

Conectivopatías

D. Clemente Garulo

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Las conectivopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades ocasionadas por el desarrollo de autoanticuerpos o células T autorreactivas frente a diversas estructuras corporales. Se caracterizan por una afectación multisistémica sin una causa aparente, con síntomas y signos variables que pueden aparecer simultáneamente o durante el transcurso de semanas o meses. La presencia de síntomas constitucionales asociado a ciertas manifestaciones clínicas (exantema malar, pápulas de Gottron, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia) debe hacer sospechar una conectivopatía. Es habitual la presencia de anticuerpos antinucleares y otros autoanticuerpos y ayuda a la confirmación diagnóstica. Aunque son poco frecuentes en la infancia, es importante su reconocimiento precoz para iniciar un tratamiento adecuado para conseguir el control de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo.

Abstract

Connective tissue diseases are a heterogeneous group of disorders caused by the development of autoantibodies or autoreactive T cells against different body structures. They are characterized by multi-system involvement without apparent cause, with variable signs and symptoms that may appear simultaneously or in the course of several weeks and months. The presence of constitutional symptoms associated to certain clinical features (malar rash, Raynaud's phenomenon, Gottron's rash, sclerodactyly) should alert of a connective tissue disease. It is common to find anti-nuclear and other autoantibodies and helps to confirm the diagnosis. Though rare in childhood, early recognition is important to initiate appropriate treatment to achieve the control of the disease and improve the long term outcome of these patients.

Palabras clave: Conectivopatías; Lupus eritematoso sistémico; Dermatomiositis juvenil; Esclerodermia pediátrica.

Key words: *Connective tissue diseases; Systemic lupus erythematosus; Juvenile dermatomyositis; Pediatric scleroderma.*

Pediatr Integral 2013; XVII(1): 57-65

Introducción

Aunque las conectivopatías son enfermedades poco habituales en la infancia, es importante saber reconocer los rasgos principales de cada una de ellas para poder iniciar un tratamiento adecuado de forma precoz y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Las conectivopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades ocasionadas por una alteración en la inmunidad adquirida, apareciendo

autoanticuerpos o células T autorreactivas frente a diversas estructuras corporales. Se caracterizan por una afectación multisistémica sin una causa aparente, con síntomas y signos variables que pueden aparecer simultáneamente o de forma insidiosa durante el transcurso de semanas o meses. Los síntomas iniciales son inespecíficos en muchos casos, como: fiebre, astenia, anorexia o pérdida de peso, y debe establecerse un diagnóstico diferencial con infecciones (víricas y bacterianas), neoplasias (especialmente, procesos linfopro-

liferativos) y otras enfermedades inflamatorias (vasculitis). La aparición de ciertas manifestaciones clínicas (exantema malar, úlceras orales, pápulas de Gottron, fenómeno de Raynaud o esclerodactilia) asociadas a síntomas constitucionales y una afectación multisistémica debe hacer pensar en una conectivopatía. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y otros autoanticuerpos refuerza la sospecha de diagnóstica. Entre las conectivopatías encontramos al lupus eritematoso sistémico (la más frecuente), la dermatomiositis ju-

Tabla I. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, liso o elevado, en “alas de mariposa”, con tendencia a respetar surco nasogeniano
2. Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con hiperqueratosis; puede existir cicatrización atrófica en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema tras la exposición solar, recogido en la historia o documentado por un médico
4. Úlceras orales	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, no dolorosas
5. Artritis	Artritis no erosiva de articulaciones periféricas
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis
7. Trastornos renales	Proteinuria persistente >0,5 g/dl o Cilindros celulares
8. Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis en ausencia de causa metabólica o medicamentosa
9. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia <4000/μl en 2 o más ocasiones o Linfopenia <1.500/μl en 2 o más ocasiones o Trombocitopenia <100.000/μl
10. Trastornos inmunológicos	Anticuerpos antiADN o Anticuerpos antiSm o Anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, presencia de anticoagulante lúdico o VDRL falso +)
11. Anticuerpos antinucleares	Por inmunofluorescencia o técnica equivalente

venil, las esclerodermias localizada y sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo y el síndrome de Sjögren⁽¹⁾. El pediatra de Atención Primaria debe saber reconocer estas enfermedades y derivar a los pacientes a unidades especializadas de forma precoz, para iniciar el tratamiento que permita el control de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo. Además, el pediatra de atención primaria tiene un papel fundamental en la detección precoz de las recaídas, la monitorización de efectos adversos de los tratamientos y en las actividades preventivas de estos pacientes.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que afectan a múltiples órganos y sistemas. En su aparición va a influir la combinación de una serie de factores ambientales (radiación ultravioleta, infecciones, fármacos) y hormonales en un paciente predispuesto genéticamente, en el que existe una disregulación del sistema inmune. La incidencia anual en niños y adolescentes es de 0,3-0,9 por cada 100.000 niños y la prevalencia es de 3,3-8,8 por cada 100.000 niños. La edad de aparición habitual es entre los 10-14 años, siendo más frecuente en niñas (80% casos) y en asiáticos, afroame-

ricanos y latinos. Para el diagnóstico, se deben cumplir ≥4 de los criterios de clasificación ACR para LES (Tabla I)⁽²⁾.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas constitucionales, la artritis y el exantema malar son las manifestaciones iniciales más frecuentes en los pacientes con LES pediátrico.

Los niños y adolescentes suelen presentar síntomas constitucionales inespecíficos (fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, alopecia) asociados a una inflamación generalizada (linfadenopatía, hepatoesplenomegalia) y síntomas de afectación orgánica específica.

Manifestaciones mucocutáneas. El exantema malar en alas de mariposa (30% al inicio-80% durante su evolución) es característico de la enfermedad (Fig. 1). Otras manifestaciones frecuentes en niños son la fotosensibilidad (17-58%), la alopecia (15-35%), las úlceras orales (30-40%) y el fenómeno de Raynaud (10-20%). Pueden aparecer exantemas de morfología y localización variables y lesiones vasculíticas (úlceras, nódulos). Las lesiones discoideas, con cicatriz atrófica tras su curación, son raras en los niños.

Manifestaciones musculoesqueléticas. La artritis suele ser poliarticular, simétrica y con afectación de articulaciones grandes y pequeñas. Las artralgi-



Figura 1. Exantema malar (lupus eritematoso sistémico).

la rigidez matutina y las mialgias son también habituales. Puede aparecer una necrosis avascular, especialmente en pacientes en tratamiento con corticoides.

Manifestaciones renales. Suelen aparecer durante los dos primeros años desde el diagnóstico de LES, afectando principalmente al glomérulo renal (nefritis lúpica). Puede variar desde una proteinuria mínima con una hematuria microscópica hasta el fallo renal agudo. Dado que la gravedad de la glomerulonefritis no se correlaciona con los signos y síntomas clínicos, es necesaria la realización de una biopsia para establecer un diagnóstico histológico (Tabla II)⁽³⁾ y orientar el tratamiento.

Manifestaciones neuropsiquiátricas. Puede afectarse tanto el sistema nervioso central como el periférico, generalmente en los 2 primeros años desde el diagnóstico. La cefalea, las alteraciones del estado de

Tabla II. Clasificación de la nefritis lúpica

Nefritis lúpica	Descripción	Frecuencia	Histología
Clase I	GN mesangial con cambios mínimos	<5%	Glomérulos normales al MO pero con depósitos inmunes en la IF
Clase II	GN mesangial proliferativa	19-27%	Hiper celularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial y depósitos inmunes en el mesangio
Clase III	GN focal	15-24%	GN focal, segmentaria o global que afecta a menos del 50% de los glomérulos con depósitos inmunes subendoteliales difusos
Clase IV	GN difusa	40-50%	GN difusa, segmentaria o global que afecta a más del 50% de los glomérulos con depósitos inmunes subendoteliales difusos
Clase V	GN membranosa	10-20%	GN global o segmentaria con depósitos inmunes subepiteliales
Clase VI	GN esclerosante avanzada	<5%	≥90% de los glomérulos están esclerosados y sin actividad residual

GN: glomerulonefritis; MO: microscopía óptica; IF: inmunofluorescencia.

ánimo, la psicosis, la disfunción cognitiva y las convulsiones son las más frecuentes.

Manifestaciones hematológicas. La leucopenia leve (leucocitos 3.000-4.000/mm³) es la manifestación más frecuente, especialmente debida a linfopenia (<1.500/mm³). Puede encontrarse anemia de enfermedad crónica, una anemia ferropénica o una anemia hemolítica con Coombs positivo. La trombocitopenia es variable, aunque no suele requerir tratamiento con cifras estables >20.000/μl. Los anticuerpos antifosfolípido se asocian a un estado de hipercoagulabilidad y un aumento del riesgo de trombosis.

Manifestaciones gastrointestinales. El dolor abdominal y la diarrea son habituales, al igual que la hepatoesplenomegalia. La pancreatitis y la vasculitis intestinal son menos frecuentes.

Manifestaciones cardiopulmonares. La más frecuente es la serositis (pericarditis/pleuritis), con o sin derrame pleural/pericárdico. Muchos pacientes asintomáticos presentan alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias. Otras posibles manifestaciones son la miocarditis, la endocarditis estéril (de Libman-Sacks), la neumonitis intersticial, las hemorragias pulmonares y la hipertensión pulmonar.

Alteraciones en los estudios complementarios

Las pruebas de laboratorio sirven para apoyar el diagnóstico de LES y para monitorizar la actividad de la enfermedad.

El hemograma puede mostrar la citopenia de una o más series hematológicas y puede aparecer elevación de las transaminasas y de la creatinina en el perfil bioquímico. Es habitual la elevación de

la VSG con unos valores normales de la PCR; ya que, esta última suele ser normal durante un brote de LES (excepto si se manifiesta como serositis) y puede ayudar a diferenciar actividad lúpica de infecciones intercurrentes. La característica principal del LES es la presencia de múltiples autoanticuerpos, siendo los ANA positivos (títulos >1/160) en la mayoría de pacientes. Aunque los ANA pueden ser positivos en niños sanos, valores por encima de 1/1280 son muy sugerentes de LES. Los anticuerpos anti-DNA (en 75% pacientes) y los anti-Sm (en 50% pacientes) son muy específicos de LES. Otros anticuerpos que pueden encontrarse son los anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B(La), los anti-RNP y los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipina). Para monitorizar la actividad de la enfermedad se utilizan los niveles de anti-DNA y los valores de complemento (C3 y C4), siendo estos últimos bajos o indetectables durante los periodos de actividad.

Tratamiento

Los fármacos utilizados en el LES y sus indicaciones se recogen en la tabla III, debiendo individualizarse el tratamiento según la extensión y gravedad de la enfermedad. La dosis y duración del tratamiento con corticoides están basadas en la gravedad de las manifestaciones clínicas. Para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y articulares, las serositis y los síntomas sistémicos generales, suele utilizarse una dosis de prednisona de 0,25-0,75 mg/kg/día en dosis única, aunque puede ser necesaria una dosis más alta (0,5-1 mg/kg/día) en dos dosis en algunos casos de serositis. Cuando existe afectación renal grave

(nefritis lúpica III o IV) o manifestaciones neuropsiquiátricas, se utilizan dosis iniciales de prednisona oral de 2 mg/kg/día en 3 dosis durante 4-6 semanas antes de disminuir la dosis de forma lenta. En la mayoría de estos casos, se administran previamente bolos de metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 30 mg/kg durante 3-5 días. Se debe recomendar el uso de protección solar y una ingesta adecuada de calcio y suplementos de vitamina D. Hay que asegurar el cumplimiento del calendario vacunal (especialmente la inmunización contra el neumococo) y realizar un tratamiento precoz de las infecciones. Se deben controlar y tratar los factores de riesgo cardiovascular.

Evolución y pronóstico

El LES es una enfermedad crónica que cursa con periodos de actividad y remisión, pudiendo desencadenarse exacerbaciones por factores como la exposición solar, infecciones, intervenciones quirúrgicas... El LES pediátrico tiene peor pronóstico que los casos de inicio en la edad adulta; ya que, presentan manifestaciones clínicas más graves y mayor morbilidad y mortalidad (5-15% de los casos), principalmente por complicaciones infecciosas o fracaso renal. Son factores de mal pronóstico la afectación orgánica grave, el sexo masculino, el origen étnico afroamericano, asiático o latino y un nivel socioeconómico bajo⁽⁴⁻⁶⁾.

Dermatomiositis juvenil

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de piel y músculo estriado.

Tabla III. Fármacos utilizados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

Fármaco	Indicaciones	Dosis	Observaciones
AINEs	Manifestaciones musculoesqueléticas Síntomas constitucionales leves Pleuritis o pericarditis leve	Variable según AINE utilizado	Puede asociarse a meningitis aséptica
Hidroxicloroquina	Manifestaciones cutáneas, alopecia Artritis, enfermedad sistémica leve Terapia adyuvante en la mayoría de pacientes	5-6 mg/kg/día (máx. 400 mg/día)	Requiere controles oftalmológicos anuales
Glucocorticoides	En la mayoría de pacientes	Variable	
Metotrexato	Manifestaciones musculoesqueléticas o cutáneas Agente ahorrador de esteroides	10-15 mg/m ² /sem VO o vía SC	Suplementar con ácido fólico
Azatioprina	Nefritis lúpica clase III o IV Manifestaciones neuropsiquiátricas Agente ahorrador de esteroides	3 mg/kg/día (máx. 150 mg/día)	Considerar determinación de actividad o polimorfismos de tiopurinametiltransferasa
Micofenolato mofetilo (MMF) o Ácido micofenólico (AMF)	Nefritis lúpica clase III o IV Manifestaciones neuropsiquiátricas Agente ahorrador de esteroides (si fallo o intolerancia a metotrexato o azatioprina)	MMF: 1 g/m ² /día en 2 dosis VO AMF: 720 mg/m ² /día en 2 dosis VO	Ajustar dosis según tolerancia Monitorizar niveles
Ciclofosfamida	Manifestaciones neuropsiquiátricas Nefritis lúpica clase III o IV	500-1.000 mg/m ² IV	Hidratación previa a administración
Ciclosporina	Nefritis lúpica clase V Síndrome de activación del macrófago	2-5 mg/kg/día en 2 dosis VO	Monitorizar niveles

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; VO: vía oral; SC: subcutánea; IV: intravenosa.

La incidencia en niños es baja (2-4 casos/millón de niños/año), con un predominio del sexo femenino y una edad media de aparición a los 7 años. Los criterios para el diagnóstico de dermatomiositis juvenil se encuentran en la tabla IV⁽⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

La presentación habitual de la DMJ es un cuadro de debilidad muscular asociado a un cuadro constitucional (fiebre, hiporexia, pérdida de peso) de comienzo insidioso y manifestaciones cutáneas específicas, como las pápulas de Gottron (Fig. 2) o el eritema heliotropo (Fig. 3). La debilidad muscular afecta a la cintura escapular (dificultad para levantar los brazos) y pélvica (dificultad para subir y bajar escaleras) y puede asociar dolor muscular con el ejercicio. El signo de Gowers (el niño trepa por sus muslos para levantarse del suelo) es positivo. En casos graves, puede aparecer disfagia o disnea por afectación de la musculatura faríngea y respiratoria. Durante su evolución pueden aparecer calcinosis (asociada a enfermedad prolongada o tratada de forma insuficiente), lipodistrofia (cara y tronco) y úlceras cutáneas (asociadas a vasculitis sistémica).

Alteraciones en los estudios complementarios

El hemograma suele ser normal al inicio de la enfermedad, aunque puede aparecer linfopenia. Las enzimas musculares (creatinquinasa, alanina aminotransferasa, aspartato amino transferasa, lactato deshidrogenasa, aldolasa) están elevadas en más del 75 % de los pacientes, pero sus valores no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Los ANA son positivos hasta en el 85% de los casos, aunque autoanticuerpos específicos de miositis, como el anti-Jo1, son mucho menos frecuentes que en adultos. La resonancia magnética también puede identificar la inflamación muscular y la presencia de edema subcutáneo y es cada vez más utilizada en lugar del EMG en la evaluación inicial de pacientes con DMJ. La biopsia muscular sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico en pacientes sin las alteraciones cutáneas características o con manifestaciones atípicas (debilidad muscular asimétrica, localizada o de predominio distal, atrofia muscular, fasciculaciones...). La calcinosis es fácilmente apreciable en las radiografías simples (Fig. 4). Es recomendable la realización de una radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar al inicio del cuadro y durante

su evolución, al igual que un ECG y un ecocardiograma basales.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración inicial de prednisona a dosis de 2 mg/kg/día vía oral repartido en 2-3 dosis, pudiendo administrarse previamente bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg vía intravenosa durante 3 días en los pacientes graves. Una vez mejoren los síntomas, normalmente a las 2-4 semanas, se administra en una sola dosis y se inicia el descenso de forma progresiva durante al menos 12-24 meses. El uso de metotrexato se inicia precozmente como ahorrador de esteroides, normalmente a dosis de 15 mg/m²/semana vía subcutánea. Como terapia adyuvante de las lesiones cutáneas puede utilizarse tratamientos tópicos (corticoides, tacrólimos, pimecrolimus) o asociar hidroxicloroquina oral a 3-6 mg/kg/día. Se deben administrar suplementos de calcio y vitamina D y recomendar protección solar. Aunque en la fase aguda se recomienda el reposo, el ejercicio físico aeróbico moderado aporta beneficios a los pacientes en remisión clínica.

Evolución y pronóstico

Durante los dos primeros años, encontramos formas monocíclicas (recu-

Tabla IV. Criterios para el diagnóstico de dermatomiositis juvenil

Criterios

1. Debilidad simétrica de la musculatura proximal (cinturas, flexora cervical)
2. Biopsia muscular con evidencia de necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular, variación en el tamaño de las fibras musculares, infiltrado inflamatorio perivascular
3. Elevación sérica de enzimas musculares
4. Alteraciones electromiográficas demostrando evidencia de miopatía y denervación (potenciales de unidad motora polifásicos de baja amplitud y corta duración; fibrilaciones; descargas repetitivas de alta frecuencia)
5. Manifestaciones cutáneas características (*rash* heliotropo, pápulas/signo de Gottron)

Diagnóstico

DMJ “definida”: cambios cutáneos + 3 criterios adicionales
 DMJ “probable”: cambios cutáneos + 2 criterios adicionales
 DMJ “posible”: cambios cutáneos + 1 criterio adicional



Figura 2. Pápulas de Gottron (dermatomiositis juvenil).



Figura 3. Eritema heliotropo (dermatomiositis juvenil).



Figura 4. Calcinosis (dermatomiositis juvenil).

peración completa sin recidivas), policíclicas (recuperación completa con recaídas al suspender el tratamiento) y crónicas (mejoría parcial, actividad mantenida). A largo plazo, la mayor parte de los pacientes realiza una vida normal, aunque no todos puedan realizar actividad física intensa y hasta un 5% puede necesitar una silla de ruedas para desplazarse. En un 25-30% quedan contracturas articulares o atrofia muscular como secuelas. Con los tratamientos actuales, la mortalidad se ha reducido a un 1-2% de los casos, normalmente debido a complicaciones respiratorias^(8,9).

Esclerodermia pediátrica

La esclerodermia agrupa a un conjunto de enfermedades caracterizadas por la fibrosis o excesivo depósito de colágeno en la piel y en otros tejidos, diferenciándose formas localizadas o sistémicas dependiendo de la localización y extensión de la fibrosis.

Esclerodermia localizada

Es la forma de esclerodermia más frecuente en la infancia, con una incidencia de 1 caso por cada 100.000 niños al año. La edad media de apa-

rición es entre los 7-9 años, con un predominio del sexo femenino (2:1). Se caracteriza por la afectación de la piel y tejidos subyacentes (incluyendo fascia, músculo, tendón, cápsula articular), distinguiéndose diversos subtipos según la profundidad y el patrón de afectación de las lesiones (Tabla V)⁽¹⁰⁾. La esclerodermia lineal (Fig. 5) es la forma más frecuente en niños y adolescentes (65%).

Manifestaciones clínicas

El cuadro comienza de manera insidiosa, con un edema cutáneo localizado con bordes eritematosos o violáceos, seguido de un progresivo endurecimiento de la piel y tejidos subyacentes, con frecuencia asociado a alteraciones de la pigmentación, alopecia y anhidrosis. En un 25% de los pacientes, existen manifestaciones extracutáneas, principalmente musculoesqueléticas (artralgias/artritis) y, en pacientes con esclerodermia lineal con afectación de cara/cuero cabelludo, manifestaciones neurológicas (cefalea, convulsiones, trastornos del comportamiento) y oculares (epiescleritis, uveítis, afectación palpebral).

Alteraciones en los estudios complementarios

No hay alteraciones analíticas características, pudiendo los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) reflejar la actividad de la enfermedad. Pueden detectarse ANA (23-73%), aunque sin una correlación clínica significativa, así como FR (25-40%), asociado a manifestaciones articulares.

Tratamiento

En las lesiones circunscritas superficiales con signos de actividad puede realizarse tratamiento tópico con corticoides, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus) o con fototerapia con luz ultravioleta (UV). En los casos en los que existe afectación profunda, que cruza articulaciones (riesgo de limitación funcional), lesiones lineales o atróficas que afectan a cara o cuero cabelludo, una progresión rápida o una distribución amplia de las lesiones y/o un fracaso a los tratamientos tópicos o

Tabla V. Clasificación de la esclerodermia localizada juvenil

Grupo principal	Subtipo	Descripción
Morfea circunscrita	Superficial	Lesiones ovales o redondeadas induradas limitadas a dermis y epidermis
	Profundo	Lesiones ovales o redondeadas induradas que afectan a piel, tejido subcutáneo, fascia y músculos subyacentes
Esclerodermia lineal	Tronco/extremidades	Induración lineal que afecta a dermis y tejido subcutáneo y, en ocasiones, músculo y hueso subyacente
	Cabeza	En "coup de sabre": induración lineal que afecta a cara/cuero cabelludo Síndrome de Parry-Romberg o atrofia hemifacial progresiva: pérdida progresiva de tejido en una hemicara afectando a dermis, tejido subcutáneo, músculo y hueso
Morfea generalizada	–	Induración de la piel comenzando como placas individuales (4 o más de >3 cm) que confluyen y afectan a, al menos, 2 de las 7 áreas anatómicas (cabeza/cuello), extremidades, tronco anterior y posterior
Morfea panesclerótica	–	Afectación circunferencial de extremidades de piel, tejido subcutáneo, músculo y hueso. Pueden afectarse otras áreas corporales
Morfea mixta	–	Combinación de 2 o más de las previas (por ejemplo, lineal-circunscrita)

terapia UV, se utilizan corticoides orales (prednisona a 0,5-1 g/kg/día) asociado a metotrexato a dosis de 10-15 mg/m²/semana vía oral o subcutánea. En los casos refractarios al metotrexato, puede utilizarse micofenolato mofetil. Puede ser necesaria la realización de fisioterapia para mejorar contracturas articulares y cirugía plástica para la reconstrucción de alteraciones faciales.



Figura 5. Esclerodermia lineal.

Evolución y pronóstico

La duración media de la actividad de la esclerodermia localizada suele estar limitada a 3-5 años y la progresión a esclerosis sistémica es excepcional. El pronóstico va a depender de la superficie cutánea afectada, su localización y del grado de induración, así como de las secuelas articulares (contracturas, disimetría de extremidades, limitación de la función) y neurológicas y el impacto psicológico de la enfermedad.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad muy rara en niños, con una incidencia anual de 1 paciente por cada millón de niños. La edad media de aparición es entre 7-9 años, con un predominio del sexo femenino (4:1). Se caracteriza por la afectación de piel, vasos y órganos internos. Los criterios para la clasificación de las esclerodermias sistémicas pediátricas están recogidos en la tabla VI⁽¹¹⁾.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad se caracteriza por el desarrollo de un fenómeno de Raynaud asociado a edema e induración

progresiva en manos y cara, telangiectasias (cara y extremidades superiores) y alteraciones capilares en el lecho ungueal. Otras manifestaciones cutáneas son la calcinosis o depósitos subcutáneos de calcio (codos, rodillas), las úlceras digitales y las alteraciones en la pigmentación de las zonas afectadas. Las principales manifestaciones extracutáneas son gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, trastornos en la motilidad digestiva), respiratorias (alteraciones en las pruebas de función pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión pulmonar) y musculoesqueléticas (artralgias y artritis, sobre todo en manos).

Alteraciones en los estudios complementarios

El hemograma, la orina y los reactantes de fase aguda suelen ser normales. La mayoría de los pacientes tienen ANA (80-97%), siendo característica la positividad a los anticuerpos antitopoisomerasa (o Scl-70) y los anticuerpos anticentrómero. La radiografía simple detecta la presencia de calcificaciones, erosiones articulares y acrosteólisis. El estudio de los pacientes

con síntomas de reflujo gastroesofágico incluye una manometría, una pHmetría y, en algunos casos, una endoscopia digestiva alta. En los niños con sospecha de ES, debe realizarse en la valoración inicial una radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar (espirometría, difusión de la capacidad de monóxido de carbono), un ECG y un ecocardiograma. Cuando existe una alteración de las pruebas de función pulmonar, es necesario evaluar la presencia de alveolitis (fase inflamatoria de la enfermedad intersticial pulmonar) mediante un TC de alta resolución (opacidades en vidrio esmerilado) y un lavado broncoalveolar (aumento de neutrófilos y eosinófilos, además de macrófagos alveolares).

Tratamiento

El tratamiento de la esclerosis sistémica es sintomático y depende de las manifestaciones clínicas del paciente, como el nifedipino para el fenómeno de Raynaud o inhibidores de la bomba de protones y procinéticos para el reflujo gastroesofágico. Algunas recomendaciones generales incluyen una protección

Tabla VI. Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica juvenil

Criterio mayor (requerido)

Induración/engrosamiento de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas

Criterios menores (2 requeridos)

- Cutáneos: esclerodactilia
- Vasculares periféricos: fenómeno de Raynaud, alteraciones del lecho ungueal (megacapilares o áreas avasculares) o úlceras en la punta de los dedos
- Gastrointestinales: disfagia o reflujo gastroesofágico
- Cardíacos: arritmias, fallo cardíaco
- Renales: crisis renal esclerodérmica, hipertensión arterial de reciente comienzo
- Respiratorios: fibrosis pulmonar (en radiografía de tórax o en TC alta resolución), DLCO disminuido, hipertensión arterial pulmonar (primaria o secundaria a enfermedad pulmonar intersticial, valorada por ecocardiograma)
- Neurológicos: neuropatía o síndrome del túnel del carpo
- Musculoesqueléticos: artritis, miositis o roce en tendones
- Serológicos: anticuerpos antinucleares o autoanticuerpos selectivos de esclerosis sistémica (antitopoisomerasa 1 o Scl-70, anticentrómero, anti ARN polimerasa I o III, anti PM-Scl, antifibrilina)

Sensibilidad del 90% y especificidad del 96% cuando el criterio mayor y 2 criterios menores están presentes; TC: tomografía computarizada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.

contra el frío y los traumatismos y la adecuada hidratación de la piel. Se necesitan programas de fisioterapia para mejorar las contracturas articulares.

Evolución y pronóstico

Aunque la afectación cutánea y las contracturas articulares pueden dar una discapacidad funcional grave, el pronóstico está determinado por la afectación de los órganos internos. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad progresa lentamente, aunque algunos casos desarrollan una afectación visceral precoz que conduce al fallecimiento durante los 5 primeros años de evolución, principalmente por complicaciones cardíacas^(12,13).

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) se caracteriza por presentar signos y síntomas de dos o más enfermedades reumáticas y la presencia de anticuerpos anti-RNP.

Es muy poco frecuente, con una edad media de inicio de 11 años y predominio en niñas (3:1). No existen unos criterios de clasificación adaptados para Pediatría.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud y la poliartritis de manos, apareciendo progresivamente manifestaciones de AIJ (sinovitis), LES (exantema malar, pleuritis, pericarditis, adenopatías), DMJ

(debilidad muscular, miositis) y ES (esclerodactilia, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos en la motilidad esofágica).

Alteraciones en los estudios complementarios

Es frecuente encontrar en el hemograma: anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. Otras alteraciones comunes son: hipocomplementemia, elevación de las enzimas musculares y presencia de FR positivo. Los títulos de ANA están elevados, siendo los anticuerpos anti-RNP a títulos altos característicos de esta enfermedad.

Tratamiento

La mayoría de pacientes suelen responder a corticoides a dosis bajas, AINEs, hidroxycloquina o combinaciones de estas medicaciones. El fenómeno de Raynaud se trata evitando el frío y el estrés emocional y, en los casos más graves, con nifedipino. Cuando existe una afectación visceral importante se requieren corticoides a dosis altas e inmunosupresores.

Evolución y pronóstico

El pronóstico a largo plazo es variable, siendo peor para los casos que se asemejan a LES y especialmente si asocian trombocitopenia e insuficiencia renal⁽¹⁴⁾.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren se caracteriza por la inflamación de las glándulas exocrinas, principalmente glándulas salivales y lagrimales.

El síndrome de Sjögren es la enfermedad del tejido conectivo menos frecuente en la infancia. En las manifestaciones clínicas destaca la sequedad oral (dificultad para salivar durante las comidas o para hablar) y ocular además de otros síntomas sistémicos variables. En ocasiones, se trata de formas secundarias a otras conectivopatías. La sospecha diagnóstica se refuerza con la presencia de ANA y anticuerpos anti-SSA o anti-SSB en la analítica y puede confirmarse mediante el estudio anatomopatológico de biopsias de glándulas salivares menores. El tratamiento suele ser sintomático: lágrimas artificiales, estimulantes de la salivación, una buena higiene dental y antiinflamatorios no esteroideos para los dolores articulares⁽¹⁾.

Funciones del pediatra de Atención Primaria

- Derivación precoz a atención especializada de pacientes con sospecha de conectivopatía o de una reagudización de una conectivopatía ya diagnosticada.
- Asegurar el cumplimiento del calendario vacunal de estos pacientes, prestando especial atención a la vacunación frente al neumococo, la varicela, la triple vírica y la gripe.
- Favorecer la adherencia terapéutica de estos pacientes y monitorizar los efectos adversos de los tratamientos empleados, colaborando en la realización de controles analíticos periódicos.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Kumar TS, Aggarwal A. Approach to a patient with connective tissue disease. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 1157-64.
- 2.*** Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1725.
- 3.** Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 241-50.
- 4.** Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 345-64.
- 5.*** Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012; 33(2): 62-73.
- 6.** Silverman E, Eddy A. Systemic lupus erythematosus. En: Cassidy JT, ed. *Textbook of pediatric rheumatology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 315-43.
- 7.*** Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292: 344-7.
- 8.*** Huber AM. Idiopathic inflammatory myopathies in childhood: current concepts. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 365-80.
- 9.** Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT. Juvenile dermatomyositis. En: Cassidy JT, ed. *Textbook of pediatric rheumatology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 375-413.
- 10.** Laxer RM, Zulian F. Localized sclerodermas. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(6): 606-13.
- 11.** Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(2): 203-12.
- 12.*** Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 381-45.
- 13.** Zulian F, Cassidy JT. The systemic sclerodermas and related disorders. En: Cassidy JT, ed. *Textbook of pediatric rheumatology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 414-37.
- 14.** Pepmueller PH, Linsley CB, Cassidy JT. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. En: Cassidy JT, ed. *Textbook of pediatric rheumatology.* Saunders Elsevier; 2011. p. 448-57.

Bibliografía recomendada

- Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012; 33(2): 62-73.

Artículo de revisión con especial atención a las manifestaciones clínicas y el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico y el papel de los pediatras en su manejo.

- Huber AM. Idiopathic inflammatory myopathies in childhood: current concepts. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 365-80.

Amplia revisión del tema con actualización de los métodos diagnósticos y de tratamiento en dermatomyositis juvenil.

- Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 381-45.

Buena revisión de las esclerodermias pediátricas, actualizando conceptos de patogénesis, diagnóstico y tratamiento.

- Cassidy JT. *Textbook of pediatric rheumatology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.

Libro de referencia de reumatología pediátrica escrito por expertos a nivel mundial, que desarrolla de forma comprensiva todas las enfermedades reumáticas y las enfermedades musculoesqueléticas no reumáticas. En inglés, se puede acceder *on-line*.

Caso clínico

Niña de 11 años que durante las últimas 3-4 semanas refiere astenia y artralgias en manos y que, durante la semana previa a acudir a la consulta, presenta un exantema en cara (Fig. 6) tras pasar el día en el campo y febrícula intermitente.

Antecedentes familiares

Madre con β -talasemia menor. Abuela materna con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab.

Antecedentes personales

β -talasemia menor. Alergia a pólenes de gramíneas y olivos.

Exploración física

Aceptable estado general. Bien hidratada, nutrida y perfundida. Exantema en cara (véase figura). Palidez cutánea. Sin adenopatías palpables. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen: normal. Neurológico: normal. Exploración ORL: normal. Tumefacción y dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de manos.

Pruebas complementarias

Hemograma: leucocitos: 5.450/ μ l (fórmula normal), hemoglobina: 9,9 g/dl, hematocrito: 33,4%, VCM: 58,8 fL, plaquetas: 144.000/ μ l. Bioquímica: proteínas totales: 8,2 g/dl, albúmina: 4 g/dl, ferritina: 130 ng/ml (7-140), hierro:



Figura 6.

59 μ g/dl (55-140), resto: normal. VSG: 32 mm/h, PCR: <0,5 mg/dl. Estudio de coagulación: normal. Sedimento de orina: normal. Inmunología: IgA: 356 mg/dl (40-250), IgG: 2.050 mg/dl (623-1581), IgM: 144 mg/dl (50-250). Complemento: C3: 38,4 mg/dl (86-184), C4: 2,38 mg/dl (16-47). Factor reumatoide: <20 UI/ml. ANA: 394 (<1 negativo), anticuerpos anti-DNA positivo: 1/640. Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles: negativos. Mantoux: negativo.

Algoritmo

