

Esclerodermia localizada estudio clínico y epidemiológico. Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela

MARÍA ISERNIA¹, MARGARITA OLIVER², OSCAR REYES³, ALISON BELL-SMYTHE⁴, NIEVES GONZÁLEZ⁴, WILLIAM ORTIZ⁴, ISABEL HAGEL⁵, INGRID RIVERA⁴, ZULAY RIVERA⁴, RICARDO PÉREZ- ALFONZO⁶.

Resumen:

Introducción: Morfea es un trastorno fibrosante raro de la piel y los tejidos subyacentes, de causa multifactorial ocasionando un desequilibrio en la producción y destrucción de colágeno. **Objetivo:** Determinar los factores clinicoepidemiológicos asociados a Morfea en la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de Caracas, en el período de enero 2009 - enero 2014. **Materiales y métodos:** estudio epidemiológico retrospectivo, descriptivo, transversal de revisión de historias médicas, para el análisis estadístico se usó test exacto de Fisher y análisis de regresión simple no ajustado. La muestra fue de 74 pacientes mayores de 12 años. **Resultados:** 85.1% fueron mujeres, principalmente > 50 años, El sexo masculino fue más frecuente en el grupo etario de 12-20 años. Morfea en placas representó un 81.08%, la lineal 12.16%. El Fototipo IV representó un 90.5%. Hipertensión arterial fue el antecedente personal más relevante (58.8%). No hubo asociación entre parámetros paraclínicos como consumo de complemento y ANA y la presencia de Morfea. El tratamiento de elección, independientemente de la clínica fue principalmente esteroides tópicos en un 38.1%. **Conclusión:** La esclerodermia localizada es una patología rara que afecta principalmente al sexo femenino siendo la morfea en placa la más frecuente en personas de mayor edad.

Palabras clave: esclerodermia localizada; epidemiología; clínica; morfea en placas; morfea lineal.

Localized Scleroderma Clinical and epidemiological study. Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela

Abstract:

Introduction: Morphea is a rare fibrosing disorder of the skin and underlying tissues caused by multiple factors generating an imbalance in the production and destruction of collagen. **Objective:** To determine the clinical and epidemiological factors associated with Morphea in the Dermatology Unit of Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas of Caracas, from January 2009 to January 2014. **Materials and Methods:** A retrospective, descriptive, cross-sectional epidemiological study reviewing medical records. For the statistical analysis, a Fisher exact test and an unadjusted simple regression analysis were used. The sample consisted of 74 patients older than 12 years old. **Results:** 85.1% were women, mostly older than 50 years old, males were more frequent in the age group 12-20 years old. Plaque morphea represented 81.08%, and 12.16% were linear scleroderma. Phototype IV accounted for 90.5% of patients. Arterial hypertension was the most relevant personal background (58.8%). There was no association between paraclinical parameters and Complement consumption or Antinuclear Antibodies (ANA) and the presence of Morphea. The treatment of choice, regardless of the clinic was mainly topical steroids in 38.1% of patients. **Conclusion:** Localized scleroderma is a rare disease that primarily affects females with plaque morphea being the most common in older people.

Keywords: localized scleroderma, epidemiology, Physical studies, plaque morphea, linear morphea.

1. Residente del posgrado de dermatología. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
2. Jefe del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
3. Jefe del Servicio de Dermopatología del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
4. Adjunto de dermatología del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
5. Jefe sección inmunología del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.
6. Director del posgrado de dermatología del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Autor para correspondencia:
María Isernia
iserniam@hotmail.com

Introducción

Hipócrates (460-370 a.C.) podría ser quien por primera vez habría reconocido esta entidad en un hombre de Atenas que tenía engrosamiento de la piel y prurito y que falleció por hidropesía.¹

Esclerodermia se deriva de las palabras griegas skleros (duro o endurecido) y dermis (piel) y se clasifica en: esclerodermia localizada o morfea, trastorno fibrosante que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, el hueso subyacente, y rara vez, la cabeza y la cara. También, puede afectar el sistema nervioso central; y esclerodermia sistémica que, al igual que la morfea, es una enfermedad fibrosante, pero de compromiso sistémico, que se diferencia de la anterior por presentar esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, cambios capilares del lecho ungular y afección de los órganos internos.

Los pacientes con morfea comúnmente tienen síntomas sistémicos, tales como: malestar, fatiga, artralgias y mialgias, así como serologías de autoanticuerpos positivos. Sin embargo, la participación de morfea se limita casi, uniformemente, a los tejidos derivados del mesoderma.^{2, 3, 4}

Su incidencia anual varía entre 0,4 y 2,7 por 100.000 personas, con un predominio femenino de 2,4 a 4,2:1 y es dos a tres veces más frecuente que la esclerosis sistémica.

La prevalencia de esta enfermedad parece ser semejante tanto en niños como en adultos. En los adultos, es la morfea en placas la forma clínica más común. La edad de presentación es entre los 40 y los 50 años. La edad de presentación de las variantes menos frecuentes de la esclerosis localizada, es entre la tercera y la cuarta década de la vida. Se considera que tanto los niños como los adultos con morfea son más propensos a tener historia familiar de este trastorno u otros autoinmunitarios, comparados con la población sana. Aunque la morfea afecta a todas las razas, parece ser más prevalente en la raza blanca, que corresponde entre 72,7% y 82 % de los pacientes atendidos.^{2, 4, 5, 6}

Aunque la patogénesis de la morfea no está entendida por completo, es probable que se trate de un proceso multifactorial que conlleva un desequilibrio entre la producción y la destrucción de colágeno.^{2, 7}

Los siguientes factores se han asociado con el desarrollo de la enfermedad: trauma, radiación, medicamentos, infecciones, historia familiar y autoinmunidad.^{2, 8, 9, 10, 11.}

- Radiación: la incidencia de morfea después de radiación ha sido calculada en uno de cada 500 pacientes.
- Vacunas: en la literatura científica hay ocho casos reportados de morfea después de vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola, difteria, tétano y tos ferina, BCG (bacilo Calmette-Guerin) y hepatitis B. El trauma de la inyección puede inducir un proceso de cicatrización excesivo que produce como consecuencia una fibrosis acentuada.

- Infecciones: se han encontrado anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* y contra Epstein-Barr.
- Inmunológico: debido a reacciones autoinmunes localizadas. El reconocimiento de antígenos propios por linfocitos B y T produciría una inflamación local, con liberación de citoquinas y activación de la cascada inflamatoria lo que incentiva la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno de manera excesiva, con la consiguiente disminución del tejido subcutáneo, fibrosis y luego deformidad del área afectada.
- Trauma: si bien no existe mayor evidencia, el traumatismo local podría ser un factor precipitante.
- Medicamentos: se ha observado que múltiples medicamentos se asocian con el desarrollo de lesiones similares a la morfea, entre los cuales están los siguientes: bisoprolol, bleomicina, D-penicilamina, vitamina K1, bromocriptina, peplomicina, L-5-hidroxitriptófano en combinación con carbidopa, pentazocina y balicatib.^{2, 8, 9, 10, 11}

Recientemente, en 2009, un grupo de expertos alemanes estableció una nueva clasificación tomando en cuenta la extensión y profundidad de la fibrosis; diferencia, además, las formas limitadas, generalizadas, lineal y profunda junto con sus subtipos asociados.²

El tipo limitado incluye la morfea en placas, la morfea guttata y la atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini. El tipo generalizado incluye: la esclerodermia localizada generalizada, la morfea panesclerótica y la fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman). El tipo Lineal incluye: la esclerodermia lineal localizada de las extremidades, la esclerodermia lineal localizada en golpe de sable y la hemiatrofia facial progresiva o síndrome de Parry Romberg. El tipo profundo incluye: la morfea profunda.²

Las lesiones de morfea, inicialmente, tienen una fase inflamatoria o activa que corresponde clínicamente a placas eritematosas o violáceas oscuras. Con el tiempo, el centro de estas lesiones se torna blanco y esclerótico, y los bordes adquieren una conformación en anillo de color violáceo. Después de la fase activa de la enfermedad, el daño resultante se manifiesta como placas hipopigmentadas o hiperpigmentadas posinflamatorias escleróticas, generalmente, sin anexos pilosos y anhidróticas. Esto es secundario al abundante depósito de colágeno, el cual destruye los folículos pilosos y demás anexos epidérmicos perilesionales.²

Es importante destacar que el diagnóstico se hace a través de la clínica, ya que en la actualidad no hay ningún parámetro de laboratorio que sea específico para la patología. A través del estudio histológico se confirmó el diagnóstico. Las características de la biopsia varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad, en general, existe homogenización de las fibras de colágeno.^{12, 13, 14}

La morfea debe ser diferenciada de otras lesiones que pueden semejarse como son el eritema anular y el eritema migrans. Las

áreas despigmentadas pueden confundirse con vitiligo o nevo acrómico, sin embargo, estas no son lesiones induradas. Las primeras placas pueden parecerse al eritema violáceo de la poliarteritis nodosa cutánea. Las lesiones antiguas y deprimidas e hiperpigmentadas pueden confundirse con atrofoderma de Pasini y Pierini.^{2, 10, 13}

Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos entre 25% y 50% de los casos de morfea en placa, los anticuerpos anti DNA son positivos en 27% de las formas en placa y en 75% de los pacientes con la forma generalizada.¹³

Los estudios por imágenes pueden ser de utilidad en la delimitación de las lesiones y en casos con compromiso de las partes blandas más profundas.^{13, 14}

Todavía no existe un acuerdo en cuanto a quienes serían los pacientes que deben ser tratados, como tampoco respecto de la forma y duración del tratamiento, y a la "monitorización" de la respuesta. Todo esto debido a lo infrecuente y autolimitado de la enfermedad, no existe además ningún marcador de laboratorio que permita medir la respuesta a la terapia. La mayoría de los pacientes no requieren más tratamiento que una buena lubricación y la resolución será espontánea.^{7, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20}

Se sugiere que las lesiones de tipo "en placa", se traten con tratamiento tópico o intralesional, mientras que las demás requerirían de tratamiento sistémico y terapia física, según corresponda. La cirugía puede ayudar a corregir deformidades funcionales o estéticas.^{7, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20}

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores clínico-epidemiológicos asociados a morfea en la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de Caracas, en el período de enero de 2009 a enero de 2014.

Materiales y métodos

Tipo de Estudio:

Para el desarrollo de esta investigación se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, descriptivo y transversal de revisión de historias médicas.

Población y Muestra

En este estudio los casos correspondieron a 74 pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de morfea que acudieron a la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de Caracas, en el período de enero de 2009 a enero de 2014. Se incluyeron a todos los mayores de 12 años con clínica compatible con esclerodermia localizada, sin criterios de exclusión.

Recolección de la información

Se utilizó un instrumento de registro que recogió las variables del problema en estudio y de las historias clínicas, el cual fue elaborado por los autores. Se incluyen las siguientes variables: edad; sexo; fototipo de piel, según Fitzpatrick; antecedentes: personales y familiares; clasificación de morfea; exámenes

paraclínicos: eosinófilos, VSG, ANA, C3, C4, Ch50; estudio histopatológico.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó un programa comercial (MedCalc versión 11.3.1, MedCalc software bvba, Ostende, Bélgica). Los métodos estadísticos empleados fueron el test exacto de Fisher, coeficiente de regresión, error estándar y porcentajes. Los datos obtenidos fueron ingresados en tablas de Excel para su posterior análisis.

Resultados

El total de pacientes estudiados con morfea fue de 74 individuos. En la tabla N°1 se observa la relación entre género, grupo etario y fototipo cutáneo.

Se evidenció que 86,5% (64/74) eran mujeres y que predominó el grupo etario mayor de 50 años (25%). El sexo masculino representó 13,5% (10/74), correspondiendo al grupo etario entre 12 a 20 años (50%).

Los pacientes con morfea en placa (60/74), 26,6% se encontraban en el grupo etario mayor de 50 años y aquellos con morfea lineal (9/74) se encontraban en 44,4% entre los 12 y 20 años de edad. La proporción entre estos grupos (Prueba Exacta de Fisher) no fue estadísticamente significativa (p>0.05). Es la proporción de adultos mayores a 50 años similar entre los pacientes que presentaron morfea placa y morfea lineal. Los pacientes con morfea presentaban fototipo cutáneo IV en 90,5% (67/74).

Tabla N°1 Distribución de pacientes con morfea según sexo, grupo etario y fototipo cutáneo, que acudieron a la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina desde enero de 2009 a enero de 2014

Genero	Femenino					Masculino					Fototipo Cutáneo		
	12-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	>50 años	12-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	>50 años	III	IV	V
Morfea en placas	10	10	8	9	15	3	3	1	1	0	5	55	1
Morfea lineal	2	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	7	1
Morfea generalizada	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0
Golpe de Sable	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Total	13	13	9	13	16	5	3	1	1	0	5	67	2

En la tabla N°2, se distribuyen los pacientes según clínica y paraclínicos, y se evidencia que de los 60 pacientes estudiados con morfea en placa, solo 10 presentaron alteraciones en los ensayos paraclínicos, en especial en la prueba de anticuerpos antinucleares (5/10). El análisis de regresión logística no ajustado, demostró que ninguno de los parámetros de laboratorio influye significativamente en la presencia de morfea placa o lineal.

En el estudio de los 74 pacientes estudiados con morfea solo 31% de los pacientes presentaron reportes de estudio

Tabla N°2 Distribución de pacientes con morfea en placa según paraclínicos alterados, que acudieron a la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina desde enero de 2009 a enero de 2014.

Paraclínicos	Morfea placa		Total
	Femenino	Masculino	
Eosinofilia >4%	3	1	4
ANA positivo	5	0	5
Consumo de CH50	0	1	1
Total	8	2	10

histopatológico en su historia médica; en la que se evidenciaba esclerosis y homogenización del colágeno en todo el espesor de la dermis.

Con respecto de la localización de las lesiones aquellos pacientes que tenían morfea en placas, presentaban de 1 a 3 lesiones, principalmente, en miembros superiores e inferiores, abdomen y región lumbar.

Discusión

La esclerodermia es un trastorno fibrosante que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, el hueso subyacente. Su causa es desconocida aunque se han descrito múltiples asociaciones con traumatismos locales, infecciones virales (virus Epstein Barr, varicela, etc.), bacterianas (*Borrelia burgdorferi*), vacunaciones (triple vírica, antituberculosa) y enfermedades autoinmunes.^{1,21,22}

A diferencia de la esclerosis sistémica no se afectan órganos internos, no aparece acroesclerosis ni Raynaud, ni tampoco se demuestran anticuerpos antirribonucleoproteína, anticentrómero, ni anti Scl-70.¹⁻²²

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante estudio histopatológico. No existen datos analíticos característicos. El curso habitualmente es limitado y parece existir una evolución media de 1 a 3 años. Hay casos descritos de remisión espontánea. El pronóstico es peor en aquellos casos con atrofia de tejidos adyacentes y deformidades, por lo que en ellos el tratamiento debe ser inmediato.¹⁵⁻²⁰

No existe un tratamiento específico. Dentro de las opciones terapéuticas se ha descrito el uso de penicilamina, antimaláricos, corticoides orales y tópicos, retinoides, ciclosporina, calcitriol y calcipotriol, UVA y PUVA, metotrexate y tacrolimus entre otros.¹⁵⁻²⁰

En el trabajo se revisaron 74 historias médicas realizadas entre enero 2009 y enero 2014, en las cuales predominaron los pacientes de género femenino. La morfea en placas es la presentación clínica más frecuente en mayores de 50 años y aquellos con morfea lineal se encontraban principalmente entre los 12 y 20 años de edad. Resultados similares reportaron

Toledano y col., ellos estudiaron a 52 pacientes con morfea, de los cuáles 43 fueron mujeres y 9 hombres, con una edad promedio de 30 años y 78,8% presentaban morfea en placas.⁵

Gaviria et al. reportaron que la incidencia anual varía entre 0,4 y 2,7 por 100.000 personas, con un predominio femenino de 2,4 a 4,2:1, y en los adultos la edad de presentación es entre los 40 y los 50 años. La morfea en placas es la forma clínica más común. La edad de presentación de las variantes menos frecuentes de la esclerosis localizada, es entre la tercera y la cuarta década de la vida.²

Aunque la morfea afecta a todas las razas, parece ser más prevalente en la blanca²⁻⁴. En el estudio se observó que 90,5% pertenecen al fototipo cutáneo IV, este es el más común en la población que acude a la consulta del Instituto de Biomedicina.

La evaluación histológica es lo más importante para confirmar el diagnóstico de esclerodermia localizada, pero en este trabajo solo 31% de los pacientes tenían los resultados anexos en la historia, y estas reportaron cambios compatibles con morfea, como lo son: la esclerosis y homogenización del colágeno en todo el espesor de la dermis.

Por lo general, los hallazgos de laboratorio son muy inespecíficos y no se requieren de rutina; a veces, en el hemograma se puede encontrar eosinofilia, y se puede encontrar ANA y anti-ADN positivos, aunque estos últimos con menor frecuencia²⁻¹⁵.

Toledano y col. confirmaron este hallazgo, al concluir que los 52 pacientes estudiados no tenían asociación de los anticuerpos antinucleares con morfea. Así mismo, en el trabajo se encuentra que de los 60 pacientes estudiados con morfea en placa, solo 10 presentaban alteraciones. Llama la atención que ninguno de los parámetros de laboratorio influyeron significativamente en la presencia de morfea en placa o lineal.⁵

Sáenz et al describieron una larga lista de fármacos para el tratamiento de esclerodermia localizada, sin poder establecerse una opción terapéutica de elección. Se han propuesto opciones de tratamiento tópicos en aquellos casos de lesiones en placas de pequeño tamaño con un número escaso de lesiones. Se usó calcipotriol tópico en terapia oclusiva durante tres semanas o corticoides tópicos potentes en oclusión con resultados variables^{11, 17}.

Bielsa reportó que los corticoides tópicos de alta potencia son tradicionalmente usados en las fases tempranas y el calcipotriol en combinación con betametasona ha demostrado ser eficaz en un estudio prospectivo de seis pacientes con morfea en placas⁴.

Conclusión

La esclerodermia localizada es una patología rara que afecta principalmente al sexo femenino, fototipo cutáneo IV. La morfea en placa es la forma clínica más frecuente y predomina en

personas mayores de 50 años. En el estudio no se encontraron parámetros de laboratorio con alteraciones significativas en la presencia de morfea en placa o lineal.

Recomendaciones

En futuras investigaciones conocer la historia natural de la enfermedad y comparar clínica entre grupos etarios e incluir el instrumento de recolección de datos en la historia médica, para así recabar mayor información. Además, es importante reportar el resultado de los estudios histopatológicos y hacer seguimiento a los pacientes para determinar la evolución de la patología. ●

Referencias

- Laborde H, Young. Historia de la esclerosis sistémica. GAC MED MEX 2012; 148:201-208.
- Gaviria C, Jiménez S, Gutiérrez J. Morfea o esclerodermia localizada. Rev Asoc Colomb Dermatol 2014; 22(2):126-140.
- Fett N, Werth V. Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J. Am. Acad. Dermatol 2011; 64 (2):217-228.
- Bielsa I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. Actas Dermosifiliogr 2013; 104(8):654-666.
- Toledano C, Rabhi S, Kettaneh A, et al. Localized scleroderma: A series of 52 patients. EJIM 2009; 20 (3):331-336.
- Peterson L, Nelson A, Su W, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. J. Rheumatol 1997; 24(1):73-80.
- Kreuter A. Localized scleroderma. Dermatologic Therapy. 2012; 25(2):135-147.
- Schempp C, Bocklage H, Lange R, et al. Further evidence for *Borrelia burgdorferi* Infection in morphea and Lichen Sclerosus et atrophicus Confirmed by DNA Amplification. J Invest Dermatol 1993; 100: 717-720.
- Grabel D, Hsieh C, Andrew R, et al. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: A cross-sectional survey of the Morphea in Adults and Children cohort IV. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71 (3): 493-498.
- Romero B, Zegpi M, Castillo C, et al. Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día. Rev Chil Pediatr 2004; 75 (2): 166-172.
- Sáenz-Anduaga E, Sánchez-Saldaña L, Thomas-Gavelan E. Morfea segmentaria con patrón de blaschko. Dermatol Peru 2006; 16(2):155-9.
- Peterson L, Nelson A, Su W. Classification of Morphea (Localized Scleroderma). Mayo Clinic Proceedings 1995; 70 (11): 1068-1076.
- Leroux M, Bergero A. Esclerodermia localizada. Diagnósticos diferenciales. Rev. argent. Dermatol 2011; 92 (3).
- Wortzman X, Worstman J, Sazunic I, et al. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. J. Am. Acad. Dermatol 2011;65(5):942-948.
- Honda-Fujimura S, Galván-Esquivel V, Montes F, et al. Calcitriol oral en el tratamiento de la Esclerodermia localizada Educ invest clin. 2000; 1 (2): 92-96.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined Treatment with Calcipotriol Ointment and Low-Dose Ultraviolet A1 Phototherapy in Childhood Morphea. Pediatric Dermatology 2001; 18 (3):241-245.
- Cunningham B, Landells I, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. J. Am. Acad. Dermatol 1998; 39 (2): 211-215.
- Zwischenberger B, Jacobe H. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. JAAD 2011; 65 (5): 925-941.
- Koch S, Cerci F, Jorizzo J, et al. Linear morphea: a case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients. Journal of Dermatological of treatment 2013; 24 (6): 435-438.
- Gruss C, Von Kobyletzki G, Behrens-Williams S, et al. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. PHOTODERM P 2001; 17 (4): 149-155.
- Espinoza-León F, Hassanhi-Hassanhi M, Arocha-Sandoval F, et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in the sera of Venezuelan patients with localized scleroderma (morphea). Invest Clin 2006; 47(3): 283-288.
- Espinoza F, Hassanhi M, Arocha F, et al. Uso de la reacción en cadena de la polimerasa para *Borrelia burgdorferi* en lesiones de esclerodermia localizada (morfea), en pacientes venezolanos / Using the polymerase chain reaction to *Borrelia burgdorferi* infection in localized scleroderma injure (morphea), in venezuelan patients. Invest Clin 2010; 51(3): 381-390.