

Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día

Bernardita Romero D.¹, María Soledad Zegpi T.², Celso Castillo A.³,
Sergio González B.⁴, Sebastián Torres F.⁵

Resumen

Introducción: La Morfea o Esclerodermia localizada es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida. Es asintomática y de curso variable, generalmente autolimitada, puede dejar secuelas funcionales y estéticas importantes. **Objetivos:** Describir las características clínicas de la enfermedad y el manejo terapéutico actual. **Material y Método:** Revisión bibliográfica y de Medline. **Resultados:** La patología se debera a un depósito excesivo de colágeno, lo que se manifiesta como una atrofia epidérmica y un engrosamiento e induración de la dermis. Diversos mecanismos estarían involucrados, destacando la radiación, vacunas, infecciones, inmunológicos y traumas. En niños la presentación clínica es diversa, y se clasifica en Lineal, en Placa y Generalizada. No existe un examen diagnóstico, debiendo correlacionarse la clínica con los diversos métodos de estudio. Los tratamientos más usados son los corticoides, análogos de vitamina D, antirreumáticos y fototerapia. **Conclusiones:** Dado lo infrecuente y autolimitado de la enfermedad, no existe acuerdo en cuanto a quienes deben ser tratados, ni en la forma, ni en la duración del tratamiento. Su pronóstico depende del tipo de lesión y de las características de cada paciente.

(**Palabras clave:** Morfea, niños, esclerodermia, dermis).

Rev Chil Pediatr 75 (2); 166-172, 2004

Morphea in children

Morphea or localized scleroderma is a connective tissue disease of unknown aetiology. There is excessive collagen deposition, with thickening and induration of the skin and subcutaneous tissue. Associations with radiation, vaccination, infections, autoimmune disease and trauma have been documented. Usually it is asymptomatic and self limiting, but with a variable course, sometimes causing important functional and aesthetic sequelae. In childhood, morphea shows a greater variety of clinical presentations. They can be classified as linear, deep, plaque like and generalised. No diagnostic laboratory tests are available, so there needs to be an accurate relation between clinical findings and tests solicited. Therapy is not standardised, with lack of clear criteria about whom to treat and for how long. Therapeutic agents include steroids, vitamin D analogs and anti-rheumatic agents. The prognosis depends on the type of lesion and the characteristics of the patient.

(**Key words:** morphea, children, scleroderma, skin).

Rev Chil Pediatr 75 (2); 166-172, 2004

1. Residente Pediatría Hospital Roberto del Río, Universidad de Chile.
2. Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Residente Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 8 de septiembre de 2003, devuelto para corregir el 13 de enero 2004, segunda versión el 31 de marzo 2004, aceptado para publicación el 5 de abril 2004.

Correspondencia: Dra. Bernardita Romero D., email: mbromero@puc.cl.

INTRODUCCIÓN

La morfea o "Esclerodermia localizada", es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida. Se caracteriza por una atrofia epidérmica y un engrosamiento e induración de la dermis, dado por excesivo depósito de colágeno¹. Histológicamente se describe un engrosamiento y homogenización de las fibras de colágeno, con un infiltrado perivascular de tipo linfohistiocítico, infiltrado que es mayor en los tejidos subcutáneos en donde el tejido adiposo es reemplazado por fibras de colágeno. La dermis se encuentra edematosa, en una etapa más tardía el tejido inflamatorio desaparece y las bandas de colágeno se vuelven más gruesas y densas. Los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y tejido graso subcutáneo se pierden y el colágeno se acumula^{2,10}. Generalmente no está relacionada a compromiso sistémico y no presenta Esclerodactilia ni fenómeno de Raynaud^{2,3}.

En Chile no existen datos epidemiológicos. En USA hay 27 nuevos casos por cada 1 000 000 habitantes por año¹⁰. Su frecuencia se estima en 3:1 entre mujeres y hombres.

La fisiopatología no es clara, se supone que existiría una desregulación en la producción de colágeno por los fibroblastos^{1,2}, secundaria a diversos factores desencadenantes, dentro de los cuales destacan: (a) Radiación: Se ha visto mayor frecuencia de lesiones en zonas tratadas con radioterapia, con períodos de aparición que van desde el mes hasta los 32 años post exposición^{1,10}. (b) Vacunas: Se ha asociado su aparición con la vacuna BCG^{1,10}. (c) Infecciones: Se han encontrado anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi*^{4,15} y contra Epstein-Barr⁵. (d) 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 incentivando 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^{10,14}, y (e) Traumatismos: Si bien no existe mayor evidencia, el traumatismo local podría ser un factor precipitante^{2,10}.

CLÍNICA

En niños, la Morfea es más común que la Esclerosis Sistémica y existe más varie-

dad en cuanto a su presentación¹. Generalmente asintomática, su curso es insidioso y variable, comienza como una mancha eritematosa que pasa a ser una placa amarilla-blanquecina, rodeada por un halo violeta ("lilac ring")^{1,2,10}. Luego existe infiltración de la dermis y pérdida de folículos pilosos y glándulas sudoríparas del área comprometida, con hipo o hiperpigmentación. En la mayoría de los casos corresponde a una enfermedad autolimitada, pudiendo asociarse a contracturas articulares, deformidad y disfuncionalidad. Su clasificación es controvertida, distinguiéndose básicamente 3 grupos: lineal, en placa y generalizada^{1,2,9,10}.

a) Lineal: Es la forma más común en los niños. Puede tener una progresión rápida y se presenta como lesiones solitarias, unilaterales, lineales, hiperpigmentadas. Más frecuentes en extremidades.

- Cuando compromete el área fronto-parietal, se denomina "*en coup de sabre*", presentándose como una lesión atrófica, deprimida, unilateral, con alopecia del área comprometida. Puede presentarse con cefaleas y alteraciones de la visión, menos comunes son la hemiparesia y convulsiones¹. Su curso clínico puede ir a la remisión, permanecer sin cambios o extenderse (figuras 1 y 2).

- La progresión hacia una morfea "*Panescle-rosante del niño*" es poco común, siendo más frecuente que tome este curso en menores de 14 años. Aparece en superficies extensoras, para luego generalizarse, puede ser de rápida progresión, agresiva y mutilante, produciendo artralgias y contracturas articulares que a su vez, producen deformidades y alteraciones en el crecimiento normal del niño^{1,2,10} (figura 3).

b) En placa: Poco común en niños, de progresión lenta y evolución benigna, son placas ovaladas, induradas, de 1 a 30 cm, hipo o hiperpigmentadas, de bordes mal definidos, de superficie lisa y brillante. Más frecuentes en tronco, en el eje horizontal. Puede presentarse como una o más lesiones y cuando el compromiso es bilateral, es asimétrico^{1,2,10} (figura 4).

- La denominación de "*Guttata*" es usada para describir múltiples lesiones escleróticas, 2-10 mm, superficiales y menos induradas, de bordes bien definidos, generalmente en tronco alto y cuello¹.



Figura 1. Morfea lineal "en coup de sabre". Característicamente localizada en la zona paramedial de la región frontal, con atrofia y ausencia del tejido graso subcutáneo.

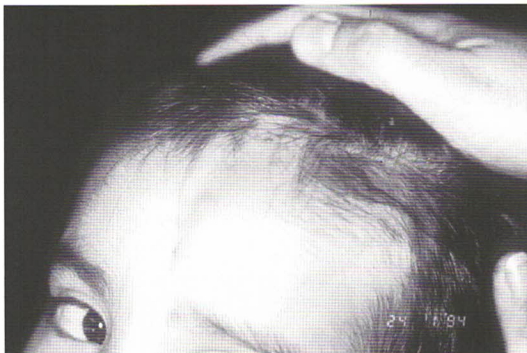


Figura 2. Morfea lineal "en coup de sabre". Se aprecia alopecia del área comprometida.



Figura 3. Morfea Panesclerosante. Lesión de tipo lineal que compromete todo el miembro inferior derecho. La piel está indurada, deprimida, discrómica, asociada a atrofia y contracciones articulares, produciendo una deformidad permanente.



Figura 4. Morfea en Placa. Lesión única, circular u ovalada. La piel se aprecia firme, blanquecina, levemente deprimida y rodeada de un halo de color morado.



Figura 5. Corte histológico. Lo característico de este tipo de lesiones es una atrofia epidérmica y un engrosamiento e induración de la dermis, con una homogenización de las fibras de colágeno y un infiltrado perivascular de tipo linfohistiocítico.

- La morfea "*profunda*" o "*subcutánea*", se presenta como placas profundas y escleróticas que comprometen dermis, tejido subcutáneo, músculo y hueso. Desde un principio son hiperpigmentadas, sin presentar variaciones de color. Presenta bordes mal definidos. Su distribución es simétrica y generalmente compromete manos y pies, con distrofia ungueal^{1,10}.

c) Generalizada: Esclerosis generalizada y severa de la piel, sin compromiso sistémico, más frecuente en adultos, consiste en placas hiperpigmentadas, confluentes que comienzan en el tronco y luego se extienden a 3 o más regiones anatómicas mayores^{1,2,10}.

d) Formas combinadas: Se presentan como lesiones con características propias de dos o más de las formas antes mencionadas, más frecuentes en niños y de comportamiento más agresivo¹.

DIAGNÓSTICO

Es importante destacar que no existe un examen diagnóstico de la enfermedad, por lo cual es indispensable la correlación entre la clínica y los diversos métodos de estudio existentes^{10,14}. Entre los exámenes de laboratorio general, el hemograma es normal, y se ha observado correlación entre niveles aumentados de eosinófilos, IgG e IgM, y el índice de actividad de la enfermedad². Con respecto a los estudios inmunológicos, destaca el Factor Reumatoideo que es generalmente positivo en los niños. Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos en 25-50% de los casos de Morfea en placa^{1,2}, los anticuerpos anti DNA son positivos en 27% de las formas en Placa y en un 75% de los pacientes con la forma Generalizada. A su vez, los AHA son positivos en un 42% y 87% en los pacientes con forma de presentación en placa y generalizada respectivamente¹⁰. Otros anticuerpos como anticentrómeros, antiSm, anti DNA doble hebra son generalmente negativos.

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. La radiografía (Rx) simple del sector afectado permite descartar compromiso óseo¹⁰. La Ultrasonografía

(US) de partes blandas, con transductores de alta resolución, permite precisar las características anatómicas de la lesión; generalmente muestra un adelgazamiento de la dermis y del tejido celular subcutáneo. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RNM) no proporcionan mayor información.

El estudio histológico confirma el diagnóstico. Las características de la biopsia varían de acuerdo al estado de la patología, en general, existe homogeneización de las fibras de colágeno. En una primera etapa se aprecia infiltrado linfocitario perivascular y edema de la dermis, que luego evoluciona hacia bandas de colágeno gruesas y densas¹ (figura 5). Además hay pérdida de folículos pilosos, de glándulas sudoríparas y de grasa subcutánea. A pesar de que en niños y adolescentes es rara su asociación a enfermedades sistémicas como esclerosis sistémica, Enfermedad Mixta de tejido conectivo y Síndrome de sobreposición, es necesario el estudio para descartarlas, dada la magnitud del problema y su pronóstico.

Diagnóstico Diferencial

La morfea debe ser diferenciada de otras lesiones que pueden semejarse como son el eritema anular y el eritema migrans. Las lesiones induradas deben distinguirse de la Fascitis eosinofílica (Enfermedad de Shulman) y del Liquen Escleroso y Atrófico, usando tinciones especiales. 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.

TRATAMIENTO

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^{1,10,13,14}, todo esto debido a lo infrecuente y autolimitado de la enfermedad, no existiendo 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. Se han diseñado algunos sistemas de medición subjetivos, pero por ser esta una enfermedad de lenta progresión, resultan ineficientes^{10,14}. En general, se debiera tratar a aquellos pacientes que tienen lesiones que lleven a pérdida de la función de alguna parte de su cuerpo, aquellas que comprometen la cara (por su importancia estética) y aquellas de evolución rápidamente progresivas, ya que mientras más extensa es la lesión, menor es la respuesta al tratamiento, quedando con una deformidad permanente. 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^{2,10}. La cirugía puede ayudar a corregir deformidades funcionales o estéticas. Entre las drogas más utilizadas están:

a) Corticoides: Reducen la inflamación y suprimen la síntesis de colágeno. La Triamcinolona es de uso tópico o intralesional, y disminuye la inflamación suprimiendo la migración de polimorfonucleares y revirtiendo la permeabilidad capilar. La principal contraindicación son las infecciones de la piel. El uso prolongado o la aplicación sobre grandes áreas puede provocar absorción sistémica y llevar al desarrollo de un Síndrome de Cushing.

El Clobetasol es de aplicación tópica, suprime la mitosis y aumenta la síntesis de proteínas que disminuyen la inflamación. También está contraindicado en infecciones de la piel. Su uso prolongado puede suprimir la función adrenal.

La Prednisona reduce la inflamación y suaviza lesiones, usándose preferentemente cuando existe compromiso inflamatorio reciente. Contraindicada en enfermedades virales, úlcera péptica, disfunción hepática e infecciones de piel, puede causar Síndrome de Cushing, hiperglicemia, hipertensión, úlcera péptica, osteoporosis, cataratas, glaucoma. En los niños puede interferir con el crecimiento y desarrollo, por lo cual debe usarse sólo en casos severos. Otro esteroide es la Metilprednisolona, de mecanismo de acción desconocido, pero se supone que suprimiría la reacción inmune mediada por células (hipersensibilidad retardada). Está contraindicada en infecciones sistémicas, pudiendo causar úlcera péptica, Síndrome de Cushing, debilidad muscular, arritmias y náuseas.

b) Análogos de Vitamina D: Inhiben la proliferación de fibroblastos y tienen efectos inmunomoduladores. Entre ellos tenemos el Calcitriol, que suaviza la piel y mejora la movilidad articular, aún en etapa fibrótica. Está contraindicado en hipercalcemia y Síndrome de malabsorción, pudiendo producir hipercalcemia y nefrolitiasis¹⁰. Otro análogo es el Calcipotrieno, usado en adultos, no está recomendado en niños.

c) Antireumáticos: Reducen la inflamación. Entre ellos está la D-Penicilamina, producto de degradación de la penicilina, el que disminuye la síntesis del colágeno y además tiene efecto inmunomodulador. Suaviza la piel y mejora la movilidad articular. Más efectiva en enfermedad reciente, está contraindicado en insuficiencia renal, anemia aplásica, y embarazo. Puede producir reacciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) y renales severas, colestasia intrahepática y toxicidad hepática. También se han visto casos de rash y fiebre por drogas⁶. El Metotrexato es muy usado en reumatología pediátrica, siendo bien tolerado, disminuye los niveles de receptores IL-2 y niveles circulantes de IL-2, IL-6 e IL-8, y actúa principalmente en el componente inflamatorio crónico y fibrótico. Contraindicado en embarazo, varicela, herpes, disfunción renal o hepática, puede producir leucopenia, trombocitopenia, anorexia, náuseas, vómitos y fotosensibilidad. Se debe evitar el uso conjunto con AINES y salicilatos, ya que estos aumentan su toxicidad^{7,8,14}.

d) Ciclosporina: esta droga inmunosupresora no ha tenido resultados alentadores, y por el contrario produce numerosos efectos adversos como hipertensión arterial, disminución de la función renal y náuseas. Existe interacción con AINES, ciertos antibióticos y antifúngicos.

e) Las bajas dosis de fototerapia UVA pueden ser efectivas en todas las etapas de la morfea, incluso en placas escleróticas, pudiendo también combinarse su uso con psolarenos que aumentan la sensibilidad de la piel a los rayos UVA. La terapia es de bajo riesgo, sin embargo, puede producir quemaduras, prurito, náuseas y daño ocular si no se tienen las debidas precauciones^{10,16-18}.

f) Fotoféresis extracorpórea: Es una te-

rapia inmunomoduladora que permite la irradiación extracorpórea de leucocitos con UVA, de eficacia aún controversial¹⁹.

g) Otros tratamientos incluyen los antima-láricos y la gamaglobulina endovenosa, sin mejores resultados¹.

PRONÓSTICO

Es impredecible, si bien en general tien-de a ser benigno. Depende básicamente del tipo de lesión y de las características de cada paciente, el tiempo de actividad de la lesión varía entre 3-4 años, aunque se han visto casos en que ha llegado a ser de 20 años². El tipo "en Placa" tiende a ser de curso más benigno y de lenta progresión, mientras que las de tipo "Panesclerosante" implican mayor morbilidad, ya que las con-tracciones y atrofas producen deformidades y alteraciones en el crecimiento normal del niño. Las de tipo "coup de sabre" pueden tener compromiso neurológico, además de la importante alteración estética que esta conlleva.

DISCUSIÓN

La morfea es una enfermedad del tejido conectivo de etiología aún desconocida caracterizada por una atrofia epidérmica y un engrosamiento e induración de la dermis, secundaria a excesivo depósito de colágeno.

Generalmente no está asociada a escler-osis sistémica, sin embargo, es importante descartarla. Se han propuesto diversos me-canismos desencadenantes, como son la radiación, las vacunas, infecciones, inmu-nológicos y traumas.

En niños existe más variedad en cuanto a la presentación. Se clasifican en Morfeas lineales, en placa y generalizadas.

No existe ningún examen diagnóstico de la patología, sin embargo, las imágenes pue-den servir para delimitar las lesiones y des-cartar compromiso de partes blandas más profundas, a su vez que el estudio histológico confirma el diagnóstico.

Dado lo poco común y autolimitado de la enfermedad, resulta difícil efectuar estudios controlados. Aún no hay acuerdo en cuanto a que pacientes debieran ser tratados ni en el mejor método para tratarlos. Se han utili-

zando diversas drogas como corticoides, aná-logos de vitamina D, antirreumáticos, fotote-rapia y otros, sin que ninguno demuestre probada eficacia. Por ahora el pronóstico sigue siendo impredecible y depende del tipo de lesión y de las características de cada paciente.

REFERENCIAS

- 1.- *Albrecht-Nebe H, Harper J*: Morphoea. En: J. Harper, A. Oranje, N. Prose. Textbook of Pediatrics Dermatology. Ed. Blackwell Science 2000; 1651-58.
- 2.- *Spraker MK, García-Gonzalez E, Tamayo L*: Sclerosing and atrophying conditions. En: Schachker L, Hansen R. Pediatric Dermatology. Ed. Churchill Livingstone Inc. 1995; 881-6.
- 3.- *Birdi N, Laxer RM, Thorner P, et al*: Localized scleroderma progressing to systemic disease. Case report and review of the literature. Arthritis Rheum 1993; 36: 410-5.
- 4.- *Aberer E, Neumann R, Stanek G*: Is localized scleroderma a Borrelia infection?. Lancet 1985; ii: 273 (letter).
- 5.- *Longo F, Saletta S, Lepore L, Pennesi M*: Localized scleroderma after infection with Epstein Barr virus. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 681-3.
- 6.- *Falanga V, Medsger Jr*: D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. Arch Dermatol 1990; 126: 609-12.
- 7.- *Seyger M, van den Hoogen F*: Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphoea. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 220-5.
- 8.- *Dutz J*: Treatment options for localized scleroderma. Skin Therapy Lett 2000; 5: 3-5.
- 9.- *Peterson LS, Nelson AM*: Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995; 70: 1068-76.
- 10.- *Girardi M, Scaffer J*: Morphoea. Emedicine.com.
- 11.- *Weinberg S, Prose N, Kristal L*: Morphoea. En: Weinberg S, Prose N, Kristal K. Color atlas of Pediatric Dermatology. Ed. McGraw-Hill. 1998; 594-8.
- 12.- *Du Vivier A, Mckee P*: Morfea. En: Du Vivier A, Mckee P. Atlas de Dermatología Clínica. Ed. Mosby. 1995; 19.14, 19.15.
- 13.- *Kerscher M, Volkenandt M*: Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 21-6.
- 14.- *Uziel Y, Feldman B*: Methotrexate and cortico-steroid therapy for pediatric localized scleroderma. J Pediatr 2000; 136: 91-5.
- 15.- *Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K*: Detection

- of *borrelia burgdorferi* DNA in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not US patients. *Arch Dermatol* 1997; 133: 41.
- 16.- *Hulshof M, Bouwes JN*: Double blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1017-23.
- 17.- *Gruss CJ, Von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC*: Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy an morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 149-55.
- 18.- *Kreuter A, Gambichler T, Avermaette A*: Combined treatment with calcipotriol ointment and low dose UVA1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 241-5.
- 19.- *Cribier B, Faradji T, Le Coz C*: Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995; 191: 25-31.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que a partir del mes de julio del 2001 los becados de pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$39.690 previa acreditación de su condición.