

# Morfea: una revisión

## Morphea: a review

Natasha Alexandra Medina-Vicent,<sup>1</sup> Esther Guadalupe Guevara-Sanginés,<sup>2</sup> Guillermo Ramos-Rodríguez,<sup>3</sup> Eder Juárez-Durán,<sup>4</sup> Salvador Gutiérrez-Ávila<sup>5</sup> y Roberto Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

<sup>2</sup> Médico adscrito, Dermatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

<sup>3</sup> Médico adscrito, Patología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

<sup>4</sup> Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

<sup>5</sup> Médico adscrito, Dermatología, Hospital General Tacuba, ISSSTE

### RESUMEN

La morfea, también conocida como esclerosis localizada, es una enfermedad autoinmune poco común que causa inflamación y esclerosis en la piel y el tejido subcutáneo. Se caracteriza por episodios de actividad con inflamación y fibrosis, que conducen a daño tisular permanente y alteraciones en la pigmentación. El daño resultante de la actividad descontrolada puede ocasionar secuelas cosméticas y funcionales devastadoras e irreversibles, como alopecia; atrofia cutánea de tejidos blandos y ósea; y en niños, contracturas articulares y restricción del crecimiento en la zona corporal afectada. Por ello, la identificación temprana de la actividad y el inicio del tratamiento adecuado son cruciales para limitar el daño. Los pilares del tratamiento para la morfea activa son los corticosteroides y el metotrexato. La escasez de nuevas terapias se debe a la limitada investigación sobre su patogenia, ya que muchas revisiones extrapolan datos de estudios sobre la esclerosis sistémica.

**PALABRAS CLAVE:** morfea, esclerodermia, fisiopatología, tratamiento.

### ABSTRACT

Morphea, also known as localized scleroderma, is a rare autoimmune condition characterized by inflammation and sclerosis of the skin and subcutaneous tissue. It follows a course of active phases with inflammation and fibrosis, leading to permanent tissue damage and discoloration. Uncontrolled disease activity can result in significant and irreversible cosmetic and functional sequelae, including hair loss, skin, soft tissue, and bone atrophy, joint contractures, and growth restriction in affected areas in children. Therefore, early identification of disease activity and prompt initiation of appropriate treatment are critical to minimize damage. The primary treatments for active morphea are corticosteroids and methotrexate. The limited availability of novel therapies for morphea stems from a lack of research specifically examining its pathogenesis, with many reviews relying on extrapolated data from systemic sclerosis studies.

**KEYWORDS:** morphea, scleroderma, pathophysiology, treatment.

### Introducción

La morfea, o esclerosis localizada, es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo y tiene presentación clínica variable. La interacción entre factores genéticos, la disfunción inmunitaria y vascular, así como los factores ambientales se consideran los principales factores que contribuyen a la patogénesis de esta entidad.<sup>1,2</sup>

Suele aparecer en forma de placas y bandas con piel engrosada en la cabeza, las extremidades y el tronco. Frecuentemente es de evolución benigna, sin embargo, 10% de los pacientes sufre esclerosis y atrofia que pueden provocar deformidad, contracturas o alteraciones de crecimiento.<sup>3</sup>

Se considera una entidad distinta a la esclerosis sistémica, con bajo riesgo de evolucionar a ésta, aunque comparten factores fisiopatológicos y la histopatología es indistinguible. Estos pacientes pueden tener afectación extracutánea, principalmente ocular, articular y del sistema nervioso central.<sup>1-3</sup> El diagnóstico y manejo son un reto para el dermatólogo y los especialistas involucrados. Hasta ahora su tratamiento continúa representando un importante desafío clínico. Dependiendo del tipo, extensión, gravedad y compromiso extracutáneo de la enfermedad, las opciones terapéuticas se clasifican en medidas generales no farmacológicas, tratamientos tópicos y sistémicos.<sup>1</sup> Sin

### CORRESPONDENCIA

Dra. Natasha Alexandra Medina Vicent ■ natashamv95@gmail.com ■ Teléfono: 32 2206 5373  
Avenida Revolución 1400, int. 1505-B, Colonia Guadalupe Inn, C.P. 01020, Alcaldía Álvaro Obregón,  
Ciudad de México

embargo, las opciones terapéuticas actuales son limitadas, no específicas y su uso a largo plazo suele asociarse con varios efectos adversos. Además, la enfermedad se caracteriza por un curso crónico con recaídas y remisiones, y la presencia de atrofia y complicaciones extracutáneas puede conllevar importantes discapacidades estéticas, físicas, funcionales y mentales.<sup>1</sup> En este artículo se hace una revisión actualizada del tema.

## Epidemiología

Tiene una incidencia anual de 0.4-2.7 casos por 100 mil habitantes. La enfermedad muestra un predominio femenino con una relación 2.6:1. Aunque afecta a todas las razas, parece ser más prevalente en la caucásica, constituye entre 72.7 y 82% de los pacientes.<sup>4,5</sup> En 75 a 90% de los pacientes se presenta entre los 20 y 50 años, con edad media de aparición a los 40 años.<sup>2,4</sup> En 90% de los niños se manifiesta entre los dos y los 14 años de edad.<sup>1</sup> En este último grupo la morfea lineal es la variante más frecuente, mientras que la morfea en placas es la que predomina en adultos. Es común que los pacientes con morfea cuenten con un familiar de primera línea portador.<sup>5</sup> La morfea está asociada con otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, vitiligo, colitis ulcerativa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis.<sup>5,6</sup> La morfea generalizada se relaciona con una mayor incidencia de síntomas depresivos y con psoriasis, y la forma lineal se asocia más frecuentemente con artritis idiopática juvenil y artritis reumatoide.<sup>7</sup>

## Fisiopatología

La patogénesis de la esclerosis localizada se ha descrito poco. En su mayoría, las teorías se extrapolan de los estudios sobre la esclerosis sistémica debido a sus características histopatológicas cutáneas similares.<sup>4</sup> Se piensa que están involucrados factores autoinmunes, ambientales y diversos eventos que desencadenan la producción de citocinas, como infecciones, radiación o trauma, que conlleva a un desequilibrio entre la producción y la destrucción de colágeno.<sup>1,6,8</sup>

La infección por *Borrelia burgdorferi* podría tener un papel patogénico, sin embargo no se ha confirmado la asociación causal, asimismo se han involucrado al citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y varicela zóster como probables agentes etiológicos.<sup>3,5</sup> Se ha reportado la asociación de diversos medicamentos con el desarrollo de lesiones de morfea, entre ellos bisoprolol, bleomicina, peplomicina, D-penicilamina, bromocriptina, L-5-hidroxitriptófano en combinación con carbidopa, pentazocina y balicatib.

Aunque los casos descritos son poco frecuentes, se ha documentado la aparición de lesiones entre uno y 30 meses después del inicio del tratamiento con estos fármacos.<sup>5</sup>

El proceso de esclerosis de la piel comprende tres eventos principales, los cuales pueden ser blancos terapéuticos. El primero se trata de una lesión primaria microvascular con expresión de moléculas de adhesión, hipertrofia de la íntima y engrosamiento de la membrana basal; el segundo está relacionado con el control de la función de fibroblastos por células T CD4+ perivasculares que producen interleucina 4, factor de crecimiento transformador  $\beta$  y citocinas que dirigen la diferenciación hacia el fenotipo TH2, se reclutan eosinófilos y modifican la síntesis de colágeno por fibroblastos; el tercer evento describe la producción patológica de colágeno tipos I, II y III por la regulación positiva de varias moléculas de adhesión como el TGF $\beta$ , el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento tisular e interleucinas 4, 5 y 8. También aumenta la producción de fibronectina y proteoglicanos, por otro lado, disminuye la producción de proteasas y eleva su inhibición, lo que da lugar a un desequilibrio entre la producción y degradación de colágeno con disminución de metaloproteinasas de matriz responsables de su degradación, por esto se considera la piedra angular de la fibrosis que caracteriza a la morfea.<sup>3,10,11</sup> El proceso mediante el cual inician estos eventos aún se desconoce, pero se cree que comienza por una lesión vascular secundaria a infección, por exposición ambiental o por la presencia de autoanticuerpos contra las células endoteliales.<sup>10,11</sup>

Además de lo anterior, se sugiere que las citocinas de perfil Th1, Th2 y Th17 contribuyen a la patogenia. La respuesta Th1 y Th17 están elevadas durante las primeras etapas de la esclerodermia, mientras que las citocinas de la respuesta Th2 se correlacionan principalmente con el grado de fibrosis y complicaciones de la enfermedad.<sup>10</sup> La atrofia cutánea es un fenómeno patogénico poco comprendido en la morfea, que puede persistir incluso después de la fase esclerótica. En algunos casos, la esclerosis mejora lentamente (en un periodo de dos a cinco años), a menudo tras la suspensión del tratamiento, mientras que la atrofia puede aumentar de forma progresiva. Tras la resolución del proceso inflamatorio, la enfermedad se inactiva y ocurre una remodelación tisular mediada por linfocitos T y metaloproteinasas de matriz, que contribuye a la resolución de la fibrosis.<sup>1</sup>

También se han identificado los siguientes biomarcadores: IgG galactosilado (Ig-gal), progranulina (PGRN), quimiocina CXCL 18, diferentes tipos de microARN (miARN) y periostina. Estudios recientes han implicado a citocinas circulantes elevadas como CXCL9 y CXCL10, que

reflejan la actividad de la enfermedad. El conocimiento sobre estos biomarcadores ayudará a actuar y posiblemente a prevenir la evolución en las fases iniciales y su transición a esclerodermia sistémica.<sup>11-13</sup>

### Manifestaciones clínicas

Aunque existen diferentes esquemas de clasificación, los subtipos más comúnmente aceptados son los siguientes: lineal, generalizada, en placas o circunscrita, panesclerótica y mixta.<sup>9</sup> Esta clasificación puede orientar al tratamiento y pronóstico, sin embargo, no es sencilla debido a que los diferentes tipos no siempre son claros y se pueden sobreponer.<sup>4,14</sup> Puede afectar cualquier parte del cuerpo y se caracteriza por una o varias placas de piel endurecida, brillante, atrófica, de tamaño variable, bien delimitadas, hiper o hipopigmentadas. La actividad de las lesiones dura de tres a cinco años, con tendencia a la remisión, aunque no son infrecuentes las recurrencias.<sup>3</sup>

El subtipo lineal es el más frecuente en la morfea de inicio pediátrico, mientras que el circunscrito y el generalizado son los predominantes en adultos. La presentación clínica varía en función del subtipo, la profundidad de la afectación y el estadio actual de evolución de la enfermedad.<sup>3,9</sup> Las lesiones activas se presentan con inflamación en forma de eritema e induración, a menudo se acompaña de dolor y prurito. Las lesiones inactivas revelan esclerosis y atrofia que pueden afectar la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Los daños derivados de la actividad

incontrolada pueden causar secuelas cosméticas como la caída del pelo y atrofia, así como deterioro funcional.<sup>9</sup>

La morfea se ha asociado con alteraciones sistémicas que incluyen a los sistemas musculoesquelético y nervioso. Es importante destacar que estas manifestaciones extracutáneas son distintas de las de la esclerosis sistémica. A continuación se describen las variantes clínicas (tabla 1).<sup>13</sup>

#### Morfea en placas o circunscrita

Constituye la variante más frecuente de esclerodermia localizada en adultos. Se divide en superficial y profunda, la primera se caracteriza por lesiones ovales o redondas únicas o múltiples limitadas a la epidermis o dermis, y en la segunda podemos encontrar involucramiento de tejido celular subcutáneo, fascia o músculo.<sup>3,14</sup>

El trastorno escleroso se ubica de manera preferente en la dermis reticular y se manifiesta en forma de áreas bien circunscritas de piel endurecida y brillante, que se asientan en uno o máximo dos territorios anatómicos, con más frecuencia en el tronco o las extremidades y miden de 1 a 30 cm.<sup>15</sup> Las áreas comúnmente afectadas incluyen la región submamaria, la ingle y el abdomen inferior (figura 1). En las fases iniciales se puede observar un halo violáceo característico alrededor de la placa que se traduce en actividad elevada.<sup>1</sup> Cuando las lesiones se instauran desde el inicio como placas levemente deprimidas de tonalidad marrón-grisácea se consideran una forma superficial o atrofodermia de Pasini y Pierini. De manera inusual, sobre

**Tabla 1.** Clasificación de la morfea o esclerosis localizada

SUBTIPO	EDAD DE INICIO	DISTRIBUCIÓN	CARACTERÍSTICAS	PUNTOS IMPORTANTES
<b>Morfea circunscrita</b> 1. Superficial 2. Profunda	Adultos	Tronco y extremidades (1-2 áreas anatómicas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placas ovales/redondas, brillantes, bien delimitadas</li> <li>Superficial o profunda</li> <li>Posible halo violáceo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye atrofodermia de Pasini y Pierini</li> </ul>
<b>Esclerodermia lineal</b> 1. Tronco/extremidades 2. Cabeza	Infancia o adolescencia	Extremidades, tórax, cara (golpe de sable)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesión única, unilateral, siguiendo líneas de Blaschko</li> <li>Placa alopecica lineal</li> <li>Puede causar deformidades faciales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asociada a síndrome de Parry-Romberg</li> <li>Manifestaciones neurológicas, oftalmológicas y musculoesqueléticas</li> </ul>
<b>Morfea generalizada</b>	Adultos	Más de 2 territorios anatómicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 4 placas de &gt;3 cm, confluentes</li> <li>Inflamación leve, engrosamiento cutáneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas sistémicos: mialgias, artralgias, ANA+, etc.</li> <li>No hay fenómeno de Raynaud ni esclerodactilia</li> </ul>
<b>Morfea panesclerótica</b>	Infancia	Extremidades y tronco (respeto dedos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afecta piel y estructuras profundas (músculo, hueso)</li> <li>Alta morbilidad: atrofia muscular, contracturas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo elevado de carcinoma espinocelular</li> </ul>
<b>Morfea mixta</b>	Variable	Combinación variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Combinación de ≥ 2 subtipos anteriores</li> </ul>	



Figura 1. Morfea en placas.

las placas de morfea se pueden formar ampollas subepidérmicas que dan lugar a la forma ampollosa.<sup>1,16</sup>

La esclerodermia localizada circunscrita profunda se manifiesta a modo de lesión única que se localiza en la parte alta del tronco, junto a la columna vertebral. En ciertos casos se han identificado inyecciones o traumatismos previos a la manifestación de la enfermedad como posibles desencadenantes. En general es asintomática y no se relaciona con alteraciones viscerales (figura 2).<sup>1,15</sup>



Figura 2. Morfea en placas.

### Morfea lineal

Representa la forma más frecuente de esclerodermia localizada en niños y adolescentes, corresponde a 40 a 65% de los casos de morfea juvenil.<sup>1</sup> Afecta principalmente las extremidades, el tórax y la cabeza. Los pacientes pueden presentar pérdida de anexos, prurito y xerosis. El 50% de estos pacientes también pueden tener superposición con la variedad circunscrita, y 30% pueden presentar afectación extracutánea con alteraciones oftalmológicas o neurológicas como migrañas, cefaleas, convulsiones o uveítis, así como manifestaciones musculoesqueléticas en pacientes con involucro de las extremidades.<sup>3</sup>

En general se trata de una lesión única, unilateral, de distribución lineal que muchas veces sigue las líneas de Blaschko, por esto se ha propuesto que un posible mosaicismo genético sea el factor determinante de esta distribución.<sup>15</sup> Cuando se localizan en la piel cabelluda originan una placa alopecica de disposición lineal, puede ser atrófica y ligeramente deprimida, con la piel lisa, brillante, endurecida y en ocasiones pigmentada, predomina en la región parietal y puede ocasionar la deformación del hueso, con una apariencia característica similar a un corte de espada, motivo por el cual también se le conoce como morfea lineal en golpe de sable y se ha reportado la asociación con manifestaciones neurológicas como convulsiones, cefaleas, parálisis facial y neuropatía.<sup>1,17</sup> También se pueden extender o afectar de forma exclusiva las mejillas, la nariz o el labio superior, lo que puede ocasionar deformidades del macizo facial, asimetrías y alteraciones en la implantación de los dientes (figura 3).<sup>5</sup>

Estas lesiones se pueden resolver con hiperpigmentación o provocar retraso del crecimiento, atrofia muscular y miositis. Si las lesiones se localizan sobre las articulaciones, pueden ocasionar contracturas y en consecuencia una limitación severa del movimiento. En algunos casos



Figura 3. Morfea lineal.



también se pueden presentar defectos de crecimiento de los músculos y los huesos subyacentes, lo que lleva a discrepancias en la longitud de las extremidades.<sup>1</sup>

El síndrome de Parry-Romberg se observa con mayor frecuencia en mujeres en las primeras dos décadas de la vida, y se define como el trastorno escleroso que afecta la mitad completa de la cara causando hemiatrofia facial progresiva, afecta sobre todo el tejido adiposo pero puede haber involucramiento de músculo y hueso.<sup>1</sup> También se identifica como un síndrome neurocutáneo de etiología desconocida caracterizado por atrofia de tejidos blandos y algunas veces de huesos en una hemicara o en la parte frontal de la cabeza. La implicación facial se puede manifestar con enoftalmos, ptosis o síndrome de Horner y parálisis de los músculos oculares, así como uveítis anterior.<sup>10,17,18</sup>

### *Morfea generalizada*

Se presenta en 7 a 9% de los pacientes con morfea, es una forma grave de la enfermedad y se define como cuatro o más placas de más de 3 cm que confluyen e involucran más de dos sitios anatómicos. Clínicamente se presenta como placas ligeramente inflamadas, pigmentadas, mal definidas, la piel se palpa engrosada y adherida a planos profundos y en general se localizan en el tronco, sin embargo, puede afectar otras áreas como las extremidades. Los signos de inflamación aguda con edema y eritema suelen estar ausentes y rara vez afecta el tejido subcutáneo.<sup>2,5</sup> Estos pacientes presentan con mayor frecuencia síntomas sistémicos como mialgias, artralgias, fatiga y más predisposición a tener serología positiva para anticuerpos, especialmente antinucleares (ANA), es posible que se encuentre eosinofilia periférica y títulos positivos de anti-ADN de cadena simple, anticuerpos antifosfolípidos e hipocloparentemias.<sup>1</sup> La fascitis eosinofílica, o síndrome de Schulman, es una enfermedad de inicio agudo que se manifiesta con tumefacción dolorosa y simétrica en las extremidades, sin daño en manos y pies. En fases avanzadas se desarrolla esclerosis profunda con apariencia de “piel de naranja”. Es característico el signo del surco, una depresión visible a lo largo de las venas superficiales. Se considera una forma de esclerosis localizada y puede asociarse con lesiones de morfea en hasta 40% de los casos.<sup>1</sup>

Puede ser un reto diferenciar la morfea de la esclerodermia sistémica, y se debe de tener en cuenta que los pacientes con morfea generalizada no presentan fenómeno de Raynaud, esclerodactilia o cambios capilares en el lecho ungueal, y además no suele acompañarse con la facies típica de esclerodermia sistémica.<sup>1,5,19</sup>

### *Morfea panesclerótica*

Es una variante inusual y es su forma más debilitante.<sup>5</sup> Generalmente se presenta en la infancia, las placas se localizan en las superficies extensoras de las extremidades y el tronco, respetando la punta de los dedos de manos y pies. No hay fenómeno de Raynaud y las manifestaciones clínicas son similares a las de la morfea generalizada, pero con mayor daño cutáneo y de estructuras profundas como los músculos, los tendones y los huesos. Como resultado es frecuente la aparición de contracturas, grandes ulceraciones y dificultad en la cicatrización de heridas.<sup>1</sup> Esto conlleva una alta morbilidad producida por la atrofia muscular y las contracturas articulares. Hay riesgo elevado de desarrollar carcinoma espinocelular sobre las placas panescleróticas.<sup>15</sup>

### *Morfea mixta*

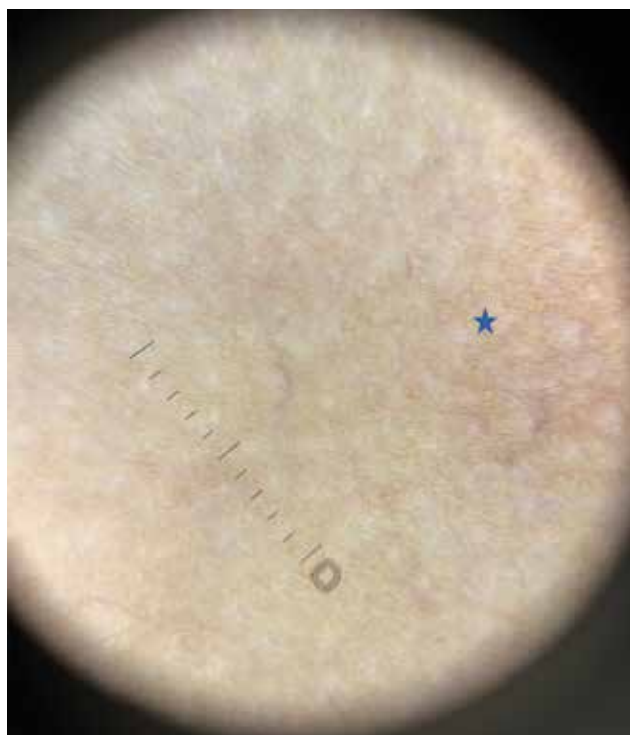
La morfea mixta corresponde a la combinación de dos o más de las variantes previamente descritas y se presenta en alrededor de 15% de los pacientes con morfea juvenil, la asociación más frecuente es la forma limitada con la lineal.<sup>1,17</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de la morfea suele basarse en los hallazgos clínicos, aunque la biopsia de las lesiones y los estudios de imagen pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. La dermatoscopia ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar la actividad de las lesiones en la esclerodermia localizada. Szczepanik-Kuřak y colaboradores<sup>20</sup> evaluaron un total de 31 pacientes, identificaron hallazgos dermatoscópicos distintivos en 162 lesiones. Las lesiones activas mostraron con mayor frecuencia nubes blancas y vasos ramificados lineales, mientras que las inactivas presentaron predominantemente áreas marrones sin estructura. Además, se observaron áreas eritematosas, vasos punteados y estructuras cristalinas en zonas de presión, lo que sugiere que el trauma puede influir en el patrón dermatoscópico (figura 4). De forma complementaria se ha descrito la presencia de bandas blancas de fibrosis y vasos ramificados como hallazgos característicos.<sup>21,22</sup> En pacientes con la forma lineal en la piel cabelluda se ha descrito pérdida de orificios foliculares, puntos negros, pelos rotos y un patrón vascular marginal con vasos lineales y tortuosos.<sup>23</sup>

Si las lesiones son nuevas o aumentan de tamaño, debe realizarse una biopsia del borde inflamatorio. La presencia de eosinófilos en la fascia de biopsias incisionales puede indicar superposición con fascitis eosinofílica.<sup>17</sup>

No existen pruebas de laboratorio que sean indicadores fiables del diagnóstico, actividad o el pronóstico de



**Figura 4.** Dermatoscopia en morfea. Vasos ramificados lineales.

esta patología; sin embargo, se han descrito anomalías como eosinofilia en sangre periférica en pacientes con esclerosis localizada activa.<sup>8</sup>

Si se sospecha miositis, la aldolasa, la creatinina cinasa, el lactato deshidrogenasa, la velocidad eritrocitaria y proteína C reactiva pueden estar alterados; sin embargo, no es inusual que estos estudios de laboratorio sean normales.<sup>2,3,9</sup> Existe una alta prevalencia de ANA con patrón homogéneo, anticuerpos anti-ADN monocatenario, anticuerpos antihistonas y factor reumatoide.<sup>5,9,13</sup> Llama la atención que los anticuerpos antihistonas son más prevalentes en casos de morfea de inicio en la infancia que en aquellos que comienzan en la edad adulta. Sin embargo, los títulos de estos anticuerpos no parecen correlacionarse con el curso o la gravedad de la enfermedad.<sup>5</sup>

El autoanticuerpo antitopoisomerasa II alfa se ha detectado en un alto porcentaje de pacientes con morfea, especialmente en los casos generalizados. Este anticuerpo es mucho más prevalente en pacientes con morfea que en aquellos con otros trastornos autoinmunes, como esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus.<sup>5</sup>

En cuanto a los estudios de imagen, la resonancia magnética ha recibido un interés creciente debido a la alta resolución de las imágenes y la capacidad de definir la profundidad y amplitud del daño, así como de discernir la

inflamación, la esclerosis y la atrofia,<sup>3,9,24,25</sup> especialmente en los pacientes en quienes se sospecha una extensión al tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo, donde el examen clínico puede ser limitado.<sup>25</sup> También puede ser útil para evaluar la profundidad y amplitud en casos de atrofia hemifacial.<sup>9</sup> El diagnóstico por imagen del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con lesiones lineales de la cabeza y el cuello no debe realizarse de forma rutinaria en ausencia de síntomas, sin embargo, su presencia debe motivar la derivación a neurología y la realización de pruebas de imagen según las indicaciones de la evaluación neurológica. La resonancia magnética craneal puede ser útil en pacientes con anomalías oculares y neurológicas, incluyendo cefaleas y convulsiones. Se han descrito calcificaciones subcorticales y atrofia cerebral en pacientes, pero la importancia clínica de estos hallazgos es incierta.<sup>8,14</sup> La ecografía es más fácil de usar y más rentable, se ha encontrado que tiene una alta validez y fiabilidad para la evaluación de la morfea. Esta última puede diferenciar todos los estadios, incluida la enfermedad activa, que aparece hiperecoica (esclerótica) o isoeicoica (inflamatoria), la enfermedad inactiva se caracteriza por atrofia y daño, que aparece hipoicoica. La ecografía también puede detectar aumento del flujo sanguíneo cutáneo, que es otro signo de actividad de la lesión.<sup>26,27</sup>

Todos los pacientes deben someterse a una historia clínica y exploración física minuciosas. Estos esfuerzos deben enfocarse en identificar las lesiones y posteriormente determinar la actividad y la profundidad de las lesiones.<sup>4</sup> La herramienta de evaluación cutánea en esclerodermia localizada (LOSCAT), que incluye las escalas LOSSI (*localized scleroderma severity index*) y LOSDI (*localized scleroderma skin damage index*) es fundamental para evaluar y tratar a los pacientes, considerando la actividad y el daño. Existe una correlación significativa entre estas escalas y la actividad de las lesiones, que puede evaluarse mediante características como la aparición de nuevas lesiones, eritema, edema, induración progresiva y pérdida de pelo.<sup>24-26</sup> Las fotografías de las lesiones cutáneas son útiles para rastrear alteraciones pigmentarias y cambios en las lesiones con la exposición solar.<sup>11,25</sup>

### Diagnóstico diferencial

Debido a que la morfología de las lesiones de morfea puede variar en función de la fase de evolución de la enfermedad, es importante tener en cuenta diversas posibilidades en el diagnóstico diferencial. Los pacientes pueden confundir las lesiones de morfea con lesiones inducidas por traumatismos, como hematomas, ya que las lesiones tempranas pueden ser violáceas y sensibles. También puede

aparecer en zonas de la piel previamente afectadas por radiación, cirugía, picaduras de insectos y puntos de inyección, así como otros trastornos cutáneos como el herpes zóster.<sup>9,26,27</sup> Entre las dermatosis inflamatorias que pueden confundirse con morfea se encuentran el liquen escleroatrófico, el granuloma anular, el eritema crónico *migrans* y la dermatitis inducida por fármacos.<sup>1</sup>

Es crucial diferenciarla de la esclerosis sistémica, que presenta afección facial característica, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y autoanticuerpos específicos como anticentrómero y anti-scl-70. El liquen escleroatrófico genital puede coexistir con la morfea en hasta 6% de los casos, especialmente en formas localizadas y generalizadas. Otras entidades que es importante considerar son el carcinoma en coraza, asociado a neoplasias mamarias, la lipodermatoesclerosis y, en población pediátrica, condiciones como mastocitosis cutánea, manchas café con leche y micosis fungoide hipopigmentada.<sup>1</sup>

### Histopatología

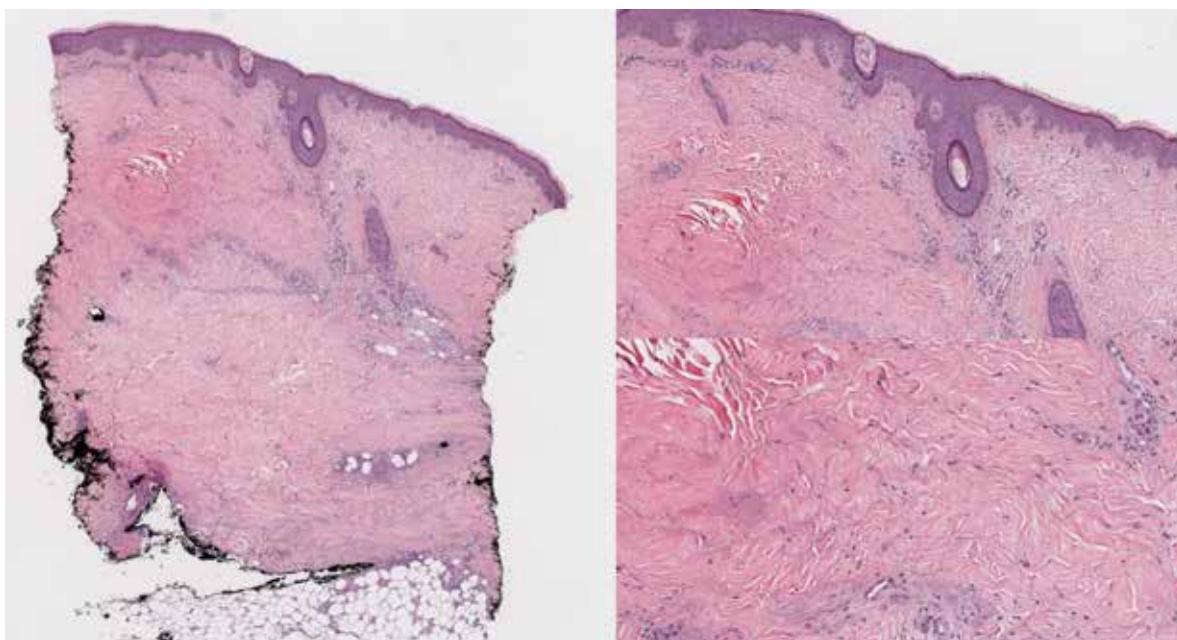
A pesar de las diferencias clínicas entre la esclerosis localizada y la sistémica, las características histopatológicas de las lesiones en la piel son indistinguibles y ambas se caracterizan por presencia de un infiltrado de linfocitos T CD4+, exceso en la producción de colágeno tipos I y III y depósito de matriz extracelular.<sup>10,19</sup>

Las lesiones inflamatorias o activas de la morfea se caracterizan por infiltrados inflamatorios perivasculars y

perianexiales que pueden extenderse al tejido subcutáneo. El infiltrado es predominantemente linfocítico, no obstante, también son frecuentes las células plasmáticas, los histiocitos y los eosinófilos. Las lesiones cutáneas fibróticas en etapas posteriores se vuelven menos inflamatorias, se produce un adelgazamiento de la epidermis y una pérdida de estructuras anexas. Los haces de colágeno se tornan gruesos, compactos y altamente eosinofílicos, con glándulas sudoríparas escasas o ausentes<sup>1</sup> (figura 5). Además, el colágeno puede reemplazar el tejido subcutáneo subyacente. Dado que estas características histopatológicas son indistinguibles de las lesiones sistémicas de la esclerosis sistémica, se requiere una correlación clínico-patológica.<sup>9,28,29</sup> La inmunohistoquímica muestra una disminución de las células dérmicas dendríticas positivas para CD-34.<sup>30</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la morfea depende de la actividad de la enfermedad, la profundidad y la extensión de las lesiones. En las lesiones activas que están aisladas en una superficie limitada se puede indicar tratamiento tópico. Los corticosteroides tópicos de potencia moderada a alta se usan en morfea activa y limitada, aplicándose una vez al día por hasta tres meses. Si se requiere uso prolongado, debe hacerse en intervalos. En casos refractarios puede considerarse su uso bajo oclusión o mediante inyecciones intralesionales.<sup>1</sup> El tacrolimus tópico al 0.1% ha demostrado



**Figura 5.** Histopatología de la morfea (H-E). Atrofia epidérmica, infiltrado inflamatorio perivascular, engrosamiento de los haces de colágeno y pérdida importante de los anexos.

ser una alternativa terapéutica útil con buena efectividad y seguridad; un estudio piloto doble ciego, controlado con placebo, evidenció que su aplicación dos veces al día durante 12 semanas produjo una mejoría significativa en las lesiones.<sup>1</sup> Asimismo, el imiquimod al 5% en crema se ha empleado con éxito tanto en adultos como en niños con morfea tipo placa. Su aplicación durante un periodo total de nueve meses ha demostrado que reduce significativamente el engrosamiento e induración cutánea, ya que actúa como inmunomodulador, inhibiendo la producción de colágeno por los fibroblastos mediante la regulación negativa del factor de crecimiento transformador  $\beta$ .<sup>3,27</sup> Por otro lado, los derivados tópicos de la vitamina D, como el calcipotrieno 0.005% y el calcipotriol 0.005%, aplicados dos veces al día durante tres meses, han mostrado eficacia en variantes activas de morfea tipo placa y lineal, especialmente en pacientes pediátricos o en aquellos casos refractarios al uso de corticosteroides tópicos. Estos agentes pueden utilizarse de forma aislada o en combinación con betametasona o fototerapia.<sup>2,4</sup>

Cuando las lesiones son más generalizadas o hay nuevas lesiones se puede utilizar la fototerapia con rayos ultravioleta A1 (UVA1) y los rayos UVB (NB-UVB) o con psoraleno (PUVA). Se prefiere el UVA1 cuando está disponible, ya que hay más pruebas que apoyan su eficacia, actúa al inducir la expresión de metaloproteinasa 1, colagenasa que reduce el procolágeno y el colágeno en la piel.<sup>3,14,25</sup>

La terapia sistémica en la morfea está indicada para aquellos con enfermedad moderada a grave, gran extensión en la superficie corporal, profunda, o para lesiones que puedan afectar la función o cosmética del paciente, como las lesiones faciales.<sup>2,14,16</sup> Los tratamientos sistémicos incluyen combinaciones de metotrexato, que es un inhibidor de la tetrahidrofolato reductasa; es el medicamento con mayor evidencia en cuanto a su efectividad y actualmente se considera el tratamiento de primera línea con o sin corticosteroides sistémicos por un periodo corto (prednisona 0.5-1 mg/kg/día) o en pulsos (metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día por tres días cada mes por tres meses). El metotrexato debe continuar por lo menos 12 a 18 meses y suspenderse hasta que hayan pasado seis meses sin actividad de la enfermedad.<sup>3</sup> El mico-fenolato de mofetilo se considera una terapia de segunda línea, reservada para pacientes refractarios, intolerantes o con contraindicaciones al metotrexato, así como en casos graves.<sup>1,2,25</sup> Se han reportado resultados positivos en casos graves con ciclosporina, hidroxiclороquina, azatioprina, retinoides, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, aunque su uso rutinario requiere mayor evidencia.<sup>1</sup>

En muchos pacientes estos medicamentos pueden verse limitados por la falta de tolerancia o toxicidad, por lo que se han explorado diversas alternativas en casos refractarios o graves. En casos de morfea refractaria se han explorado diversas terapias emergentes que actúan sobre mecanismos inflamatorios y profibróticos. Así, el infliximab, un anticuerpo contra el TNF- $\alpha$ , y el tocilizumab, dirigido al receptor de IL-6, han mostrado resultados alentadores en series de casos. De igual modo, los inhibidores de JAK, como el tofacitinib y el baricitinib, al bloquear las vías de señalización mediadas por IL-6 y TGF- $\beta$ , han conseguido disminuir la induración cutánea y mejorar la movilidad articular. En el ámbito antifibrótico destacan el imatinib y el pamrevlumab, que inciden específicamente sobre las rutas TGF- $\beta$ /PDGF implicadas en la fibrosis. Por último, el abatacept, modulador de la coestimulación de linfocitos T, ha demostrado respuestas clínicas favorables en pacientes con formas graves y refractarias. Aunque estos tratamientos parecen muy prometedores, la evidencia disponible procede mayoritariamente de estudios retrospectivos y series de casos, por lo que aún se requieren ensayos clínicos controlados que confirmen su seguridad y eficacia a largo plazo.<sup>1,25,26</sup>

Otros procedimientos eficaces en el tratamiento de algunos pacientes con morfea incluyen terapia fotodinámica y el láser de colorante pulsado para lesiones escleróticas, así como inyecciones de hialuronidasa intralesionales para la microstomía inducida por la morfea y fotoquimioterapia extracorpórea para la enfermedad grave y generalizada.<sup>15,25</sup>

Los daños que se producen cuando las lesiones activas evolucionan a un estado inactivo incluyen atrofia, cambios en la pigmentación y deterioro funcional. El tratamiento se centra en mejorar la calidad de vida del paciente. Debido a la limitación funcional, es importante remitir lo antes posible a estos pacientes a fisioterapia o especialidades como reumatología y ortopedia para reducir la discapacidad, y de ser necesario, a oftalmología y neurología (figura 6).<sup>10,29,30</sup>

## Pronóstico

La morfea, aunque rara vez es potencialmente mortal, sigue un curso crónico y recurrente que puede generar una carga significativa a lo largo del tiempo. Puede asociarse a manifestaciones extracutáneas que afectan la función, la estética y la calidad de vida del paciente. Las recaídas ocurren en aproximadamente 25% de los casos, y es más frecuente en niños que en adultos. Factores de riesgo para recurrencia incluyen inicio en la infancia, tipo de morfea (especialmente lineal o generalizada), retraso en el tra-



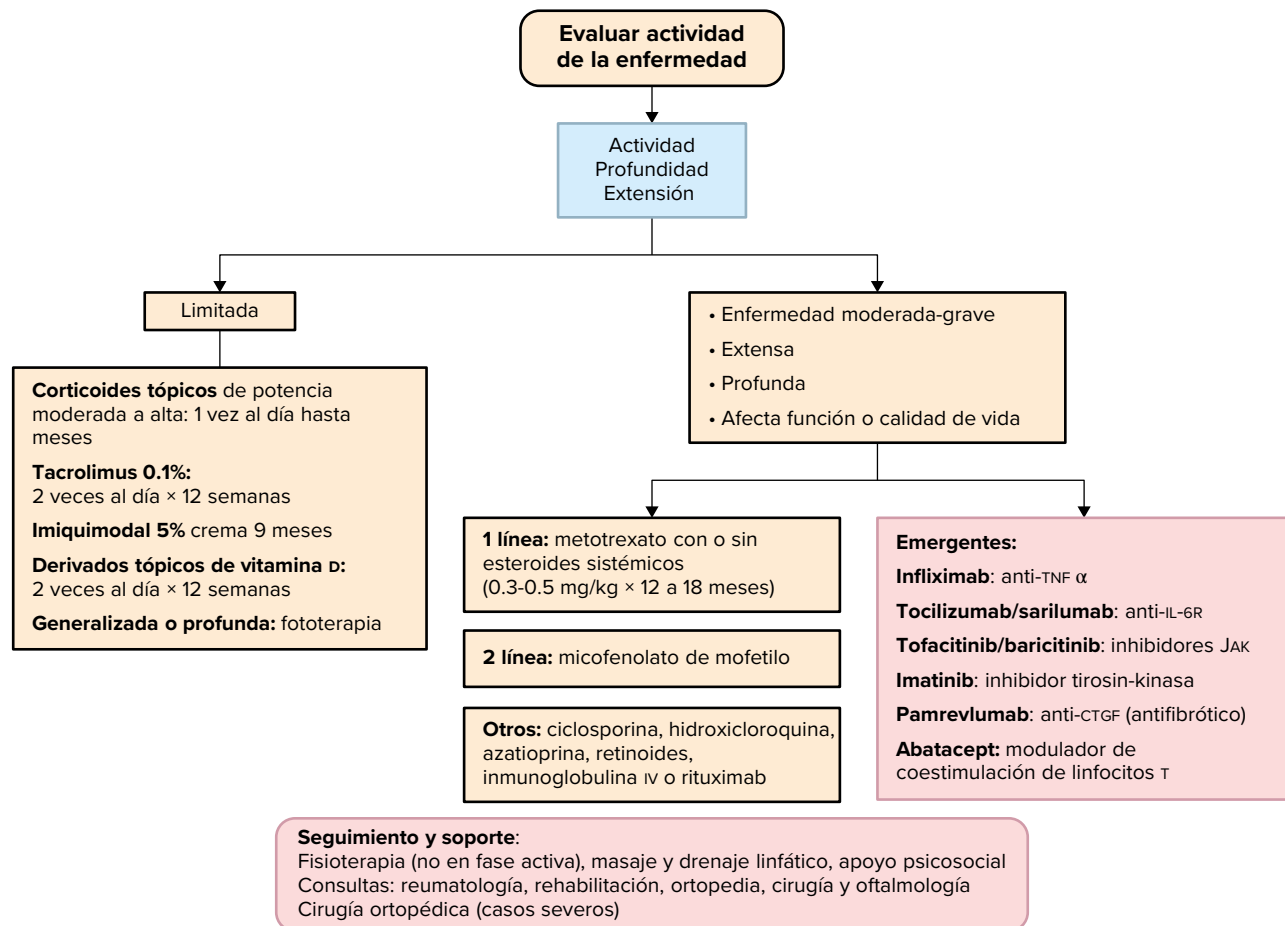


Figura 6. Algoritmo terapéutico de morfea circunscrita.

tamiento y ANA positivos. La morfea infantil suele tener una enfermedad más activa y prolongada, por lo que se requiere un seguimiento estrecho y multidisciplinario, así como inicio oportuno del tratamiento, sobre todo durante los primeros dos años tras la suspensión del mismo.<sup>1,5</sup>

## Conclusión

La morfea es una enfermedad rara, clínicamente heterogénea definida por un aumento del depósito de colágeno. Se distingue de la esclerosis sistémica por la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y cambios capilares en los pliegues ungueales. La patogénesis de la morfea probablemente es multifactorial e implica factores genéticos y exposiciones ambientales, que culminan en la liberación de citocinas profibróticas y la alteración del equilibrio entre la producción y la destrucción de colágeno. En algunos casos su clasificación es difícil, por lo que siempre se debe tener en cuenta la localización y el grado de incapacidad que puede generar en el paciente, para así poder seleccionar el tratamiento más apropiado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A y Ludwig RJ, Morphea: the 2023 update, *Front Med* (Lausana) 2023; 13(10):1108623. doi: 10.3389/fmed.2023.1108623.
- Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM y Rashighi M, Upcoming treatments for morphea, *Immun Inflamm Dis* 2021; 9(4):1101-45. doi: 10.1002/iid3.475.
- Rodríguez-Salgado P y García-Romero MT, Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment, *Gac Med Mex* 2019; 155(5):483-91. doi: 10.24875/GMM.M20000336.
- Vásquez R, Sendejo C y Jacobe H, Morphea and other localized forms of scleroderma, *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(6):685-93. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835896ce.
- Fett N y Werth VP, Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis, *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(2):217-28; Quiz 229-30. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
- Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergtresser PR y Jacobe HT, Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases, *Arch Dermatol* 2009; 145(5):545-50. doi:10.1001/archdermatol.2009.79.
- Prasad S, Zhu JL, Schollaert-Fitch K, Torok KS y Jacobe HT, An evaluation of the performance of current morphea subtype classifications, *JAMA Dermatol* 2021; 157(4):399-405. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5809.
- Heymann WR, Morphing concepts of morphea. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):36-37. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.084.

9. Florez-Pollack S, Kunzler E y Jacobe HT, Morphea: current concepts, *Clin Dermatol* 2018; 36(4):475-86. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
10. Gaviria CM, Jiménez SB y Gutiérrez G, Morfea o esclerodermia localizada, *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2014; 22(2):126-40.
11. Kurzinski K y Torok KS, Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features, *Cytokine* 2011; 55(2):157-64. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.04.001.
12. Snarskaya ES y Vasileva KD, Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers, *Int J Dermatol* 2022; 61(6):667-74. DOI: 10.1111/jid.15811.
13. O'Brien JC, Rainwater YB, Malviya N, Cyrus N, Auer-Hackenberg L, Hynan LS, Hosler GA y Jacobe HT, Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea, *J Invest Dermatol* 2017; 137(8):1663-70. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.008.
14. Abbas L, Joseph A, Kunzler E y Jacobe HT, Morphea: progress to date and the road ahead, *Ann Transl Med* 2021; 9(5):437. DOI: 10.21037/atm-20-6222.
15. Bielsa Marsol I, Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada, *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8):654-66. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731012004772>.
16. Szczęch J, Samotij D, Jaworecka K, Tobiasz A y Reich A, Quality of life in patients with morphea: a cross-sectional study and a review of the current literature, *Biomed Res Int* 2020; 13(2020):9186274. DOI: 10.1155/2020/9186274.
17. Yamamoto N, Dejima A y Hasatani K, Linear morphea involving the underlying muscle, *Clin Rheumatol* 2021; 40(11):4767-8. DOI: 10.1007/s10067-021-05789-2.
18. Arif T, Fatima R y Sami M, Parry-Romberg syndrome: a mini review, *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2020; 29(4):193-9.
19. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F y Atzori L, Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review, *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53(3):306-36. DOI: 10.1007/s12016-017-8625-4.
20. Szczepanik-Kulak P, Michalak-Stoma A y Krasowska D, Usefulness of dermoscopy in localized scleroderma (LoS, morphea) diagnosis and assessment-monocentric cross-sectional study, *J Clin Med* 2022; 30;11(3):764. DOI: 10.3390/jcm11030764.
21. Bhat YJ, Akhtar S y Hassan I, Dermoscopy of morphea, *Indian Dermatol Online J* 2019; 10(1):92-93. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_Ç350\_17.
22. Toader MP, Pătrașcu V, Mogoș D, Niculescu M y Ionescu R, Dermoscopic features of localized scleroderma, *Exp Ther Med* 2021; 21(6):584.
23. Saceda-Corralo D, Rodríguez-Barata R, Moreno-Arrones OM, Fernández-Crehuet P, Jiménez-Cauhé J, Suárez-Valle A *et al.*, Trichoscopic findings in en coup de sabre morphea, *Australas J Dermatol* 2020; 61(2):e254-6.
24. Condie D, Grabell D y Jacobe H, Comparison of outcomes in adults with pediatric-onset morphea and those with adult-onset morphea: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort, *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(12):3496-504. DOI: 10.1002/art.38853.
25. Fett NM, Morphea: evidence-based recommendations for treatment, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(2):135-41. DOI: 10.4103/0378-6323.93628.
26. Gaviria CM, Jiménez SB y Gutiérrez J, Morfea o esclerodermia localizada, *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* 20214; 22(2):126-40.
27. Nezafati KA, Cayce RL, Susa JS, Setiawan AT, Tirkles T, Bendeck SE y Jacobe HT, 14-MHz ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma), *Arch Dermatol* 2011; 147(9):1112-5. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.243.
28. Chiu YE, Abban CY, Konicke K, Segura A y Sokumbi O, Histopathologic spectrum of morphea, *Am J Dermatopathol* 2021; 43(1):1-8. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001662.
29. Zwischenberger BA y Jacobe HT, A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5):925-41. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.006.
30. Walters R, Pulitzer M y Kamino H, Elastic fiber pattern in scleroderma/morphea, *J Cutan Pathol* 2009; 36(9):952-957. DOI:10.1111/j.1600-0560.2009.01201.x.