

Morfea lineal

H. Álvarez-Garrido, D. Velázquez-Tarjuelo, C. Silvente-San Nicasio, M. Valdivielso-Ramos, J.M. Hernanz-Hermosa
Servicio de Dermatología. Hospital «Infanta Leonor». Madrid

Resumen

La morfea es una enfermedad del tejido conjuntivo poco frecuente en la población pediátrica. Sin embargo, la forma conocida como «morfea lineal» aparece con mayor frecuencia en los niños y puede ocasionar alteraciones funcionales, contracturas articulares, deformidad y manifestaciones neurológicas. Su diagnóstico suele retrasarse por la falta de sospecha clínica, lo que dificulta el tratamiento. Tampoco existe consenso en cuanto a los criterios terapéuticos, la forma de tratamiento y su duración, debido a su baja incidencia, su carácter autolimitado y la falta de marcadores estandarizados de la actividad. Presentamos un caso de morfea lineal y revisamos la bibliografía. ©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Esclerodermia, conjuntivopatías

Caso clínico

Niña de 3 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta por la presencia de una lesión en el hombro izquierdo de un mes y medio de evolución (figura 1). En el último mes ha realizado tratamiento con pomada de tacrolimus al 0,03%, que ha propiciado la estabilización del tamaño de la lesión.

En la exploración física se observa una placa nacarada de 3 cm de diámetro en el hombro izquierdo, que se diagnostica como morfea en placa, pautándose furoato de mometasona tópico por las noches. Un mes más tarde aparecen lesiones similares en el brazo, la eminencia tenar y el primer dedo, por lo que se diagnostica una morfea lineal (figuras 2 y 3). En ese momento las lesiones estaban comenzando a producir dificultad en la movilización, por lo que se derivó a la paciente al servicio de rehabilitación y se solicitó una analítica, en la que destacaba un estudio inmunológico que muestra la presencia de ANA positivos a una titulación poco valorable de 1/60, y anti-Scl-70 de 0,17. En la radiografía no se observaba afectación ósea.

Durante el seguimiento las lesiones se estabilizaron, mejoró la movilidad sin producir limitaciones y los anticuerpos se negatizaron, por lo que no se pautó más tratamiento.

Abstract

Title: Linear morphea

Morphea is an uncommon disease of the connective tissue in the pediatric population. However, the form known as linear morphea occurs more frequently in children and might cause functional alterations, joints spasm, deformity and neurological sign.

Its diagnosis usually is not immediate, due to the lack of clinical suspicion, what causes difficulty in the treatment. No consensus exists about the therapeutic criteria, the form and duration of the before mentioned, due to its low incidence, its auto limited character and the lack of standardized markers of the activity. We show a case of linear morphea and we review the bibliography.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Scleroderma, connective tissue disease



Figura 1. Placa nacarada de bordes difusos en el hombro izquierdo

Discusión

La morfea, o esclerodermia localizada, es una enfermedad del tejido conjuntivo de etiología desconocida, aunque se han implicado diferentes factores. El origen autoinmunitario se postula debido a la presencia de autoanticuerpos, como los ANA,

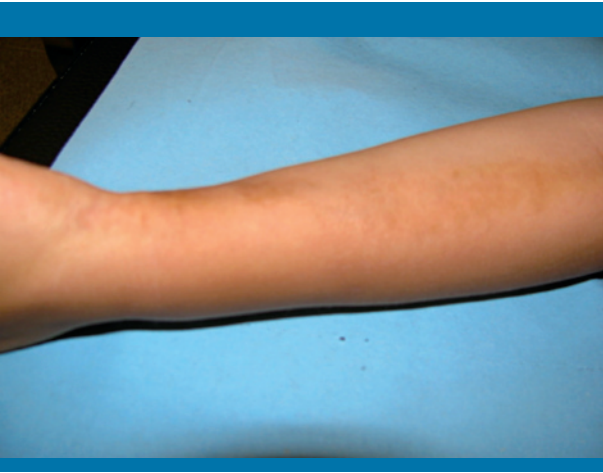


Figura 2. Afectación del brazo izquierdo con distribución lineal

en dos tercios de los niños con morfea, y la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias. Los factores genéticos están representados por la asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad (DR1, DR2 y DR5)¹ y la mayor incidencia de conjuntivopatía entre los familiares, pero no son frecuentes los casos de esclerodermia familiar. También se ha relacionado con infecciones, como la producida por *Borrelia burgdorferi*^{2,3}, que sólo se observa en las zonas endémicas de Europa, y con la presencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr³ o la infección por varicela³, aunque no ha podido demostrarse. Podrían estar implicados factores ambientales, como los traumatismos³, ya sean quirúrgicos o por vacunas, inyección de vitamina K, *piercing*, isquemia o radiación.

En cualquier caso, se produce un daño endotelial que conduce a un aumento de la actividad fibroblástica e isquemia secundaria a la oclusión vascular. Esto propicia la producción de un exceso de fibras de colágeno, glucosaminoglucanos, fibronectina y laminina, que llevaría a la atrofia epidérmica y al engrosamiento e induración de la dermis⁴.

Histológicamente, se observa un engrosamiento y una homogeneización de las fibras de colágeno, junto con un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular, fundamentalmente en el tejido subcutáneo. En estadios avanzados se sustituye por bandas de colágeno, destruyendo folículos pilosos, glándulas sudoríparas y tejido graso subcutáneo^{5,6}.

La incidencia es de 0,4-1 por 100.000 habitantes, aunque posiblemente las formas leves estén infradiagnosticadas. Menos de un 5% aparecen en menores de 16 años, con una media de edad de 8,1 años y con un pico entre los 10 y los 16 años de edad. Sin embargo, en el caso de la esclerodermia lineal, el 67% de los casos se diagnostican en menores de 18 años. El predominio es femenino, de 2,6:1, excepto en la esclerodermia lineal, en la que la incidencia es similar^{3,5,7}.

Clínicamente se manifiesta como manchas eritematoso-violáceas, edematosas y asintomáticas, que evolucionan a



Figura 3. La distribución lineal de la lesión llega hasta la zona distal del dedo pulgar de la mano izquierda. Puede observarse la atrofia muscular de la región tenar

placas de coloración nacarada, rodeadas de un halo violáceo. Posteriormente, se observan zonas hipo/hiperpigmentadas y escleróticas. Generalmente corresponde a una enfermedad autolimitada, sin esclerodactilia ni fenómeno de Raynaud, pero puede producir contracturas articulares, deformidad y disfuncionalidad. El tiempo de actividad de la lesión se sitúa en unos 3-4 años, aunque en algunos casos supera los 20 años.

Se clasifica en cinco grupos según su morfología:

1. Morfea en placas o circunscrita. Es la segunda forma más frecuente en la infancia (26%). Suele presentarse en el tronco, en el eje horizontal. Si la afectación es bilateral, suele ser de carácter asimétrico^{5,6,8}.

La forma «en gotas» se caracteriza por la aparición de lesiones superficiales, menos induradas y de 2-10 mm de tamaño, generalmente en el tronco alto y el cuello. Histológicamente, los cambios se limitan a la unión dermoepidérmica y la dermis papilar. Es el equivalente al liquen escleroso y atrófico con el que habitualmente coexiste^{5,6,8}.

La «atrofodermia de Pasini y Pierini» es una forma abortiva de morfea, sin induración, que sólo muestra áreas deprimidas. En el 20% de los casos se asocia a placas de morfea en otras localizaciones^{5,8}.

La «morfea queloide o nodular» se caracteriza por nódulos solitarios o múltiples sobre una placa de morfea previa o concomitante. Las lesiones son indistinguibles clínicamente de las de un queloide, pero histológicamente se diferencian por la ausencia de proliferación celular^{5,8}.

La «morfea ampollosa» se debe a la presencia de un edema difuso rápidamente progresivo^{5,8}.

La forma «profunda», o «subcutánea», se presenta como placas que afectan a la dermis, el tejido subcutáneo, el músculo

lo y el hueso. La piel tiene un aspecto de piel de naranja, con induración subcutánea. Se puede producir un adelgazamiento de la grasa subcutánea y una lipoatrofia localizada. Incluso pueden calcificarse y producir un osteoma cutis profundo. Desde el inicio son hiperpigmentadas, y suelen afectar a zonas distales, manos y pies, con distrofia ungueal^{5,6,8}.

2. Morfea lineal. Es la forma más frecuente en la infancia (65%). Se caracteriza por la presencia de placas induradas lineales, que pueden afectar a la fascia, el músculo y el hueso, de forma solitaria y unilateral⁸⁻¹⁰. Suelen aparecer en las extremidades y parece que siguen las líneas de Blaschko¹¹. Pueden tener una evolución rápida^{5,6,10,12}.

La forma «en golpe de sable» afecta al área frontoparietal de forma unilateral. Es una placa atrófica, deprimida y alopecica. Puede presentarse con sintomatología neurológica, como cefaleas, alteraciones de la visión, hemiparesia y convulsiones¹³.

La «atrofia hemifacial progresiva», o «síndrome de Parry Romberg», se cree que es la forma completa de la morfea «en golpe de sable», pero sin endurecimiento de la piel. Se manifiesta con atrofia y asimetría hemifacial, cambios oculares y orales, con exoftalmos, síndrome de Horner, heterocromía del iris, parálisis de la musculatura ocular, maloclusión y reabsorción de piezas dentarias^{13,14}.

3. Morfea generalizada. Habitualmente comienza con placas en el tronco, que acaban por confluir y extenderse a tres o más regiones anatómicas mayores. Es más frecuente en adultos y no asocia afectación sistémica. Puede causar contracturas articulares, restricción de la movilidad y dificultad respiratoria⁶.
4. Morfea panesclerosante del niño. Aparece sobre todo en menores de 14 años, aunque es poco frecuente. Se presenta en superficies extensoras y luego se generaliza, produciendo deformidades y contracciones articulares⁶.
5. Formas combinadas. Tienen las características propias de dos o más de las formas antes mencionadas; son más habituales en niños y presentan un comportamiento más agresivo⁶.

Las manifestaciones extracutáneas se observan en un 22,4% de los pacientes, pero pueden ser múltiples hasta en el 4% de los casos. La más común es la articular, sobre todo asociada a esclerodermia lineal, aunque en el 25% de los casos no corresponde a la zona de esclerosis cutánea. Sigue en orden de frecuencia la afectación neurológica (17,1%), manifestada en forma de convulsiones y cefaleas, y generalmente asociada a esclerodermia lineal de la cara y el cuero cabelludo. Otras manifestaciones son: oculares (8,3%), gastrointestinales (6,2%), respiratorias (2,6%), cardíacas (1%) y renales (1%). En 7,3-9,6% de los casos presentan otras enfermedades autoinmunitarias^{15,16}.

El diagnóstico es habitualmente clínico, aunque puede confirmarse mediante el estudio histológico, comentado previamente. Suele tratarse de un diagnóstico tardío, con una media de tiempo hasta el diagnóstico de 1,2 años, aunque varía entre 1 mes y 8 años.

En su estudio se debe solicitar un hemograma, que puede mostrar eosinofilia hasta en el 33% de los casos de morfea generalizada, y en el 21% de la morfea lineal. Tanto la eosinofilia como la hipergammaglobulinemia con elevación poli-

clonal de IgG e IgM, que ocurre en el 50% de los casos, pueden correlacionarse con la actividad¹⁷. En el estudio inmunológico se debe investigar la presencia de factor reumatoide, en el 25-40% de los casos, ANA positivos en el 23-73% de la forma localizada, sobre todo en la morfea lineal, que aumenta en la esclerodermia generalizada, anti-ADNds en el 27% de la forma en placa y el 75% de la forma generalizada, y antihistona, más frecuente en las formas generalizadas, mientras que las formas lineales y localizadas son positivas en el 32 y el 25%, respectivamente¹⁷. Otros anticuerpos que pueden resultar positivos son los anticentrómeros anti-SM, anti-ADNds, anti-Scl-70, anti-U1RNP y antitopoisomerasa 2 alfa¹⁷. Los estudios de imagen, como la radiografía simple y la ecografía, proporcionan información sobre los límites de la lesión. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) no aportan información adicional.

Para descartar la presencia de manifestaciones extracutáneas en la esclerodermia localizada, se debe realizar una exploración articular, ocular y neurológica. En la afectación de la cara se deben realizar estudios oftalmológicos y electroencefalogramas regulares, y según sus resultados, realizar una RM. El resto de pruebas se indicarán según la sintomatología.

Hay que descartar su asociación a la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y el síndrome de superposición.

El diagnóstico diferencial de las lesiones iniciales comprende el eritema anular y *migrans*; las lesiones induradas hay que distinguirlas de la fascitis eosinofílica y el liquen escleroso y atrófico, y las áreas depigmentadas del vitíligo y el nevo acrómico.

No existe consenso sobre los criterios de tratamiento, la forma y la duración de éste y el seguimiento de la respuesta, debido a la ausencia de marcadores validados que se correlacionen con su actividad y su carácter autolimitado y poco frecuente.

Actualmente no existe ningún tratamiento para la esclerodermia localizada en la infancia que modifique de forma significativa la evolución, o sea efectivo en la mayoría de los pacientes en los que se aplica. El máximo beneficio clínico se obtiene si el tratamiento se instaura en las fases iniciales de la enfermedad.

El tratamiento^{1,5} se indica cuando las lesiones pueden comprometer la funcionalidad del paciente o producen una alteración estética importante; también ante la aparición de nuevas lesiones, el crecimiento progresivo o la presencia de halo eritematoso-violáceo. La actividad, marcada por parámetros no validados, como el aumento de la velocidad de sedimentación globular, la eosinofilia o la hipergammaglobulinemia, puede ser un criterio de tratamiento.

Terapia tópica

Se usa en pacientes con esclerodermia localizada sin afectación articular y sin deformidad antiestética:

- Corticoides. Reducen la inflamación y suprimen la síntesis de colágeno. Se usa triamcinolona de forma tópica o intralesional, clobetasol tópico...
- Tacrolimus al 0,1%. Aplicado dos veces al día bajo oclusión, es una opción terapéutica eficaz y una alternativa a los corticoides.
- Análogos de la vitamina D. Inhiben la proliferación de fibroblastos y tienen efecto inmunomodulador. El calcipotriol al 0,005%, dos veces al día bajo oclusión durante 3 meses, suaviza la piel y mejora la movilidad articular, incluso en la etapa fibrótica.
- Imiquimod al 5%. Aplicado tres veces por semana durante 6 meses mejora las lesiones; el mayor beneficio clínico se ha observado en los niños con morfea de más tiempo de evolución.

Terapia sistémica

Se aplica en los casos de enfermedad progresiva que no responde al tratamiento tópico, y en los casos con afectación extracutánea. Suele acompañarse de terapia física. La cirugía puede ayudar a corregir deformidades funcionales o estéticas¹⁸.

- Metotrexato. Es uno de los fármacos más utilizados, en dosis de 0,3-0,5 mg/kg semanales. Actúa principalmente sobre el componente inflamatorio crónico y fibrótico. En ocasiones se asocia a pulsos intravenosos de metilprednisolona (pulsos mensuales de 30 mg/kg/día en 3 días, durante 3 meses), y si no hay respuesta se asocia prednisolona oral (0,5 mg/kg durante 8 semanas)¹⁹. Algunos autores proponen continuar el tratamiento con metotrexato un año después de la remisión clínica de la enfermedad y reducir progresivamente la dosis a partir de ese momento^{19,20}.
- Fototerapia. Hay estudios que combinan radiación UVA-1 en dosis bajas (20 J/cm²), 4 sesiones a la semana durante 10 semanas, y pomada de calcipotriol al 0,005% dos veces al día. Sin embargo, hay que considerarlo con precaución debido a la fotocarcinogénesis.
- Calcitriol. En dosis de 0,25-1,5 µg/día presenta buena respuesta. Puede producir hipercalcemia e hipercalcemia.
- D-penicilamina. En dosis de 150-450 mg/día disminuye la síntesis de colágeno y tiene un efecto inmunomodulador. Es más efectiva en las fases recientes de la enfermedad, aunque los resultados son contradictorios, y puede producir síndrome nefrótico, proteinuria, trombocitopenia y leucocitopenia.
- Otros tratamientos utilizados: ciclosporina, fotoaféresis extracorpórea, retinoides, ciclofosfamida, vitamina E, difenilhidatoína, IFN-gamma, antipalúdicos, gammaglobulina i.v., micofenolato de mofetil, etc.¹⁶.

Bibliografía

1. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Treatment of localized scleroderma depends on the clinical subtype. *Br J Dermatol.* 2007; 156(6): 1.363-1.365.
2. Espinoza-León F, Arocha F, Hasssanhi M, Arévalo J. Uso de la reacción en cadena de la polimerasa para *Borrelia burgdorferi* en lesiones de esclerodermia localizada (morfea), en pacientes venezolanos. *Invest Clin.* 2010; 51(3): 381-390.
3. Zulian F, Athreya H, Laxer R, Nelson A, Feitosa de Oliveira S, Punaro M, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(5): 614-620.
4. Uziel Y, Feldman B, Krafchik B, Laxer R, Yeung R. Increased serum levels of TGFβ1 in children with localized scleroderma. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007; 5: 5-22.
5. Christen-Zaech S, Hakim M, Afsar F, Paller A. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(3): 385-396.
6. Laguna-Argente C, García-Melgares Linares M, Febrer-Bosch I. Morfea infantil. *Piel.* 2009; 24(1): 28-34.
7. Herrick A, Ennis H, Bhusham M, Silman A, Baildam E. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(2): 213-218.
8. Herrick A, Ennis H, Bhusham M, Silman A, Baildam E. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2011 [Epub ahead of print].
9. Fiala K, Wells M, Mullinax K, Stetson C, Paulger B. Linear morphea presenting as acquired unilateral edema. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(2): 147-150.
10. Liou J, Morrell D. Firm and dyspigmented linear plaques: childhood linear morphea. *Pediatr Ann.* 2007; 36(12): 792-794.
11. Weibel L, Harper J. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008; 159(1): 175-181.
12. Barrera-Vigo M, Torrelo A, Hernández A, González G. Linear morphea with spontaneous fractures. *Br J Dermatol.* 2008; 158(4): 852-853.
13. Holland K, Steffes B, Nocton J, Schwabe M, Jacobson R, Drolet B. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics.* 2006; 117(1): e132-e136.
14. Zannin M, Martini G, Athreya B, Russo R, Higgins G, Vittadello F, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(10): 1.311-1.314.
15. Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, Fabre B, Fardet L, Tiev K, et al. Localized scleroderma: a series of 52 patients. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(3): 331-336.
16. Martini G, Ramanan A, Falcini F, Girschick H, Goldsmith D, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(11): 1.410-1.413.
17. Matsushita T, Hasegawa M, Matsushita Y, Echigo T, Wayaku T, Horikawa M, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with localized scleroderma in contrast to other organ-specific autoimmune diseases. *Exp Dermatol.* 2007; 16(2): 87-93.
18. Roh M, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 1.659-1.665.
19. Weibel L, Sanpalo M, Visentin M, Howell K, Woo P, Harper J. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 1.013-1.020.
20. Crespo M, Mas I, Díaz J, Costa A, Nortes I. Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26(1): 118-120.