

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

**“PREVALENCIA DE LA ESCLERODERMIA CUTANEA EN POBLACIÓN
MEXICANA, PEDIÁTRICA Y ADULTA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
COLÁGENO VASCULARES DEL CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE
LA PASCUA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO
PRESENTADO POR: DRA. ANA LUISA CABRERA PÉREZ
Correo electrónico: cabreraanaluisa@gmail.com

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DIRECTOR DE TESIS: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
DRA. VIRGINIA MARTÍNEZ ESTRADA
ASESOR METODOLÓGICO: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

Ciudad de México

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“PREVALENCIA DE LA ESCLERODERMIA CUTANEA EN POBLACIÓN
MEXICANA, PEDIÁTRICA Y ADULTA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
COLÁGENO VASCULARES DEL CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE
LA PASCUA”**

Dra. Ana Luisa Cabrera Pérez

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“PREVALENCIA DE LA ESCLERODERMIA CUTANEA EN POBLACIÓN
MEXICANA, PEDIÁTRICA Y ADULTA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
COLÁGENO VASCULARES DEL CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE
LA PASCUA”**

Dra. Ana Luisa Cabrera Pérez

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Director del Centro Dermatológico

Vo. Bo.

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez
Jefe de Enseñanza e Investigación

Vo. Bo.

Dra. Virginia Martínez Estrada
Jefe de la Clínica de Colágeno Vasculares

DEDICATORIAS

Dedico mi tesis con mucho amor.

A **Dios**, por darme la fuerza que necesite durante estos años, permitirme cumplir mis sueños y dejarme conocer a personas muy valiosas que me apoyaron en todo momento.

A mis padres **Ana Luisa** y **Francisco**, por su amor, comprensión y apoyo en los momentos difíciles. Por siempre estar ahí para darme palabras de aliento, felicitarme y festejar conmigo. Si he llegado a donde estoy es porque ustedes me inculcaron los principios, valores y la perseverancia que me llevo a seguir adelante. Gracias por todo, los amo.

A **mis hermanos, mis abuelos** y toda **mi familia** por su apoyo y cariño incondicional.

A **Humberto**, gracias por tu amor, paciencia y comprensión. Siempre te he admirado, me enseñaste a ser mejor, a luchar por lo que quiero y no darme por vencida. Gracias por confiar en mí y estar a mi lado en todo momento. Hoy puedo decir que esta tesis es de los dos, te amo.

A **Roxana** y **Margarita**, porque a su manera, pero siempre me entendieron y me apoyaron. Son muy valiosas en mi vida y espero tenerlas conmigo siempre.

Al **Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**, que como asesor titular de esta tesis me ha orientado, apoyado y corregido en mi labor científica con interés y confianza en mí. Gracias por su paciencia y por todo su tiempo.

A la **Dra. Virginia Martínez**, por su apoyo y el tiempo que me brindó para la realización de mi tesis.

“La pasión por lo que haces te hará entender que los límites son mentales”

ÍNDICE

1.- RESUMEN

2.- MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES DE MORFEA

Definición

Historia

Epidemiología

Patogenia

Clasificación

Diagnóstico

Manifestaciones cutáneas

Pronóstico

2.2 MORFEA DE INICIO EN EDAD PEDIÁTRICA

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

5.- JUSTIFICACIÓN

6.- HIPÓTESIS

7.- OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO DE ESTUDIO

8.2 DEFINICIÓN DE UNIVERSO

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

8.5 PLAN DE INVESTIGACIÓN

8.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES

9.- RECURSOS

9.1 RECURSOS HUMANOS

9.2 RECURSOS MATERIALES

9.3 RECURSOS FÍSICOS

10.- FINANCIAMIENTO

11.- RESULTADOS

12.- DISCUSIÓN

13.- CONCLUSIONES

14.- BIBLIOGRAFÍA

15.- ANEXOS

15.1 CRONOGRAMA

1.- RESUMEN

Introducción: La morfea, o esclerodermia es un trastorno inflamatorio y esclerosante de la piel de origen autoinmune, como consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la colágena. Puede causar discapacidad funcional permanente y ser desfigurante. Es considerada una enfermedad poco frecuente y existen pocos estudios epidemiológicos donde se reporta una incidencia de 0.4 a 2.7 por cada 100,000 habitantes, predominando en mujeres. Se manifiesta a todas las edades, pero el pico de incidencia difiere según los subtipos de la enfermedad. El subtipo más frecuente es la variante en placas, se observa principalmente en adultos entre los 40 y 50 años de edad, mientras que la morfea lineal se presenta más en población pediátrica entre los 2 y 14 años.

Objetivo: Determinar la frecuencia de las manifestaciones cutánea de esclerodermia en población mexicana pediátrica y adulta en la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua.

Material y métodos: Se revisaron 1448 expedientes con diagnóstico de esclerodermia en población pediátrica (0-18 años) y adultos (igual o >19 años) de la clínica de enfermedades colágeno vasculares (1980- 2015). Se excluyeron a 269 pacientes con presencia de esclerodactilia y fenómeno de Raynaud, definitorios de ESP, 56 expedientes con diagnósticos distintos a los ya mencionados y 113 expedientes incompletos. Se revisaron un total de 1010 expedientes con diagnóstico de morfea que cumplieron con los criterios de inclusión. Nos dimos a la tarea de recolectar todos los datos incluyendo edad, sexo, variante clínica de esclerodermia, distribución de las lesiones, posibles factores desencadenantes, historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, enfermedades concomitantes, ocupación, tiempo de retraso en el diagnóstico, tratamiento, limitación funcional y evolución. Estos datos recolectados se analizaron en el programa SPSS.

Resultados: Los pacientes pediátricos correspondieron al 43.27% del total; porcentaje similar a lo reportado en la literatura, mientras que los adultos representaron el 56.73% del total de pacientes en estudio. En lo referente al género

encontramos un amplio predominio en mujeres, se encontraron variaciones según los diversos subgrupos de edad analizados: en ≤ 10 años predominó el género femenino en relación 2.3:1, incrementando hasta 5.3:1 en la adolescencia y 6:1:1 en pacientes mayores a 41 años. Se presentó el antecedente de trauma en el 16% y picaduras de insecto en 5.3%. Encontramos un 2.7% de asociación a enfermedad autoinmune en el grupo pediátrico, y 10.2% en pacientes adultos. La dermatosis predominó en zona de cabeza y cuello en 20.1%. El grupo de pacientes pediátricos presentó esta topografía en mayor porcentaje 24.9%, seguida de tronco 17.2% y extremidades 8%. El grupo de adultos presentó como topografía más frecuente el tórax anterior 16.5%, cabeza y cuello 15.1% y tórax posterior en 12.5%. En cuanto a las variedades clínicas a diferencia que lo reportado el grupo pediátrico presentó con mayor frecuencia la variedad en placas con 47.8%, seguida de la lineal tronco y extremidades 22.7% y en golpe de sable 14.4%; el resto de las variedades presentaron el 15.1% restante. En el grupo de adultos la variedad más frecuente fue la de placas en 65.6%, seguida de la lineal en tronco y extremidades 10.3%, golpe de sable 9.8%, generalizada 7% y mixta 4.7%. Se presentó menor retraso en el diagnóstico en los niños y correspondió a 1.45 años (DE+-1.54), en la adolescencia un retraso de 2.42 (DE+-2.4) y en la etapa adulta temprana y tardía de 3.68 (DE+-4.5) y 3.27 (DE+-5.92). Respecto a la limitación funcional, en el grupo pediátrico en un 32.7% principalmente por problemas de rigidez y contracturas; en comparación a los adultos 18.7%. En nuestro estudio se reporta un solo caso de evolución a esclerosis sistémica, lo deja en duda dicha evolución.

Conclusiones: La incidencia anual de morfea encontrada en la clínica de enfermedades colágeno vasculares del Centro Dermatológico Pascua es del 21%. El género más afectado es el femenino con una relación 3.6:1. En la mayoría de los casos destaca como factor desencadenante el trauma y la asociación a enfermedad autoinmune en pacientes de raza mestiza con morfea es ligeramente mayor en la edad adulta. La variedad clínica más frecuente en ambos grupos es la morfea en placas, lo cual difiere con la literatura respecto al grupo pediátrico.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1.- GENERALIDADES DE MORFEA

DEFINICIÓN

La morfea, o esclerodermia es un trastorno inflamatorio y esclerosante de la piel de origen autoinmune, como consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la colágena. Con la participación patogénica del sistema inmunológico, puede causar discapacidad funcional permanente y ser desfigurante.¹

Se diferencia de la esclerodermia sistémica por la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anomalías de los capilares del lecho ungueal y afectación de órganos internos.²

La esclerodermia puede clasificarse en sistémica, localizada o síndromes que semejan esclerodermia (esclerodermiformes). Es una enfermedad auto-inmunitaria de etiología desconocida y caracterizada por fibrosis.³

HISTORIA

La esclerodermia se deriva de las palabras griegas *skleros* (duro o endurecido) y *dermatos* (piel), siendo Hipócrates quien describió por primera vez esta condición.⁴

La primera publicación moderna sobre esclerodermia se atribuye generalmente al italiano Curzio, en 1753. Más tarde, Alibert afirmó ser el primero en reconocer la enfermedad, llamándola "*sclermia circumscripta*", y describió dos casos de lo que fue probablemente la esclerodermia lineal.³

El término morfea fue introducido por Wilson. Las áreas induradas de la piel fueron descritas en 1854 por Addison quien las denominó "queloides". En 1868, Fagee hace la diferenciación de las formas queloideas, y realiza la descripción de la forma

localizada incluyendo la variante en golpe de sable. En 1942 Klemperer y cols. Incluyen a la morfea como una enfermedad de la colágena.⁵

La historia de la esclerodermia ha sido ampliamente estudiada por los doctores Rodnan y Benedek, publicando en 1962 en los anales de medicina interna: “An Historical Account of the Study of Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma)”; incluso ponen en duda la veracidad del diagnóstico de Curzio, puesto que el endurecimiento cutáneo de la mujer de 17 años en su descripción resolvió en menos de un año, sugiriendo que se tratara de un cuadro post-infeccioso. En el **Cuadro 1**, Roberts-Thomson y PJ Walker resumen la historia de la esclerodermia desde su descripción inicial hasta los últimos hallazgos en el siglo XXI.⁶

CUADRO 1.

Historia de Esclerodermia

1753	Curzio: Realiza la primera descripción
1838	Fantonetti: La denomina “esclerodermia”
1842	Chowne: Adecuada descripción de la esclerodermia difusa
1865	Horteloup: Revisión exhaustiva
1892	Osler: La describe en “principios y prácticas de la medicina”
1895	Levin y Heller: Revisión de 507 casos y 28 autopsias
1898	Osler: Reporta esclerodermia difusa (8 casos)
1924	Brown y O’Leary: Definen la microvasculopatía
1928	Durham: Reporte de 645 casos nuevos
1942	Klemperer: Formula el concepto trastornos de la colágena
1945	Goetz: Enfatiza sobre las características progresivas y sistémicas
1958	Bardawil: Identifica los anticuerpos antinucleares
1964	Winterbauer: Describe la variante “CREST”
1972	LeRoy: Síntesis <i>in vitro</i> de tejido conectivo por fibroblastos en esclerodermia
1979-1980	Tan y cols: Identifican anticuerpos anticentrómero y Scl-70
1982	Whiteman y cols: Uso de IECAS en crisis renal
1988	LeRoy y cols: Define variedad limitada, difusa y sobreposición

1990's Sgonc y cols: Revisión en modelos animales

1992-2004 Ocho conferencias internaciones de esclerodermia detallando la ciencia básica y manifestaciones clínicas

CREST: calcinosis, raynaud, esclerodactilia y telangiectasia. IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Fuente: Roberts-Thomson PJ, Walker JG. History in Medicine. Scleroderma: it has been a long hard journey. Int Med J 2006;36:519-23

EPIDEMIOLOGÍA

Inicialmente existía poca información precisa sobre la epidemiología de la morfea. Hasta que Peterson en 1997, estudió a 59 pacientes del sexo femenino y 23 del masculino con esclerodermia en un período de 33 años (1960-1993). Y es considerado el único estudio integral de pacientes con morfea reportado hasta la actualidad.⁷ En el mismo, la incidencia anual por edad y sexo fue de 2.7 por cada 100,000 habitantes. Durante el curso de su estudio, el rango de incidencia incrementaba un promedio de 3.6% por año; estimó una prevalencia de 2 por cada 1,000 a los 80 años de edad. El grupo de la forma superficial o en placas mostró la duración activa de la enfermedad más corta, con una resolución al 50% en 2.7 años, mientras que el grupo de la forma profunda presentó la duración activa más prolongada con 5.5 años. La artritis, sinovitis, uveítis y las contracturas articulares fueron más frecuentes en las variantes lineal y profundas. La incapacidad relacionada a la enfermedad fue observada únicamente en 11 personas, de las cuales el 44% pertenecía al grupo de la variedad profunda. Ninguno de sus pacientes desarrolló esclerosis sistémica, y el rango de supervivencia fue comparable al de la población general.⁸

Otro estudio realizado por Laing en 1997 en población femenina, vislumbra diferencias raciales. Las mujeres de raza negra con esclerodermia mostraron ser más propensas que las mujeres de raza blanca a desarrollar una enfermedad difusa, ser

diagnosticadas a edades más tempranas, tener mayor incidencia de características inflamatorias y presentar un peor pronóstico de sobrevida.⁹

Actualmente, se le considera una enfermedad poco frecuente que se presenta más en caucásicos, pero descrita en todas las razas. Existen pocos estudios epidemiológicos bien llevados a cabo sobre la incidencia de la enfermedad, con rangos que varían de 0.4 a 2.7 por cada 100,000 habitantes. Se presenta más comúnmente en mujeres que en hombres con un rango de 2.6-6:1. Se manifiesta a todas las edades, pero el pico de incidencia difiere según los subtipos de la enfermedad. El subtipo considerado más frecuente de la esclerodermia, la variante en placas, se observa en adultos entre los 40 y 50 años de edad, mientras que la morfea lineal se presenta más en población pediátrica entre los 2 y 14 años. Otros subtipos menos frecuentes muestran su mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Existen varios reportes en la literatura que muestran mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes: tiroiditis de Hashimoto, alopecia areata, vitiligo y diabetes mellitus tipo 1, lo cual habla de un componente genético asociado. Sin embargo, la susceptibilidad genética de esta variedad, a diferencia de la forma sistémica, es aún desconocida.¹⁰

Factores Genéticos

Algunos estudios publicados en la literatura muestran variaciones geográficas; lo cual refuerza la hipótesis de que existen poblaciones con diferente susceptibilidad dado los factores genéticos y/o ambientales. Dicha susceptibilidad étnica se ha demostrado en pacientes tailandeses, los cuales tienen mayor incidencia de anticuerpos anti-Scl-70 positivos y una menor incidencia de anticuerpos anticentrómero, siendo más propensos a presentar la variedad difusa en comparación con australianos caucásicos. En Estados Unidos la población de afroamericanos e hispanos son más propensos a tener la variedad cutánea difusa y cambios pigmentarios, que los caucásicos, los cuales presentan más telangiectasias faciales.¹¹ Los anticuerpos para la fibrilina-1 en diferentes grupos étnicos también muestran cambios en los epítopes antigénicos a la proteína.

Factores ambientales

Los mineros (oro, sílice, uranio y carbón) y trabajadores expuestos a ciertos solventes orgánicos, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades tipo morfea-like, dilucidando que la exposición de pacientes afectados presenta un incremento en la expresión de auto-anticuerpos, lo cual sugiere un factor ambiental sobre-agregado. ¹¹

ETIOLOGÍA

Aunque la fisiopatogenia de la morfea no está totalmente esclarecida, es probable que se trate de un proceso multifactorial que conlleva a un desequilibrio entre la producción y la destrucción de las fibras de colágena. Aunque se conoce mucho acerca de la fase inflamatoria y los mecanismos moleculares involucrados en la reacción fibrótica de la esclerodermia, poco se sabe de los desencadenantes de la enfermedad. Existe evidencia circunstancial a factores hereditarios, infecciosos, autoinmunes, químicos, traumáticos, radiación, y el microquimerismo como distintos agentes causales. Sin embargo, su participación exacta es incierta. ⁸

Factores hereditarios

En los niños con morfea, cerca del 2-5% presentan asociación con alguna otra enfermedad autoinmune como vitiligo, diabetes mellitus, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y colitis ulcerativa. Esta asociación está presente hasta en un 30% en los adultos, incluyendo la asociación con psoriasis, lo cual corrobora el involucro inmunológico en esta patología. ¹²

Se ha encontrado hasta un 12% de antecedentes familiares de enfermedad reumática o autoinmune en niños con diagnóstico de morfea; de estos, cerca del 50% son familiares de primer grado. Entre los más comunes se encuentra la artritis reumatoide, seguida de esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico. También se asocia a psoriasis, vitiligo y liquen escleroso; éstas últimas con menor frecuencia. En relación a las formas clínicas, 23.5% presentan éste antecedente en la variedad

generalizada, (estadísticamente significativo respecto a las otras entidades), 12.3% en esclerodermia lineal, y 8.8% en morfea profunda. ¹³

Factores inmunológicos

Existen reportes desde 1947 por Haxthausen, que muestran el desarrollo de placas de morfea sobre injertos cutáneos normales, lo cual ilustra el rol de un “factor atrofógeno” aunque hasta la actualidad no ha sido completamente identificado. ¹⁴

Los pacientes con morfea comúnmente presentan títulos de anticuerpos positivos, anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón homogéneo llegan a encontrarse de un 20 a 50%, anticuerpos anti-histona, así como factor reumatoide también son comunes. Aunque se ha visto que la presencia de estos anticuerpos no correlaciona con la severidad de la enfermedad. ^{14,15}

Los anticuerpos anti-topoisomerasa II alfa tienen una incidencia del 76% en pacientes con morfea, y se eleva hasta 85% en aquellos con la variedad generalizada. ¹⁶ El factor activador de células B se puede encontrar también elevado en morfea, pero también está presente en otras enfermedades autoinmunes como lupus y dermatomiositis. ¹²

Takechara y Sato, observaron la presencia de ANA, citosinas y moléculas de adhesión elevadas en los pacientes con morfea, así como la presencia hasta en un 20% de CD23, CD8 y CD4, los cuales son indicadores serológicos de actividad. ^{17,18,19}

Factores Infecciosos

Dentro de los factores infecciosos destaca el sarampión, virus de la varicela zóster y la *Borrelia Burgdorferi*. Incluso han sido descritos como desencadenantes en pacientes afectados; *Borrelia* favorece la liberación de IL-4 que sería la responsable de los cambios vasculares iniciales, así como del control de fibroblastos. ^{4,10,20} Se ha detectado la presencia de anticuerpos contra citomegalovirus en pacientes con esclerosis sistémica, pero hasta la fecha no hay datos que lo relacionen a morfea. ²¹

En 1986, Asbrink y cols. observaron que el 12% de sus pacientes con acrodermatitis crónica atrófica también presentaban lesiones de liquen escleroso. Estos hallazgos asociados a las similitudes clínicas e histológicas entre estas patologías, llevó a buscar la presencia de *Borrelia* en esta entidad.⁴

En 2007 Eisendle y cols. recabaron de manera sistemática los 16 estudios que reportan hallazgos positivos de *Borrelia* en pacientes con morfea, concluyendo que aproximadamente el 51% tienen resultados positivos. Sin embargo, su interpretación no es precisa dada la discrepancia de pruebas de laboratorio empleadas para su diagnóstico (inmunoperoxidasa, cultivos, tinciones argénticas, reacción en cadena de la polimerasa e inmunohistoquímica), así como la falta de un criterio estandarizado que refleje infección activa por el agente.^{12,22}

El rol de *Borrelia* dentro de la patogenia de la morfea es controversial. La mayoría de los reportes de esta relación se realizaron en Europa donde el agente más común es *Borrelia afzelii* o *Borrelia garinii*, a diferencia de la encontrada en México, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. Lo cual puede ser la causa de los pocos casos reportados en occidente.¹²

Factores Físicos

También se han descritos formas secundarias a fármacos (ibuprofeno, bleomicina, bisoprolol, pentazocina, isoniacida, taxoles, D-penicilamina, bromocriptina, L-5hidroxitriptofano en combinación con carbidopa, pentazocina, balicatib), y productos químicos (sílice, solventes orgánicos, cloruro de vinilo).^{10,23} Se observa la aparición de lesiones de morfea desde el primero hasta los 30 meses de iniciado el medicamento; esto únicamente reportado como casos aislados ya que su frecuencia es baja, y en ocasiones el discontinuar el medicamento no conlleva a una mejoría del cuadro. Esto último hace dudar del papel de estos fármacos en la patogénesis de la enfermedad.¹²

Dos estudios retrospectivos estudiaron 886 pacientes reportando antecedente de trauma hasta en un 13%.^{24,25} Ocho casos se han descrito en pacientes con antecedente de vacunación (sarampión, rubeola, difteria, tétanos, paperas, tosferina, hepatitis b, tuberculosis), así como a la aplicación de vitamina B12 y K, por lo que se ha atribuido al trauma, o al conservador como probables causantes de una reacción incrementada en el proceso de curación, lo que podría llevar a una fibrosis desmesurada.¹²

Grabell y cols. en 2014 reportan la relación del trauma a lesiones de morfea tanto en adultos como en niños. De un total de 329 pacientes que presentaban trauma asociado al inicio de la enfermedad, se observó una incidencia del 16% en adultos con la variedad generalizada, y cerca del 40% de estos pacientes presentaban lesiones en pecho, sugiriendo una distribución preferencial a esta zona. También se observó que en niños fue poco representativo el antecedente en la variedad lineal, la cual se considera el subtipo más común a esta edad, sugiriendo menor importancia al trauma en este grupo etario.²⁶

La morfea también es comúnmente reportada en pacientes con cáncer de mama bajo radioterapia desde el primer mes hasta los tres años de terminada la misma; inclusive existe un reporte de caso a los 32 años post-radiación. La incidencia se ha visto en 1:500 pacientes, y difiere de la radiodermatitis crónica en su presentación clínica ya que observamos disminución del tamaño de la mama, así como en los cambios histopatológicos con la presencia de engrosamiento de las fibras de colágena sin presencia de células atípicas o elastosis inducida por la radiación.²⁷

La morfea en estos casos se observa comúnmente en el sitio de radiación, aunque cerca de un 20-25% pudiera extenderse hacia la periferia o en regiones a distancia. Se cree que la radiación selecciona a fibroblastos activados causando una respuesta isomórfica secundaria al trauma, o permitiendo la presencia de autoantígenos en el sitio del daño tisular.¹² La presencia de dolor en estos pacientes se ha reportado hasta en un 26%, sugiriendo a éste síntoma como una característica de la morfea post-radiación.²⁸

Factores endógenos

El rol del microquimerismo en morfea aun se encuentra en investigación. La morfea comparte características clínicas e histológicas similares a la enfermedad de injerto contra huésped, por lo que se postuló la idea de que la presencia de células quiméricas pudieran estar presentes en la patogenia de la morfea. Aunque estudios no han corroborado un número incrementado de éstas células en comparación con pacientes sanos. ¹² McNallan y cols. en 2007 reportaron la presencia de células quiméricas en pacientes con esclerodermia localizada, predominando células dendríticas y linfocitos B, sugiriendo un rol en la patogenia de la morfea. ²⁹

PATOGENIA

La característica principal de la esclerodermia es la sobreproducción de colágena y su depósito incrementado en la matriz extracelular. La patogenia es similar a la de las formas sistémicas, donde la lesión vascular y alteraciones del sistema inmune activan mediadores de la inflamación los cuales son responsables del mal funcionamiento de los fibroblastos, aumentando la síntesis de colágeno y de las proteínas de sostén intercelular. ¹

Tres principales factores han sido descritos:

- 1.- Alteración en el metabolismo de la matriz extracelular.
- 2.- Daño a la microvasculatura con isquemia secundaria.
- 3.- Activación de factores inflamatorios y autoinmunes con lesión endotelial (uno de los cambios histopatológicos más significativos). ³⁰

Se ha visto que, durante el período de isquemia los tejidos liberan formas reactivas de oxígeno que causan fragmentación de los auto-antígenos, con exposición de los epítopes que posteriormente alteran la tolerancia inmunológica con la generación de auto-anticuerpos³⁰

Como en otras enfermedades autoinmunes se ha postulado que un factor ambiental es el determinante en pacientes genéticamente predispuestos, lo cual activa el sistema inmunológico liberándose citosinas, activadores de fibroblastos, síntesis de colágena y fibrosis subsecuente.⁵

Respecto a la alteración endotelial, se han encontrado infiltrados perivasculares a nivel de dermis reticular en estados iniciales de la esclerodermia hasta en 84%, que posteriormente se observan más profundos hasta tejido celular subcutáneo.³¹ También se ha visto engrosamiento de la pared vascular con la presencia de un infiltrado de macrófagos y mastocitos. Esto lleva a cabo la presencia de un daño tanto estructural como funcional al endotelio, con la disminución del flujo sanguíneo, liberación de citosinas y exposición del subendotelio a las plaquetas circulantes, lo cual ocasiona depósito de fibrina y eventualmente la presencia de trombos intravasculares.^{5,31}

Las moléculas reguladoras del complemento de las células endoteliales, son menos abundantes, lo cual deja la pared del endotelio susceptible a la acción de complemento autólogo con el subsecuente daño endotelial.³¹

A nivel serológico se han observado niveles elevados de moléculas de adhesión como moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y E-Selectina, lo cual evidencia el daño endotelial y son factores importantes en el reclutamiento de monocitos al área de inflamación; las tres presentan regulación positiva por IL-1, IL-4 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF).^{12,31}

Existe evidencia de que la presencia de inflamación crónica es la causa más importante de la patogénesis de esta enfermedad. Se ha demostrado que la extensión del infiltrado linfocítico se correlaciona con la severidad y el pronóstico de la esclerodermia. Los linfocitos CD4 predominan en éstos infiltrados, y su activación eleva los niveles de IL-2, IL-4, IL-6 y receptor de IL-12, lo que desencadena la

activación de factores de crecimiento y perpetúa el proceso de fibrosis y daño vascular reclutando más linfocitos T, eosinófilos y macrófagos. La IL-1 e IL-4 estimulan la proliferación y síntesis de colágena, mientras que la IL-6 aumenta la síntesis de metaloproteínas de la matriz. Ésta cascada profibrótica también involucra quimiocinas como CCL2,5,7,17,22,27 y CXCL8. Uno de los factores de crecimiento más importantes en esta patología es el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), pequeñas cantidades de éste actúan sobre los fibroblastos, sensibilizándolos y manteniéndolos activos por medio de señalizaciones autócrinas.^{10,12,31}

La presencia de células presentadoras de antígenos involucradas presentan autoantígenos lo que lleva a la formación de autoanticuerpos.³² La activación de linfocitos B también juega un papel importante en la patogénesis de la morfea. La presencia de ANA y factor reumatoide (FR) se han visto asociados a la alteración de los linfocitos B.⁵

Un estudio demostró que los fibroblastos perivasculares presentan RNAm incrementados para la síntesis de colágena, así como aumento de la síntesis de fibronectina y glucosaminoglicanos. En esta patología se encuentran elevadas la colágena tipo I, II y IV.⁵

CLASIFICACIÓN

La clasificación de esta entidad se basa en su forma de presentación clínica. Incluye una serie de entidades que pueden distinguirse por sus manifestaciones clínicas, así como la estructura de la piel y los tejidos subyacentes involucrados en el tejido fibroso. Sin embargo, la clasificación de estos procesos resulta difícil desde el momento en que los límites entre ellos no siempre son claros y es frecuente el solapamiento.²

Peterson y cols. en 1995, fueron los que informaron inicialmente sobre la clasificación de la morfea describiendo cinco tipos clínicos: ³³

- 1.- Morfea en placa: Morfea en placa, Guttata, Atrofodermia de Pasini y Pierini, Queloidea, Liquen escleroso y atrófico.
- 2.- Morfea Generalizada (aquella que afecta más de dos zonas del cuerpo).
- 3.- Morfea Ampollosa.
- 4.- Morfea Lineal (que incluye compromiso de las extremidades): Morfea Lineal, En golpe de sable y Atrofia hemifacial progresiva.
- 5.- Morfea Profunda: Morfea Profunda o Subcutánea, Fascitis Eosinofílica y Morfea panescerótica de la infancia.

Sin embargo, este sistema de clasificación ha sido muy discutido porque incluye muchos diagnósticos que no están en el mismo espectro de la morfea, como la Atrofodermia de Pasini y Pierini, el liquen escleroso y la Fascitis Eosinofílica. Además, esta clasificación no incluye la forma de presentación mixta que corresponde a la manifestación clínica de dos o más tipos de variantes simultáneas. ⁴

Un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Dermatología Pediátrica, realiza en 2004 una nueva propuesta de la clasificación de la Esclerodermia Juvenil Localizada con el fin de, según su criterio, corregir algunas deficiencias de la anterior propuesta por Peterson. Para ello, excluyen de la nueva clasificación condiciones como la Atrofodermia de Pasini y Pierini, el liquen escleroso y atrófico y la Fascitis Eosinofílica, proponiendo pequeñas modificaciones al orden de los diferentes subtipos, que no varían en esencia de los de la anterior clasificación; a su vez incluyen el concepto de morfea mixta. ³⁴

- 1.- Morfea Circunscrita:
 - a.- Superficial
 - b.- Profunda
- 2.- Esclerodermia Lineal:

- a.- Tronco/Extremidades
 - b.- Cabeza
- 3.- Morfea Generalizada.
 - 4.- Morfea Panesclerótica.
 - 5.- Morfea Mixta.

En 2009 un grupo de expertos alemanes sugiere una nueva clasificación que a diferencia de la inicial, considera la extensión y profundidad de la fibrosis además de hacer referencia al tratamiento en los subtipos respectivos.³⁵

- 1.- Limitada
 - a.- Morfea (variante localizada en placas)
 - b.- Morfea en gotas
 - c.- Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini (morfea superficial)
- 2.- Generalizada
 - a.- Morfea generalizada segmentaria
 - b.- Morfea panesclerótica discapacitante
 - c.- Fascitis eosinofílica (Síndrome de Shulman)
- 3.- Lineal
 - a.- Morfea lineal localizada de las extremidades
 - b.- Morfea lineal localizada "En golpe de sable"
 - c.- Hemiatrofia facial progresiva (Síndrome de Parry-Romberg)
- 4.- Profunda
 - a.- Morfea profunda

La morfea en placas es la forma más superficial, ya que con frecuencia el proceso fibroso se limita a la dermis, mientras que en la esclerodermia lineal la fibrosis afecta no solo a la dermis, sino también al tejido adiposo, el músculo y a menudo el hueso. En la morfea profunda, la fibrosis también afecta a la dermis profunda, el tejido adiposo y

el músculo, pero a diferencia de la forma lineal, las lesiones son más difusas y no siguen un patrón lineal. ^{2,4,10}

DIGNÓSTICO

El diagnóstico de esta patología es de correlación clínico-patológica. Histológicamente no es posible diferenciar las variedades de morfea. En etapas tempranas se encuentra inflamación, particularmente en los bordes activos. En la dermis reticular observamos engrosamiento de los haces de colágeno y un infiltrado intersticial y perivascular intenso, predominando linfocitos y células plasmáticas. Un infiltrado inflamatorio más intenso con frecuencia invade tejido celular subcutáneo y se extiende superficialmente hacia las glándulas écrinas. Se puede observar engrosamiento de los septos a nivel subcutáneo y depósito de colágeno nuevo compuesto de finas fibras onduladas. Respecto a los cambios vasculares se encuentra edema a nivel de las paredes de los vasos.³⁶ En etapas tardías, el infiltrado inflamatorio desaparece por completo en dermis pero puede permanecer en algunas áreas del tejido celular subcutáneo. La epidermis es normal y los haces de colágeno persisten engrosados, empaquetados, hipocelulares e hipereosinofílicos. En dermis superficial se observan las fibras de colágeno desarregladas. Las glándulas écrinas se encuentran atróficas rodeadas de colágeno nuevo. Los vasos sanguíneos son escasos, y en general la pared se encuentra fibrótica con luces estrechas. Hay ausencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas. La fascia y músculos pueden estar afectados en algunos casos, mostrando fibrosis y esclerosis similar al encontrado en tejido celular subcutáneo. Las fibras musculares muestran vacuolización, edema y algunos infiltrados focales. ^{36,37}

Se comenta que no es posible diferenciar histológicamente la esclerosis sistémica de la morfea, aunque se ha visto que en etapas tempranas la primera presenta una reacción inflamatoria menor, y cambios vasculares (vasos escasos, engrosamiento y hialinización de la pared vascular, lúmenes reducidos) más pronunciados en etapas tardías. ³⁶

Basados en la experiencia clínica, las lesiones de morfea tienen a suavizarse con el tiempo, lo cual no refleja cambios en la profundidad, endurecimiento o elasticidad de la lesión. La superficie del área afectada es poco definida y tiende a no presentar cambios según evolucione la enfermedad.³⁸

La primera medida validada para esclerosis sistémica fue el Score de la piel de Rodnan. Sin embargo, la escala no validada más utilizada es “Modified Skin Score” (MSS). La cual divide al cuerpo en siete regiones anatómicas: cabeza y cuello, tronco, brazos, manos, dedos, piernas y pies; cada una se pondera entre 0-3 según el grado de grosor y porcentaje de afectación.³⁹

La escala “Localized scleroderma skin severity index” (LossI) ha sido recientemente validada por la Localized Scleroderma Clinical and Ultrasound study Group (LOCUS), ésta toma en cuenta la presencia de eritema, grosor, así como la aparición de nuevas lesiones en una escala de 0-3 en 18 regiones anatómicas.³⁹

CUADRO CLÍNICO

Si bien la esclerodermia no tiene, salvo excepciones una repercusión sistémica grave, sí que puede ser causa de una gran morbilidad ya que las lesiones, muchas veces localizadas en la cara y las extremidades pueden ser muy deformantes y ocasionar importantes limitaciones físicas. En general, cuanto más extensa y profunda es la afectación del proceso escleroso, mayor es la probabilidad de detectar alguna anomalía visceral acompañante. Esto es lo que puede ocurrir fundamentalmente en la esclerodermia lineal, generalizada y profunda. (ref hh, jj)

Morfea en Placas

También conocida como morfea circunscrita, constituye la variante más frecuente de morfea en los adultos. Presenta dos subtipos: superficial y profunda.⁵ El sitio principal de afectación asienta preferentemente en la dermis reticular. Clínicamente, en la fase temprana de actividad se observan placas semicirculares u ovals de 2-15cm

rodeadas por un halo eritematoso denominado “anillo violáceo”. En la fase tardía, las lesiones de morfea se vuelven induradas con esclerosis en el centro de color blanquecino o marfil, que asientan en un o máximo dos territorios anatómicos, frecuentemente en tronco o extremidades, especialmente en la región submamaria y el área de transición entre cadera e ingle.^{2,40} Lesiones más antiguas además se vuelven atróficas, hipo o hiperpigmentadas, y dependiendo de la localización de la fibrosis pueden presentar pérdida de anexos cutáneos.¹⁰

Morfea en gotas

Este tipo de morfea es poco frecuente. Se presenta con numerosas lesiones amarillo-blanquecinas infiltradas de 2-10mm de pequeño tamaño y superficie brillante. En la mayoría de los casos se asocia a la variante en placas aunque las lesiones se encuentran menos infiltradas al tacto y se instauran a edades más precoces. Su curso es habitualmente autolimitado tras una fase inicial de progresión de las lesiones; suele tener una extensión limitada. Existen escasos reportes de casos generalizados.⁴¹

Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini

La atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini es una variedad infrecuente de etiología desconocida, y consiste en un proceso cutáneo atrofiante con rasgos bien definidos. Las lesiones de esta variedad suelen ser asintomáticas, con tamaño que varía de 2 a 15 cm, pero que pueden confluir para abarcar mayores dimensiones. Suelen ser únicas, y cuando son múltiples pueden distribuirse al azar, unilateralmente o afectando varios segmentos. Cuando se localizan en abdomen o glúteos, el borde no es tan abrupto. En tórax la consistencia es similar a la de la piel adyacente, pero en zonas de abundante panículo adiposo la consistencia está disminuida. Son lesiones ligeramente deprimidas de borde bien definido, semejantes a un acantilado o “huella sobre la nieve”. El color varía de pardo rosado a azulado-grisáceo sin el anillo liliáceo característico. Presentan evolución lenta y progresiva con ausencia de involución. No se ha demostrado relación con *B. burgdorferi* y aunque existen casos familiares no está demostrado un fondo genético. Es característica su localización preferente en espalda de mujeres jóvenes o de edad media. Presenta escasa especificidad histológica por lo

que con frecuencia el reporte histopatológico es reportado como compatible.⁴² Ante la relación que se ha observado entre morfea y esta entidad se le subdivide en:⁴³

a.- Atrofodermia de Pasini y Pierini “verdadera”. La cual es una forma de atrofia idiopática con características clínicas e histológicas bien definidas

b.- Atrofodermia de Pasini y Pierini relacionada con morfea que incluye los siguientes:

- Con características clínicas e histológicas semejantes a la morfea (forma abortiva).
- Coexistente con morfea.
- Aquella con lesiones que después de varios años de evolución desarrollan lesiones histológicamente típicas de morfea.
- Con evolución a esclerosis sistémica (excepcional).

Morfea lineal

La variante lineal es por mucho el subtipo más común en la edad pediátrica. Este subtipo se caracteriza por placas longitudinales con aspecto en banda de piel deprimida que se localizan preferentemente a nivel de tronco y extremidades. La localización más frecuente es extremidades inferiores, seguida en orden decreciente por las superiores, región frontal y tronco anterior.⁴⁴ La teoría más aceptada es que ésta variante sigue las líneas de blaschko. En enfermedad leve las lesiones curan con hiperpigmentación residual, sin embargo, dependiendo de la extensión del proceso fibroso, estas lesiones pueden llevar a trastornos severos del crecimiento, atrofia muscular, contracturas en flexión, miositis, mialgias, artritis y artralgias en 12% hasta 45% en población pediátrica, así como discapacidad psicológica.^{2,45}

Cuando se localiza en la piel cabelluda origina una placa alopécica de disposición lineal, muchas veces atrófica y ligeramente deprimida, brillante, endurecida y a veces pigmentada denominada “en golpe de sable”; la cual es de carácter unilateral con preferencia en la región parietal y tendencia a deformar el hueso dando lesiones deprimidas. En ocasiones puede extenderse o afectar de forma exclusiva a la mejilla, la nariz o el labio superior. En esta localización a menudo solo se observa en la superficie de la piel una leve pigmentación lineal, pero en profundidad puede ser

responsable de deformidades del macizo facial, asimetrías y alteraciones en la implantación de los dientes.¹⁰ La afectación subyacente del sistema nervioso central que se estima en un 20-47% incluye epilepsia, migraña y neuralgia/parestesias de diversos pares craneales, así como alteraciones electroencefalográficas y en otras pruebas de imagen. En las alteraciones oftalmológicas (15-47%) predomina la esclerosis de las estructuras anexiales, seguidas de la inflamación del segmento anterior y la uveítis anterior; estas dos últimas complicaciones son generalmente asintomáticas y unilaterales.^{10,45}

Cuando el trastorno escleroso afecta a la mitad completa de la cara, entonces se le denomina Hemiatrofia Facial Progresiva o Síndrome de Parry-Romberg. Muchos autores han discutido en que este síndrome y la variante lineal “golpe de sable” se encuentran dentro del mismo espectro de la enfermedad.⁴⁶ Clínicamente se caracteriza por una atrofia primaria del tejido celular subcutáneo, músculo y hueso. La fibrosis cutánea es poco frecuente en este subtipo en particular, y generalmente se presenta en la niñez o adolescencia, resultando en asimetría facial severa. La ocurrencia simultánea de la morfea lineal en golpe de sable y la hemiatrofia facial progresiva es frecuente, reportada hasta en un 40%.⁴⁷

Morfea Ampollosa

Variedad muy inusual que forma sobre las placas de morfea ampollas o erosiones. En la mayoría de los casos descritos el sustrato anatómico-patológico observado es del tipo liquen escleroso, y aunque existe debate sobre la naturaleza de esta variedad, Patterson y Akerman enfatizaron que son dos condiciones distintas.⁴⁸ Otros la atribuyen a la obstrucción linfática por el mismo proceso escleroso, o a la asociación de alguna enfermedad ampollosa autoinmune. La tendencia a la formación de ampollas en las extremidades inferiores sugiere que además de la obstrucción linfática, es en combinación con el incremento de presión hidrostática, lo que genera la ampolla. Pautrier también sugiere que existen cambios vasculares como arteritis y fleboesclerosis, los cuales juegan un rol importante en la patogenia.⁴⁹ O’leary encontró una correlación entre el trauma local y la formación de ampollas.⁵⁰ Dauod y cols.

mostraron que los eosinófilos y en particular la proteína básica mayor (MBP) contribuyen a la destrucción tisular y formación de ampollas en algunos pacientes, lo cual correlaciona con reportes previos en la literatura que muestran elevación de eosinófilos periféricos en sangre y eosinofilia tisular en pacientes con morfea profunda y ampollosa.^{49,51}

Morfea Queloidea

La morfea queloidea se ha relacionado tanto a morfea como a esclerosis sistémica. Es una reacción fibrosa que ocurre como múltiples y bien definidas neoformaciones de aspecto nodular o en placas, de 2mm a 3cm, a nivel de cara, cuello, tronco, hombros, glúteos y brazos. Pueden sobre-elevarse a nivel de placas escleróticas o de manera aislada. Histológicamente presentan características de cicatriz queloide y de morfea. Se ha sugerido que esta variedad está presente principalmente en pacientes genéticamente con riesgo para formación de cicatrices queloideas, y en zonas de predilección para éstas como lo es el tórax.⁵²

Morfea Generalizada Segmentaria

Es una variedad severa. Acorde a Laxer y Zullian, se considera así cuando cuatro o más placas induradas mayores a 3 cm de diámetro afectan dos o más sitios anatómicos (cabeza y cuello, tronco anterior, tronco posterior y extremidades por separado).³⁴ El sitio más comúnmente afectado es el tronco, seguido de muslos y región lumbosacra. Las placas generalmente están distribuídas de manera simétrica para coalescer en lesiones más grandes.¹⁰ Clínicamente se presentan placas ligeramente inflamadas, pigmentadas, mal definidas en donde la piel se palpa engrosada y adherida a los planos profundos, la fascia y el músculo. El inicio de la esclerosis suele ser gradual y relativamente rápido en un periodo de meses. Los signos de inflamación aguda como edema y eritema suelen estar ausentes.^{12,53} Esta variedad debe distinguirse de la esclerosis sistémica. A diferencia de ésta, si bien los pacientes pueden desarrollar esclerosis de los dedos no suelen presentar ulceraciones, resorción de las falanges, alteraciones en la capilaroscopia ungueal o fenómeno de Raynaud. Además de que el rostro suele respetarse, con lo que no se observan la

fascias características de la esclerosis sistémica. Sin embargo, pueden presentar contracturas en flexión y otras manifestaciones osteomusculares; incluso se han documentado anomalías pulmonares, esofágicas, renales y cardíacas, eosinofilia periférica, aumento de las gamaglobulinas o alteraciones inmunológicas como la presencia de anticuerpos antinucleares, anti DNA de cadena simple, hipocomplementemia o anticuerpos antifosfolípido.⁵³

Morfea Panesclerótica Discapacitante de la Infancia

Variedad única y excepcional que afecta predominantemente a niños en edad prepuberal, con predominio del sexo femenino, aunque existen dos casos reportados en varones jóvenes de 18 y 26 años de edad.⁵⁴ La cual presenta una afectación amplia a nivel de piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo y hueso. Con una mínima tendencia a la regresión de los cambios fibróticos. Generalmente ocasiona contracturas severas, úlceras extensas y necrosis cutánea.¹⁰ Es la variedad más debilitante y se presenta con alta morbilidad. Afecta principalmente tórax y extremidades, cara y piel cabelluda; las falanges suelen estar respetadas. Es relativamente frecuente que los cambios cutáneos y óseos se acompañen de intensos dolores, quizás ocasionados por el daño neural en el proceso fibrótico. La ausencia de fenómeno de Raynaud, disfagia y otras sintomatologías viscerales, permite diferenciar esta entidad de la esclerodermia sistémica. Sin embargo, se han descrito complicaciones pulmonares, esofágicas y cardiológicas.⁵⁵ Wollina y cols. estimaron la presencia de carcinoma espinocelular en 6.7% por año en pacientes con esta variedad. Se ha visto que dicha dermatosis puede afectar otros sitios no relacionados a úlceras crónicas.⁵⁶

Morfea Profunda o Subcutánea

La morfea profunda es por mucho la variante menos frecuente (5% de todos los pacientes). En esta variedad el proceso fibroso afecta principalmente las capas más profundas del tejido conectivo, tejido adiposo, fascia y músculo subyacente. Las lesiones en la morfea profunda típicamente están dispuestas de manera simétrica y predominan en las extremidades. Tiene su inicio durante la niñez, y en muchas

ocasiones se presenta sin signos claros de inflamación.¹⁰ Existe discusión entre varios autores si el término “Morfea Generalizada” y el término “Morfea profunda” son partes del mismo proceso. El primero hace referencia a la vasta extensión que el trastorno fibroso pueda alcanzar, mientras que el segundo pretende describir que los cambios microscópicos asientan fundamentalmente en los tejidos profundos.²

Morfea Mixta

Ocurre hasta en 15% de los pacientes con morfea y habla de la combinación de dos o más subtipos ya descritos.^{34,57}

Trastornos Afines

Shulman en 1974, describió un síndrome caracterizado por fascitis difusa, hipergamaglobulinemia y eosinofilia, con cambios pseudoesclerodérmicos en las extremidades. Posteriormente, otros autores lo denominaron fascitis eosinofílica.⁵⁸ Constituye una entidad clínica bien definida de etiología desconocida en donde la eosinofilia periférica y la fascitis con infiltrado eosinofílico son los principales criterios diagnósticos pero son inconstantes. El padecimiento es infrecuente, poco más de 200 casos publicados hasta el 2003, relacionándose a múltiples factores (ejercicio, infecciones, sustancias tóxicas, neoplasias, fármacos y discrasias sanguíneas). Es más común en hombres entre la tercera y sexta década de la vida. De inicio insidioso, en casos severos la evolución es prolongada a pesar de diversas terapias, auto-limitándose al cabo de 2-5 años.⁵⁹ El proceso inflamatorio puede evolucionar produciendo un engrosamiento de las fascias y del tejido conectivo adyacente, incluso involucrar al tejido celular subcutáneo y el músculo. Los fibroblastos provenientes de pacientes con esta enfermedad muestran gran actividad para la producción de colágeno, detectándose mayor expresión para las citosinas inflamatorias.⁶⁰ La ausencia de afectación facial y dedos, así como de fenómeno de Raynaud, disfagia, compromiso sistémico y la presencia característica de “surcos venosos”, la diferencian de la esclerosis sistémica.⁵⁹ En la clínica se caracteriza por el endurecimiento de la piel de las cuatro extremidades de manera bilateral y simétrica. La mayoría de los paciente inician con una fase edematosa con áreas de eritema difuso

en las extremidades, la cual suele ser de corta duración y pasa desapercibida. Es seguida por mayor induración con una superficie irregular y áreas deprimidas, resultado evidente en la zona media de extremidades superiores y cara interna de muslos, como consecuencia del desarrollo de bandas de esclerosis que atraviesan de forma perpendicular el panículo adiposo. En un estadio final la piel se observa completamente lisa, endurecida y adherida a planos profundos. En un 30% de los pacientes se pueden observar lesiones típicas de morfea en placas en otras áreas del cuerpo, que no son sincrónicas a la fascitis y pueden aparecer antes o después de la inflamación de la fascia. La ausencia de eosinofilia, hipergamablobulinemia o aumento de la velocidad de sedimentación globular no descarta el diagnóstico ya que estas alteraciones suelen ser transitorias. Las manifestaciones extracutáneas más frecuentes son la sinovitis o tenosinovitis, artritis, contracturas o síndrome del túnel del carpo. Complicaciones poco frecuentes incluyen la anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia y trastornos mieloproliferativos.³

Involucro Extracutáneo

Se ha observado que un 25% de los pacientes con morfea presentan una o más manifestaciones extracutáneas durante el curso de la enfermedad. Las complicaciones sistémicas más frecuentes son las artralgias, y en el caso de que las lesiones asienten en el polo cefálico, las manifestaciones neurológicas y oculares.⁶¹

El involucro articular es el más comúnmente encontrado y de mayor prevalencia en pacientes con morfea lineal. La afectación de la articulación puede no estar relacionada al sitio de la lesión cutánea. Los niños que presentan artritis, frecuentemente cuentan con factor reumatoide positivo, velocidad de sedimentación globular y algunos autoanticuerpos circulantes. Estos pacientes en general presentan un cuadro rápidamente progresivo.³⁴

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son crisis convulsivas y cefalea, aunque alteraciones en el comportamiento y dificultad en el aprendizaje también han sido descritas. Se han reportado anomalías imagenológicas a nivel de sistema

nervioso central; en su mayoría sin relevancia, como calcificaciones, malformaciones vasculares, cambios en materia blanca y de vasculitis. Enfermedad por reflujo gastroesofágico es la única manifestación gastrointestinal descrita hasta el momento.⁶² Casos muy poco frecuentes de alteraciones cardíacas (pericarditis y arritmias) y renales se han reportado. ³⁴

PRONÓSTICO

La actividad de la enfermedad usualmente dura de 3 a 5 años. La resolución clínica completa es poco frecuente, por lo tanto, la morfea es una enfermedad benigna y autolimitada en la mayor parte de los casos. Sin embargo, puede ocasionar deformidad de la región afectada, limitación del movimiento y crecimiento, anquilosis y dejar secuelas desfigurantes e incapacitantes.⁶³ Hasta el 44% de los pacientes presentan incapacidad relacionada a la enfermedad y la sobrevida es similar a la de la población en general.⁶⁴ También se ha encontrado un porcentaje elevado de artralgias, sinovitis, uveítis, alteraciones vertebrales, contracturas y síndrome de túnel del carpo en la morfea lineal y profunda. ⁶³

2.2.- MORFEA DE INICIO EN EDAD PEDIÁTRICA

GENERALIDADES

La morfea es una patología poco común tanto en la edad adulta como en la infancia, con un predominio femenino ampliamente descrito en la literatura.⁶⁵ Aproximadamente el 90% de los niños diagnosticados de morfea tienen entre dos y catorce años de edad. Lo que corresponde al 0.2% de los pacientes referidos a clínicas pediátricas.⁶⁶ Aproximadamente un 20-30% de los casos de morfea se inician en la infancia. ⁶⁵

En México Z. Morel y cols. describieron en un hospital de referencia las características clínicas de niños con esclerodermia, encontrando de igual manera que lo descrito en la

literatura un predominio en el sexo femenino, afectando de manera preferente a pacientes en edad escolar y la adolescencia, con una media de edad de 8 años (rango 7 a 11 años) al momento del diagnóstico. La duración de la enfermedad fue a menudo prolongada, con edad media de presentación entre la primera manifestación y el diagnóstico de 1.9 años.⁶⁷

Las causas reportadas como desencadenantes en este grupo de edad incluyen principalmente al trauma, quemaduras, liquen estriado, vacunas (bacilo de Calmette-Guerin), radioterapia, fármacos (bleomicina, D-Penicilamina, bromocriptina, ibuprofeno o pentazocina), y agentes infecciosos como *Borrelia burgdorferi*. Siendo el antecedente traumático el principalmente reportado.^{65,66} El origen autoinmune no es tan evidente como la esclerosis sistémica. Los estudios afirman que la prevalencia de enfermedades autoinmunes en los familiares de pacientes con morfea parece estar aumentada tanto en adultos (10.6%), como en niños (12-23.8%) respecto a la población general.^{65,68}

CUADRO CLÍNICO

En relación a las variedades se ha descrito en la literatura que la forma lineal es el subtipo más comúnmente reportado en niños, lo que corresponde aproximadamente al 65% de los casos, mientras que la forma de placas (la segunda más común) corresponde aproximadamente el 26%.⁶³ Beltramelli M. y cols. en una serie publicada en 2010 describen un predominio de la variante lineal en el 69% de los casos, seguida de las formas en placa (11.5%) generalizada (3.8%) y profunda (3.8%).⁶⁹ Sin embargo Martínez y cols. en 2011 encontraron en un estudio realizado en España que la variedad en placas era la forma predominante en niños (61.5%) dato que también fue corroborado por Marzano y cols. en 2003.^{65,70} En México, similar a lo reportado en la literatura la variedad clínica predominante es la forma lineal hasta en un 71% de los casos, seguida de morfea mixta y morfea circunscrita.⁶⁷

Manifestaciones cutáneas de morfea de inicio en la edad pediátrica

En los niños, la clínica es consecuencia de la fibrosis y atrofia de la piel, tejido celular subcutáneo, músculo y tejido subyacente. Las lesiones cutáneas comprenden desde un estadio no indurado hasta la esclerosis, y desde hipopigmentación hasta hiperpigmentación residual. Puede asociarse con contracturas y deformidades articulares con la consiguiente limitante de la función articular, así como grandes deformidades y defectos en los huesos subyacentes provocando a menudo lesiones desfigurantes.⁶⁸

En niños la morfea es más común que la esclerosis sistémica, y existe mayor variedad en cuanto a su presentación. La variedad lineal es más frecuente en extremidades; cuando compromete el área fronto-parietal se le conoce como “en golpe de sable”, en donde su curso clínico tiende a remitir, permanecer sin cambios o extenderse. La progresión hacia una morfea “panesclerosante del niño” es poco común, siendo más frecuente que tome este curso en menores de 14 años.⁷¹ La variedad en placas es menos común en la población pediátrica y se comporta con progresión lenta y evolución benigna. Con lesiones ubicadas en tronco en su eje horizontal. Pueden afectarse varios segmentos corporales y cuando el compromiso es bilateral es asimétrico. Las variantes incluyen la forma en gotas, la morfea profunda o subcutánea.⁷² La variante generalizada es una esclerosis generalizada y severa de la piel, sin compromiso sistémico; más frecuente en adultos y excepcional en niños. Finalmente, las formas mixtas se presentan como lesiones con características propias de dos o más de las variantes previamente descritas, y es una asociación frecuente en niños, de comportamiento más agresivo.⁷¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza de la misma manera que en los adultos, basado en la historia clínica y la exploración física. Sin embargo, la biopsia de piel puede ser útil para corroborar el diagnóstico. Histopatológicamente se observan infiltrados linfocíticos perivasculares, con la presencia de algunos eosinófilos y células plasmáticas a nivel de la dermis reticular. Engrosamiento prominente de los haces de colágena. En etapas tardías se observa ausencia del infiltrado inflamatorio y presenta engrosamiento del

colágeno con atrofia de glándulas écrinas, disminución de los vasos sanguíneos y atrapamiento de tejido adiposo a nivel de dermis.⁷³ La esclerosis sistémica es idéntica a la morfea histológicamente por lo que la biopsia no diferencia entre ambas entidades.

Respecto a los hallazgos de laboratorio el factor reumatoide (FR) suele ser positivo. Los ANA también suelen serlo entre un 60-75% de los casos, preferentemente con una especificidad para el Anti-DNAn y proteína HGM.^{66,68,74} Un estudio realizado en el Instituto Dermatológico de Jalisco por Guevara-Gutiérrez y cols. encontró que hasta un 29% de pacientes pediátricos con morfea presentaban anticuerpos antinucleares positivos, datos similares a lo reportado por las series de Marzano y Bodemer's con un 26% y 28% respectivamente. Con un patrón de inmunofluorescencia homogéneo en el 70%, de los pacientes con anticuerpos positivos, 86% presentaban morfea generalizada y en el 70% de los casos la enfermedad se consideraba activa.⁷⁵

Termogramas han sido realizados en pacientes con morfea, encontrando aumento de la temperatura a nivel de las lesiones en fase activa. Este estudio no se encuentra disponible en la mayoría de los casos. Láser, doppler y flujometría pudieran ser de utilidad.⁷³

PRONÓSTICO

Según las series actuales, los pacientes pediátricos con morfea presentan un porcentaje de resolución de aproximadamente la mitad de los casos. Sin embargo, Saxton-Daniels y cols. informan en un estudio sobre pacientes con morfea de inicio en la infancia la persistencia de esta entidad en un 89% de los casos, destacando con ello la naturaleza crónica de esta entidad.⁷⁶ En un reporte de 30 casos de morfea realizado por Uziel y cols. 5 de 19 pacientes con morfea lineal localizada en una extremidad tuvieron alteración del crecimiento de la extremidad afectada y un paciente requirió tratamiento quirúrgico. La limitación del crecimiento fue resultado de la extensión de la fibrosis desde la piel hasta tejido celular subcutáneo, músculo e incluso hueso.⁷⁷

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La morfea es una dermatosis crónica de etiología desconocida, con características inflamatorias distintivas que conducen a la esclerosis de la piel y los tejidos subyacentes. Incluye una serie de entidades que pueden distinguirse basándose en las manifestaciones clínicas y la estructura de la piel.

La esclerodermia y sus diferentes subtipos presentan variabilidad en su prevalencia en diferentes regiones del mundo, por lo que factores genéticos, raciales y ambientales parecen estar involucrados. A nivel mundial, estudios realizados en Estados Unidos, Asia y Europa muestran que el inicio de la esclerodermia en niños es poco frecuente, con menos del 5% de los casos en menores de 16 años, siendo la variedad lineal la forma predominante. La morfea en placas constituye la variante más frecuente en los adultos. Escasos estudios en Latinoamérica describen las manifestaciones cutáneas únicamente en un grupo poblacional. No existe ningún estudio publicado en población mexicana que se enfoque en la descripción de la frecuencia de todas las manifestaciones cutáneas y las compare en población pediátrica y adulta.

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia en población mexicana, pediátrica y adulta en pacientes del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua?

5.- JUSTIFICACIÓN

El establecer la prevalencia de las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia en grupos representativos de la población mexicana en un centro de referencia dermatológico, nos será de utilidad para tener una mayor noción sobre cuales son las principales manifestaciones cutáneas tanto en pacientes pediátricos como adultos. Lo

que nos ayudará a realizar una detección precoz de la enfermedad, acortamiento del tiempo entre el inicio de la misma y su diagnóstico. Esto contribuirá para brindar un tratamiento oportuno, evitar la progresión de la enfermedad, secuelas incapacitantes de la misma, así como búsqueda intencionada de patologías autoinmunes concomitantes.

Nuestros resultados ayudaran a saber que manifestaciones son características por grupo de edad beneficiando tanto a dermatólogos como a otras especialidades implicadas en el tratamiento de esta enfermedad.

6.- HIPÓTESIS

Se encontrara manifestaciones cutáneas en los pacientes de esclerodermia de la clínica de enfermedades Colágeno vasculares del Centro Dermatológico Pascua en el 100%.

La morfea lineal será la forma predominante en el grupo pediátrico (menores de 16 años) y corresponderá aproximadamente a un 40% de los casos. La variedad en placas en este mismo grupo alcanzara un 27% , las formas mixtas 23% el resto un 10%.

En la población adulta el subtipo mas común será la variedad en placas en un 45%, seguida de la morfea generalizada en un 25% y el 30% el resto de las variedades.

7.- OBJETIVOS

7.1.- OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de las manifestaciones cutánea de esclerodermia en población mexicana pediátrica y adulta en la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua.

7.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Determinar las manifestaciones cutáneas mas frecuentes en los grupos de estudio.

- 2.- Especificar edad de inicio y de diagnóstico de la esclerodermia en cada grupo etario.
- 3.- Determinar el periodo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.
- 4.- Determinar la frecuencia de manifestaciones extra-cutáneas en los grupos de estudio.
- 5.- Comparar las manifestaciones extra-cutáneas entre los dos grupos
- 6.- Detectar las enfermedades autoinmunes asociadas en cada grupo de estudio.

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

8.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional

Transversal Retrospectivo

8.2.- DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de esclerodermia de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua desde la existencia de la clínica (1980-2015).

8.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes con diagnóstico de esclerodermia en población pediátrica (0-18 años) y adultos (igual o >19 años).

8.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes que cumplan criterios de esclerosis sistémica (presencia de esclerodactilia y Fenómeno de Raynaud).
- 2.- Expedientes incompletos.

8.5.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes serán divididos en dos grupos de estudio de acuerdo a la edad en A y B:

- 1.- Grupo A: pacientes con esclerodermia pediátricos (desde el nacimiento hasta los 18 años de edad).
- 2.- Grupo B: pacientes con esclerodermia adultos (igual o mayores de 19 años de edad)

Realizar una revisión del registro de expedientes de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares para identificar aquellos con diagnóstico de esclerodermia. Posteriormente estos expedientes se revisarán para ver cuales cumplen criterios de inclusión y clasificarlos por grupos de estudio para identificar y cuantificar los siguientes datos:

Edad, sexo, variante clínica de esclerodermia, distribución de las lesiones, posibles factores desencadenantes, historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, enfermedades concomitantes, tiempo de retraso en el diagnóstico, tratamiento y evolución.

- 1.- Fase inflamatoria (activa): eritema, edema, crecimiento centrifugo e infiltración.
- 2.- Fase atrófica (fibrótica): Esclerosis cutánea, atrofia dérmica y subcutánea, y alteraciones en la pigmentación.
- 3.- Signos y síntomas acompañantes: Disminución de la sudoración, ausencia de anexos (vello), hipoestesia, prurito, alopecia cicatrizal (piel cabelluda), úlceras crónicas.
- 4.- Manifestaciones extra-cutáneas: dolor abdominal, migraña, artralgias, deformidad anatómica, limitación funcional (contracturas en flexión), alteraciones pulmonares y esofágicas.

Estos datos recolectados se anotarán en hojas de recolección para realizar análisis estadístico en el programa SPSS. En cuanto a la estadística descriptiva, para las variables cualitativas se usarán proporciones y variables cuantitativas con distribución normal, medias o promedio y desviación estándar en caso contrario, así como mediana y percentiles.

8.6.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

(VER ANEXOS)

9.- RECURSOS

9.1.- RECURSOS HUMANOS

Investigador principal: Dra. Ana Luisa Cabrera Pérez

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración de protocolo, obtención de la información con procesamiento de los datos, elaboración de informe final.

Investigadores responsables: Dr. Fermín Jurado Santa Cruz y Dra. Virginia Martínez Estrada.

Actividad: Revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión final de los resultados obtenidos en el estudio.

Asesores metodológicos: Dra. Martha Morales, M. en C. María Luisa Peralta Pedrero.

Actividad: Valorar validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación e interpretación de los mismos.

9.2.- RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos de la clínica de colágeno vasculares.

Computadora con programa office y SPSS

Hojas de registro

9.3.- RECURSOS FÍSICOS

Área de clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua.

10.- ANALISIS ESTADÍSTICO

FINANCIAMIENTO

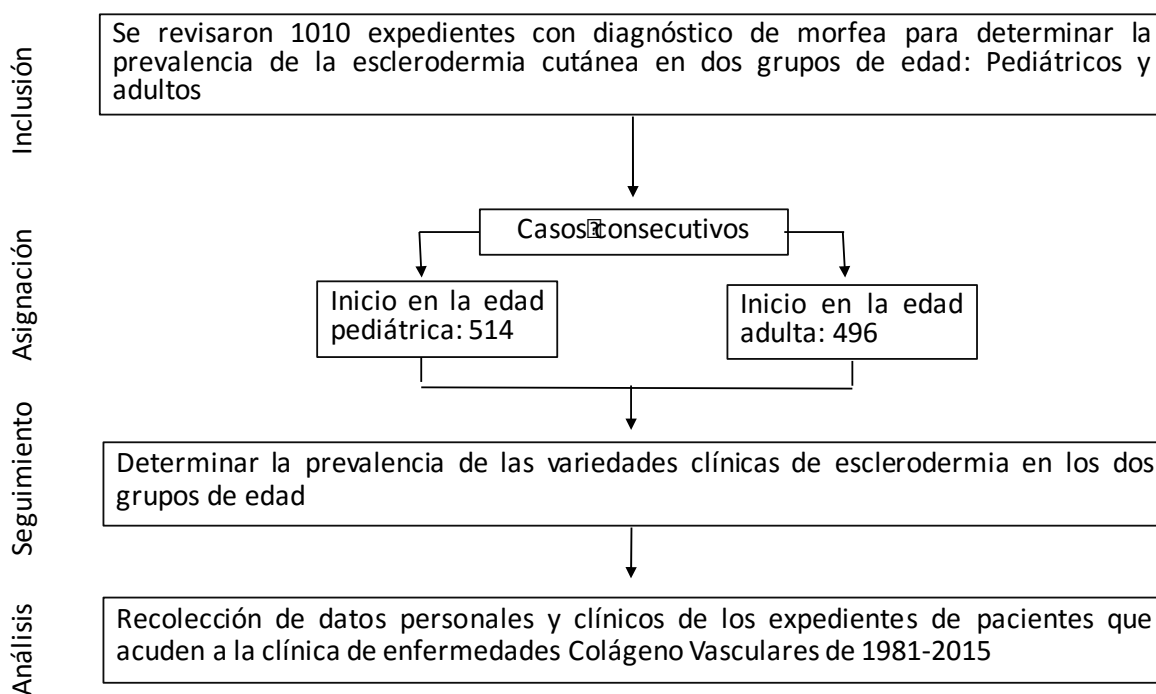
Autofinanciamiento por el investigador principal

11.- RESULTADOS

Descripción del estudio

Se revisaron 1448 expedientes de pacientes de la clínica de enfermedades colágeno vasculares registrados como esclerosis, esclero, esclerodermia o esclerosis sistémica progresiva (ESP). Se excluyeron a 269 pacientes con presencia de esclerodactilia y fenómeno de Raynaud, definitorios de ESP, 56 expedientes con diagnósticos distintos a los ya mencionados y 113 expedientes incompletos. Se revisaron un total de 1010 expedientes con diagnóstico de morfea que cumplieron con los criterios de inclusión para determinar las características clínico-epidemiológicas y compararlos entre los dos grupos de estudio.

DIAGRAMA 1. Descripción del estudio

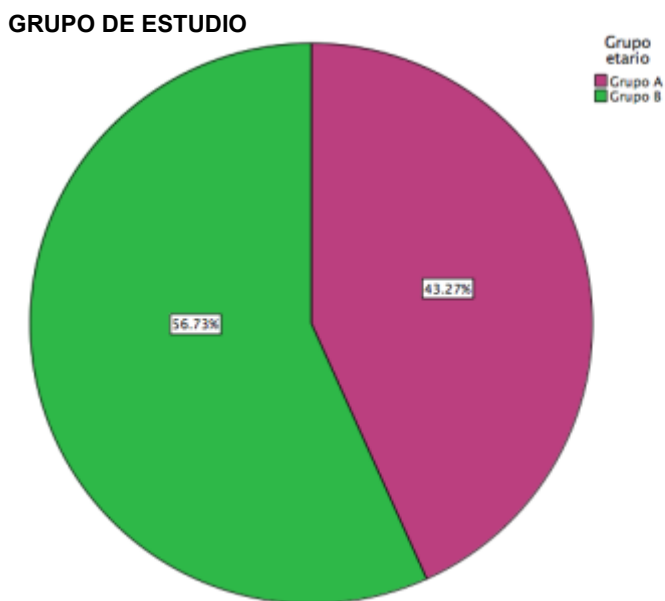


Características demográficas de los pacientes

GRUPOS DE ESTUDIO

Se dividieron en dos grupos de acuerdo a la edad del diagnóstico, 437 pacientes correspondieron al grupo A: Pacientes con diagnóstico de esclerodermia igual o menores a 18 años y 573 pacientes al grupo B: Pacientes con diagnóstico de esclerodermia igual o >19 años.

Gráfica 1.

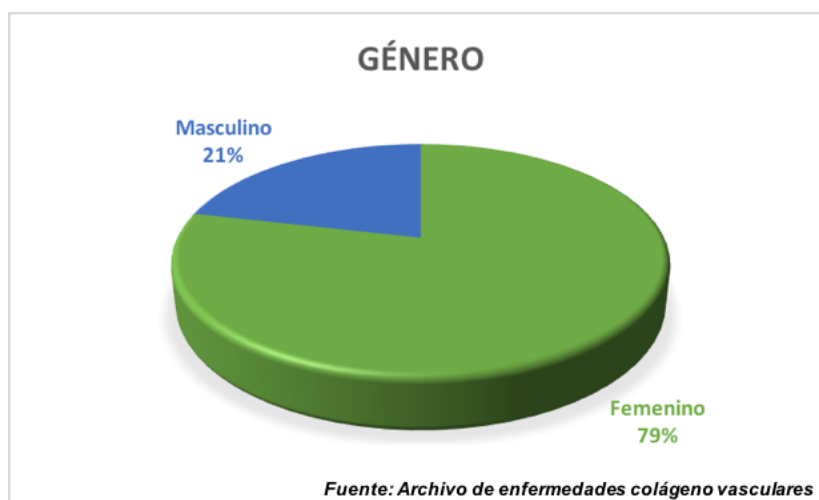


Fuente: Archivo de enfermedades colágeno vasculares

GÉNERO

Predominó en las mujeres con una relación 3.6:1.

Gráfica 2.



Fuente: Archivo de enfermedades colágeno vasculares

GÉNERO POR GRUPOS

Se realizó una subdivisión por grupos de edad para determinar la R=M/H. En el grupo de pacientes menores a 10 años se encontró una relación de 2.35:1, en el grupo de pacientes entre 11 a 18 años de 5.3:1, en los pacientes entre 19 y 41 años la relación fué de 4.50:1 y en los mayores de 41 años de 6.12:1.

Tabla 1.

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	132	70.2
Masculino	56	29.8
Total	188	100.0

Gráfica 3. (GRUPO A)

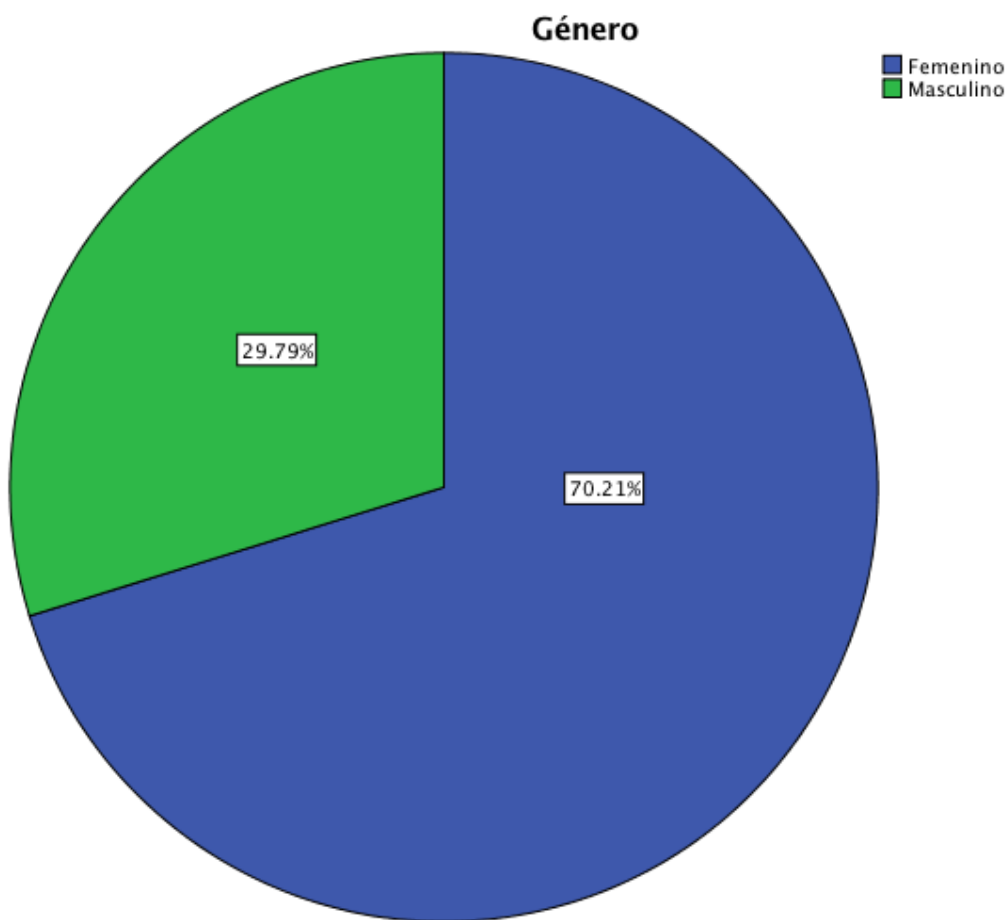


Tabla 2.

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	210	84.3
Masculino	39	15.7
Total	249	100.0

Gráfica 4. (GRUPO B)

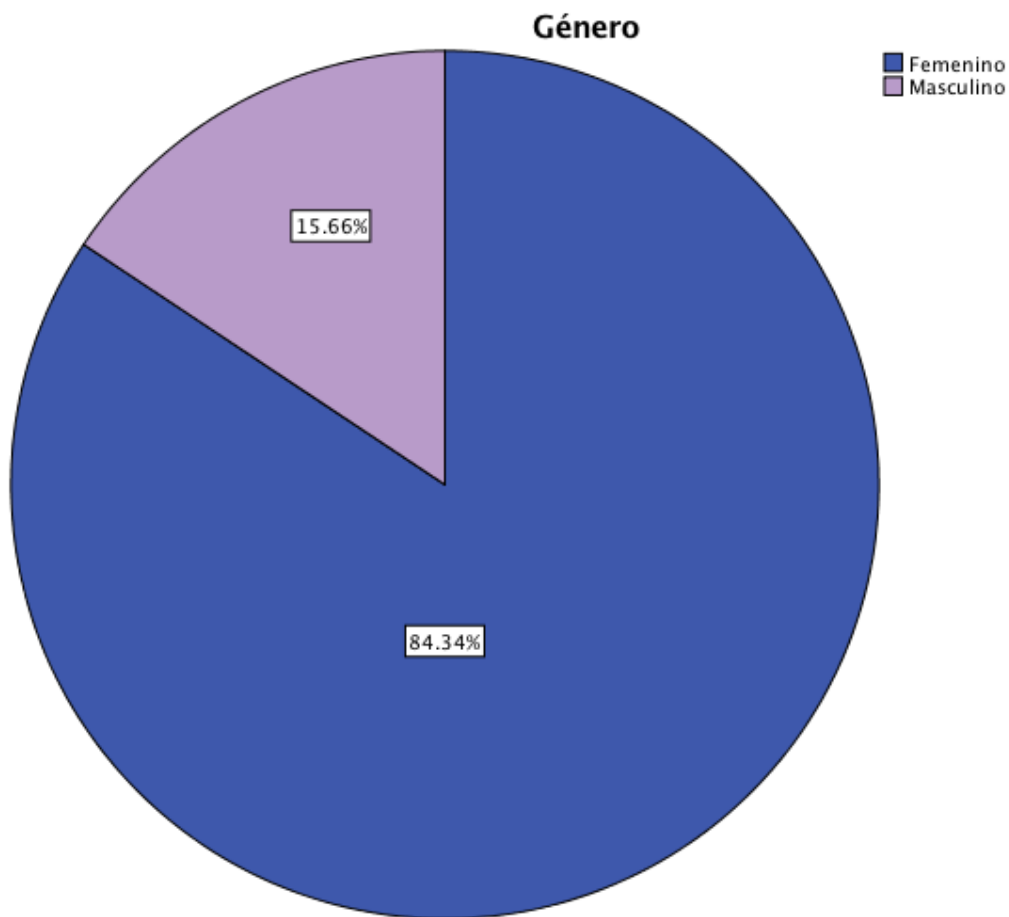


Tabla 3.

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	329	81.8
Masculino	73	18.2
Total	402	100.0

Gráfica 5. (18-40años)

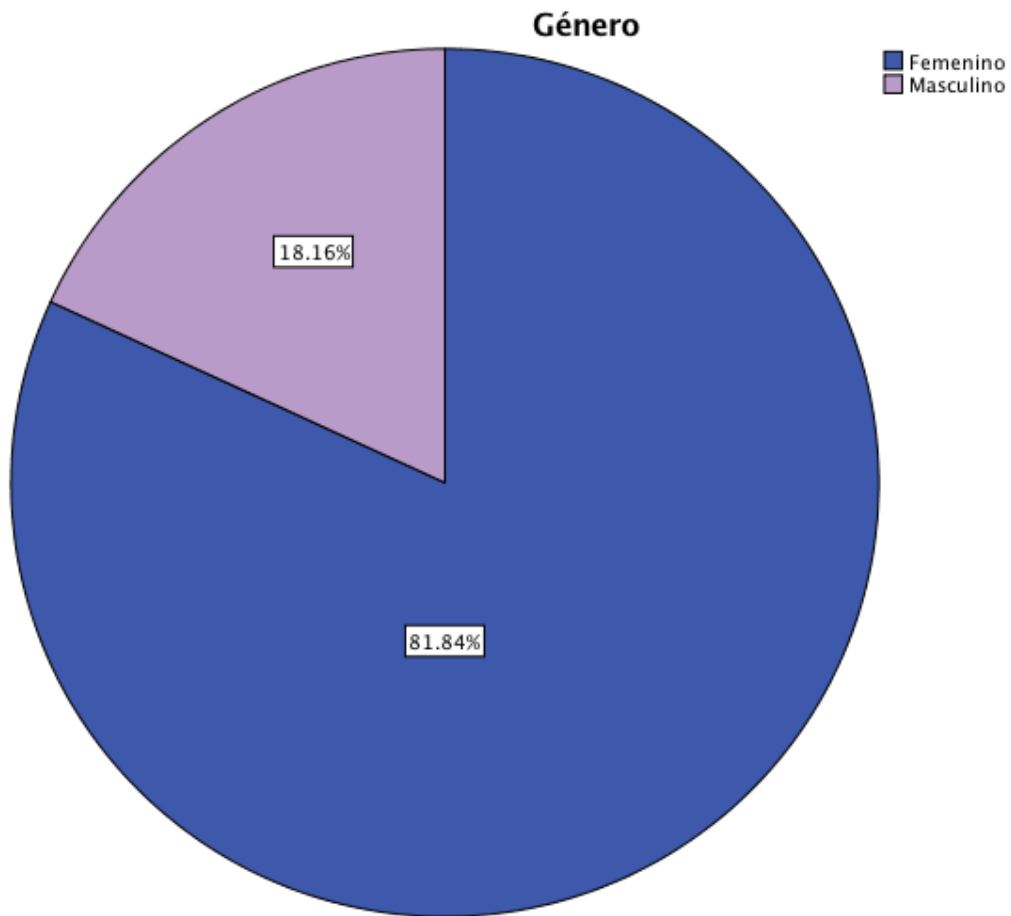
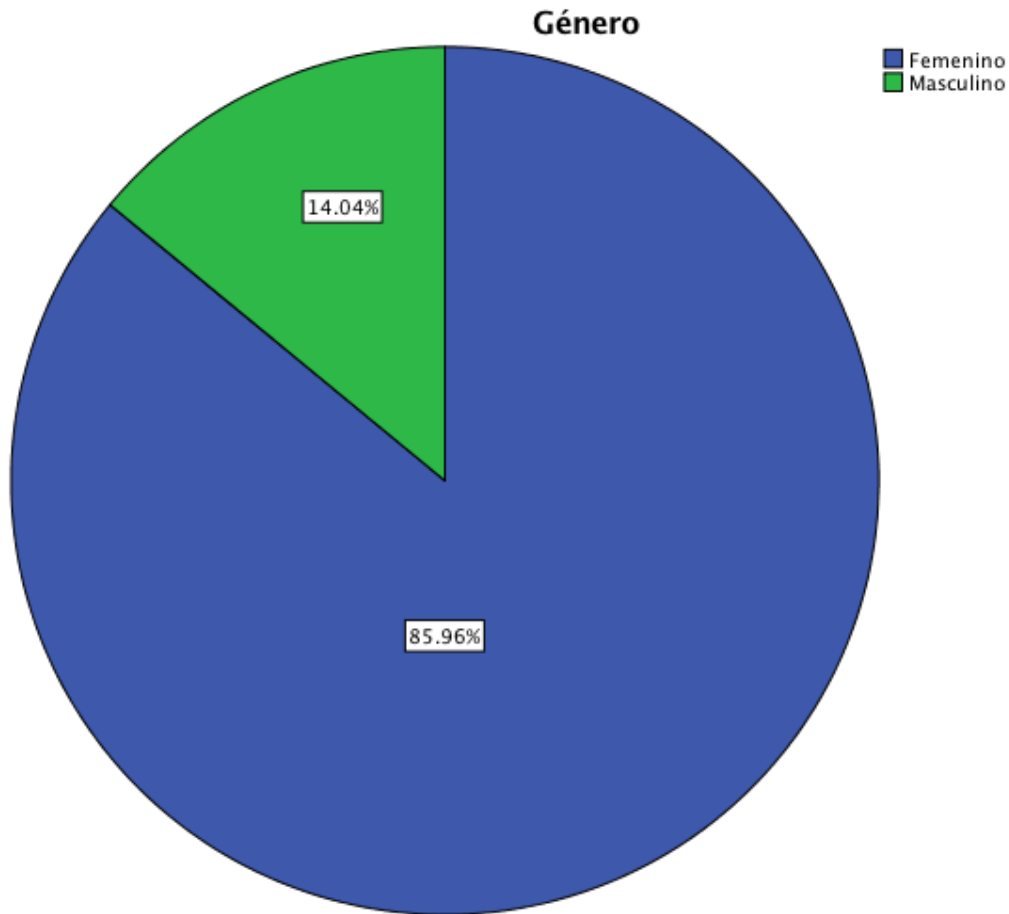


Tabla 4.

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	147	86.0
Masculino	24	14.0
Total	171	100.0

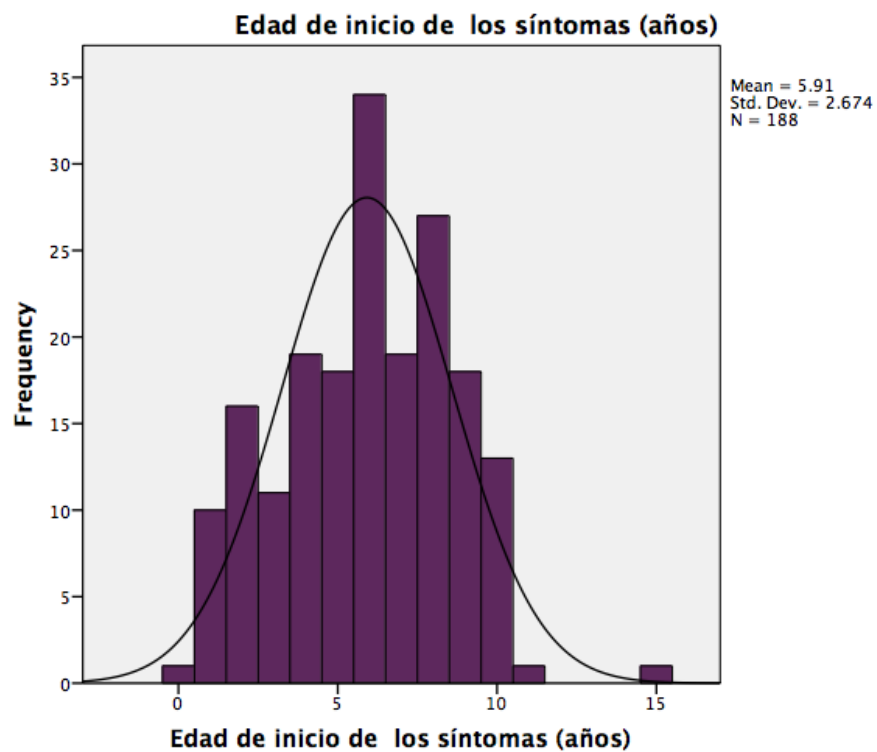
Gráfica 6. (>=41)



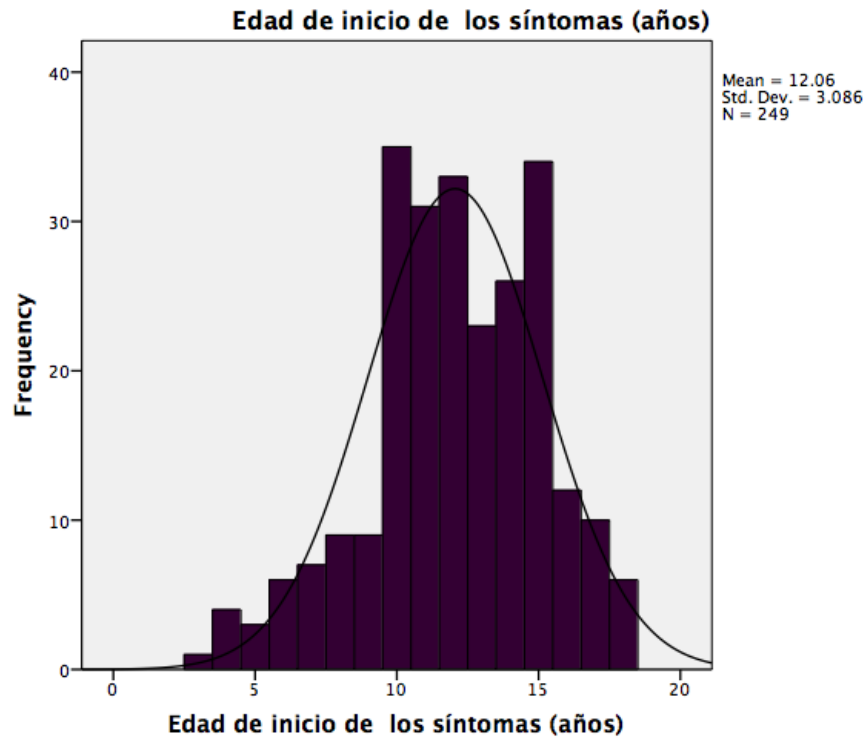
EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS

Respecto a la edad de inicio de los síntomas el grupo A se subdividió en pacientes menores a 10 años y de 11 a 18 años. De los primeros se encontró una media de 6 años (DE+-2.67), del segundo la media fue de 12.06 (DE+-3.08). El grupo B se subdividió en pacientes entre 19 y 40 años, así como >41. En el primer grupo se encontró una media de inicio de los síntomas de 25.08 años (DE +- 7.68), el segundo grupo presentó una media de 50.01 (De+- 9.94).

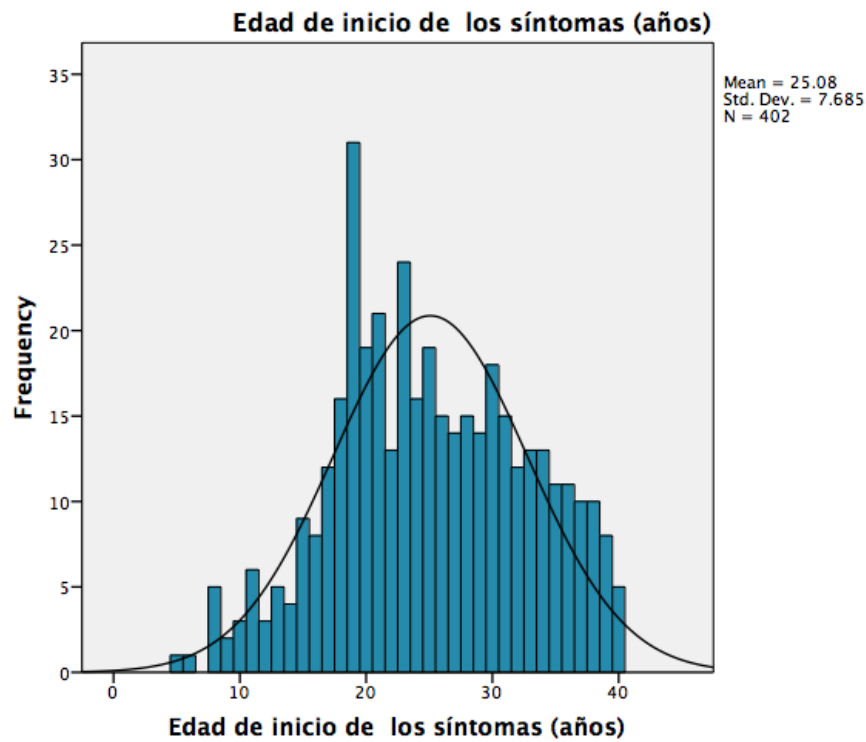
Gráfica 7. (0-10 años)



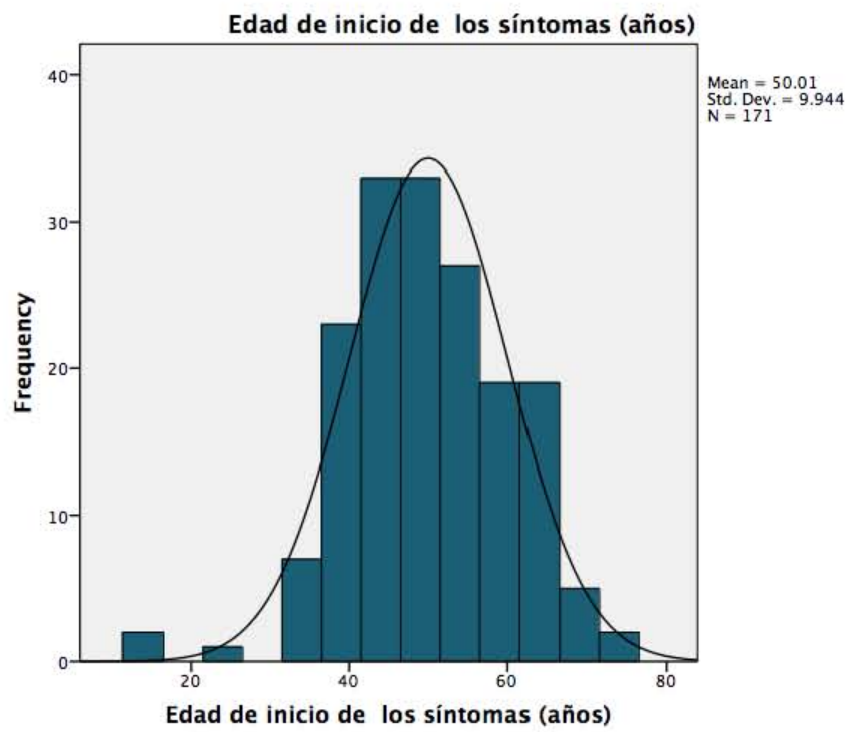
Gráfica 8. (11-18 años)



Gráfica 9. (19-40 años)



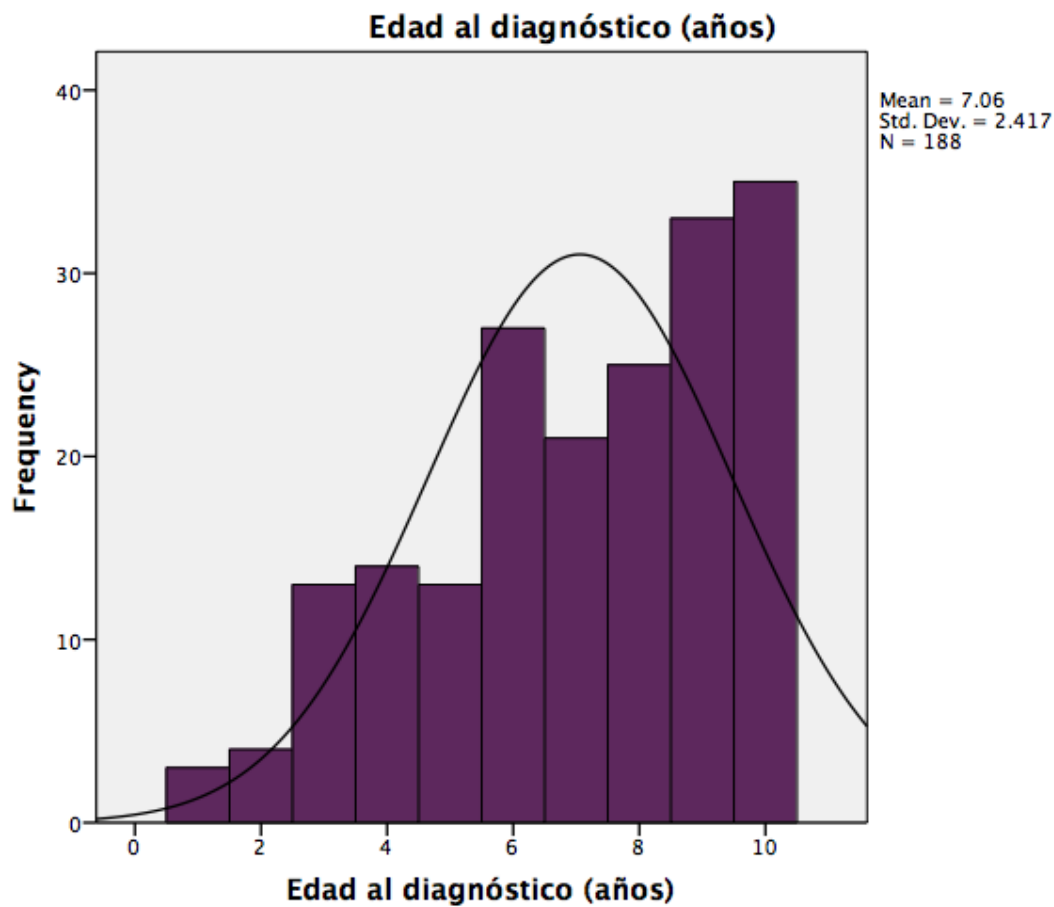
Gráfica 10. (>41 años)



EDAD AL DIAGNÓSTICO

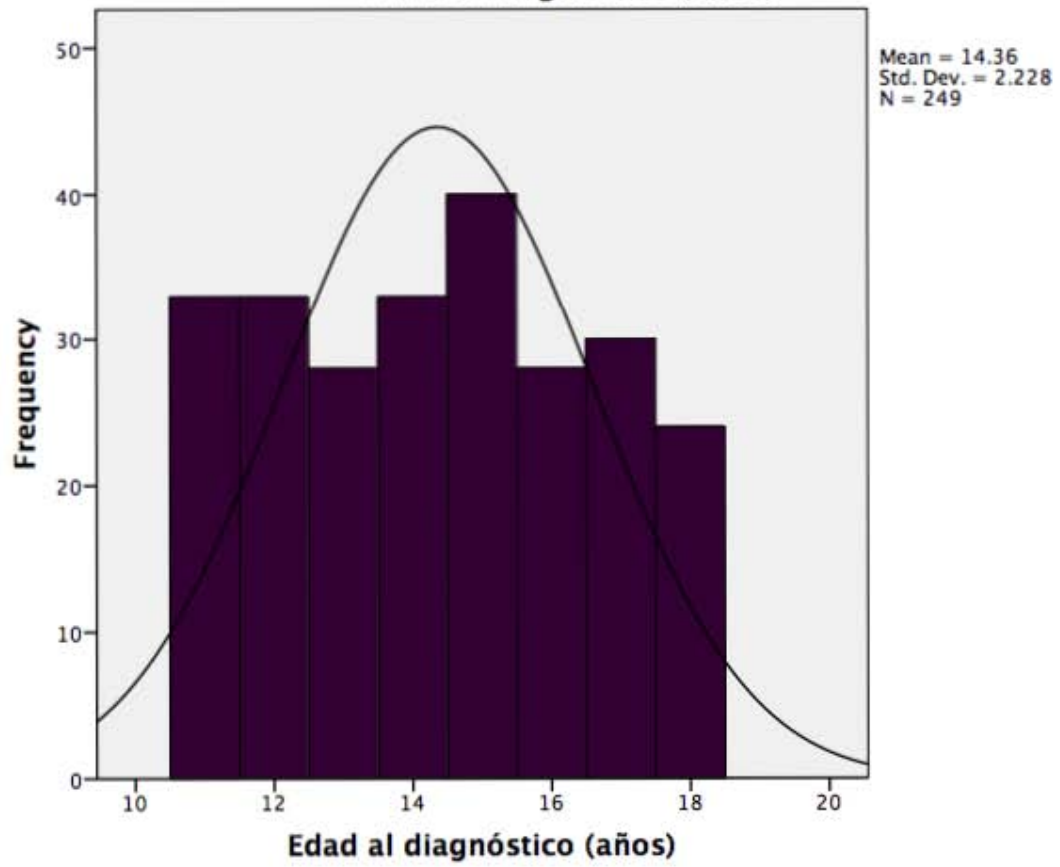
La edad media al momento del diagnóstico se determinó en los cuatro subgrupos. En el grupo A de 0-10 años fue de 7.06 (DE:±2.41), en el grupo de 11-18 años de 14.36 (DE ±2.22). En el grupo B de 18-40 años se estimó en 28.67 (DE ± 6.30) años y en el grupo de mayores de 41 años de 53.16 (DE± 8.62).

Gráfica 11. (0-10 años)

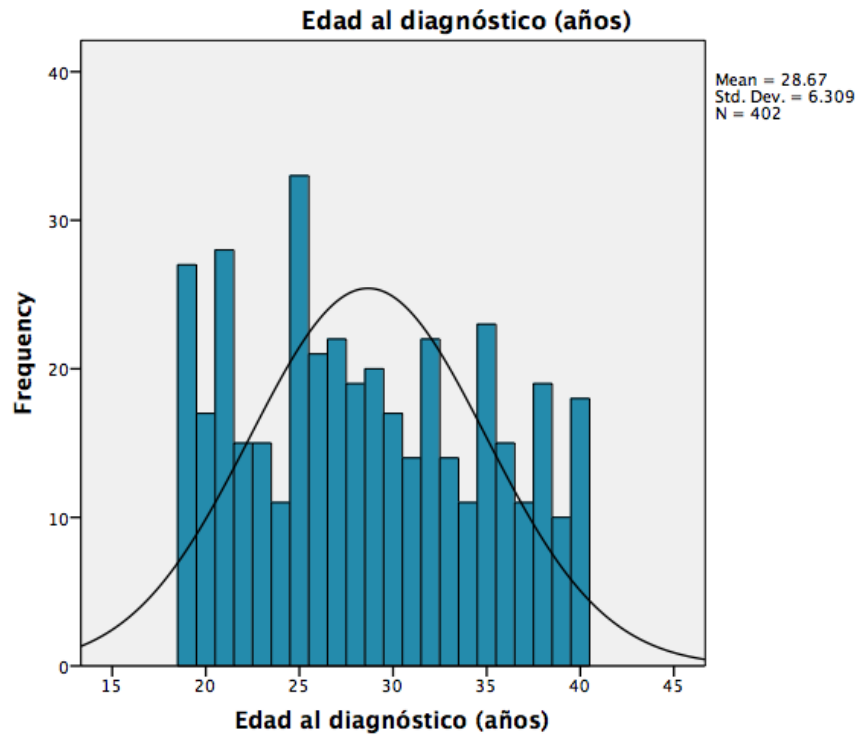


Gráfica 12. (11-18 años)

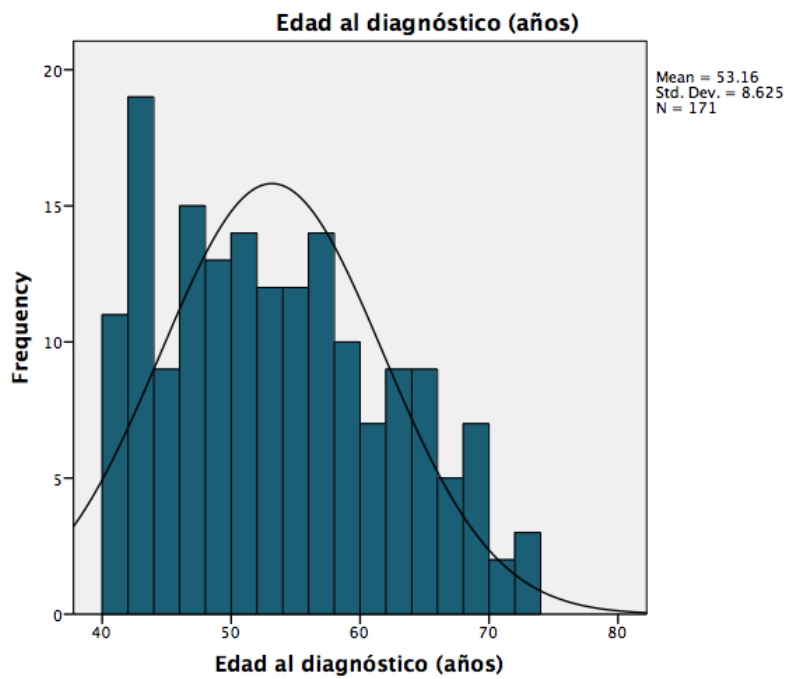
Edad al diagnóstico (años)



Gráfica 13. (19-40 años)



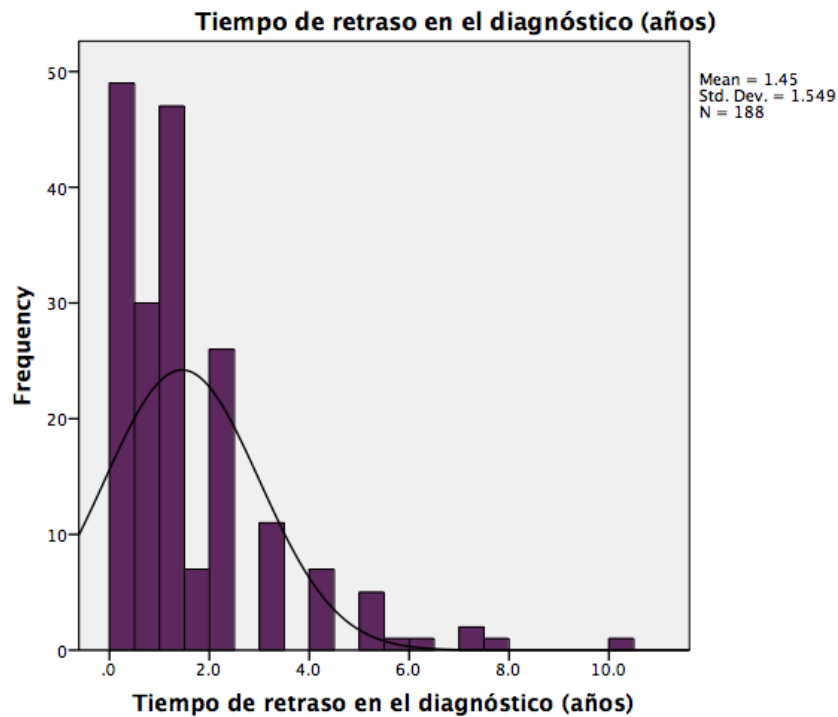
Gráfica 14. (>igual 40 años)



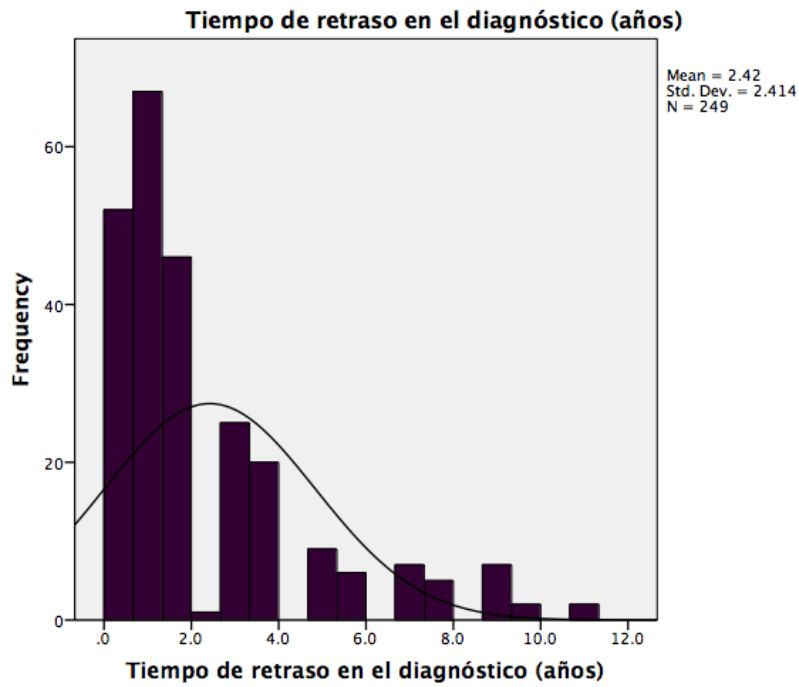
TIEMPO DE RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO

El periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta que se realizó el diagnóstico tuvo una media en el grupo A de 0-10 años de 1.45 (DE:±1.54), en el grupo de 11-18 años de 2.42 (DE ±2.4). En el grupo B de 18-40 años se estimó en 3.68 (DE ± 4.5) años y en el grupo de mayores de 41 años de 3.27 (DE± 5.92).

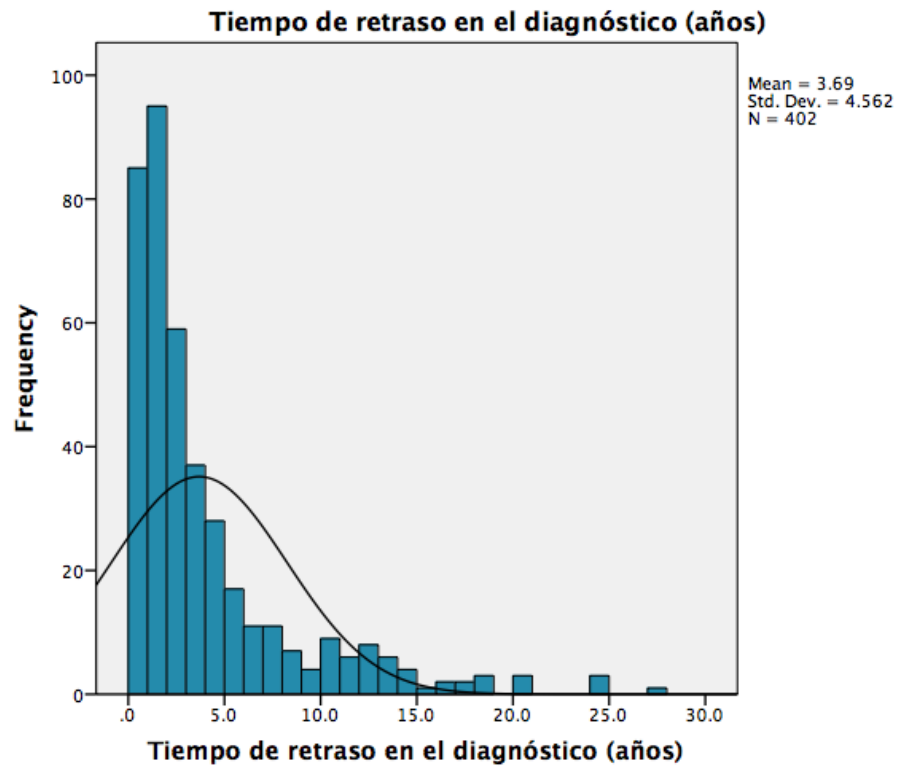
Gráfica 15. (0-10 años)



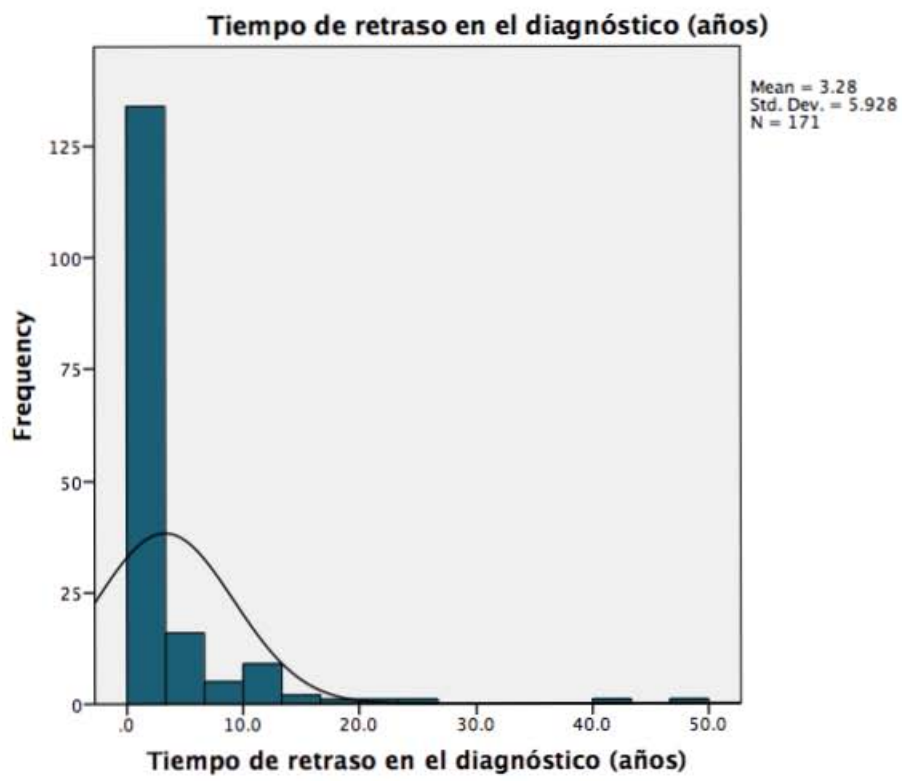
Gráfica 16. (11-18 años)



Gráfica 17. (19-40 años)



Gráfica 18. (>41 años)



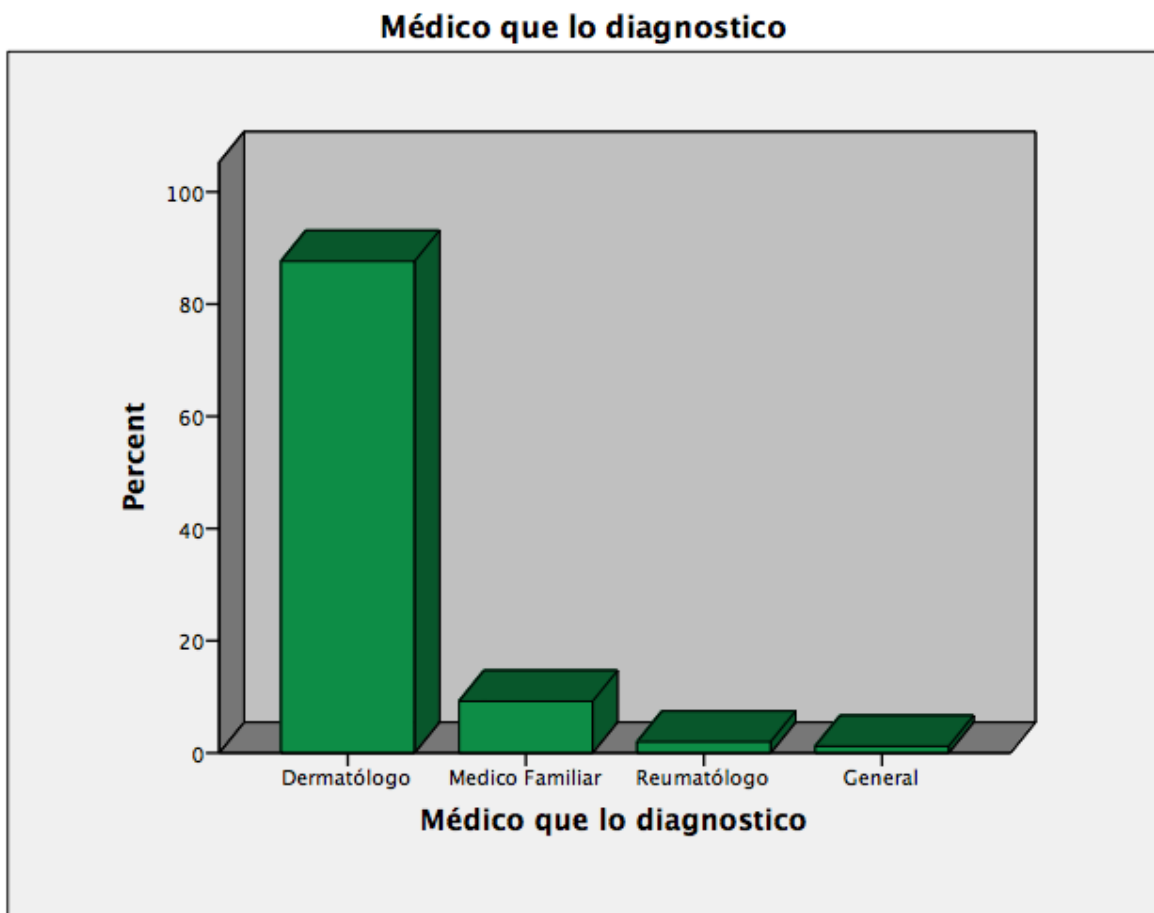
MÉDICO QUE LO DIAGNÓSTICO

En el 87.6% de los casos el diagnóstico fue realizado por el dermatólogo. La siguiente gráfica muestra la relación con otras especialidades que intervienen en la atención de estos pacientes como reumatología, medicina familiar y medicina general.

Tabla 5.

	Frecuencia	Porcentaje
General	12	1.2
Dermatólogo	885	87.6
Médico Familiar	93	9.2
Reumatólogo	20	2.0
Total	1010	100.0

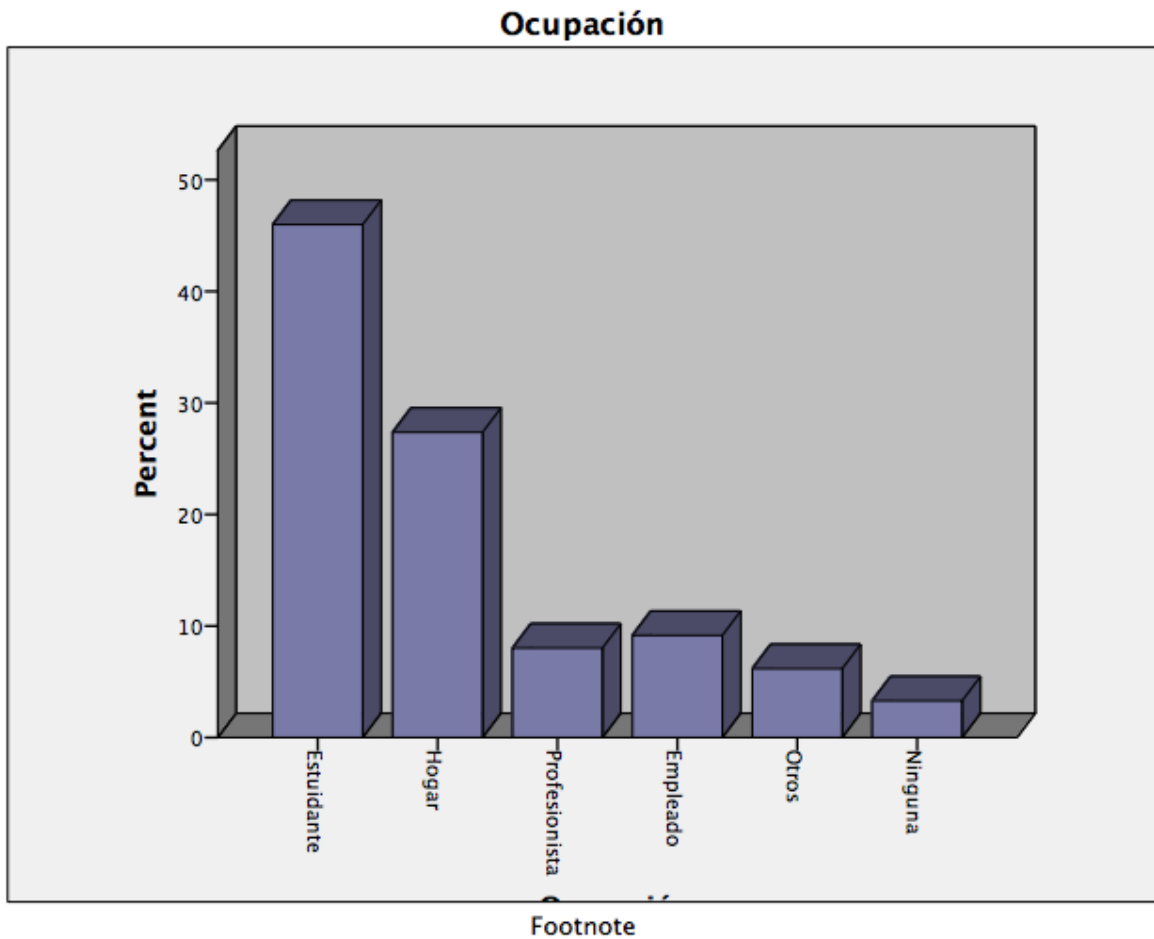
Gráfica 19.



OCUPACIÓN

La ocupación nos refleja la exposición que tiene el paciente a los de riesgo exógenos conocidos como probables agentes etiológicos entre los más importantes radiación y traumatismo. La ocupación más común fué estudiante con un 44.2%, seguido de labores del hogar con 26.5%, profesionistas con trabajos de predominio dentro de oficina 7.7% y empleados 8.9%. Otros como jardineros, conductores, deportistas, campesinos, albañiles, electricistas, herreros 5.9%. Hasta en un 3.1% se desconoce la actividad laboral o se encontraban en edad preescolar.

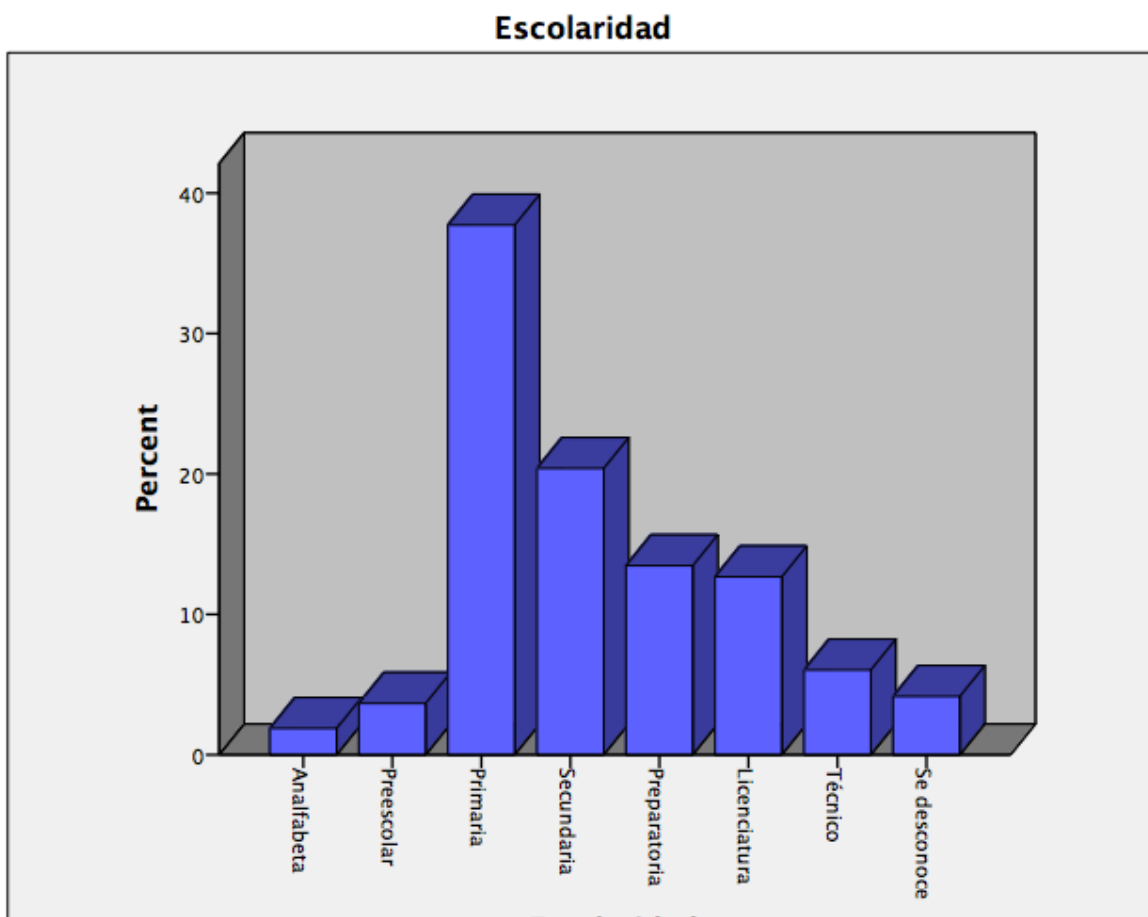
Gráfica 20.



ESCOLARIDAD

El grado de estudios de nuestros pacientes fue predominantemente primaria 38% y secundaria 20%. Un 13% cursó hasta bachillerato, 6.1% técnico y hasta un 12.6% a nivel licenciatura. Escolaridad preescolar se encontró en 3.6% y pacientes analfabetas en un 1.9%. Esto con la importancia de conocer si nuestros pacientes comprenden de una manera adecuada su patología y si ello lo llevara a tener un buen apego al tratamiento.

Gráfica 21.



ENFERMEDADES CONCOMITANTES

En el grupo A predominaron las de tipo infeccioso en 3.9% entre ellas las amigdalitis de repetición, infecciones de vías urinarias, hepatitis A y verrugas virales. Al igual que en el grupo pediátrico los pacientes del grupo B presentaron una de las mayores asociaciones con las patologías infecciosas en 4.9% . En el grupo B predominaron las enfermedades crónico degenerativas como DM2, HTA, dislipidemia, obesidad y gota. Las enfermedades autoinmunes se presentaron en 2.7% del grupo A y 3.5% en el grupo B, entre las que destacan vitiligo, artritis reumatoide y una enfermedad de graves. ****Se puede sacar (p), para ver la probabilidad de riesgo verdadero?

Tabla 6.

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	378	86.5
Infecciosa	17	3.9
Inflamatoria	4	.9
Autoinmune	12	2.7
Crónica degenerativa	11	2.5
Se desconoce	15	3.4
Total	437	100.0

Gráfica 22. (GRUPO A)

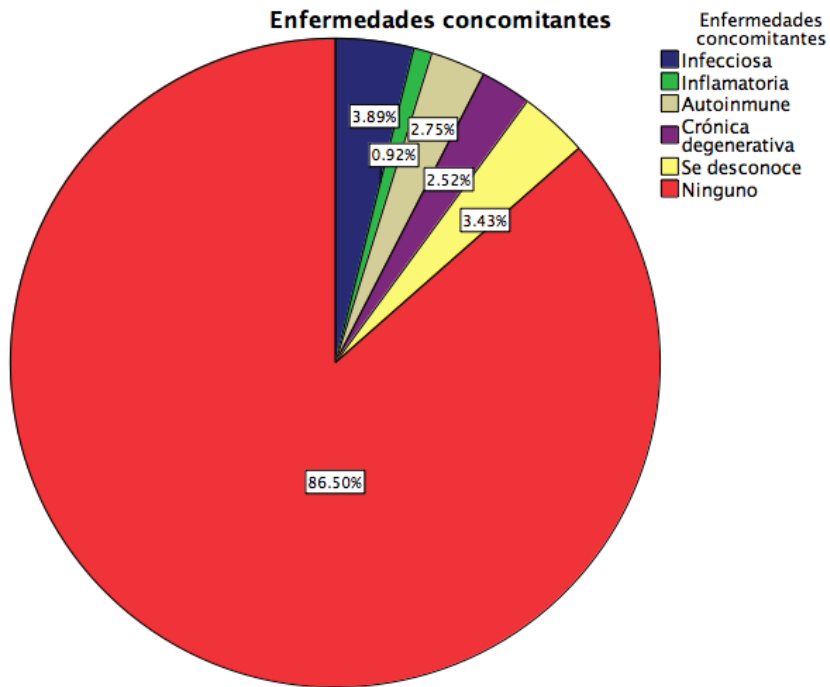
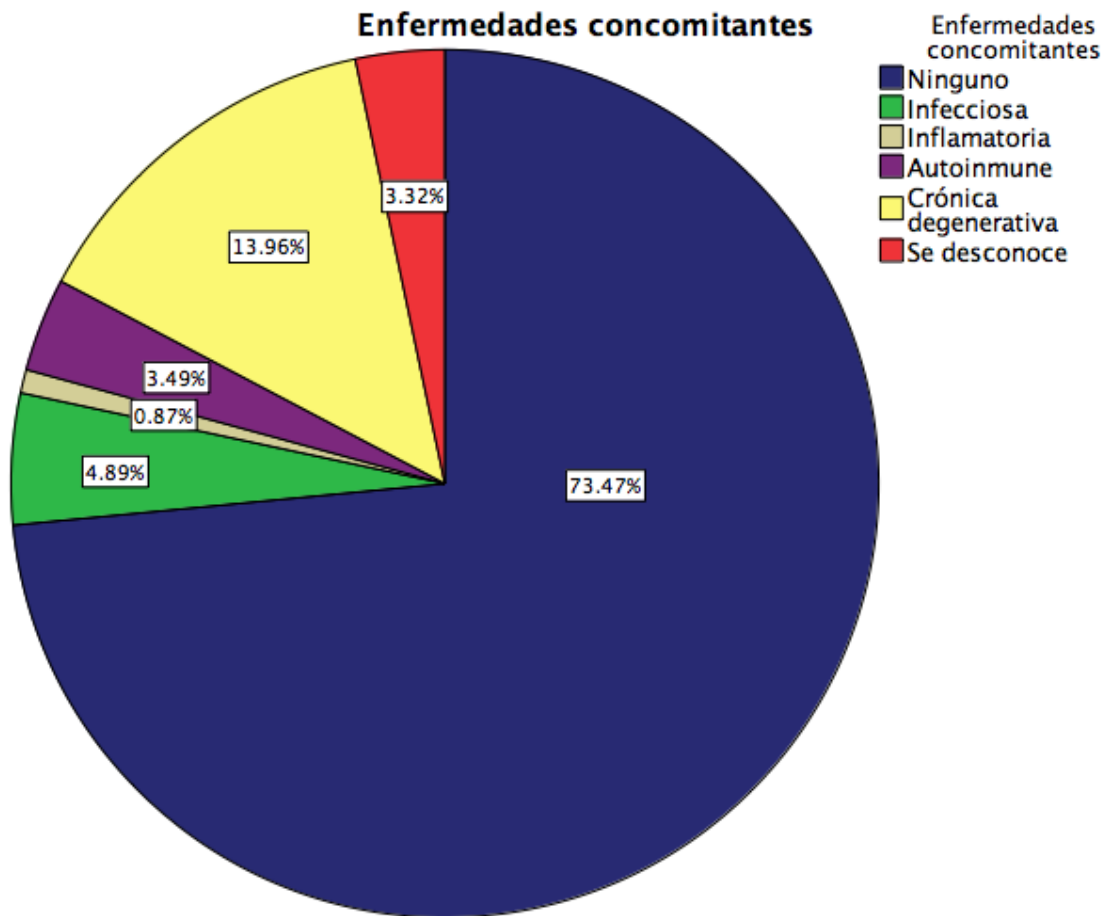


Tabla 7.

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	421	73.5
Infecciosa	28	4.9
Inflamatoria	5	.9
Autoinmune	20	3.5
Crónica degenerativa	80	14.0
Se desconoce	19	3.3
Total	573	100.0

Gráfica 23. (GRUPO B)

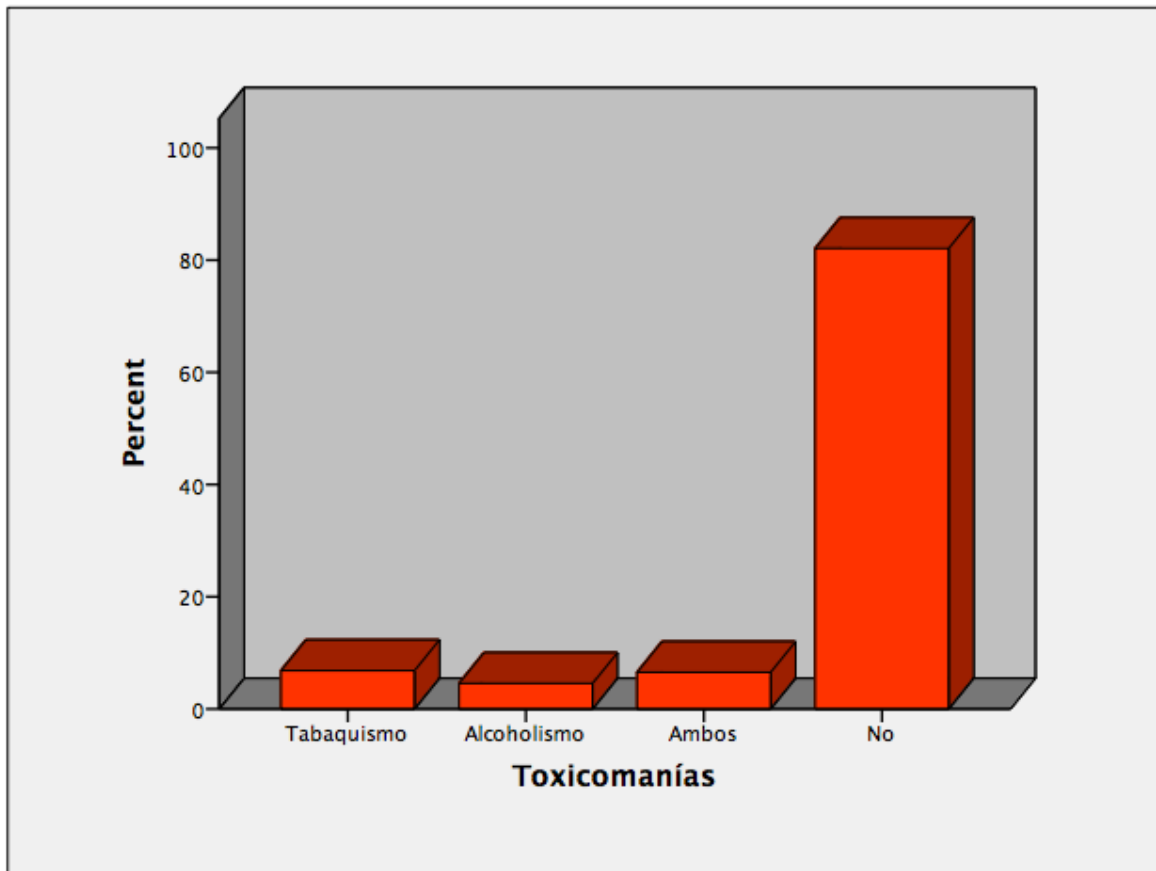


TOXICOMANÍAS

Como factor de riesgo asociado se determinó el uso de tabaco en un 6.9%, alcohol en 4.5% y ambos hasta en un 6.5%. Únicamente un paciente con ingesta de drogas recreativas sin significancia estadística.

Gráfica 24.

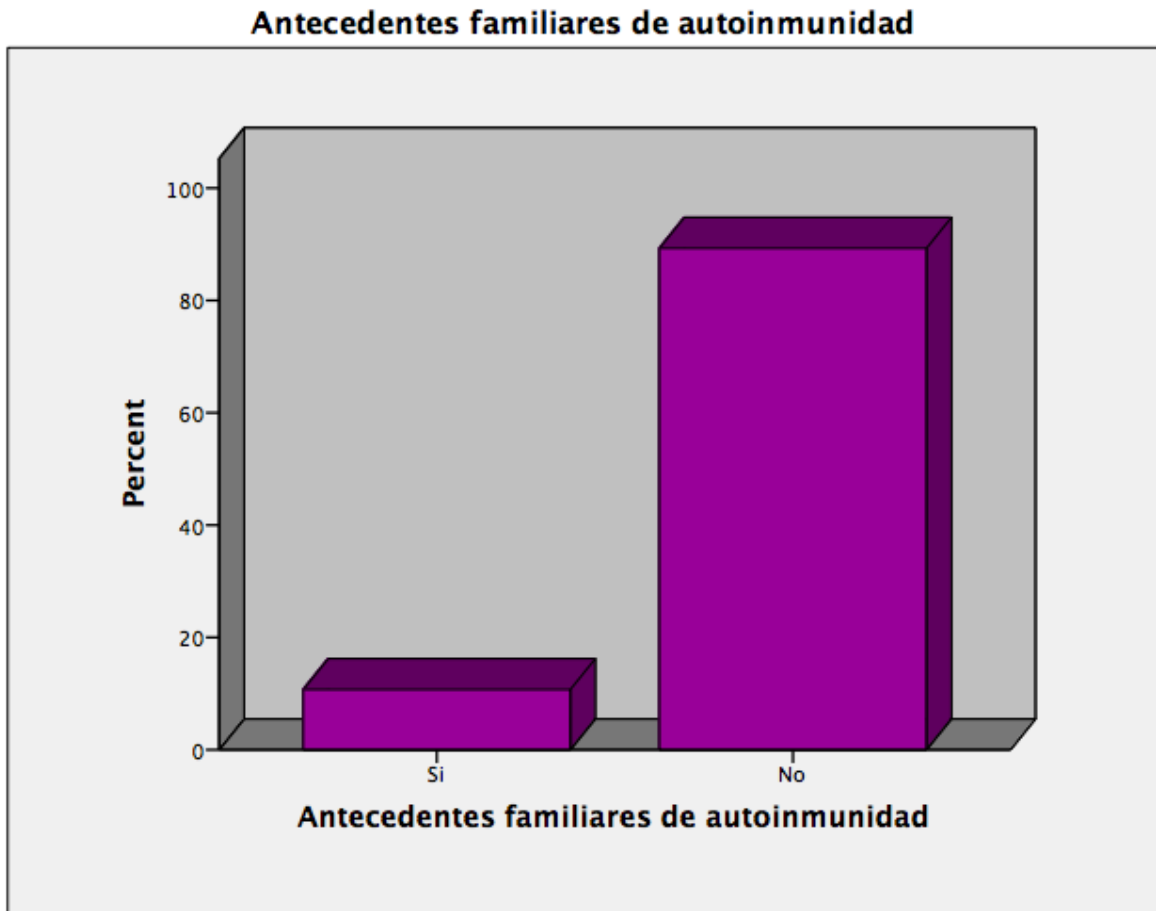
Toxicomanías



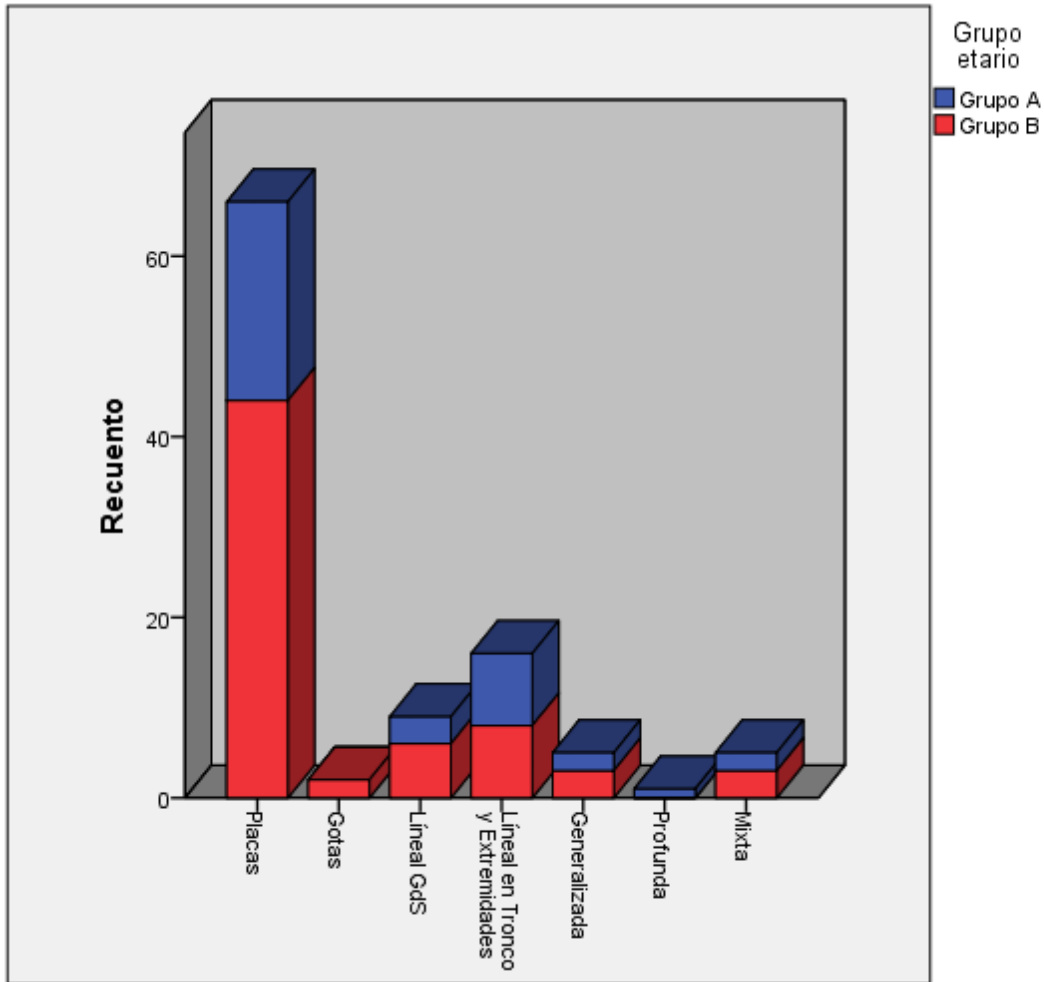
FAMILIAR DE PRIMERA LINEA CON DIAGNÓSTICO DE AUTOINMUNIDAD

Se observa en la gráfica 10.2% de familiares de primer grado con autoinmunidad entre los que destacan artritis reumatoide, vitiligo, trastornos tiroideos y algunos casos de lupus eritematoso sistémico. En la gráfica 26 podemos observar que predomina la presencia de familiares con autoinmunidad en la variedad de placas tanto en el grupo A como en el grupo B, seguida de la variedad lineal de tronco y golpe de sable.

Gráfica 25.



Gráfica 26.

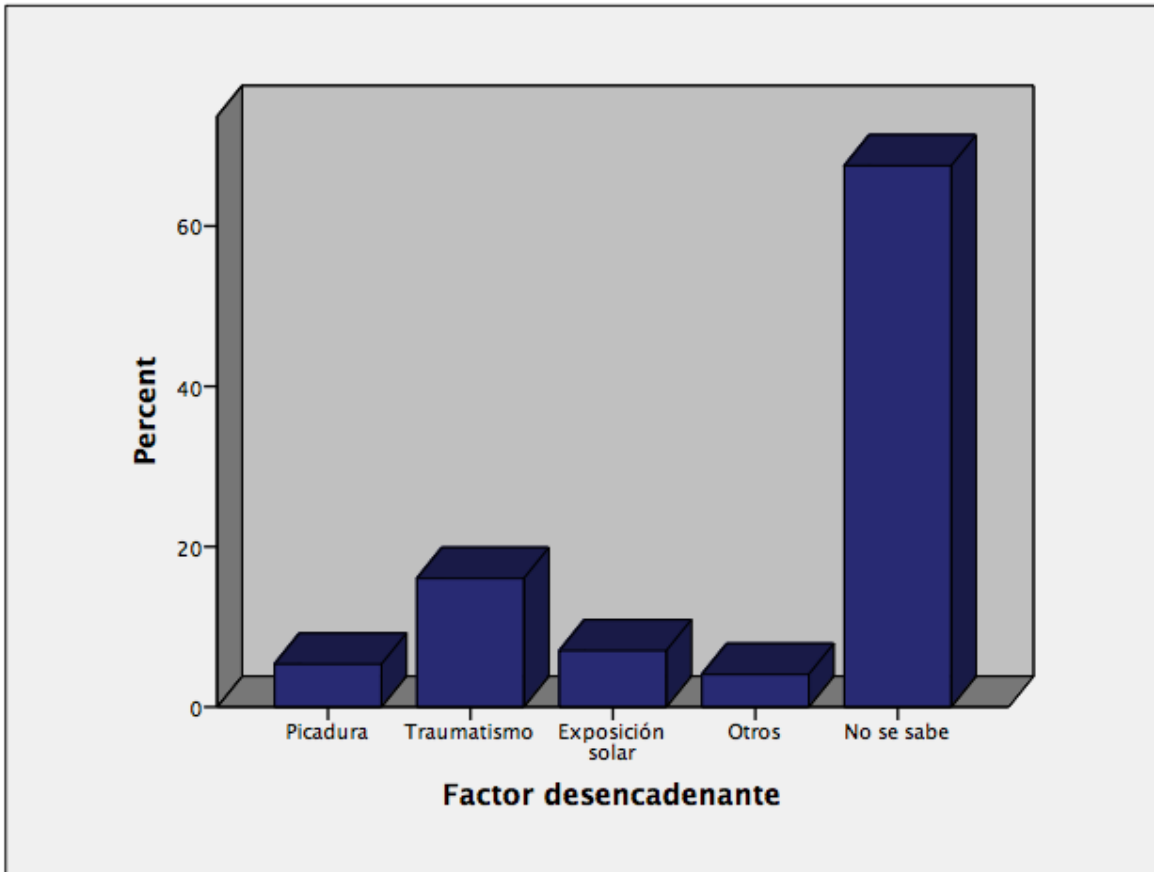


FACTOR DESENCADENANTE

De los factores desencadenantes el más relevante fue el traumatismo en un 16%, seguido de exposición solar 7%, picadura en 5.3% y otros como vacunas internamientos, medicamentos, intoxicaciones, infecciones y embarazo se presentaron en un 4%. Hasta un 67.7% niega la presencia de un factor desencadenante.

Gráfica 27.

Factor desencadenante



TOPOGRAFÍA

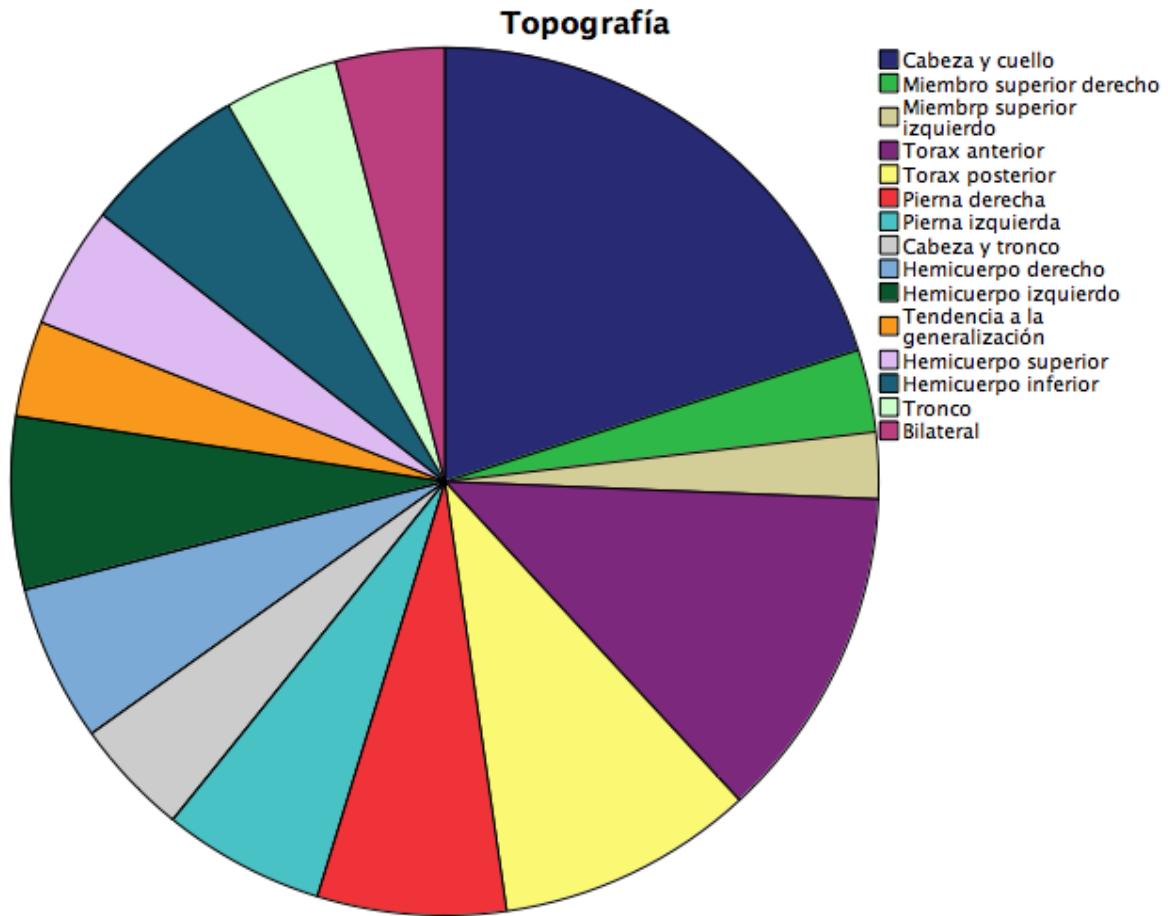
La topografía que predominó fue cabeza y cuello con 20.1%, seguida de tórax anterior 12.5% y tórax posterior 9.6%

Tabla 8.

	Frecuenci a	Porcent aje
Cabeza y cuello	203	20.1
Miembro superior derecho	31	3.1
Miembro superior izquierdo	25	2.5
Tórax anterior	126	12.5

Tórax posterior	97	9.6
Pierna derecha	71	7.0
Pierna izquierda	61	6.0
Cabeza y tronco	44	4.4
Hemicuerpo derecho	59	5.8
Hemicuerpo izquierdo	65	6.4
Tendencia a la generalización	36	3.6
Hemicuerpo superior	46	4.6
Hemicuerpo inferior	62	6.1
Tronco	43	4.3
Bilateral	41	4.1
Total	1010	100.0

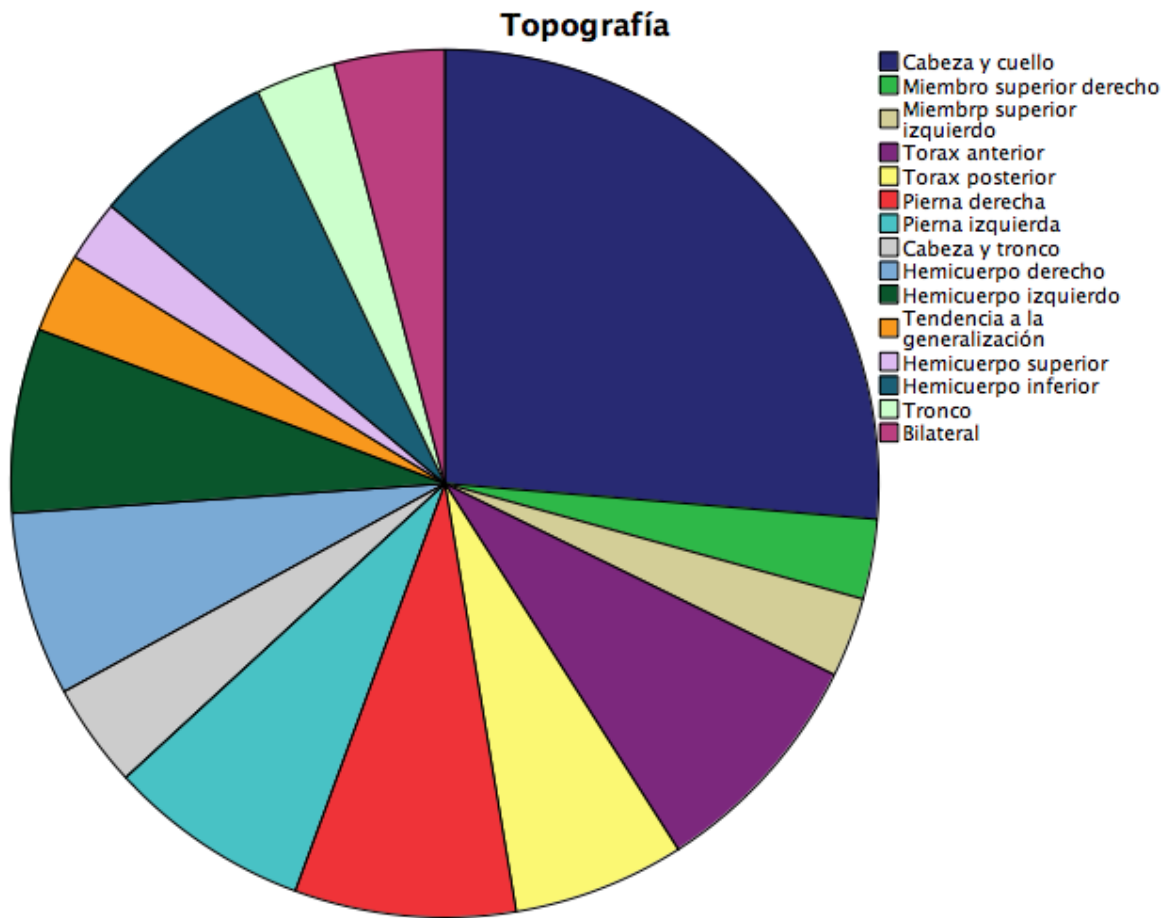
Gráfica 28.



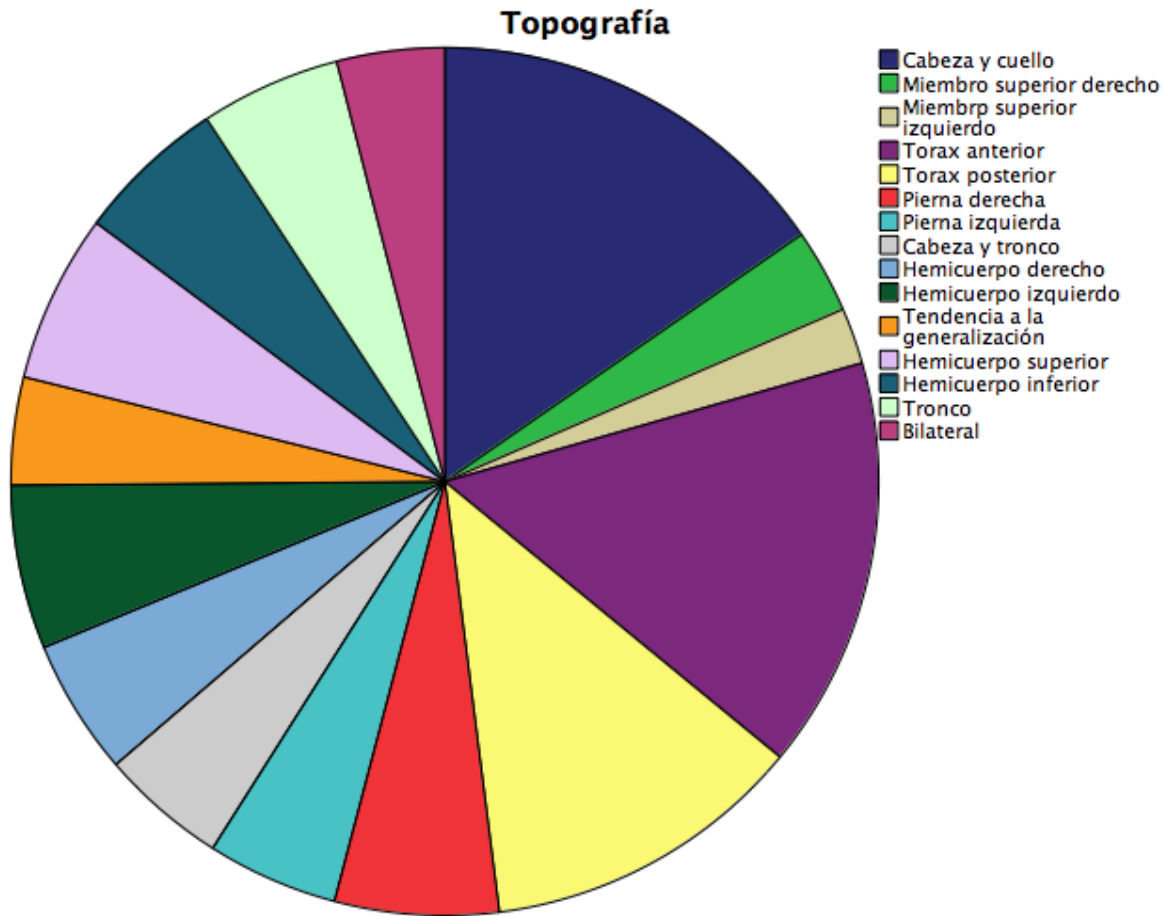
TOPOGRAFÍA POR GRUPOS DE EDAD

En el grupo A predominó cabeza y cuello con un 24.9%, seguido de tórax anterior 8.6%, tórax posterior 8.6% y pierna derecha 8%. Mientras que en el grupo B la topografía más frecuente fue el tórax anterior con 16.5% seguida de cabeza y cuello 15.1%, tórax posterior 12.5% y una afectación de todo ambas caras de tronco en 5%.

Gráfica 29. (GRUPO A)



Gráfica 30. (GRUPO B)



VARIETADES CLÍNICAS

En cuanto al análisis de las variedades clínicas observamos que en el Grupo A, la variedad predominante fue la de placas, presentándose en 49% de los pacientes, seguida de la variedad lineal de tronco y extremidades en un 22%, la variedad lineal en golpe de sable en un 14%. El resto de las variantes estudiadas se observaron en menor proporción seguida por frecuencia la variedad mixta, la generalizada, en gotas, panesclerótica y profunda con 7%,5%,2%,1%,1%, respectivamente, sumando entre todas un 16% de la muestra.

En el Grupo B se observó que la variedad predominante fué también la variedad en placas ocupando un 68%, seguida por la variedad lineal de tronco y extremidades en un 10% y la variedad lineal en golpe de sable en un 9%. Las demás variedades se presentaron en este orden: generalizada 6%, variedad mixta 5%, variedad en gotas 2%. Las variedades panesclerótica y profunda no presentaron ningún caso en este Grupo.

Tabla 9.

	Frecuencia	Porcentaje
Variedad en Placas	209	47.8
Variedad en Gotas	10	2.3
Variedad Lineal GdS	63	14.4
Variedad Lineal en Tronco y Extremidades	99	22.7
Variedad Generalizada	17	3.9
Variedad Panesclerótica	5	1.1
Variedad Profunda	2	.5
Variedad Mixta	32	7.3
Total	437	100.0

Gráfica 31. (GRUPO A)

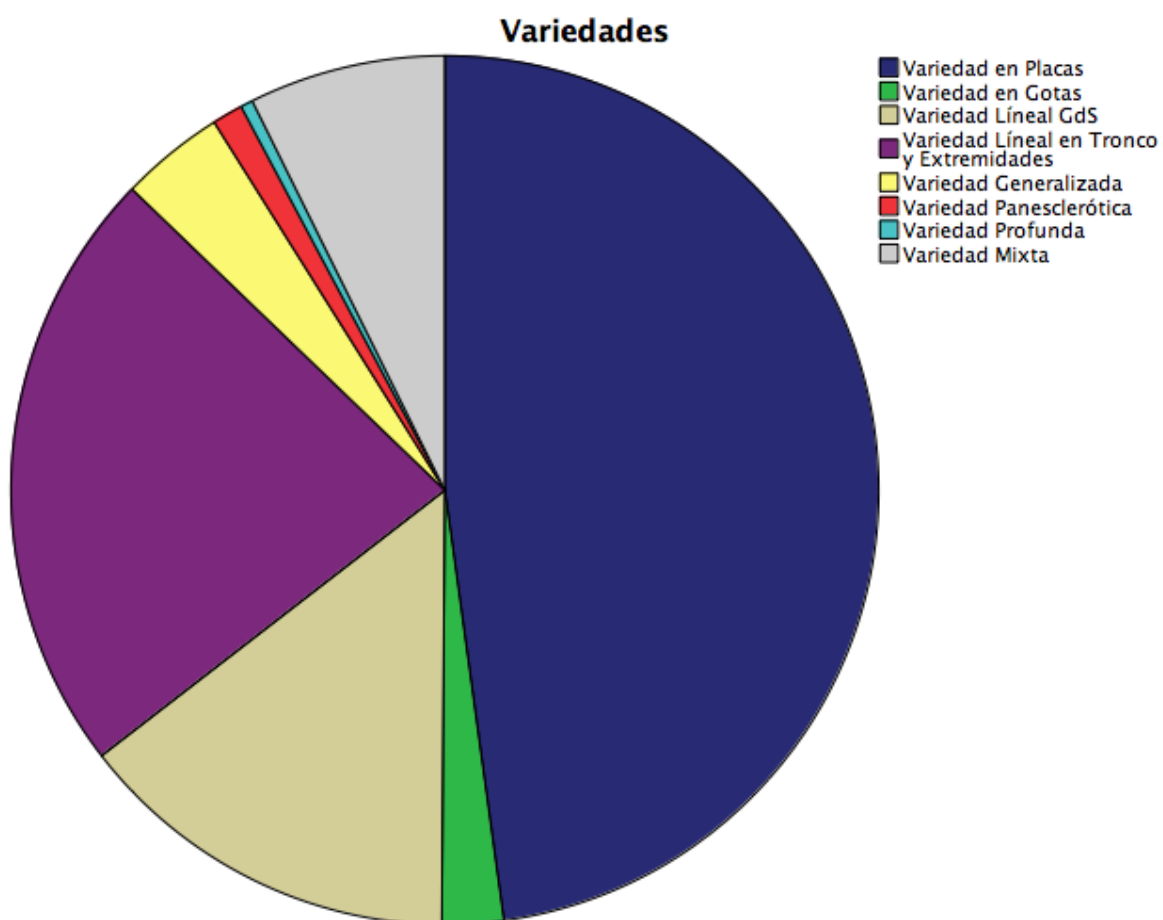
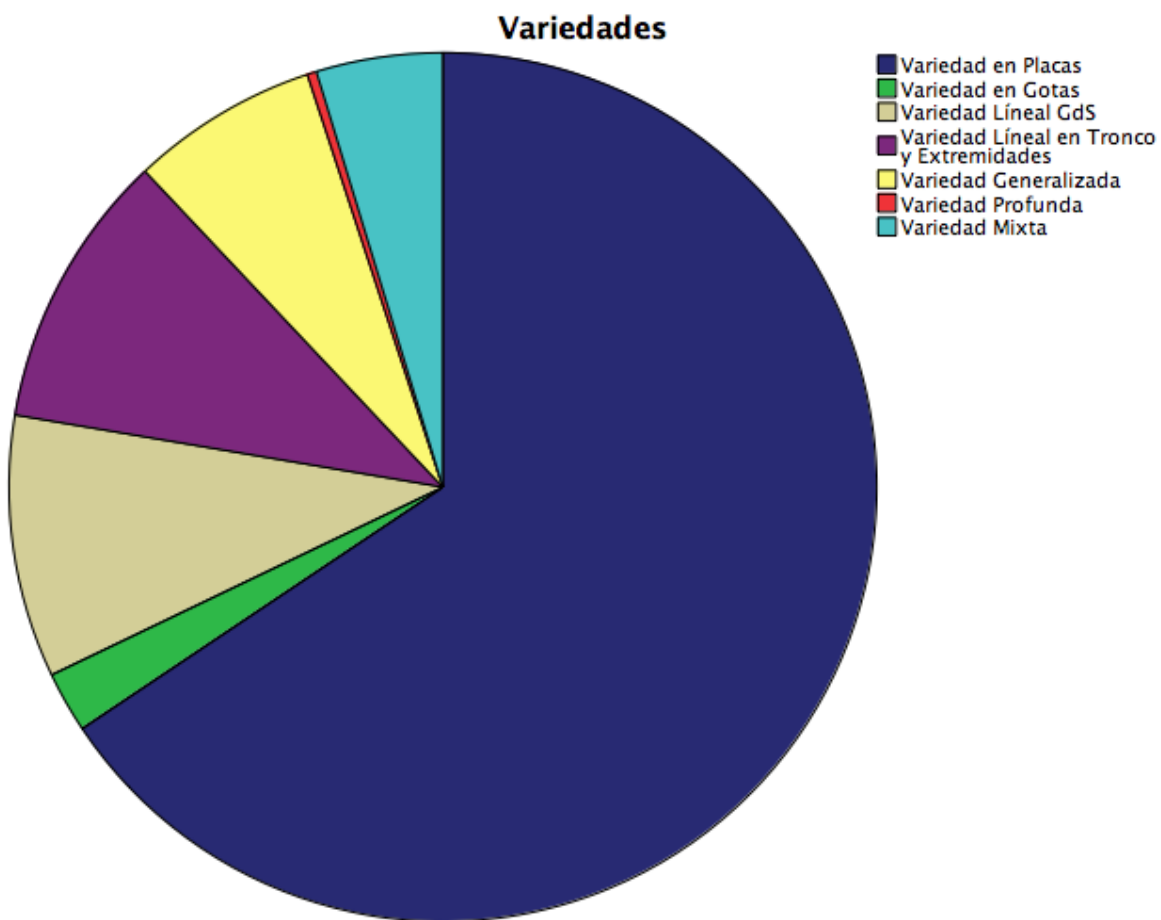


Tabla 10.

	Frecuencia	Porcentaje
Variedad en Placas	376	65.6
Variedad en Gotas	13	2.3
Variedad Lineal GdS	56	9.8
Variedad Lineal en Tronco y Extremidades	59	10.3
Variedad Generalizada	40	7.0
Variedad Profunda	2	.3
Variedad Mixta	27	4.7
Total	573	100.0

Gráfica 32. (Grupo B)



En cuanto a casos que evolucionaron a la forma sistémica de la enfermedad, no se encontró ninguno.

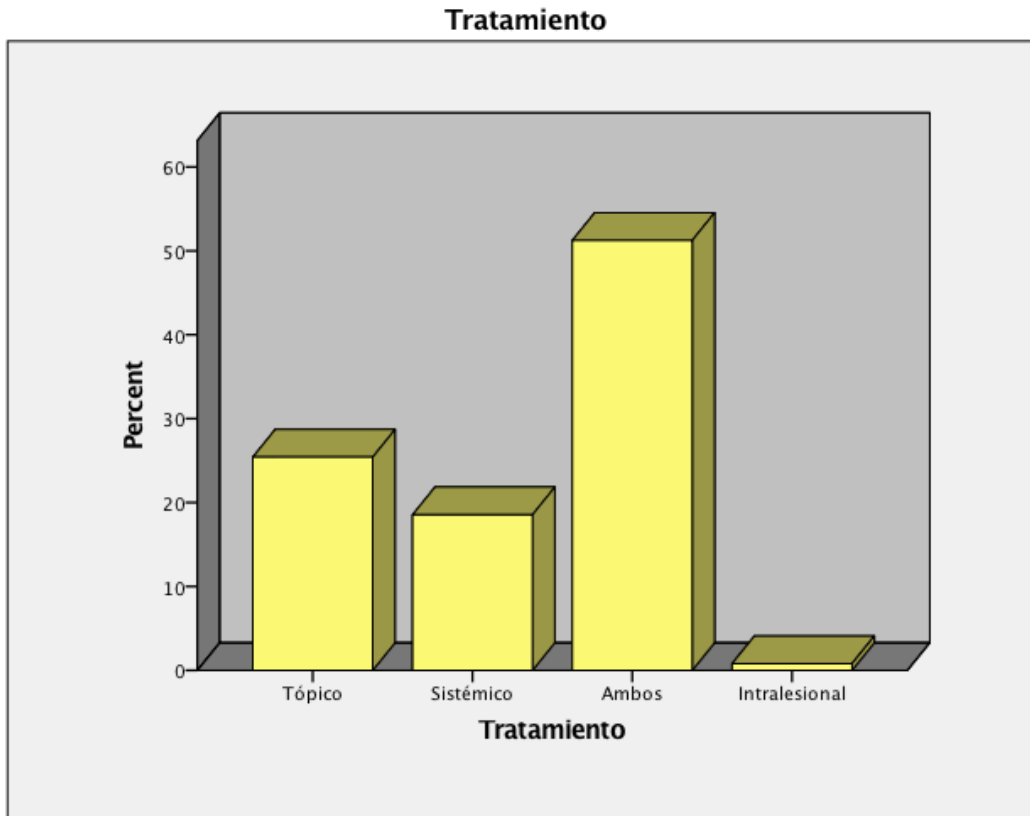
TRATAMIENTO

El tratamiento principalmente fue combinado; vía sistémica y tópica lo cual representó el 50.9%. Su uso únicamente tópico se empleó en 25.2%, sistémico en un 18.4% y el uso de cortico-esteroides intralesionales en 0.8% como se representa en la siguiente tabla. También se utilizó como terapia adyuvante el lipoimplante.

Tabla 11.

		Frecuencia	Porcentaje
	Tópico	255	25.2
	Sistémico	186	18.4
	Ambos	514	50.9
	Intralesional	8	.8
	Se desconoce	40	4.0
	Total	1003	99.3
Terapia adyuvante	Lipoimplante	7	.7
Total		1010	100.0

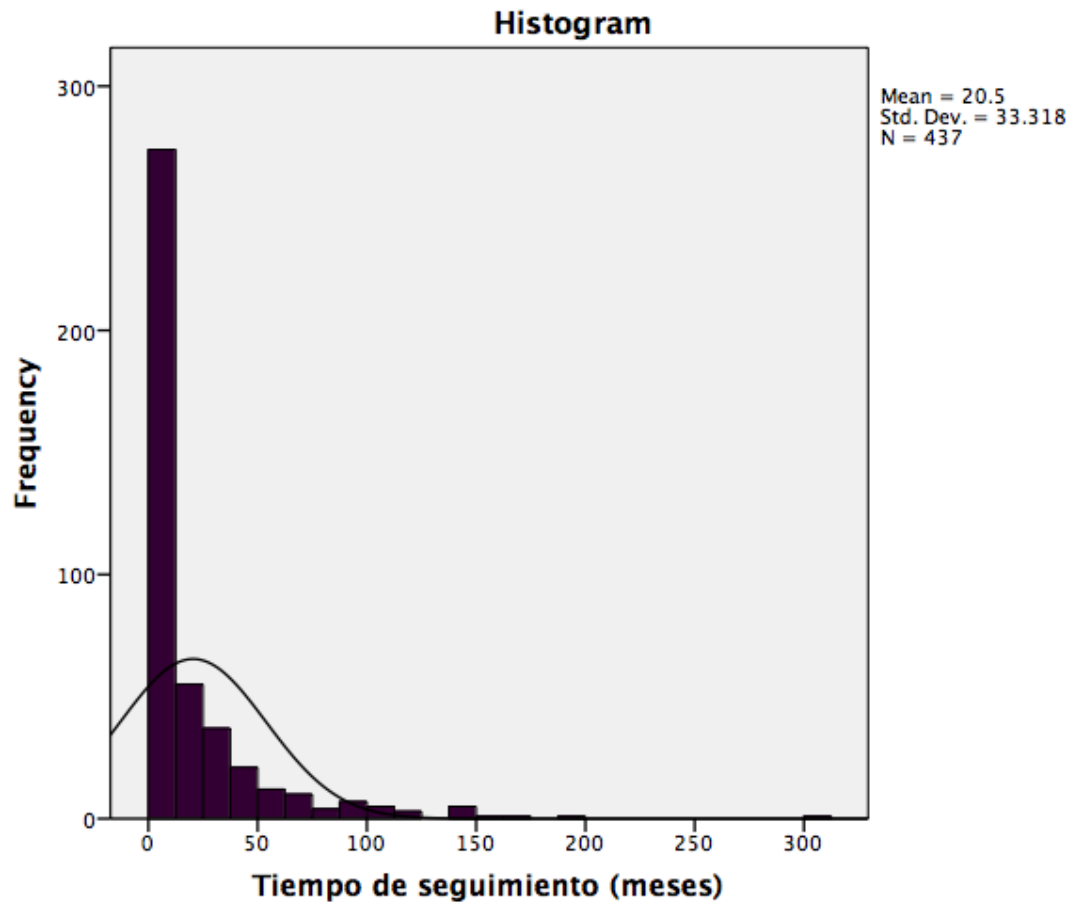
Gráfica 33.



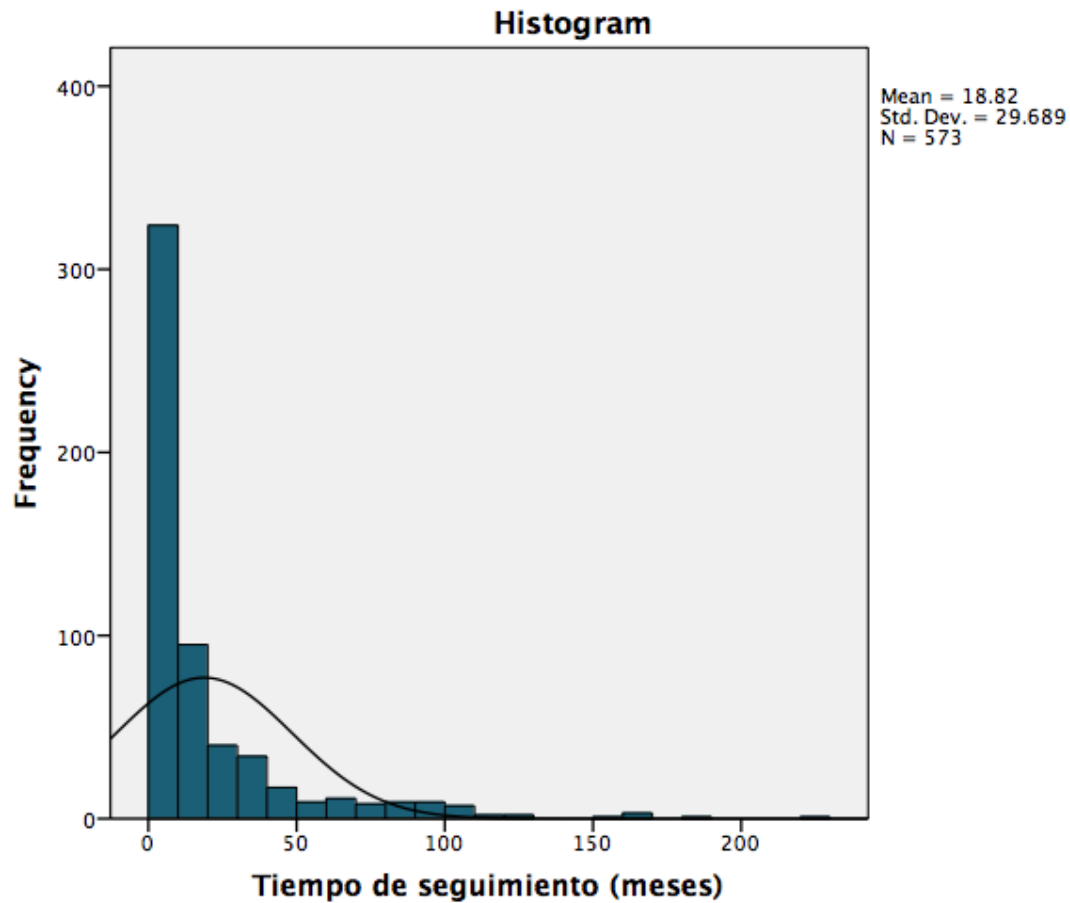
TIEMPO DE SEGUIMIENTO

En el tiempo de seguimiento observamos una media en el grupo A de 20.5 meses (DE+-33.31) y del grupo B de 18.82 (DE+-29.68).

Gráfica 34. (GRUPO A)



Gráfica 35. (GRUPO B)



EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Durante su manejo en la clínica se determinó la fase de actividad de la enfermedad. En el total de la población estudiada, 57.9% de los pacientes se encontraban en la fase activa al momento del diagnóstico, de ellos el 27% persistieron en fase activa, 54.7% en fase atrófica y 18.3% de los pacientes perdieron su seguimiento.

Tabla 12.

	Frecuencia	Porcentaje
Atrófica	422	41.8
Activa	585	57.9
Perdidos	3	.3
Total	1010	100.0

Gráfica 36.

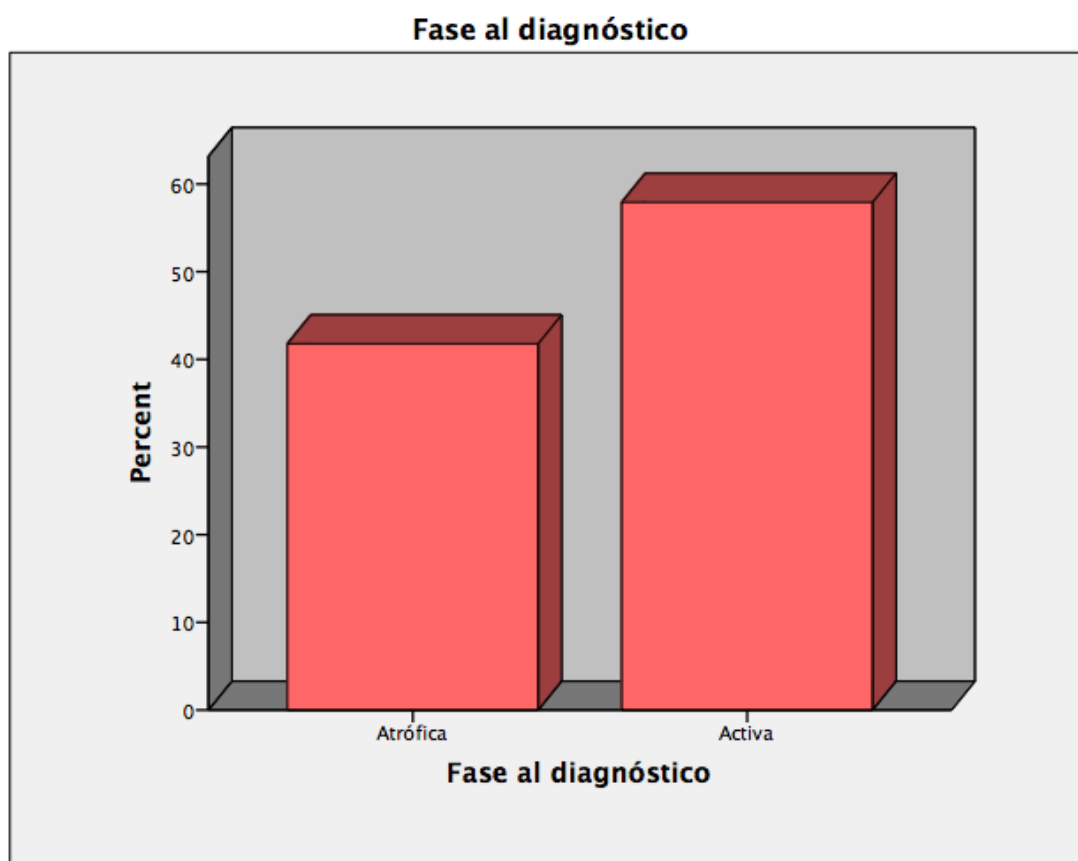
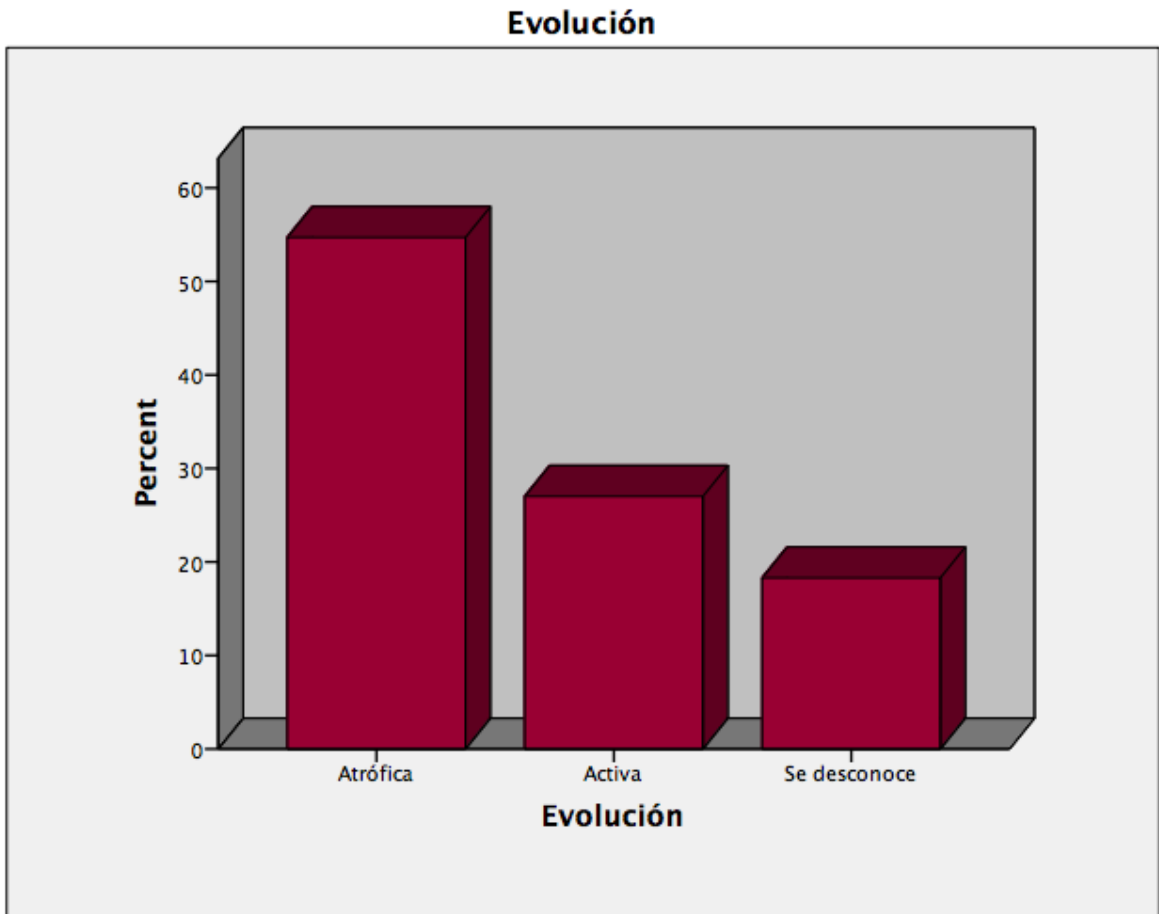


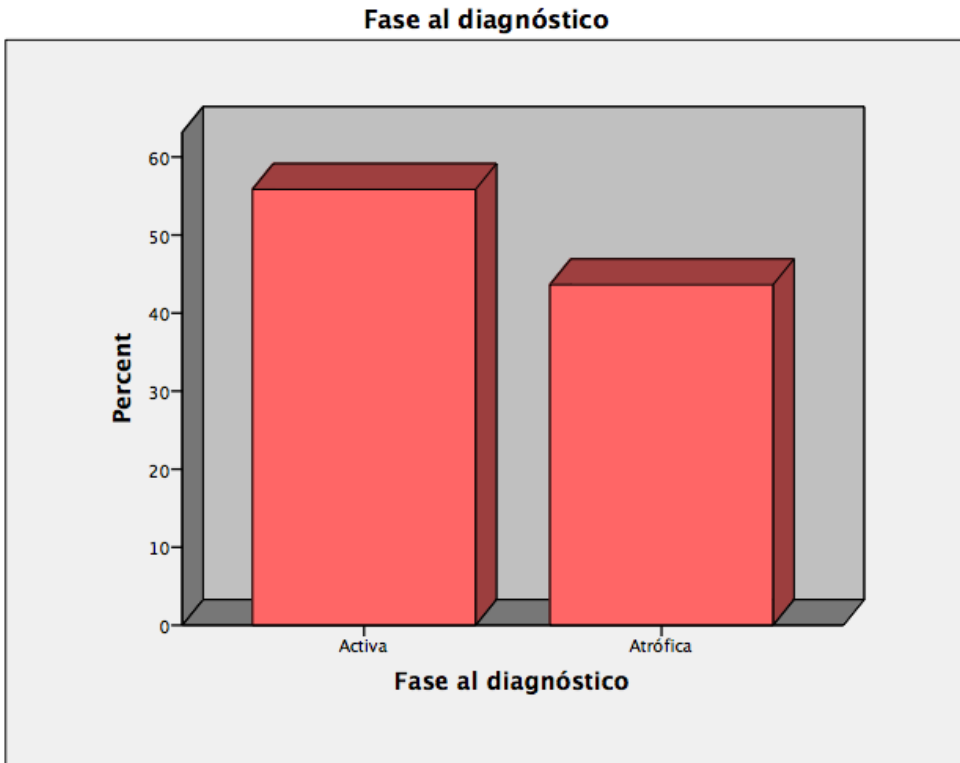
Tabla 13.

	Frecuencia	Porcentaje
Atrófica	320	54.7
Activa	158	27.0
Se desconoce	107	18.3
Total	585	100.0

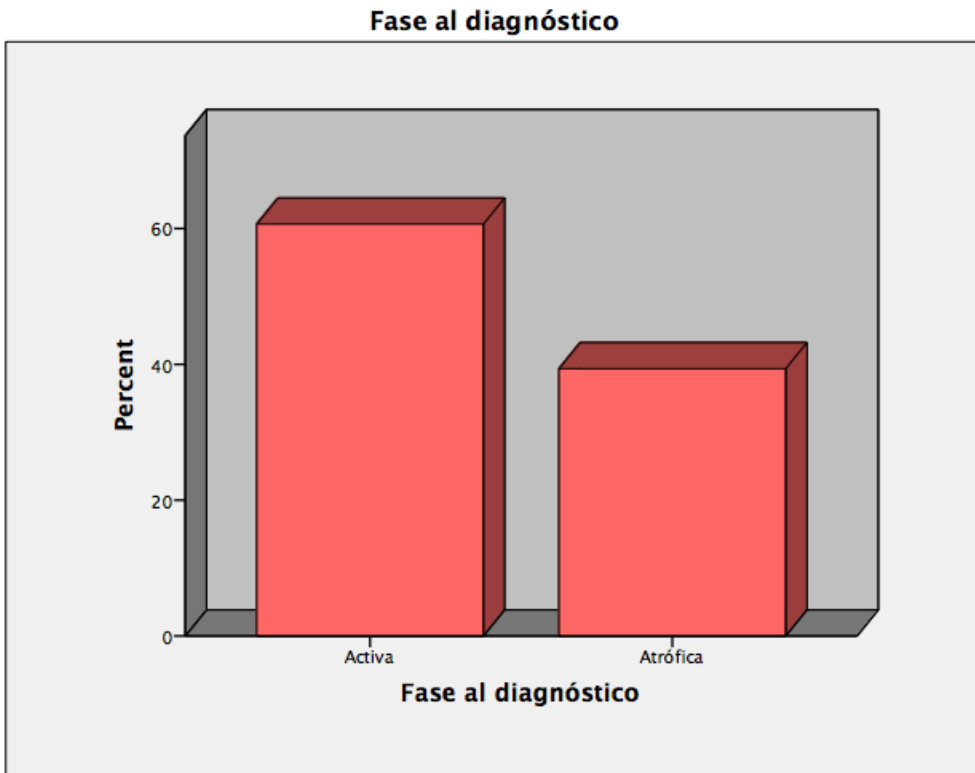
Gráfica 37.



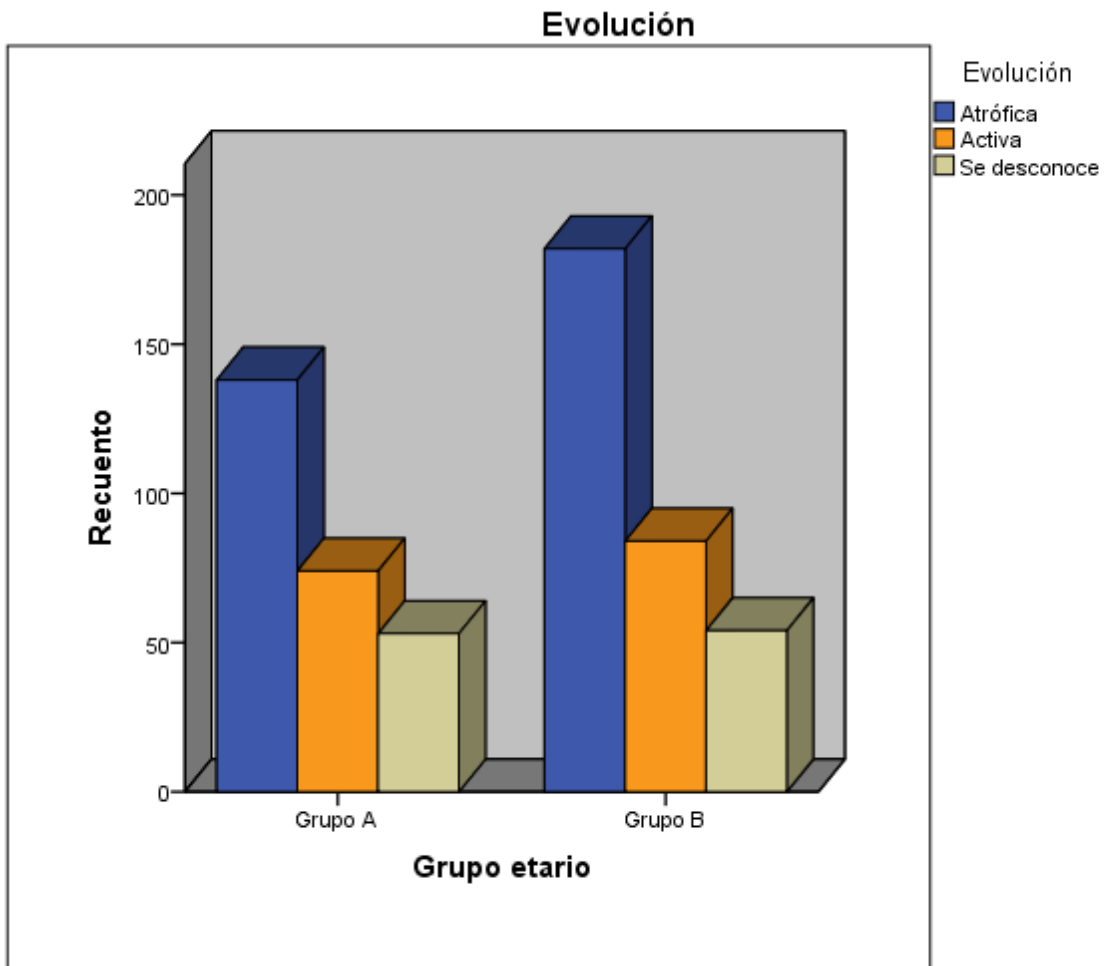
Gráfica 38. (GRUPO A)



Gráfica 39. (GRUPO B)



Gráfica 40.



LIMITACIÓN FUNCIONAL

Es importante notar que el 32.7% de los pacientes presentaron limitación funcional en el grupo A mientras que en el grupo B fue de 18.7%. En la gráfica 43, se observa el predominio de la limitación funcional en la variedad lineal de tronco y extremidades en el 42.8%. La limitación se presentó principalmente en el grupo A 57.2% contra el grupo B 42.8%.

Tabla 14.

	Frecuencia	Porcentaje
No	294	67.3
Si	143	32.7
Total	437	100.0

Gráfica 41. (GRUPO A)

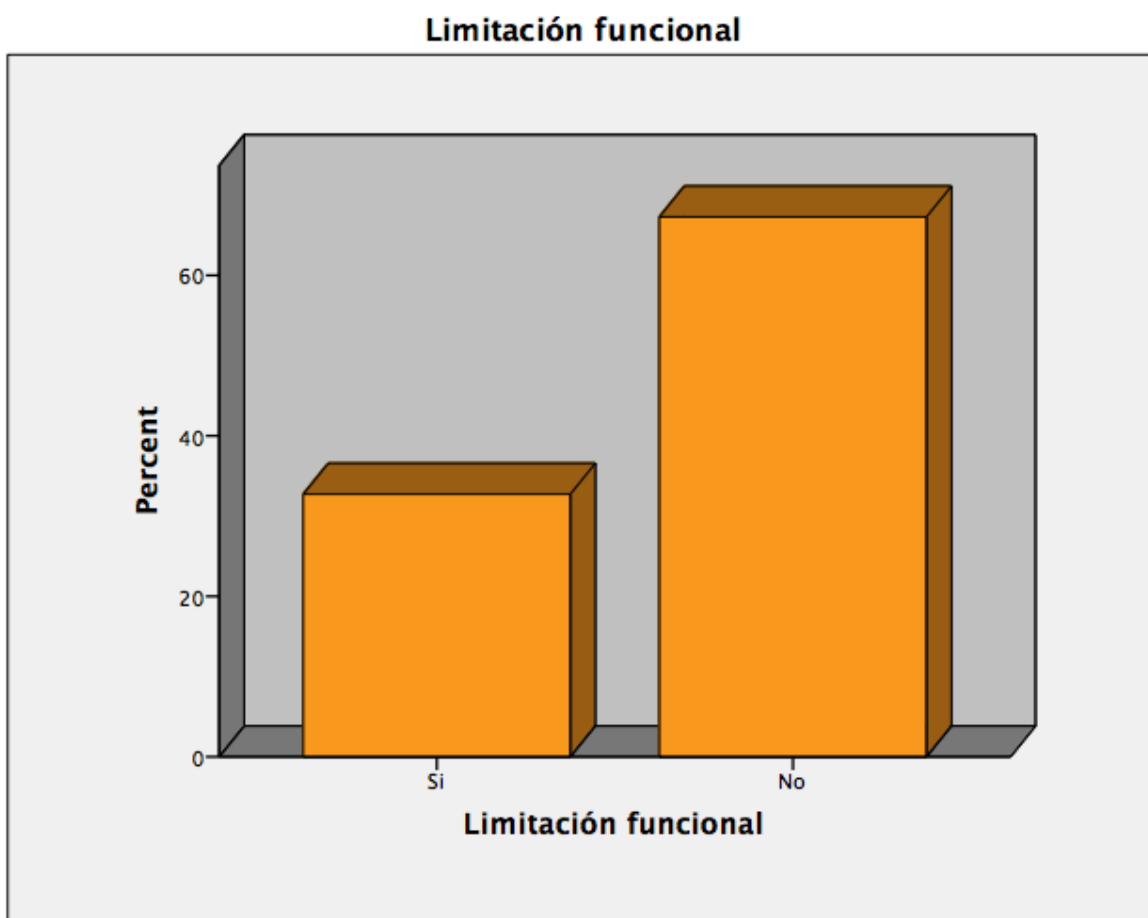


Tabla 15.

	Frecuencia	Porcentaje
No	466	81.3
Si	107	18.7
Total	573	100.0

Gráfica 42. (GRUPO B)

Limitación funcional

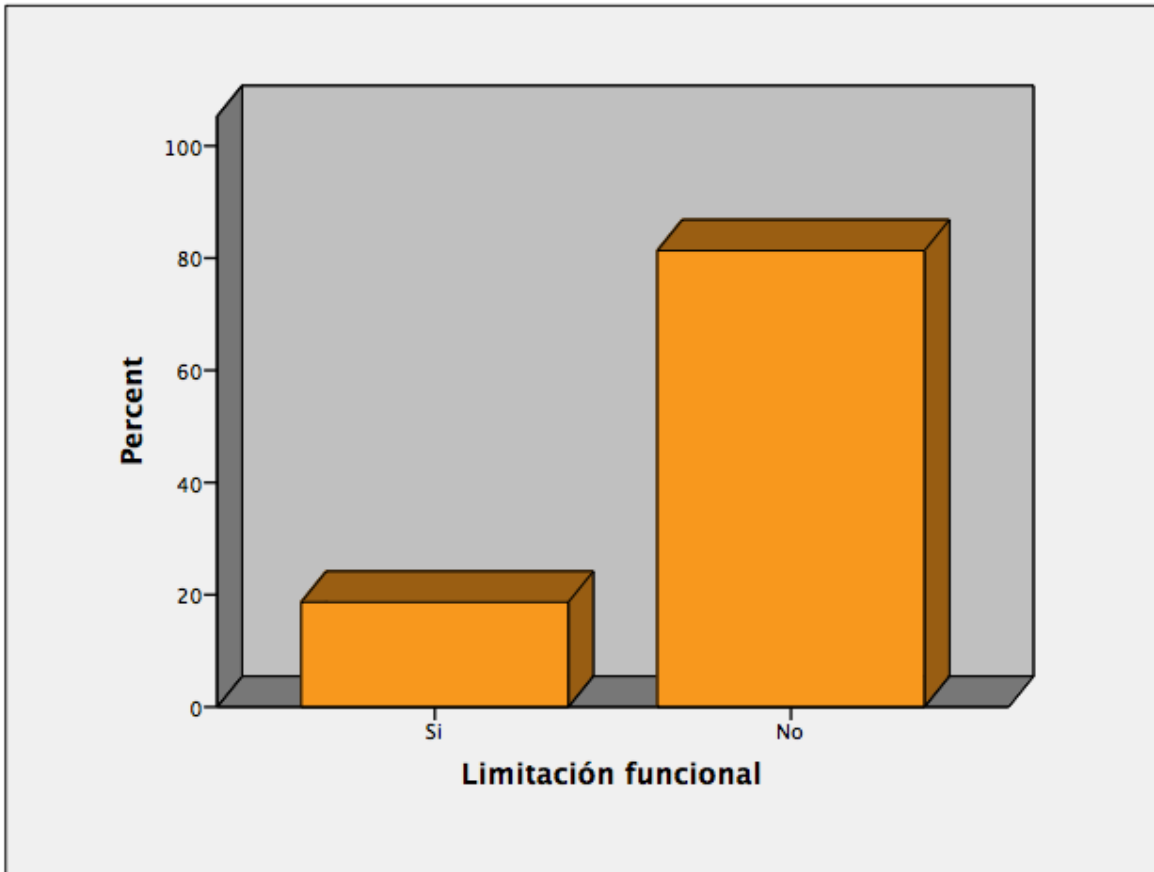
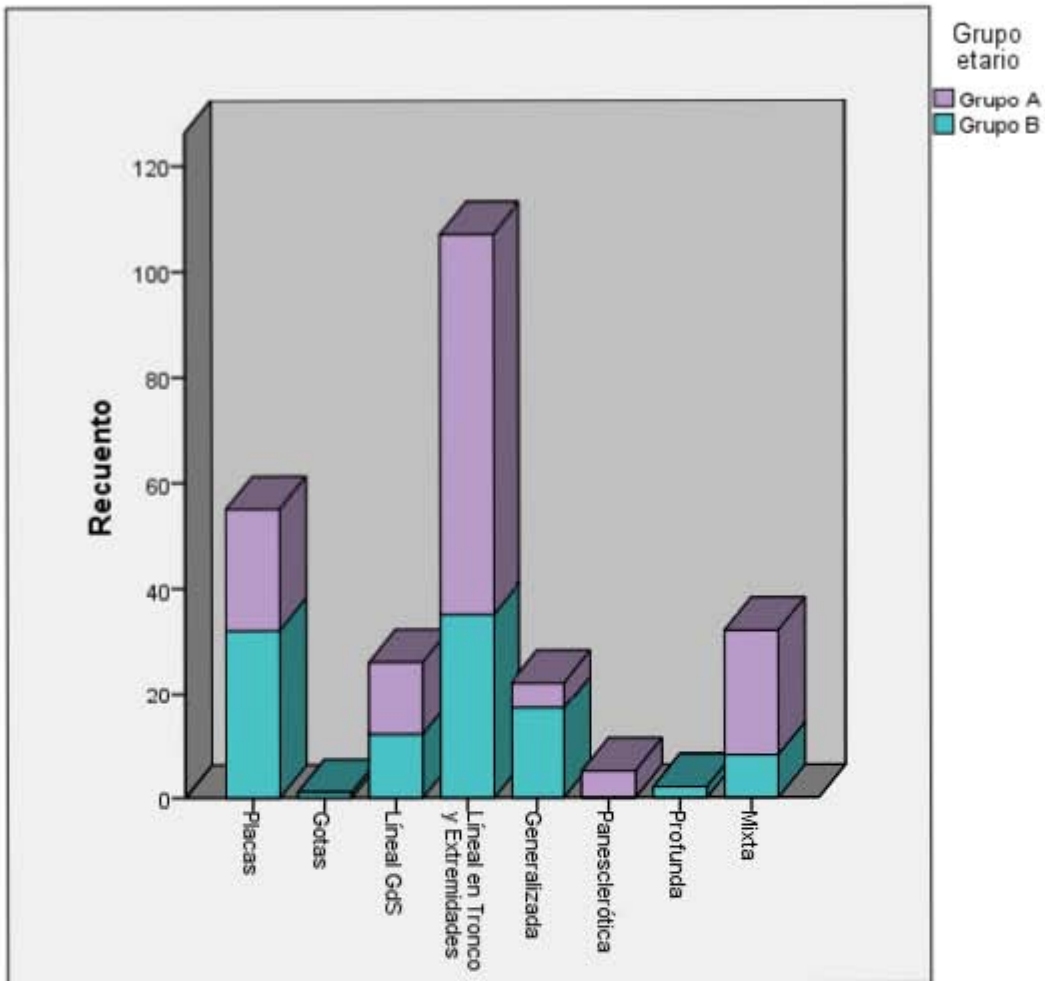


Tabla 16.

Variedades	Grupo etario		Total
	Grupo A	Grupo B	
Placas	23	32	55
Gotas	0	1	1
Líneal GdS	14	12	26
Líneal en Tronco y extremidades	72	35	107
Generalizada	5	17	22
Panesclerótica	5	0	5
Profunda	0	2	2
Mixta	24	8	32
Total	143	107	250

Gráfica 43.



12.- DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado por dermatólogos en México que describe y compara la prevalencia de esclerodermia en dos grupos etarios: pediátricos y adultos, con el mayor número de pacientes reportado hasta el momento (n=1010). En 1997 Peterson realizó el primer estudio integral en 82 pacientes con morfea, con un seguimiento de 33 años. En éste se reporta una incidencia anual de 2.7 por cada 100,000 habitantes, con incremento anual de 3.6 por año. En nuestro estudio podemos observar una incidencia anual del 21% dentro de la clínica de enfermedades colágeno vasculares del centro. Peterson refiere un incremento exponencial con prevalencia de 2 por cada 1,000 a los 80 años de edad.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de estudio de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico:

1. Pacientes en edad pediátrica (≤ 18 años), los cuales correspondieron al 43.27% del total; porcentaje similar a lo reportado en la literatura.
2. Pacientes adultos (≥ 19 años), que representaron el 56.73% del total de pacientes en estudio.

En lo referente al género encontramos un amplio predominio en mujeres. Kreuter refiere que la relación F:M es de 2.6-6:1. Nuestro estudio estableció una relación de 3.6:1, acorde a lo establecido. Aunque, se encontraron variaciones según los diversos subgrupos de edad analizados: en ≤ 10 años predominó el género femenino en relación 2.3:1, incrementando hasta 5.3:1 en la adolescencia y 6:1:1 en pacientes mayores a 41 años. Esto probablemente relacionado a un factor hormonal, y a que las enfermedades con trasfondo autoinmune y alteraciones en la regulación inmunológica son más frecuentes en el sexo femenino.

Christen-Zaech (2008) y Zulian (2006), realizaron dos estudios retrospectivos encontrando el antecedente de trauma como factor desencadenante hasta en un 13%. Grabell y cols. en 2014 estudian la relación del trauma tanto en adultos como en niños.

Concluyen un 16% en adultos con predominio en la variedad generalizada. En nuestro estudio encontramos un antecedente de trauma en el 16% del total de la muestra y picaduras de insecto en 5.3%. Otros factores desencadenantes en este grupo que han sido reportados son la inyección de vitamina K, radioterapia e inmovilización, factores que no fueron encontrados en nuestro estudio.

La ocupación refleja la exposición que tiene el paciente a los factores de riesgo exógenos conocidos como probables agentes etiológicos. Entre los más importantes radiación y traumatismo. Observamos que el 44.2% son estudiantes, pero 14.8% corresponden a jardineros, conductores, deportistas, campesinos, albañiles, herreros y electricistas. Profesiones que en general se encuentran relacionadas a mayor exposición a radiación ultravioleta, y su trabajo requiere actividades físicas que los predisponen a traumatismos.

La escolaridad se analizó con la importancia de estimar si nuestros pacientes comprenden de una manera adecuada su patología, y si ello los lleva a tener un buen seguimiento y/o apego al tratamiento. Un amplio porcentaje (38%) cursó solo primaria y 1.9% eran analfabetas. Sólo un 12.6% cuenta con estudios de licenciatura y 6.1% realizó carrera técnica.

La literatura reporta que en niños con morfea, cerca del 2-5% presentan asociación con alguna otra enfermedad autoinmune como vitiligo, diabetes mellitus, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y colitis ulcerativa como los más importantes. Nosotros encontramos un 2.7% de asociación a enfermedad autoinmune en este grupo, con patologías similares a las ya mencionadas. Se ha encontrado hasta un 12% de antecedentes familiares de enfermedad reumática en niños con diagnóstico de morfea. En este grupo encontramos una relación similar del 10.2%. Como lo reportado en la literatura, las patologías más comúnmente asociadas fueron artritis reumatoide, vitiligo, psoriasis y lupus eritematoso sistémico.

Esta asociación está reportada hasta en un 30% en los adultos, incluyendo la asociación con psoriasis (la cual no se encontró en nuestro trabajo). De hecho, la

asociación a enfermedad autoinmune en el grupo de adultos fue únicamente de 3.5%, destacando vitiligo, artritis reumatoide y enfermedad de Graves. Este hecho puede explicarse debido a la hipótesis de que existen diferentes susceptibilidades étnicas con expresividad variable en base a los rasgos genéticos y factores ambientales. Existen muchos anticuerpos asociados a antígeno leucocitario humano (HLA), y aunque distintas poblaciones tengan asociación similar al HLA, se puede expresar o no de manera variable. La raza estudiada de manera predominante en nuestro estudio fue la mestiza.

Respecto a la topografía se encuentra un predominio en zona de cabeza y cuello con un porcentaje reportado hasta del 20.1%. En el estudio, el grupo de pacientes pediátricos presentó esta topografía en mayor porcentaje (24.9%), seguida de tronco (17.2%) y extremidades (8%). Pensamos que ésta topografía fue predominante debido a los casos de morfea en placas, lineales y mixtas que afectan el área. Las lesiones de morfea lineal afectan más a la zona fronto-parietal; sin embargo también pueden afectarse nariz, mejillas, mentón y cuello. A diferencia de lo anterior, el grupo de adultos presentó como topografía más frecuente el tórax anterior (16.5%). Otras fueron cabeza y cuello 15.1% y tórax posterior en 12.5%, topografías que son más comúnmente afectadas en la variante en placas.

En cuanto a las variedades clínicas a diferencia que lo reportado en la literatura, en el grupo de pacientes en edad pediátrica se presentó con mayor frecuencia la variedad en placas con 47.8%, seguida de la lineal tronco y extremidades 22.7% y en golpe de sable 14.4%. El resto de las variedades presentaron el 15.1% restante. Este es un dato relevante pues de manera clásica, se considera a la variedad lineal en otros países fuera de México como la más frecuente en este grupo de edad con porcentajes entre 40 - 70%.

En el grupo de adultos la variedad más frecuente fue la de placas en 65.6% lo cual concuerda con la literatura, seguida de la variedad lineal en tronco y extremidades con 10.3% y golpe de sable 9.8%. Posteriormente la variante generalizada 7% y la mixta en 4.7%.

Peterson reportó que la variedad en placas presentó una duración activa de la enfermedad más corta con 50% en 2.7 años, la variedad profunda se prolongó hasta 5.5%. En nuestro estudio al momento del diagnóstico, el 57.9% de la población estudiada se encontraba en la fase activa de la enfermedad, de los cuales el 27% persistieron en esa fase lo cual traduce el reto en el tratamiento de esta enfermedad.

El tiempo de retraso en el diagnóstico fue variable según la edad. Se presentó menor retraso en el diagnóstico en los niños y correspondió a 1.45 años (DE+1.54), esto incrementando con la edad, en la adolescencia un retraso de 2.42 (DE+2.4) y en la etapa adulta temprana y tardía de 3.68 (DE+4.5) y 3.27 (DE+5.92) respectivamente. Datos que posiblemente estén relacionados a que en los niños se busca una atención médica más oportuna que en los adultos.

Respecto a la limitación funcional, podemos notar que en ciertas variedades es más frecuentes que en otras. Se presentó predominantemente en el grupo pediátrico en un 32.7% principalmente por problemas de rigidez y contracturas que limitaban los arcos de movimiento y/o trastornos de la marcha. En comparación a los adultos donde la limitación se presenta en 18.7%. Según Peterson la limitación funcional se presentó en 12%, de estos 44% presentaban la variedad profunda.

El diagnóstico se realizó en el 87.6% de los casos por un dermatólogo y solo 1.18% por médicos generales. Esto nos muestra la necesidad de campañas y difusión de esta enfermedad para este grupo de médicos de primer contacto con los pacientes, lo cual podría llevar a disminuir el tiempo de retraso en el diagnóstico y las secuelas limitantes de esta enfermedad.

Peterson no reporta evolución a esclerosis sistémica en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio. En nuestro estudio se reporta un solo caso, lo cual demuestra lo infrecuente que es la evolución de la morfea a una enfermedad sistémica.

13.- CONCLUSIONES

Con los hallazgos en nuestro trabajo podemos realizar las siguientes conclusiones:

1)Éste es el primer estudio realizado en México que compara pacientes con morfea en edad pediátrica y adulta, con la mayor casuística reportada hasta el momento en la literatura mundial.

2)La incidencia anual de morfea encontrada en la clínica de enfermedades colágeno vasculares del Centro Dermatológico Pascua es del 21%

3)El género más afectado en ambos grupos es el femenino con una relación 3.6:1, con un incremento exponencial de la relación a mayor edad.

4)La etiopatogenia de la morfea es aún desconocida en la mayoría de los casos. Sin embargo, en nuestro estudio destaca como factor desencadenante el trauma (16%), y las picaduras (5.3%).

5)La asociación a enfermedad autoinmune en pacientes de raza mestiza con morfea es ligeramente mayor en la edad adulta (3.5%), que en la edad pediátrica (2.7%).

6)La variedad clínica más frecuente en ambos grupos es la morfea en placas. La segunda más frecuente en la edad pediátrica es la morfea lineal.

7)En ambos grupos, la mayoría de los casos se presentan durante la fase activa de la enfermedad con persistencia en dicha fase hasta en un tercio de los mismos. Lo cual refleja la dificultad terapéutica de la morfea.

8)La limitación funcional es mayor en el grupo pediátrico, principalmente por problemas de contracturas y rigidez en la variedad lineal de tronco y extremidades.

9)El diagnóstico de la enfermedad es realizado de manera predominante por el médico especialista, con un porcentaje muy bajo por el médico de primer contacto (1.18%).

10)La evolución a enfermedad sistémica de la morfea es excepcional.

14.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Torres V, Camacho F, Miehm M, González S, Jurado F, Sánchez Carpintero I. *Dermatología práctica iberolatinoamericana: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades colágeno vasculares, Esclerodermia*. Imprelibros S.A. 2da ed. 2012; 71.9-71.15.
2. Bielsa M. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. *Actas Dermosifilogr* 2013;104(8):654-66.
3. Morel Z, Benadón E, Faugier E, Maldonado MR. Características clínicas de niños con esclerodermia en un hospital de referencia. *Reumatol Clin* 2009;5(4):158-62.
4. Gaviria CM, Jiménez SB, Gutiérrez J. Morfea o esclerodermia localizada. *RevAsc Colomb Dermatol*. 2014;22(2):126-40.
5. Zancanaro PQ, García LT, Isaac AR, Costa IM. Localized scleroderma in children. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2009;84(2):161-72.
6. Roberts-Thomson PJ, Walker JG. History in medicine. Scleroderma: it has been a long hard journey. *Int Med J* 2006;36:519–23
7. PetersonLS, NelsonAM, SuWP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol* 1997; 24: 73–80.
8. Sehgal VN, Srivastava G, AggarwalAK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002;41:467-75
9. Laing TJ, Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734-742
10. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol Therapy* 2012;25;135-47.
11. Chen K, See A, Shumack S. Epidemiology and pathogenesis of scleroderma. *Australasian J Dermatol* 2003;44:1-9.
12. Fett N, Werth VP. Update on morphea. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):217-28
13. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatol* 2006;45:614-20.
14. Haxthausen H. Studies on pathogenesis of morphea, vitiligo and acrodermatitis atrophica by transplantation experiment. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1947; 27: 352 – 367.
15. Vasquez R, Sendejo C, Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Co Rheumatol* 2012;24(6):685-92.
16. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-DNA topoisomerase

- lalpha autoantibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004;50:227-32.
17. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology* 2005;44:274-9.
 18. Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Ihn H, Tamaki K, Takehara K. Elevated soluble CD23 levels in the sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1996;288:74-8.
 19. Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Ihn H, Tamaki K, Takehara K. Soluble CD4 and CD8 in serum from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:358-62.
 20. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Poto L, Battyani Z, Ruzicka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 248-55.
 21. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:10-5.
 22. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol* 2007;157: 1189-98.
 23. ARENAS
 24. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:385-96.
 25. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:614-20.
 26. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol* 2007;157: 1189-98.
 27. Grabel D, Hsieh C, Andrew R, Martires K, Kim A, Vasquez R, Jacobe H. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: a cross-sectional survey of the Morphea in Adults and Children (MAC) cohort IV. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(3):493-8.
 28. Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. *Australas J Dermatol* 1999;40:99-102.
 29. Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. A Case of Radiation-Induced Generalized Morphea with Prominent Mucin Deposition and Tenderness. *Am J Case Rep* 2015;16:279-82.

29. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, Mason T, Nelso AM, Para JJ, Crowson CS, Reed AM. Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatol* 2007;46:398-402.
30. Guevara-Gutierrez E, Vinh-Lao J, García-Gutiérrez P, Tlacuilo-Parra A. Frequency of antinuclear antibodies in mestizo Mexican children with morphea. *Clin Rheumatol* 2010;29:1055-59.
31. Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment on localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:213-221.
32. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:345-56.
33. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70:1068-76.
34. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606-13.
35. Kreuter A, Krieg T, Woem M, et al. AWMF Guideline no 013/066. Diagnosis and therapy of circumscribed scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(9):1-14.
36. LEVER
37. Succaria F, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Clinicopathological study of 81 cases of localized and systemic scleroderma. *JEADV* 2013;27:191-6.
38. UPDATE2
39. MORFEA
40. Noh JW, Kim J, Kim JW. Localized scleroderma: a clinical study at a single center in Korea. *Int Jour Rheumatic Diseases* 2013;16:437-41.
41. Blaya B, Gardeazabal J, Martínez D, Lagran Z, Díaz-Pérez JL. Coexistencia de morfea en gotas generalizada y liquen escleroatrófico: a propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:808-11.
42. González- Moran A, Martín-López R, Ramos ML, Roman C, Gonzalez-Asensio MP. Atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini. Estudio de cuatro casos. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(5):303-6.
43. Posada-Sanchez T, Novales-Santa-Coloma J. Atrofodermia de Pasini y Pierini. Artículo de revisión. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1999;8(3):143-6.
44. Herrick AL, Ennis H, Bhuschan M, Silman AJ, Baildam EM. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort. *Rheumatol* 2011;50:1865-8.
45. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligin A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003;13(2):1-5.

46. Tollefson MM, Withman PM. En coup de Sabre morphea and Parry-Romberg síndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:257-263.
47. Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma "en coup de sabre" and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16: 361-6.
48. Patterson JA, Akerman AB. Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. *Am J Dermatopathol* 1984;6:323-35.
49. Kavala M, Zindanci I, Demirkesen C, Beyhan EK, Turkoglu Z. Intertriginous bullous morphea: A clue for the pathogenesis? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(4):262-4
50. O'Leary PA. In discussion on morphea. *Arch Dermatol Syphilol* 1954;70:387-8
51. Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Perniciario C. Bullous morphea: Clinical, pathological and immunopathologic evaluation of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:397-43.
52. Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nichioka K. Nodular Scleroderma: Increased expression of connective tissue growth factor. *Dermatol* 2005;211:218-23
53. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:385-96.
54. Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM. Disabling pansclerotic morphea: Clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:s115-20
55. Galán-Gutierrez M, Rodríguez-Bujaldon A, Vázquez-Bayo MC, Jiménez-Pya R, Collantes-Estevez E, Moreno-Jiménez JC. Morfea panesclerótica discapacitante de la infancia: un nuevo caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(4):175-9.
56. Wollina U, Buslau M, Heinig B, Petrov I, Unger E, Kyriopoulou E, et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6:291-8.
57. Fett N, Werth VP. Update on morphea Part I. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):217-28.
58. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? *J Rheumatol* 1974;1:46.
59. Badía-Flores J, Arévalo-Martínez FG. Fascitis eosinofílica. Reporte de un caso refractario a tratamiento con Ciclosporina y Etanercept. *Acta Med Grupo Ángeles* 2007;5(2):89-92.

60. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Aranda-Pereira P. Fascitis eosinofílica, respuesta favorable al tratamiento con Ciclosporina A. *Reumatol Clin* 2008;4(2):55-8.
61. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73:241–245.
62. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2873–2881.
63. Rebollo-Domínguez N, Gutiérrez-Mendoza D, Fonte-Ávalos V, Vega-Memije E. Morfea, una revisión. *Dermatol Cosm Med & Quir* 2007;5(4):224-33.
64. Sehgal V, Srivastava G, Aggarwal A, et al. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002;41:467-75.
65. Morfea 11
66. Morfea 48
67. Morfea 67
68. Pastor Oliver JS, Calcedo Ascoz A, Patricio Talayero JM, Santos Serrano L, Fernández Feijóo A, Ferriol Camacho M. Esclerodermia lineal: Lesión en golpe de sable. Revisión de la literatura y aportación de un caso. *An Esp Pediatr* 1998;49:499-502.
69. Beltramelli M, Vercellesi P, Frasin A, Gelmetti C, Corona F. Localized Severe Scleroderma: A retrospective Study of 26 Pediatric Patients. *Pediatr Dermatol* 2010;27:476-80.
70. Marzano AV, Menni S, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 171-6.
71. Romero BD, Zegpi MS, Castillo C, González S, Torres S. Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75(2):166-72.
72. 7ed niños clinica
73. Morfea 62
74. 7jed
75. Guevara-Gutiérrez E, Vinh-Lao J, García-Gutiérrez P, Tlacuilo-Parra A. Frequency of antinuclear antibodies in mestizo Mexican children with morfea. *Clin Rheumatol* 2010;29:1055-9.
76. Uziel Y, Miller ML, Laxer RM. Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:1171–1203.
77. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric onset morphea. *Arch Dermatol* 2010;146:144-5

15.- ANEXOS

15.1.- CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHA
Revisión bibliográfica	Febrero 2015 – Julio 2015
Realización del protocolo	Agosto 2015 - Diciembre 2015
Revisión de expedientes	Julio 2016 – Diciembre 2016
Procesamiento y análisis de los datos	Enero 2017
Elaboración del informe final	Febrero 2017
Divulgación de los resultados	Abril 2017

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Calificación (Código)	Fuente (Forma genérica)	Análisis Control
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad del paciente al inicio de su estudio en la clínica	Cuantitativa	Años	Expediente	
Edad de inicio de morfea	Edad a la que aparecieron las manifestaciones clínicas de morfea	Edad del paciente al momento de aparición de las manifestaciones clínicas de morfea.	Cuantitativa	Años	Expediente	
Edad al diagnóstico	Edad a la que se realizó el diagnóstico de morfea	Edad del paciente al momento de diagnóstico de morfea.	Cuantitativa	Años	Expediente	
Sexo	Condición orgánica para	Se observa en expediente	Cualitativa	0:masculino 1:femenino	Expediente	

	designar a un hombre o mujer					
Tiempo de retraso en el diagnóstico	Tiempo que transcurrió entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico	Se calcula el tiempo entre el inicio de la dermatosis hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Meses-años	Expediente	
Topografía	Área anatómica que compromete una dermatosis	Región anatómica donde se encuentra la dermatosis. Se incluirá cabeza y cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, tronco anterior, tronco posterior, extremidad inferior derecha, extremidad inferior izquierda.	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica en placas	La presencia de lesión única o múltiple semicircular que se encuentra limitada la epidermis y la dermis	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea en placas	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica en gotas	Forma superficial	Se observará	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	

	sin afectación sistémica de lesiones infiltradas de 2-10mm, dispersas por el tegumento	en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea en gotas				
Variedad clínica lineal cabeza, en golpe de sable	Presencia de lesión de morfea lineal localizada a piel cabelluda frontoparietal y zona media de la frente, asociada a afectación ocular y neurológica a nivel de sistema nervioso central.	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea en golpe de sable.	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica lineal cabeza, Parri-Romberg	Trastorno adquirido caracterizado por hemiatrofia facial progresiva que siempre afecta piel y tejido celular subcutáneo y en algunos casos presenta atrofia muscular, cartilaginosa y ósea.	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de Parri-Romberg				

	Menos frecuente involucro SNC					
Variedad clínica lineal en tronco y extremidades.	Presencia de placas con trayecto longitudinal que siguen las líneas de Blaschko asociadas a atrofia muscular, con acortamiento de extremidad afectada y contracturas articulares	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea lineal en cuerpo	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica generalizada	Mas de cuatro placas en al menos dos de siete sitios anatómicos	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea generalizada	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica panesclerótica	Lesiones afectan piel, tejido celular subcutáneo, musculo y huesol, toda la superficie corporal respetando dedos y orfejos Sin afectación visceral.	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea panesclerótica	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	

Variedad clínica profunda	La presencia de lesión única o múltiple semicircular que afecta tejido celular subcutáneo fascia o músculo.	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea profunda	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Variedad clínica mixta	Combinación de variedades anteriormente descritas	Se observará en el expediente si cuenta con diagnóstico de morfea mixta	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Fase activa	Periodo de la morfea que corresponde clínicamente a placas eritematosas o violáceas, que posteriormente presentan un centro blanquecino y esclerótico con bordes que adquieren una conformación en anillo de color lilaceo.	Se observará en el expediente si se encuentra o no en esta fase al momento del diagnóstico	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Fase atrófica	Periodo de	Se	Cualitativa	0:ausente	Expediente	

	la morfea que se manifiesta como placas hipo o hiperpigmentadas postinflamatorias escleróticas, generalmente sin anexos pilosos y anhidróticas.	observará en el expediente si se encuentra o no en esta fase al momento del diagnóstico		1:presente		
Sudoración	Adecuada función del sistema nervioso simpático en la zona afectada	Se observará en el expediente si existió o existe sudoración	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Presencia de anexos (vello o pelo terminal)	Vello: tipo de pelo que en diámetro es menor de 30 μm y en tamaño menor a 2cm, localizado en topografía no andrógeno dependiente. Pelo terminal: mide \geq de 60 μm en grosor y en tamaño de 10-100cm, localizado	Se observará en el expediente si existió o existe vello o pelo terminal en la zona afectada	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	

	en topografía andrógeno dependiente					
Sensibilidad	Adecuada percepción del medio en la zona afectada	Se observará en el expediente si existió o existe sensibilidad	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Prurito	Deseo constante y en ocasiones excesivo de rascarse en la zona afectada	Se observará en el expediente si existió o existe prurito	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Áreas de alopecia cicatrizal (piel cabelluda)	Pérdida permanente e irreversible del pelo que se presenta como una superficie brillante, atrófica y adherida por lo que resulta imposible levantarla o pellizcarla.	Se observará en el expediente si existieron o existen áreas de alopecia cicatrizal	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	
Úlceras	Perdida de la continuidad en la piel en zona afectada	Se observará en el expediente si existieron o existen úlceras	Cualitativa	0:ausente 1: presente	Expediente	
Deformidad anatómica	Estado de distorsión, desfiguración o imperfección	Se observará en el expediente si existió o	Cualitativa	0:ausente 1:presente	Expediente	

	<p>ón del cuerpo en general o de una parte del mismo (interna o externa), comparada con la forma promedio de la parte en cuestión</p>	<p>existe deformidad anatómica</p>				
<p>Limitación funcional</p>	<p>La restricción de las capacidades físicas o mentales para efectuar las tareas que requiere una vida independiente</p>	<p>Se observará en el expediente si existió o existe limitación funcional</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0:ausente 1:presente</p>	<p>Expediente</p>	
<p>Anormalidades imagenológicas de SNC</p>	<p>Presencia de alteración estructural en el sistema nervioso central observada por estudio de imagen.</p>	<p>Se observará en el expediente si existió o existe anomalía imagenológica de SNC</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0:ausente 1:presente</p>	<p>Expediente</p>	
<p>Trastornos de la motilidad esofágica</p>	<p>Perdida de la integridad de los mecanismos de control nervioso por causa extrínseca así como anomalía</p>	<p>Se observará en el expediente si existió o existe trastornos de la motilidad esofágica</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0:ausente 1:presente</p>	<p>Expediente</p>	

	d funcional de los músculos esofágicos					
--	---	--	--	--	--	--