



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y
CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE
ENERO 2000- ABRIL 2017”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. DIANA JANNETH POCCO HINOSTROZA

DIRECTORA DE TESIS :

DRA. ADRIANA MA. VALENCIA HERRERA

ASESORES DE TESIS :

DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA

DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELÁSCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA ADRIANA MA. VALENCIA HERRERA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

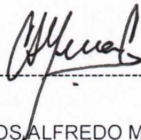
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA MIRNA E. TOLEDO BAHENA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS

JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A Dios, por darme más de lo que yo le pedí.

A mi amado esposo, por su apoyo incondicional y ser mi compañero perfecto.

A mi madre, porque me incentiva a ser mejor, quiero decirle que mis logros son los suyos.

A mis 3 queridos adscritos por sus enseñanzas, siempre los llevaré en mi corazón.

A los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de quienes aprendí mucho, que Dios les bendiga.

ÍNDICE

Resumen.....	1
I. Introducción.....	3
II. Marco teórico.....	6
III. Antecedentes.....	19
IV. Planteamiento del problema.....	23
V. Pregunta de investigación.....	23
VI. Justificación.....	24
VII. Objetivos.....	24
VIII. Metodología.....	25
A. Diseño de estudio.....	25
B. Universo de la muestra.....	25
C. Tamaño de la muestra.....	25
D. Criterios de inclusión.....	25
E. Criterios de exclusión.....	25
F. Criterios de eliminación.....	25
IX. Ética.....	26
X. Análisis estadístico.....	26
XI. Descripción de variables.....	27
XII. Resultados.....	29
XIII. Discusión.....	38
XIV. Conclusiones.....	42
XV. Limitación del estudio.....	43
XVI. Cronograma de actividades.....	43
XVII. Referencias bibliográficas.....	44
XVIII. Anexos Hoja de recolección.....	47

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La morfea es un trastorno inflamatorio cutáneo raro que afecta a la piel y a veces al tejido subcutáneo, músculos o huesos lo cual podría causar alteraciones funcionales permanentes y desfiguración. El diagnóstico es principalmente clínico y su reconocimiento oportuno permite disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

OBJETIVOS: El objetivo general es describir las características clínicas, inmunológicas y clasificación de los pacientes pediátricos con morfea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero del 2000 a abril 2017. Los objetivos específicos comprenden describir las características demográficas, los compromisos extra cutáneos, identificar la presencia de antecedentes reumatológicos o autoinmunes personales y familiares, analizar los parámetros de laboratorio realizados en las primeras consultas, describir el tratamiento empleado, la evolución de estos pacientes e identificar el número de biopsias solicitadas en cada subtipo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal. Se revisó los expedientes de los pacientes con diagnóstico de morfea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2000 al 31 de abril 2017. Se recabaron los datos de 52 expedientes mediante una hoja de recolección, analizándose las características demográficas, antecedentes familiares y personales, características clínicas, reportes de biopsias de piel, manifestaciones extra cutáneas, estudios de laboratorio, tratamiento y evolución de la enfermedad.

RESULTADOS: Se revisó 52 expedientes. La proporción sexo femenino:sexo masculino fue 2.3:1. La edad promedio de inicio de síntomas fue 6.4 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de enfermedad fue 1.8 años. El 5.8% de los pacientes presentaron antecedentes familiares de primer grado y el 7.7% de los pacientes presentaron antecedentes personales de enfermedades reumáticas o autoinmunes. El subtipo más frecuente fue la lineal con el 51.9%, seguido de la forma en placas o circunscrita con el 19.2%, mixta con el 13.5%, generalizada con el 11.5% y la panesclerótica con 3.8%. Los hallazgos clínicos encontrados fueron la esclerosis y brillo en el 90.4%; atrofia en el 86.5%, hiperpigmentación en el 63.4%, alopecia en piel no

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

cabelluda en el 59.6%, atrofia profunda (hundimiento) en el 32.7% signos de inflamación halo violáceo y eritema en 9.6% y 7.7% respectivamente. El 76.9% de los pacientes contó con biopsia de piel corroborando la enfermedad. En cuanto las manifestaciones extra cutáneas, las alteraciones musculo esqueléticas fueron más frecuentes con el 32.7%, las neurológicas y gastrointestinales en el 15.4%, fenómeno de Raynaud en el 11.5% y oftalmológicas en el 5.7%. La velocidad de sedimentación globular se incremento en todos lo subtipos en más del 28.6%, anticuerpo antinuclear fue positivo en el 43.5% (10/23) y Scl 70 en el 36.1% (13/36). El metotrexate fue el medicamento que todos lo utilizaron 100%, ocasionalmente corticoides en 21.2% y otros inmunosupresores. Sesiones de lipoinyección en el 32.7%. El 59.7% de los pacientes con morfea presentaron mejoría, el 23% presentaron progresión local y el 17.3% se mantuvieron estables sin progresión de la enfermedad. Ninguno de ellos evolucionó a la forma de esclerosis sistémica.

CONCLUSIONES: El diagnóstico de la morfea es principalmente clínico dejándose la biopsia en los casos de duda diagnóstica, por lo que es importante conocer las características clínicas y así poder clasificarlas para darle el manejo adecuado mejorando su pronóstico con la intervención temprana disminuyendo el riesgo de complicaciones.

I. INTRODUCCIÓN

La palabra esclerodermia se deriva de las palabras griegas skleros (duro o endurecido) y dermis (piel); fue Hipócrates quien describió por primera vez esta condición¹.

La esclerodermia se refiere a la piel dura que se desarrolla debido a una acumulación excesiva de colágeno.

La esclerodermia se clasifica en: esclerodermia localizada o morfea, la cual es un trastorno fibrosante que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo y el hueso subyacente, que cuando involucra la cabeza, puede afectar el sistema nervioso central; a diferencia de la esclerodermia sistémica, los pacientes no suelen presentar fenómeno de Raynaud, acroesclerosis, ni afectación de órganos internos; y la esclerodermia sistémica o esclerodermia propiamente dicha es también una enfermedad fibrosante en la que hay compromiso sistémico, siendo frecuente la presencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, cambios capilares del lecho ungular y afección de los órganos internos.^{2,3}

De acuerdo con la nomenclatura vigente el término de morfea se prefiere al de esclerodermia localizada, para no generar confusión con la esclerodermia sistémica, sobre todo con la forma sistémica localizada, cuyo pronóstico es completamente diferente sin que existan formas de transición a la morfea.

La clasificación de la morfea está basada en su presentación clínica. Se han planteado varias clasificaciones, la última fue basada en un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica que en el año 2004 que la clasificó en: morfea circunscrita o en placas, morfea lineal, morfea generalizada, morfea panesclerótica y morfea mixta.

La incidencia de la morfea es de 0,4 a 2,7 casos por 100.000 habitantes, siendo más frecuente en la población caucásica y en mujeres. La morfea lineal es la variedad más común en la infancia, afectando del 41,8 al 67% de los niños estudiados^{4,5}

Su etiología es desconocida pero se cree que hay factores desencadenantes como la administración de una vacuna, radioterapia para el tratamiento de cáncer, ciertos medicamentos (bisoprolol, bleomicina, D-penicilamina, peplomicina, bromocriptina, L-5-

hidroxitriptófano, carbidopa, pentazocina, balicatib e infecciones por el virus de Epstein-Barr o *Borrelia burgdorferi*.

Hay un aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes así como la prevalencia de los autoanticuerpos comparada con la población en general. Se observa también un mayor número de familiares con enfermedades autoinmunes².

Se postula que los factores desencadenantes en individuos predispuestos genéticamente activarían el sistema inmune con un aumento en la producción de citocinas, proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y fibrosis. Hay 3 hechos identificados: daño vascular, disfunción en la inmunorregulación y metabolismo del colágeno alterado. El daño vascular parece ser la causa del aumento en la producción de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6 y factores de crecimiento) y la exposición del subendotelio a las plaquetas de la circulación sanguínea, originando el depósito de fibrina y la formación de trombos intravasculares. La fibrosis comienza alrededor de los vasos en la dermis reticular. La IL-1 y la IL-4 estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo I, II y IV, mientras la IL-6 disminuye la síntesis de metaloproteínas de la matriz, responsable de la degradación del colágeno. La fase inicial inflamatoria está mediada por linfocitos Th1 y Th17, mientras los linfocitos Th2 aparecen más tarde en el curso de la enfermedad, en la fase de esclerosis.

La variedad más frecuente en pediatría es la lineal, que generalmente se presenta como una lesión única, unilateral y de distribución lineal, que se localiza en cara, piel cabelluda (área fronto-parietal) o extremidades. Esta variante, a su vez, tiene 2 formas de presentación, morfea lineal que compromete las extremidades, morfea que compromete la cabeza que puede ser en golpe de sable y hemiatrofia facial progresiva. Esta última se puede asociar a trastornos neurológicos y oftálmicos. La variedad circunscrita o en placas es la 2da más frecuente en pediatría y la más frecuente en adultos, puede ser superficial (más común) y profunda. La variedad generalizada se define como la presencia de más de cuatro placas induradas mayores de 3 cm que afecten dos o más partes del cuerpo, respetando cara y manos. Tienen mayor tendencia a presentar síntomas sistémicos, como fatiga, mialgias y artralgias, y mayor predisposición a tener serología positiva para autoanticuerpos. La variedad panesclerótica es inusual y discapacitante. Es típico que las placas se localicen en las superficies extensoras de las extremidades y el tronco.

Compromete estructuras más profundas como los músculos, los tendones y los huesos, lo cual lleva a una gran morbilidad producida por la atrofia muscular, las contracturas articulares y las úlceras que no cicatrizan. Se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide sobre las placas panescleróticas de larga evolución⁶. La variedad mixta es una combinación de 2 más variedades, siendo las más frecuentes la variedad lineal y circunscrita.

El tratamiento viene determinado por la extensión y gravedad de la enfermedad en la que se busca evitar el riesgo de el riesgo de deformidad y limitación de la movilidad⁷. Los fármacos más aceptados como útiles en el tratamiento de esta enfermedad son el metotrexato y los glucocorticoides sistémicos, casi siempre administrados en combinación⁸. En casos resistentes al metotrexato, el micofenolato mofetil ha sido una buena alternativa. También se ha usado calcitriol, UVA1, vitamina D, tacrólimus 0.1%.

II. MARCO TEÓRICO

Morfea o esclerodermia localizada es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, lenta y progresiva del tejido conectivo, de causa desconocida, que afecta preferentemente la piel y los tejidos subyacentes; pese a que puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, los patrones clínicos de la esclerodermia infancia difiere de la de la edad adulta.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la morfea.

Un gran estudio se realizó en el condado de Olmsted entre 1960 y 1993; su incidencia se estimó en 27 casos por millón de habitantes por año, con un prevalencia a los 80 años de 2/1.000.^{9,10} La incidencia en menores de 16 años es de 3.4 casos por millón por año, mientras que la prevalencia es igual que los adultos.^{2,11}

Predomina en mujeres en una relación de 2.4 a 4.2/1. ^{4,12} Diversos estudios publicados en los últimos años, muestran una epidemiología similar.³⁻¹³ Afecta a todas las razas, sin embargo parece ser más prevalente en gente blanca. ^{4,12,5}

La edad de presentación en adultos es a mediados de los 40⁵, mientras que en los niños es alrededor de los 7.3 años.¹²

La variedad de morfea más frecuente en adultos es en placa⁵, mientras que en los niños la variedad más frecuente es la lineal y es de lejos la más frecuente en niños y adultos.^{4,12}

Tanto niños como adultos con morfea son más propensos que su pares sin morfea, a tener una historia familiar positiva para morfea o enfermedad autoinmune.^{5,14}

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia no está bien esclarecida. Anormalidades del sistema inmune, regulación de fibroblastos, y producción de colágeno representa los más importantes puntos investigados en los estudios experimentales.

La piel con esclerosis localizada, muestra una reacción inflamatoria inicial, seguido de depósito de matriz (incluyendo colágeno), fibrosis, y en última instancia la atrofia. Debido a estos cambios histológicos, las investigaciones se centraron en la regulación anormal de la producción de colágeno por los fibroblastos. A modo de ejemplo, un estudio demostró un incremento en la producción de colágeno por los fibroblastos en muestras de biopsias de piel de pacientes con morfea.¹⁵ Además, se ha reportado niveles elevados de citoquinas que aumentan la síntesis de colágeno por los fibroblastos en las lesiones de pacientes con morfea.¹¹

Se cree que todo se inicia por una lesión vascular por una infección, asociada a la exposición ambiental y, posiblemente, por la presencia de autoanticuerpos contra las células endoteliales determinados genéticamente. Esta lesión endotelial libera citocinas que aumentan la expresión de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), y la E-selectina, las cuales van a reclutar células T que producen citocinas profibróticas, como la interleucina 4, la interleucina 6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF β); estas citocinas también reclutan eosinófilos, células T CD41 y macrófagos; se cree que estas células presentadoras de antígenos presentan autoantígenos que llevan a la formación de autoanticuerpos².

La regulación positiva de varias moléculas de adhesión, como el TGF β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento tisular y las interleucinas 4, 6 y 8, aumenta la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos y, por otro lado, disminuye la producción de proteasas y aumenta su inhibición. Este desequilibrio entre producción y degradación de colágeno, que se refleja en el aumento de la producción de colágeno y la disminución de las metaloproteinasas de matriz (MMP) responsables de la degradación del colágeno, es la piedra angular de la fibrosis que caracteriza a la morfea. Se ha postulado que los pacientes con morfea o con esclerosis sistémica tienen autoanticuerpos que son capaces de inhibir la actividad de colagenasa de la MMP1; estos anticuerpos anti-MMP1 no se ven en los controles sanos ni en los pacientes con lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis y, por lo tanto, pueden ser específicos de la esclerosis. Por esta razón, la inhibición de la degradación del colágeno en estos casos puede también ser parcialmente mediada por anticuerpos anti-MMP.^{2,16}

Las células Th1, Th2 y Th17 contribuyen a la patogénesis. Las citocinas Th1 proinflamatoria y Th17 están elevadas durante las primeras etapas de la esclerodermia, mientras que las citocinas Th2 se correlacionan principalmente con el grado de fibrosis y las complicaciones de la enfermedad; aunque esto es cierto en la esclerosis sistémica, sólo ha sido parcialmente investigado en la esclerodermia localizada.^{17,18}

Hay ciertos factores que se han asociado con el desarrollo de la enfermedad: trauma, radiación, medicamentos, infecciones, historia familiar y autoinmunidad.

TRAUMA: En dos revisiones retrospectivas de 886 pacientes con morfea, se reportó un trauma mecánico previo en, aproximadamente, el 13 % de los niños.^{4,12}

RADIACIÓN: Se estima que la incidencia de morfea después de la radiación es 1 de cada 500 pacientes, siendo las de mayor riesgo las mujeres que reciben radioterapia como tratamiento para el cáncer de mama. La morfea inducida por radiación generalmente es en el lugar de irradiación que suele aparecer alrededor de un año de terminar el tratamiento.¹⁹

MEDICAMENTOS: Fármacos y toxinas ambientales ha sido asociadas con reacción cutánea parecida a la esclerodermia como bisoprolol, bleomicina, D-penicilamina, vitamina K1, bromocriptina, peplomicina, L-5-hidroxitriptófano en combinación con carbidopa, pentazocina y balicatib.²⁰

INFECCIÓN: Desde el primer informe de un paciente con morphea lineal y *Borrelia burgdorferi*, las investigaciones se han centrado en si este espiroqueta, que causa la enfermedad de Lyme, puede desempeñar un papel etiológico en la morfea²¹. Sin embargo, los pacientes con morfeas que viven en zonas no endémicas no tienen evidencia de infección por *Borrelia*, como lo documentan las pruebas serológicas negativas y las pruebas de reacción en cadena de polimerasa en muestras de biopsia de piel²².

AUTOINMUNIDAD: Entre el 2 y 5 % de los niños y cerca del 30% de los adultos con morfea tiene una enfermedad autoinmunitaria asociada, sea vitiligo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes mellitus de tipo 1 o colitis ulcerativa, lo cual sugiere un componente genético.⁵ En una revisión retrospectiva de 245 pacientes con

morfea la prevalencia de la autoinmunidad asociada a la morfea así como las manifestaciones extra cutáneas fue mucho mayor en la morfea generalizada que la encontrada en las demás variantes, salvo en las manifestaciones neurológicas que predominaron en la morfea lineal, y los anticuerpos antinucleares fueron mayor en la morfea mixta⁷.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La morfea tiene dos fases, una activa y la otra es inactiva. La fase activa o inflamatoria corresponde a una placa eritemato-violácea oscura, con el tiempo el centro se torna blanco y esclerótico y la periferia se muestra como un anillo violáceo. La fase inactiva se manifiesta como placas hipopigmentadas o hiperpigmentadas postinflamatorias escleróticas, generalmente sin anexos pilosos y anhidróticas, esto secundario al abundante depósito de colágeno, el cual destruye los folículos pilosos y demás anexos epidérmicos perilesionales^{2,16}.

CLASIFICACIÓN:

En 2004, un grupo de la Paediatric Rheumatology European Society hizo una nueva propuesta de clasificación de la esclerodermia juvenil localizada, para corregir algunas carencias de la clasificación anterior propuesta por Peterson en 1995.^{11,23}

MORFEA LINEAL: Es el tipo más común en niños que afecta entre 41,8 y el 67 % de ellos^{7,2}. Generalmente lesión única que suele ser transversal cuando está en el tronco y longitudinal en los miembros. Muchas veces estas lesiones lineales siguen las líneas de Blaschko, por lo que se ha sugerido un mosaico como factor contribuyente en la patogénesis de esta variante.^{2,16,24} Entre 5 y el 25 % pueden tener compromiso bilateral.

Esta variedad cuenta con 2 subtipos, la que compromete tronco y extremidades y la que compromete cabeza, esta última a su vez se divide en 2, en golpe de sable y síndrome de Parry-Romberg.

❖ *Morfea lineal que compromete tronco y extremidades:*

Son placas atróficas lineales profundas, mal definidas, con alteración de la pigmentación, que interfieren con el crecimiento de la extremidad produciendo divergencia de longitud entre ambas extremidades, deformidades y contracturas articulares, esto producido por la atrofia del músculo y el hueso subyacente.^{2,3}

❖ *Morfea que compromete cabeza:*

Presenta manifestaciones neurológicas (20%)²² como epilepsia, la migraña, la neuralgia y/o parestesias de diversos pares craneales y las anomalías electroencefalográficas y oftalmológicas (15%) como esclerosis de las estructuras anexas, seguida de la inflamación del segmento anterior y la uveítis anterior.

- ✓ Morfea en golpe de sable: Su nombre se debe al parecido que tiene a la depresión causada por una herida en la espada. Se presenta generalmente en la línea media de la frente, puede comprometer piel cabelluda en forma de placas alopecias atróficas en patrón lineal, y la cara siendo las mejillas, la nariz, el labio superior y los ojos las áreas más afectadas. El carácter unilateral de estas lesiones, su preferencia por la región parietal y la tendencia a deformar el hueso dando lugar a lesiones deprimidas, han llevado a términos tan descriptivos como el de esclerodermia en golpe de sable^{10,20}.
- ✓ Hemiatrofia facial progresiva (Síndrome de Parry-Romberg): Afecta a la mitad completa de la cara. Se ha discutido mucho su relación con la esclerodermia localizada, pero la coexistencia de este cuadro con lesiones de esclerodermia lineal en forma de golpe de sable o, incluso, de morfea en placas, permite afirmar que se trata de una variante de esclerodermia lineal²⁵. El proceso afecta sobre todo al tejido adiposo e incluso, al músculo y el hueso, lo que en la sintomatología se traduce por la práctica ausencia de cambios en la piel, pero sí una evidente atrofia de la grasa y el músculo, junto a deformidades del macizo facial. Ello favorece la aparición de alteraciones oculares como endoftalmos, parálisis de la musculatura ocular, ptosis o síndrome de Horner, y deformaciones de la mandíbula con la consecuente mala oclusión dental, implantación inadecuada de los dientes, atrofia de las raíces o retraso en la aparición de los dientes²². Generalmente es de resolución espontánea. Este trastorno predomina en mujeres y se presenta generalmente en la primera o segunda década de la

vida, progresa lentamente en 2 a 20 años para luego entrar en una fase estacionaria o de meseta.^{2,3,22}

MORFEA EN PLACAS: Es la forma más benigna de la morfea y es la más común en adultos^{9,5} Se presenta en menos de 3 placas, localizadas principalmente en tronco, pueden ser de 2 subtipos:

- ❖ *Superficial:* Es la más común y está confinada sólo a epidermis y dermis. Las placas iniciales tienen un borde inflamatorio o violáceo, aunque algunas lesiones se pueden presentar como máculas eritematosas o hiperpigmentadas de color café sin induración.
- ❖ *Profunda:* Afecta la dermis y el tejido subcutáneo, y puede o no comprometer la fascia subyacente y el músculo. La piel supra adyacente puede no estar comprometida, o presentarse como una piel atrófica y endurecida.^{2,3}

MORFEA GENERALIZADA: Se define como más de cuatro placas induradas mayores de 3 cm o que afecten dos o más sitios corporales, respetando cara y manos. Clínicamente, se presenta como placas ligeramente inflamadas, pigmentadas, mal definidas, la piel se palpa engrosada y adherida a los planos profundos, generalmente se localizan en el tronco, pero puede afectar otras áreas como las extremidades. Los signos de inflamación aguda, como edema y eritema, suelen estar ausentes³. El compromiso de la piel en esta variante se limita generalmente a la dermis, y rara vez afecta el tejido subcutáneo². A diferencia de la esclerodermia sistémica, la morfea generalizada no presenta fenómeno de Raynaud, esclerodactilia o cambios capilares en el lecho ungueal; la cara suele respetarse y, aunque los cambios esclerosos de la piel pueden ser muy extensos en la morfea generalizada, no suele presentarse la facies típica de la esclerodermia sistémica, como la desaparición de las arrugas de expresión y el adelgazamiento de los labios^{2,3}

MORFEA PANESCLERÓTICA: Es una variante muy inusual de morfea profunda a la vez que muy agresiva y mutilante. La sintomatología es similar a la de la morfea generalizada, pero habría también compromiso de estructuras más profundas como el músculo, el tendón y el hueso. Es típico que las placas de esclerosis se originen en la superficie de extensión de las extremidades y el tronco, para de forma progresiva afectar a la completa totalidad de la piel, incluyendo la cara, el cuello y el cuero cabelludo. Respetando la punta de los dedos de las manos y los pies Como resultado de la afectación esclerótica de toda la

piel y los tejidos subyacentes, se desarrollan importantes contracturas articulares, deformidades, ulceraciones muy dolorosas y calcificaciones. De forma ocasional, se ha descrito la aparición de carcinomas escamosos sobre las placas panescleróticas de larga evolución⁶.

MORFEA MIXTA: Se produce hasta en el 15 % de los pacientes con morfea y es una combinación de dos o más de las variantes anteriormente descritas^{5,2}

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS:

Entre más extensa y profunda sea la afección del proceso fibroso, aumenta la probabilidad de detectar alguna alteración en órganos internos. Por esta razón, las manifestaciones extracutáneas de la morfea son más comunes en la morfea en placas variante profunda, la lineal y la generalizada³.

- ❖ *Neurológicas*: Presente casi en el 20 %. en un estudio publicado en el 2003, en el cual se evaluó la presencia de compromiso del sistema nervioso central en la hemiatrofia facial progresiva y la esclerodermia en golpe de sable en 26 pacientes, se concluyó que la afección del sistema nervioso central es frecuente en los pacientes con hemiatrofia facial progresiva, independientemente de la fecha de presentación, de la induración cutánea y de si hay placas coexistentes de esclerodermia localizada en otras áreas²⁶
- ❖ *Oftalmológicas*: Presente hasta 15 %, predominando la esclerosis de las estructuras de los anexos, seguida de la inflamación del segmento anterior y la uveítis anterior. Se ha demostrado en estos pacientes, un mayor riesgo de asociación con otras complicaciones extracutáneas, sobre todo las neurológicas. Por eso, se recomienda seguimiento oftalmológico cada tres a cuatro meses durante los primeros tres años, cuando existe compromiso facial lineal².
- ❖ *Alteraciones autoinmunitarias*: Los adultos (10,6 %) y los niños (12 a 23,8 %) con morfea tienen una mayor prevalencia de trastornos autoinmunitarios en sus familias, en comparación con la población general^{10,5,12}. El 1 % de los pacientes tiene un familiar en primero o segundo grado de consanguinidad con esta enfermedad⁷.

- ❖ *Psicológicos*: Tanto los niños como los adultos con morfea tienen niveles más altos de depresión y ansiedad que los individuos sanos de su misma edad.¹⁰

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de morfea puede hacerse sólo con historia clínica y examen físico, sin embargo la biopsia puede ayudar cuando el diagnóstico es dudoso.

La evaluación de la progresión o respuesta a la terapia de la morfea puede ser difícil. Se han desarrollado varios métodos para su seguimiento clínico. Los métodos de puntuación, como el Índice de Severidad de la Esclerodermia Localizada (LoSSI)²⁷ y el Índice de Daño Esclerodermático Localizado (LoSDI)²⁸, dividen el área de la superficie corporal en 18 sitios anatómicos y el grosor de la piel, la inflamación, la extensión de la lesión y el daño, se anotan en una escala de 0 a 3 puntos. Estos métodos son bastante subjetivos, no evalúan el tamaño real de las lesiones, y ninguno ha sido validado en grandes cohortes de pacientes.

-HISTOLOGÍA: Puede presentar hallazgos histológicos muy similares a la esclerosis sistémica; por lo tanto, no es factible una diferenciación microscópica inequívoca.

En la fase temprana o activa, la dermis reticular típicamente muestra infiltrados inflamatorios perivasculares y perianexiales densos, a veces extendiéndose en el tejido subcutáneo. Los infiltrados se componen predominantemente de linfocitos, con células plasmáticas e histiocitos; También pueden encontrarse eosinófilos. Histopatológicamente, se ha demostrado que las formas juveniles carecen de células dendríticas CD34 + dérmicas, mientras que el número de dendrocitos dérmicos del factor XIIIa1 + aumenta en las áreas de fibrosis²⁹. El tejido conjuntivo dérmico presenta a menudo haces de fibras de colágeno (con paralelización) y edema en la parte superior de la dermis.

La fase tardía se caracteriza por una dermis esclerosada con clara rarefacción de las estructuras anexiales. Las glándulas sudoríparas écrinas son atróficas y "amuralladas" por el colágeno recién formado. Las paredes de los vasos sanguíneos pequeños también están engrosadas. Los infiltrados inflamatorios generalmente ya no se manifiestan, y las fibras de colágeno están densamente empaquetadas y altamente eosinofílicas⁷.

- PARÁMETROS DE LABORATORIO: A diferencia de la esclerosis sistémica, no existen parámetros serológicos característicos en la morfea. EL diagnostico de morfea no depende de los exámenes de laboratorio.

Anticuerpos de ADN monocatenario (ss-ADN) se han informado en el 20 al 55 por ciento de los pacientes con morfea y se correlaciona con la extensión de la enfermedad³⁰. En un gran estudio retrospectivo, el 42 por ciento de los pacientes sometidos a prueba tuvieron una prueba de anticuerpos antinucleares positivos (ANA).

Los marcadores elevados de inflamación (por ejemplo, la velocidad de sedimentación de eritrocitos y la proteína C reactiva), así como ANA positivo y factor reumatoide (FR), se observan más frecuentemente en pacientes con morfea que presentan manifestaciones extracutáneas que aquellos con sólo afectación cutánea. FR en particular se observa más comúnmente en pacientes con artritis¹². En un estudio reciente en pacientes con morfea activa presentaron incremento de IP-10, TNF- α , and GM-CSF, lo cual podría potencialmente servir como marcador de actividad¹⁷.

- OTROS ESTUDIOS:

- ✓ *La termografía:* Mide la radiación del calor infrarrojo del cuerpo, muestra una promesa en la discriminación de la enfermedad activa de la inactiva. Este procedimiento es no invasivo y generalmente bien tolerado. Permite una interpretación fácil y resultados rápidos que son útiles en la toma de decisiones. Hay resultados falsos positivos en casos de lesiones atróficas o viejas, particularmente en la región del cuero cabelludo³¹. En estos casos, un examen clínico cuidadoso es necesario para confirmar lesiones dudosas activas.
- ✓ *La ecografía:* Es una herramienta no invasiva y útil que también puede ser útil en la evaluación de los pacientes con morfea y el monitoreo de la actividad de la enfermedad³². Con la sonda de 13 MHz, la profundidad de penetración alcanza 60 mm, lo que permite la evaluación cuantitativa de las lesiones de morfea. La ecogenicidad de la hipodermis y la vascularización de la capa de tejido profundo son los indicadores más sensibles de la actividad de la enfermedad.
- ✓ *Método computarizado de puntuación cutánea (CSS):* Permite medir las lesiones cutáneas de un solo objetivo y su comparación a lo largo del tiempo³³. Los bordes indurativos de las lesiones se demarcan sobre una película transparente adhesiva,

que se transfiere a un ordenador como imagen escaneada. Las dimensiones de la imagen escaneada se convierten en un CSS. Esta nueva técnica es aplicable en la práctica cotidiana, no requiere mucho tiempo y no necesita equipo especializado.

- ✓ *La Flujiometría Láser Doppler (FLD):* Es una herramienta no invasiva que mide la microcirculación cutánea y se ha utilizado en dermatología y cirugía microvascular. En un estudio de 41 niños con morfea, la FLD parecía ser más precisa en la detección de lesiones activas que la termografía⁸.
- ✓ *La Resonancia Magnética:* Está indicada en el tipo lineal cuando se sospecha el compromiso del sistema nervioso central (SNC) o de la orbita³⁴. En las otras formas que involucran a las extremidades, la RM es capaz de demostrar la extensión y profundidad de las lesiones de los tejidos blandos. Por lo tanto, la evaluación por resonancia magnética está indicada en la evaluación de la afectación musculoesquelética, en particular en la esclerodermia lineal y la morfea pansclerótica³⁵. Las dos principales desventajas de la RM son la necesidad de sedación en pacientes más jóvenes y la presencia de posibles artefactos.

TRATAMIENTO

La educación del paciente y de la familia es crítica en el tratamiento de la morfea. La ansiedad indebida a menudo es creada por la confusión de la familia con morfea y esclerosis sistémica. Se debe explicar bien sobre la diferencia de estas 2 condiciones así como los resultados esperados en su manejo.

El tratamiento puede incluir medidas generales no farmacológicas y / o terapia farmacológica. El cuidado debe incluir consejos sobre el cuidado de la piel, un programa de ejercicios para mantener la capacidad funcional, apoyo psicológico y social y terapia farmacológica. Los procedimientos quirúrgicos rara vez son necesarios.

- ❖ *Medidas no farmacológicas:* Un programa de tratamiento cuidadosamente diseñado, incluyendo fisioterapia y masaje, es beneficioso. La fisioterapia mantiene la capacidad funcional, la fuerza muscular y el movimiento de las articulaciones mientras evita las contracturas de flexión.

El uso de férulas correctivas y el análisis de la marcha también puede ser útil. La

atención al alineamiento positivo de las articulaciones y al desarrollo muscular es particularmente importante en la esclerodermia lineal.

❖ Medidas farmacológicas: La terapia para morfea ha sido un desafío, ya que sólo se ha publicado un ensayo controlado en niños³⁶. Normalmente no se necesita terapia para la morfea circunscrita, pero los emolientes (cualquier crema a base de lanolina) y los corticoides tópicos de baja concentración o el calcipotrieno³⁷ pueden ayudar a aliviar la sequedad y la picazón.

Se recomienda el tratamiento sistémico cuando existe un riesgo significativo de incapacidad, como en la morfea panesclerótica profunda, morfea lineal progresiva que compromete articulaciones, que afecta la cara (en golpe de sable), o morfeas generalizadas. En estos casos, el fármaco de elección es el metotrexate.

✓ *Metotrexate:* Se ha utilizado con éxito en niños y adultos con morfea^{38,39}. Se recomienda un régimen semanal de metotrexate de 15 mg / m², administrado como una dosis oral o subcutánea por semana (dosis máxima de 25 mg por semana) durante al menos un año. Durante los primeros tres meses de terapia, se puede usar un tratamiento con glucocorticoides como terapia puente adjunta. Se utiliza prednisona 1 mg / kg día (dosis máxima a 50 mg por día) administrada por vía oral o metilprednisolona 20 a 30 mg / kg por día (dosis máxima a 1000 mg / kg por día) administrada por vía intravenosa durante tres días consecutivos mensuales durante tres meses.

Un ensayo aleatorio que comparó un curso de 12 meses de metotrexate oral (15 mg / m²) durante 12 meses con un curso de tres meses de prednisona oral (1 mg / kg / día, dosis máxima de 50 mg) demostró que el metotrexate era eficaz y bien tolerado en más de dos tercios de los pacientes con morfea³⁶. Las nuevas lesiones aparecieron en sólo el 6,5 por ciento de los pacientes tratados con metotrexate en comparación con el 16,7 por ciento del grupo prednisona. Además, la tasa de puntuación de la piel, que evalúa los cambios de extensión de las lesiones y la temperatura media de la lesión objetivo, evaluada mediante termografía infrarroja,

disminuyó significativamente en el grupo de metotrexate.

Un estudio de seguimiento a largo plazo de la misma cohorte de pacientes mostró que la remisión prolongada de la medicación se logró en pacientes tratados durante más de 24 meses⁴⁰. Se informó una tasa de recaída del 12,5 por ciento en un grupo de 40 pacientes tratados durante menos de 24 meses, mientras que no se observaron recaídas en los pacientes tratados durante más tiempo.

Los pacientes que no responden a este enfoque de tratamiento pueden ser tratados con micofenolato mofetil a una dosis de 500 a 1000 mg / m².⁴¹

- ✓ *Luz ultravioleta (UV)*: Se ha reportado en varios estudios que el uso de terapia de luz UV, con o sin agentes químicos, como el psoraleno, es beneficioso para lesiones localizadas o superficiales⁴². La fototerapia con UVA1 regula la matriz específica del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) metaloproteinasas, agota las células T infiltrantes de la piel, e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, como (IL) -1, IL-6, e IL-8.
- ✓ *Vitamina D*: El uso de vitamina D o sus análogos (tópica y sistémica) ha sido reportado en varias series de casos con resultados alentadores. Sin embargo, en el único ensayo controlado, los resultados indicaron que no era más eficaz que el placebo⁴³.
- ✓ *Tacrólimus 0.1%*: En un estudio publicado en el 2009, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del tacrólimus en ungüento al 0,1 % aplicado dos veces al día durante doce semanas, en diez casos de morfea activa, se observó que los pacientes tratados con tacrólimus presentaban mejoría clínica y disminución significativa de la induración de las lesiones. Los autores concluyeron que era el primer estudio piloto doble ciego, controlado con placebo, en el que se había demostrado que el tacrólimus era un tratamiento eficaz para la fase activa de esta condición⁴⁴.

- ❖ Cirugía: La reconstrucción quirúrgica puede ser necesaria si la enfermedad no ha sido adecuadamente controlada. La cirugía sólo debe realizarse después de que la fase activa de la enfermedad ha disminuido y cuando el crecimiento del niño está completo. Los problemas ortopédicos pueden requerir una cirugía correctiva compleja. La cirugía del contorno facial es una opción de tratamiento quirúrgico que puede mejorar la calidad de vida en adolescentes con asimetría facial debido a morfea en golpe de sable⁴⁵.

CURSO DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

A diferencia de la esclerosis sistémica el pronóstico de la esclerodermia localizada con respecto a la sobrevivencia es benigno.

El curso esta caracterizado por una temprana fase inflamatoria con progresión a múltiples o lesiones extensas, luego se estabiliza y finalmente mejora con reblandecimiento de la piel e hiperpigmentación alrededor de las lesiones.

En un estudio poblacional de esclerodermia localizada¹, el 50% de pacientes documentaron un reblandecimiento del 50% o más de la piel o tuvieron resolución de la enfermedad a los 3.8 años después del diagnostico. Un pequeño número de pacientes tuvieron la enfermedad activa por más de 20 años. Un cuarto de pacientes con esclerodermia lineal y el 44% de los pacientes con morfea profunda desarrollaron discapacidad significativa. La progresión a esclerosis sistémica ocurre muy raramente en niños.⁴⁶

III. ANTECEDENTES

En 1817, Alibert, en su trabajo de clasificación de las enfermedades humanas, pudo ser el primero en reconocer la morfea, referida como *scleremia circumscripta* y la dividió en dos tipos: una forma parcial que ocurre en adultos y otra universal que, que afecta principalmente a niños. Ambos casos que describió Alibert pudo corresponder a esclerodermia lineal. E. Wilson fue quien describió por primera vez como *morphea alba atrophica* la esclerodermia “*en coup de sable*” de nuestros días. Duhring fue uno de los primeros en aseverar que la morfea y la esclerosis sistémica son diferentes. ¹

La esclerodermia localizada o también llamada morfea, es un trastorno cutáneo inflamatorio poco frecuente que afecta la piel y a veces tejido subyacente subcutáneo, músculos o huesos. La enfermedad tiene dos modos de aparición: de inicio juvenil (0-17 años) y de inicio adulto (18 años a más).

La clasificación tradicional delineada por Peterson et al. Describieron cinco subclasificaciones incluyendo morfea en placa, morfea generalizada, morfea bullosa, morfea lineal, morfea profunda y panesclerótica. Sin embargo, recientemente un consenso de expertos hizo modificaciones para proporcionar una clasificación clínica más aplicable, titulado los "criterios de Padua", que incluye el subtipo "morfea mixta" la cual tiene una prevalencia del 15%. ⁴⁸

Subtipos propuestos para Esclerodermia Localizada Juvenil: Clasificación de Padua

Morfea circuncrita: Lesiones ovales / redondas

- a. Lesiones superficiales (morfea en placa): Limitadas a la epidermis y a la dermis
- b. Lesiones profundas (morfea profunda): Implica tejido subcutáneo.

Esclerodermia lineal: Las lesiones lineales pueden implicar dermis, tejido subcutáneo, músculo, hueso

- a. Tronco/extremidades
- b. Cabeza: En golpe de sable o síndrome de Parry-Romberg

Morfea generalizada: ≥ 4 placas grandes (> 3 cm) en al menos 2 de 7 áreas anatómicas: cabeza / cuello, extremidad superior e inferior derecha e izquierda, tórax anterior y posterior.

Morfea panesclerótica: Afección circunferencial del miembro (dedos de las manos / dedos de los pies). Afecta todas las profundidades piel / tejido subcutáneo / músculo / hueso.

Morfea mixta: Combinación de dos o más de los subtipos anteriores.

En un estudio prospectivo realizado por Zulian et al. 2006 con 750 pacientes con esclerodermia localizada juvenil y en otro estudio prospectivo realizado por Wu et al. 2014 con 259 pacientes con esclerodermia localizada juvenil, las mujeres eran más afectadas que los varones en una relación de 2.4/1 y 3.5/1 respectivamente, la edad de inicio promedio fue de 7.3 y 8.3 años respectivamente, mientras que los subtipos más frecuentes fueron: lineal (65%), en placas (26%), mixta (23%), generalizada (7%) en el estudio por Zulian et al, mientras que en el estudio por Wu et al. Fueron: lineal (54%), mixta (20%), en placas (15%), generalizada (8%).

En otros estudios retrospectivos con igualmente pacientes juveniles como Christen-Zaech et al en 2008 con 136 pacientes las formas más frecuentes fueron la lineal, en placas, generalizada y mixta mientras que en el estudio de Leitenberger et al 2008 con 122 pacientes, las más frecuentes fueron lineal, en placas, mixta y generalizada.

En el estudio de Zulian et al. El tiempo transcurrido del inicio de enfermedad hasta el diagnóstico fue de 1.6 años. 91 pacientes (12.1%) reportaron tener familiares con enfermedades autoinmunes o reumáticas 44 pacientes tenían familiares de primer grado y 41 de segundo grado, siendo principalmente vitíligo, tiroiditis de Hashimoto; y como otras enfermedades relacionadas a diabetes tipo 1.

Las manifestaciones extracutáneas ocurren en aproximadamente 25% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad, principalmente ortopédicas, neurológicas y oftalmológicas.⁴⁹ Aunque la coexistencia de esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica es rara, los síntomas sistémicos fueron incluidos por algunos autores entre las manifestaciones extracutáneas. Reflujo gastroesofágico, disfagia, enfermedad pulmonar restrictiva, dolor abdominal y el fenómeno de Raynaud fueron observados en el 0,7-7% de los niños y fueron más frecuentes en el subtipo generalizado.^{4,47}

De acuerdo con Zulian et al, las complicaciones ortopédicas ocurrió en el 12.1% de todos los niños, siendo el 69.2% del subtipo lineal afectando principalmente extremidades provocando contracturas musculares y asimetría de miembros. El 4.4% de todos los niños del estudio presento hallazgos neurológicos y siendo el 23.4% de estos el subtipo lineal cabeza (en golpe de sable y síndrome de Parry Romberg). El 3.2% del total de pacientes presento compromiso ocular y el 66% de estos tenían el subtipo lineal en golpe de sable con compromiso en anexos en párpados y pestañas. Además muchos pacientes se quejaron de una mala estética y discapacidad psicológica en relación con la desfiguración.

En el estudio de Alimova,⁴⁷ las manifestaciones extracutáneas ocurrieron en el 22% de casos y fue principalmente artralgia, reflujo gastroesofágico y fenómeno de Raynaud.

Las pruebas de laboratorio no hacen el diagnóstico de morfea, solo son de apoyo diagnóstico. La positividad de anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo antihistona (AHA) y anticuerpo anti DNA de cadena simple (ss-ADN) se han detectado a una frecuencia relativamente alta (40-50%). El factor reumatoide está presente en un tercio de los pacientes, en particular los que tienen la variante de morfea generalizada, y también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (número de lesiones)¹². La velocidad de sedimentación de eritrocitos y los niveles de inmunoglobulina sérica, pueden ser útiles marcadores de la actividad de la enfermedad en pacientes selectos con morfea, particularmente aquellos con variantes profundas o de tipo eosinofílico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentan lesiones activas no tienen elevación de estos marcadores. El diagnóstico se realiza generalmente mediante el examen clínico, y si hay incertidumbre, se realiza una biopsia de piel.

En el estudio de Zulian et al. Los reactantes de fase aguda como los leucocitos, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) se elevaron en menos del 10% excepto en el subtipo lineal donde la VSG se elevó en 22.5% de los pacientes. Eosinofilia fue encontrada en 12-18.4% en el subtipo lineal, en placas y generalizada. La IgG estaba incrementada en el subtipo lineal y profunda, la IgA en el subtipo profundo, y la IgM en el 16.1% de pacientes del subtipo lineal. Se realizaron anticuerpos antinucleares (ANA) en 671 pacientes (89%), de los cuales 284 (42.3%) fueron positivos. El 47.3% del subtipo lineal, el 43 de la profunda, 34.4% en placas, y 31.3% en la generalizada fueron positivos.

Anticuerpo Scl 70 fue realizado en 378 pacientes y fue positivo en 12 (3.2%), 7 en forma lineal, 4 en placas y 1 en la profunda. Anticuerpo anticentrómero fue encontrado en 4 pacientes, 3 en la lineal y 1 en la generalizada. Ninguno de estos pacientes evolucionó a la esclerodermia sistémica durante su seguimiento ni tuvieron antecedentes familiares de esclerodermia.

Anticuerpo Anti-dsDNA fue positivo en 16 pacientes (4.2%), 12 en la lineal, 3 en placas y 1 en la profunda; además ninguno de ellos presento signos o síntomas ni antecedentes familiares de lupus eritematoso sistémico durante su seguimiento.

74 pacientes (16%) tuvieron factor reumatoide positivo. 19% de los pacientes con subtipo lineal, 13% del subtipo generalizada y 10% del subtipo en placas, fueron positivos.

El abordaje del tratamiento inicialmente depende de la gravedad de la enfermedad que está caracterizado por el subtipo, la participación potencial de tejidos más profundos, compromiso de las articulaciones, la ubicación de la morfea y el estado de actividad de la enfermedad. Si hay algún signo de enfermedad activa, tanto los reumatólogos pediátricos como los dermatólogos están de acuerdo en que una única lesión circunscrita superficial en un lugar no cosmético puede ser tratada tópicamente con corticoides, inhibidores de la calcineurina, imiquimod, vitamina D o mediante fototerapia recurrente con luz ultravioleta. Cada vez hay más consenso entre los reumatólogos y los dermatólogos que la terapia sistémica se justifica para morfea moderada a grave. Las características que pueden indicar una enfermedad moderada a grave incluyen la participación profunda subcutánea, fascia y músculo, que comprometa una articulación y potencialmente cause deterioro funcional, lesiones lineales o atróficas que afectan la cara / piel cabelluda. La terapia sistémica más comúnmente empleada es el metotrexate junto con los corticosteroides, confirmados por una encuesta reciente de 158 reumatólogos pediátricos de Norteamérica por Li et al.⁵⁰

En el estudio de Zulian et al.2006, el metotrexate fue la droga más usada en más del 50% de los casos, sobre todo a partir de 1998 cuando recién se introducía en su manejo, antes de ella fue usada ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofelilo también se usaron en menor proporción. El 49% de los casos se usaron los corticoides en su presentación tópica, oral, y en menos proporción de forma parenteral. La D penicilamina, fue usado cerca del 25% de los pacientes antes del 1998, luego fue reemplazado por el uso de metotrexate. Los AINES fueron usados por el 17% de los niños sobre todo los que tenían compromiso articular. Cerca de 33% de cada subtipo excepto de la forma profunda, usaron tratamientos de apoyo como inhibidores H2, anticonvulsivantes, emolientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerodermia localizada o morfea es una enfermedad muy rara y el diagnóstico generalmente es clínico, por lo que el reconocimiento de las características clínicas es vital para poder iniciar tratamiento oportuno y así poder disminuir las complicaciones que ocurren debido a la progresión de la enfermedad. Diversos estudios mencionan el retraso en su diagnóstico debido al escaso reconocimiento principalmente de los médicos de atención primaria, incluso de especialistas como pediatras.

Las complicaciones son más frecuentes en los subtipos lineal y la panesclerótica; como se sabe en la morfea de inicio juvenil el subtipo más frecuente es la lineal que cuando compromete extremidades puede causar contracturas, asimetría en miembros, dificultad para la marcha; asimismo cuando afecta en cabeza en sus modalidades de síndrome de Parry Romberg y la forma en golpe de sable, puede haber compromiso neurológico como convulsiones, cefaleas, alteraciones visuales así como alteraciones dentales por la deformidad. Esta deformidad en la cara causa mucha ansiedad en los padres y los pacientes por lo que el manejo debe ser multidisciplinario.

Al ser un padecimiento raro existen pocos reportes en la literatura sobre poblaciones latinoamericanas y en particular en nuestra población mexicana.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, inmunológicas y la clasificación de los pacientes pediátricos con morfea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero del 2000 a abril 2017?

VI. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de la morfea es principalmente clínico, realizando las biopsias en casos dudosos. Su reconocimiento debe ser precoz para iniciar tratamiento oportuno y evitar las secuelas, sin embargo al ser una enfermedad rara hay poco conocimiento de su clínica por lo que es importante su estudio. No existen estudios actualizados de nuestra población que nos permitan describir las características que esta entidad presenta en nuestro medio.

VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características clínicas, inmunológicas y clasificación de los pacientes pediátricos con morfea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero del 2000 a abril 2017.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características demográficas de los pacientes con morfea
- Identificar la presencia de antecedentes reumatológicos o autoinmunes personales y familiares de primer grado de los pacientes con morfea.
- Describir los compromisos extracutáneos más frecuentes.
- Analizar los parámetros de laboratorio realizados en las primeras consultas.
- Describir el tratamiento empleado para la morfea y la evolución de estos pacientes.
- Identificar el número de biopsias solicitadas en cada subtipo.

VIII. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal.

B. UNIVERSO DE ESTUDIO:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de morfea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2000 al 31 de abril 2017.

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

52 expedientes de los pacientes con diagnóstico de morfea.

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de morfea
- Género masculino o femenino
- Menores de 18 años
- Pacientes que hayan completado el protocolo de estudio para descartar esclerodermia sistémica.

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de morfea que no se puedan obtener.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de morfea que no coincida el diagnóstico con el expediente revisado.

F. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Que no se cuente con la información necesaria en el expediente clínico.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio retrospectivo. Será únicamente revisada la información de los pacientes en los expedientes, se cuidará la confidencialidad de los mismos.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se registrarán en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa estadístico SPSS versión 22, con el que se realizará el análisis de acuerdo al tipo de variable con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó análisis descriptivo para el reporte demográfico, características clínicas, estudios de laboratorio del paciente mediante frecuencias, porcentajes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DE ENERO 2000 - ABRIL 2017**

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICIÓN OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>UNIDAD DE MEDICIÓN</u>
EDAD	Tiempo en años transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico.	Registro de dato en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años
SEXO	Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas.	Registro de dato en el expediente clínico.	Cualitativa, dicotómica	Masculino Femenino
RESIDENCIA	Lugar en el que se vive al momento de la primera consulta.	Registro de dato en el expediente clínico.	Cualitativa, politómica	Cada estado de la República Mexicana.
ANTECEDENTES FAMILIARES	Enfermedades que presentan los familiares de primer grado.	Enfermedades que presentan los familiares de primer grado.	Cualitativa, politómica	Enfermedades autoinmunes, reumáticas, otras.
ANTECEDENTES PERSONALES	Enfermedades que presentan los pacientes.	Enfermedades que presentan los pacientes.	Cualitativa, politómica	Enfermedades autoinmunes, reumáticas, otras.
MORFEA LINEAL	Subtipo de morfea que puede afectar tórax y extremidades además de cabeza (síndrome de Parry Romberg y en golpe de sable)	Subtipo de morfea que puede afectar tórax y extremidades además de cabeza (síndrome de Parry Romberg y en golpe de sable)	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
MORFEA EN PLACAS	Subtipo de morfea que tiene 2 variantes: superficial (epidermis y dermis) y profunda (grasa, fascia y músculo).	Subtipo de morfea que tiene 2 variantes: superficial (epidermis y dermis) y profunda (grasa, fascia y músculo)	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
MORFEA MIXTA	Subtipo que combina 2 o más subtipos.	Subtipo que combina 2 o más subtipos.	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
MORFEA GENERALIZADA	Subtipo de morfea con Cuatro o más placas de morfea de tamaño mayor de 3 cm y que afectan 2 o más áreas anatómicas.	Subtipo de morfea con Cuatro o más placas de morfea de tamaño mayor de 3 cm y que afectan 2 o más áreas anatómicas.	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
MORFEA PANESCLERÓTICA	Subtipo de morfea que con afectación de extremidades de forma circunferencial, pudiendo lesionar músculo y hueso.	Subtipo de morfea que con afectación de extremidades de forma circunferencial, pudiendo lesionar músculo y hueso.	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
HIPERPIGMENTACIÓN	Oscurecimiento de la piel producto del aumento de melanina.	Oscurecimiento de la piel producto del aumento de melanina.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
HIPOPIGMENTACIÓN	Aclaramiento de la piel producto de la disminución de melanina.	Aclaramiento de la piel producto de la disminución de melanina.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ERITEMA	Enrojecimiento de la piel por vasodilatación como consecuencia de la inflamación.	Enrojecimiento de la piel por vasodilatación como consecuencia de la inflamación.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
HALO VIOLÁCEO	Color violáceo producto de la inflamación, en la etapa inicial de la morfea.	Color violáceo producto de la inflamación, en la etapa inicial de la morfea.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ESCLEROSIS	Depósito de colágeno incrementado en dermis y tejido celular subcutáneo.	Depósito de colágeno incrementado en dermis y tejido celular subcutáneo.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
BRILLO	Luz reflejada por la piel indurada.	Luz reflejada por la piel indurada.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ATROFIA	Pérdida del tejido de la piel, anexos y/o estructuras profundas.	Pérdida del tejido de la piel, anexos y/o estructuras profundas.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ALOPECIA	Alteración de los folículos pilosos que provocan la caída de pelo.	Alteración de los folículos pilosos que provocan la caída de pelo.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
CONTRACTURA ARTICULAR	Contracción articular producto de compromiso de la morfea sobre una articulación	Contracción articular producto de compromiso de la morfea sobre una articulación	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DE ENERO 2000 - ABRIL 2017**

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICIÓN OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>UNIDAD DE MEDICIÓN</u>
ASIMETRÍA DE MIEMBROS	Desigualdad en ambos miembros producto de esclerosis.	Desigualdad en ambos miembros producto de esclerosis.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
CONVULSIONES	Trastorno neurológico que afecta a un área del cerebro o médula espinal en relación con la morfea.	Trastorno neurológico que afecta a un área del cerebro o médula espinal en relación con la morfea.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
MIGRAÑA O CEFALEA	Dolor de cabeza	Síntoma subjetivo descrito por el paciente como dolor de cabeza	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ENOFTALMOS/EXOFTALMOS	Desplazamiento posterior o anterior de un globo ocular de tamaño normal dentro de la órbita.	Desplazamiento posterior o anterior de un globo ocular de tamaño normal dentro de la órbita.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ALTERACIONES DENTALES	Deformaciones de la mandíbula, mala oclusión dental, implantación inadecuada de los dientes.	Deformaciones de la mandíbula, mala oclusión dental, implantación inadecuada de los dientes.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	Presencia de reflujo gastroesofágico, disfagia, pirosis, gastritis.	Presencia de reflujo gastroesofágico, disfagia, pirosis, gastritis.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ALTERACIONES CARDIOLÓGICAS	Presencia de alteraciones en la conducción, bloqueos cardíaco, hipertensión, disfunción diastólica.	Presencia de alteraciones en la conducción, bloqueos cardíaco, hipertensión, disfunción diastólica.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ALTERACIONES RESPIRATORIA	Presencia de patrón restrictivo, disnea.	Presencia de patrón restrictivo, disnea.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
FENÓMENO DE RAYNAUD	Espasmo vascular que bloquea la circulación sanguínea de los dedos, orejas o nariz.	Espasmo vascular que bloquea la circulación sanguínea de los dedos, orejas o nariz.	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
ESTUDIOS DE LABORATORIO	Estudio de biometría hemática, complementos, reactantes de fase aguda y anticuerpos	Estudio de elementos de la sangre, buscándose la presencia de anemia, leucocitosis, eosinofilia, complementos, inmunoglobulinas, PCR, VSG, anticuerpos (ANA, FR ACA, Scl 70, Anti DsDNA, etc)	Cualitativa dicotómica.	Presente Ausente
BIOPSIA	Obtención de fragmento de piel hasta tejido celular subcutáneo o músculo.	Obtención de fragmento de piel para su estudio anatómopatológico y corroborar la morfea.	Cualitativa nominal	Engrosamiento de haces de colágeno, alteraciones de anexos cutáneos.
TRATAMIENTO	Manejo farmacológico y no farmacológico con el cual se trata de recuperar o paliar la enfermedad.	Medidas terapéuticas indicadas con el objetivo de remitir la sintomatología.	Cualitativa nominal	Fármacos, emolientes, sintomáticos, cirugías.
EVOLUCIÓN	Comprende las fases por las que pasa la morfea.	Resultado observado en cada paciente en particular en la última cita de seguimiento	Cualitativa nominal	Progresión a sistémica, progresión local, estable, mejoría.

XII. RESULTADOS

DEMOGRÁFICOS:

De los 52 pacientes, el 69.2% (36) fueron del género femenino y el 30.8% (16) masculino. La proporción sexo femenino: sexo masculino fue 2.3: 1, siendo mayor en la forma mixta 6:1 y generalizada 5:1 (**Ver tabla 1**)

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y AL GÉNERO						
SEXO	LINEAL	PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	TODOS
TOTAL	27	10	6	2	7	52
FEMENINO	17	7	5	1	6	36
MASCULINO	10	3	1	1	1	16

El 51.9% (27/52), fueron del Estado de México, el 19.2% (10/52) fueron del Distrito Federal, 13.5% (7/52), 7.7% (4/52) de Hidalgo y el 1.9% (1/52) fueron de Puebla, Zacatecas, Morelos y Tlaxcala.

La edad promedio de inicio de síntomas fue 6.4 años. No hubo diferencias en relación a los subtipos. El intervalo de edad fue 7 meses a 14.1 años. El tiempo trascurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de enfermedad fue 1.8 años y el intervalo de edad fue 2 meses hasta 13 años. (**Ver tabla 2**)

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y A LA EDAD						
	LINEAL	PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	TODOS
Nº Pacientes	27	10	6	2	7	52
Edad de inicio de síntomas en años						
Media	6.3	6.7	6.4	6.9	6	6.4
Intervalo	2-12.3	0.6-14.1	1.3-9	5.8-8	3-11	0.6-14.1
Tiempo trascurrido al diagnóstico en años						
Media	1.6	2.4	0.9	1.8	1.9	1.8
Intervalo	0.17-4.7	0.3-13	0.3-2	0.6-3	0.3-5	0.17-13

El 5.8% (3 de pacientes, presentaron antecedentes familiares de primer grado, de enfermedades reumáticas o autoinmunes, 2 de los padres presentaron vitíligo y 1 hipertiroidismo autoinmune. Otras enfermedades que presentaron fueron hipertensión arterial (6 casos), diabetes mellitus (3 casos)

El 7.7% (4) de los pacientes presentaron antecedentes de enfermedades reumáticas o autoinmunes. El 3.8% (2) tenían enfermedad reumática: 1 con dermatomiositis en el subtipo de generalizada y el otro con lupus en el subtipo en placas. El 3.8% (2) tenían enfermedad autoinmune cutánea teniendo 1 caso de vitíligo en los subtipos lineal y panesclerótica. Otras enfermedades fueron 2 casos de trastorno metabólico, 1 caso de rinitis alérgica, malformación venosa cerebral, corea, coriorretinitis.

De los 52 pacientes, el subtipo más frecuente fue la lineal con el 51.9% (27), seguido del 19.2% (10) en placas o circunscrita, el 13.5% (7) fue mixta, el 11.5% (6) fue generalizada y finalmente el 3.8% (2) fue panesclerótica. **(Ver Gráfico 1)**

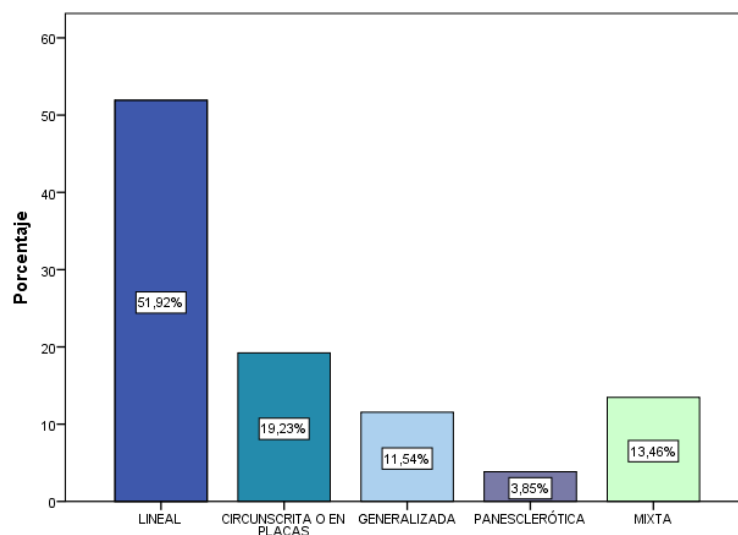
De los 27 pacientes del subtipo lineal, 17 tuvieron compromiso en la cabeza, 9 tórax y extremidades y 1 paciente presentó afectación en cabeza y tórax. De las 17 que comprometieron la cabeza, 11 fue síndrome de Parry Romberg, 5 en golpe de sable y 1 presentó ambas formas.

De las 10 (100%) del subtipo en placas, clínicamente 7 (70%) fueron de forma superficial y 3 (30%) de forma profunda.

De las 7 (100%) del subtipo mixta, 2 (28.6%) fueron morfea lineal variedad tórax y extremidades más morfea en placas, 2 (28.6%) fueron morfea lineal variedad golpe de sable más morfea en placas, 2 (28.6%) fueron morfea lineal variedad tórax y extremidades más morfea generalizada y 1 fue morfea lineal variedad síndrome de Parry Romberg más morfea generalizada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cuanto a los trastornos de la pigmentación, el 63.4%(33/52) de los pacientes presentaron sólo hiperpigmentación, el 5.8% (3/52) sólo hipopigmentación y el 15.4% (8/52) ambas. **(Ver tabla 3)**

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y TRASTORNOS PIGMENTARIO						
	LINEAL	EN PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLE-RÓTICA	MIXTA	TOTAL
HIPERPIGMENTACIÓN	15	8	3	0	7	33
HIPOPIGMENTACIÓN	2	0	1	0	0	3
AMBOS	4	2	2	0	0	8
NINGUNO	6	0	0	2	0	8
Total	27	10	6	2	7	52

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

Lesiones eritematosas se encontraron en el 7.7% de los pacientes (4/52) y coloración violácea en el 9.6% (5/52).

La esclerosis y el brillo se presentaron en el 90.4% (47/52); los 5 pacientes que no la presentaron fueron aquellos con síndrome de Parry Romberg y 1 con morfea en placas. Atrofia se presentó en el 86.5% (45/52), condicionando hundimiento en el 32.7% (17/52), de las cuales 14 estaban relacionadas al subtipo lineal (12 en síndrome de Parry Romberg y 2 en golpe de sable). Alopecia sólo en piel cabelluda se vio en 9.6% (5/52), alopecia sólo en piel no cabelluda 59.6% (31/52), alopecia en piel cabelluda y no cabelluda en 15.4% (8/52). **(Ver tabla 4)**

Tabla 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y TRASTORNOS PIGMENTARIO							
		LINEAL	EN PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	TOTAL
ERITEMA	PRESENTE	2	1	0	1	0	4
	AUSENTE	25	9	6	1	7	48
COLOR VIOLÁCEO	PRESENTE	0	3	0	1	1	5
	AUSENTE	27	7	6	1	6	47
ESCLEROSIS	PRESENTE	23	9	6	2	7	47
	AUSENTE	4	1	0	0	0	5
BRILLO	PRESENTE	23	9	6	2	7	47
	AUSENTE	4	1	0	0	0	5
ATROFIA	PRESENTE	27	7	3	2	6	45
	AUSENTE	0	3	3	0	1	7
HUNDIMIENTO	PRESENTE	14	1	0	0	2	17
	AUSENTE	13	9	6	2	5	35
ALOPECIA FOLICULOS PILOSOS	EN PIEL CABELLUDA	5	0	0	0	0	5
	NO PIEL CABELLUDA	14	8	2	1	6	31
	AMBAS	5	0	1	1	1	8
	NINGUNA	3	2	3	0	0	8

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

Músculo-esqueléticas: El 32.7% (17/52) presentaron alteraciones músculo-esqueléticas, siendo el 17.3% (9/52) contracturas articulares, el 3.8% (2/52) asimetría de miembros y 11.5% (6/52) presentaron ambas. De estos 17 pacientes, el 41.2% (7/17) tenían el subtipo lineal variedad tórax y extremidades y el 23.5% (4/17) tenían el subtipo mixto de las que 3 también compartían el subtipo lineal variedad tórax y extremidades.

Neurológicas: El 15.4% (8/52) presentaron alteraciones neurológicas, presentando el 11.5% (6/52) cefalea o migraña y el 3.8% (2/52) presentó convulsiones sin tener antecedentes patológicos de importancia. De estos 8 pacientes el 87.5% (7/8) tenían el subtipo lineal, 6 de ellos de la variedad síndrome de Parry Romberg y 1 en golpe de sable.

Oftalmológicas: El 5.7% (3/52) presentaron enoftalmo-exoftalmo, los 3 fueron en el subtipo lineal en variedad síndrome de Parry Romberg.

Gastrointestinales: El 15.4% (8/52) presentaron alteraciones gastrointestinales, las cuales se presentaron de manera independiente al tratamiento. De éstas 8, el 75% (6/8) correspondieron con reflujo gastroesofágico, el 12.5% (1/8) gastritis y 12.5% (1/8) gastritis con esofagitis . Estas alteraciones no predominaron en algún subtipo de morfea.

Dentales: EL 9.6% (5/52) presentaron alteraciones dentales. El 7.6% (4/52) se presentó en el subtipo lineal (3 en Síndrome de Parry Romberg y 1 en golpe de sable) y 1.9% (1/52) en el subtipo mixta (en golpe de sable más en placas).

Fenómeno de Raynaud: El 11.5% (6/52) presentaron fenómeno de Raynaud, el 5.8% (3/52) se presentó en el subtipo lineal (1 tórax y extremidades y 2 en golpe de sable), el 3.8% (2/52) en el subtipo generalizada y 1.9% (1/52) en el mixta (lineal variedad tórax y extremidades más en placas).

Esclerodactilia: Sólo 1.9% (1/52) presentó esclerodactilia en ambas manos y fue en el subtipo generalizada. **(Ver tabla 5)**

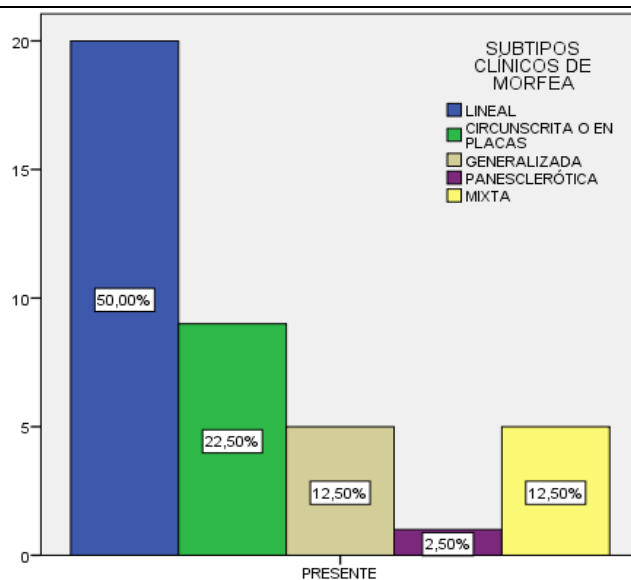
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

Tabla 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS							
		LINEAL	EN PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	TOTAL
ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS	CONTRACTURAS ARTICULARES	3	1	2	1	2	9
	ASIMETRÍA DE MIEMBROS AMBOS	1	0	0	0	1	2
		3	1	0	1	1	6
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	CONVULSIONES	2	0	0	0	0	2
	MIGRAÑA-CEFALEA	5	1	0	0	0	6
ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS	ENOFTALMO-EXOFTALMO	3	0	0	0	0	3
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	GASTRITIS	0	0	0	0	1	1
	REFLUJO GASTRITIS Y ESOFAGITIS	2	2	1	0	1	6
		1	0	0	0	0	1
ALTERACIONES DENTALES	PRESENTE	4	0	0	0	1	5
FENÓMENO DE RAYNAUD	PRESENTE	3	0	2	0	1	6
ESCLERODACTILIA	PRESENTE	0	0	1	0	0	1

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.

En el 76.9% (40/52) de los pacientes se realizó biopsia. El 50% de éstas (20/40) fueron del subtipo lineal. (Ver gráfico 2)

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y REPORTE HISTOPATOLÓGICO



ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se realizaron estudios de reactantes de fase aguda y otros parámetros de inflamación como PCR, VSG, leucocitos, C3 y C4. La VSG fue la que más se alteró con el 36.9% (17/46), y en cada subtipo fue positiva en más del 28.6% de los pacientes. La PCR se elevó en el 7.7% (4/52) de los casos. No hubo ninguna alteración en los leucocitos, C3 ni C4. Eosinofilia se presentó en el 5.7% (3/52) y anemia menor a 10mg/dl en el 7.7% (4/52). La IgG estuvo alterada en el 33.3% (6/18) de los casos encontrándose en la forma generalizada y panesclerótica en el 100% de los casos. La IgE estuvo alterada en el 22.2% (4/18) y la IgM 16.7% (3/18). No hubo alteración en la IgA. **(Ver tabla 6)**

Tabla 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO Y ESTUDIOS DE LABORATORIO						
	LINEAL	PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	TODOS
Eosinofilia	1/27	0/10	2/6	0/2	0/7	3/52
Hemoglobina	1/27	2/10	0/6	0/2	1/7	4/52
PCR	1/27	2/10	1/6	0/2	0/7	4/52
VSG	6/21	6/10	2/6	1/2	2/7	17/46
IGE	2/9	1/4	0/2	0/1	1/2	4/18
IGG	1/9	2/4	2/2	1/1	0/2	6/18
IGM	1/9	0/4	1/2	1/1	0/2	3/18
* N° de parámetros anormales/N° exámenes realizados.						

En cuanto los exámenes de anticuerpos séricos realizados, ANA fue positivo en el 43.5% (10/23) de los casos. En relación a los subtipos la morfea en placas estuvo alterada en 80% de los exámenes realizados. Scl 70 estuvo alterado en el 36.1% (13/36) de los casos. En relación a los subtipos la mixta estuvo alterada en el 50% de los exámenes realizados, y la lineal en el 36.8%. El anticuerpo anticentrómero (ACA) fue positivo en 28.6% (2/7) de los casos. El anti DNA doble cadena (anti Ds DNA) fue positivo en el 38.5% (5/13) de los casos, encontrándose positivo en el 100% de los casos realizados en el subtipo generalizada. El factor reumatoide fue positivo en el 25% de los casos (1/4). También se realizaron anti Sm (en 6 casos) y anticardiolipina (en 4 casos) pero ninguno fue positivo. **(Ver tabla 7)**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

Tabla 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO SUBTIPOS Y ANTICUERPOS SÉRICOS ALTERADOS

	LINEAL	PLACAS	GENERA- LIZADA	PANESCLE- RÓTICA	MIXTA	TODOS
ANA	4/9	4/5	1/4	0/1	1/4	10/23
Scl 70	7/19	2/7	1/4	0/0	3/6	13/36
ACA	0/3	0/2	1/1	0/0	1/1	2/7
ANTI-DsDNA	0/4	3/5	2/2	0/1	0/1	5/13
FR	1/4	0/0	0/0	0/0	0/0	1/4

N° de parámetros anormales/N° exámenes realizados.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes desde el momento que fueron diagnosticados recibieron tratamiento.

El metotrexate fue el medicamento más utilizado, el 100% de los pacientes lo recibió por vía oral. El 15.4% (8/52), recibió por vía intramuscular debido a complicaciones como progresión de la enfermedad o por intolerancia gástrica. La forma clínica que más complicaciones presentó fue la generalizada con el 33.3% (2/6)

Los corticoides fueron usados en el 21.2% (11/52) de los casos. De los 11 pacientes, 9 recibieron tratamiento oral, 1 oral y endovenoso y 1 tratamiento tópico, correspondiendo a el subtipo clínico lineal. La forma clínica en la que se indicó con mayor frecuencia manejo esteroideo fue la morfea generalizada 50% (3/6). **(Ver tabla 8)**

Tabla 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO A SUBTIPOS Y USO DE CORTICOIDES

	LINEAL	EN PLACAS	GENERALI- ZADA	PANESCLE- RÓTICA	MIXTA	
ORAL	3	1	3	0	2	9
ORAL Y EV	0	1	0	0	0	1
TÓPICO	1	0	0	0	0	1
NO RECIBE	23	8	3	2	5	41
Total	27	10	6	2	7	52

La penicilamina se usó en 2 pacientes como tratamiento de primera elección en los casos más antiguos, debida a la mala evolución clínica se cambió por metotrexate. El uso de

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

micofenolato mofetilo, hidroxicloroquina, azatioprina y ciclofosfamida fue sumado al uso de metotrexate en los casos de progresión de la enfermedad.

De los 17 pacientes del subtipo lineal con afectación en cabeza, el 82.4% (14/17) recibieron sesiones de lipoinyección. 11 fueron por síndrome de Parry Romberg, 2 en golpe de sable y 1 paciente que presentó ambas formas.

Durante el tratamiento 13.5% (7/52) requirieron uso de procinéticos y el 11.5%(6/52) usó de inhibidores de bomba de protones. **(Ver tabla 9)**

	Tabla 9. OTROS TRATAMIENTOS EMPLEADOS					TOTAL
	LINEAL	PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	
MICOFENOLATO MOFETILO	3	1	0	0	1	5
HIDROXICLOROQUINA	2	0	0	1	1	4
AZATIOPRINA	0	1	0	0	0	1
PENICILAMINA	2	0	0	0	0	2
CICLOFOSFAMIDA	0	1	0	0	0	1
VITAMINA D	9	2	2	0	4	17
CALCIO	5	0	0	0	0	5
LIPOINYECCIÓN	14	1	0	0	1	16
PROCINETICOS	2	3	1	0	1	7
INHIBIDORES DE BOMBA	2	2	1	0	1	6
ANTICONVULSIVANTES	2	0	0	0	0	2
EMOLIENTES	27	10	6	2	7	52

EVOLUCIÓN

El 59.7% (31/52) de los pacientes con morfea presentó mejoría, el 17.3% (9/52) se mantuvieron estables sin progresión de la enfermedad, pero aun sin mejoría, mientras que el 23% (12/52) presentaron progresión de la enfermedad siendo la mayoría de los casos por mal apego al tratamiento. Ninguno de ellos evolucionó a la forma sistémica. **(Ver tabla 10)**

Tabla 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORFEA DE ACUERDO A SUBTIPOS Y PROGRESIÓN LOCAL						
	LINEAL	EN PLACAS	GENERALIZADA	PANESCLERÓTICA	MIXTA	
Progresión local	5	2	1	1	3	12
Estable	5	1	2	0	1	9
Mejoría	17	7	3	1	3	31

XIII. DISCUSIÓN

Delos 52 pacientes con diagnóstico de esclerodermia localizada o morfea, tal como ocurre en otras enfermedades del tejido conectivo, esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en mujeres, la proporción femenino:masculino fue 2.3:1, coincidiendo con otros estudios reportados.^{4,5,12, 48}

En cuanto a la edad de inicio de la enfermedad fue en promedio 6.4 años, no encontrándose diferencias entre los subtipos, siendo la edad más temprana a los 7 meses con el subtipo en placas. El promedio de la edad de inicio de síntomas de la morfea es parecida a los estudios pediátricos más grandes realizados, como el de Zulian et al. con 750 niños cuyo promedio fue 7.3 años y el Christen Zaech et al. con 136 niños cuyo promedio fue 8.2 años^{12,4}El tiempo transcurrido del inicio de síntomas al momento del diagnóstico fue en promedio fue 1.8 años. El tiempo mínimo de diagnóstico de 2 meses y el máximo de 13 años. Estos resultados coinciden con el estudio de Zulian et al. con un promedio de 1.6 años.^{12, 4}

El 5.8% (3/52) de los pacientes tuvo un familiar de 1° grado con antecedentes de enfermedad reumática o autoinmunes y el 7.7% (4/52) de los pacientes tuvieron antecedentes personales de las mismas, estas enfermedades fueron dermatomiositis, lupus y vitíligo. En el estudio pediátrico realizado por Zulian et al. los antecedentes con familiares de 1° grado fue asimismo 5.9% (44/750).¹² En el estudio pediátrico realizado por Christen Zaech et al., el 9.6% presentó antecedentes personales y familiares de enfermedades reumáticas o autoinmunes.⁴ Así como se describe en la literatura, la presencia de éstas no se encuentra asociada con la severidad ni el tiempo de inicio de la enfermedad.

De los 52 pacientes de nuestro estudio, el subtipo más frecuente fue la lineal con el 51.9% (27/52), de ellas el 63% (17/27) fueron en golpe de sable y síndrome de Parry Romberg, las cuales se asocian frecuentemente a compromiso neurológico, oftalmológico y dentales. Diversos estudios también muestran que a diferencia de los adultos el subtipo más frecuente en la población pediátrica es el subtipo lineal. La segunda en frecuencia es el subtipo en placas con el 19.2% (10/52) la que se subdivide en superficial y profunda las cuales fueron catalogadas por el estudio de anatomía patológica.^{5,48} El tercer subtipo en frecuencia fue la morfea mixta 13.4% (7/52) quien relaciona 2 o más subtipo de morfea.

En los últimos estudios mencionan su incremento en la prevalencia, resaltando la coexistencia del subtipo lineal más subtipo en placas (4/7).^{4,512,48}

Dentro de los hallazgos dermatológicos encontrados, el más frecuente fue la esclerosis y brillo con el 90.4% (47/52); seguido de atrofia con 86.5% (45/52); hiperpigmentación en el 63.4% (33/52); alopecia en piel no cabelluda en 59.6% (31/52); hundimiento en el 32.7% (17/52) de las cuales 16 eran entre síndrome de Parry Romberg y en golpe de sable y 1 de ellas fue por morfea en placas tipo profunda; hiperpigmentación e hipopigmentación y alopecia en piel cabelluda y no cabelluda en 15.4% (8/52); alopecia sólo en piel cabelluda y coloración violácea en 9.6% (5/52); eritema en 7.7% (4/52) y solamente hipopigmentación en el 5.8% (3/52). Las lesiones de morfea inicialmente son inflamatorias (eritematosas o violáceas) y son muy pocas en nuestro estudio debido a que los pacientes llegan casi en su mayoría después de muchos meses de haber iniciado la enfermedad. Con el tiempo las lesiones de morfea se hacen fibróticas (endurecimiento con una zona cerosa blanca a amarilla), se observa hiperpigmentación postinflamatoria, atrofia de la epidermis (piel brillante con patrón venoso visible), dermis (pérdida de folículos pilosos y estructuras) y tejido subcutáneo (pérdida de grasa).² Con lo antes visto, el diagnóstico de morfea en niños puede hacerse clínicamente; teniendo evidencia clara o en todo caso antecedente de haber tenido al inicio signos de inflamación, decoloración y / o induración, dejándose la biopsia en casos de duda diagnóstica. El 76.9% (40/52) de los pacientes en nuestro estudio tuvieron reporte de biopsia confirmando la enfermedad.

Las manifestaciones extracutáneas en la morfea llegan a estar presentes en un 25%, aunque hay autores que hablan que podrían estar presentes hasta en un 50%.^{4,12,48} En nuestro estudio las manifestaciones musculo-esqueléticas fueron más frecuentes con el 32.7% (17/52) presentándose principalmente con contracturas articulares y asimetría de miembros. De estos 17 pacientes, 11 se presentaron en el subtipo lineal (con compromiso tórax y extremidades), solo o dentro del subtipo morfea mixta. Las manifestaciones neurológicas estuvieron en el 15.4% (8/52) de los pacientes siendo mayormente cefaleas o migrañas y convulsiones. La mayoría de estos pacientes 87.5% (7/8) tenían el subtipo lineal con afectación en cabeza (6 con síndrome de Parry Romberg y 1 en golpe de sable). En un estudio de morfea realizado con 245 niños y adultos, se vio como resultado que las manifestaciones neurológicas fueron mayormente cefalea y se presentó con más

frecuencia en el subtipo lineal.⁵ Las manifestaciones oftalmológicas sólo se presentaron en el 5.7% (3/52) como enoftalmo- exoftalmo y los 3 casos fueron el subtipo lineal con compromiso en cabeza (síndrome de Parry Romberg). Estos datos coinciden con la literatura ^{5,26} El 9.6% (5/52) de los pacientes presentaron alteraciones dentales incluyendo en todos los casos el subtipo lineal con compromiso en cabeza.

Las alteraciones gastrointestinales, pulmonares, cardíacas, renales y vasculares son infrecuentes en la mayoría de los pacientes con morfea. El reflujo gastroesofágico, la disfagia, el dolor abdominal, la enfermedad pulmonar restrictiva y el fenómeno de Raynaud se pueden presentar en un 0,7-7% de niños y fueron más común en el subtipo generalizada.^{4,48}

Las manifestaciones gastrointestinales estuvieron presente en el 15.4% (8/52) de los pacientes siendo la mayoría por reflujo, luego gastritis y esofagitis las cuales no predominaron en ningún subtipo. A todos estos pacientes aunque no hayan tenido síntomas se les realizó estudio de serie esofágica gastroduodenal, no hubo estrechamiento ni disminución de la motilidad en ningún caso. En el estudio de Christen-Zaech et al. Se observó que el 5.1% presentó alteraciones gástricas siendo la mayoría por reflujo.⁴ En cuanto a las alteraciones vasculares se observó el fenómeno de Raynaud en el 11.5% (6/52) de los pacientes encontrándose, según los subtipos, más frecuente en la generalizada 33.3% (2/6). La esclerodactilia estuvo presente en el 1.9% (1/52) comprometiendo ambas manos y fue en el subtipo generalizada. Este paciente no presentó ninguna manifestación extracutánea más. A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma, valoración por cardiología y neumología, radiografía de tórax y espirometría a los pacientes que pudieron realizarla por edad; no se encontraron alteraciones en estos niveles.

Los estudios de laboratorio contribuyen al diagnóstico hallándose incremento de los reactantes de fase aguda y de inflamación, eosinofilia y anemia se encuentran asociadas a ciertos subtipos. Los estudios inmunológicos se relacionan con la posible etiología autoinmune. Los anticuerpos anti-Scl70 y los anticuerpos ACA, son marcadores de esclerodermia sistémica en adultos. En nuestro estudio el 36.9% (17/46) de los pacientes tuvieron la velocidad de sedimentación globular positivo, siendo en cada subtipo positivo en más de 28.6%. La proteína C reactiva sólo fue positiva en el 7.7% de los pacientes

(4/52) y presentaron eosinofilia el 5.7% (3/52). Se encontró ANA positivo en el 43.5% (10/23) y fue en el subtipo en placas donde se encontró más alterada 80% (4/5). Scl 70 estuvo alterado en el 36.1% (13/36) de los casos encontrándose más alterado en los subtipo mixta y lineal. El ACA fue positivo en 2/7 pacientes, el anti Ds DNA fue positivo en 5/13 y FR solo 1/4. En el estudio de Zulian et al. Menciona que los que los pacientes que tuvieron Scl70 y ACA positivos deberían continuar cuidadosamente en seguimiento por varios años debido a que estos son marcadores de esclerosis sistémica.¹²

Todos los pacientes recibieron tratamiento desde el momento que se les hizo el diagnóstico. El metotrexate fue el fármaco que recibieron en 100% (52/52) de los pacientes siendo por vía oral como primera medida dejándose la vía intramuscular en el 15.4% (8/52) en los casos que presentaron mayor progresión de la enfermedad y en menos ocasiones cuando presentaban intolerancia oral. Algunas veces el metotrexate fue asociado al uso de corticoides en el 21.2% (11/52) siendo la mayoría por vía oral. El uso de metotrexate sumado a otro inmunosupresor como penicilamina, micofenolato mofetilo, hidroxicloroquina, azatioprina y ciclofosfamida fue usado en cuando la evolución clínica de la morfea progresaba. Como se menciona en diversos estudios el uso de metotrexate sólo o unido a un corticoide son el tratamiento más usado en los casos de morfea.^{4,12,5,48}

Las sesiones de lipoinyección fueron realizadas en los casos de hundimiento en el 32.7% (17/52) de los pacientes, los cuales 16/17 tenían los subtipos que comprometían la cabeza (síndrome de Parry Romberg y morfea en golpe de sable) y el 5.9% (1/17) tuvo el subtipo circunscrita profunda. Estas deformaciones que es sobre todo en cara crean problemas psicológicos por lo que en varios estudios también incluyen esta terapia.

El 59.7% (31/52) de los pacientes con morfea presentaron mejoría, el 23% (12/52) presentaron progresión local y el 17.3% (9/52) se mantuvieron estables sin progresión de la enfermedad. Ninguno de ellos evolucionó a la forma de esclerosis sistémica. El pronóstico para los niños con morfea en general es bueno en comparación con los niños con esclerosis sistémica, y la progresión de morfea a la forma de esclerosis sistémica es muy rara.^{4,5,12,48}

XIV. CONCLUSIONES

La esclerodermia localizada o morfea es un trastorno fibrosante raro que afecta piel y tejidos adyacentes. En nuestro estudio se vio que es más frecuente en mujeres (proporción femenino:masculino fue 2.3:1), la edad de inicio promedio de la enfermedad fue a los 6.4 años. El tiempo promedio que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 1.8 años. El 5.8% de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de primer grado y el 7.7% antecedentes personales de enfermedades reumáticas o autoinmunes. Los subtipos clínicos más frecuentes fueron del tipo lineal con el 51.9% (23% con síndrome de Parry Romberg y 11.5% en golpe de sable), luego el subtipo circunscrita o en placas con 19.2%, mixta con el 13.5%. La mayoría de los pacientes presentaron hiperpigmentación, esclerosis, brillo, alopecia y atrofia. Casi todos los casos donde se presentó hundimiento fueron en la presentación en golpe de sable y síndrome de Parry Romberg, las cuales después de estar controlada la enfermedad se manejaron por cirugía plástica. Las manifestaciones extracutáneas más frecuentes fueron las musculo-esqueléticas siendo el subtipo lineal con compromiso en tórax y extremidades la más frecuente. El compromiso neurológico oftalmológico y dental se presentó con mayor frecuencia en el subtipo lineal con compromiso en cabeza. Los estudios de laboratorio no fueron parámetros determinantes para el diagnóstico y la biopsia fue realizada en el 76.9% de los pacientes. El metotrexate fue el fármaco más usado y ocasionalmente se asoció a un corticoide y en menos casos a otro inmunomodulador en casos de mala evolución clínica. La mayoría de los pacientes tuvieron mejoría clínica 59.7%, se mantuvieron sin progresión de la enfermedad en el 17.3% y el resto presentaron mala evolución siendo la causa más frecuente la mala adherencia al tratamiento.

El diagnóstico de la morfea es principalmente clínico ya que hay evidencia de inflamación, cambios en la coloración, induración, dejando la biopsia sólo en los caso de duda diagnóstica. Sin embargo el diagnóstico se retrasa debido a la falta de reconocimiento de esta enfermedad, lo cual podría dejar graves secuelas en su evolución.

XV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio son las inherentes a un estudio retrospectivo, incluido el sesgo de verificación en la adquisición de historias clínicas y de pruebas de laboratorio, así como el sesgo de recuerdo en el reporte de información por los familiares. La clasificación de subtipos fue dependiente del médico tratante y podría no reflejar los criterios establecidos. No fue posible obtener conclusiones significativas respecto a los resultados de laboratorio y estudios inmunológicos ya que no todos los pacientes pudieron realizarlos.

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	2016					2017					
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Selección y entrega de tema de tesis											
Búsqueda de Bibliografía											
Marco teórico, Antecedentes, Objetivos											
Realizar base de datos											
Captura de información											
Análisis de resultados											
Escritura de tesis											
Entrega de tesis											

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armando H, Young P. Historia De La Esclerosis Sistemica. 2012.
2. Fett N, Werth VP. Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2):217-228. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.045.
3. Bielsa Marsol I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):654-666. doi:10.1016/j.ad.2012.10.003.
4. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): Review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):385-396. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.005.
5. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct Autoimmune Syndromes in Morphea. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):545-550.
6. Wollina U, Buslau M, Weyers W. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(2):151-154. doi:10.1046/j.1525-1470.2002.00033.x.
7. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2016;14(2):199-216. doi:10.1111/ddg.12724.
8. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3489-3495. doi:10.1002/art.22920.
9. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24(1):73-80.
10. İzol B, Sarıcaoğlu H, Başkan EB, et al. Pediyatrik Morfea (Lokalize Skleroderma) 14 Olguya Ait Epidemiyolojik Klinik ve Laboratuvar Bulguları. *Turkderm.* 2011;45(3):132-136. doi:10.4274/turkderm.72621.
11. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baidam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):213-218. doi:10.1002/acr.20070.
12. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: Clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2006;45(5):614-620. doi:10.1093/rheumatology/kei251.
13. Noh JW, Kim J, Kim J-W. Localized scleroderma: a clinical study at a single center in Korea. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(4):437-441. doi:10.1111/1756-185X.12080.
14. ten Cate R, Dolman K. Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases. *Handb Syst Autoimmune Dis.* 2007;6:1-14. doi:10.1016/S1571-5078(07)06005-9.
15. Kähäri VM, Sandberg M, Kalimo H, Vuorio T, Vuorio E. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization. *J Invest Dermatol.* 1988;90(5):664-670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361141>.
16. Yaqub A, Chung L, Rieger KE, Fiorentino DF. Localized cutaneous fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):347-364. doi:10.1016/j.rdc.2013.02.013.
17. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

- profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):284-293. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.006.
18. Gaviria CM, Jiménez SB, Gutiérrez J. Morfea o esclerodermia localizada Resumen Introducción. 2014;2:126-140.
 19. Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J Dermatol.* 1999;40(2):99-102.
 20. Hausteil UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol.* 1998;16(3):353-366. doi:10.1016/S0738-081X(98)00006-6.
 21. Zinchuk AN, Kalyuzhna LD, Pasichna IA. Is Localized Scleroderma Caused by *Borrelia burgdorferi*? *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2016;16(9):577-580. doi:10.1089/vbz.2016.2004.
 22. Yazdanpanah MJ, Sharifi N, Khooei A, et al. Frequency of *Borrelia* in Morphea Lesion by Polymerase Chain Reaction in Northeast of Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(8):4-7. doi:10.5812/jjm.19730v2.
 23. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70(11):1068-1076. doi:10.1016/S0025-6196(11)64442-X.
 24. Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):175-181. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x.
 25. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: A retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):257-263. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.959.
 26. Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: Central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1997-2004.
 27. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: A work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2819-2829. doi:10.3899/jrheum.081284.
 28. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA. Development and initial validation of the Localized Scleroderma Skin Damage Index and Physician Global Assessment of disease Damage: A proof-of-concept study. *Rheumatology.* 2010;49(2):373-381. doi:10.1093/rheumatology/kep361.
 29. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, McCalmont TH, Gilliam AE. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: Studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):364-373. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.065.
 30. Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood-onset scleroderma: Is it different from adult-onset disease? *Arthritis Rheum.* 1996;39(6):1041-1049. doi:10.1002/art.1780390624.
 31. Martini G, Murray K, Howell K. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology.* 2002;41:1178-1182.
 32. Li SC, Liebling MS, Haines KA, Weiss JE, Prann A. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2011;63(5):735-742. doi:10.1002/acr.20407.
 33. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):856-860. doi:10.1093/rheumatology/kel446.
 34. Grizzard WS. pigment epithelial. 1996:930-933.
 35. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, et al. Localized Scleroderma: MR Findings and

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2000 - ABRIL 2017

- Clinical Features. *Radiology*. 2011;260(3):817-824. doi:10.1148/radiol.11102136.
36. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1998-2006. doi:10.1002/art.30264.
 37. Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, Sailer DE, Paller AS. T HERAPY Topical calcipotriene for morphea / linear scleroderma. :211-215.
 38. Luna PC. localizada con corticoides y metotrexato. 2011:1-2.
 39. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol*. 2006;33(3):609-614. doi:10.1016/S0093-3619(08)70487-8.
 40. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1151-1156. doi:10.1016/j.jaad.2012.03.036.
 41. Mertens JS, Marsman D, van de Kerkhof PCM, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients with severe localized scleroderma resistant or intolerant to methotrexate. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):510-513. doi:10.2340/00015555-2297.
 42. De Rie M a, Bos JD. Photochemotherapy for systemic and localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):725-726. doi:10.1067/mjd.2000.109307.
 43. Hulshof MM, Bavinck JNB, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1017-1023. doi:10.1067/mjd.2000.108369.
 44. Kroft E, Groeneveld T, Seyger M, De Jong E. Efficacy of Topical Tacrolimus 0 . 1 % in Active Plaque Morphea. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):181-187.
 45. Barin EZ, Cinal H, Cakmak MA, Tan O. Treatment of Linear Scleroderma (en Coup de Sabre) With Dermal Fat Grafting. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):269-271. doi:10.1177/1203475415624912.
 46. Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED. 1780360318_Ftp.Pdf. 1993;36(3):410-415.
 47. Alimova E, Farhi D, Plantier F, et al. Morphoea (localized scleroderma): Baseline body surface involvement and antinuclear antibody may have a prognostic value. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):491-492. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03557.x.
 48. Lis-??wiety A, Skrzypek-Salamon A, Ranzos-Janicka I, Brzezi??ska-Wcis??o L. Localized scleroderma: Clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood- versus childhood-onset disease differences. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017. doi:10.1111/jdv.14197.
 49. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(6):606–613. [PubMed: 17053506].
 50. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, Espada G, Corona F, Mukamel M, Vesely R, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(9):2873–2881. [PubMed: 16142730].
 51. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010; 37(1):175–181. [PubMed: 19918041].

XVIII. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DEMOGRÁFICOS

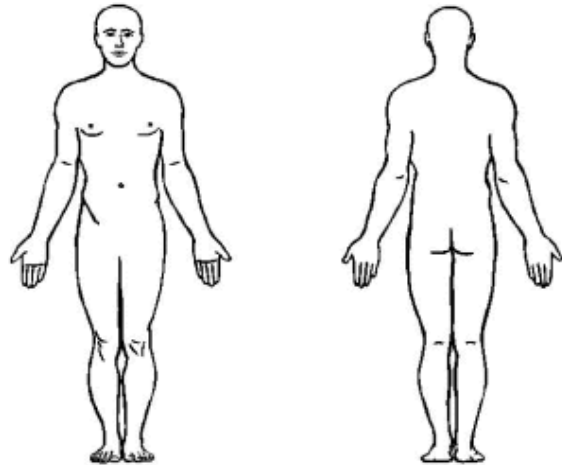
1. EDAD AL INICIO DE SÍNTOMAS:
2. SEXO:
3. LUGAR DE ORÍGEN:
4. TIEMPO QUE TRASCURRIÓ DEL INICIO DE SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO EN AÑOS:

ANTECEDENTES FAMILIARES 1ºGRADO

.....

SUBTIPOS CLÍNICOS

1. MORFEA LINEAL:
 - a. Tórax y extremidades:
 - b. Cabeza:
 - I. Golpe de sable
 - II. Síndrome de Parry Romberg
2. CIRCUNSCRITA:
 - a. Superficial
 - b. Profunda
3. GENERALIZADA
4. PANESCLERÓTICA
5. MIXTA



HALLAZGOS DERMATOLÓGICOS EN LA 1RA VISITA:

Trastornos pigmentarios:	Hiperpigmentación	
	Hipopigmentación	
Eritema:	Ausente	Presente
Color violáceo:	Ausente	Presente
Esclerosis:	Ausente	Presente
Brillo:	Ausente	Presente
Hundimiento:	Ausente	Presente

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MORFEA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DE ENERO 2000 - ABRIL 2017**

Atrofia:	Ausente	Presente
Hipohidrosis:	Ausente	Presente
Úlceras:	Ausente	Presente
Calcificaciones:	Ausente	Presente
Alopecia de folículos pilosos:		
-En piel cabelluda:	Ausente	Presente
-En piel no cabelluda:	Ausente	Presente

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS:

-Musculoesqueléticos:

°Contracturas articulares:	Sí	No
°Asimetría de miembros:	Sí	No

-Neurológicos:

°Convulsiones:	Sí	No
°Migraña/cefalea:	Sí	No

-Oftalmológico:

°Uveitis:	Sí	No
°Enoftalmos/exoftalmos	Sí	No

-Alteraciones dentales: Sí No

-Gastrointestinales: Sí No

-Cardiológicas: Sí No

- Respiratoria: Sí No

- Vascular: Sí No

ANTECEDENTES PERSONALES:

-ENFERMEDADES REUMÁTICAS O AUTOINMUNES

1. REUMÁTICA:.....
2. AUTOINMUNE:
 - a. Cutánea:.....
 - b. No cutánea:.....

-OTRAS ENFERMEDADES

PARÁMETROS ANORMALES DE LABORATORIO

1. HB: LEUC: EOSIN: PLAQUETAS: PCR:
VSG: IgA: IgM: IgG: IgE: C3: C4:

ANTICUERPOS SÉRICOS

1. ANA: SCL70: ANTICENTROMERO:
ANTIDSDNA:
FR: Otros:

TRATAMIENTO EMPLEADO

1. NINGUNO
2. INMUNOSUPRESORES:
 - a. Metotrexate
 - b. Otros:.....
3. CORTICOIDES:
 - a. Oral :.....
 - b. Parenteral:
 - c. Tópico:
4. PUVA
5. VITAMINA D
6. OTROS
7. SINTOMÁTICOS: emolientes, pro cinéticos, anticonvulsivantes.

EVOLUCIÓN

- Progresión sistémica
- Progresión local
- Estable
- Mejoría

BIOPSIA

- 1.- Sí
- 2.- No