

Morfea generalizada vs. fascitis eosinofílica. Reporte de un caso y revisión de la literatura

María Cristina Bohórquez¹, José Félix Restrepo², Antonio Iglesias Gamarra³

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 53 años con un cuadro de aparición de placas eritemato-violáceas severamente induradas en tronco y extremidades. La correlación clínico-patológica sugirió el diagnóstico de una morfea generalizada pero también se encontraron algunas características de fascitis eosinofílica. La respuesta adecuada a los corticosteroides orales favoreció este último diagnóstico. Se presenta además una revisión de la literatura con respecto a la escleroderma localizada y sus variantes anotando las principales características de cada una de ellas y las diferentes hipótesis sobre su etiopatogenia.

Podemos concluir que la escleroderma comprende un espectro de enfermedades cuya característica común es la fibrosis dérmica y que en ocasiones la completa diferenciación entre éstas no es posible.

Palabras clave: Esclerodermia localizada. Fascitis eosinofílica.

Summary

We report a 53 years old woman with a history of erythemato-violaceous lesions severely indurated in the anterior and posterior chest and legs. The clinical-pathologic correlations suggested the diagnosis of generalized morphea but also some characteristics of eosinophilic fasciitis were found.

The good response to glucocorticoid therapy favored the later diagnosis.

We reviewed localized scleroderma and its variants, highlighting the most important features of each one and the different hypothesis about its pathogenesis.

We concluded that scleroderma involve a broad spectrum of diseases with dermal fibrosis as a common feature and, sometimes a clear differentiation between them is not possible.

Key Words: Localized scleroderma. Eosinophilic fasciitis.

Caso clínico

Mujer de 53 años, procedente de Bogotá, de ocupación educadora, quien consultó por un cuadro de 4 meses de aparición de placas eritemato-violáceas, induradas localizadas en tronco, las cuales se hicieron más numerosas y comprometieron el abdomen, antebrazos y piernas, sin compromiso de cara, cuero cabelludo, manos o pies. (Figuras 1 a 3).

Sin antecedentes personales o familiares de importancia.

Al examen físico se observaba la presencia de múltiples placas de diferentes tamaños, de color pardo brillante y consistencia firme, ligeramente hipertérmicas que coalescían en grandes áreas y se localizaban en el aspecto anterior del abdomen, el pecho, antebrazos y piernas. En las extremidades la piel se apreciaba endurecida, tensa y adherida a los planos profundos ocasionando limitación para la extensión en el antebrazo izquierdo.

1 Residente III año Dermatología. Facultad de Medicina-Unidad de Dermatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Facultad de Medicina-Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Facultad de Medicina-Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.



Figura 1. Se evidencian numerosas placas confluentes de color pardo intensamente induradas que dan un aspecto tirante y brillante a la piel de tronco.



Figura 2. Placas ocasionando retracciones en los miembros superiores y la adherencia de la piel a los planos profundos.



Figura 3. Placas ocasionando retracciones en los miembros inferiores y la adherencia de la piel a los planos profundos.

Se tomó una biopsia de piel que mostraba la epidermis aplanada y reemplazo de la dermis superficial y profunda por tejido fibrocolágeno denso que desplazaba los anexos hacia el panículo subcutáneo. Además, un infiltrado inflamatorio septal compuesto por linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares, de predominio perivascular.

Los paraclínicos mostraban una eosinofilia importante (27%), elevación de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. Los anticuerpos antinucleares estaban elevados con título de 1/160 con patrón moteado y las células LE positivas.

Se inició manejo con prednisona a dosis de 1mg/kg/día con descenso progresivo hasta 10 mg/día, metotrexate 7.5mg/día y colchicina 0.5 mg/día.

La paciente presentó una evolución lenta hacia la mejoría con ausencia de nuevas lesiones, palidecimiento de las actuales y una tendencia al reblandecimiento de las áreas afectadas. Además, la eosinofilia periférica desapareció y la velocidad de eritrosedimentación descendió hasta niveles normales (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos de laboratorios

	Jul./02	Sept./02	Oct./02
Hemoglobina	15.7	15.4	15.4
Hematocrito	46	46.8	44.9
Leucocitos	12300	12400	8000
Linfocitos (%)	18	20	24
Eosinófilos (%)	27	0	2
Neutrófilos (%)	53	75	72
VSG	34	8	23

Los demás paraclínicos: pruebas de función hepática y renal, TSH, glicemia, ácido úrico y CPK fueron normales.

Discusión

La esclerodermia localizada es una enfermedad del tejido conectivo que involucra principalmente la piel y el tejido celular subcutáneo y cuya principal característica es la esclerosis de la piel. Sin embargo, en ocasiones puede comprometer estructuras profundas como la fascia, el músculo y el tejido óseo.

Si bien comparte con la esclerosis sistémica los cambios fibróticos de la piel, presenta innumerables características propias tanto clínicas como paraclínicas e histológicas; los estudios sugieren que se trata de una enfermedad diferente a ésta. La mayoría de los pacientes no presenta fenómeno de Raynaud,acroesclerosis o compromiso de órganos internos. De esta manera, el estudio del paciente y el plan terapéutico no siempre se rigen por los principios terapéuticos de la esclerosis sistémica. Por otro lado, la diferenciación entre los diferentes tipos de morfea no siempre es posible, presentando dificultades diagnósticas como en el caso arriba mencionado, en el cual la paciente presenta un cuadro con características de morfea generalizada y de fascitis eosinofílica.

Clasificación

Diferentes clases de esclerodermia localizada (también denominada morfea) se han descrito, pero su clasificación ha sido confusa y sujeta a interpretaciones subjetivas. Peterson y cols¹ en 1995 propusieron la clasificación de la morfea en: placa, generalizada, ampollosa, lineal y profunda.

La morfea en placa se limita a la dermis y el panículo superficial. Dentro de este tipo se incluye la morfea en placas, la morfea en gotas, la atrofoderma de Pierini y Pasini, la morfea nodular y el liquen escleroso y atrófico.

Todas éstas tienen la característica de ser bien circunscritas, con un compromiso limitado, de curso usualmente benigno y en las cuales la salud general del individuo no se afecta de manera importante.

La morfea generalizada resulta de la coalescencia de múltiples lesiones en placa afectando varios sitios anatómicos. El compromiso generalizado puede dar lugar a limitación de la movilidad cuando se localiza alrededor de áreas articulares. Los hallazgos de laboratorio no son específicos y puede encontrarse eosinofilia periférica, elevación de la velocidad de eritrosedimentación y la presencia de anticuerpos antihistonas.

En la morfea ampollosa se observan ampollas subepidérmicas que pueden ser secundarias a lesión linfática o trauma local.

Dentro del tipo de morfea lineal se incluye: la morfea lineal, la cual principalmente afecta las extremidades de manera unilateral; la morfea denominada

en coup de sabre, que compromete el cuero cabelludo y en ocasiones la cara, lo cual reviste una gran importancia por las secuelas destructivas a nivel facial de no instaurarse un tratamiento apropiado. Ariza y cols² analizaron las características de 25 pacientes con esclerodermia lineal encontrando una correlación entre la aparición de la enfermedad a edad temprana, seropositividad y sexo; esto determinó dos fenotipos: uno con una aparición precoz (antes de los 12 años), importante severidad, seropositividad y mayor número de pacientes de sexo femenino, con predominio de las lesiones en los miembros inferiores; el otro comprendía pacientes en los cuales la enfermedad apareció tardíamente, comprometía primordialmente la cara y tomaba un curso más benigno, además, en su mayoría eran seronegativos. La distribución de las lesiones tendió a seguir las líneas de Blaschko más que los dermatomas. Con relación a la respuesta al tratamiento, no se encontraron diferencias entre el uso de colchicina y D penicillamina.

La atrofia hemifacial progresiva (síndrome de Parry-Romberg) cuya etiología no ha sido bien establecida y a la que algunos relacionan con la esclerodermia localizada, ha sido incluida en este grupo de entidades.

Cuando el proceso inflamatorio se localiza principalmente en el panículo y en los tejidos más profundos, las lesiones de morfea difieren clínicamente de la clásica morfea en placa, son más inflamatorias, adheridas profundamente y menos definidas. Dentro de este grupo se encuentra la morfea subcutánea, la fascitis eosinofílica, la morfea profunda y la morfea panesclerótica incapacitante de la infancia, la cual es altamente agresiva, mutilante y con un curso progresivo a pesar del tratamiento. La fascitis eosinofílica se caracteriza por su rápida progresión, en semanas o meses, ocasionando contracturas en flexión y limitando al paciente en forma temprana. La eosinofilia periférica puede ser muy llamativa (hasta 30%), además de presentar elevación de la velocidad de eritrosedimentación e hiperglobulinemia. La fascitis eosinofílica se puede asociar con otras manifestaciones como artritis, miositis y síndrome del túnel del carpo, también se asocia con enfermedades mielodisplásicas. Histológicamente se observa esclerosis de la dermis, del panículo y de la fascia con un infiltrado linfoplasmocitario acompañado de eosinófilos.³

La incidencia de la morfea no se conoce claramente, los estudios muestran cifras variables (4. 7 a 27/100. 000

habitantes). Aproximadamente el 25% de los pacientes con morfea en placa y el 50% con esclerodermia lineal se encuentran en la segunda década de vida. No se ha encontrado predominio racial ni familiar.

Histología

Las características histológicas son similares en todos los tipos de morfea. El proceso fundamental es la homogenización del colágeno, la cual, a medida que progresa, reemplaza los anexos y en los tipos más severos, también el panículo en cantidad variable. El proceso inflamatorio se compone de linfocitos, plasmocitos y escasos eosinófilos. La epidermis puede tornarse atrófica como en el caso del liquen escleroso y atrófico. La profundidad y severidad del infiltrado aportan claves en la diferenciación entre los diferentes subtipos.

Aunque la morfea constituye una entidad diferente de la esclerosis sistémica, no siempre es fácil separarlas desde el punto de vista histopatológico. A este respecto, Torres y Sánchez, en 1998⁴, compararon 32 biopsias de piel de pacientes con esclerodermia localizada con 19 de esclerosis sistémica encontrando los siguientes hallazgos: el infiltrado se componía principalmente de linfocitos aunque eosinófilos, plasmocitos y mastocitos podían observarse también. En la esclerodermia localizada el infiltrado se situaba principalmente en la unión dermoepidérmica, lo cual no se observaba en la esclerosis sistémica; el grosor de la dermis se observaba marcadamente aumentado en la morfea en casi la mitad de los pacientes mientras en la esclerosis sistémica tan sólo moderadamente aumentado. Los haces de colágeno engrosados se encontraron localizados en la dermis reticular y en el panículo en la esclerosis sistémica, mientras que en la morfea este fenómeno se presentaba en todas las capas de la dermis. Con relación al tiempo de evolución de las lesiones, no se evidenció correlación alguna con la histología en la esclerosis sistémica, sin embargo, en la morfea se observó que las lesiones en las cuales la esclerosis comprometía la dermis papilar, en su mayoría tenían más de un año de evolución.

Patogenia

Por muchos años se atribuyó un papel causal a la infección por *Borrelia burgdorferi*, sin embargo la evidencia es pobre, y recientes estudios han fallado en encontrar la presencia de DNA del microorganismo en

pacientes con diferentes tipos de morfea⁵, de manera que se ha abandonado esta teoría.

La patogenia de la morfea no es bien conocida, sin embargo, la frecuente presencia de autoanticuerpos en estos pacientes (ANAs, anti DNA de cadena sencilla, factor reumatoide) sugiere un trastorno autoinmune.

En la búsqueda de autoanticuerpos específicos para morfea se han realizado varios estudios, dirigidos principalmente al análisis de las proteínas de matriz extracelular como posibles blancos del proceso patológico.

Arnett y cols⁶ encontraron la presencia de anticuerpos contra la *fibrilina 1*, un importante componente de la matriz extracelular, en niveles significativamente superiores en los pacientes con esclerodermia localizada (30% con esclerodermia lineal y 26% con morfea) comparados con los controles sanos. No se encontró correlación entre los títulos de anticuerpos y la severidad de la fibrosis cutánea. La implicación patogénica de la presencia de estos anticuerpos aún no ha sido totalmente aclarada.

La *ubiquitina* es una proteína altamente conservada que existe libre o conjugada con varias proteínas de membrana, citoplásmicas o nucleares (como las histonas). Anticuerpos contra esta proteína están presentes en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico asociados de manera importante con anticuerpos antihistonas (AHA).

Fujimoto y cols⁷ encontraron que la presencia de anticuerpos antiubiquitina se asociaba fuertemente con la presencia de anticuerpos antihistonas en individuos con esclerosis sistémica y esclerodermia localizada. No se observó correlación entre la presencia de anticuerpos contra ubiquitina y la de otros diferentes a los AHA. Este hallazgo sugiere que una histona asociada a ubiquitina puede estar involucrada en el reconocimiento por el autoantígeno. Así mismo, el hecho de ser proteínas altamente conservadas en la evolución puede sugerir una alteración entre la tolerancia y la autoinmunidad.

El colágeno es el mayor componente del tejido conectivo y comprende una familia de numerosas proteínas con diferentes funciones y localizaciones en los tejidos. Dentro de estos se encuentra el colágeno tipo XVI, el cual hace parte de un tipo especial de proteínas que se localizan en la superficie de las fibrillas mayo-

res de colágeno y puede servir como puente molecular para mantener la integridad estructural de la matriz extracelular.

Akagi y cols⁸ analizaron la expresión de colágeno tipo XVI en fibroblastos en cultivo provenientes de pieles normales y de diferentes condiciones fibróticas. Se encontró una sobreproducción de colágeno XVI en los fibroblastos provenientes de pacientes con esclerosis sistémica y esclerodermia localizada pero no en aquellos normales o derivados de cicatrices queloides.

Yamane y cols⁹ hallaron la presencia de anticuerpos anti U3 sn RNP en un pequeño porcentaje de pacientes con diferentes tipos de esclerodermia localizada, sin embargo no se encontró ninguna significancia clínica de la presencia de estos anticuerpos.

En resumen, la presencia de variados tipos de autoanticuerpos en pacientes con esclerodermia localizada sugieren una etiología autoinmune, sin embargo, la ausencia de anticuerpos específicos para esclerosis sistémica como SCL 70, la aparta de esta última haciendo necesarios nuevos estudios.

Tratamiento

Numerosos esquemas terapéuticos han sido utilizados pero la escasez de estudios controlados con un número apropiado de pacientes hace que la evidencia a este respecto sea limitada. Además, el curso variable de los diferentes tipos de morfea dificulta la evaluación objetiva de la eficacia de los medicamentos utilizados.

Algunos autores han encontrado beneficio con la administración de calcitriol oral, basados en el hallazgo de que éste induce la diferenciación de granulocitos a macrófagos productores de colagenasa.

Elst y cols¹⁰ informaron mejoría clínica tanto en la rigidez cutánea como en la movilidad articular en 6 de 7 niños con esclerodermia lineal recibiendo calcitriol oral a dosis de 0.25 mcg/d con aumento progresivo hasta 0.75 mcg/d.

Sin embargo, más recientemente Hulshof y cols¹¹ realizaron un estudio doble-ciego, controlado para evaluar la eficacia del calcitriol oral (0.75mcg/d por 6 meses y 3 meses adicionales con 1.25 mcg/d) en esclerodermia localizada y esclerosis sistémica. Los resultados no mos-

traron ninguna diferencia con el placebo, ante lo cual los autores anotan limitaciones por una muestra reducida.

Uziel y cols¹² evaluaron la eficacia de la combinación de metotrexate y corticosteroides sistémicos en 10 niños con esclerodermia localizada de diferentes tipos. Se encontró una adecuada respuesta con esta terapia y se observó que el menor tiempo de evolución se relacionaba con una rápida respuesta.

Marieke y cols¹³ también analizaron la respuesta a metotrexate a dosis de 15 mg/sem en pacientes con morfea generalizada encontrando mejoría significativa del aspecto cutáneo en 6 de 9 pacientes y mejoría subjetiva en 7 pacientes.

Wlash y cols¹⁴ evaluaron diferentes regímenes para tratamiento de esclerodermia localizada en niños. Los resultados mostraron que el 63% respondió a la combinación de metotrexate con corticoides sistémicos (orales o intravenosos), el 16% no presentó deterioro y 21% no respondió. Los pacientes no respondedores persistieron con actividad de la enfermedad a pesar del uso de otros inmunosupresores como ciclosporina A, azatioprina, D penicillamina.

Seyger y cols¹⁵ demostraron algunas diferencias en la respuesta histológica al tratamiento con metotrexate entre la esclerosis sistémica y la morfea. Se encontró reducción de la cantidad de mastocitos en el borde activo, y de la expresión de tenascina en las lesiones de morfea, mientras ningún cambio significativo se evidenció en las de esclerosis sistémica.

Otra terapia que ha producido interés en el tratamiento de la morfea es la fotoquimioterapia. Gruss y cols, en 1997, demostraron la inducción de la colagenasa intersticial en fibroblastos por parte de la UVA1 lo cual se relacionó con el aumento del mRNA de la enzima y la evidencia de resolución de la esclerosis en 5 pacientes con morfea.¹⁶

Debido a que el uso de psoralenos de manera sistémica limita ampliamente el uso de la fototerapia en niños menores de 10 años, Kersher y cols evaluaron la utilización de psoralenos tópicos sumergiendo al paciente en una solución que contenía 1mg/L de 8 metoxipsoraleno (bathPUVA) y posteriormente sometándolo a irradiación con UVA. Los autores informaron desaparición o marcada mejoría de las lesiones en menos de 3 meses en 13 de 17 pacientes con esclerodermia lineal.¹⁷

A diferencia de los otros tipos, la fascitis eosinofílica exhibe una respuesta favorable a los corticosteroides sistémicos³.

Un reporte de caso demostró una marcada mejoría clínica de una lesión de morfea en placa localizada en la región mandibular con láser pulsado de color (585 nm). No se produjeron efectos secundarios o complicaciones y la mejoría persistió hasta 6 meses después de la terapia.¹⁸

Conclusión

La esclerodermia localizada comprende una amplia variedad clínica e histológica de trastornos cuya característica común es la fibrosis dérmica. El espectro abarca condiciones tan benignas como la morfea en placa hasta procesos devastadores y mutilantes como la morfea panesclerótica incapacitante de la infancia o la morfea lineal *en coup de sabre*.

La presencia de algunos autoanticuerpos en estos pacientes sugiere un mecanismo autoinmune, sin embargo, la mayoría de pacientes carecen de los marcadores propios de la esclerosis sistémica. Así mismo, la respuesta a los tratamientos sistémicos difiere entre estas dos enfermedades.

En el caso de la morfea, los estudios terapéuticos presentan grandes limitaciones por el escaso número de pacientes en la mayoría de ellos, además, el curso variable de esta enfermedad y la tendencia a la autorresolución en los tipos más leves dificulta la interpretación de resultados. Sin embargo, los estudios coinciden en encontrar que las formas más severas y generalizadas tienden a tener un curso progresivo a pesar del tratamiento y a desarrollar grandes secuelas funcionales en el paciente.

En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico preciso no es fácil de determinar, ya que el cuadro histológico acompañado de anticuerpos antinucleares positivos es sugestivo de morfea, pero la rápida progresión de las lesiones así como la respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides nos inclinan hacia una fascitis eosinofílica. La presencia de eosinofilia periférica no es una característica específica de esta última y la ausencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio tampoco la descarta.

De esta manera se demuestra que la esclerodermia localizada comprende un gran espectro de desórdenes

que en ocasiones pueden sobreponerse, sin embargo establecer un diagnóstico lo más exacto posible puede mejorar el pronóstico del paciente al instaurar un manejo adecuado.

Referencias

- Peterson L, Nelson A, Daniel WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *May Clin Proc* 1995; 70 (11): 1068–1076.
- Ariza A, Egea E, Loeza F, et al. El pleomorfismo clínico de la esclerodermia lineal. *Acta Médica Colombiana* 1989; 14 (2): 71–81.
- Helfman T, Falanga V. Eosinophilic fasciitis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 449–455.
- Torres JE, Sánchez JL. Histopathologic Differentiation between Localized and Systemic Scleroderma. *Am J Dermatopathol* 1998; 20 (3): 242–255.
- De Vito JR, Merogi AJ, Vo T, et al. Role of *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis of morphea/scleroderma and lichen esclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty-five cases. *J Cutan Pathol* 1996; 23 (4): 350–358.
- Arnett FC, Tan FK, Uziel Y, et al. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin 1, in patients with localized scleroderma. *Arth & Rheum* 1999; 42 (12): 2656.
- Fujimoto M, Sato S, Ihn H. Antiubiquitin antibody in localised and systemic scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (6): 399–402.
- Akagi A, Tajima S, Ishibashi A, et al. Expression of Type XVI collagen in human fibroblasts: Enhanced Expression in Fibrotic Skin Diseases. *J Invest Derm* 1999; 113 (2): 246–250.
- Yamane K, Ihn H, Kubo M. Anti-U3 snRNP antibodies in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (12): 1157–1158.
- Elst EF, van Suijlekom-Smit LW, Oranie AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25 dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in seven children. *Pediatr Dermatol* 1999; 16 (1): 53–58.
- Hulshof MM, Bouwes JN, Bergman W. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 4 (6): 1017–1023.
- Uziel Y, Feldman BM, Krafchik B, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000; 136 (1): 91–95.
- Marieke MB, Sevger FH, van den Hoogen T, et al. Low dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 220–225.
- Walsh J, Martini G, Murray KJ. Evaluation and treatment of childhood onset localized scleroderma 1998–1999. *Arth & Rheum* 1999; 42 (9) Suppl: 231.
- Seyger MM, van den Hoogen, F, van Vlijem-Willems I, et al. Localised and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy. *J Invest Dermatol* 1998; 110 (4): 602.
- Gruss C, Reed JA, Altmever, P, et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA1 phototherapy in morphea fibroblasts. *The Lancet* 1997; 350(9087): 1295–1296.
- Kersher M, Meurer M, Sander C. PUVA Bath phototherapy for localized scleroderma: Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996; 132 (11): 1280–1282.
- Eisen D, Alster T. Use of a 585nm Pulsed Dye Laser for the treatment of morphea. *Dermatol Surg* 2002; 28 (7): 615–616.