

MORFEA AMPOLLOSA. TRATAMIENTO EXITOSO CON FOTOTERAPIA UVA-1, CALCIPOTRIOL Y SUPERÓXIDO DISMUTASA

REPORTE DE UN CASO

LILIANA HERRERA BARRAGÁN^{*1}, LINDA JHOANA ESQUIVEL AREIZA², MARÍA LILIANA MARIÑO³.

¹Médica, Dermatóloga, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central

²Médica, Residente II año de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central

³Médica, Residente III año de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central

^{*1}Correspondencia: Servicio de Dermatología Hospital Militar Central. liheba@gmail.com

Recibido: Marzo 3 de 2015

Aceptado: Octubre 14 de 2015

Resumen

La morfea ampullosa es un tipo infrecuente de morfea, por esta razón existe poca evidencia en la literatura acerca del mejor tratamiento para esta patología. Presentamos el caso de una niña de 10 años a quien se le realizó un diagnóstico de morfea ampullosa, y fue tratada exitosamente con fototerapia UVA-1, calcipotriol y superóxido dismutasa.

Palabras Claves: Morfea ampullosa, Fototerapia, Calcipotriol, Superoxido dismutasa.

BULLOUS MORPHEA

Abstract

Bullous morphea is an infrequent type of morphea, for this reason there is not much evidence on the literature about the best treatment for this condition. We introduce the case of a 10 years old child with a bullous morphea diagnosis; she was successfully treated with phototherapy, calcipotriene and superoxide dismutase.

Keywords: Bullous morphea, Phototherapy, Calcipotriene, Superoxide dismutase.

MORFE DE BULLO

Resumo

Morfea bolhosa é um tipo de morphea infreqüente, por isso não há muita evidência na literatura sobre o melhor tratamento para esta condição. Apresentamos o caso de uma criança de 10 anos com diagnóstico de morfêia bolhosa; Ela foi tratada com sucesso com fototerapia, calcipotriol e superóxido-dismutase.

Palavras-chave: Morfeta bolhosa, Fototerapia, Calcipotriol, Superóxido dismutase.

Introducción

La morfea es un trastorno fibrosante de la piel y de los tejidos subyacentes, la cual resulta de un desequilibrio entre la producción y destrucción del colágeno. La clasificación de morfea más ampliamente aceptada la realizó Peterson, quien según su presentación clínica la categorizó en 5 grupos: en placas, generalizada, lineal, ampollosa y profunda, (1,2) siendo la morfea ampollosa una variante infrecuente, para la cual se han planteado varias hipótesis en cuanto a su etiología, dentro de las cuales la obstrucción linfática la más aceptada, (3) además se han descrito diferentes esquemas de tratamiento en la literatura, pero ninguno con suficiente evidencia (2,4).

Caso clínico

Paciente femenina de 10 años de edad quien consulta por aparición de ampollas en maléolo externo e interno bilateral, de un año de evolución, las cuales son muy dolorosas y posteriormente se ulceran, además presenta lesiones hiperpigmentadas e hipopigmentadas, asintomáticas en dorso de pies. Niega antecedentes de importancia, solo refiere que practica patinaje.

Al examen físico presenta úlceras de borde irregular, bien definido, con fondo fibrinoide, olor fétido, localizadas en maléolo externo e interno bilateral (Figura 1).



Figura 1. Exámen físico

En dorso y cara lateral de pies presenta placas escleróticas y atróficas de borde irregular, bien definido, pardo violáceas (Figura 2).



Figura 2. Exámen físico

Se realizan 2 biopsias de piel, una de úlcera de maléolo externo derecho y otra de placa atrófica de dorso de pie derecho que reportan: fragmentos de piel sin ulceración con dermis compacta e hialinizada, con fibras colágenas gruesas, e infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo. Se observa disminución del tejido adiposo perianexial y áreas de edema en la dermis superficial. (Figura 3 y 4).

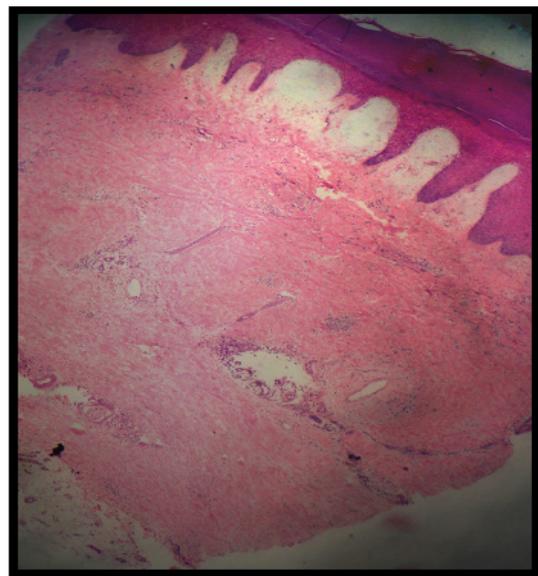


Figura 3. Biopsias de piel: úlcera de maléolo externo derecho

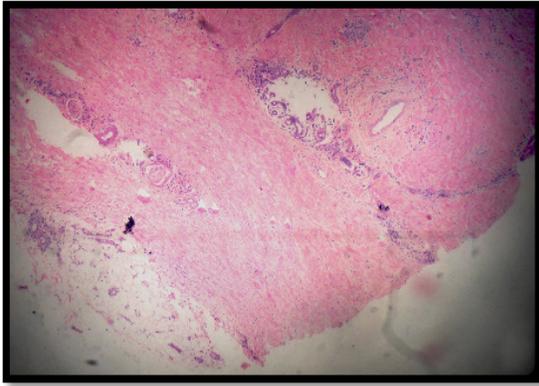


Figura 4. Biopsias de piel: placa atrófica de dorso de pie derecho

Con la sospecha clínica y la confirmación histopatológica se hace un diagnóstico definitivo de morfea ampollosa. Y se inicia tratamiento con fototerapia UVA-1 dosis media 3 veces por semana y tratamiento tópico coadyuvante con calcipotriol crema 2 veces al día y superóxido dismutasa tópico 1 vez al día.

Discusión

La morfea ampollosa es una forma rara de morfea, descrita por primera vez en 1896 por Murrow. Presenta una baja incidencia, en 1959 Garb y Sims reportaron que había 25 casos publicados en la literatura a nivel mundial (3,5,6). La causa de la formación de ampollas sobre la esclerosis no es clara, sin embargo se han postulado varias hipótesis, dentro de las cuales la más aceptada es la obstrucción linfática, soportado por los hallazgos histopatológicos donde se observa ectasia de vasos linfáticos en la dermis papilar, además se ha observado que las extremidades inferiores son el área más comúnmente comprometida, por lo tanto se cree que la dilatación de los canales linfáticos y el aumento de la presión venosa deben cumplir un papel importante en la patogénesis. Se han planteado otras hipótesis referentes a la formación de ampollas como el daño enzimático de la membrana basal secundaria a obstrucción vascular, el depósito de gránulos de la proteína básica mayor de eosinófilos y el daño en estructuras nerviosas secundario a trauma (3,5-8).

Hay una relativa falta de evidencia para todos los tratamientos de la morfea, sin embargo, de los estudios existentes las terapias que mayor soporte tienen son la fototerapia, el metotrexate con o sin corticosteroides orales, el calcipotriol y el tacrolimus (4).

Para escoger el mejor tratamiento para cada paciente se debe tener en cuenta la actividad de la enfermedad, el compromiso en profundidad, el área afectada, y el curso de la enfermedad. Y son indicaciones de tratamiento sistémico el compromiso del tejido celular subcutáneo o de áreas sensitivas, un compromiso funcional o cosmético importante o un gran porcentaje de superficie corporal total comprometida (2,4).

La fototerapia actúa en la morfea aumentando la apoptosis de linfocitos T y células de Langerhans, aumentando la síntesis de colagenasa y aumentando el interferón gamma que a su vez activa la metaloproteinasa 1. La fototerapia también disminuye la síntesis de IL-6 que a su vez disminuye la síntesis de colágeno y glucosaminoglicanos, y disminuye la producción de factor de crecimiento transformante beta que está involucrado en la síntesis de fibroblastos (4,9-12).

Hay evidencia que la fototerapia UVA-1 a dosis media es más efectiva que a bajas dosis y que la fototerapia UVB-NB en términos de resultados a largo plazo (11).

El calcipotriol es un análogo sintético del calcitriol, este se une a los receptores de vitamina D y forma un complejo con los receptores de retinoides que va a activar a los elementos de respuesta de vitamina D. Su mecanismo de acción en la Morfea se da por la inhibición de la síntesis de colágeno y de la proliferación de fibroblastos y linfocitos T (13-16). El calcipotriol junto con la fototerapia UVA-1 mostró suavizar las placas de morfea en un lapso de 10 semanas, habiendo recibido 40 sesiones de fototerapia, y en un estudio se demostró mejoría de las placas esclerosas de morfea en un lapso de 3 meses (14).

Los fibroblastos dérmicos aumentan la producción de radicales libres de oxígeno al ser estimulados por citoquinas, además las células inflamatorias especialmente los macrófagos también incrementan la producción de radicales libres de oxígeno, estos radicales inducen la proliferación de fibroblastos y aumentan la expresión de genes de colágeno tipo I. La superóxido dismutasa (SOD) cataliza la reacción enzimática de dismutación de superóxido en peróxido de hidrógeno, su mecanismo de acción en la morfea es disminuyendo el daño producido por los radicales libres de oxígeno. En los mamíferos se encuentran 3 formas de esta enzima una citosólica (Cu/Zn SOD), una mitocondrial (Mn SOD) y otra extracelular (EC SOD) (17-20).



Figura 5 y 6. Disminución de la esclerosis y la atrofia y cierre de las úlceras.

En pacientes con morfea se ha observado presencia de anticuerpos contra la superóxido dismutasa en un 89%, especialmente en aquellos con morfea generalizada, específicamente contra la enzima citoplasmática Cu/Zn SOD, esto explicaría porque se benefician estos pacientes de aplicar de forma tópica superóxido dismutasa en las lesiones lo que disminuyendo la fibrosis (17,18).

Algunos autores han propuesto que los niveles de Superóxido dismutasa mitocondrial se pueden relacionar con la extensión y la severidad de la morfea (18).

Conclusión

Se trata de una paciente con morfea ampollosa, variedad rara de morfea, en quien se considera importante el antecedente de la práctica de patinaje ya que el trauma se ha descrito como uno de los posibles mecanismos de formación de ampollas sobre las placas escleróticas.

La paciente fue tratada exitosamente con fototerapia UVA-1, calcipotriol y superóxido dismutasa, presentando disminución de la esclerosis y la atrofia y cierre de las úlceras. (Figura 5 y 6). Evidenciando que el conocimiento claro de la fisiopatología de la morfea nos da la pauta para el uso de medicamentos cuyo objetivo es bloquear las diferentes vías de la enfermedad y así obtener siempre el mejor beneficio para nuestro paciente.

Referencias

1. Fett and Werth. Update on morphea, Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:217-28.
2. Marsol B. Update on the Classification and Treatment of Localized Scleroderma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):654-666.
3. Yasar S, Mumcuoglu C, Serdar Z, Gunes P. Case of Lichen Sclerosus et Atrophicus Accompanying Bullous Morphea. *Ann Dermatol.* 2011;23, Suppl. 3: S354-S355.
4. Zwischenberger and Jacobe. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm, *J Am Acad Dermatol,* 2011;65.
5. Jia H, Chen X, Chi J, Zhao C, Cao Y, Zeng X, Chen X, Nanjing. A case of Bullous morphea reported in mainland China, *International Journal of Dermatology.* 2002; 41:948-950.
6. Martin L, Kirsner R. Ulcers caused by bullous morphea treated with tissue-engineered skin. *Dermatologic surgery.* *International Journal of Dermatology.* 2003; 42:402-404.
7. Fiala K, Wells M, Mullinax K, Stetson C, Paulger B. Linear Morphea Presenting as Acquired Unilateral Edema. *Pediatric Dermatology.* 2007;24(2):147-150.
8. Kavala M, Zindanci I, Demirkesen C, Beyhan E, Torkoglu Z. Intertriginous bullous morphea: A clue for the pathogenesis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73(4).

9. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T, A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized Scleroderma, *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3).
10. Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013; 31:438–454.
11. Sator P, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(5):786-791.
12. Kroft E, Berkhof N, Van de Kerkhof P, Gerritsen R, Jong E, Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1017-1030.
13. Cunningham B, Landells I, Langman C, Sailer D, Paller A. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. August 1998; 39:211-5.
14. Jablonska S, Blaszczyk M, Scleroderma and Sclerotic Skin Conditions: Unapproved Treatments. *Clinics in Dermatology*. 2002; 20:634–637.
15. Shahriari M, Kerr P, Slade K, Grant-Kels J. Vitamin D and the skin. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28:663–668.
16. Parish J, Topical Vitamin D3 Analogues: Unapproved Uses, Dosages, or Indications. *Clinics in Dermatology*. 2002;20:558–562.
17. Nagai M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Novel Auto-antibody to Cu/Zn Superoxide Dismutase in Patients with Localized Scleroderma. *J Invest Dermatol*. 2004;122:594–601.
18. Jinnin M, Ihn H, Yazawa N, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Serum levels of manganese superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. *Exp Dermatol*. 2004; 13:357–360.
19. Treiber N, Peters T, Sindrilaru A, Huber R, Kohn M, Menke A, Briviba K, Kreppel F, Basu A, Maity P, Koller M, Iben S, Wlaschek M, Kochanek S, Scharffetter-Kochane K. Overexpression of manganese superoxide dismutase in human dermal fibroblasts enhances the contraction of free floating collagen lattice: implications for ageing and hyperplastic scar formation. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301:273–287.
20. Storz and Imlay. Oxidative stress. *Current Opinion in Microbiology*. 1999; 2:188-94.