ESCLERODERMIA LOCALIZADA:

SEGUIMIENTO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

BERTA LOPEZ MONTESINOS
UNIDAD DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITECNICO LA FE. VALENCIA

Principales problemas

- Baja prevalencia, subtipos diferentes y distintos grados de severidad
- No hay medidas estandarizadas de actividad y daño
- Los cambios en la piel son lentos: estudios a muy largo plazo para obtener resultados de eficacia

400 a.c Hipócrates: “Trastorno con engrosamiento de la piel”

SKLEROS **= dura**  *DERMIA* **= piel**

ESCLERODERMIA

Entidad de curso crónico y origen desconocido, que involucra piel y tejido celular subcutáneo, se caracteriza por fibrosis y atrofia dérmica, afectando también la microcirculación.

Es la tercera en frecuencia dentro de las enfermedades reumáticas en la infancia tras la AIJ y el LES

Presenta dos variantes:

- Esclerodermia sistémica (ES), que además de su afectación cutánea se asocia a compromiso sistémico y fenómeno de Raynaud
- Esclerodermia localizada (EL)  **MORFEA**

Herrick et al. Arthritis Care Res 2010; 62:213-18
UK: incidencia 3.4 c.p.m/año (subtipo linear)
>65% debut <18 años

ETIOLOGIA

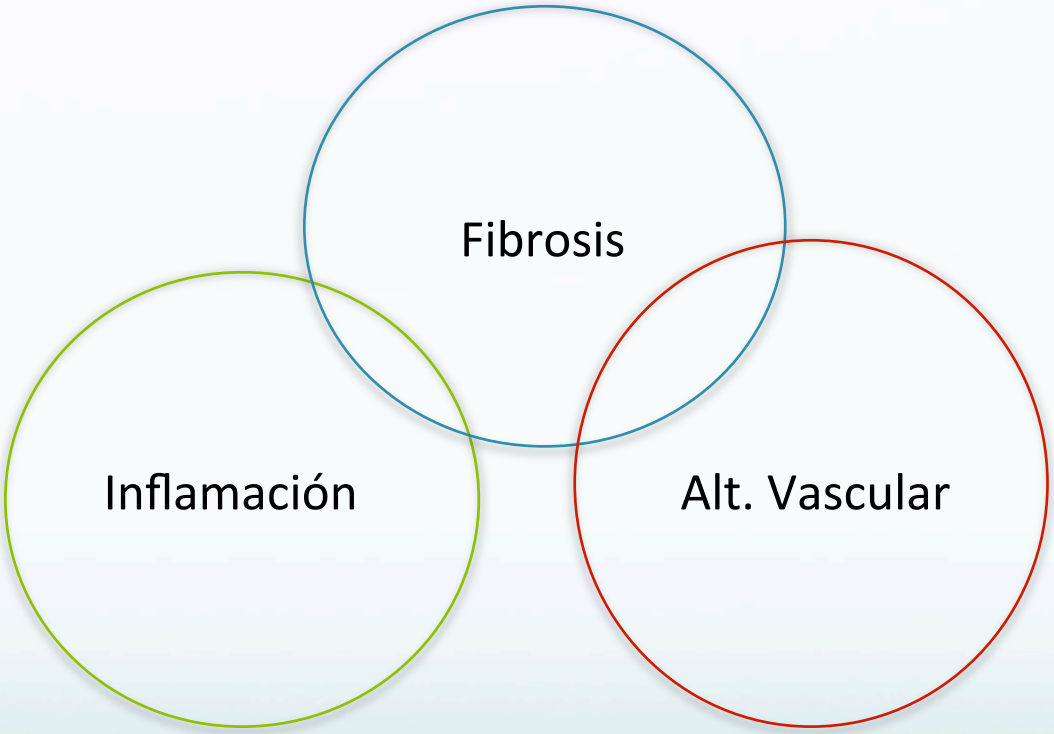
Son múltiples los factores etiológicos relacionados con la esclerodermia localizada:

- Infección por Borrelia Burgdorferi, asociación que sólo se ha constatado en algunos países donde esta infección es prevalente y no del todo claramente.

- Virus Epstein Barr, de la varicela, sarampión, con algunos fármacos como la vitamina K, penicilamina, bromocriptina, valproato, radioterapia, vacunación con BCG y antecedente de traumatismo.

- Los trabajos encuentran poca asociación intra-familiar con casi ningún caso de mellizos homocigotos que repitan esta entidad, por lo que la etiología genética tiene poco sustento.

ETIOPATOGENIA



DESCONOCIDA

PATOGENIA

Evidencias a favor de la Fibrosis cutánea:

- Sung JJ et al. J Am Acad Dermatol 2011
  (Técnica inmunostaning)
  - Disminución CD34+
  - Aumento Factor XIIIa1

- Succaria F et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 191-96
  - 73 pacientes
  - Inflamación perineural (50%) = marcador histológico específico??

PATOGENIA

Evidencias a favor de la Autoinmunidad:

- Se apoya en la presencia constante de un infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis y por la positividad de autoanticuerpos. Varios son los estudios que concluyen que la esclerodermia localizada pertenece a las alteraciones autoinmunes del grupo de las órgano específicas.

- El estudio de Zulian et al, encuentra una historia familiar autoinmune positiva en el 13% de 750 casos de ELJ. El trastorno de la autoinmunidad implicado difiere de la esclerosis sistémica.

- Firoz et al: paciente 11 años con JLS + DMID + celiaca

CLÍNICA

- La esclerodermia localizada clínicamente presenta lesiones circulares u ovales, placas irregulares o lineales. Las lesiones son inicialmente eritemato violáceas, lisas e induradas. En ocasiones las placas pueden progresar a lesiones blanquecino/marfil y atrofia.

- Esta secuencia finalmente puede llevar a la esclerosis de la dermis y/o el tejido celular subcutáneo e inclusive tejido óseo.

- Según su ubicación, disposición y profundidad de compromiso cutáneo, surge la clasificación en sub-variedades.

CLASIFICACIÓN PRELIMINAR DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Morfea circunscrita: Lesiones redondas u ovales

- Lesiones superficiales (morfea en placas): limitadas a dermis y epidermis
- Lesiones profundas (morfea profunda): afecta a tejido subcutáneo

Morfea lineal: las lesiones son lineales y pueden afectar a dermis, tejido celular subcutáneo, músculos y huesos

- Tronco y miembros
- Cabeza: En *coup de sabre* o síndrome de Parry- Romberg

Morfea generalizada: 4 ó más placas grandes (>3cm) o en al menos 2 a 7 áreas anatómicas: cabeza/cuello, miembro superior derecho, miembro superior izquierdo, miembro inferior derecho, miembro inferior izquierdo, tronco anterior y tronco posterior.

Morfea panesclerótica: Afectación circunferencial de un miembro con implicación de todos los niveles de profundidad

Morfea mixta: Combinación de 2 o más de los subtipos anteriores

*Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006; 18:606–13.

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

RMN en un estudio de 43 pacientes confirmaron un 74% anormalidades siendo los hallazgos más frecuentes:

- Adelgazamiento fascial y septal subcutáneo
- Sinovitis
- Tenosinovitis

La mayor prevalencia de estos hallazgos fue en la forma:

MORFEA PANESCLERÓTICA

DIAGNÓSTICO

- El tiempo medio hasta el diagnóstico: 11.1 meses (2-79)
- En su presentación ninguno fue correctamente diagnosticado:
  - 44% sin diagnóstico
  - 20% dermatitis atópica
  - 8% nevus melanocítico
  - 6% micosis u otras



Weibel L et al. Misdiagnosis and delay in referral of children with with localized scleroderma. Br J Dermatol 2011

El intervalo entre la primera manifestación de la ESL y su diagnóstico definitivo es fundamental para minimizar los resultados adversos finales.

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO

- Clínicas
  - Skin score - Skin score modificado
  - Medidas de actividad
  - Medidas de daño
  - Criterios de respuesta/fallo al tratamiento
- Radiológicas
  - Termografía
  - Score computerizado
  - RMN
  - US

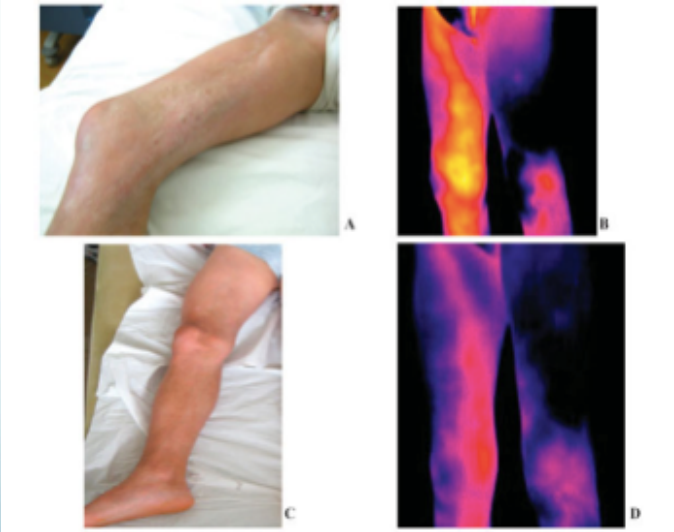


Figure 2. Photographs (A and C) and thermographic images (B and D) of the right leg of a representative patient with juvenile localized scleroderma, at baseline (A and B) and after 12 months of methotrexate treatment (C and D).

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO CLÍNICAS

MÉTODO DE MEDICIÓN DE COMPROMISO CUTÁNEO

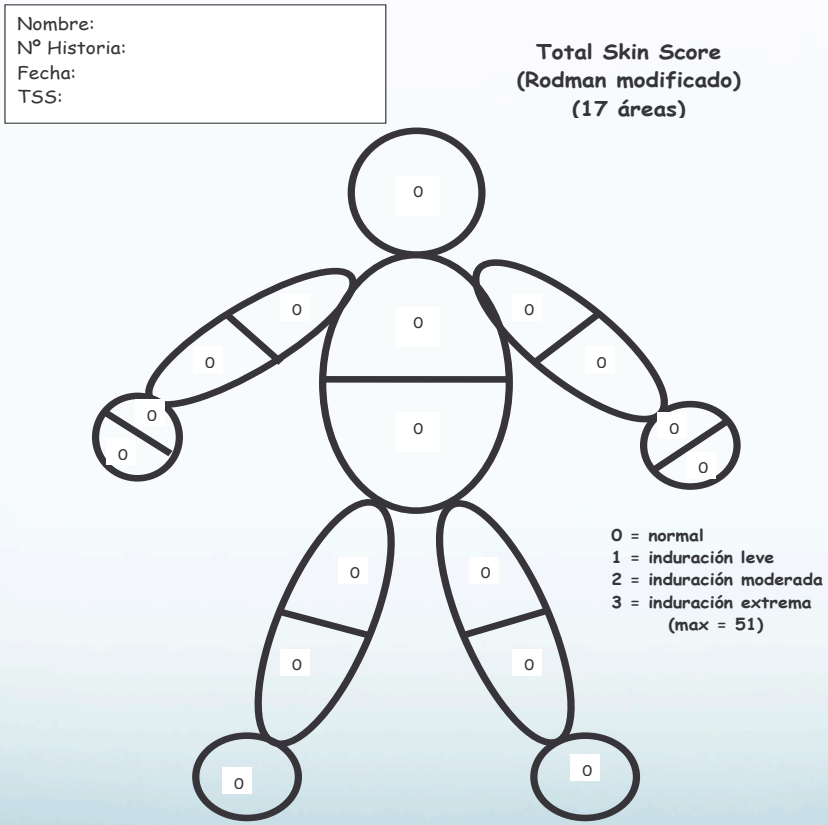
- *Skin Score*: Método semicuantitativo que registra la superficie afectada y el grado de fibrosis de la piel. Se comenzó a utilizar en la esclerodermia sistémica por Rodnan en 1979, utilizado y adaptado nuevamente por Clements en 1990 para la esclerodermia sistémica.

En la EsclLoc se utiliza el Skin Score Modificado (SSM), que se mide en 17 áreas anatómicas, **en cada una se mide el engrosamiento con una escala de 0-3:**

0. Sin compromiso cutáneo
1. Engrosamiento cutáneo
2. Disminución de la posibilidad de plegar o mover la piel.
3. Imposibilidad de plegar o mover la piel

SKIN SCORE MODIFICADO (SSM)

La sumatoria por regiones del engrosamiento y área afectada nos da un valor que es SSM, como mínimo 0 y como máximo 51



MEDIDAS DE SEGUIMIENTO:
Medidas de actividad

Clinical Activity Parameters:	Scoring levels
Erythema:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)
Violaceous color:	None (0), lilac ring or violaceous center (1)
Development of new lesion:	Absent (0)/Present (1)
Change in lesion size:	Smaller (-1), unchanged (0), larger (1)
Skin induration: lesion edge:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)
Lesion warmth:	Absent (0)/Present (1)
Waxy, white/yellow lesion:	Absent (0)/Present (1)

Li et al. Arthritis Care Res 2012

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO:
Medidas de daño

Clinical Damage Parameters	*Scoring levels*
Dermal Atrophy:	None (0), shiny (1), visible vessel (2), cliff-drop (3)
Subcutaneous tissue atrophy:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)
Hyperpigmentation:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)
Hypopigmentation:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)
Skin thickness: lesion center:	None (0), mild (1), moderate (2), marked (3)

Li et al. Arthritis Care Res 2012

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO: Medidas de daño

Extracutaneous involvement:	***Scoring levels***
Arthritis:	Number of affected joints
Other joint limitation:	0-4 for most joints
All other ECM	Absent (0)/Present (1)

1	Eye involvement
2	Neurological involvement
3	Hair loss (indicate site: scalp, eyebrow, eyelashes, other)
4	Raynaud Phenomenon
5	Fascia or Muscle involvement (documented by biopsy or imaging)
6	Gastroesophageal reflux
7	Esophagitis (documented by endoscopy)
8	abnormal PFT (will need to specify findings)
9	abnormal CXR/CT (will need to specify findings)
10	Dyspnea or cough
11	Vasculitic rash
12	Arrhythmia
13	Dental or other oral problems from ECDS/PRS
14	Deep Breast tissue involvement
15	Other (specify)

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO:
Criterios de respuesta y fallo al tratamiento

Treatment Response Criteria: Decrease by ≥30% in **3** of following, and absence of any outcome variable from Treatment Failure Criteria. Numerical scores for each parameter are defined in Table 4

1. Erythema (overall level)
2. Violaceous color (overall level)
3. Lesion Size: Obvious change on serial photos or >30% decrease in area (calculated as maximum width × maximum length or from serial tracings)
4. Physician Global Assessment of disease activity
5. Patient/parent Global Assessment of overall disease
6. Induration (overall level)
7. Extracutaneous manifestations:
    - **a.** Arthritis: Any one of these parameters: number of affected joints, swelling (0-3), limited range of motion (0-3), pain with motion (0-1)
    - **b.** Other limitation of joint range of motion/contracture

Treatment Failure Criteria: Presence of any one outcome variable indicates failure.

1. Development of New lesion: Must have erythema, violaceous color, or induration
2. Extension of Existing lesion: Must have erythema, violaceous color, or induration *
3. Development or worsening of arthritis *OR* worsening joint range of motion
4. Persistent or increased erythema (overall level)
5. Persistent or increased violaceous color (overall level)

Li et al. Arthritis Care Res 2012

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO RADIOLÓGICAS

Table 1. Imaging in localized scleroderma

Instrument	No. of patients	No. of raters	Explored parameters	Performance	References
Computerized Skin Score	10	10	Extension	Interrater agreement 95%, intrarater agreement 91–93%	[12]
Thermography	40	2	Activity	Sensitivity 92%, specificity 68%	[13]
Magnetic resonance imaging	43	N/A	Extension (depth)	Useful to detect musculoskeletal involvement	[19]
Magnetic resonance imaging	N/A	N/A	Extension (depth)	Useful to detect skin involvement depth, expensive procedure, Invasive (sedation need)	[20]

Zulian et al. Curr Opin Rheumatol 2013, 25:643 – 650

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO RADIOLÓGICAS

Table 1. Imaging in localized scleroderma

Instrument	No. of patients	No. of raters	Explored parameters	Performance	References
Ultrasonography	6	1	Activity, extension (depth)	Useful to detect skin involvement depth, operator dependent, difficult to standardize	[14]
Laser Doppler flowmetry	41	1	Activity	Sensitivity 80%, specificity 77%	[15]
Laser Doppler imaging	20	2	Extension	Positive predictive value 73% Negative predictive value 94%	[16]
Ultrasound disease activity (U-DA)	21	2	Activity	Increased echogenicity and vascularity in active lesions ($P=0.0010$)	[17]
Color Doppler ultrasound	51	1	Activity	Sensitivity 100%, specificity 98,8%, positive predictive value, 95.7% negative predictive value 100%	[18]

Zulian et al. Curr Opin Rheumatol 2013, 25:643 – 650

Li et al. Arthr Care Res 2011

Estudio retrospectivo que compara la validez de 2 medidas propuestas para detectar actividad:

- UDA (US Disease Activity), UTIL para detectar las lesiones activas
- TTS (Tissue Thickness Score), NO útil

Appendix 1: Ultrasound disease activity measure (U-DA)

Echogenicity Score

Dermis:

-1 = Decreased compared to normal site
0 = No difference compared to normal site
+1 = Increased compared to normal site

Hypodermis:

-1 = Decreased compared to normal site
0 = No difference compared to normal site
+1 = Some increase compared to normal site
2 = Moderate increase: echogencity > normal hypodermis but < normal dermis signal
3 = Large increase: echogenicity similar to or > normal dermis signal

Deep tissue (i.e., muscle, tendon, glandular)

-1 = Decreased compared to normal site
0 = No difference compared to normal site
+1 = Mild increase compared to normal site
2 = Moderate to large increase compared to normal site

Vascularity Score

0 = No difference compared to normal site (between 1 and decreased)
1 = Mild; lesion has 1 more larger vessel than normal site
Or, if no or same number of larger vessels present, then lesion has more
blood vessels then normal site (ratio of lesion to normal blood vessels >1x, ≤ 2x)
2 = Moderate; in between 1 and 3; lesion has 2 or 3 more larger vessels
compared to normal site. Or, if no or same number of larger vessels

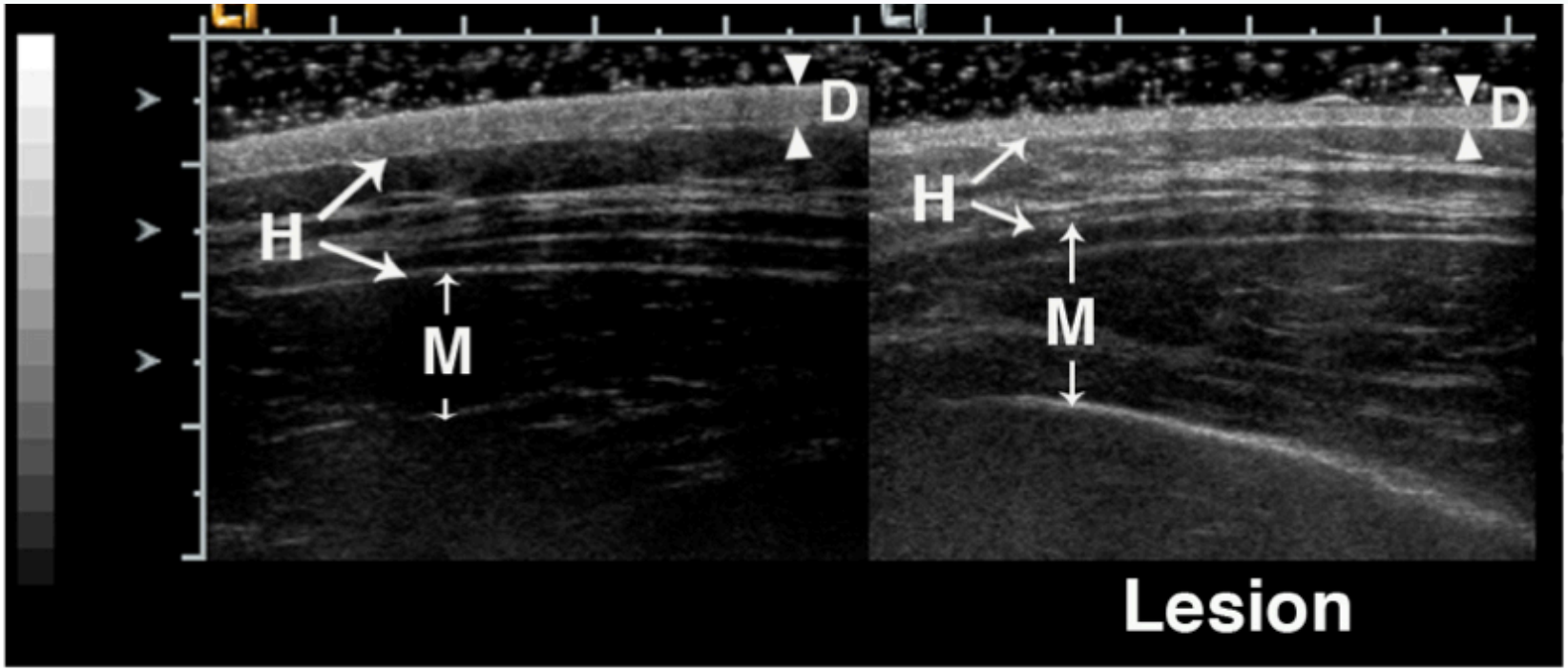


Figure 2 17 year old girl with generalized morphea that began over 13 years earlier. She has lesions on her back, abdomen, arms, and leg. Most lesions show dyspigmentation and mild tissue loss, but her back lesions have increased warmth. Ultrasound of a back lesion shows thinning of the dermis and hypodermis, and an increase in lesion dermal echogenicity (dermis echogenicity = 1). There are highly echogenic horizontal bands in the hypodermis layer of both the normal and lesion hypodermis layers. The echogenicity of these bands is increased in the lesion, as is the base level of hypodermal echogenicity (hypodermis echogenicity = 2). The lesion muscle shows a patchy increase in echogenicity compared to the normal muscle (deep tissue echogenicity = 1). Arrowheads indicate boundaries of dermis, while arrows indicate boundaries of hypodermis and muscle.

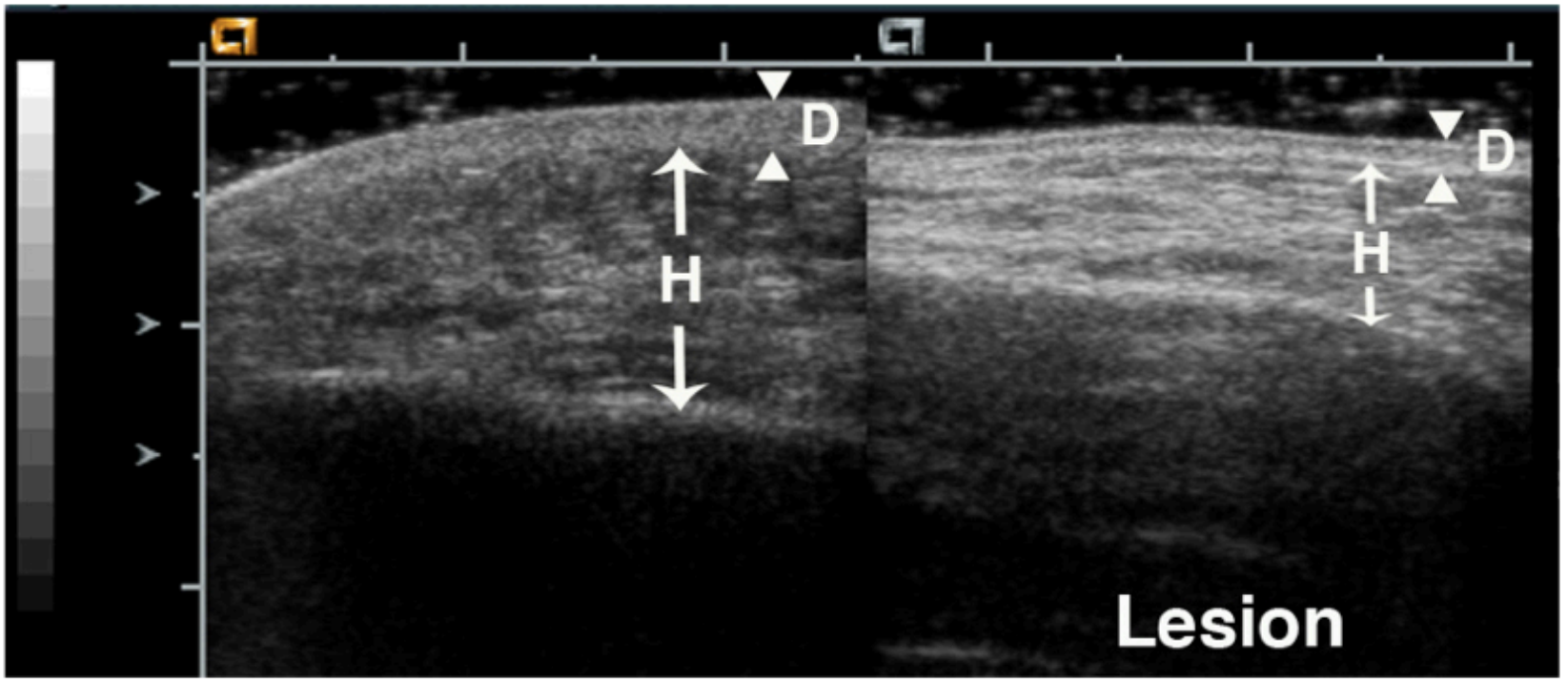


Figure 3 14 year old boy with circumscribed deep morphea of the infraorbital region for 2 years. His lesion has shown deeper pigmentation changes and recent increased tissue loss. There is marked thinning of the hypodermis layer. The echogenicity of the hypodermis is markedly increased, and greater than the echogenicity of the normal dermis (hypodermis echogenicity = 3). The echogenicity of the lesion dermis is also increased (dermis echogenicity = 1). D = dermis, H = hypodermis. Arrowheads indicate boundaries of dermis, while arrows indicate boundaries of hypodermis.

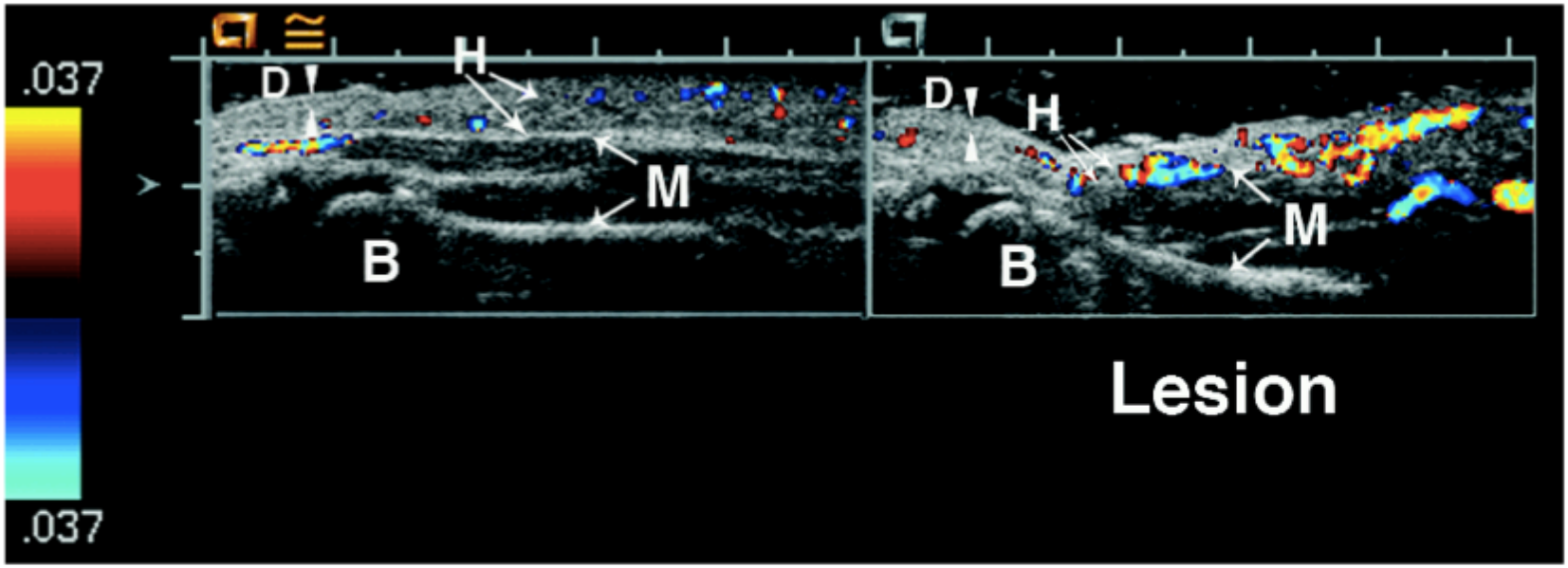
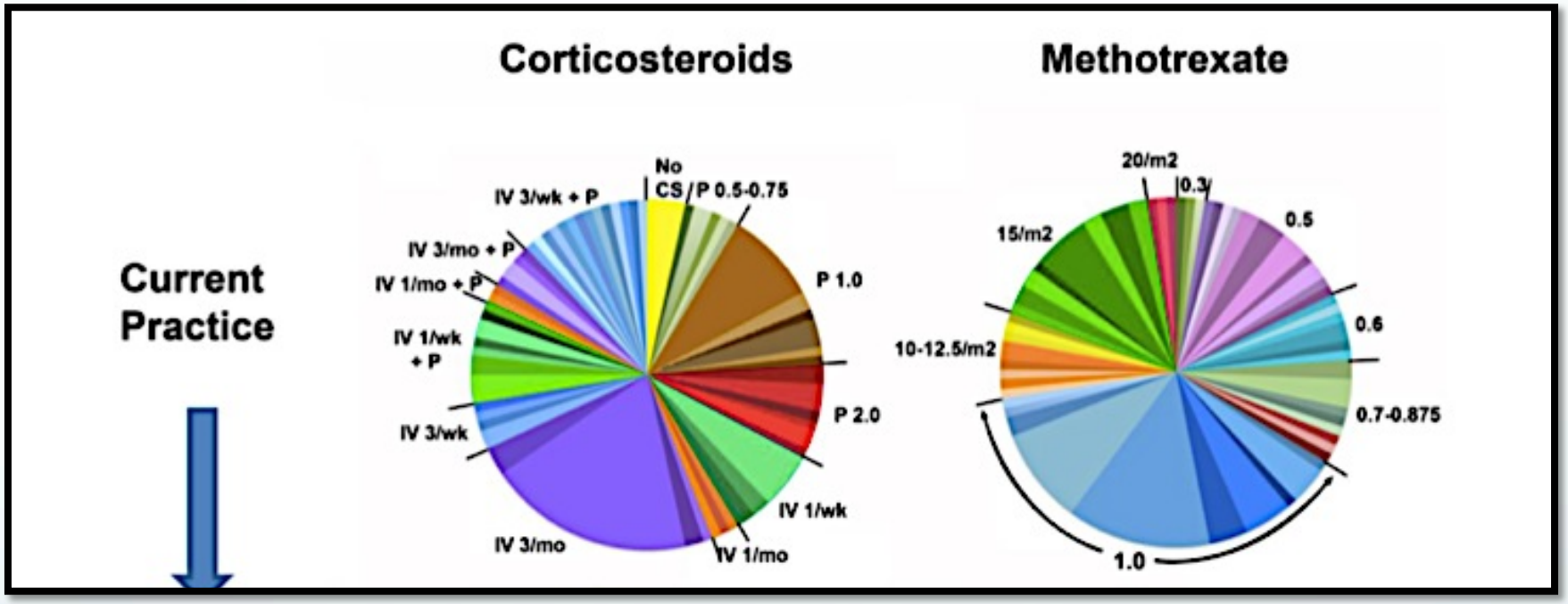


Figure 7 6 year old girl with a four year history of linear scleroderma of her left arm and hand. Her lesion has extended to her upper back, and she has new lesions on her face and chest. The imaged area is the volar surface of hand above 5th metacarpal bone, which shows chronic atrophy including shortening of this portion of her hand, but no signs of activity. The patient complained of pain in this area. There is abundant color Doppler signal in both the normal and lesion area, but more vascularity is seen in the lesion hypodermis and muscle layers. The lesion hypodermis shows a large area of contiguous color Doppler signal that encompasses at least 20% of the surface area of the imaged hypodermis (hypodermal vascularity = 3). There are 2 large color Doppler signals in the lesion muscle and none in the normal muscle, giving a deep tissue vascularity score of 2. B = bone, D = dermis, H = hypodermis, and M = muscle. Arrowheads indicate boundaries of tissue layers.

TRATAMIENTO

- ¿PORQUÉ NO HAY CONSENSO DE TRATAMIENTO?
- ¿QUIEN REQUIERE TRATAMIENTO SISTÉMICO?
- ¿CUÁNTO TIENE QUE DURAR EL TRATAMIENTO?



Li et al. Arthritis Care Res 2012

TRATAMIENTO

Dermatólogos prescriben:

- Corticoides tópicos = 68,2%
- Metotrexato = 8%

Reumatólogos prescriben:

- Tratamiento tópico = 8%
- Metotrexato = 38,8%

Johnson W et al. J Am Acad Dermatol 2012;67

TRATAMIENTO

Evolución auto-resolutiva espontánea con consecuencias estéticas y funcionales

Wu E et al. Arthritis Rheum 2011;63: Estudio prospectivo con >100 pacientes:

- 38% atrofia muscular, atrofia hemifacial, acortamiento de miembro y/ o contracturas articulares
- 25% limitación de la capacidad funcional

Peterson L et al. J Rheumatol 1997;24:73: Estudio con seguimiento a largo plazo reportan secuelas en el 25% a 20 años

TRATAMIENTO

- MEDIDAS GENERALES
- T. TÓPICO: lesiones de bajo riesgo, no profundas y localizadas. Sin compromiso cefálico ni articular.
- T. SISTÉMICOS:
  - Morfea generalizada que compromete dos o más áreas anatómicas
  - Esclerodermia lineal o profunda que comprometa grasa, fascia, músculo o hueso resultando en contracturas en flexión de las articulaciones
  - Esclerodermia lineal del tipo cráneo-facial ó con compromiso oftalmológico o neurológico.

La localización cefálica, la morfea profunda y el compromiso articular asociado exigen tratamiento agresivo precoz.

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

A todos los pacientes deben indicarse:

- Fisioterapia especializada, que incluya masajes regulares, calor local.
- Protección del trauma.

TRATAMIENTO TÓPICO

- Corticoesteroides locales: Los corticoesteroides tópicos del grupo fluorado de alta potencia tienen su lugar como primera línea de tratamiento en la esclerodermia localizada en placas aunque no existen estudios controlados. La triamcinolona intralesional 5mg/ml una vez al mes durante tres meses tiene utilidad en la variantes localizada y lineal fronto-parietal

- Calcipotriol: En concentración 0,005%

Se utilizarían los tratamientos tópicos para lesiones de bajo riesgo, no profundas y localizadas. Sin compromiso cefálico ni articular. Pudiendo combinar ambos.

TRATAMIENTO TÓPICO

FORMAS LEVES (circunscrita o en placa):

- Inmunomodulador que inhibe a través de los fibroblastos la producción de colágeno y glicosaminoglicanos incrementando los niveles de interferón alfa e interferón gamma.

- Se ha demostrado efectivo en el adelgazamiento de las lesiones esclerodérmicas.
- Bien tolerado en edad pediátrica.
- Números pequeños y sin placebo control.

IMIQUIMOD



Pope [26]	2011	Prospective, open-label	Imiquimod	5% Topic cream (3 times/week first month, 5 times/week next 8 months)	9	12 months	Effective	Thickening (VAS), DIET Score, ultrasonography

Zulian et al. Curr Opin Rheumatol 2013, 25:643 – 650

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Methotrexate Treatment in Juvenile Localized Scleroderma

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Francesco Zulian,[1] Giorgia Martini,[1] Cristina Vallongo,[1] Fabio Vittadello,[1] Fernanda Falcini,[2] Annalisa Patrizi,[3] Maria Alessio,[4] Francesco La Torre,[5] Rosa A. Podda,[6] Valeria Gerloni,[7] Mario Cutrone,[8] Anna Belloni-Fortina,[1] Mauro Paradisi,[9] Silvana Martino,[10] and Giorgio Perilongo[1]

1º ensayo controlado y randomizado en Escl L. (2011)

70 pacientes. Seguimiento de 12 meses

Metotrexato oral(15mg/m2/sem, max. 20mg) 12 meses
+ prednisona (1mg/kg/día, max. 50mg) 3 meses

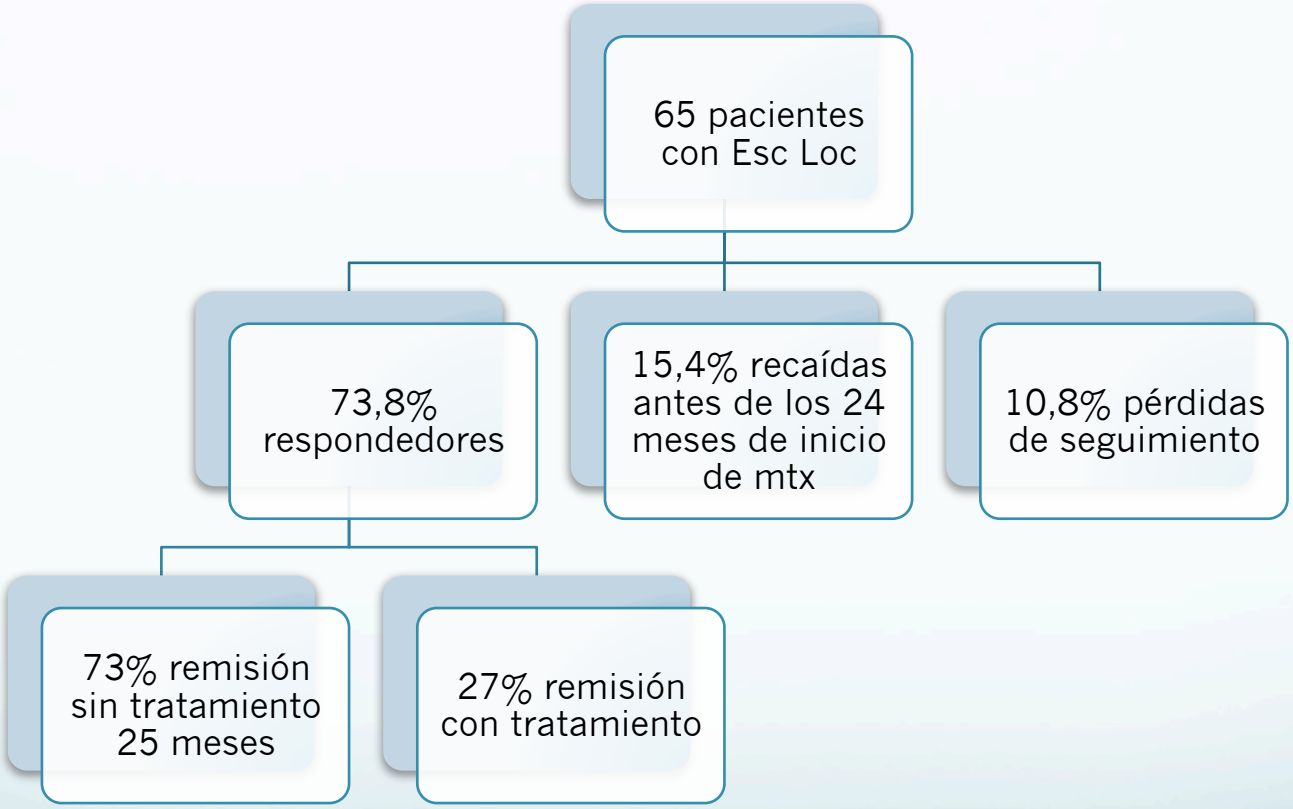
Placebo

Metotrexato efectivo y bien tolerado en > 2/3 pacientes (67,4%)

Lesiones nuevas en:

- 6,5% en pacientes con mtx
- 16,7% en pacientes con placebo

Francesco Zulian et al.
A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol 2012; 67*



El mtx debe mantenerse 24 meses al menos para asegurar una remisión de enfermedad prolongada.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Mirsky [24]	2012	Retrospective	MTX ± PDN	MTX 0.3–5 mg/kg/week oral/s.c. for at least 3 months ± i.v. or oral corticosteroids	90	N/A	Relapse after 6 months Tx (>29%)	Clinical judgment

Estudio retrospectivo, donde se demuestra alta incidencia de recaídas con ciclos cortos de metotrexato.

NIH-PA Author Manuscript



NIH Public Access
Author Manuscript
Arthritis Care Res (Hoboken). Author manuscript; available in PMC 2013 August 01.

Published in final edited form as:
Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 August ; 64(8): 1175–1185. doi:10.1002/acr.21687.

Development of Consensus Treatment Plans for Juvenile Localized Scleroderma:

A roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma

Suzanne C. Li, MD PhD, Kathryn S. Torok, MD, Elena Pope, MD MSc, Fatma Dedeoglu, MD, Sandy Hong, MD, Heidi T. Jacobe, MD, C. Egla Rabinovich, MD, Ronald M. Laxer, MD, Gloria C. Higgins, MD PhD, Polly J. Ferguson, MD, Andrew Lasky, MD, Kevin Baszis, MD, Mara Becker, MD, Sarah Campillo, MD, Victoria Cartwright, MD, Michael Cidon, MD, Christi J Inman, MD, Rita Jerath, MD, Kathleen M. O'Neil, MD, Sheetal Vora, MD, Andrew Zeft, MD, Carol A. Wallace, MD, Norman T. Ilowite, MD, Robert C Fuhlbrigge, MD PhD, and **The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup**

PLANES DE TRATAMIENTO SEGÚN CONSENSO CARRA

PLAN A: MTX 1mg/kg/sem sc (max.25mg) + Ac. Fólico 0,4-1mg/día o Ac. Folinico 5mg/sem

PLAN B: MTX 1mg/kg/sem sc (max.25mg) + metilprednisolona iv 30mg/kg/dosis (max. 1000mg) 3 meses (o más si respuesta inaecuada)

- 3 días /mes
- 1 día/sem x 12 sem

PLAN C: MTX 1mg/kg/sem sc (max.25mg) + prednisona oral 2mg/Kg/día (max. 60mg) cada 12h. Min. 2 sem, max. 4 sem.

Los descensos:

- Sem 8: 50% de dosis inicial y cada 12h
- Sem 16: 25% dosis inicial y cada 24h
- Sem 24: 12,5% dosis inicial y cada 24h
- Sem 48: stop

TRATAMIENTO SISTÉMICO

MICOFENOLATO MOFETILO

No hay evidencia y se reserva a los no respondedores al mtx. Puede administrarse solo o asociado al mtx.

Dosis:

- s.c <1,25m2: 600mg/m2 cada 12h
- 40-50Kg o s.c 1,25-1,5m2: 750mg cada 12h
- < 50Kg o s.c >1,5m2: 100mg cada 12h

TRATAMIENTO QUIRURGICO

- Como tratamiento en las lesiones faciales.
- Estudio con 17 pacientes con Escl en la cara (Sdr. De Parry-Romberg o escl en coupe de sabre). Inyecciones de grasa.
- Existen una serie de 16 pacientes de resoluciones de hemiatrofias faciales con injertos y colgajos con resultados alentadores por un grupo de cirugía plástica. Se requiere dos años de inactividad de la enfermedad previa al procedimiento.

FOTOTERAPIA

UVA1 de mediana potencia o PUVA después de los 12 años.

- Lamentablemente el trabajo de Zulian de 750 pacientes no cuenta con muchos pacientes tratados con fototerapia (probablemente por estar realizado por pediatras reumatólogos poco familiarizados con esta terapéutica)

CONCLUSIONES

- De las interleuquinas elevadas (IL2-IL4-IL6), es interesante mencionar que son las mismas sobre las que actúa el metotrexate, pensando en la posibilidad de relacionar los hallazgos inmunológicos con la respuesta terapéutica.

- Remarcar la ausencia de un método único de medición validado para evaluar el grado de afectación cutánea que permitiría comparar las opciones terapéuticas de una manera universal.

- Un ensayo doble ciego controlado y randomizado, un consenso multicéntrico y estudios a largo plazo han confirmado el papel del metotrexate en el tratamiento de la esclerodermia localizada juvenil.