

Esclerodermia Morfea, tratamiento con Colchicina y Minociclina

Ricardo Vera¹, Iván Zeas²

Departamento de Dermatología, Hospital Vicente Corral Moscoso, MSP. Cuenca, Ecuador

Resumen

¹ Externo Rotativo del Hospital Vicente Corral Moscoso, MSP, y Hospital José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca, Ecuador.

² Médico Dermatólogo. Docente de la Universidad de Cuenca. Departamento de Dermatología del Hospital Vicente Corral Moscoso, IESS. Cuenca, Ecuador.

Fecha de Recepción: 1/02/2013
Fecha de Aceptación: 27/02/2013

Correspondencia:
Ricardo Vera
E-mail: ricardovera@live.com
Avenida 12 de Abril SN
Departamento de Dermatología
Hospital Vicente Corral Moscoso, MSP,
Teléfono [593] 74 096 000
Cuenca, Ecuador

Rev Med HJCA 2013;5(1):99-103

Introducción. La Esclerodermia Morfea es una entidad autoinmune esclerótica identificada por manifestaciones cutáneas de placas firmes, brillantes, circunscritas, redondas u ovales que puede acompañarse de hipo e hiperpigmentación de las áreas escleróticas comprometidas, se inicia con una coloración blanco-nacarado rodeado de un anillo liliáceo llamado lilac-ring que indica la actividad de la enfermedad, hasta que meses después adquiere su apariencia marfileña. Generalmente aparece entre los 20 y 50 años y su patogenia se encuentra asociada a un desequilibrio entre la producción-destrucción de colágeno del tejido conectivo.

Caso Clínico. Presentamos dos casos de pacientes que acudieron por presentar placas cutáneas brillantes de variante tamaño, forma, coloración, ubicación y bordes irregulares nítidos indurados, cuyo centro hipopigmentado alrededor de las cuales aparece un anillo eritemato-violáceo. Ambas afecciones poseían pocos años de evolución siendo tratadas tópicamente sin mejoría clínica.

Resultados. Se estableció terapia con colchicina y minociclina por separado, conjugado con fisioterapia logrando resolución de sus manifestaciones patológicas en un 60% luego de 8 semanas de haber iniciado el tratamiento.

Conclusión. Los casos clínicos presentados fueron tratados con Colchicina y Minociclina acompañados de fisioterapia, los mismos que al cabo de 3 meses presentaron mejoría clínica en un 60%, principalmente en cuanto a flexibilidad de la zona afectada, sin presentar fases de remisión ni exacerbación en sus respectivas afecciones.

Descriptores DeCS: Esclerodermia Morfea, Colchicina, Minociclina

Localized Scleroderma, treatment with colchicine and Minocycline

Summary

Background. Morphea Scleroderma is an autoimmune sclerotic entity identified by cutaneous manifestations of firm, bright, circumscribed, round or oval plaques that can be accompanied by hypo-and hyperpigmentation of the involved sclerotic areas; beginning of pearly white coloration ringed by a lilaceous ring called lilac-ring manifesting the disease activity, until months after it gets its ivory appearance. It usually appears between 20 and 50 years, and its pathogenesis is associated with an imbalance between the production-destruction process of collagen connective tissue.

Clinical case. We present two clinical cases of patients who came due to they presented bright cutaneous plaques of variant size, shape, color, location and

irregular sharp indurated edges, with hypopigmented center around which appears a violaceous-erythematous ring. Both conditions have had few years of evolution being treated topically without achieving clinical improvement.

Results. *Therapy was established with colchicine and minocycline separately conjugated physiotherapy achieving high resolution of pathological manifestations after 8 weeks of starting treatment.*

Conclusion. *These clinical cases were treated with Colchicine and Minocycline and physiotherapy. There was significant improvement in the clinical status after three months of treatment in 60% of the cases particularly concerning the flexibility of the affected zone. We did not observe remission nor exacerbations in any case.*

Keywords: *Morphea Scleroderma, Colchicine, Minocycline.*

Introducción

Es un término que abarca un espectro de enfermedades autoinmunes afectando principalmente a la piel pudiendo alterar también a estructuras subyacentes tales como el tejido subcutáneo, fascia, músculo y huesos, es decir consta casi uniformemente limitada a los tejidos derivados del mesoderma; diferenciándose de la esclerosis sistémica basada en la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y los cambios capilares del lecho ungueal. Su etiopatogénesis exacta es aún desconocida; sin embargo varios factores desencadenantes en individuos genéticamente inicialmente predispuestos podría conducir a una liberación inmunológicamente activa de citoquinas pro-inflamatorias, lo cual resulta en un desequilibrio profundo del metabolismo del tejido conectivo en su producción-destrucción del colágeno y en última instancia a la inducción de la fibrosis [1].

Hasta el momento no existen marcadores serológicos específicos, debido a la peculiaridad de esta patología solamente escasas opciones terapéuticas

basadas en la evidencia del tratamiento. Su conjunto de manifestaciones se caracterizan por placas brillantes que varían de tamaño, forma, coloración, a veces violáceas y pruriginosas sobre elevadas con bordes nítidos generalmente induradas, cuyos parches pueden alargarse o contraerse tomando un color blanco-nacarado, alrededor de las cuales aparece el característico anillo liláceo manifestando la acción de la enfermedad. Después de meses pierde el color adquiriendo su apariencia marfileña. Pueden manifestarse en el tronco, extremidades, en la cara y en genitales. La esclerodermia morfea suele aparecer entre los 20 y 50 años pero no es raro encontrar en infantes, causando una significativa morbilidad [2].

Casos Clínicos

Caso 1: Paciente de sexo femenino de 70 años de edad, de instrucción primaria incompleta, procedente y residente de la parroquia El Valle (zona rural de Cuenca), presentó sin causa aparente placas cutáneas endurecidas, engrosadas a nivel de borde interno del tercio inferior de muslo izquierdo de crecimiento paulatino y progresivo de 10

años de evolución, además refiere aplicarse cremas antimicóticas sin obtener mejoría, empeorándose el cuadro hasta la fecha en observarse una lesión atrófica moderada de bordes irregulares en la periferia, razón por la cual fue remitida al Hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca, Ecuador.

En el examen físico se constató una lesión indurada, hiperpigmentada, atrófica, marmórea con invaginaciones puntiformes centrales y contornos irregulares rojo-violáceos de 15 cm de longitud antero-posterior en zona interna del tercio inferior de muslo izquierdo, acompañándose de acentuada limitación a la flexión de la pierna además de ligera sensación de prurito sobre la zona afectada (fig 1).

Caso 2: Paciente mujer de 18 años de edad, de instrucción secundaria completa, procedente y residente de El Triunfo presenta de manera insidiosa, progresiva y sin causa atribuible desde hace 2 años, una lesión facial asimétrica iniciándose con un cambio de coloración de la piel sobre la región frontal derecha, agregándose un hundimiento subyacente irregular, razón por la que acude a facultativo médico quien le trata con infiltraciones de triamcinolona, sin mejorar el cuadro, motivo por el



Fig 1
Paciente de 70 años con áreas esclerodérmicas en extremidad inferior izquierda de 10 años de evolución

cual acude a consulta externa del mismo hospital. Al examen físico se determinó una lesión unilateral oval localizada atrófica, hipocrómica con invaginaciones subyacentes rodeada de un halo violáceo periférico mal delimitado a nivel de la región frontal, supraciliar derecha de aproximadamente 4 cm de diámetro, cuya superficie es brillante, indurada con áreas escleróticas hiperpigmentadas (fig 2a y 2b).

Estudios Paraclínicos. Radiografía estándar de tórax y lateral, biometría, bioquímica y parcial de orina dentro de los valores referenciales normales en ambos casos.

Resultados

Caso clínico 1: se prescribió Colchicina en tabletas 0.5 mg BID acompañado con fisioterapia, la misma que al cabo de 3 meses presentó una mejoría clínica en un 60%, principalmente en cuanto a flexibilidad de la zona afectada.

Caso Clínico 2: se prescribió minociclina 100 mg QD con fisioterapia, exteriorizando una mejoría a las 12 semanas, entre un 50 – 60 % en su flexibilidad y movimientos del músculo frontal. Cumplieron 9 meses adicionales del mismo tratamiento sin presentar fases de remisión ni exacerbación en sus respectivas esclerodermias.

Discusión

La esclerodermia morfea es una patología autoinmune esclerótica cuyos incipientes signos de la enfermedad son los eritemas cutáneos que empiezan a engrosar de forma ovalada, su centro color marfil de bordes violáceos, los mismos que transpiran muy poco y apenas crecen los vellos a su nivel quedando la piel endurecida, acartonada, con posibles adherencias a los planos profundos. Aparecen con mayor frecuencia en tronco, espalda, genitales y a veces en la cara, extremidades superiores e inferiores [3]. Los casos similares de esta enfermedad pueden encontrarse ya en los escritos de Hipócrates desde 460-370 aC., Oribasius (325-403 dC) y Paulus Agineta (625-690 dC), aunque es difícil asegurar porque las descripciones eran inexactas. En la actualidad la afección se halla difundida en todas las áreas geográficas sin considerarse



Fig 2a

Paciente de 18 años con esclerodermia facial de 2 años de evolución, tratada con corticoides

relación alguna con cierto grupo étnico. Si bien es poco frecuente mencionamos que por cada millón de personas habría 10-18 nuevos casos cada año pero parece tal número que tienda a acrecentarse. Puede manifestarse a todas las edades, desde niños hasta ancianos, surge generalmente en edad adulta, con dos picos de incidencia en torno a los 30 y 50 años con clara predilección por el sexo femenino en una relación nueve veces más que en el sexo masculino [1]. Estudios realizados en mellizos, permiten estipular que no es hereditaria. Entre las hipótesis de las últimas dos décadas para que la esclerodermia se origine están varios factores: se conoce que el sistema inmunitario estimula los fibroblastos para que produzcan cantidades excesivas de colágeno, en las formas más leves los efectos de ésta acumulación se limitan a la piel y a los vasos sanguíneos, en las formas más severas puede interferir con el funcionamiento fisiológico de la piel, vasos sanguíneos, articulaciones y órganos internos. Mientras que en la conformación genética si bien los genes parecen poner en peligro el que algunas personas contraigan esclerodermia como por ejemplo el descubrimiento de un gen asociado con la esclerodermia en los nativos americanos de Oklahoma Choctaw que se discurre la

relación con la codificación de la proteína fibrilina-1, puede ser un riesgo; sin embargo la enfermedad no se transmite de padres a hijos como otras enfermedades genéticas. Existe controversia ya que reportes sugieren que el hecho de tener hijos, puede aumentar el riesgo de sufrir de esclerodermia, por transmisión a través de la placenta al feto y desarrollarse incluso varios años luego del nacimiento [3]. Por otra parte en cuanto a los desencadenantes ambientales pueden desatar la enfermedad en personas que están genéticamente predispuestas a ella, especialmente los agentes infecciosos virales, algunos materiales adhesivos, de revestimiento y solventes orgánicos tales como el cloruro de vinilo y tricloretileno. Con lo relacionado a las hormonas se puede discurrir que en la mitad de la última fase de la edad fértil (de los 30 a 55 años) las mujeres desarrollan la esclerodermia a una tasa 7 a 12 veces mayor que los hombres debido a un factor distintivo como la hormona estrógeno que cumpliría un papel en la enfermedad sin conseguir comprobarse; lo mismo acontece con otras hormonas femeninas [4]. Su diagnóstico se establece esencialmente obteniendo datos de la anamnesis, examen semiológico y exámenes complementarios como la radiografía, análisis de orina, biometría,



Fig 2b

Detalle de la lesión facial de la figura 2a, tratada con corticoides

en la que se puede descartar eosinofilia, anemia y trombocitopenia: sobre todo para diferenciarla de la fascitis eosinofílica, en donde la eritrosedimentación también está incrementada. Puede haber aumento de IgG e IgM policlonal, el factor reumatoideo se reporta positivo de 15 al 60% de los casos, los FAN en 46 a 80% con un patrón moteado o nucleolar; aunque la prevalencia es mayor en pacientes con formas generalizadas, lineales o profundas. Los anti-DNA monocatenarios están presentes en 25% de los pacientes con morfea en placas, en 75% de aquellos con patología generalizada y 50% de aquellos con forma lineal. Los anticuerpos anti-histonas están presentes en 47 a 87% de los pacientes mientras que los anticuerpos anti-centrómero, anti Scl70 y anti-DNA nativo se ven en menos del 5% de los pacientes. Los anticuerpos contra metaloproteinasas (MMP)-1 se ven en 46%, los anticuerpos antifosfolípidos se ven en 60% de las morfeas generalizadas y en 25% de las formas localizadas, los anticuerpos anti-topoisomerasa 2 alfa se detectan en 76% de los pacientes, los anticuerpos anti-Cu/Zn-superóxido dismutasa se ven en el 90% de los pacientes [5]. Es por tanto indicativo que una sola prueba paraclínica sanguínea no determina exactamente la patología,

para esclarecerla se solicita la concordancia de más estudios como finalmente la biopsia de piel que para los casos clínicos antes mencionados corresponde a la de tipo punch profundo que incluye la grasa subcutánea siendo usualmente suficiente.

Los hallazgos histológicos de la morfea y los de la esclerosis sistémica son similares con un proceso de engrosamiento, homogenización de las bandas colágenas. La profundidad del compromiso es importante para la categorización en subtipos. El proceso esclerótico en placas está centrado en la dermis reticular inferior, en tanto que otras variantes se caracterizan por reemplazo de la grasa subcutánea por colágeno. En estadios inflamatorios tempranos puede haber un infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos, mezclados con células plasmáticas y algunos eosinófilos en la dermis reticular y/o las trabéculas fibrosas del tejido subcutáneo.

La pared de los vasos sanguíneos muestra edema e inflamación endotelial aparte de engrosamiento de las bandas colágenas, así como deposición de finas fibras de colágeno recientemente formado. En los estadios tardíos el infiltrado inflamatorio desaparece y las fibras colágenas en la dermis reticular y en el subcutáneo son gruesas, oprimidas e

hialinizadas. Las glándulas écrinas atroficas, se encuentran atrapadas en el medio de una dermis engrosada con grasa subcutánea reemplazada por colágeno. Existe insuficiencia de vasos sanguíneos y las estructuras anexas se pierden progresivamente [6]. Asegurando el diagnóstico, es posible descartar varias patologías ya que ciertos síntomas parecidos pueden ser el resultado de una condición no relacionada con la esclerodermia como el engrosamiento de la piel en dedos, manos que también aparece con la diabetes, traumatismos de la mano, micosis fungoides, amiloidosis, enfermedad celíaca del adulto, escleromixedema, enfermedad de injerto contra huésped, porfiria cutánea tarda y enfermedad humana por adyuvantes que empezará a estar en boga en nuestra era actual [7]. El tratamiento comprende medidas generales como la educación del paciente y su familia, un programa apropiado de fisioterapia y rehabilitación, evitar traumatismos repetidos. Hasta la fecha no se ha informado el que alguna dieta en especial incida sobre la evolución de esta enfermedad, por lo que la prescripción alimentaria debe tomar en cuenta básicamente el estado nutricional del paciente y el tipo y grado de afección del sistema digestivo [8]. La colchicina es usada en esta enfermedad la cual al actuar a nivel de los microtúbulos inhibiendo la liberación de colágeno, previene su acumulación extracelular con el incremento de la actividad de la collagenasa, por lo general es bien tolerada a dosis de 0.5-1.5 mg diarios incluso en asociaciones con otros principios terapéuticos, pero podría provocar molestia digestiva, especialmente diarrea. Contrarresta la progresión del daño histológico con formidables grados de éxito, pues en el laboratorio no sólo se ha podido mediar su efecto antiinflamatorio a través de la interacción directa con el microtubulos sino también a través de los cambios a nivel transcripcional genético; aunque este último efecto exige a una concentración más alta y a un tiempo mayor [9]. Desde hace menos de un siglo la minociclina ha sido considerablemente utilizada dentro de este grupo de patologías autoinmunes ya que aparte de su acción antibiótica posee propiedades antiinflamatorias y analgésicas, de tal manera que en múltiples estudios las lesiones han

mejorado considerablemente, otras han permanecido estables durante extenso período de seguimiento y otras han poseído efectos preventivos en la historia natural de la enfermedad; aunque cierto estudio redacta que a pesar de ser usado con éxito en el tratamiento de la fibrosis dérmica no se comprobó su mecanismo antifibrótico in vitro en cuanto a la proliferación celular y síntesis-degradación de colágeno, quedando abierta alguna otra oculta posibilidad responsable para el efecto clínico observado en el tratamiento [9,10].

Ante una amplia gama de estrategias terapéuticas que ha sido reportado en la literatura científica, una falta de acuerdo en tratamientos específicos y los métodos aceptados para la evaluación clínica ha hecho que sea difícil comparar enfoques además de determinar la terapia óptima homogénea. Establecemos la jerarquía de estos dos principios activos previamente mencionados concomitantemente con la aplicación fisioterapéutica y la rehabilitación para la consecución de resultados satisfactorios, clínicamente comprobados en su eficacia en la esclerodermia morfea [11].

Conclusión

En los casos clínicos presentados en los cuales se prescribió colchicina y minociclina acompañado con fisioterapia,

la misma que al cabo de 3 meses presentó una mejoría clínica en un 60%, principalmente en cuanto a flexibilidad de la zona afectada, sin presentar fases de remisión ni exacerbación en sus respectivas esclerodermias.

Conflicto de Intereses

Los Autores declaran no tener conflicto de intereses

Contribuciones de los autores

RV es responsable por los conceptos del estudio, revisión bibliográfica, adquisición de datos clínicos, preparación del manuscrito y definición de los conceptos académicos.

IZ, es responsable de la edición y revisión. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Agradecimientos

Un agradecimiento al personal médico del Hospital Vicente Corral Moscoso, que colaboró con la preparación del caso clínico.

Abreviaturas

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

Referencias bibliográficas

1. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol Ther.* 2012; 25(2):135-47.
2. Vasquez R, Sendejo C, Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(6):685-93.
3. Felt N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;

64(2):217-28.

4. Noguera M, Sauro de Carvalho M, Lombardi V. Morfea. *Forum de residentes. Arch. Argent. Dermatol* 2012;62:77-84.
5. Kokpol C, Rajatanavin N, Rattanakemakorn P. Successful Treatment of Scleredema Diabeticorum by Combining Local PUVA and Colchicine: A Case Report. *Case Rep Dermatol. Case Reports in Dermatology.* 2012 Sep-Dec; 4(3): 265-268.
6. Ben-Chetrit E. *Rheumatology.* Oxford 45 (3):274-82.
7. Sapadin A, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):258-65.
8. Ocampo A. Revisión de libros y revistas. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003;12(2):1-6.
9. Anderegg U, Prieß J, Hildebrandt G, Saalbach A. Minocycline does not alter collagen type I metabolism of dermal fibroblasts in culture. *Arch Dermatol Res.* 2002; 294(3):103-8.
10. Garza-Rodríguez V, Villarreal-Alarcón M, Ocampo-Candiani J. Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. *Temas de actualidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(1):50-7.
11. Li S, Torok K, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe H, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1175-85.

Como citar este artículo:

Vera R, Zeas I. Esclerodermia Morfea, tratamiento con Colchicina y Minociclina. Caso clínico. *Rev Med HJCA* 2013; 5(1):99-103.