

TERAPÉUTICA

Morfea en grandes placas con respuesta a ciclosporina

Resumen.—El tratamiento de la morfea resulta en la mayoría de los casos insatisfactorio a pesar de haberse realizado intentos con distintos fármacos.

Presentamos el caso de una paciente de 20 años de edad con una morfea en grandes placas de evolución progresiva. Presentó una excelente respuesta a la terapéutica con ciclosporina A empleando una dosis de 2,5 mg/ kg/ día durante 1 año, sin evidenciarse efectos secundarios importantes, salvo hipertrichosis que se corrigió tras la supresión del tratamiento. Veinte meses después de finalizar el tratamiento persiste la mejoría.

Palabras clave: Morfea. Esclerodermia localizada. Ciclosporina A.

NURIA BARRIENTOS PÉREZ*
PALOMA CORNEJO NAVARRO*
SARA LÓPEZ GÓMEZ*
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ PERALTO**
PABLO L. ORTIZ ROMERO*
LUIS IGLESIAS DÍEZ

*Servicio de Dermatología.

**Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia:

NURIA BARRIENTOS PÉREZ. Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid. Aceptado el 20 de junio de 2000.

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia localizada o morfea es una enfermedad de causa desconocida que afecta al tejido conectivo. Es hasta tres veces más frecuente en las mujeres y la edad de aparición oscila, generalmente, entre 30 y 50 años. Se caracteriza por el endurecimiento progresivo de la piel debido al anómalo incremento de colágeno en la dermis sin afectar estructuras internas. Se trata de una afección benigna y hasta la mitad de los casos in volucionan espontáneamente en un plazo que puede variar de meses a años, con una media entre 3 y 5 años (1). Pero puede llegar a ser un trastorno muy discapacitante, dando lugar a la formación de contracturas, atrofia muscular, retraso de crecimiento y úlceras.

Se han realizado numerosos intentos terapéuticos sin obtener resultados satisfactorios. Dado el buen pronóstico de la enfermedad, la actitud suele ser de abstención terapéutica en los casos de afectación leve y más agresiva en los casos de evolución progresiva y de gran extensión de las lesiones.

Varios estudios avalan la eficacia de la ciclosporina A en la esclerodermia sistémica en los que se demuestra una mejoría evidente de la afectación cutánea (2-4). Basándose en este hecho algunos autores proponen el uso de ciclosporina A en la morfea discapacitante, obteniendo resultados satisfactorios (5, 6).

Presentamos el caso de una joven con una morfea extensa que presentó una excelente respuesta al tratamiento con ciclosporina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 20 años sin antecedentes personales de interés. Consultó en enero de 1997 por lesiones que habían comenzado 4 años antes como una placa de consistencia dura en la parte superior del abdomen. Progresivamente le aparecieron nuevas lesiones en brazo y pierna derecha, glúteos y parte baja de espalda, con progresión más intensa durante el año previo a su examen en nuestro hospital.

La paciente había realizado tratamiento con hidroxiquina (150 mg/ 24 horas) que fue suspendido al mes por intolerancia digestiva y con pentoxifilina (400 mg/ 8 horas) durante 8 meses sin obtener ninguna mejoría. No presentaba sintomatología sistémica.

A la exploración física se observaban varias placas de entre 5 y 15 cm de tamaño circunscritas, duras, de reborde violáceo y superficie central lisa y nacarada que abarcaban parte superior de abdomen, muslo y brazo derecho, nalgas, parte baja de espalda y región escapular izquierda (Figs. 1 A y 2 A).

Se realizó sistemático de sangre, bioquímica, espectro electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, complemento y estudio inmunológico (ANA, ENA, Ro, La, α -DNA, Scl-70, anticentrómero). Los resultados fueron normales, a excepción de una positividad para los ANA a título de 1/ 80. La serología para *B. burgdorferi* fue negativa.

La biopsia de piel fue informada como epidermis de arquitectura normal. Escasos melanocitos sin cam-

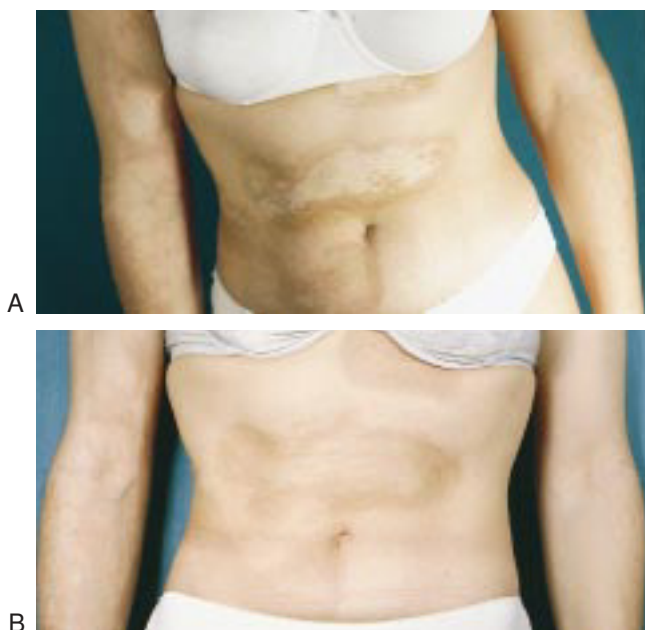


FIG. 1.—Placas de tórax, abdomen y brazo derecho antes (A) y después (B) del tratamiento.



FIG. 2.—Placas de región lumbar antes (A) y después (B) del tratamiento.

bios degenerativos. El estrato basal epidérmico no mostró alteraciones. La dermis era compacta, constituida por haces de colágeno gruesos con escasos espacios intersticiales. Este patrón fibroescleroso era más pronunciado en profundidad. El tejido fibroso sobrepasaba el plano de los ovillos sudoríparos. Infiltrado inflamatorio linfomonocitario de distribución perivascular y perianexial.

Se inició tratamiento con ciclosporina A con una dosis de 2,5 mg/ kg/ día (150 mg/ día). A los 3 meses las placas se encontraban más blandas, persistiendo el eritema violáceo perilesional. A los 12 meses no había evidencia de induración. Persistía una hipopigmentación residual pero sin halo violáceo (Figs. 1 B y 2 B). No habiendo aparecido nuevas placas se decidió suspender el tratamiento. Durante el tiempo de duración del mismo se realizaron controles periódicos de tensión arterial y cifras de creatinemia que se encontraron dentro de la normalidad. La paciente presentó como único efecto secundario hipertrichosis, que se corrigió tras la suspensión de la medicación en un período de varios meses.

Los efectos beneficiosos del tratamiento sobre las placas de morfea persisten en la actualidad 20 meses después de su retirada.

DISCUSIÓN

La morfea pese a ser una afección benigna, ya que un gran porcentaje de casos regresa espontáneamente en un corto plazo de tiempo, puede resultar un tras-

torno muy discapacitante. Esto ocurre, sobre todo, si afecta a niños o jóvenes en edad de crecimiento y abarca áreas extensas.

A pesar de los muchos tratamientos empleados los resultados son poco satisfactorios. Cuando el trastorno se limita a una o varias placas se propone el uso de corticoides intralesionales (7). Si abarca extensas áreas los tratamientos utilizados con más frecuencia son corticosteroides orales (8), penicilamina (9), antimaláricos (10), PUVA (11), salazopirina (12), derivados de vitamina D (13), difenilhidantoína (14), encontrándose respuesta en algunos casos.

No se conoce cuál es la causa de la esclerodermia ni cuál es el mecanismo íntimo que induce a los fibroblastos a una sobreproducción de colágeno. Parece que existe un daño endotelial y una respuesta inmune como procesos iniciales. Las células principalmente implicadas en esta respuesta son los linfocitos T (4) y una serie de citocinas como interleucina-2 (15, 16), receptor soluble de la interleucina-2 (17), TNF (18), osteonectina, TGF- β (19) y otros.

El TGF- β es un regulador de la proliferación y diferenciación celular, activa los promotores del colágeno en el ratón (20) y aumenta la concentración basal de colágeno I y III (21). Su acción probablemente la ejerza a través de otros factores de crecimiento como PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y FGF (factor de crecimiento fibroblástico) (22).

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor que actúa de forma selectiva sobre la interleucina-2, lo que significa una acción directa sobre los linfocitos T. No se conoce si tiene alguna acción sobre el TGF β , pero sí se ha demostrado que inhibe *in vitro* la formación de FGF-básico (23), por lo que a través de este factor pudiera estar actuando sobre el TGF β . Por tanto, la ciclosporina podría ser eficaz en la morfea bien por su acción sobre TGF β o simplemente por su efecto sobre los linfocitos T CD4 a través de la interleucina-2.

Varios autores, basándose en la acción de la ciclosporina A sobre la interleucina-2 y en el hecho de encontrar elevada dicha citocina en la esclerodermia, proponen su uso en esta patología cuando la afectación es sistémica (2, 3, 24). La mejoría evidente de la afectación cutánea de estos pacientes ha inducido a su uso en la morfea.

Sin embargo, sólo son tres los casos publicados de esclerosis localizada tratados con ciclosporina y no hay estudios controlados al respecto. En 1990, Worle y cols. trataron con ciclosporina cuatro pacientes con esclerosis sistémica y uno con morfea, presentando cuatro de ellos mejoría de las lesiones cutáneas (3). Entre los que mejoraron estaba el paciente con morfea, que fue tratado con 5,6 mg/kg/día durante 13 semanas. Dos años más tarde Peter y cols. presentaron dos pacientes con morfea discapacitante con excelente respuesta a ciclosporina a dosis inicial de 5 mg/kg/día en un caso y 4 mg/kg/día en otro durante un período de 8 y 3 meses, respectivamente (5).

Nuestra paciente respondió con dosis más bajas a las empleadas por estos autores (2,5 mg/kg/día). Este hecho proporciona indudables ventajas en cuanto a minimizar los efectos secundarios que frecuentemente se correlacionan con la dosis administrada. Por el contrario, precisó de un período más largo de tratamiento (12 meses) que los previamente publicados (3 a 8 meses).

La localización de las lesiones en nuestra paciente no era especialmente incapacitante y el impacto cosmético no era muy alto por encontrarse la mayoría de ellas en áreas no expuestas. En esta situación pensamos que es preferible el uso de menores dosis aunque durante períodos más largos.

Como conclusión, la ciclosporina puede ser un fármaco útil en el tratamiento de la morfea discapacitante mediante su acción moduladora de las diferentes citocinas implicadas en su patogénesis.

Abstract.—The treatment of localized scleroderma remains unsatisfactory even though different drugs have been used.

We report the case of a 20 year-old-girl who presented multiple and progressive morphea plaques. The response to cyclosporine A treatment (2,5 mg/kg/day) was excellent.

The treatment was administered for a year without any adverse reactions except hypertrichosis which disappeared when therapy was discontinued. These results persist twenty months later.

Barrientos Pérez B, Comejo Navarro P, López Gómez S, Rodríguez Peralto JL, Ortiz Romero PL, Iglesias Díez L. Cyclosporine treatment in localized scleroderma. Actas Dermosifiliogr 2000;91:463-466.

Key words: Morphea. Localized scleroderma. Cyclosporine.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christianson HB, y cols. Localized escleroderma: a clinical study of two hundred thirty-five cases. *Arch Dermatol* 1956;74:629.
2. Zachariae H, Zachariae E. Ciclosporin A in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987;116:741-2.
3. Worle B, Hein R, Krieg T, y cols. Ciclosporin in localized and systemic scleroderma-A clinical study. *Dermatológica* 1990;181:215-20.
4. Clements PJ, Lachembruch PA, Sterz M, y cols. Cyclosporine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:75-81.
5. Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. Low-Dose Cyclosporine A in the treatment of disabling morphea. *Arch Dermatol* 1991;127:1420-1.
6. Ruzicka T, y cols. Ciclosporin in less common immune-mediated skin diseases. *Br J Dermatol* 1996;13:40-2.
7. Rowell NR, Goodfield MJD. Scleroderma. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, eds. *Textbook of dermatology*, 6.ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ; 1998;2501-43.
8. Jolly P, Bamberger N, Crickx B, y cols. Treatment of severe forms of localised scleroderma with oral corticosteroids: follow up study of 17 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:663-4.
9. Moynaham EJ. Morphoea (localised cutaneous scleroderma) treated with low-dosage of penicillamine. *Proc R Soc Med* 1973;66:1083-5.
10. Daniel Su WP, Powel FC. Morphea and morphea profunda. En: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, eds. *Cutaneous medicine and surgery*, 1.ª ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996; 895-9.
11. Kerscher M, Meuner M, Sandu C, y cols. PUVA bath phototherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996;132:1280-2.
12. Stara Z, Kobiková M. Salazopyrin in the treatment of «scleroderma». *Br J Dermatol* 1977;96:541-4.
13. Humbert PG, Dupond JL, Rocheford A, y cols. Localised scleroderma response to 1,25 dihydrovitamin D3. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:396-8.
14. Nelder K. Treatment of localized linear scleroderma with phenytoin. *Cutis* 1978;22:569-72.
15. Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in escleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* 1989;110:446.
16. Umehara H, y cols. Enhanced production of interleukin-2 in patients with progressive systemic sclerosis. Hyperactivity of CD4 positive T cells? *Arthritis Rheum* 1988;31:401.

17. Clements PJ, y cols. Elevated serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 2 and neopterin in diffuse and limited scleroderma: effect of chlorambucil. *J Rheumatol* 1990;17:908.
18. Umehara H, y cols. Enhanced production of interleukin-1 and tumor necrosis factor C by cultured peripheral blood monocytes from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1990;33:893.
19. Vuorio T, Kähäri VM, Black C. Expression of osteonectin, decorin and transforming growth factor β 1 genes in fibroblasts cultured from patients with systemic sclerosis and morphea. *J Rheumatol* 1991;18:247-51.
20. Rossi P, y cols. A nuclear factor I binding site mediates the transcriptional activation of a type I collagen promoter by transforming growth factor. *Cell* 1988;52:405.
21. Varga J, y cols. Transforming growth factor β (TGF- β) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNA's in normal human dermal fibroblast. *Biochem J* 1987;247:597.
22. Koli K, Keski-Oja J. Transforming growth factor- β system and its regulation by members of the steroid thyroid hormone superfamily. *Adv Cancer Res* 1996;70:63.
23. Sharpe RJ, Arndt KA, Bauer SI, y cols. Cyclosporine inhibits basic fibroblastic growth factor-driven proliferation of human endothelial cells and keratinocytes. *Arch Dermatol* 1989;125:1359-62.
24. Ferri C, Amer M, Bombardieri S. Recent developments in the therapy of localized and systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;116:741-2.