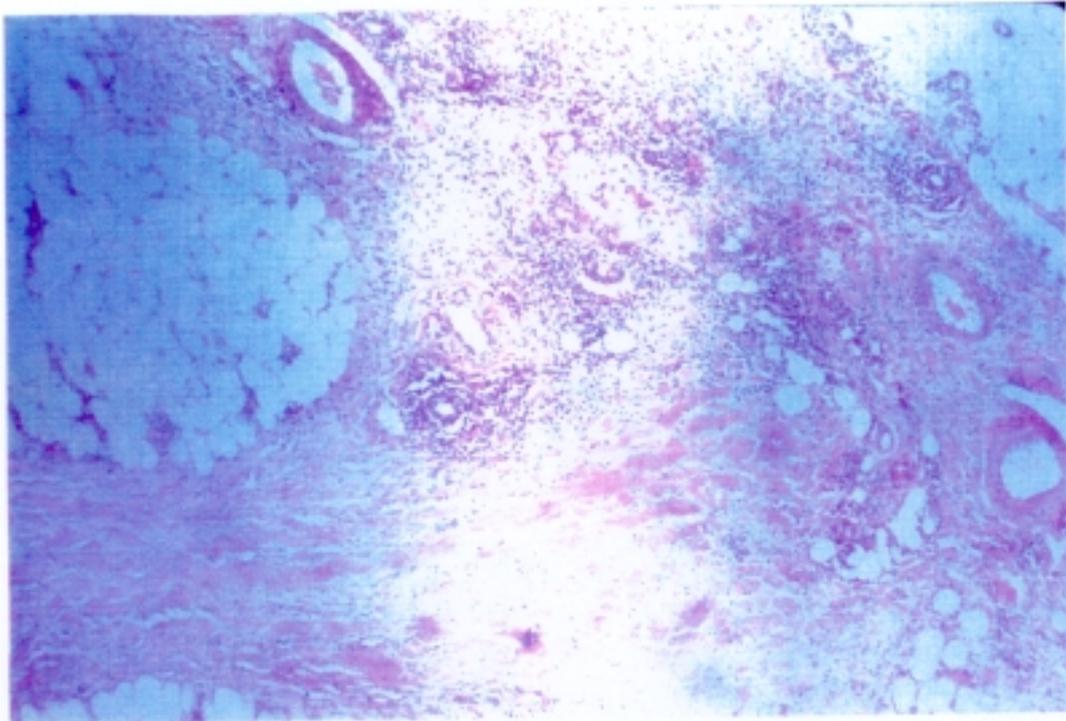


Figura 31. Panorámica, a nivel subcutáneo, infiltrado inflamatorio, afectación vascular, hialinización y engrosamiento septal. No alteración del lóbulo graso.

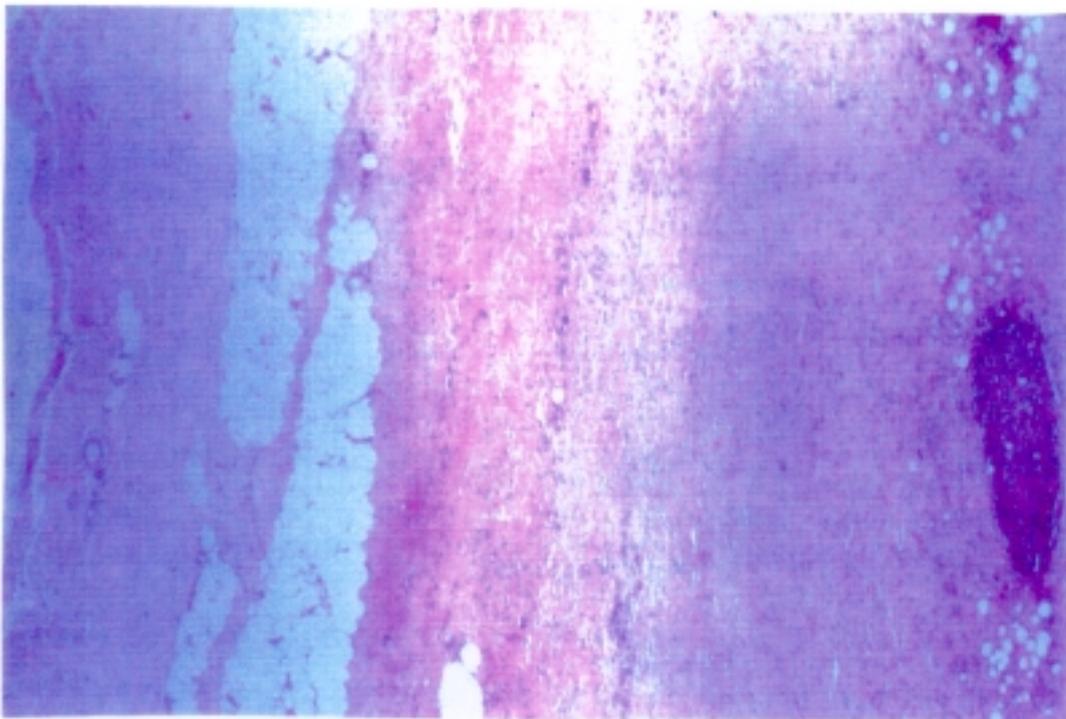


Figura 32. Hialinización y fibrosis septal, aplastamiento del lóbulo sin afectación de la grasa.

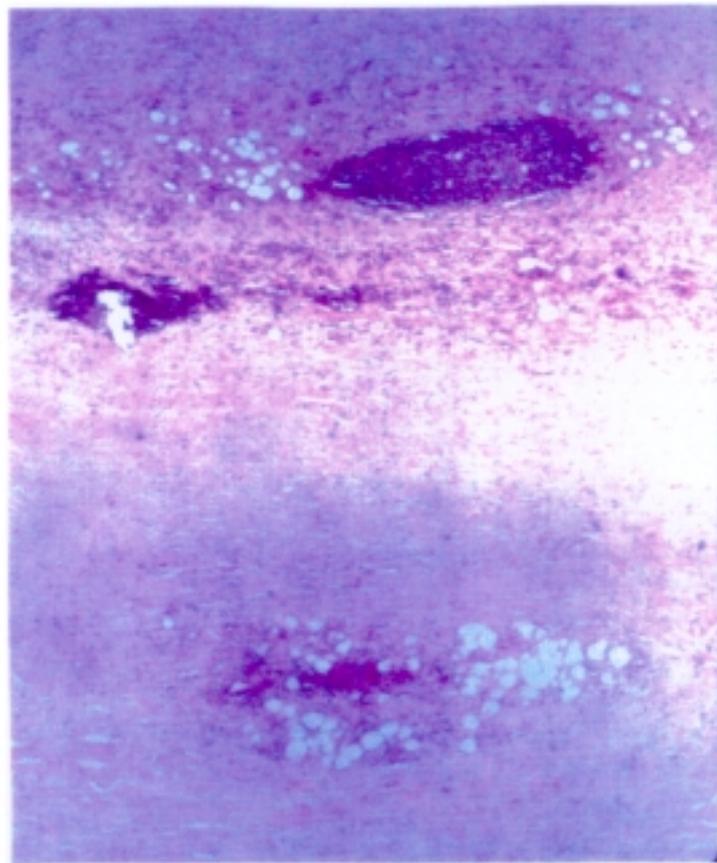


Figura 33. Intensa hialización y fibrosis septal que reemplaza el lóbulo graso, restos inflamatorios en dicho nivel.

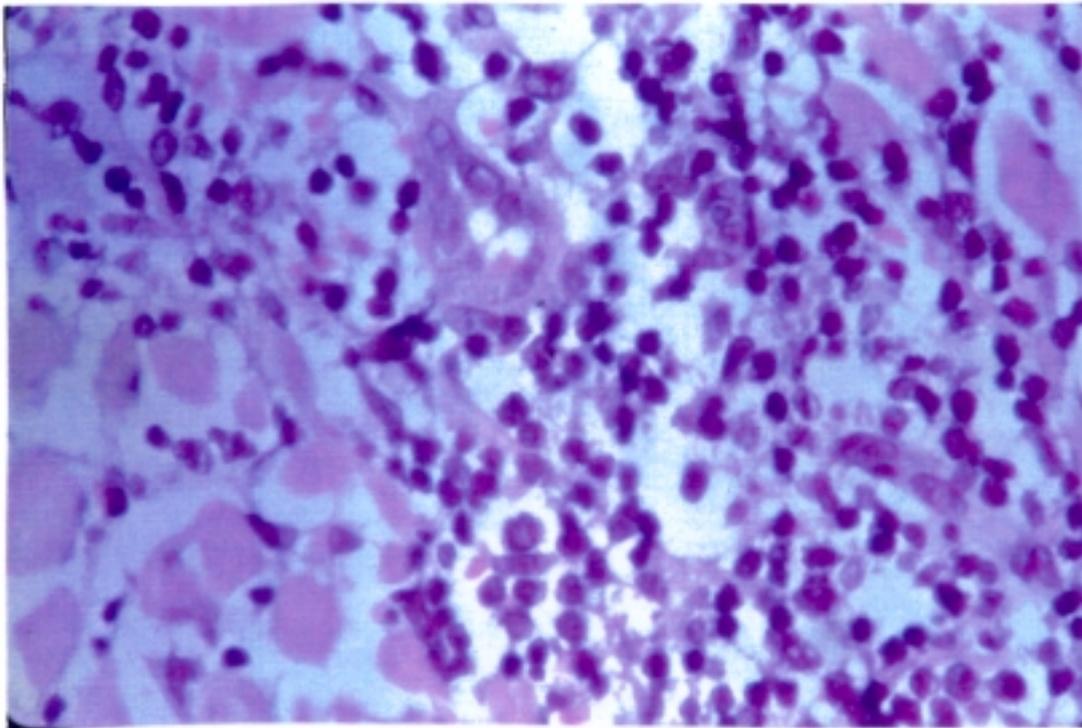


Figura 34. Detalle infiltrado linfo-plasmocitario intenso.

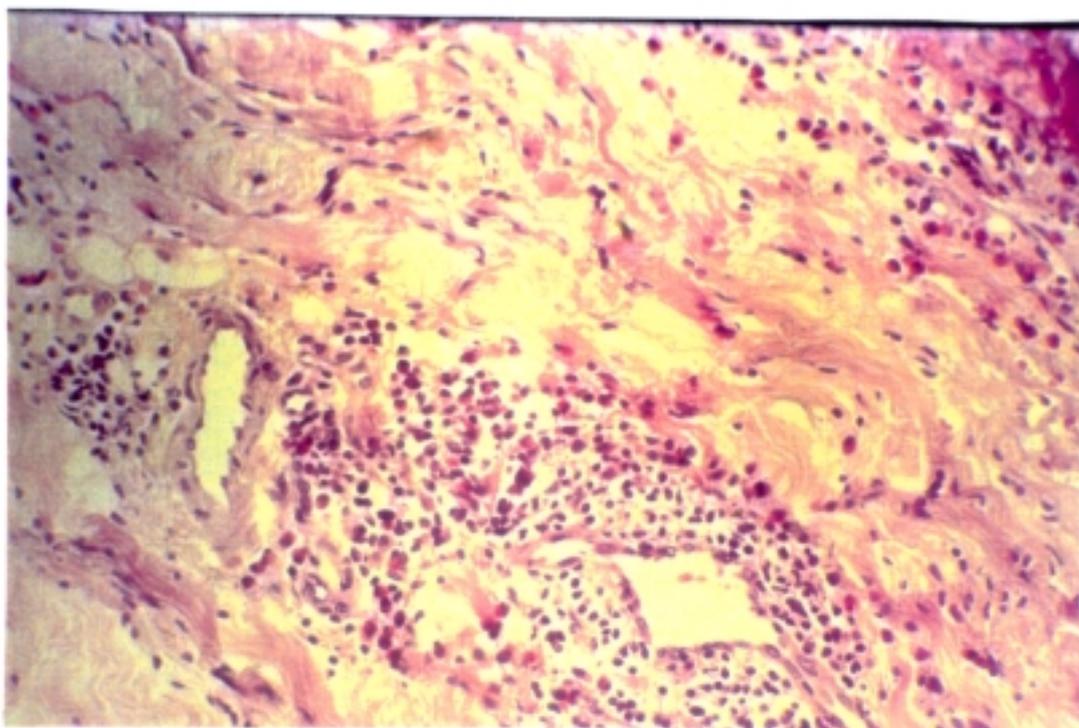


Figura 35. Detalle de infiltrado en fascia con abundante eosinófilos y afectación vascular.

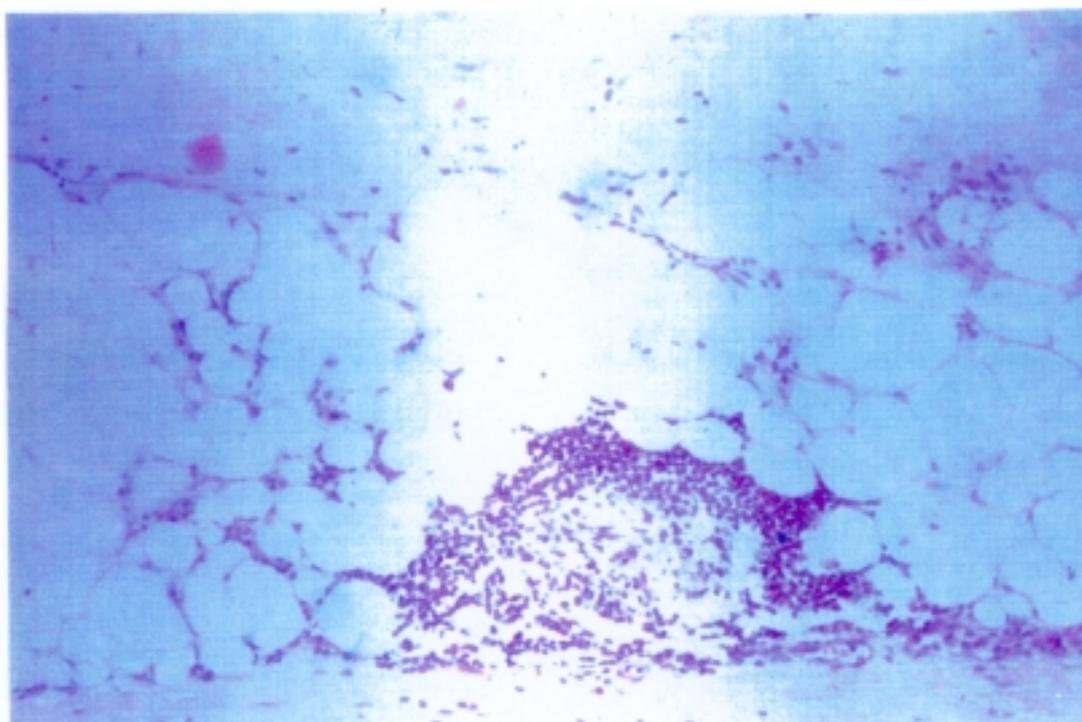


Figura 36. Nodulo linfoide a nivel perilobulillar.

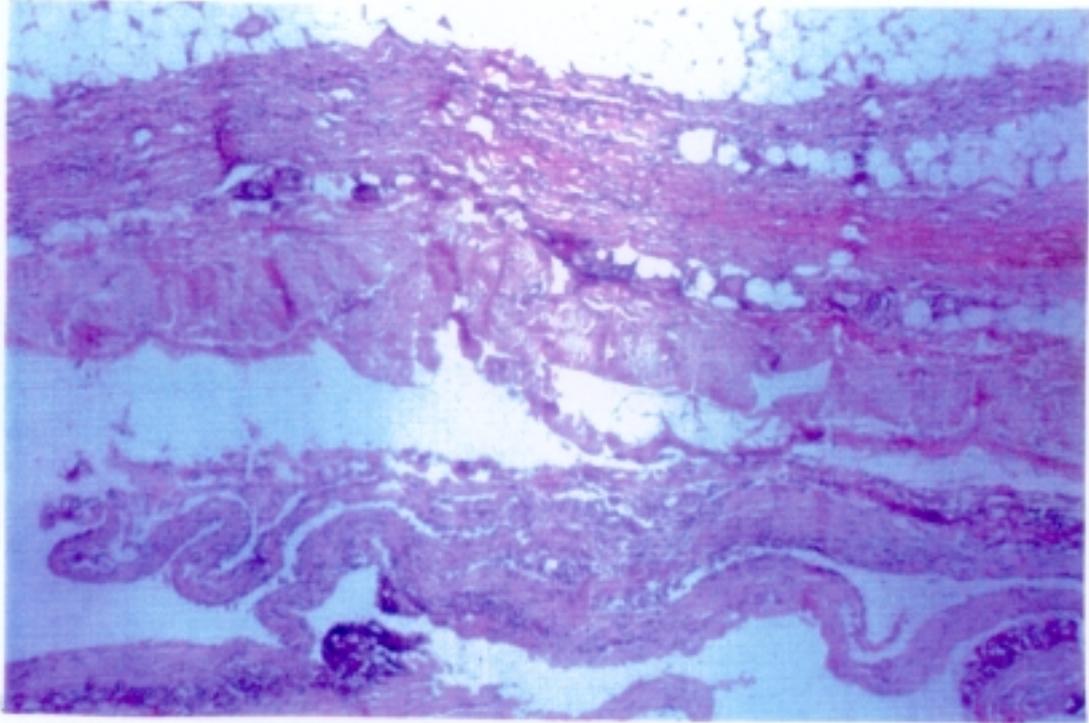


Figura 37. Infiltrado inflamatorio, fibrosis, hialinización en fascia, que se extiende al septo graso

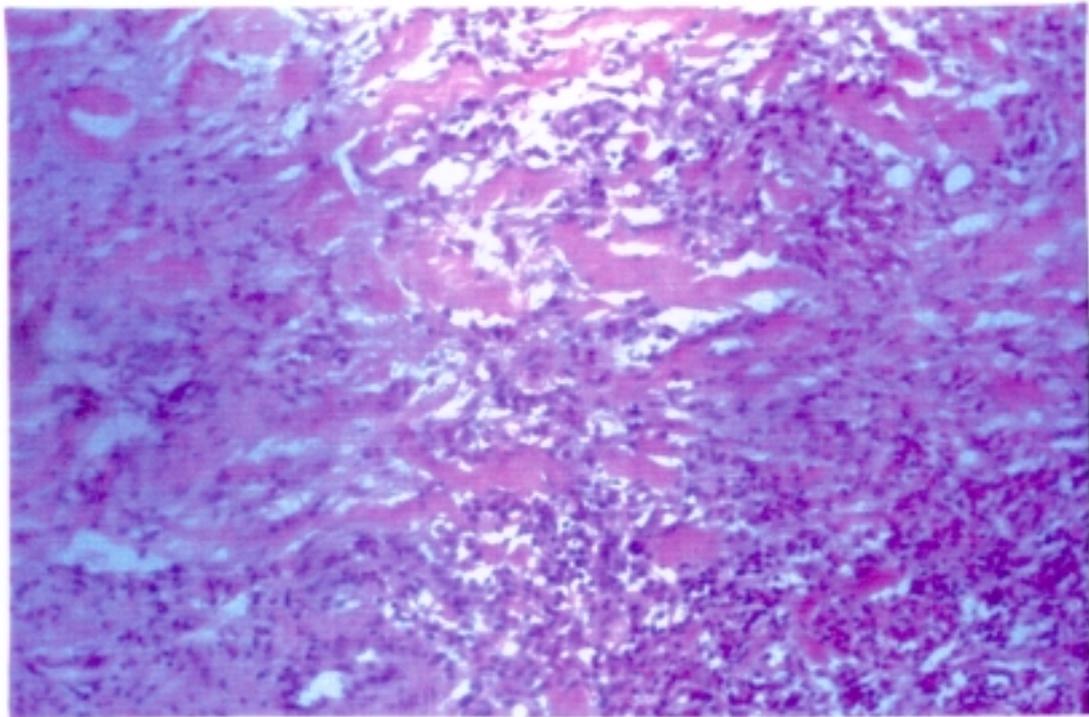


Figura 38. Detalle infiltrado inflamatorio en fascia.

RESULTADO

RESULTADOS

Tras la revisión de historias clínicas, del servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre, del periodo comprendido entre 1980 a 1990, por criterios clínicos, analíticos, histológicos e inmunológicos, obtenemos 334 enfermos diagnosticados de lupus, en sus distintas variedades. Al realizar la clasificación de ellos, obtenemos los siguientes resultados:

- LUPUS CUTANEOS	243	72'75%
- LUPUS SUBAGUDOS	37	11'07%
- LUPUS SISTEMICOS	34	10'17%
-LUPUS PROFUNDOS	20	5'98%

LUPUS PANICULITIS/PROFUNDO

1 - CARACTERISTICAS CLINICAS

1-1. EDAD

20 a 306
30 a 403
40 a 503
50 a 605
60 a 702
70 a 801

1- 2. SEXO

Mujeres13
Hombres 7

1 - 4. MORFOLOGIA DE LESIONES

Nodulos14
Placas 6

1 - 5. N° DE LESIONES

Lesión única10
Lesiones multiples10 (2 a 8)

1 - 6. LOCALIZACION

Brazos10
Gluteos 7
Muslos 4
Sacro 3
Tronco 2
Cara 1
Abdomen 1
Axila 1

1 - 7. TIEMPO EVOLUCION

1 a 30 dias	2
1 a 6 meses	4
6 a 12 meses	1
1 a 2 años	2
2 a 3 años	1
3 a 4 años	1
4 a 5 años	2
5 a 10 años	2
10 a 20 años	1
No consta	4

1 - 8. EVOLUCION

- Curación	8
Resolución	5
Cirugía	3
- Ulceración	6
Calcificación	3
No valoración	1(Exitus)
- Lipoatrofia	1
- Persisten	2
- Nuevos Brotes	2
- Imposible valoración	1(Exitus)

1 - 9. ASOCIACIONES

Lupus cutaneo	9
Previo	8
Simultaneo	1
Lupus suagudo	3
Previo	1
Posterior	2
Lupus sistémico	1
Miositis	2
Bowen	1
Relación traumatismo	2
Desencadenado	1
Empeoramiento	1

2 - ANALITICA

Anemia	3
Leucopenia	3
V. Sed. aumentada	9
ANA + (1/80 a 1/5120)	11
Anti-DNA +	1
Anti Ro +	1
E. Muculares aumentadas	2

3 - TRATAMIENTO

Antipalúdicos	6
Antipalúdicos + corticoides	9
Ant. + Cort. + Tal. + Inmun	2
Quirúrgico	3

4 - HISTOPATOLOGIA

4 -1. ALTERACIONES SUBCUTANEAS

AFECTACION SEPTAL	17 (85%)
-Engrosamiento	15(75%)
-Fibrosis	16(80%)
-I. Inflamatorio	17(85%)
Linfocitos	17(85%)
Plasmáticas	8(40%)
Histiocitos	2(10%)
Granulomas	2(10%)
Multinucleadas	1(5%)

AFECTACION LOBULILLAR	19 (95%)
-Necrosis grasa	17(85%)
-I. Inflamatorio	19(95%)
Linfocitos	19(95%)
Plasmáticas	8(40%)

4 - 2. FOLICULOS LINFOIDES	14 (70%)
Abundantes	4(20%)
Moderados	4(20%)
Escasos	6(30%)

4 - 3. IFILTRADO INFLAMATORIO DERMO-HIPODERMICO	
Intenso	5(25%)
Moderado	6(30%)
Escaso	9(45%)

4 - 4. AFECTACION VASCULAR	7 (85%)
Engrosamiento pared	16
I. Linfocitario pared	16
V. Leucocitoclástica	1

4 - 5. CALCIFICACION	10 (50%)
----------------------	----------

4 - 6. ALT. DERMO-EPIDERMICAS LUPUS	12(60%)
-------------------------------------	---------

En el estudio de 147 esclerodermias, obtenemos los siguientes resultados:

ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS 99

M. PLACAS .73

E. LINEAR 18

M. GENERALIZADA 4

M. PROFUNDA 1

F. EOSINOFILICA 3

ESCLERODERMIA SISTEMICA 16

DIFUSA 7

ACROESCLEROSIS 9

SINDROMES ESCLERODERMIFORMES 32

S. TOXICO 32

M. PLACAS 10

M. GENERALIZADA 12

PAPULAS 10

SEXO

	MUJERES	HOMBRES
M. PLACAS	61	11
E. LINEAR	11	8
M. GENERALIZADA	1	3
M.PROFUNDA	-	1
F. EOSINOFILICA	1	2
E. SISTEMICA	13	3
S. TOXICO	22	10
TOTAL.	109	38

De las 147 esclerodermias biopsiadas, solo 53 llegaron a paniculo y de ellas 19 tenian criterios de paniculitis linfocífica.

RELACION MORFOLOGIA ECLERODERMIA/PANICULITIS

CLINICA	TOTAL	BIOPSIA PANICULO	CRITERIOS PANICULIT.	%
M. PLACA	73	27	8	29
M.LINEAR	18	12	4	33
M.GENERAL.	4	2	2	100
F.EOSINOF.	3	3	3	100
M.PROFUN.	1	1	1	100
E.SISTEM.	16	2	1	50
S.TOXICO	32	6	-	-

*** EDAD**

0	a	10 años	1
10	a	20 años	5
20	a	30 años	2
30	a	40 años	2
40	a	50 años	0
50	a	60 años	4
60	a	70 años	3
70	a	80 años	2

***Nº LESIONES**

M. PLACA	- UNICA	3 CASOS
	- MULTIPLES	5 CASOS
M. LINEAR	- UNICA	1 CASOS
	- MULTIPLES	3 CASOS
F. EOSINOFILICA	- UNICA	1 CASOS
	- MULTIPLES	2 CASOS
M. PROFUNDA	- UNICA	1 CASOS

***LOCALIZACION**

M. PLACA	MMSS	3
	MMII	4
	TRONCO	4
M. LINEAR	MMSS	2
	MMII	3
	CABEZA	1
F. EOSINOFILICA	MMSS	2
	MMII	2
	TRONCO	3
M. PROFUNDA	ESPALDA	1

*** TIEMPO DE EVOLUCION**

0	a	1 año	10
1	a	2 años	2
2	a	3 años	3
3	a	4 años	2
10	a	20 años	1
40	a	50 años	1

***ASOCIACIONES**

-AFECTACION MUSCULAR	5
E. LINEAR	2
F. EOSINOFILICA	1
M. GENERALIZADA	1
M. PLACAS	1
-ULCUS GASTRICO.	1
-LITIASIS RENAL	1
-HIPERLIPEMIA	1
-I.A.MIOCARDIO	1
-ESTENOSIS ESOFAGICA	1
-DIABETES	1
-TUBERCULOSIS	1
-ADICTO HEROINA/COCAINA	1

***ALTERACIONES ANALITICA**

LEUCOCITOSIS	3
EOSINOFILIA.(7% - 28%)	4
A. ALDOLASA	2
A. TRANSAMINASAS	2
ANA + (1/160,1/320, 1/640)	3
A. ANTICENTROMERO +	1

***TRATAMIENTO**

CORTICOIDES ORALES	4
ANTIPALUDICOS	4
CORTICOIDES + ANTIPALUDICOS	7
CORTICOIDES+ANTIP.+ PENICILAMINA	1
NITROGLICERINA TOPICA	1
ANTIPALUDICOS + PUVA	1
CORTICOIDES + ANTIPAL. + PUVA	1

*** EVOLUCION DE SUS LESIONES**

- MEJORIA CLINICA (L. PIGMENTADAS)	1	1
- SITUACION ESTACIONARIA	3	
- CURACION	1	
- NO ACUDEN A REVISION	4	

***HISTOPATOLOGIA**

- EPIDERMIS	
SIN ALTERACION	17
ATROFIA	2
-DERMIS	
PAPILAR (HIALINIZACION)	1
RETICULAR	
(A. COLAGENO HIALINIZADO)	19
ALT. GRASA GL. SUD. ECR.	
AUSENTE	10
DISMINUIDA	9
INF. INFLAMATORIO	8
-AFECTACION SUBCUTANEA	
SEPTAL	19
FIBROSIS	19
HIALINIZACION	19
EDEMA	3
LOBULILLAR	
APLASTAMIENTO/ REEMPLAZAMIENTO	16
INF.INFL. PERISEPTAL	3
SIN AFECTACION	3
-INF. INFLAMATORIO	
-LINFOCITOS	
INTENSO	7
LEVE	12
-PLASMATICAS	4
-EOSINOFILOS	3
-FOLICULOS LINFOIDES	3
- AFECTACION VASCULAR	5
-AFECTACION MUSCULAR	5
ATROFIA	3
INFLAMACION	.2
-CALCIFICACION	1

DISCUSSION

DISCUSION

Tras el estudio, de nuestros casos y la revisión bibliográfica, entablamos los siguientes puntos de discusión en los diferentes apartados de este tema.

Estamos de acuerdo con Winkelman(166), cuando afirma, que todas las enfermedades del tejido conectivo, pueden tener alteraciones a nivel epidérmico, dérmico y subcutáneo.

No nos parece adecuado el término de "vasculitis" linfocítica, ya que la afectación vascular, que se observa en las enfermedades del tejido conectivo, muestran infiltrado linfocitario de la pared del vaso, pero no encontramos necrosis fibrinoide.

Coincidimos, en el hallazgo de paniculitis linfocítica, tanto en el lupus como en la esclerodermia y encontramos formación de nódulos linfoides, en ambos, en el 70% en lupus y en el 21% en esclerodermia.

Lupus paniculitis

Establecemos, la discusión de nuestros resultados con las series más extensas descritas por Winkelman y Tuffanelli, preferentemente.

Coincidimos, en reconocer al lupus paniculitis, como entidad clínica, con rasgos clínicos e histológicos definidos, de escasa incidencia, en nuestro caso 5'98%, que puede o no asociarse a otros tipos de lupus, cutáneo, subagudo o sistémico(30,59,98,99,149,157).

Clínicamente presentaban lesiones nodulares profundas, bien definidas, de uno o varios cm., pudiendo estar recubiertas de piel normal, eritematosa, atrófica o de lupus(70,74,87,164) La localización más frecuente mejillas, brazos, glúteos, región sacra, muslos y parte superior del tórax (87,145,164) Las lesiones tenían una evolución, que oscilaba de los dos días a los doce años, afirmandonos el concepto de cronicidad. En diez casos presentan

lesión única y diez eran múltiples, coincidiendo, con el resto en la presentación de lesiones múltiples habitualmente.

La asociación con otros tipos de lupus y conectivopatías en nuestros casos, viene refrendada por, siete casos tenían como única expresión clínica lesiones nodulares, uno tenía criterios de lupus sistémico, 5%; Winkelman tiene una incidencia del 3% y Tuffanelli del 36%. Tres estaban asociados a lupus subagudo, 15%, siendo esta asociación, raramente descrita en la literatura (99,150) y nueve a lupus cutáneo, 45%, para Winkelman la incidencia es de 21% y para Tuffanelli de 60%. Dos pacientes presentaron afectación muscular, con alteraciones enzimáticas y electromiográficas.

Las lesiones pueden producirse en ambos sexos, pero con mayor incidencia en el femenino, en nuestra serie, la relación mujer/hombre es de 13/7, en la de Winkelman es de 2/1 y en la de Tuffanelli 23/7.

Las edades de presentación oscilan entre los 20 y los 80 años, coincidiendo con Winkelman, que establece la mayor incidencia entre los 40 - 50 años, mientras que Tuffanelli la realiza en los 27 años. La presentación en niños es rara, siendo descrita en menores de 10 años, por Schnitzler (133) en 1978, Koransky (83) en 1981, Tabieb (142) en 1986 y Jogi (78) en 1991 y en edades que oscilan entre los 10 y 16 años por Tuffanelli (145), Cerimele (14), Vidal-Pich (156) y Dogliotti (32).

La localización de las lesiones, en nuestros casos, se producen por orden de frecuencia en brazos, glúteos, muslos, sacro, tronco, cara, abdomen y axilas, habiendo sido descritas, también en espalda (145), mamas (63), en el túnel del carpo (165), en párpados (107,134,152).

Para Winkelman (157,163) y Tuffanelli (145, 150), la presentación de las lesiones tras un traumatismo es clara en muchos casos, llegando a recomendar cuidado en la realización de las biopsias e inyecciones intralesionales. En 1986, Fahrner (40), describe el desarrollo de lupus paniculitis, en el punto de inserción de las agujas, tras la realización de EMG., en nuestros casos, un

enfermo relaciona la presencia de sus lesiones tras una inyección y otro desarrolla, una lesión ulcerada, tras la extirpación quirúrgica de una lesión nodular.

Se debe sospechar siempre, el diagnóstico de lupus paniculitis, ante una lesión nodular, de evolución crónica, bien delimitada, localizada en cara, brazos, glúteos, o muslos, aunque esté recubierta de piel normal.

Alteraciones analíticas significativas, solo se encontraron en los enfermos con asociación a otro tipo de lupus

ANA positivos, encontramos en 11 casos, en la serie de Winkelman(164), se encuentran en el 67% y en la de Tuffanelli(150), en un 83%

Anti-DNA solo encontramos en el caso de LES, Winkelman(164), lo encuentra en 73% y Tuffanelli(150) en 35%.

Anti-Ro positivo lo encontramos en un caso de lupus subagudo asociado.

La terapia con antipalúdicos, en general, da buenos resultados, en nueve casos resolvió las lesiones, fué necesario, en los casos, con asociación de otras conectivopatías, añadir corticoides e inmunosupresores. La buena respuesta al tratamiento quirúrgico, descrita por Winkelman(157), Macdonald(95) y Moscona(104), en úlceras de gran tamaño, no la hemos practicado, pero en tres lesiones nodulares, les fue extirpada la lesión, al realizar la biopsia, sin recidiva.

Las lesiones se han resuelto, con cicatrices deprimidas y calcificaciones subcutáneas importantes, en las placas de gran tamaño que se ulceraron y en el resto con depresión recubierta de piel normal o atrófica. Dos enfermas murieron como complicación de procesos sistémicos, fracaso renal y hemorragia digestiva, en cada uno de los casos.

En histopatología, existen varias publicaciones con las descripciones de sus hallazgos, que nos gustaria resaltar:

En 1970, Winkelman(157), realiza un analisis de sus casos y de lo publicado con antelación, llegando a las siguientes conclusiones:

-La inflamación, consiste basicamente en focos de linfocitos en vasos sanguineos dérmicos, estructuras anexiales y grasa.

-La dérmis puede tener degeneración basófila de la elástica.

-Masas de histiocitos, alrededor de areas de necrobiosis del colágeno se pueden ver en la unión de la dermis y el paniculo.

-Granulomas con patrones en empalizada, similares a la necrobiosis lipoidica y nodulos reumatoideos, pueden verse.

-Hialinización del tejido conectivo en dermis, ensanchamiento de los septos y lobulos grasos.

-Calcificación y hialinización, e inflamación que puede afectar a toda la pared o a un segmento de los vasos.

-Focos de calcificación y degeneración de las fibras elásticas, se pueden encontrar en dermis profunda, septos y lobulillos grasos.

En 1978, Ackerman(1), al realizar la descripción histológica del lupus paniculitis dice: " Es una variante de lupus eritematoso cutaneo, que envuelve primariamente a dermis reticular profunda y grasa subcutanea. El denso infiltrado de linfocitos, celulas plasmáticas e histiocitos en los septos de la grasa, se extiende gradualmente al lobulo graso, produciendo necrosis con hialinización de adipocitos y esclerosis. Los vasos de la dermis profunda y septales pueden obliterarse con la fibrosis. En ocasiones el lupus profundo, no presenta alteraciones dérmicas ni epidérmicas y en otros casos la paniculitis lúpica se asocia a cambios típicos de lupus discoide con alteraciones en epidérmis, dérmis y unión dermo-epidérmica, como vacuolización, engrosamiento de la membrana basal, incremento de mucina y esclerosis en dermis.

Tuffanelli (146), en ese mismo año , define el lupus paniculitis como , vasculitis linfocítica con paniculitis.

En 1980, Winkelman resume la histología del lupus paniculitis, como vasculitis linfocítica con agragados pseudofoliculares linfoides, e infiltrado linfocítico en areas de paniculitis septal y lobulillar, con necrosis hialina en la profundidad, que se asocia a cambios dérmicos y epidérmicos de lupus.

En 1982(164), Winkelman y colaboradores, tras la revisión de 29 casos de lupus paniculitis, describen los siguientes hallazgos histológicos. Necrosis grasa hialina, en 69%. Nódulos linfoides, en 55%. Cuerpos hialinos papilares, en 45%. Calcificación, en 34%. Poiquilodermia, en 24%. Cambios de lupus discoide, en 21%.

En 1979, Harris(64), realiza una revisión sobre enfermedades inflamatorias subcutaneas, refiriendo que la presencia de folículos linfoides son observados en el 24% de los lupus paniculitis..

Margot Peters, en los diagnosticos diferenciales, entre lupus y esclerodermia(118), en el punto nº 1, describe: "Destacada distribución lobulillar del infiltrado inflamatorio, pero con engrosamiento septal por fibrosis y células inflamatorias." y en 1989(119), en la monografía sobre manifestaciones cutaneas de las enfermedades del colágeno, establece 4 criterios mayores y cuatro menores en las alteraciones histológicas del lupus paniculitis. Entre las mayores: 1-Necrosis hialina de la grasa, 2-Agregación linfocítica, nódulos linfóides, 3-Paniculitis lobular o periseptal y 4- Calcificación. Entre los menores: 1-Cambios de lupus discoide o poiquilodermia, en la piel que recubre la paniculitis. 2- Vasculitis linfocítica. 3- Hialinización sup epidérmica de la papila y 4-Depósito de mucina.

En base, a las descripciones publicadas y ante los resultados obtenidos, en nuestro estudio, queremos hacer constar, que los hallazgos histológicos característicos, localizados a nivel subcutáneo, son degeneración hialina de la grasa en el lóbulo(95%), infiltrado inflamatorio de linfocitos(95%), plasmáticas(40%), histiocitos(10%), formación de folículos linfoides(70%), calcificación(50%), afectación vascular linfocítica(85%), tanto en lóbulo como en septo y fibrosis y ensachamiento del septo(85%). A estos cambios pueden asociarse alteraciones dermo-epidérmicas(60%), como infiltrado linfocitario perianexial, hialinización papilar, incremento de mucina, engrosamiento de la membrana basal y vacuolización dermo-epidérmica. Nos parece adecuado, clasificar al lupus paniculitis entre las **PANICULITIS MIXTA**.

En el estudio de las esclerodermias, clínicamente, coincidimos con Jablonska (76), la esclerodermia localizada es un desorden del tejido conectivo limitado a cutis, subcutis y musculo. Las manifestaciones cutaneas son edema, induración y atrófia, según los estadios, tiempo y severidad de la enfermedad.

La incidencia es mayor en mujeres, que en hombres, en nuestros casos es de 109/38, esta proporción es más notoria en las esclerodermias sistemicas, 13/3, mayor de cuatro, que en las localizadas, 96/36.

La forma localizada es relativamente frecuente en niños, siendo la esclerodermia lineal, la presentación más frecuente y la morfea en placas la más frecuente en adultos, y con localización en tronco. Jablonska(76), publica 550 casos de esclerodermia localizada, siendo 139 niños y 353 casos de morfea en adultos; de los niños, 62 tenían esclerodermia lineal, entre los adultos, 136 son morfeas en placas; nosotros tenemos 147 esclerodermias, 18 son lineales y 16 corresponden, en su comienzo, a menores de 15 años, 73 corresponden a morfeas en placas, siendo el 90% mayores de 15 años.

El curso es variable, pero las formas localizadas son autolimitadas, no tenemos experiencia con casos de panesclerosis acral, descrita por Diaz Perez(31), de evolución agresiva y mutilante, y estamos de acuerdo con Winkelman(167), cuando al referirse a la morfea profunda, panesclerosis acral, fasciitis eosinofílica y hemiatrofia facial, las coloca en un apartado con la denominación de formas especiales de morfea localizada

Valorando la proporción de las distintas formas, cuyas biopsias llegaron al pániculo, nos encontramos, que entre las diez y nueve esclerodermias paniculitis, clínicamente ocho corresponden a morfeas en placas(29%), cuatro a morfeas lineales(33%), dos a morfeas generalizadas(100%), tres a fasciitis eosinofílica(100%), una a morfea profunda(100%) y una aacroesclerosis.(50%). Estamos de acuerdo con Lever(92), cuando en su texto refiere, que es muy importante, que el material de biopsia incluya abundante cantidad de tejido subcutáneo, ya que las alteraciones diagnosticas, más

importantes se producen a dicho nivel, siendo similares para esclerodermia sistémica y morfea.

Encontramos, que la afectación del panículo se puede dar en todas las formas de esclerodermia, con mayor frecuencia e intensidad en las formas localizadas, ya que solo encontramos alteraciones histológicas de paniculitis, en un caso deacroesclerosis correspondiente a una esclerodermia sistémica, ahora bien, solo dos biopsias de las diez y seis esclerodermias sistémicas llegaron a panículo.

Todas presentan inflamación linfoplasmocitaria en dermis reticular y tejido subcutáneo, en la fase temprana, primer año de evolución. Aumento de colágeno hialinizado en dermis profunda y septos, dando lugar al engrosamiento de estos, con aplastamiento y reemplazamiento del tejido graso, que circunda a glándulas sudoríparas ecrinas en dermis y a lóbulos grasos del tejido subcutáneo.

En el estudio de las alteraciones histológicas, en las esclerodermias, nos gustaría destacar los trabajos realizados en 1971 y 1972 por Fleischmajer, sobre esclerodermia sistémica(44,46) y morfea(45), donde llega a la conclusión, de que la alteración principal en la esclerodermia se produce a nivel subcutáneo. La paniculitis puede ser encontrada como un hecho prominente, desde los estadios iniciales. La reacción inflamatoria constituida por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos afecta primeramente a la grasa que rodea a las glándulas sudoríparas ecrinas y al tejido subcutáneo. El hallazgo de folículos linfoides con centros germinales es sugestivo de una respuesta inmunológica. La fase inflamatoria es seguida del reemplazamiento del tejido subcutáneo, por tejido conectivo hialinizado, siendo este proceso, probablemente, el responsable de la induración de la piel en esta enfermedad. Son los fibroblastos, probablemente, los responsables de la síntesis del nuevo tejido conectivo, constituido por finas fibras colágenas rizadas, reducción y acortamiento de las fibras elásticas y gran aumento de la sustancia intercelular.

Jablonska(76) refiere, que la esclerodermia localizada es un desorden del tejido conectivo limitado a cutis, subcutis y músculo,

que produce un endurecimiento de la piel, similar al de la esclerodermia sistémica progresiva y cuyo estudio histológico muestra una fibrosis hialina en dermis profunda y paniculo.

Doyle (35) refiere, que los cambios histológicos en las biopsias cutaneas son similares en la esclerodermia sistémica y en la localizada y que la profundidad de la piel, donde se localizan inflamación y esclerosis, nos da las distintas morfologias clínicas. Dicha afirmación, la realiza tres años despues Winkelman(167) y los dos las resumen en un gráfico, reproducido en la pag. 41.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En base , a los resultados obtenidos y a la revisión de lo publicado, queremos hacer resaltar :

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

1 - Todas las enfermedades del tejido conectivo pueden tener alteraciones a nivel epidérmico, dérmico y subcutáneo.

2 - Paniculitis linfocítica es la alteración básica a nivel subcutáneo.

3 - La presencia de folículos linfoides con centros germinales, es más frecuente en el lupus paniculitis, a nivel lobulillar, septal y dermis profunda. En la esclerodemia se observan en menor proporción, de predominio periseptal.

4 - Afectación linfocítica vascular, puede ser observada en todas las paniculitis del tejido conectivo.

5 - La calcificación se puede observar en todas las enfermedades del tejido conectivo.

6 - Todas las paniculitis del tejido conectivo, pueden terminar en atrofia o lipoatrofia, que se acompaña de otras alteraciones básicas de la enfermedad concreta.

LUPUS PANICULITIS

7 - El lupus paniculitis es una entidad clínica, con rasgos clínicos e histológicos definidos, de escasa incidencia, que puede o no asociarse a otros tipos de lupus, cutáneo, subagudo o sistémico.

8 - Clínicamente definida por lesiones nodulares o en placas profundas, de 1 a varios cm., pudiendo estar recubiertas de piel normal, eritematosa, o con cambios lúpicos, de localización preferente en mejillas, brazos, glúteos, muslos o porción superior de torax.

No suele presentar alteraciones analíticas, salvo cuando se asocia a otras conectivopatías.

La respuesta terapéutica a los antilupéricos es generalmente buena, en ocasiones requiere la asociación de corticoides.

9 - Histológicamente, presenta alteraciones subcutáneas, tanto en lobulillo graso, como en septo.

Necrosis hialina grasa, infiltrado inflamatorio linfocitario con formación de nódulos linfoides, son características y lo distinguen de las otras paniculitis, permitiéndonos realizar su diagnóstico, aún en ausencia de otras alteraciones de lupus.

10 - En base, a los siguientes resultados obtenidos, en los veinte casos de lupus paniculitis:

- AFECTACION SEPTAL	85%
- AFECTACION LOBULILLAR	95%
- F. LINFOIDES	70%
-A. VASCULAR	85%
-CALCIFICACION	50%

Unidas a las descritas por otros autores, establecemos los criterios suficientes, para denominar a la paniculitis lúpica, **PANICULITIS MIXTA.**

PANICULITIS EN ESCLERODERMIA

11 - **TODAS** las formas clínicas de esclerodermia, tanto sistémica como localizada, pueden tener afectación del pániculo.

Las alteraciones histológicas, son similares en las biopsias de esclerodermia sistémica y localizada.

12 - La morfología clínica, viene determinada por el nivel de localización e intensidad del infiltrado inflamatorio y esclerosis.

La mayor intensidad de afectación subcutánea se encuentra en Panesclerosis acral, Fasciitis eosinofílica, Morfea profunda, Morfea generalizada y Esclerodermia lineal.

13 - A nivel subcutáneo, el aumento del tejido conectivo a nivel septal, producen un ensanchamiento del septo, que invade el lóbulo graso y sin producirse necrosis en esta, es reemplazada y sustituida, en ocasiones hasta la atrofia total.

14 - En dermis reticular, el aumento de tejido conectivo hialinizado, invade y atrofia la grasa, que rodea a las glándulas sudoríparas ecrinas, desplazándolas hacia arriba.

15 - El infiltrado inflamatorio, está constituido por linfocitos predominantemente, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos se pueden encontrar, siendo estos últimos frecuentes en la fasciitis eosinofílica, a nivel de fascia y subcutáneo.

Con la evolución, aumenta la esclerosis y disminuye el infiltrado inflamatorio.

16 - Alteraciones en fascia y músculo se pueden encontrar en fasciitis eosinofílica, panesclerosis acral, morfea profunda, morfea generalizada y morfea lineal, aunque no de forma exclusiva.

LAS ANTERIORES CONCLUSIONES NOS ESTABLECEN LAS SIGUIENTES DIFERENCIAS ENTRE LUPUS Y ESCLERODERMIA

17 - La afectación lobulillar destaca en el lupus, aunque se encuentra engrosamiento e inflamación septal. En la esclerodermia lo más destacado a nivel subcutáneo es la gran fibrosis, que ensancha el septo e invade la grasa.

18 - La grasa presenta necrosis hialina en el lupus. Aplanamiento y sustitución por fibrosis, sin necrosis en la esclerodermia.

19 - La formación de folículos linfoides a nivel subcutáneo son abundantes en lupus, tanto a nivel septal, como lobulillar y aislados, de localización perilobulillar en esclerodermia.

20 - La dermis tiene escasos cambios, infiltrado inflamatorio perianexial y perivascular, sin alteraciones del colágeno en lupus, e intensa hialinización del colágeno, en dermis reticular, de esclerodermia. A veces, dermis papilar hialinizada en lupus, raro en esclerodermia. No afectación de las estructuras pilosebáceas y sudoríparas en lupus. En fases tardías, frecuente atrofia de estas, en esclerodermia.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1 - ACKERMAN A. B. - TEXTBOOK HISTOLOGIC DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY SKIN DISEASES " LEA- FEBIGER" , 1978.

2 - ALOMAR A. , MARQUES C. , MORAGAS J.M. - "FASCEITIS EOSINOFILICA " , GACETA DERMATOLOGICA , VOL. 2 (1): 69 , 1981.

3 - ALOMAR A. , MORENO A., MORAGAS J.M. - "LUPUS PANICULITIS", GACETA DERMATOLOGICA , VOL 2(3):203 , 1981.

4 - ALONSO RUIZ A., ZEA MENDOZA A. C. ,SALAZAR VALLIN A. -"TOXIC OIL SYNDROME . A SYNDROME WITH FEATURES OVERLAPPING THOSE OF VARIOUS FORMS OF SCLERODERMA" , SEMIN. ARTHRITIS RHEUMA , 15 : 200, 1986.

5 - ARNOLD H.L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS (KAPOSI-IRGANG) : HISTORICAL REVIEW AND REPORT OF A CASE" , ARCH. DERM. 57: 196 , 1948.

6 - ARNOLD H.L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS COMMENTARY AND REPORT ON FOUR MORE CASES" ,ARCH. DERM. 73:15, 1956.

7 - BARRIERE H. , STALDER F. , BERGER M., CHUPIN M.,RODAT O. "SYNDROME DE SHULMAN : UNE FORME CLINIQUE DES SCLERODERMIES? A PROPOS DE DEUX CAS " ANN. DERM. VENEREOL. 107 : 643 ,1980.

8 - BECHET P. "LUPUS ERYTHEMATOSUS HYPERTROPHICUS ET PROFUNDUS" ARCH. DERM. SYPH. 45 : 33 , 1942.

9 - BECHET P. "LUPUS ERYTHEMATOSUS HYPERTROPHICUS ET PROFUNDUS : A FURTHER ATTEMPT TO ELUCIDATE ITS STATUS " ARCH. DERM. SYPH. " 61 : 495 , 1950.

10 - BOTET M. V. AND SANCHEZ J. L. "THE FASCIA IN SYSTEMIC SCLERODERMA" J.A.A.D. 3 : 36 , 1950.

11 - BOURGEOIS-DRON C. , TOURAINE R. "SCLERODERMIE EN PLAQUES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ET VISCERALES" , ANN. MED. INTERNE 129 : 107 , 1978.

12 - CARO M. AND FEISLER E. P. "SARCOID (SPIEGLER FENDT TYPE) ARCH. DERM. SYPH. 22: 1086 , 1930.

13 - CARO W. A. , HELWING E.B. "CUTANEOUS LYMPHOID HYPERPLASIA" CANCER 24 : 487 , 1969.

14 - CERIMELE D. "CONTRIBUTO ALLO STUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO" CHROM. DERMATOL. 1 : 295 , 1970.

15 - CHANDA J.J. , CALLEN J.P., TAYLER W.B. "DIFFUSE FASCIITIS WITH EOSINOPHILIA " ARCH. DERMATOL. 114 : 1522,1978.

16 - CHARGIN L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS OF THE FACE AND BOECK'S SARCOID OF THE ARMS" ARCH. DERM. SYPH.36:458,1937.

17 - CHRISTIANSEN H.B.,DORSEY C. S. O'LEARY "LOCALIZED SCLERODERMA" ARCH .DERMATOL. 74: 629 , 1956.

18 - CHORZELSKI J., JABLONSKA S., "COEXISTENCE OF LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SCLERODERMA IN LIGHT OF IMMUNOPHIOLOGICAL INV." , ACTA DERMA .VENEREOL.50 : 81 , 1970.

19 - COMER M.,"LUPO ERITEMATOSO TUMIDE ASSOCIATO AL ERITEMA ENDURATO DE BAZIN: CONTRIBUTO AL QUESITO DE LA MICROBIDE CUTANEA" GIORN. ITA. DI DERMAT. E SIF. 73:1812 , 1932.

20 - CONDE ZURITA J.M. VANACLOCHA F. VIDAURRAZAGA M. C. "MANIFESTACIONES CUTANEAS,CLINICAS E HISTOLOGICAS EN EL SINDROME DE ACEITE TOXICO" GACETA DERMATOLOGICA 2(3) : 183,1981.

21 - CONDE ZURITA J.M. " MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA FASE TARDIA:HISTOLOGIA".PONENCIA SOBRE SINDROME TOXICO. ACTAS DERMO-SIFILOGRAFICAS 74: 357 , 1983.

22 - CONNOLLY S. M. ,QUIMBY S. R. GRIFFING L. WINKELMAN R.K. "SCLERODERMA AND L-TRYPTOPHAN : A POSSIBLE EXPLANATION OF THE EOSINOPHILIA-MYALGIA SYNDROME" J.A.A.D.23 (3) : 451 ,1990.

23 - CONTI J.A. KRAMER N. ROSENSTEINS E.D. "CYTOPHAGIC PANNICULITIS AND LUPUS PANICULITIS VERSUS WEBER-CHRISTIAN DISEASE" AM. J. MED. 87(1) :3 , 1989.

24 - COSTA O. G. AND JUNQUEIRA "LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND (KAPOSI-IRGANG) PROBABLEMENT LE PREMIER CAS ENREGISTRE EN AMERIQUE DU SUD" ANN. DERMT. ET SYPH.79: 535,1952.

25 - COSTA O.G. AND JUNQUEIRA "LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND DE KAPOSI-IRGANG" ANN. DERMAT. SYPH. 82: 144 , 1955.

26 - COYLE H.E. AND CHAPMAN R.S. "EOSINOPHILIC FASCIITIS (SHULMAN SYNDROME) IN ASSOCIATION WHIT MORPHOEIA AND SYSTEMIC SCLEROSIS" ACTA DERMATO. VENER.(STOCK).60:181,1979.

27 - D'ANGELO W.A. ,FRIES J.F. MASI A.T. SHULMAN L.E. "PATOLOGIC OBSERVATIONS IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA) AM. J. MED. 46 : 426 ,1969.

28 - DE GRACIANSKY P. AND BOULLE S. "ATLAS DE DERMATOLOGIE" VOL.I PARIS NORBERT MELOINE , 1953

29 - DESPAIN J.D. SWINFARD R.W. "SYNDROME EOSINOPHILIA MYALGIA ASSOCIATED WHIT L-TRYPTOPHAN " CLINICS DERMATOLOGIC 10(1):1,1992.

30 - DIAZ JOUANEN E., DEHORATIUS R.J., ALARCON SEGOVIA D. AND MESSNER R.P. "SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PRESENTING AS PENNICULITIS (LUPUS PROFUNDUS)" ANNALS OF INT. MEDIC.82:376,1976.

31 - DIAZ PEREZ J.L., CONNOLLY S.M.,WINKELMAN R.K. "DISABLING PANSCLEROTIC MORPHEA OF CHILDREN" ARCH. DERMATOL. 116 : 169 ,1980.

32 - DOGLIATI M. ,HARTDEGEN R., AND SCHAMAN A. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" DERMATOLOGICA 147: 376 ,1973.

33 - DONALD F.K.,ROBIN K. D. ,DORE J.G., ARNOLD W. G., FRANK M. H. "GENERALIZED MORPHEA WITH PERIPHERAL EOSINOPHILIA FASCCITIS AND MYOSITIS" INT. JOURNAL DER. 19:149,1980.

34 - DOR A. M. , KOHLER J.L. , AUBRESPY P. , SCHEINER C. , PIZZI M., LEBREVIL G. "PANNICULITE PSEUDO-TUMORALE DU MESO GASTROSPLENIQUE" SEM. HOP. PARIS 58(8): 2847,1982.

35 - DOYLE J.A. , CONNOLLY S.M., WINKELMANN R.K. "CUTANEOUS AND SUBCUTANEOUS INFLAMMATORY SCLEROSIS SYNDROMES" ARCH. DERMAT. 118 : 886 ,1982.

36 - DOYLE J.A. GINSBURG W. "EOSINOPHILIC FASCIITIS" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA 73(5) :1157 ,1989.

37 - DUBOIS E.L. , CHANDOR S., FRIOU G.J. AT AL. "PROGRESSIVE S.S. AN LOCALIZED SCLERODERMA (MORFEA) WITH POSITIVE LE CELL TEST AND UNUSUAL SYSTEMIC MANIFESTATIONS COMPATIBLE WITH S.L.E. (14 CASOS) MEDICINE 50 : 199 , 1971.

38 - DUNCAN S.C. , WINKELMANN R.K. "CANCER AND SCLERODERMA" ARCH. DERMATOL. 115 :950 , 1979.

39 - EPSTEIN M.J. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS" BR.J.DERM. 85:292,1971.

40 - FAHRNER L. DUVIC M. "LUPUS PANICULITIS" ARCH. DERMATOL. 122 : 625, 1986.

41 - FALANGA VICENT "LOCALIZED SCLERODERMA" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA 73(5):143, 1989.

42 - FERGIN P. E., MACDONALD D. M. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS" CLIN. EXP.DERM.,VOL.5(2):257, 1980.

43 - FISHER E.R. RODNAN G. P. "PATHOLOGIC OBSERVATIONS COCERNING THE CUTANEOUS LESION OF PROGRESIVE SYSTEMIC SCLERODERMA" ARTHRITIS RHEUM 3:536, 1960.

44 - FLEISCHMAJER R., DAMIANO V., "SCLERODERMA AND SUBCUTANEOUS TISSUE" SCIENCE 171:1019, 1971.

45 - FLEISCHMAJER R., NEDWICH A. "GENERALIZED MORPHEA I. HISTOLOGY OF THE DERMIS AND SUBCUTANEOUS TISSUE" ARCH. DERMTOL. 106:509, 1972.

46 - FLEISCHMAJER R., DAMIANO V., NEDWICH A., "ALTERATION OF SUBCUTANEOUS TISSUE IN SYSTEMIC SCLERODERMA" ARCH. DERM. 105:59, 1972.

47 - FLEISCHMAJER R., PERLISH J.S., REEVES J.R., "CELLULAR INFILTRATES IN SCLERODERMA SKIN" ARTHRITIS RHEUM. 20:975, 1977.

48 - FLEISCHMAJER R., JACOTOT A.B., SHORE S., "SCLERODERMA, EOSINOPHILIA AND DIFFUSE FASCIITIS" ARCH. DERM. 114:1320, 1978.

49 - FLEISCHMAJER R., POLLOCK J.L., "PROGRESIVE SYSTEMIC SCLEROSIS. PSEUDOSCLERODERMA" CLINICS RHEUM. DIS. 5:243, 1979.

50 - FLEISCHMAJER R., PERLISH J.S. DUNCAN M. "SCLERODERMA: A MODEL FOR FIBROSIS" ARCH. DERM. 119: 957, 1983.

51 - FLEISCHMAJER R., LEBWOHL M. "SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA) AND PSEUDOSCLERODERMAS " DIFFICULT DIAGNOSES IN DERMATOLOGY 11, 1988.

52 - FORDYCE J.A. "LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH NODULAR LESIONS SUGGESTING SARCOID" ARCH. DERM. SYPH. 11:852, 1925.

53 - FOUNTAIN R.B. "LUPUS ERYTHEMATEUX PROFUNDUS" BR.J.DERM. 80:571, 1968.

54 - FRAIN-BELL W., "SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH NODULAR LESION" BRIT.J.DERM. 68: 102, 1956.

55 - FONSECA CAPDEVILA E. "MANIFESTACIONES CUTANEAS DEL SINDROME TOXICO POR ACEITE DE COLZA ADULTERADO" ACTAS DERMO-SIF. 74: 297, 1983.

56 - GILLIAM J.M. AND SONTHEIMER R.D. "SKIN MANIFESTATIONS OF S.L.E." CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES VOL.8(1):207, 1981.

57 - GOLITZ L.R. "FASCIITIS WITH EOSINOPHILIA: THE SHULMAN SYNDROME" INT. JOURNAL DERMATOLOGY 19:552, 1980.

58 - GROB J.J., COLLET WILLETTE A.M. "PANICULITE LUPIQUE FIBROSANTE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE AVEC ANTICORPS ANTI RO/SSA CHEZ LE MERE ET L'ENFANT" ANN. DERMATOL.VENEROL. 114:974, 1987.

59 - GRUND J. L. "CHRONIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. REPORT OF AN UNUSUAL CASE WITH CONCOMITANT SUBCUTANEUS EDEMATOSUS SWELLING HISTORICAL REVIEW" ARCH. DERM. SYPH. 61:20, 1950.

60 - GUERRA A., VIDAURAZAGA C., IGLESIAS L. "ESCLERODERMIA LINEAL" GACETA DERMATOLOGICA VOL 3(3):239,1982.

61 - GUPTA A.K., RASMUSSEN J.E. "MULTIPLE AREAS OF LOCALIZED TISSUE LOSS IN A CHILD. ATROPHIC CONNECTIVE PANNICULITIS" ARCH. DERMATOL. 122(10):1199, 1986.

62 - HARPER J.I. "GRAFT VERSUS HOST REACTION ETIOLOGIED AND CLINICAL ASPECTS IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE" SEMINARS IN DERMATOLOGY 4:144, 1985.

63 - HARRIS R.B. AND WINKELMANN R.K. "LUPUS MASTITIS" ARCH. DERM. 114:410, 1978.

64 - HARRIS R.B., DUNCAN S.C., ECKER R.I., WINKELMANN R.K. "LYMPHOID FOLLICLES IN SUBCUTANEOUS INFLAMATORY DISEASE" ARCH. DERM. 115:442, 1979.

65 - HICKMAN J.W., SHEILS W.S. "PROGRESSIVE FACIAL HEMIATROPHY REPORT OF A CASE WITH MARKEK HOMOLATERAL INVOLVEMENT" ARCH. INTERN. MED. 113:716, 1964.

66 - IGLESIAS L. AND VANACLOCHA F. "TOXIC SYNDROME ACQUIRED FROM COMSUMPTION OF TAINTED OIL " PUBLICACIONES CONGRESO INTERNACIONAL DERMATOLOGIA DE BERLIN, 1987.

67 - IGLESIAS L., MORAGAS J.M. "THE CUTANEOUS LESIONS OF THE SPANISH TOXIC OIL SYNDROME" J.A.A.D.9(1):159,1983.

68 - IGLESIAS DIEZ L. "LUPUS Y ESCLERODERMIA" PLAN DE PERFECCIONAMIENTO EN DERMATOLOGIA 1988.

69 - IGLESIAS DIEZ L. "PANICULITIS" MEDICINE 89:3790, 1987.

70 - IRGANS S. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" ARCH. DERM. SYPH 42:17, 1940.

71 - IRGANS S. A PROPOS DU LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND" ANN. DERM. SYPH. 81: 246, 1954.

72 - IZUMI A.K. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANICULITIS" ARCH.DERM.119:61, 1983.

73 - IZUMI A.K. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANICULITIS" CLINICS IN DERMATOLOGY VOL 3(3):69, 1985.

74 - JABLONSKA S., CHORSELSKI T., STACHOW A., "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" PUBLICATION 55 AMSTERDAM EXCERTA MEDICA FOUNDATION 1:698, 1962

75 - JABLONSKA S. "SCLERODERMA, PSEUDOSCLERODERMA WARSAW, POLISCH. MEDICAL PUBLISHERS 1975.

76 - JABLONSKA S., RODNAN G.P., "LOCALIZED FORM OF SCLERODERMA" CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES 5:215, 1979

77 - JABLONSKA S., JARZABE T., CHORZELSKI T., "CLINICAL SIGNIFICANCE OF LABORATORY FINDINGS IN SCLERODERMA" IMMUNOPATHOLOGY OF THE SKIN ,1987.

78 - JOGI TADE M.D.,TIRO ARATA M.D., HARUKO KATAYAME. "LINEAR LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS IN A CHILD", J.A.A.D. 24(5):871, 1991.

79 - KAPOSI M. "PATHOLOGIE UND THERAPIE DER HAUTKREUKTEITEN" VIENNE URBAN SCHWARZENBERG ED. 2:642, 1883.

80 - KAUFMAN L.D., SEIDMAN F.J., PHILLIPS M.E., "CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF THE L-TRYPTOPHAN ASSOCIATED EOSINOPHILIA MYALGIA SYNDROME, ESPECTRUM OF SCLERODERMATOUS SKIN DISEASE" J.A.A.D.23:1063, 1990.

81 - KAUFMAN L.D., SEIDMAN R.J., GRUKER B.L., "L-TRYPTOPHAN ASSOCIATED EOSINOPHILIC PERIMYOSITIS, NEURITIS AND FASCIITIS. A CLINICOPATHOLOGIC AND LABORATORY STUDY OF 25 PATIENTS" MEDICINE 69:187, 1990.

82 - KINGSBURY J. "SARCOID AND FAVUS" J. CUTAN. DIS. 36:533, 1918.

83 - KORENSKY J.S., ESTERLY N.B., "LUPUS PANNICULITIS (PROFUNDUS) J. PEDIATRIC 98(2):241, 1981.

84 - KRAKAUER R.S., SUNDEEN J., SAUDERD N. "ABNORMALITIES OF IMMUNOREGULATION IN PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS" ARCH DERMATOL. 117:80, 1981.

85 - KRAUSER R.E., TUTHILL R.J. "EOSINOPHILIC FASCIITIS" ARCH DERMATOL 113:1092, 1977.

86 - KREN O. "LUPUS ERYTHEMATOSUS" ARCH DERM. SYPH.112: 391,1912.

87 - LAMONEDA H.C., PEREZ G.L., VANACLOCHA F., IGLESIAS L., "LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO" GACETA DERMATOLOGICA VOL 3(3):217, 1982.

88 - LAMONEDA H.C., CONDE ZURITA J.M. GUERRA T. A., VANACLOCHA F., IGLESIAS L. "EL LUPUS PANICULITIS UNA PANICULITIS MIXTA" ACTA DERMO-SIF. 78(4):229, 1987.

89 - LARBE F. "PRIMARY MULTINODULAR PANNICULITIS" PEDIATRIE 44(3):193, 1989.

90 - LAWRENCE Z. STERN "MYOPATHY ASSOCIATED WITH LINEAR SCLERODERMA" NEUROLOGY 25:114, 1975.

91 - LEE L.A., WESTON W.L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDHOOD" PEDIATRIC DERMATOLOGY VOL. 4(1):151, 1986.

92 - LEVER W.F., SCHAUMBURG-LEVER G. "HISTOPATHOLOGY OF THE SKIN"TEXT BOOK 6^o EDIT, 1983.

93 - LUGER T.A., BENESCH D. "CUTANEOUS MANIFESTATIONS, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, CLINICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS. SPRINGER-VERLAG:227, 1987.

94 - LUPTON P.G., GOETTE D.K. "LOCALIZED EOSINOPHILIC FASCIITIS" ARCH. DERMATOL. 115: 85,1979.

95 - MACDONALD A. AND FEIWEL M. "A REVIEW OF THE CONCEPT OF WEBER-CRISTIAN DISEASE WITH A REPORT OF FIVE CASES" BRIT. J. DERM. 80:355, 1968.

96 - MACIEJEWSKI W. AND BANDHANN H.J. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS(PROFUNDUS)" ACTA DERM. VENER. 59:109, 1979.

97 - MACOTELA RUIZ E. Y ALVAREZ DE LA ROCHA B. "LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO" DERMATOLOGICA 23:39, 1979.

98 - MARKS R., LEVENE G.M. "DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS PROFUNDUS IN A CHILD" CLIN. EXP. DERMATOL. 1:187, 1976.

99 - MARTIN SANTIAGO A., LAMONEDA HERRERIN C., ORTIZ DE FRUTOS F.J. "LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO EN PACIENTE CON LUPUS PANNICULITIS" ACTAS DERMO-SIF. 81(4):215, 1990.

100 - MARTINEZ TELLO F.J., NAVAS PALACIOS J.J., RICOY J.R. Y COL. "PATOLOGY OF A NEW TOXIC SYNDROME CAUSED BY INGESTION OF ADULTERATED OIL IN SPAIN" VIRCHOWS ARCH.(PATHOL. ANAT.) 397:261, 1982.

101 - MICHELSON H.E. "ACASE FOR DIAGNOSIS(SUBCUTANEOUS SARCOID) ARCH. DERM. SYPH. 22:1086, 1930.

102 - MICHET C.J., DOYLE J.A., GINSBURG WW. "EOSINOPHILIC FASCEITIS: REPORT OF 15 CASE" MAYO CLINICS PROC. 56:27, 1981.

103 - MILNER A. "SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH NODULAR LESIONS" BRIT. J. DERM. 65:204, 1953.

104 - MOSCONA R., BERGMAN R., FRIEDMAN-BIRNBAUM R. "MULTIPLE DERMAL GRAFTS FOR HEMIFACIAL ATROPHY CAUSED BY LUPUS PANNICULITIS" J.A.A.D. 14:840, 1986.

105 - NIMELSTEIN S.H., BRODY S., MCSHANE D., HOLMAN H.R. "MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE A SUBSEQUENT EVALUATION OF THE ORIGINAL 25 PATIENTS" MEDICINE 59(4):239, 1980.

106 - NORIEGA A.R., GOMEZ REINO J., LOPEZ ENCUESTRA A. "TOXIC EPIDEMIC SYNDROME STUDY GROUP TOXIC EPIDEMIC SYNDROME SPAIN 1981" LANCET 2:697,1982.

107 - NOWINK T., BERNARDINO V., NADIDOFF M. ET AL. "OCULAR INVOLVEMENT IN LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS (PANICULITIS)" OPHTHALMOLOGY 89:1149, 1982.

108 - O'LEARY P.A. MONGOMERY H. "DERMATO-HISTOPATHOLOGY OF VARIOUS TYPES OF SCLERODERMA" ARCH. DERMATOL. 75:78, 1957.

109 - OLIVIER E. A. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" ARCH. DERM. SYPH. 12:150, 1925.

110 - OPPENHEIM M. "LUPUS ERYTHEMATOSUS" ARCH. DERM. SYPH. 115:847,1913.

111 - PASCHER F. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS (KAPOSI-IRGANS) REPORT OF CASE INCLUDING COMPARATIVE STUDY OF HISTOPATHOLOGY WITH THAT OF CHRONIC DISCOIDE LUPUS ERYTHEMATOSUS" J. INVEST. DERM. 25:347, 1955.

112 - PATTERSON J. W. "DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF PANICULITIS" ADVANCES IN DERMATOLOGY 6:309, 1991.

113 - PAUTIER L.M. "A PROPOS DU PSEUDOLUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND (KAPOSI-IRGANS)" ANN DERM. SYPH 80:233,1953.

114 - PAUTIER L.M. "A PROPOS DE LA NOTE DE M. IRGANS SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND" ANN.DERM. SYPH. 81:249,1954.

115 - PAWLOW S.T. ET MAKARJIN A.A. "ZUR FRAGE VON TUMORARTIGEN FORMEN DES LUPUS ERYTHEMATODES" DERMAT. ZTSCHR.59:111,1930.

116 - PERROT H. "LES LIPOATROPHIES LOCALISEES" ANN. DERMATOL. VENEROL. 115:1363,1980.

117 - PERSON J.R. AND SU DANIEL W.P. "SUBCUTANEOUS MORPHEA : A CLINICAL STUDY OF SIXTEEN CASES" BRITISH. JOURNAL OF DERMATOLOGY 100:371,1979.

118 - PETERS M. S. "LUPUS-ESCLERODERMIA" DIFFERENTIAL DIAGNOSY IN DERMATOPHATOLOGY" LEA-FEBIGER 1988.ED. ESPAÑOLA, TRADUCIDA POR PUIG J.L. 1989.

119 - PETERS M. S. AND SU DANIEL W.P. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA VOL 73(5) :1113,1989.

120 - PETERS M.S., WINKELMANN R. K. "LOCALIZED LIPOATROPHY (ATROPHIC CONNECTIVE TISSUE DISEASE PANNICULITIS)" ARCH. DERMATOL.116:1363,1980.

121 - PETERS M.S. AND SU DANIEL W.P. "PANICULITIS" DERMATOLOGIC CLINICS 10(1):37, 1992.

122 - PROKOPETZ V.F.,MILLER R.A. "PLASMA CELL PANNICULITIS A UNIQUE CLINICAL AND PATHOLOGIC PRESENTATION OF LINEAR SCLERODERM" J.A.A.D. 21:357,1989.

123 - RAMOS Y SILVA J. ET PORTUGAL H. "CAS DE LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND" ANN DERMATOL. SYPHLIGR. 82:34,1955.

124- RIDLEY C.M. (CARTA) "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" CLIN. EXP. DERMTOL. 14(4):333, 1989.

125 - ROCAMORA A. "LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO" GACETA DERMATOLOGICA VOL11(1):27,1981.

126 - RODNAN G.P. BENEDEK T.G. "HISTORY OF SCLERODERMA" ANN, INT. MED. 57:305,1962.

127 - RODNAN G.P.,JABLONSKA S.,MEDSGER T."CLASSIFICATION AND NOMENCLATURE OF PROGRESIVE SYSTEMIC SCLEROSIS" CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES VOL5(1):5,1979.

128 - RODNAN G.P.,LIPINSKI E.,LUKSICK J."SKIN THICKNESS AND COLLAGEN CONTENT IN PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS AND LOCALIZED SCLERODERMA" ARTHRITIS AND RHEUMATISM 22:130,1979.

129 - RODNAN G.P. "PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS :CLINICA FEATURES AND PATHOGENESIS OF CUTANEOUS INVOLVEMENT" CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES 5(1):49,1979.

130 - RONALD E.K.,RALPH J.T. "EOSINOPHILIC FASCIITIS" ARCH DERMATOL 113:1092,1977.

131 - SANCHEZ N.P.,PETERS M.S. AND WINKELMAN R.K. "THE HISTOPATHOLOGY OF LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS" J.A.A.D.VOL 5:673, 1981.

132 - SAVALL R., FERRANDIZ C.,PEYRI J.,PONSATI C., FERRER "FASCITIS EOSINOFILICA: A PROPOSITO DE TRES CASOS" GACETA DERMATOLOGICA VOL 2(2): 133, 1981.

133 - SCHNITZLER J.L. VERRET B. ET GINIES J.L. "LE LUPUS ERYTHEMATEUX PROFOND INTERET DE L'ETUDE ULTRASTRUCTURALE" ANN. DERMATOL. VENEREOL 105:153, 1978

134 - SHEEHAN-DARE R.A. ET AL "SEVERE PERIORBITAL OEDEMA IN ASSOCIATION WITH LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY 13:406,1988.

135 - SHELLEY W.B. "CHLOROQUINE INDUCED REMISSION OF NODULAR PANNICULITIS PRESENT FOR 15 YEARS" J.A.A.D. 5:168, 1981.

136 - SHEWMAKE S.W.,LOPEZ D.A.,MCGLAMORY J.C. "THE SHULMAN SYNDROME" ARCH. DERMATOL. 114:556,1978.

137 - SHULMAN L.E., "DIFUSE FASCIITIS WIHT HYPERGAMMAGLOBULINEMIA AND EOSINOPHILIA: A NEW SYNDROME?. ABSTRACTED" J. RHEMATOL. 1(1): 46, 1974.

138 - SIBRACK L.A.,MAZUR E.M.,HOFFMAN R., BOLLET A.J. "EOSINOPHILIC FASCIITIS" CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES 8: 443,1982.

139 - SONTHEIMER R. ROTHFIELD N.,GILLIAM J.N. "LUPUS ERYTHEMATOSUS" TEXTBOOK DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE 3 ED. :1816, 1987.

140 - STERN L.Z.,PAYNE C.M.,ALVAREZ J.T. HANNAPEL L.K. "MYOPATHY ASSOCIATED WITH LINEAR SCLERODERMA A HISTOCHEMICAL AND ELECTRON MICROSCOPE STUDY" NEUROLOGY 25:114,1975.

141 - SU DANIEL W.P. ,PERSON J.R. "MORPHEA PROFUNDA A NEW CONCEPT AND A HISTOPATHOLOGY STUDY OF 23 CASES" A.J. OF DERMATOPATHOLOGY 3(3):251, 1981.

142 - TABIEB A., HEHUNSTREJ P., "LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS WITH PARTIAL GENETIC DEFICIENCY OF C2 AND C4 IN A CHILD" ARCH. DERMATOL. 122(5): 576, 1986.

143 - TRAUB E.F. "A CASE FOR DIAGNOSIS (SARCOID? LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUD?)" ARCH DERM SYPH 34:538, 1936.

144 - TUFFANELLI D.L., WINKELMAN R.K. "SYSTEMIC SCLERODERMA: A CLINICAL STUDY OF 727 CASES" ARCH DERM. 84:359,1961.

145 - TUFFANELLI D.L., "LUPUS ERYTHEMATOSUS (PANICULITIS) CLINICAL AND INMUNOLOGIC STUDIES" ARCH. DERM. 103: 231, 1971.

146 - TUFFANELLI D.L. "CONNECTIVE TISSUE DISEASE" YEAR BOOK OF DERMATOLOGY, 1978.

147 - TUFFANELLI D.L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS (PANICULITIS) PROFUNDUS: A CLASSIC REVISATED COMENTARY AND REPORT OF 22 CASES" HAWAII MED. J. VOL 41:394, 1982.

148 - TUFFANELLI D.L. "LUPUS ERYTHEMATOSUS" J.A.A.D. VOL 4(2):127, 1981.

149 - TUFFANELLI D.L. "DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS (VARIAN OF CUTANEOUS L.E.)" CLINICS IN RHEUMATIC DISEASES VOL 8(2):327, 1982.

150 - TUFFANELLI D.L. "LUPUS PANICULITIS" SEMINARS IN DERMATOLOGY VOL 4(2):79, 1985.

151 - TUFFANELLI D.L. "SYSTEMIC SCLERODERMA" MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA 73(5):1167, 1989.

152 - TRUBNIL A. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS" ANN DERMATOL. VENEREOL. 116: 129, 1989.

153 - THURSTON C.S. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS (KAPOSI-IRGANGS) CLINICAL RESPONTE HIDROXYCLOROQUINA SULFATO" ARCH. DERM. 93: 577,1966.

154 - UMBERT P. AND WINKELMAN R.K. "CONCURRENT LOCALIZED SCLERODERMA AND LUPUS ERYTHEMATOSUS DISCOID" ARCH.DERM.114:1473, 1978.

155 - VANACLOCHA F., VIDAURRAZAGA C., LOPEZ GOMEZ S., IGLESIAS L. "PORFIRIA CUTANEA TARDA ESCLERODERMIFORME RESPUESTA TERAPEUTICA AL P-AMINO BENZOATO POTASICO" GACETA DERMATOLOGICA VOL 2(1):81,1981.

156 - VIDAL PICH E., BIANCHIC BIACHI O. "LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO Y CALCINOSIS CUTIS" MED. CUTAN. IBER. LAT. AM. 6:489, 1972.

157 - WINKELMANN R.K. "PANICULITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS" J.A.M.A VOL 211(3): 472, 1970.

158 - WINKELMANN R.K. "CLASSIFICATION AND PATHOGENESIS OF SCLERODERMA" MAYO CLIN. PROC. 46: 83, 1971.

159 - WINKELMANN R.K. "PATOGENESIS AND STAGING OF SCLERODERMA" ACTA DERMATO. VENER. (STOCH) 56: 88, 1976.

160 - WINKELMANN R.K. "LOCALIZED SCLERODERMA INCLUDING EOSINOPHILIC FASCITIS" UPDATE :145, 1979.

161 - WINKELMANN R.K. "NEW KNOWLEDGE OF SCLERODERMA INCLUDING EOSINOPHILIC FASCITIS" UPDATE :151, 1979.

162 - WINKELMANN AND PADILLA-GONCALVES "CONNECTIVE TISSUE PANICULITIS" ARCH DERM. 116: 291, 1980

163 - WINKELMANN R.K., PETERS M.S. AND SANCHEZ N. "LUPUS PANICULITIS (AMERICAN SOCIETY OF DERMATOPATHOLOGY ABSTRACTS) " ARCH. DERM. 116:1391, 1980.

164 - WINKELMAN R.K. AND PETERS M.S. "LUPUS PANICULITIS" DERMATOLOGY UPDATE REVIEWS FOR PHYSICIANS ED. 1982.

165 - WINKELMANN R.K. AND SUZANNE M.C. "CARPAL TUNNEL SYNDROME IN CUTANEUS CONNECTIVE TISSUE DISEASE, GENERALIZED MORPHEA, LICHEN SCLEROSUS, FASCITIS, DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS PANICULITIS" J.A.A.D. 7: 94, 1982.

166 - WINKELMANN R.K. "PANICULITIS IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE" ARCH DERM 119: 336, 1983

167 - WINKELMANN R.K. "LOCALIZED CUTANEOUS SCLERODERMA" SEMINARS IN DERMATOLOGY 4(2):90, 1985.

168 - WHITTAKER S.J., SMITH N.P., RUSSEL R. "SOLITARY MORPHOEA PROFUNDA" BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 120;431, 1989.

169 - YOUNG E.M. AND BARR R.J. "SCLEROSING DERMATOSES" JOURNAL OF CUTANEOUS PATHOLOGY 12:426, 1985.

170 - ZWEIMAN B, TOMAR R.H. AND GROSS P.R. "LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS FOLLOWING TROMBOCYTOPENIC PURPURA" ARCH DERM. 11; 347, 1975.