Esclerodermia Sistémica Infantil: Aproximación al tratamiento

Lucía Lacruz. Reumatología Pediátrica.
Servicio de Pediatría. H. U. Son Espases. Mallorca.



Esclerodermia Sistémica infantil

- La esclerosis sistémica juvenil (ESJ)es una enfermedad rara del tejido conectivo, de etiología desconocida, que aparece en pacientes menores de 16 años.
- Rasgos característicos incluyen la fibrosis de la piel, tejidos subcutáneos, y los órganos internos, así como alteraciones vasculares y en el sistema inmune.
- Se trata de una de las enfermedades reumáticas más graves que pueden diagnosticarse en los niños.

Classification of systemic sclerosis

Limited cutaneous scleroderma
Raynaud phenomenon for years, occasionally decades
Skin involvement limited to hands, face, feet, and forearms (acral distribution)
Nailfold capillary pattern typical of scleroderma predominantly nailfold capillary loops with capillary drop-out
A significant (10 to 15 percent) late incidence of pulmonary hypertension, with or without skin calcification, gastrointestinal disease, telangiectasias (CREST syndrome), or interstitial lung disease
Renal disease rarely occurs
Anticentromere antibody (ACA) in 50 to 60 percent but other patterns also occurring in 5 to 10 percent (especially anti-PM-Scl and anti-Scl-70)
Diffuse cutaneous scleroderma
Raynaud phenomenon followed, within one year, by puffy or hidebound skin changes
Truncal and acral skin involvement; tendon friction rubs
Nailfold capillary pattern typical of scleroderma with dilatation (early), dilatation and drop-out (active), and tortuosity with drop-out (late)
Early and significant incidence of renal, interstitial lung, diffuse gastrointestinal, and myocardial disease
Anti-Scl-70 (30 percent) and anti-RNA polymerase-I, II, or III (12 to 15 percent) antibodies
Scleroderma sine scleroderma
Presentation with pulmonary fibrosis or renal, cardiac, or gastrointestinal disease
No skin involvement
Raynaud phenomenon may be present
Antinuclear antibodies may be present (anti-Scl-70, ACA, or anti-RNA polymerase-I, II, or III)
Environmentally induced scleroderma
Generally diffuse distribution of skin sclerosis and a history of exposure to an environmental agent suspected of causing scleroderma
Overlap syndromes
Features of systemic sclerosis that coexist with those of another autoimmune rheumatic disease such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, vasculitis, or Sjögren's syndrome.
Pre-scleroderma
Raynaud phenomenon
Nailfold capillary changes (early or active pattern typical) and evidence of digital ischemia
Specific circulating autoantibodies - anti-topoisomerase-I (Scl-70), anti-centromere (ACA), or anti-RNA polymerase-I, II, or III or other hallmark scleroderma reactivity

Esclerodermia Sistémica infantil

- Clasificación:
  - Con afectación cutánea difusa.

Induración cutánea extendida y rápidamente progresiva, y afectación de órganos internos como pulmón, corazón y riñón, desde el principio.

Esclerodermia Sistémica infantil

- Clasificación:
  - Con afectación cutánea difusa.
  - Con afectación cutánea limitada (antes “CREST”).

Induración cutánea restringida, no progresiva, en zona distal de extremidades, y puede acompañarse de afectación pulmonar, HTA o malabsorción.

Esclerodermia Sistémica infantil

- Clasificación:
  - Con afectación cutánea difusa.
  - Con afectación cutánea limitada (antes “CREST”).
  - Síndromes de Solapamiento (Overlap).
- Epidemiología:
  - Se estima una incidencia entorno a 0.27casos por 1.000.000 niños y año, y el 90 % presentarán una afectación cutánea difusa.
  - La edad media al debut de la enfermedad está entorno a los 8 años.

Criterios para la clasificación de la Esclerosis Sistémica

(The American Rheumatism Association. Preliminary criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590).

Se dice que una persona tiene Esclerosis Sistémica si reúne el criterio mayor ó 2 ó más criterios menores.

CRITERIO MAYOR

- Esclerodermia proximal.
- Engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen).

CRITERIOS MENORES.

- Esclerodactilia. Los cambios arriba indicados pero limitados a los dedos de las manos.
- Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.
- Fibrosis pulmonar basal bilateral. Patrón reticular de densidades lineales o lineonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina, puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 57, No. 2, March 15, 2007, pp 203–212
DOI 10.1002/art.22551
© 2007, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis

FRANCESCO ZULIAN,[1] PATRICIA WOO,[2] BALU H. ATHREYA,[3] RONALD M. LAXER,[4] THOMAS A. MEDSGER, JR.,[5] THOMAS J. A. LEHMAN,[6] MARCO MATUCCI CERINIC,[7] GIORGIA MARTINI,[1] ANGELO RAVELLI,[8] RICARDO RUSSO,[9] RUBEN CUTTICA,[10] SHEILA KNUPP FEITOSA DE OLIVEIRA,[11] CHRISTOPHER P. DENTON,[12] FRANCO COZZI,[1] IVAN FOELDVARI,[13] AND NICOLINO RUPERTO,[8] FOR THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM AD HOC COMMITTEE ON CLASSIFICATION CRITERIA FOR JUVENILE SYSTEMIC SCLEROSIS

Criterios provisionales para la clasificación de Esclerosis Sistémica Juvenil

Major criterion (required)

- Proximal skin sclerosis/induration of the skin

Minor criteria (at least 2 required)

Cutaneous

- Sclerodactyly

Peripheral vascular

- Raynaud's phenomenon
- Nailfold capillary abnormalities
- Digital tip ulcers

Gastrointestinal

- Dysphagia
- Gastroesophageal reflux

Cardiac

- Arrhythmias
- Heart failure

Renal

- Renal crisis
- New-onset arterial hypertension

Respiratory

- Pulmonary fibrosis (HRCT/radiography)
- Decreased DLCO
- Pulmonary arterial hypertension

Neurologic

- Neuropathy
- Carpal tunnel syndrome

Musculoskeletal

- Tendon friction rubs
- Arthritis
- Myositis

Serologic Antinuclear antibodies

- SSc-selective autoantibodies (anticentromere, anti–topoisomerase I (Scl-70), antifibrillarin, anti–PMScl,antifibrillin or anti–RNA polymerase I or III)

Esclerodermia Sistémica infantil

- El debut de la ESJ suele ser insidioso.
- Retraso en el diagnóstico.

Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al.
Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK.
Rheumatology (Oxford) 2012; 51:1235–1239.
Estudio retrospectivo en UK.
16 pacientes con ESJ.
Tiempo medio entre el primer síntoma y el diagnóstico: 7 meses (rango 2-50).

2013 UpToDate Juvenile Systemic Sclerosis (F. Zulian): tiempo medio entre primeros síntomas y diagnóstico: 1.9 años.
Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in chilhood: clinical and inmunological features in 153 patients in an international database. Arthritis Rheum 2006; 54: 3971.

- DIFICULTAD para reconocer la ESJ en niños.
- NECESIDAD de mejorar conocimientos y de CONCIENCIAR sobre esta enfermedad.

ESJ: Manifestaciones clínicas.

- **Al diagnóstico de la enfermedad:**
  - Fenómeno de Raynaud (76%).
  - Induración cutánea(66%).
  - Esclerodactilia (55%).
  - Úlceras digitales (35%).
  - Fibrosis pulmonar (20%).
  - Artritis (18%).
  - Miositis (15%).
  - Disfagia y reflujo gastroesofágico (13%).
  - Hipertensión pulmonar (5%).
  - Insuficiencia cardíaca (3%).
  - Arritmias (2%).
  - Túnel carpiano, hipertensión arterial y neuropatía (1%).

Capilaroscopia alterada: 48%.

DLCO baja: 17%.

ESJ: Manifestaciones clínicas.

La **forma más frecuente de presentación** es:

- Fenómeno de Raynaud +
- Induración cutánea.

Los siguientes síntomas en frecuencia son musculoesqueléticos:

- Artralgias, debilidad muscular y artritis (33%).

Recordar que **los cambios en la piel siguen una evolución**:

- Edema.
- Induración + edema (aparecen contracturas).
- Atrofia.

ESJ: Tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ESJ: Tratamiento.

- Ningún fármaco ha demostrado ser inequívocamente beneficioso.
- El grupo EUSTAR ha establecido recomendaciones (adultos) basadas en evidencias clínicas publicadas, opiniones de expertos y experiencia clínica.
- No hay recomendaciones validadas para la forma juvenil.

Current Opinion in Rheumatology 2009, 21:636–641

Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status

Niamh P. Quillinan and Christopher P. Denton

ESJ: Tratamiento.

- INMUNOSUPRESORES:
  - CICLOFOSFAMIDA – Diversos estudios y ensayos han mostrado su eficacia en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. También presenta efectos beneficiosos a nivel cutáneo.
  - METOTREXATE – eficacia en la afectación cutánea. Es el fármaco de elección en los sdms. Solapamiento con miositis o artritis inflamatorias. EULAR apoya el metotrexate en la afectación cutánea.

ESJ: Tratamiento.

- MICOFENOLATO MOFETILO – resultados prometedores, muestra mejora y disminuye la fibrosis pulmonar. Se están llevando a cabo estudios controlados, multicéntricos en Europa.
- GLUCOCORTICOIDES - a dosis altas son potencialmente tóxicos y se han implicado en la precipitación de la crisis renal. Se limitarán a los pacientes con miositis, alveolitis fibrosante activa, serositis sintomática, la fase edematosa temprana de la enfermedad cutánea, artritis refractaria y la tenosinovitis.

ESJ: Tratamiento.

- AZATIOPRINA.
- TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE: Los primeros estudios de trasplante de células madre ofrecen pruebas de beneficio, pero también han confirmado el potencial de toxicidad grave.
- INDUCCIÓN DE TOLERANCIA INMUNE (AL COLÁGENO HUMANO TIPO I) – Entre los autoantígenos identificados en pacientes con Esclerosis Sistémica se encuentra el colágeno tipo I.

ESJ: Tratamiento.

- CICLOSPORINA - suprime la inmunidad mediada por células y también reduce la síntesis de colágeno . Su potencial terapéutico en la esclerosis sistémica está limitada por la nefrotoxicidad. En estudios se observó disminución del engrosamiento de la piel, pero sin cambios en la enfermedad cardíaca o pulmonar . Se necesitan estudios controlados.
- También es posible que otras ciclofilinas , tales como RAPAMICINA , proporcionen inmunosupresión más específica, con menor toxicidad.

ESJ: Tratamiento.

- INMUNOGLOBULINAS IV.
- PLASMAFÉRESIS.
- ANTI-TNF – solo ante procesos en fase inflamatoria y en los pacientes con sdrmes de Solapamiento.
- ANTI-CD20 (RITUXIMAB) – ante la significativa infiltración de linfocitos B que aparece a nivel pulmonar (enf intersticial). Precisa de más estudios.

ESJ: Tratamiento.

- ANTI-IL6 (TOCILIZUMAB) – niveles elevados de IL6 se asocian con menor supervivencia y fibrosis pulmonar más progresiva. Se precisan ensayos.
- ABATACEPT (??).

ESJ: Tratamiento.

- ANTIFIBRÓTICOS:
  - D-PENICILAMINA – unos trabajos muestran efectos beneficiosos, otros no muestran diferencias. Las dosis altas se asocian a mayor toxicidad.
  - INTERFERON gamma / alfa - inhibidores de la síntesis del colágeno. Efectos secundarios importantes.
  - ILOPROST – además de vasodilatador, disminuye el factor de crecimiento del tej conectivo (CTGF) en el líquido intersticial en la dermis. Pero no se evidencia un importante efecto antifibrótico.

ESJ: Tratamiento.

- ANTIFIBRÓTICOS:
  - RELAXINA – proteína antifibrótica natural, sintetizada durante el embarazo. Importantes efectos secundarios.
  - IMATINIB MESILATO – inhibidor de la tirosin-kinasa; interfiere con la señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del TGF-β, mediadores del proceso de fibrosis. Precisa más estudios. (dasatinib, nilotinib).
  - ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ENDOTELINA (BOSENTAN) – al atenuar el TGF-β tendría un papel antifibrótico.

ESJ: Tratamiento.

- FENÓMENO DE RAYNAUD:
  - BLOQUEANTES DE CANALES DEL CALCIO (nifedipino, nicardipino).
  - ILOPROST.
- ÚLCERAS DIGITALES:
  - BLOQUEANTES DE CANALES DEL CALCIO (nifedipino, nicardipino).
  - PROSTANOIDES.
  - BOSENTAN.



Rheumatology 2008;47:464–466
Advance Access publication 7 February 2008
doi:10.1093/rheuma

Concise Report

Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients

P. García de la Peña-Lefebvre[1], S. Rodríguez Rubio[1], M. Valero Expósito[1], L. Carmona[2], M. L. Gámir Gámir[1], J. Beltrán Gutiérrez[1], C. Díaz-Miguel[1], J. Orte Martínez[1] and A. C. Zea Mendoza[1]

ESJ: Tratamiento.

- ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (En fase de alveolitis):
  - PREDNISONA (0.2 – 0.4 mg/kg/día) +
  - CICLOFOSFAMIDA: oral (1 – 2 mg/kg/día) o bolos mensuales iv (500 – 750 mg/m^2/dosis). 6-12 meses.
  - Profilaxis *Pneumocystis* con TMP-SMTX.
  - AZATIOPRINA: papel como terapia de mantenimiento tras inducción con ciclofosfamida.
  - MICOFENOLATO MOFETILO.

ESJ: Tratamiento.

- ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL:
  - TRASPLANTE PULMONAR :
    - Serie con 9 pacientes: supervivencia 70% a 4 años.
    - Serie con 47 pacientes: supervivencia a 1 y 3 años de 68 y 46%, respectivamente.
  - INVESTIGACIÓN:
    - MICOFENOLATO.
    - TX CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.
    - IMATINIB.
    - RITUXIMAB.
    - TADALAFILO (inhib. 5-fosfodiesterasa).

ESJ: Tratamiento.

- HIPERTENSIÓN PULMONAR:
  - ANTAGONISTAS DEL RECETOR ENDOTELINA-1:
    - NO SELECTIVOS (receptores A y B): BOSENTAN.
    - SELECTIVOS (receptor tipo A): Ambriseptan (efectos secundarios) y Sitaxsestan (hepatotoxicidad).
  - INHIBIDORES DE LA 5-FOSFODIESTERASA:
    - SILDENAFILO (3 dosis al día).
    - TADALAFILO (1 dosis al día) – faltan estudios.

ESJ: Tratamiento.

- HIPERTENSIÓN PULMONAR:
  - PROSTANOIDES:
    - EPOPROSTENOL.
    - TREPOSTINIL.
    - ILOPROST.
  - TRASPLANTE PULMONAR.

- Valorar ANTICOAGULACIÓN.

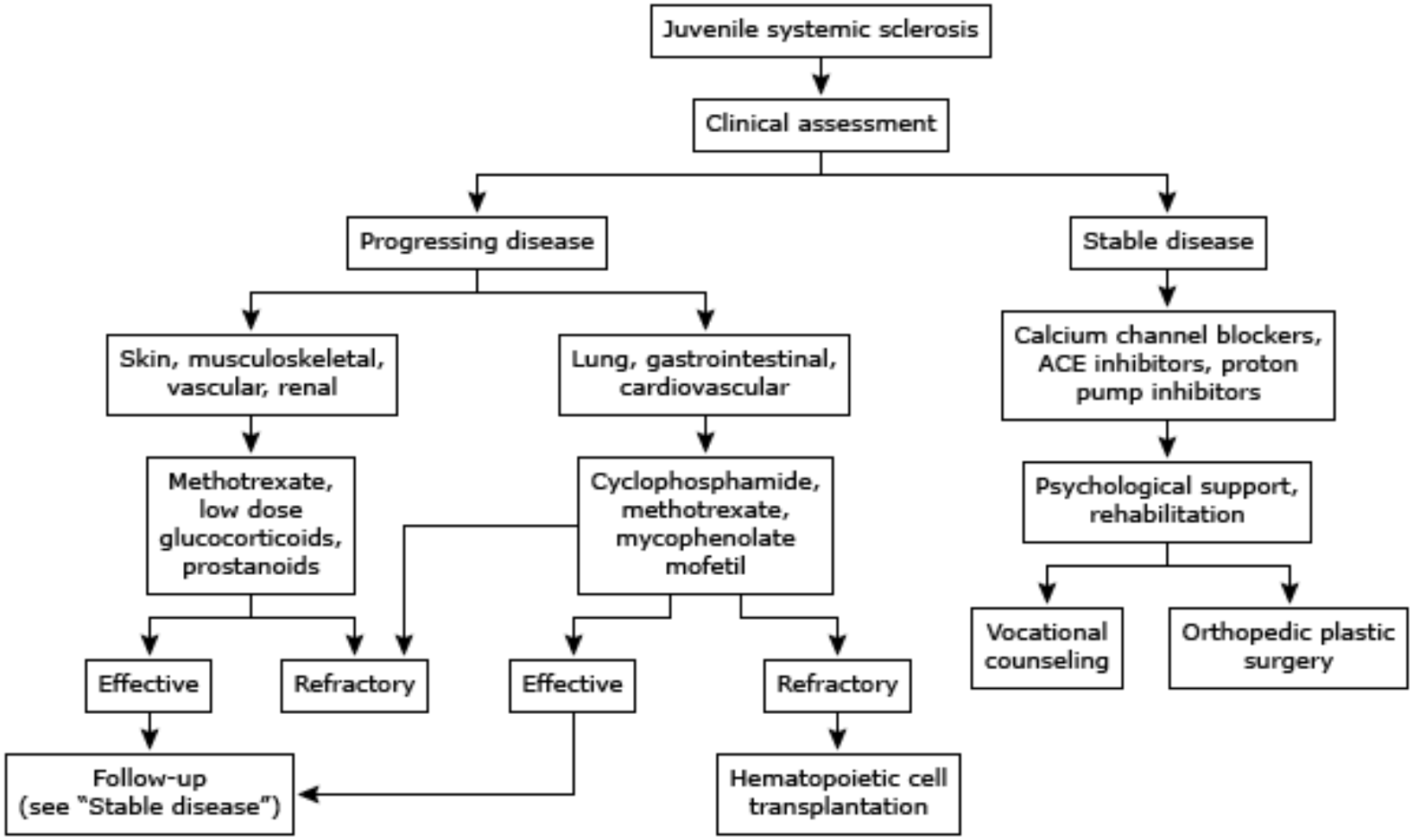
ESJ: Tratamiento.

- ENFERMEDAD RENAL:
  - IECA: CAPTOPRIL, ENALAPRIL.
  - BLOQUEANTES CANALES DE CALCIO (Amlodipino), INHIBIDORES RECEPTOR ENDOTELINA 1.
  - HEMODIALISIS.
  - TRASPLANTE RENAL.

ESJ: Tratamiento.

- AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL:
  - INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES: Omeprazol.
  - PROCINÉTICOS: Domperidona, Metoclopramida, Eritromicina.
  - Si aparece MALABSORCIÓN, valorar sobrecrecimientos bacterianos. En adultos:
    - Tetraciclinas o Trimetoprim.
    - Ciprofloxacino.
    - Amoxicilina-clavulánico.
    - Metronidazol.

Treatment of the manifestations of systemic sclerosis



UpToDate®

ESJ: Tratamiento.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

ESJ: Tratamiento.

- El niño debe mantenerse físicamente activo.

  Fisioterapia constante para:

  - Mantener capacidad funcional, fuerza muscular y movilidad articular.
  - Prevenir contracturas en flexión.
- Las férulas correctoras pueden ser necesarias para tratar y prevenir las contracturas.
- En la piel: evitar sustancias secantes o irritantes, aplicar emolientes a diario.

ESJ: Tratamiento.

- El niño y los padres deben estar informados para evitar:
  - el frío, los golpes (pueden exacerbar los síntomas).
  - el calor (tienen dificultades para disipar el calor a través de la piel esclerótica).
  - la exposición al sol (muy sensibles a la hiperpigmentación).
- Valoración estricta del grado de NUTRICIÓN. La malnutrición conlleva mayor morbimortalidad y peor calidad de vida.

ESJ: Tratamiento.

- Elevar cabecera cama.
- Higiene bucal.
- Recomendaciones alimentación:
  - Masticar bien, beber líquidos.
  - Evitar alimentos secos, astillados, con textura pegajosa, ricos en fibra, muy especiados o muy salados.
  - Preferibles alimentos de consistencia semisólida.

ESJ: diferencias con el adulto

- Menor frecuencia de ES con afectación cutánea difusa.
- Mayor supervivencia en las series pediátricas.
- En adultos hay MAYOR frecuencia de:
  - F. Raynaud y esclerosis cutánea.
  - Afectación pulmonar intersticial.
  - Hipertensión pulmonar.
  - Fallo cardíaco.
  - Afectación esofágica.
  - Crisis renal e HTA.

ESJ: diferencias con el adulto

- En niños hay MAYOR frecuencia de:
  - Artritis.
  - Miositis (síndromes de Solapamiento).
- Se ha propuesto un score para niños: J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity).
  - 16 índices agrupados en 9 secciones.
  - Incluye los parámetros de crecimiento.
  - Valora la afectación de piel y órganos internos.
  - Tiene en cuenta la gran variabilidad clínica.
  - Debe validarse en estudios prospectivos.

ESJ: diferencias con el adulto

- **J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity).**
  - GENERAL: IMC, Hb.
  - VASCULAR: Raynaud, úlceras digitales, cicatrices, gangrena digital.
  - PIEL: score modificado de Rodnan.
  - OSTEOARTICULAR: limitación movilidad, artritis.
  - MUSCULAR: cMAS.
  - GASTROINTESTINAL: reflujo gastroesofágico más o menos severo, malabsorción.

ESJ: diferencias con el adulto

- **J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity).**
  - RESPIRATORIO: DLCO, CVF, TACAR, PAPs, necesidad de O_2.
  - CARDIACO: ECG, fracción de eyección VI.
  - RENAL: ClCr – GFR.

Esclerosis sistémica juvenil.

- El mejor tratamiento es el DIAGNÓSTICO PRECOZ.

Presenting signs and symptoms in children with systemic sclerosis

Signs - symptoms	Percent of patients (n = 164 patients)*
Skin tightening	84
Raynaud's phenomenon	72
Arthralgia	32
Muscle weakness and pain	17
Subcutaneous calcification	10
Dysphagia	16
Dyspnea	14

* Percentage calculated only on those series in which detailed information were provided.
Cumulative series from references Martini, G, et al. Arthritis Rheum 2003; Burge, SM, et al. JR Soc Med 1984; Larregue, M, et al. Ann Dermatol Venereol 1983; Su‡rez-Almazor, ME, et al. Arthritis Rheum 1985.

UpToDate®



CAPILAROSCOPIA

- Vigilar la afectación cutánea.

Gracias…



La vida es un sueño….hazlo realidad.

Madre Teresa