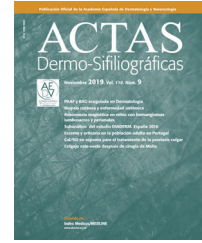




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Paciente con úlceras neuropáticas y morfea tratada con apremilast

Patient with Neuropathic Ulcers and Morphea Treated with Apremilast

Sr. Director,

La morfea es una esclerodermia exclusivamente cutánea, caracterizada por una esclerosis variable tanto en profundidad como en extensión, que puede suponer un reto terapéutico¹.

Describimos a continuación una morfea asociada a úlceras de origen neuropático que respondió al tratamiento con apremilast.

Una mujer de 57 años consultó en dermatología en marzo de 2018 por unas úlceras pretibiales de 4 meses de evolución, que aparecían tras mínimos traumatismos o quemaduras con agua caliente, asociadas a una disminución de la sensibilidad en dicha zona. La paciente había sido intervenida de un bypass gástrico en abril de 2014, tras el cual presentó una pérdida de 44 kg de peso y malnutrición proteico-calórica con un déficit vitamínico corregido con suplementos nutricionales. Además, tenía una artritis psoriásica periférica desde 2016, tratada con leflunomida. En la exploración física presentaba en las piernas unas úlceras bien delimitadas sobre unas placas induradas de superficie brillante, discrómicas y sin anejos (fig. 1). En antebrazos mostraba placas similares, sin úlceras.

Reinterrogando a la paciente, contó que a los 3 meses de la cirugía desarrolló edema, eritema y artromialgias en las extremidades, junto con parestesias e hipoestesia, que se atribuyeron al déficit nutricional. No se objetivó eosinofilia. En 2016 fue diagnosticada mediante electromiograma de polineuropatía axonal sensitivo-motora en los miembros inferiores y superiores. La paciente negaba fenómeno de Raynaud, edema de dedos, clínica digestiva o respiratoria y no había tomado suplementos con triptófano. La analítica sanguínea, incluyendo hemograma, autoinmunidad y perfil nutricional, férrico y tiroideo, fue normal.

La sospecha clínica fue de úlceras secundarias a una neuropatía sobre placas de morfea. El estudio histológico de una biopsia de las lesiones mostró una fibrosis dérmica, con una ausencia de los anejos (fig. 2), y mediante



Figura 1 Primera valoración en consulta de dermatología. Placas discrómicas e induradas bien delimitadas, bilaterales, ausencia de anejos y úlceras en zonas afectadas.

inmunohistoquímica (S100 y CD45) se observó un infiltrado linfocitario perineural, sin eosinófilos (fig. 3).

Con el diagnóstico establecido de morfea se cambió leflunomida por metotrexato a dosis de 10-20 mg/sem, asociando cámara hiperbárica, microinjertos y ciclos de antibióticos por una sobreinfección de las úlceras. En los siguientes 2 años se consiguió una mejoría clara mantenida. Si bien las úlceras curaban donde remitía la morfea, este proceso fue muy lento y en aquellas zonas donde la esclerosis cutánea se mantenía, aparecían nuevas úlceras. En mayo de 2022 se asoció apremilast, observándose una mejoría progresiva desde el primer mes, con una reepitelización completa de las úlceras en el plazo de 5 meses (fig. 4), desaparición de las artromialgias, una remisión de la morfea con reaparición de los anejos y el cese de los síntomas neurológicos, con un electromiograma normal en noviembre del 2022. El metotrexato se suspendió a los 3 meses del inicio de apremilast, y permaneció asintomática hasta el último control clínico realizado 18 meses después del inicio del tratamiento.

La morfea o esclerodermia localizada es un trastorno cutáneo que posee una evolución clínica característica, con una fase inflamatoria inicial que evoluciona a una esclerosis cicatricial y en cuya patogenia se implica una disfunción inmune de base en la que, además, participan factores

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.045>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 2 Biopsia de la pierna con hematoxilina-eosina. Presenta aplanamiento de la unión dermoepidérmica, aumento del grosor de la dermis con esclerosis de la misma y haces de colágeno engrosados, extendiéndose al tejido adiposo subyacente. Además se observa desaparición de estructuras anexiales y disminución marcada del número de vasos sanguíneos.

genéticos y ambientales, la mayoría de las veces sin un desencadenante claro².

En contraste con la esclerosis sistémica, no asocia esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, alteraciones capilares ni de órganos internos, por lo que no es habitual que se acompañe de sintomatología extracutánea, lo que ocurre con una mayor probabilidad si el compromiso cutáneo es extenso o profundo, y suele ser de tipo articular^{1,3}. En particular, la afectación neurológica resulta infrecuente y principalmente en pacientes pediátricos, de forma casi exclusiva en las morfeas lineales del polo cefálico⁴.

La neuropatía periférica observada en nuestra paciente no está descrita en los textos generales de dermatología como un hallazgo clínico asociado a esta enfermedad. Sin embargo, histológicamente se ha observado la presencia de inflamación perineural de tipo linfoplasmocitaria en más de la mitad de las biopsias de morfeas estudiadas, una

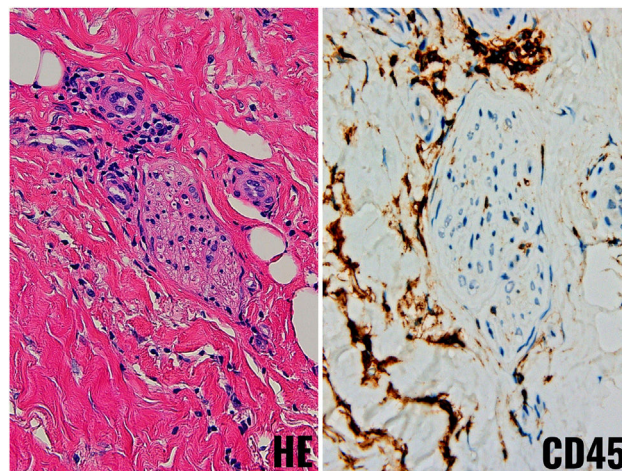


Figura 3 Inflamación perineural discreta, evidenciada con hematoxilina y eosina (HE), así como con inmunohistoquímica panlinfocítica (CD45).

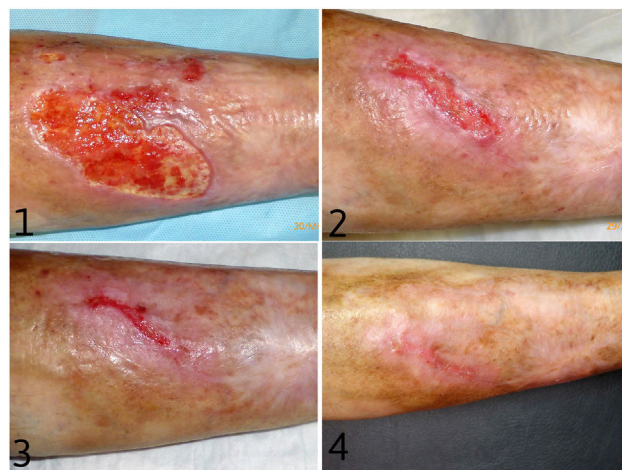


Figura 4 Evolución clínica con apremilast. Al inicio del tratamiento (1), al tercer mes (2), al cuarto mes (3) y al quinto mes (4), con evidente mejoría progresiva hasta la reepitelización completa de las úlceras.

frecuencia que aumenta hasta el 84% cuando se emplea inmunohistoquímica. La distribución del infiltrado es preferentemente perineural, aunque alrededor del 5% de las muestras revelan una inflamación intraneural adicional. No obstante, a diferencia de nuestra paciente, la mayoría de los casos son asintomáticos⁵. Aun así, este dato histológico ha demostrado ser útil como una herramienta en el diagnóstico diferencial a favor de la morfea sobre otras enfermedades inflamatorias de la piel⁶.

Para el tratamiento de esta enfermedad, los fármacos más ampliamente utilizados son el metotrexato y los corticosteroides. Se han empleado otras terapias sistémicas para los casos refractarios, que incluyen micofenolato, bosentan, infliximab, tofacitinib y abatacept, pero no hay datos suficientes que respalden su eficacia para su uso habitual¹.

La inhibición de la PDE4 ha demostrado una capacidad de prevenir y revertir el ambiente de citocinas profibróticas en modelos preclínicos con fibrosis dérmica⁷. En una serie

de 5 casos con morfea publicada recientemente, el apremilast fue empleado como tratamiento de rescate con una respuesta favorable, observándose incluso en uno de ellos, de forma similar a nuestra paciente, una mejoría de unas artralgiyas en las manos no filiada previamente⁸.




En conclusión, el apremilast, debido a su actividad en la fibrosis cutánea y la respuesta clínica obtenida en este caso y otros en la literatura, podría ser una alternativa a los casos complicados de morfea, o con una intolerancia o una falta de respuesta a otros fármacos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Abbas L, Joseph A, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Progress to date and the road ahead. *Ann Transl Med.* 2021;9:437, <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6222>.
2. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatología.* 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
3. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:654–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.10.012>.
4. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al., Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2873–81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21264>.
5. Dhaliwal CA, MacKenzie AI, Biswas A. Perineural inflammation in morphea (localized scleroderma): Systematic characterization of a poorly recognized but potentially useful histopathological feature. *J Cutan Pathol.* 2014;41:28–35, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.12242>.
6. De Marsillac PF, Cortez de Almeida RF, Machado CJ, Piraccini BM, Starace M, Tosti A, et al. Clinical, epidemiological, trichoscopic and histopathological features of linear morphea on the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e892–5, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18323>.
7. Maier C, Ramming A, Bergmann C, Weinkam R, Kittan N, Schett G, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1133–41, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210189>.
8. Koschitzky M, Khattri S. Apremilast as a treatment for morphea: A case series. *JAAD Case Rep.* 2021;19:58–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcrr.2021.11.009>.

L.M. Guzmán *, J. Montero , C. Gutiérrez y C. Postigo 

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guzmanperezluisa@gmail.com (L.M. Guzmán).