



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA**

Registro: 2015-3502-28

**ESCLERODERMIA DE INICIO JUVENIL. MANIFESTACIONES CLÍNICAS,
AUXILIARES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICA EMPLEADA**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el Título de la Especialidad en Pediatría

P R E S E N T A:

Dra. Dulce María Reynoso Gómez

Residente de 4° año de la Especialidad de Pediatría

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. Maritza Zeferino Cruz

Médico Adscrito del Servicio de Reumatología Pediátrica

México, D.F. Septiembre del 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ

INVESTIGADOR ASOCIADO

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. DULCE MARÍA REYNOSO GOMEZ

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 13/03/2015

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ESCLERODERMIA DE INICIO JUVENIL. Manifestaciones clínicas, auxiliares diagnósticos y terapéutica empleada.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-28

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres **Graciela Gómez e Isidro Reynoso** por darme amor, protección y hacer de mi una persona con valores, principios y determinación para lograr mis objetivos, sólo ustedes saben cuánto los amo,

A mis hermanos: **Andrea, Brenda, Carlos, Martha y Ely** por estar conmigo, su apoyo incondicional es mi fortaleza, coincidir en ésta vida es lo mejor que me ha pasado.

A mi sobrina **Dany** porque desde que nació es mi inspiración, gracias enana por hacerme reír y levantarme cuando ya no tenía ganas.

A mis amigos y compañeros de residencia: **Teresilla, Yadis, Kari, Victor, Liz Bravo, Liz y Tere** por haber compartido tiempo, momentos y ser parte importante en mi camino éstos 6 años, gracias por su amistad.

A mi tutora de tesis Dra. Maritza Zeferino Cruz, por ser la autora intelectual, además de mi guía en el desarrollo de éste proyecto, desde la concepción hasta la impresión de la tesis, sin su apoyo incondicional el resultado no sería un éxito.

A la Dra. Céspedes por haberme facilitado y permitido incluir a sus pacientes en éste proyecto.

A mis maestros todos los especialistas y sub-especialistas que compartieron sus conocimientos y son excelentes en su profesión, su ejemplo es la mejor cátedra

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION: ESCLERODERMIA DE INICIO JUVENIL, MANIFESTACIONES CLINICAS, AUXILIARES DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICA EMPLEADA

AUTORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ
MATRICULA: 99364649
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA
DOMICILIO: AV. VALLEJO Y AV. JACARANDAS S/N COL. LA RAZA, DELEGACION AZCAPOTZALCO, MEXICO, DISTRITO FEDERAL
TELÉFONO: 57 24 59 00 EXT. 23 510
CORREO ELECTRÓNICO: reumatolped.drazeferino@gmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

NOMBRE: DULCE MARIA REYNOSO GOMEZ
MATRICULA: 99158558
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA
SERVICIO: SERVICIOS DE PEDIATRIA DE LA UMAE HG CMN LA RAZA
TELEFONO: 5516966409
CORREO ELECTRONICO: draduldul@gmail.com

NOMBRE: DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ
MATRICULA: 10868275
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
TELEFONO: 57 24 59 00 EXT. 23 510
CORREO ELECTRONICO: ivonneadri@yahoo.com.mx

SERVICIO PARTICIPANTE:

SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRIA, UMAE CMN LA RAZA, HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

RESUMEN

ESCLERODERMIA DE INICIO JUVENIL, MANIFESTACIONES CLINICAS, AUXILIARES DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICA EMPLEADA

ANTECEDENTES: La esclerodermia, es una entidad de causa desconocida, tiene como característica principal el endurecimiento de la piel secundario a fibrosis. La variedad juvenil se expresa antes de los 16 años y de acuerdo a su presentación clínica se clasifica en Esclerosis Sistémica o Esclerodermia localizada.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, auxiliares diagnósticos y tratamiento empleados, en los pacientes portadores de Esclerodermia de inicio juvenil atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se revisaron los expedientes clínicos, de los pacientes con diagnóstico de Esclerodermia sistémica y localizada que fueron atendidos, en el servicio de Reumatología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido entre Enero a Diciembre 2014.

RESULTADOS: se identificaron 39 pacientes con esclerodermia, 24 con variedad localizada y 15 la sistémica, el sexo predominante fue el femenino en el 74.3% de todos los pacientes. La relación hombre: mujer fue 1:4. El subtipo de ES más frecuente fue Cutáneo difusa en 10 pacientes. La edad promedio fue de 13.1 años; la evolución de la enfermedad, fue a los 60 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en ES fueron: esclerodactilia en todos los pacientes, Fenómeno de Raynaud en 80% de ellos y Fibrosis pulmonar en 66.7%, el edema, úlceras digitales y reflujo gastroesofágico en un 40%, la menos frecuente fue Hipertensión arterial pulmonar en 6.7%. En la Esclerodermia localizada Se incluyeron 24 pacientes, el sexo más frecuente fue el femenino en 17 pacientes, la edad actual tuvo un promedio de 10.6 años. De acuerdo a la topografía de la presentación de las lesiones los segmentos más afectados fueron en cara (37.5%), pierna izquierda y muslo izquierdo (33.3%), muslo derecho en un porcentaje de 25%, pierna derecha 20.8%, tórax y brazo izquierdo comparten el mismo porcentaje de 16.7%. La frecuencia de Esclerodermia localizada y Sistémica en nuestro grupo fue similar a lo referido en otros países.

CONCLUSIONES: La Esclerodermia es una entidad poco frecuente en la niñez y la adolescencia. El endurecimiento de la piel es su principal manifestación, sin embargo, las alteraciones vasculares marcan la diferencia en la presentación clínica y pronóstico de la enfermedad. Las herramientas diagnósticas a emplear dependerán de su expresión clínica. A pesar de los múltiples avances farmacológicos, su tratamiento aún representa un reto a vencer.

INDICE

	PAGINAS
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACION	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
OBJETIVO	27
MATERIAL Y METODOS	28
- DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	28
- DISEÑO DEL ESTUDIO	28
- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA	28
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
- DESCRIPCION DE VARIABLES	29
- RECURSOS	32
- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	33
- CONSENTIMIENTO INFORMADO	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	47

CONCLUSIONES

PAGINAS

50

BIBLIOGRAFIA

51

ANEXOS

56

ESCLERODERMIA DE INICIO JUVENIL, MANIFESTACIONES CLINICAS, AUXILIARES DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICA EMPLEADA

ANTECEDENTES

La esclerodermia, es una entidad de causa desconocida, tiene como característica principal el endurecimiento de la piel secundario a fibrosis. La variedad juvenil se expresa antes de los 16 años y de acuerdo a su presentación clínica se clasifica en Esclerosis Sistémica o Esclerodermia localizada. [1]

ESCLEROSIS SISTEMICA (ES)

Enfermedad del tejido conectivo, caracterizada por engrosamiento, endurecimiento y fibrosis de la piel, asociada a compromiso de otros órganos o sistemas: pulmonar, renal, cardiovascular, gastrointestinal, músculo esquelético y/o neurológico. Aunque su presentación es rara en niños; su curso crónico y progresivo hace de la enfermedad una de las condiciones reumáticas más severa. [1]

CLASIFICACIÓN

En el 2007 bajo el consenso de un grupo de expertos la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES), publicó los criterios para la clasificación de niños y adolescentes con Esclerosis Sistémica Juvenil (ESJ). [2]

De acuerdo a estos criterios, se clasificará a un paciente con ESJ si: a) es menor de 16 años y b) tiene el criterio mayor (esclerosis o induración en la piel proximal) más dos de los 20 criterios menores, agrupados en nueve categorías de involucro orgánico. Con una sensibilidad de 90%, especificidad del 96% y un valor kappa de 0.86. (Anexo A)

Además la subdivide en 3 tipos principales: 1) Esclerodermia Sistémica Cutánea Difusa (ESCD) caracterizada por: engrosamiento de la piel generalizado y rápidamente progresivo (diseminación proximal a codos y rodillas) asociado con enfermedad visceral temprana (pulmón, corazón y riñón), 2) Esclerodermia Sistémica Cutánea Limitada (ESCL): engrosamiento restringido y no progresivo (limitado a extremidades distales) asociado con enfermedad visceral tardía (hipertensión arterial pulmonar, malabsorción) y 3) Síndromes de Sobreposición; cualquiera de las entidades previas asociado a otra enfermedad de tejido conectivo como Dermatomiositis o Lupus Eritematoso Sistémico. Los pacientes con síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad Esofágica, eSclerodactilia y Telangiectasia) se consideran como parte de la Esclerodermia cutánea limitada. [2, 3]

ETIOPATOGENIA

La Esclerosis sistémica no tiene una etiología determinada, se han identificado 3 sitios potenciales de daño: células endoteliales, fibroblastos y sistema inmune; sin embargo, existen otros factores relacionados. [4]

FACTORES GENÉTICOS

Englert y colaboradores en 1999 reportaron una prevalencia familiar de esclerosis sistémica de 1.4%, al estudiar una cohorte australiana de 710 pacientes; cifra similar fue documentada por Arnett y colaboradores en 2001, con una prevalencia familiar de 1.6% de una cohorte estadounidense con 703 casos; datos que sugiere la participación de factores genéticos en el desarrollo y expresión clínica de la enfermedad. [5-6]

Se estima que el riesgo relativo de padecer esclerosis sistémica es 15 veces mayor en hermanos y de 13 veces más en familiares de primer grado. Los estudios en gemelos reportan mayor concordancia de Anticuerpos Antinucleares o Anticuerpos anticitoplasma en gemelos monocigotos (95%) en comparación con dicigotos (60%). [7]

En algunas etnias se ha identificado mayor susceptibilidad; ejemplo de ello, es la prevalencia de esclerosis sistémica en los Indios Choctaw: 469 casos por 100 000, comparada con 24 casos por 100 000 individuos de la población general. [8]

En el 2010 el estudio de GWAS (Genome Wide Association Studies) comandado por Radstake y colaboradores, documentó el rol del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, para el desarrollo de esclerosis sistémica en población caucásica. [9]

Por otro lado, se acepta el papel del microquimerismo en el desarrollo de la esclerosis sistémica; donde el paso transplacentario bidireccional de células fetales o maternas y su permanencia en la circulación y en tejidos del binomio, permiten el desarrollo posterior de una reacción injerto contra huésped; que marca el inicio de la enfermedad. [10]

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Las funciones de fibroblastos y células endoteliales se alteran por la acción de mediadores producidos tras la activación del sistema inmune. En pacientes con ES, se ha documentado aumento en los niveles de diversas citosinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, factor transformador de crecimiento (TGF)- β y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α).

Otro factor importante, es el desarrollo de auto-anticuerpos dirigidos contra diferentes componentes nucleares; de éstos, el anti-Scl-70 reacciona contra la ADN topoisomerasa I, se encuentra en el 40% de los casos de la forma cutánea difusa, mientras que los anticuerpos anticentrómero están presentes en el 80% de la forma cutáneo limitada y en menos del 10% en la cutáneo difusa; la coexistencia de estos anticuerpos en un mismo paciente es rara. Otros anticuerpos encontrados en menor frecuencia son los anti-ARN polimerasas I y III, asociados a enfermedad sistémica grave rápidamente progresiva, los anti-fibrilarina en la forma cutánea difusa y los anticuerpos anti PM-Scl, en pacientes con sobre posición de esclerodermia y miopatía inflamatoria. [11, 12]

FACTORES VASCULARES: La lesión endotelial, es una de las primeras alteraciones en la patogenia de la esclerosis sistémica; por microscopía electrónica se ha demostrado aumento del espacio intercelular, de la permeabilidad vascular, con edema de la matriz extracelular.

Los mediadores de la inflamación, también llamadas citocinas; son las responsables del daño estructural de lechos vasculares,- (en piel y otros órganos como el riñón o el pulmón)-, del infiltrado de células inflamatorias, de la activación de células T y de la fibrosis tisular. Uno de los mediadores mejor estudiado es el TGF- β (Factor de crecimiento transformante- β), que al ser secretado por linfocitos activados, estimula la expresión de antígeno MHC de clase I y II, aumenta la síntesis de componentes de la matriz extracelular y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

La lesión endotelial, iniciada por la liberación de citocinas hace que el subendotelio sea expuesto a las plaquetas circulantes, formando trombos intravasculares. Las alteraciones en los mecanismos vaso reguladores (vasodilatación / vasoconstricción), pueden preceder a los cambios estructurales o ser consecuencia de éstos. Las células endoteliales normalmente segregan potentes vasodilatadores: prostaciclina, óxido nítrico, y el péptido relacionado al gen de calcitonina y vasoconstrictores como endotelina-1, los pacientes con esclerosis sistémica tienen una deficiencia relativa de los vasodilatadores y un notable aumento en los niveles de endotelina-1. Este desequilibrio provoca mayor hipoxia vascular, que conduce a una mayor expresión del gen del colágeno, así como, a mayor la lesión endotelial, manteniendo así el ciclo vicioso de lesión endotelial y fibrosis. En estadios posteriores se observa apoptosis endotelial, activación de pericitos, proliferación de la íntima, obliteración de los vasos y formación de microaneurismas. A pesar del incremento de factores angiogénicos, no hay una adecuada revascularización, debido al daño de las células endoteliales progenitoras y a la disminución del factor de crecimiento endotelial. [13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis sistémica en menores de 16 años, representa el 5% de la población afectada. La edad media de presentación es a los 8 años, con un pico entre los 10 y 16 años. La enfermedad es casi cuatro veces más frecuente en las niñas (relación mujer: hombre es de 3.6:1), sin predilección racial.

De acuerdo a los datos obtenidos en una cohorte de 153 pacientes de 55 centros de Reumatología pediátrica localizados en Europa, Asia, Sudamérica y Norteamérica, el tiempo entre el primer signo de la enfermedad y el diagnóstico de la Esclerosis Sistémica fue de 1.9 a 2.8 años (rango 0 a 12.2), con cuadro clínico inicial manifestado por: Fenómeno de Raynaud en el 70% de los casos; 10% complicados con infartos digitales e induración cutánea proximal en 41%; signos clave para el diagnóstico, ya que eventualmente se identificó involucro de otros órganos al debut de la enfermedad.

Al momento del diagnóstico la combinación más común de signos y síntomas fue el Fenómeno de Raynaud con induración de la piel en 52.3%. Otros cambios cutáneos fueron edema, esclerodactilia y calcinosis en 35%,46% y 9% respectivamente, con afección en diferentes niveles: respiratorio (42%), gastrointestinal (30%), músculo-esquelético (artritis 27%), cardiovascular (15%), renal (5%): crisis renales raras (0,7%) y sistema nervioso central (3%). [14]

A. AFECCIÓN DE LA PIEL:

Los cambios cutáneos característicos son insidiosos; pero muestra una evolución secuencial, inicialmente presentan edema, seguido de induración, esclerosis y atrofia.

El edema afecta la piel y el tejido subcutáneo, es duro, sin signo de la fóvea, afecta manos, cara y en ocasiones el tronco. Las áreas edematosas pueden estar calientes o tibias con un borde eritematoso. La inflamación puede persistir durante semanas o meses antes de ser reemplazado por esclerosis.

Durante la fase esclerótica, la piel presenta una textura cerosa, tensa, dura y adherida a estructuras subcutáneas; -fenómeno particularmente notorio en la piel de los dedos, también llamadoacroesclerosis o esclerodactilia - , a nivel facial pueden observarse surcos peribucales, disminución de la apertura bucal y apariencia de inmovilidad, hasta llegar a la fascies inexpresiva.

La consecuencia a largo plazo del edema y la esclerosis es la atrofia cutánea; manifestada por su apariencia brillante, tensa, con áreas de hipopigmentación o hiperpigmentación, Cabe mencionar que se pueden encontrar lesiones en todos los estadios de evolución en un mismo paciente.

Los pliegues periungueales son el lugar ideal para realizar la capilaroscopia, el 10% de los casos muestra alteraciones vasculares tempranas, 25% al diagnóstico y hasta el 51% durante el curso de la enfermedad. Otras manifestaciones observadas incluyen crecimiento cuticular, distrofia ungueal, así como, ulceración y gangrena digital, consecuencia de la isquemia tisular crónica. [15,16]

La calcinosis se caracteriza por el depósito de calcio en los tejidos blandos, su patogenia es desconocida; afecta principalmente codos, articulaciones metacarpofalángicas y rodillas, en ocasiones se acompañan de ulceración y drenaje de material cálcico. La calcinosis periarticular puede ser una complicación tardía que limite la movilidad del sitio afectado.

El fenómeno de Raynaud, es reflejo de la reducción del flujo sanguíneo basal por vasoespasmo; anomalías intravasculares, activación plaquetaria, defectos en la fibrinólisis y el estrés oxidativo, son parte de los mecanismos propuestos en su patogénesis.

Se manifiesta por cambios en la coloración de las partes acrales, (porción distal de manos, pies y ocasionalmente orejas, punta de la nariz, labios o la lengua), las fases de blanqueamiento, cianosis y eritema, se pueden acompañar de otros síntomas como: parestesias, pesantez, entumecimiento o dolor, su aparición es espontánea o en respuesta a la exposición al frío y estrés emocional. Ocurre en el 90% de los pacientes con esclerosis sistémica y es el síntoma inicial en el 70% de los niños. [17]

B. AFECCIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA:

Los síntomas músculo-esqueléticos son menos frecuentes en comparación con la presentación adulta. Randone, en una cohorte de 153 pacientes encontró artralgia leve y transitoria en 36%, artritis en 27%, y la disminución de la fuerza muscular en 24%.

El dolor articular de pequeñas articulaciones y la rigidez matutina, son manifestaciones frecuentes al inicio de la enfermedad; no así, el hallazgo de artritis, durante la evolución de la enfermedad es esperado la presencia de contracturas con limitación al movimiento, principalmente de manos y codos. [18]

C. AFECCIÓN GASTROINTESTINAL:

La afectación gastrointestinal es frecuente en la esclerosis sistémica, ocurren en 75 a 90% de los pacientes con esclerodermia, la enfermedad proximal por lo general precede a la afectación distal. Las lesiones de la boca incluyen telangiectasias, disminución de la apertura oral, parotiditis secundaria a síndrome seco y el debilitamiento de los dientes. El esófago se afecta tempranamente en la mayoría de los niños. Los síntomas, más frecuentes incluyen: pirosis, disfagia, retraso en el vaciado, regurgitación, aspiración nocturna o tos a la deglución. Puede haber ulceración y estenosis progresiva, junto con pérdida de peso debido a la restricción voluntaria de la ingesta de alimentos. La dilatación del estómago o el duodeno es infrecuente en niños, a diferencia del adulto que puede desarrollar ectasia gástrica ("estómago de sandía"). La hipotonía intestinal puede producir pseudo-obstrucción intestinal. [19]

Según Steen y colaboradores, el daño grave en el tracto gastrointestinal lo definen como: la presencia de síndrome de absorción intestinal deficiente o episodios repetidos de obstrucción intestinal o problemas gastrointestinales graves que requieran apoyo nutricional. Los cuadros de diarrea que responden a antibióticos, la plenitud abdominal postprandial y la estenosis del esófago no se clasifican como daño grave de órgano diana, a menos que se asocien a una pérdida del 10% del peso corporal o a ingresos hospitalarios. [20]

D. AFECCIÓN CARDIACA:

La enfermedad cardíaca, aunque no es común al inicio de la enfermedad, es la principal causa de morbilidad. Los derrames pericárdicos suelen ser pequeños y asintomáticos, aunque se pueden acompañar de fiebre y dolor retroesternal. Los cambios en la hemodinamia cardíaca se ven reflejados por la presencia de edema en miembros inferiores, distensión de la vena yugular, hepatomegalia, pulso paradójico y pulso alternante. El taponamiento de la constricción pericárdica y la cardiomiopatía severa, son raras, pero puede ser una de las causas de muerte prematura y requerir tratamiento inmunosupresor rápido y agresivo. La anoxia cardíaca puede ser consecuencia del equivalente de Raynaud en las arterias coronarias y es un precursor potencial de la fibrosis miocárdica. [21]

E. AFECCIÓN PULMONAR:

La enfermedad pulmonar está presente en la mayoría de los pacientes con esclerodermia y actualmente es la principal causa de mortalidad. Dos tipos de daño predominan en estos pacientes: la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. Las dos son difíciles de diagnosticar en forma temprana; sin embargo, la búsqueda intencionada de alteraciones pulmonares mediante el uso de herramientas diagnósticas, como pruebas inmunológicas, pruebas de función respiratoria, tomografía de alta resolución, lavado bronquiolo alveolar, ecocardiografía, cateterismo cardíaco o biopsia pulmonar, ayuda a detectar el grado de afección y permite instituir un tratamiento específico del órgano.

La enfermedad pulmonar intersticial es la forma de afección pulmonar más frecuente en la Esclerosis Sistémica; en estudios post mórtem, la afección pulmonar intersticial se presenta por encima del 70-80% y por pruebas de función respiratoria, hasta en el 40%. La presentación clínica generalmente es gradual y progresiva, aunque en muy raras ocasiones pueden presentarse síntomas pulmonares precediendo al inicio de las manifestaciones cutáneas. Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no haya cambios radiológicos o evidencia de alteración en las pruebas de función respiratoria, lo cual indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación de tórax se escuchan estertores crepitantes basales descritos como secos. Con el incremento en la severidad de la fibrosis pulmonar, un paciente puede presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha con incremento del segundo ruido cardíaco o hasta con S3. El dolor de tipo pleurítico y la hemoptisis son muy raros. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. El mayor deterioro es en los primeros 4 años de la enfermedad. La disminución de la difusión del bióxido de carbono es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, e incluso es más sensible que la tomografía computarizada de alta resolución. Una reducción de la difusión del dióxido de carbono mayor del 40% está asociada con un mal pronóstico, con una sobrevida del 9% a los 5 años, mientras que si es mayor a 40% se relaciona con tasas de sobrevida del 75%. La telerradiografía de tórax tiene limitaciones en sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. La tomografía de alta resolución se ha establecido como el estándar para el diagnóstico en enfermedad pulmonar intersticial.

Los anticuerpos antinucleares se encuentran presentes en un 80% de los pacientes con esclerosis sistémica, pero no tienen correlación con la severidad de la enfermedad. No obstante, los anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70), presentes en el 40% de los casos, se asocian con el desarrollo de alveolitis fibrosante y se presentan en pacientes que tienen la forma difusa. Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero, presentes en un 70-80% de los casos con la forma cutánea limitada, muestran una fuerte asociación con el desarrollo de hipertensión pulmonar arterial.

La hipertensión arterial pulmonar puede ocurrir en la esclerosis sistémica de forma secundaria a enfermedad intersticial pulmonar o enfermedad cardíaca. De forma aislada se presenta en 1% de la forma cutánea limitada; con presencia de anticuerpos anti-centrómero. Los síntomas más frecuentes son disnea, fatiga, en ocasiones dolor torácico o síncope. A la exploración física, se puede auscultar el segundo ruido pulmonar

incrementado, y documentar telangiectasias, fenómeno de Raynaud, úlceras cutáneas y/o dilatación capilar. Para su estudio son de elección la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco. [22]

F. AFECCIÓN RENAL:

La afección renal es una de las complicaciones más graves de la esclerosis sistémica y su afección varía ampliamente. Se ha publicado que alrededor del 50% de los pacientes con esclerosis sistémica tienen hipertensión, proteinuria y elevación de azoados; en los estudios realizados en pacientes pediátricos la afección es menor que en los adultos. La proteinuria es el indicador más común de daño renal. También es posible encontrar crisis renal como una de las complicaciones más graves de la esclerosis sistémica y se presenta en el 10% de los pacientes. Esta complicación se caracteriza por hipertensión maligna, hiper-reninemia, azoemia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal. En la patogenia de la afección renal, el principal mecanismo es el daño endotelial, con engrosamiento de vasos arteriales e hipoperfusión renal que conduce a hiperplasia del aparato yuxtglomerular y liberación de renina. Las alteraciones histopatológicas en el riñón son similares a las observadas en otras formas de hipertensión maligna. [23]

G. AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO:

Es frecuente la neuropatía de pares craneales, especialmente de la rama sensitiva del nervio trigémino, mientras que las neuropatías periféricas son raras. La percepción disminuida de la vibración, probablemente refleja el efecto de amortiguación de esclerosis cutánea en la transmisión de las vibraciones. [24]

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Biopsia cutánea.

Los hallazgos histológicos en lesiones activas se caracterizan por infiltrado inflamatorio (linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, o en combinación de éstos) y depósito de colágeno; mientras que en las lesiones inactivas hay aumento de los depósitos de colágeno (esclerosis), disminución del espesor de todas las capas, desaparición de los apéndices de la piel en ausencia de infiltrado inflamatorio. Los criterios histológicos para la evaluación de las lesiones cutáneas, reflejan con precisión las etapas de la enfermedad, pero están limitados por el sesgo de muestreo. Por ello no se realiza biopsia cutánea de forma rutinaria, ya que carece de utilidad para evaluar de la actividad de la enfermedad. [25]

Capilaroscopia.

La capilaroscopia convencional es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite la visualización de la microcirculación cutánea de distintas áreas de la superficie corporal. Se pueden observar distintas zonas cutáneas; pero sin duda, los registros del pliegue periungueal son más fidedignos y comparables entre sí. Se ha utilizado en Raynaud

primario, secundario y síndromes esclerodermiformes. En general se han utilizado microscopios estereoscópicos, lupas manuales e incluso el oftalmoscopio. La cantidad de aumentos óptima debe ser mayor de 30x y menor de 100x. El paciente debe encontrarse relajado y con las manos calientes. En el patrón normal del pliegue periungueal los capilares se disponen paralelos a la superficie mostrando su asa aferente (arteriola), su asa eferente (vénula) y la zona transicional. Se ven ordenados formando un semicírculo que acompaña a la matriz ungueal. Cada capilar es semejante en forma y tamaño a los demás: son rojos, delicados, con forma de U invertida y paralelos al eje longitudinal del dedo presenta un número constante de capilares de 7 a 17 por mm.

En la esclerodermia el examen con un oftalmoscopio demuestra pérdida capilar, asas tortuosas, dilatadas, y en ocasiones la arquitectura capilar distorsionada. Hay crecimiento de la cutícula por lo general redundante, y también hay cambios distróficos en las uñas. Picaduras digitales, a veces con ulceración y gangrena, se produce en el pulpejo de los dedos como consecuencia de la isquemia. [26]

De acuerdo a las manifestaciones clínicas se realizarán pruebas complementarias; ante manifestaciones digestivas, como alteración para la deglución, reflujo gastroesofágico y o trastornos de la motilidad intestinal, son de utilidad el estudio de mecánica de la deglución, manometría esofágica y el tránsito intestinal respectivamente. La neumopatía intersticial puede ser subclínica, por lo que en la evaluación inicial, se debe incluir radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar como la Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO), Espirometría, Ecocardiograma y Tomografía de alta resolución en caso necesario. [27, 28]

En comparación con el adulto, la afección músculo esquelética, es más común en los pacientes pediátricos, la miositis presenta elevación de las enzimas musculares y cambios en la resonancia magnética de los grupos musculares afectados, la biopsia muscular tiene más fibrosis y engrosamiento de los capilares. [29]

Biomarcadores.

KL-6 sérica es una glucoproteína similar a la mucina, de alto peso molecular, fuertemente expresada en los neumocitos tipo II, cuyos niveles se han comparado en pacientes con Esclerosis Sistémica y Enfermedad Pulmonar Intersticial. Por lo que podría considerarse como un marcador de fibrosis intersticial y, así, reducir el grado de exposición a radiación con el estudio tomográfico de alta resolución. [30]

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de los pacientes con Esclerosis Sistémica es difícil, hasta el momento ningún fármaco ha demostrado un beneficio en la evolución de la enfermedad. Por esta razón, la Liga Europea contra el reumatismo (EULAR) formado por 18 expertos en Esclerosis sistémica juvenil, intentó establecer algunas recomendaciones para el

manejo de la enfermedad, a partir de 3 grupos principales de fármacos: 1) inmunomoduladores, 2) agentes antifibróticos y 3) terapia vascular. [31]

- **Terapia inmunomoduladora**

Ciclofosfamida (CYC): en vista de los resultados, y a pesar de su toxicidad conocida, debe ser considerada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada a esclerosis sistémica juvenil. En un estudio realizado en adultos se comparó la azatioprina contra ciclofosfamida vía oral, el tratamiento se llevó a cabo por 18 meses, administrándose prednisolona los primeros 6 meses. La capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) no cambió después del tratamiento con ciclofosfamida pero, se observó un empeoramiento estadísticamente significativo en el grupo de azatioprina. Por lo que el grupo de expertos sugiere debe ser considerada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada a esclerosis sistémica juvenil. Se debe administrar por vía intravenosa como terapia de pulso en una dosis de 0.5 a 1 g/m² cada 4 semanas durante al menos 6 meses. Para evitar la cistitis, se recomienda hidratación y la micción frecuente así como el uso de MESNA para minimizar el contacto de la acroleína con la mucosa urinaria. [32]

Metotrexate: dos estudios controlados y aleatorizados en adultos han demostrado que el metotrexate mejora los resultados en las pruebas realizadas en piel al inicio de la enfermedad. Pero no se han establecido efectos positivos en las manifestaciones de otros órganos. Por lo que el grupo de expertos sugieren su uso como tratamiento de elección para las manifestaciones cutáneas en niños con Esclerosis sistémica juvenil en fases tempranas. [31]

Mofetil micofenolato: La aparente seguridad y tolerabilidad de este fármaco hace que sea un potencial fármaco inmunomodulador. Se han realizado estudios pequeños de casos con micofenolato en adultos, pero unido a esteroides, y globulina anti-timocito evaluando respuesta a nivel de piel, pulmonar y renal. Los resultados indicaron una mejoría en las puntuaciones de la piel sin ningún efecto pulmonar o renal. Las conclusiones eran un tanto limitadas debido a la falta de un grupo de placebo, sugiriendo que el mofetil micofenolato podría tener un papel en el tratamiento de la esclerosis sistémica. Sin embargo su papel exacto tiene que ser definido por ensayos clínicos controlados. [33, 34]

Glucocorticoides: Se usan en combinación con ciclofosfamida en neumopatía intersticial, con mejoría de las pruebas de función pulmonar. En caso de miositis, artritis y tenosinovitis se recomiendan dosis bajas de prednisona (0,3 a 0,5 mg / kg / día). Debido a que su uso se asocia a mayor riesgo de crisis renal, la función renal debe ser monitorizada cuidadosamente durante su empleo. [35, 36]

Ciclosporina: es atractiva por sus propiedades terapéuticas, especialmente para los pacientes en los que hay evidencia de marcada activación inmunológica. Estudios abiertos han sugerido beneficios para manifestaciones en piel y respiratorias,

gastrointestinales. Sin embargo, debe valorarse el riesgo beneficio, dada la posibilidad de efectos secundarios como nefropatía y/o hipertensión arterial. [31, 37]

Anticuerpos monoclonales: en la actualidad los resultados de estudios controlados con uso de tocilizumab, al reportar en 2 pacientes mejoría cutánea significativa, con adelgazamiento de las fibras de colágeno en la dermis, al estudio histológico, dan expectativas elevadas para su empleo a futuro. [38]

- **Terapia antifibrótica**

Penicilamina: es uno de los antifibróticos de uso común, al inhibir la formación de entrecruzamientos inter e intra-moleculares de colágeno. Se ha utilizado para tratar la esclerosis sistémica juvenil desde hace varias décadas, con dudosa eficacia. En una serie de casos no controlados, se encontraron beneficios en la suavidad de la piel, reducción de la afectación visceral y mejoría en la supervivencia a 5 años, sin embargo, su empleo en la actualidad es controversial. [39, 40, 41]

Interferón (IFN): el IFN gamma es una citocina que reduce la producción de colágeno e interfiere con la proliferación de fibroblastos por regulación negativa TNF- β (Factor de necrosis tumoral β). No se han observado efectos benéficos y algunos estudios han demostrado un incremento en el riesgo de crisis renal. [42]

Relaxina: hormona relacionada con el embarazo con propiedades antifibróticas, que se ha usado en la Esclerosis Sistémica. Un ensayo clínico evaluó la eficacia de relaxina humana recombinante en dosis de 25 o 100 mg/kg/día o placebo en 68 pacientes con Esclerosis Sistémica difusa de menos de 5 años de evolución, y encontró que la dosis de 25 mg/kg/día disminuyó significativamente la afección cutánea medida por la escala de Rodnan, la capacidad vital forzada, la apertura oral, la extensión de las manos y las evaluaciones globales. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento es controvertido. [43]

Trasplante de células madre: La experiencia del Grupo Europeo de Sangre y Trasplante de Células Madre (EBMT) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), proponen la immuno-ablación más trasplante autólogo de células madre hemapoyéticas como opción terapéutica para pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (fase temprana), al observar mayor supervivencia a largo plazo en este grupo; con todo y las complicaciones post-trasplante.

El estudio ASTIS (Ensayo Internacional de Esclerodermia de Trasplante Autólogo de Células Madre), ensayo Fase III, incluyó 156 pacientes con enfermedad no mayor a 4 años, que fueron aleatorizados para manejo con trasplante autólogo de células madre (n=79) vs pulsos de ciclofosfamida (n=77), a 33 meses de seguimiento hubo 42 muertes, 16 en el grupo trasplantado vs 26 en el grupo control, progresión de la enfermedad en 5 pacientes del grupo trasplantado y 15 del control, así como falla orgánica en 1 paciente del grupo trasplantado y 3 del grupo control, lo que lleva a afirmar que los beneficios en los pacientes trasplantados son mayores a los riesgos. [30, 44]

- **Terapia vascular**

Bloqueadores de canales de calcio: según las recomendaciones del consenso de especialistas de la Liga Europea contra el Reumatismo y el Grupo de investigación de la Esclerodermia, sugieren que los bloqueadores de canales de calcio tipo dihidropirina como nicardipina y nifedipina, deben ser considerados como terapia de primera línea para el fenómeno de Raynaud, por su costo y accesibilidad, ya que en estudios controlados las diferencias fueron poco significativas, al compararlos con bloqueadores de calcio y prostanoides. [31]

Prostanoides: por vía intravenosa, como el iloprost, son eficaces en la curación de las úlceras digitales activas en pacientes con esclerosis sistémica. Un estudio reciente realizado en 15 pacientes pediátricos con enfermedades de tejido conectivo, Fenómeno de Raynaud, y úlceras digitales, seis de ellos con Esclerosis Sistémica Juvenil ya tratados previamente sin ninguna respuesta, reportó que la infusión intermitente de iloprost fue segura y efectiva en el tratamiento de Fenómeno de Raynaud refractario y en las isquemias digitales. [45]

Bosentán: no tiene eficacia confirmada en el tratamiento de úlceras digitales activas en pacientes con esclerosis sistémica. Se ha confirmado eficacia en dos estudios aleatorizados de alta calidad para prevenir las úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica difusa, en particular en aquellos con múltiples úlceras digitales, en adultos. Por lo que se debe considerar en la Esclerosis Sistémica con múltiples úlceras digitales tras el fracaso de los antagonistas del calcio y terapia con prostanoides. [31]

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: el captopril y losartán son por unanimidad, considerados eficaces para el control a largo plazo de la presión arterial y la estabilización de la función renal de la crisis renal. No es del todo claro si deben ser utilizados para prevenir la crisis renal en la esclerodermia. Los estudios en adultos demuestran una mejoría en la supervivencia de más de 5 años, tras el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tras mejorar las cifras de tensión arterial, los medicamentos usados fueron principalmente captopril y enalapril. [31]

Inhibidores de la 5 Fosfodiesterasa: como sildenafil, vardenafil y tadalafil, inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en células musculares lisas de la vasculatura pulmonar, lo que resulta en la relajación de las arterias pulmonares. El sildenafil ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, incluyendo la esclerosis sistémica. Además, el sildenafil es eficaz para reducir la frecuencia, severidad y duración del fenómeno de Raynaud. Los nuevos derivados, tales como vardenafil y tadalafil, están actualmente en fase de evaluación para su uso en la HAP. [46]

Otras recomendaciones están dirigidas para el tratamiento sintomático de manifestaciones gastrointestinales: Ej. Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) para reflujo gastroesofágico, procinéticos, (metoclopramida, domperidona) para trastornos de motilidad. [1]

ESCLERODERMIA LOCALIZADA (EL)

También conocida como morfea, comprende un grupo de afecciones que involucran esencialmente la piel y tejido subcutáneo. Tienen características diferentes y varía desde una gama de placas muy pequeñas hasta extensas lesiones fibróticas que pueden causar deformidad funcional y estética. Es relativamente poco común, pero más frecuente que la esclerosis sistémica juvenil, en una proporción de 10:1. Hay una predilección leve para mujeres con una proporción entre mujeres y varones 2.4: 1. La media de edad al inicio de la enfermedad es de 7.3 años, y se han descrito algunos casos de inicio en el nacimiento, llamada esclerodermia congénita localizada. En un estudio realizado en Reino Unido reportaron una incidencia de 3.4 casos por millón en niños por año, la gran mayoría del subtipo lineal. [47, 48]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Peterson y colaboradores (1995) describieron la clasificación más utilizada para la esclerodermia juvenil localizada, conocida como Clasificación de la Clínica Mayo, dividiéndola en cinco tipos generales: morfea en placa, morfea generalizada, morfea bullosa, esclerodermia lineal, y morfea profunda. (Anexo B) Algunas condiciones, tales como atrofodermia de Pasini Pierini, fascitis eosinofílica, y el liquen escleroso y atrófico, a veces se clasifican entre los subtipos de Esclerodermia Juvenil Localizada (EJL) pero este aspecto es todavía controvertido. Esta clasificación no incluye las formas mixtas donde diferentes tipos de lesiones se producen en el mismo individuo (15%) reportado por Zulian y colaboradores en un estudio multicéntrico con un grupo de 750 pacientes). [47, 48]

En 2006, se publicó la propuesta realizada en 2004 acerca de una nueva clasificación que incluye cinco subtipos: morfea circunscrita (MC), esclerodermia lineal, morfea generalizada (MG), morfea panesclerótica, y el nuevo subtipo mixto donde una combinación de dos o más de los subtipos anteriores está presente. [49, 50] (Anexo C).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La causa y la patogénesis de la esclerodermia localizada son desconocidas. El foco de las investigaciones está dirigido hacia anomalías de la regulación de los fibroblastos, la producción de colágeno, y alteraciones inmunológicas como sucede en la Esclerosis sistémica. En el estudio de Kähäri VM y cols. (1988), realizado en biopsias de 7 pacientes con morfea comparándolas con biopsias de sujetos sanos se observó que las fibras de colágeno se vuelven gruesas y hialinizadas en las personas enfermas, sugiriendo la activación de subpoblaciones de fibroblastos que producen altas cantidades de colágena. [51]

Parece que la autoinmunidad es una causa importante en la morfea debido a la presencia de anticuerpos anormales en el suero de pacientes con esclerodermia localizada y a la asociación de alteraciones cutáneas similares en pacientes con enfermedades crónicas injerto contra el huésped. [52, 53]

Se ha examinado una probable asociación de morfea y *Borrelia burgdorferi*, ya que varios estudios han documentado infección por la espiroqueta en pacientes con morfea que viven en zonas endémicas de la enfermedad de Lyme o tiene antecedentes de mordeduras por garrapata, sin embargo, existen pacientes con morfea que no viven en las zonas endémicas y sin evidencia de exposición previa a la *B. burgdorferi* [54]

El trauma, citocinas y neuropéptidos como endotelina-1 así como la asociación de antecedentes familiares de enfermedades reumáticas o autoinmunes también se han relacionado.

MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

Varios estudios realizados en adultos sugieren que la afección no es sólo cutánea, ya que existe evidencia de involucro de órganos internos e incluso transición a Esclerosis sistémica.

En un estudio realizado a nivel multinacional y publicado en el año 2005 por Zulian y colaboradores para el Grupo de trabajo de la esclerodermia Juvenil de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica en donde se incluyeron 750 pacientes de Europa, Norteamérica, Asia y Australia, compararon 582 pacientes con ELJ con afección sólo cutánea (77.6%) con 168 pacientes con ELJ con afección extracutánea (4%). De los 168 pacientes que tenían afección extracutánea sólo 18.4% tenían sólo una manifestación extracutánea y 4% con múltiples manifestaciones.

Las manifestaciones extracutáneas más encontradas fueron: articular (47.2%), neurológica (17.1%), vascular (9.3%), ocular (8.3%), gastrointestinal (6.2%), respiratoria (2.6%), cardíaca (1%) y renal (1%).

De los pacientes que desarrollaron afecciones articulares casi todos presentaron factor reumatoide positivo. Las afecciones neurológicas encontradas fueron epilepsia, vasculitis del sistema nervioso central, neuropatía periférica, malformaciones vasculares, cefalea, y anomalías en neuroimagen. Las manifestaciones oculares fueron epiescleritis, uveítis, xeroftalmia, glaucoma y papiledema. También reportaron enfermedad pulmonar restrictiva y reflujo gastroesofágico. Tomando en cuenta que los pacientes con ELJ quienes tienen involucro extracutáneo están en bajo riesgo de desarrollar enfermedad sistémica, su afectación aparenta ser más severa que en los pacientes con afección cutánea. Además la relación significativa entre factor reumatoide e involucro articular, sugiere que el factor reumatoide positivo es un marcador importante, y por tanto deben ser monitoreado más cercanamente. [47, 55]

AUTOANTICUERPOS

En el estudio con 750 pacientes con Esclerodermia localizada, se encontró que 42.3% de ellos presentaron ANA positivo, una frecuencia menor a la reportada en pacientes adultos,

pero menor que en la población general. Es de interés que los anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl 70), un marcador de esclerosis sistémica en adultos, fue encontrado positivo en 2 a 3% de los pacientes con Esclerodermia localizada pero no en adultos con la misma enfermedad. Fueron encontrados en 12% de los adultos quienes tenían Esclerodermia localizada pero sólo en 1.7% de los niños con la misma enfermedad. Aunque estos anticuerpos son marcadores que reflejan el componente inmunológico del proceso de la enfermedad tal vez tengan un valor pronóstico, lo cual aún está poco claro.

El factor reumatoide ha sido detectado en un bajo título en 16% de los pacientes y está relacionado significativamente con la presencia de artritis. En adultos el factor reumatoide IgM está presente en un 30%, particularmente en aquellos con la variante de Morfea generalizada, y se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad. Uno de los mayores auto-antígenos para ANA es una histona nuclear. Los anticuerpos anti-histona han sido detectados en 47% de los pacientes con Esclerodermia localizada con una prevalencia diferente para cada uno de los subtipos siendo más alta en los pacientes con morfea generalizada y más baja en los que tienen Morfea circunscrita. [56]

DIAGNÓSTICO

El órgano más afectado es la piel, por lo que se han realizado diferentes pruebas que ayudan a evaluar el grado de afección. (Anexo D)

TRATAMIENTO

A pesar de que múltiples tratamientos han sido utilizados, el hecho de que sea poco común y que la valoración sea subjetiva ha limitado la interpretación de los estudios realizados.

La Morfea en placa es por lo general un problema cosmético, por lo que los tratamientos con toxicidad potencial no se justifican. En general, estas lesiones remiten espontáneamente después de 3 a 5 años con pigmentación residual como la única anormalidad. El tratamiento debe enfocarse a terapias tópicas como agentes emolientes, glucocorticoides tópicos o calcipotrieno.

Las lesiones activas deben ser tratadas localmente con ungüentos de corticoesteroides de baja potencia para disminuir la sequedad y la sensación de escozor de la lesión. Pero debido a que existe un riesgo significativo para discapacidad en pacientes con morfea lineal y los subtipos de morfea profunda se debe considerar el tratamiento sistémico. Si hay evidencia de la enfermedad activa acompañado de cambios en los laboratorios como eosinofilia, hipergammaglobulinemia, o una elevación de la velocidad de sedimentación y evidencia de inflamación cutánea como un halo eritematoso en las lesiones o rápida progresión de la enfermedad, los glucocorticoides son la elección, y están especialmente justificados en los niños con fascitis eosinofílica.

En los últimos años el tratamiento de elección para esclerodermia juvenil localizada, se basa en la combinación de dosis bajas de metrotexate y esteroides, con resultados

favorables hasta en un 70-80%, pero en un estudio realizado con una muestra de 10 pacientes con esclerodermia localizada con tratamiento a base de mofetil micofenolato y esteroides sugiere que es una alternativa más, particularmente en los casos más graves con manifestaciones extracutáneas, deformidades y/o alteraciones del crecimiento, por ejemplo en una morfea panesclerótica o morfea generalizada.

La terapia tópica está indicada en pacientes con esclerodermia localizada cuando la enfermedad no cruza una superficie articular, ni se asocia con alguna deformidad estética importante. Una terapia efectiva es suavizar la piel con emolientes. Los corticosteroides tópicos pueden ser de alguna utilidad en la fase inflamatoria, pero es probable que se dañe la piel y puede causar atrofia subcutánea por sí mismos. El uso de tacrolimus tópico es una nueva opción y sus riesgos y beneficios a largo plazo aún no se determinan.

Un enfoque terapéutico común para una variedad de enfermedades inflamatorias de la piel en la infancia es la radiación UV pero a dosis bajas administrada cuatro veces por semana durante 6 semanas, mostraron una eliminación del 80% de las lesiones de la piel en adultos y niños. [56-58]

JUSTIFICACIÓN

La realización del presente estudio responde a la necesidad de conocer el comportamiento clínico y la terapéutica empleada en la población portadora de Esclerodermia de inicio juvenil, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General de Centro Médico Nacional La Raza.

Además de despertar el interés en los Médicos Pediatras acerca de una enfermedad no tan común, pero si presente en nuestra población mexicana, que genera discapacidades secundarias, además de aportar información que pueda ser comparada con otras series reportadas a nivel nacional e internacional.

Al dar conocer al resto del personal de salud los resultados de éste protocolo, es factible sirva de base para nuevos proyectos de investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerodermia es una enfermedad de curso crónico, con baja prevalencia a nivel mundial, sin antecedente en ésta institución de una descripción y análisis de la población pediátrica, de ahí, surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características clínicas, auxiliares diagnósticos y tratamiento empleados en los pacientes portadores de Esclerodermia de inicio juvenil, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza?

OBJETIVO

Describir las características clínicas, auxiliares diagnósticos y tratamiento empleados, en los pacientes portadores de Esclerodermia de inicio juvenil atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción general del estudio.

Se revisaron los expedientes clínicos, de los pacientes con diagnóstico de Esclerodermia, en cualquiera de sus dos formas: sistémica y localizada que fueron atendidos, en el servicio de Reumatología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido entre Enero a Diciembre 2014.

Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Criterios de Inclusión:

Pacientes menores de 16 años, de género masculino o femenino con diagnóstico de Esclerodermia, establecido por el servicio de Reumatología Pediátrica.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con expediente incompleto.

Criterios de Eliminación:

Se eliminaron aquellos en que la esclerodermia, es parte de síndromes de sobreposición, es decir, que coexista con otras entidades del tejido conectivo definidas (enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus, artritis reumatoide, dermatomiositis, etc.).

Instrumentos de investigación:

La información clínica, reportes de auxiliares diagnósticos y la terapéutica empleada, se obtuvo a través de la hoja de recolección de datos (Anexos E y F).

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva; para variables cuantitativas se determinó la media y desviación estándar y para las variables nominales las frecuencias y porcentajes correspondientes.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Edad actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la realización del estudio.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la realización del estudio.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características biológicamente determinadas por los genes, relativamente invariables del hombre y la mujer.	Expresado por características fenotípicas de los genitales externos.	Cualitativa nominal	1.Masculino 2.Femenino
Tiempo de evolución al Diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el momento del diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el momento de del diagnóstico-	Cuantitativa discreta	Meses
Tiempo de evolución Actual	Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el momento de la recolección de datos.	Tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta el momento de la recolección de datos	Cuantitativa discreta	Años
Esclerodermia Sistémica Progresiva	Enfermedad que afecta piel y órganos internos.	Criterios de Clasificación propuestos por PRES 2007 Ver Anexo A	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Subtipos Esclerodermia Sistémica Progresiva	Enfermedad que afecta piel y órganos internos.	Cutánea Difusa: engrosamiento de la piel generalizado y rápidamente progresivo asociado con enfermedad visceral temprana. Cutánea limitada:	Cualitativa nominal	1. Cutánea Difusa 2.Cutánea limitada

		engrosamiento restringido y no progresivo (limitado a extremidades distales) asociado con enfermedad visceral tardía.		
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Auto anticuerpos que tienen como blanco el contenido del núcleo celular	Presencia de anticuerpos antinucleares por prueba de ELISA , quimioluminiscencia o inmunofluorescencia	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Autoanti-cuerpos SSC selectivo	Anticuerpos dirigidos contra: SCL -70, anti-centrómero, Anti SCL-PM, Antifibrilina o Anti RNA polimerasa.	Presencia de Anticuerpos dirigidos contra: SCL -70, anti-centrómero, Anti SCL-PM Anti fibrilina o Anti RNA polimerasa	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Biopsia de piel	Análisis histológico de la piel	Análisis histológico de la piel	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tratamiento inmunomodulador	Medicamento que produce la inmunomodulación del sistema inmunológico	Cualquier medicamento inmunomodulador descrito en la Guía de recomendaciones para el manejo de ESP Juvenil	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tratamiento Antifibrótico	Medicamento con efecto Antifibrótico	Cualquiera de los medicamentos Antifibrótico descritos en la Guía de recomendaciones para el manejo de ESP Juvenil	Cualitativa nominal	1.Si 2.No

Tratamiento vascular	Medicamento que ocasiona dilatación de los vasos.	Cualquiera de los medicamentos antifibróticos descritos en la Guía de recomendaciones para el manejo de ESP Juvenil	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Esclerodermia Localizada	La enfermedad está limitada a la piel y tejidos subyacentes sin compromiso a otros órganos.	Clasificación propuesta por Zulian 2006.Anexo B	Cualitativa nominal	1.Morfea circunscrita 2. Lineal 3. Morfea generalizada 4. Morfea pansclerótica 5. Mixto
Manifestación Extra-cutánea	Cualquier manifestación asociada a la esclerodermia fuera de la piel.	Cualquier manifestación asociada a la esclerodermia fuera de la piel.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tratamiento	Conjunto de medios farmacológicos que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Cualquier medicamento tópico o sistémico empleado para el manejo de la esclerodermia.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Complicaciones	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado	Cualitativa nominal	1.Si 2.No

RECURSOS

Humanos: Médico Investigador Principal y Médico Residente de Pediatría.

Materiales: hojas de papel, pluma, lápiz, marca textos, computadora con acceso a internet e impresora.

Financieros: éste protocolo no generó inversión económica debido a que el desarrollo del mismo es dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASPECTOS ETICOS

Debido a que el protocolo de tesis tiene un diseño de investigación observacional, se solicitó el permiso de las autoridades médicas del hospital, para la consulta de expedientes clínicos, guardando en todo momento la confidencialidad de los casos revisados.

En el presente estudio no hay implicaciones éticas, ya que se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, por lo que de acuerdo con los principios éticos que tiene su origen en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud de la República Mexicana y la Normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social, no amerita Carta De Consentimiento Informado y en caso de publicarse los resultados posteriormente en forma de artículo médico no se nombraran a los pacientes partícipes en el mismo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

El presente estudio se realizó mediante la extracción de datos del expediente clínico con autorización del Médico tratante, del Médico Jefe de Servicio y las autoridades Institucionales correspondientes, ya que no será necesario la toma de muestras o medición alguna y que no se pone en riesgo la integridad del paciente, por lo que no fue necesaria la realización de la Carta de consentimiento bajo información.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron 39 pacientes portadores de esclerodermia, de ellos 24 tuvieron la variedad localizada y 15 la sistémica, el sexo predominante fue el femenino en el 74.3% de todos los pacientes. La relación hombre: mujer fue 1:4. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Características de niños con Esclerodermia de Inicio Juvenil.

Características	Esclerosis sistémica progresiva (n=15)	Esclerodermia localizada (n= 24)
Edad actual (años)	13.1 (8-16)	10.6 (6-16)
Género n (%)		
Masculino	3 (20)	17 (70.8)
Femenino	12 (80)	7 (29.1)
Subtipo n (%)		
	Cutáneo limitada 5 (33.3)	Generalizada 3 (12.5)
	Cutáneo difusa 10 (66.7)	Lineal 21 (87.5)
Edad actual (años)	13.1 (8-16)	10.6 (6-16)
Tiempo al diagnóstico (meses)	24 (5-36)	12 (2-84)
Tiempo de evolución (meses)	80 (17-158.4)	69 (8-150)

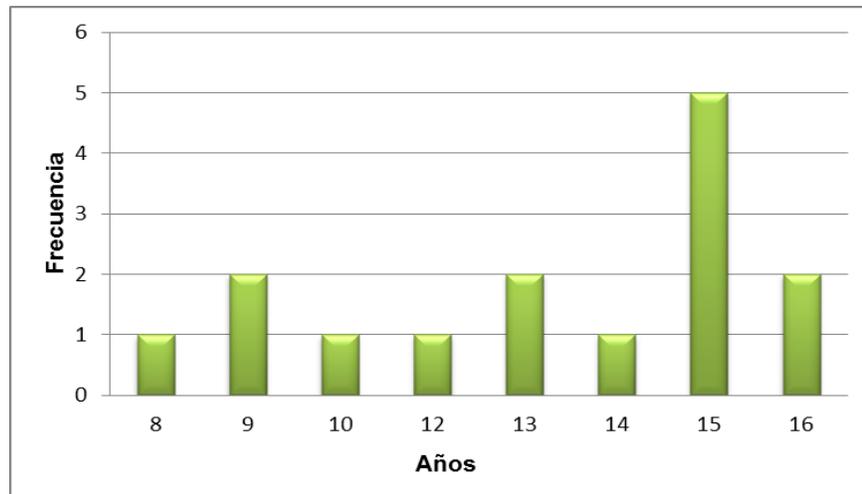
Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

A) ESCLEROSIS SISTEMICA

La Esclerosis Sistémica se presentó en 15 de nuestros pacientes, y fue más frecuente en las mujeres (80%). De acuerdo a la clasificación de Esclerodermia Sistémica el subtipo más frecuente fue Cutáneo difusa en 10 pacientes con un 67%.

Al momento del estudio la moda para la edad de los pacientes fue 15 años en 5 pacientes, y 9, 13 así como 16 años en 2 pacientes. La edad promedio fue de 13.1 años, el valor mínimo fue de 8 años y 16 el máximo. (Ver gráfico 1)

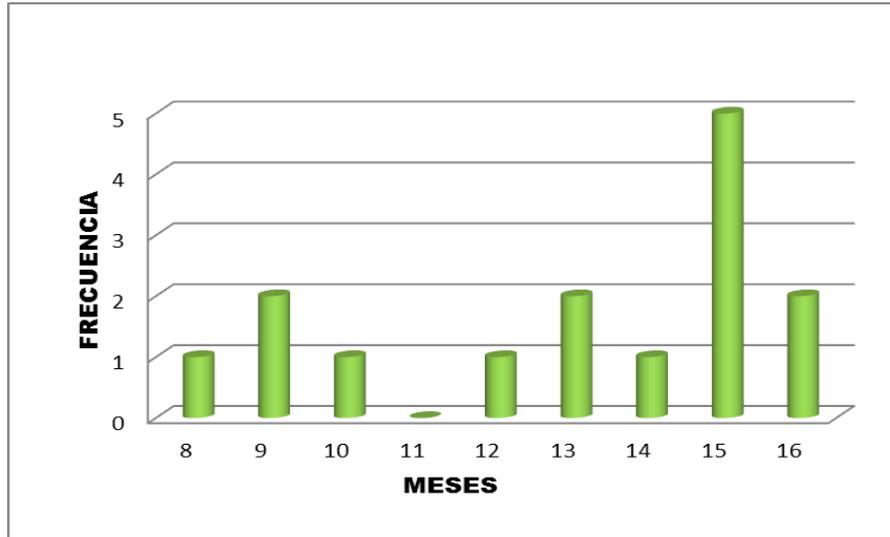
Gráfico 1. Distribución por edad de pacientes con Esclerosis Sistémico Progresiva.



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

El tiempo de evolución al diagnóstico, es decir, desde que se presentan los síntomas hasta que se corrobora dicha patología, se presentó con mayor frecuencia a los 24 meses (40%), en el 20% de la población estudiada el diagnóstico se realizó a los 5 meses. El tiempo mínimo en que se diagnosticó la enfermedad fue en 5 meses y el máximo en 36 meses, con una mediana de 24 meses. (Ver gráfico 2)

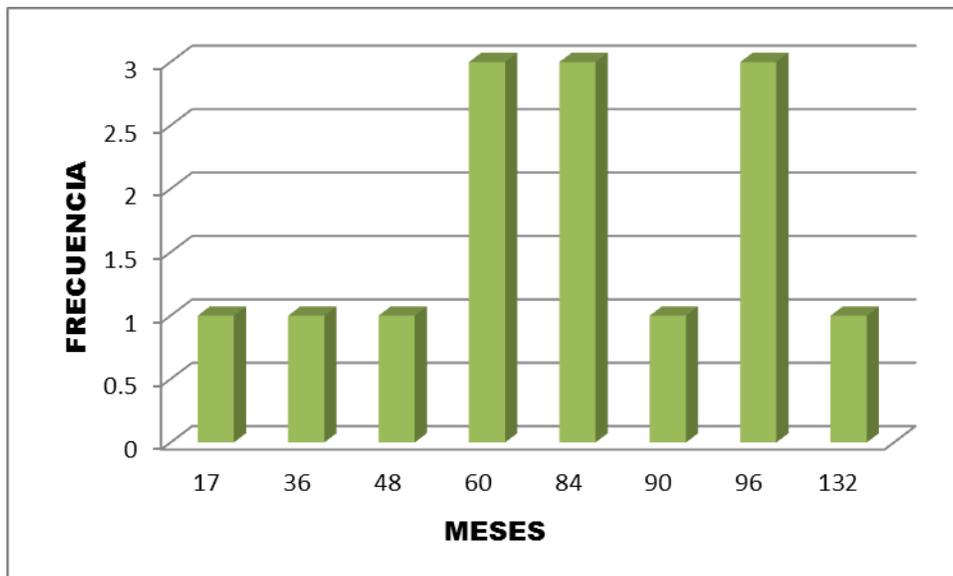
Gráfico 2. Tiempo de evolución al diagnóstico de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva.



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

La evolución de la enfermedad, es decir, el tiempo desde la presentación de los primeros síntomas hasta el momento de nuestro estudio, fue a los 60 meses (5 años), 84 meses (7 años) y 96 meses (8 años) en el 20% de los pacientes. El tiempo promedio fue de 80 meses, el mínimo de tiempo de evolución fue de 17 meses y máximo de 158.4 meses (13.2 años). (Ver gráfico 3)

Gráfico 3. Tiempo de evolución de la enfermedad de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: esclerodactilia en todos los pacientes, Fenómeno de Raynaud en 80% de ellos y Fibrosis pulmonar en 66.7%, el edema, úlceras digitales y reflujo gastroesofágico en un 40%, la menos frecuente fue Hipertensión arterial pulmonar en 6.7% de los pacientes.

Otras características clínicas que éstos pacientes pueden presentar tales como crisis renal, hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardiaca, síndrome del túnel del carpo y fricción tendinosa, en el grupo de estudio no se presentaron. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	NUMERO	PORCENTAJE (%)
Esclerodactilia	15	100
Raynaud	12	80
Fibrosis pulmonar	10	66.7
Edema	6	40
Úlceras digitales	6	40
Reflujo	6	40
Calcinosis	5	10
Disfagia	4	26
Artritis	2	13.3
Miositis	2	13.3
Hipertension arterial pulmonar	1	6.7

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

Como parte del abordaje de éstos pacientes se realizó determinación de Anticuerpos Antinucleares (ANA) en 9 de los pacientes con Esclerodermia Sistémica; de los cuales el 33,3% se reportó positivo.

La determinación de anti-SCL-70 se realizó en 8 de éstos pacientes y en el 13.3% de ellos se reportó positivo. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Determinación de Anticuerpos en pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva

Anticuerpos	Escala	Número	Porcentaje (%)
Antinucleares	Positivos	5	33.3
	Negativos	4	26.7
	No se realizaron	6	40
anti.SCL-70	Negativo	6	40
	Positivo	2	13.3
	No se realizaron	7	46.7

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

El tratamiento que predominó en éste grupo de pacientes fueron los esteroides, seguido de la terapia vascular con nifedipino, siguiendo los inmunomoduladores con ciclosporina y ciclofosfamida. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Distribución del tratamiento de los pacientes con Esclerosis Sistémica.

Medicamentos	Número	Porcentaje (%)
Prednisona	13	86.7
Nifedipino	12	80
Ciclosporina	11	73.3
Ciclofosfamida	10	66.7
Prazosin	6	40
Metotrexate	4	26.7
Mofetil micofenolato	4	26.7
Otros (omeprazol, domperidona, fluticasona)	3	20
Colchicina	1	6.7

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

Dentro de las complicaciones con las que cursó el grupo de estudio predominó la limitación para realizar movimientos; de éstos la limitación del movimiento de las manos ocurrió en el 46.7%, seguido de limitación del movimiento de las articulaciones de los codos en 3 pacientes. Otras complicaciones que se presentaron fueron apertura oral limitada y escoliosis en menor frecuencia. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Complicaciones presentadas durante la evolución.

Complicaciones	Número	Porcentaje (%)
Limitación de los movimientos de las manos	7	46.7
Limitación del movimiento de los codos	3	20
Otros	3	20
Limitación del movimiento del cuello	2	13.3

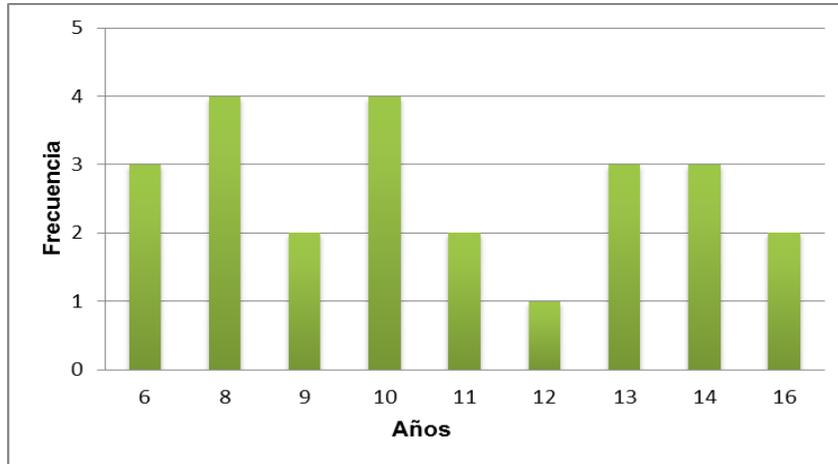
Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

B) ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Se incluyeron 24 pacientes con Esclerodermia Localizada, el sexo más frecuente fue el femenino en 17 pacientes (71%). (Ver tabla 1)

La edad actual abarcó desde un mínimo de 6 años hasta la edad máxima de 16 años, con un promedio de 10.6 años y una mediana de 10 años. (Ver gráfico 4)

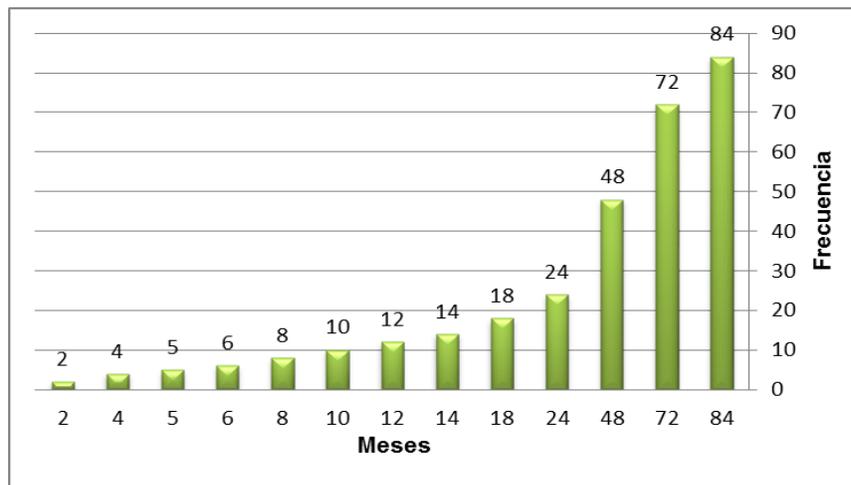
Gráfico 4. Distribución por edad actual de Esclerodermia Localizada



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

El tiempo de la evolución de la esclerodermia localizada hasta el diagnóstico presentó una mediana de 12 meses, un mínimo de 2 meses y máximo de 84 meses (7 años). (Ver gráfico 5)

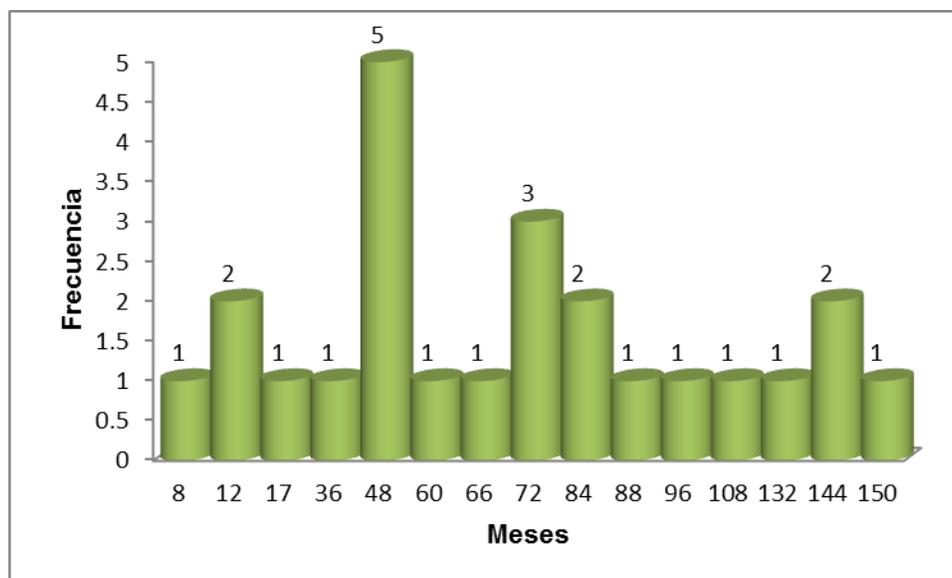
Gráfico 5. Tiempo de evolución al diagnóstico de Esclerodermia localizada



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

En la Esclerodermia localizada el tiempo de evolución desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de nuestro estudio abarcó desde los 8 meses como mínimo hasta 150 meses (12.5 años), con una mediana de 69 meses. (Ver gráfico 6)

Gráfica 6. Tiempo de evolución de la Esclerodermia localizada



Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

De acuerdo a la clasificación de Proceedings of the II Workshop on Juvenile Scleroderma Syndrome¹⁴ los pacientes estudiados sólo presentaron 2 subtipos lineal y generalizada, siendo la primera las más frecuente en 21 pacientes. (Ver tabla 6).

Tabla 6. Subtipos de esclerodermia localizada

Subtipo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Generalizada	3	12.5
Lineal	21	87.5

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

De acuerdo a la topografía de la presentación de las lesiones en los pacientes estudiados los segmentos más frecuentes fueron en cara (37.5%), pierna izquierda y muslo izquierdo (33.3%), muslo derecho en un porcentaje de 25%, pierna derecha 20.8%, tórax y brazo izquierdo comparten el mismo porcentaje de 16.7%. (Ver tabla 7)

Tabla 7. Distribución de las lesiones por segmentos de Esclerodermia localizada

SEGMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Cara	9	37.5
Pierna izquierda	8	33.3
Muslo izquierdo	8	33.3
Muslo derecho	6	25
Pierna derecha	5	20.8
Tórax	4	16.7
Brazo izquierdo	4	16.7
Pie derecho	3	12.5
Cuello anterior	2	8.3
Cuello posterior	2	8.3
Abdomen	2	8.3
Brazo derecho	2	8.3
Mano izquierda	2	8.3
Dedos de pie	2	8.3
Pie izquierdo	1	4.2
Mano derecha	0	0

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

De los 9 casos con lesiones en cara, 7 de ellos fueron del tipo lineal; éstas se clasifican: en Coup de sable y Atrofia hemifacial progresiva o Parry Romberg. Siendo más frecuente el tipo Parry Romberg en 5 pacientes. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Distribución de Esclerodermia localizada lineal con afección facial

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Distribución derecha	Porcentaje (%)	Distribución izquierda	Porcentaje (%)
Coup de sable	2	22.2	2	100	0	0
Parry Romberg	5	55.5	1	20	4	80

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

Las manifestaciones extracutáneas se presentaron en 5 pacientes (20.8%) un paciente cursó con crisis convulsivas, 2 pacientes con Fenómeno de Raynaud y 2 con pacientes con uveítis.

Como complemento diagnóstico se determinaron ANA en 8 pacientes (33.3%) y anti-SCL-70 en 3 pacientes, en ambos casos el mayor porcentaje de los pacientes estudiados el resultado fue negativo. (Ver tabla 9)

Tabla 9. Determinación de anticuerpos en pacientes con Esclerodermia localizada

Resultados de ANA	Frecuencia	Porcentaje (%)
Positivos	2	25%
Negativos	6	75%
Resultados de Anti SCL-70	Frecuencia	Porcentaje (%)
Positivos	1	33.3
Negativos	2	66.6

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

Tres pacientes fueron referidos con biopsia de piel, reportando: esclerodermia lineal, esclerodermia localizada y dermatitis perivascular muy leve, superficial linfocítica sin vasculitis.

El tratamiento farmacológico más frecuentemente utilizado en el grupo de pacientes con Esclerodermia localizada fue el inmunomodulador sistémico: la ciclosporina que la recibieron 91.7% de pacientes; seguida por los esteroides sistémicos, prescribiéndose la prednisona en el 50% de ellos, colchicina en 20.8%.

De los medicamentos administrados a nivel tópico el de mayor frecuencia fue pimecrolimus y esteroide tópico, ambos en el 16.7%. (Ver tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento con medicamentos en pacientes con esclerodermia localizada.

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Ciclosporina	22	91.7
Prednisona	12	50
Colchicina	5	20.8
Pimecrolimus	4	16.7
Esteroides tópicos	4	16.7
Metotrexate	3	12.5
Otros	2	8.3
Mofetil micofenolato	1	4.2

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

El tratamiento quirúrgico más frecuentemente utilizado en el grupo de estudio fue la inyección de lipoinjerto y sólo se reportó una blefaroplastia, en un paciente con Golpe de sable, 2 pacientes recibieron prótesis maxilar. (Ver tabla 11).

Tabla 11. Tratamiento no farmacológico en pacientes con esclerodermia localizada

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Lipoinyección grasa	4	16.7
Prótesis maxilar	2	8.3
Cirugía	1	4.2

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

De las complicaciones que pueden presentar los pacientes con esclerodermia localizada, las que se presentaron con mayor frecuencia en nuestro grupo de estudio fueron: acortamiento de extremidades y asimetría facial, ambas en un 33% de los pacientes, limitación de la movilidad de extremidades en 29.2% de ellos, hipoplasia maxilar y afectación de la mordida en el 8.3%. (Ver tabla 12)

Tabla 12. Complicaciones en pacientes con Esclerodermia localizada

COMPLICACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Acortamiento de extremidades	8	33.3
Asimetría facial	8	33.3
Limitación de movilidad	7	29.2
Hipoplasia maxilar	2	8.3
Afectación de la mordida	2	8.3
Entropión	1	4.2
Afecta desarrollo mamario	1	4.2

Fuente: Archivo clínico del Hospital General CMN La Raza

DISCUSIÓN:

ESCLERODERMIA SISTEMICA

Martini y colaboradores [14] en 2006 publicaron un estudio de Esclerosis Sistémica, en el que incluyeron 152 pacientes de diversos países, el mayor porcentaje de la población afectada son mujeres (78.4%), al igual que lo reportado por Morel en el Hospital Infantil Federico Gómez en México [59] (66%) y lo encontrado en nuestra serie que fue de 80%. La relación que hallamos hombre: mujer fue de 1:4, coincidiendo con la relación 1:3.6 de Martini y colaboradores. [14]

El subtipo de Esclerosis Sistémica más frecuente en nuestra población fue cutáneo difuso con un 67% (10 pacientes) similar a los reportado por Misra y colaboradores [60] que fue de 60.8%, en su estudio realizado en la India.

El tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico en nuestro estudio tuvo una media de 24 meses con un rango de 5 a 36 meses, fue mayor lo reportado en la india (5 años) [60], y lo reportado en otro centro de referencia en nuestro país: 7.8 años (rango de 1 a 14 años) [59], en Argentina de 6 años (1 a 14 años) [61] y Martini y colaboradores [14] reportaron una media de 1.9 años

La característica clínica predominante en nuestro estudio fue esclerodactilia en el 100% de nuestra población (15 pacientes), el mismo signo predominó en la población de Russo y colaboradores [61] que fue presentado por 21 de los 23 pacientes (91%).

En la población de Martini y colaboradores [14] encontraron que el fenómeno de Raynaud lo presentaron 84% de los pacientes, siendo el signo predominante, al igual que lo reportado por Misra y colaboradores [60] que fue de 82% y en nuestra población ocupó el segundo lugar con el 80% de los pacientes.

Otro sistema afectado en nuestro grupo que predominó fue el respiratorio con un 66.7% de pacientes con diagnóstico de Enfermedad pulmonar intersticial, Morel y colaboradores [59] reportan en México el 100% (18) de sus pacientes con afección pulmonar y Misra y colaboradores [60] reportan un 65.2%.

El involucro cardiaco como la hipertensión arterial pulmonar en el grupo de Martini y colaboradores [14] se presentó en 11 pacientes (7%), de los 23 pacientes de Russo y colaboradores [61] sólo 1 paciente (4.3%) la desarrolló; de nuestros pacientes 6.7% de los pacientes la desarrollaron durante la evolución de la enfermedad.

Morel y colaboradores [59] reportaron que el 100% de su población presentaron alteraciones gastrointestinales, Martini y colaboradores [14] reporta 45 pacientes (30%) con reflujo gastroesofágico y nuestro grupo lo presentó un 40%,

Crisis renal, hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardiaca, síndrome del túnel del carpo y fricción tendinosa, en el grupo de estudio no se presentaron y son poco reportadas en la base de datos de Martini y colaboradores.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) resultaron positivos en 55% de los pacientes con Esclerodermia sistémica de Morel y colaboradores [59], para Martini y colaboradores [14]

el 80.7% además que fueron realizados en casi toda la población (98%), en nuestro grupo se realizaron en 9 de los 15 pacientes, fueron positivos el 33%.

Los anticuerpos SCL-70 fueron positivos en 36 de los 106 realizados (34%) para Martini y colaboradores [14] en nuestros pacientes fueron de 13.3% positivos.

El tratamiento recibido por nuestro grupo al igual que lo reportado en otros estudios, fueron combinaciones de varios medicamentos, en su mayoría consistió en inmunosupresores: 13 pacientes (86.7%) recibieron esteroides, 73.3% Ciclosporina A y 26.7% metotrexate; en el grupo de Martini y colaboradores [14] predominó el tratamiento con esteroides orales en 48.3%, seguido de metotrexate 43.5% y ciclofosfamida en 22.4%. El grupo de Morel y colaboradores [59] reportaron que en su mayoría recibieron metotrexate en 96%, esteroides en 11.5% y ciclosporina A sólo un paciente.

Los bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina, después de los inmunomoduladores siguen en frecuencia siendo recibido por 12 pacientes (80%), en el grupo de Martini y colaboradores [14] ocupan una 54.4%, y en el grupo de Russo y colaboradores [61] 19 de 23 pacientes recibieron el mismo vasodilatador.

La limitación de la movilidad en las manos en nuestros niños fue de 46.7%, seguida de limitación en los codos, sólo Russo y colaboradores [63] mencionan en su estudio que la contractura en flexión especialmente en las articulaciones interfalángicas fue frecuente en su grupo, sin embargo no refieren un porcentaje. Otras complicaciones que se presentaron fueron apertura oral limitada y escoliosis en menor frecuencia.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

La esclerodermia localizada a pesar de ser infrecuente, es más común que la esclerodermia localizada en una relación 10:1 [1]. La relación mujer: hombre en nuestro grupo fue de 2.4:1, igual al estudio realizado en 750 pacientes con esclerodermia localizada de varios países por Zulian y colaboradores [47]. En este mismo estudio el tiempo que transcurrió desde la primera manifestación hasta que fue diagnosticada fue de 1.6 años con una mediana de 11 meses y un rango de 0 a 16.7 años, en nuestro estudio tuvo una mediana de 12 meses y abarco desde 2 hasta 84 meses (7 años).

El subtipo más frecuente fue Esclerodermia Localizada, al igual que lo reportado por Morel y colaboradores [59] y por Zulian y colaboradores [47]

Nosotros encontramos 37.5% (n=9) con afección en cara, el grupo de Zulian y colaboradores [47] encontraron en 23% de sus pacientes, nosotros reportamos un 16.7% en tórax y en extremidades el lado más afectado fue el izquierdo en un 33.3% hasta un 16.7% en pierna y en brazo izquierdo, para Zulian y colaboradores el segundo grupo afectado fue el de tronco y extremidades en 54%,

Encontramos que 9 de nuestros pacientes tuvieron afección en cara, 2 de ellos en Coup de Sable y 5 de Parry Romberg, Zulian y colaboradores [47] reportan que para ellos fue más frecuente en Coup de Sable (n=99) que Parry Romberg (n=5).

Encontramos 1 paciente con crisis convulsivas y 1 paciente con uveítis, en el grupo de Zulian y colaboradores [47] se reportó involucro de sistema nervioso y lo más frecuente

fueron crisis convulsivas en 9 de los 750 pacientes, 10 pacientes con afección oftalmológica (uveítis, episcleritis, glaucoma y queratitis),

En nuestro grupo se determinaron ANA en 33% de los niños, y fueron positivos en 25% de ellos, SCL-70 se determinaron en 12.5% de los niños y solo 33% de ellos fueron positivos, de los 750 pacientes de Zulian y colaboradores se realizó determinación de ANA en 671 (89%) y fueron positivos en 42.3%, los anticuerpos SCL-70 se realizaron en 378 pacientes y solo 12 (3.2%) fueron positivos.[47]

El tratamiento más recibido en nuestros pacientes con Esclerodermia localizada fueron los inmunomoduladores y de ellos la Ciclosporina, (91.7%), en el grupo de Zulian el que predominó fue el metotrexate en 37% y cliclosporina en 2%, prednisona via oral la recibieron la mitad de nuestro grupo y Zulian et al reporta 27% de los de su grupo, esteroide tópico en nuestro grupo fue de 16.7%. y en el Zulian et al: 14%. [47]

CONCLUSIONES:

- La Esclerodermia es una entidad poco frecuente en la niñez y la adolescencia.
- El endurecimiento de la piel es su principal manifestación, sin embargo, las alteraciones vasculares marcan la diferencia en la presentación clínica y pronóstico de la enfermedad.
- Las herramientas diagnósticas a emplear dependerán de su expresión clínica.
- A pesar de los múltiples avances farmacológicos, su tratamiento aún representa un reto a vencer.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zulian, F. Systemic Sclerosis and Localized Scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008; 34: 239–255.
- [2] Zulian, F., Woo, P., Athreya, B., et al. The Pediatric Rheumatology European Society / American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2007; 57 (2): 203-212.
- [3] Torok, K. Pediatric Scleroderma: Systemic or Localized Forms. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59: 381–405.
- [4] Cassidy, J., Zulian, F. *Textbook of Pediatric Rheumatology. The systemic sclerodermas and related disorders*. Elsevier Saunders; 2008; 445-471.
- [5] Arnett, FC., Cho M., Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1359–1362.
- [6] Englert H., Small-McMahon J., Chambers P., et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust N Z J Med*. 1999; 29:36–41
- [7] Assassi, S., Arnett, F., Reveille, J., et al. Clinical, Immunologic, and Genetic Features of Familial Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(6): 2031–2037.
- [8] Bossini, L., Ezequiel, M., Díaz, L., et al. Genética de la esclerodermia. *Reumatol Clin* 2010; 6(S2):12–15.
- [9] Radstake, T., Gorlova, O., Rueda, B., Martin, J., et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a novel susceptibility locus. *Nat Genet*. 2010; 42: 426–429.
- [10] Huerta, G., Medrano, G., Microquimerismo fetal en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2006; 2 (4):202-9.
- [11] Ho, K., Reveille, J. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:80 -93
- [12] Artlett, C. Immunology of systemic sclerosis. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10 (1): 1707-1719.
- [13] Jiménez, S., Derk, C. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 2004;140:37-50.

- [14] Martini, G., Foeldvari. I., Russo, R. et al. Systemic Sclerosis in Childhood Clinical and Immunologic Features of 153 Patients in an International Database. *Arthritis & rheumatism* 2006; 54 (12): 3971 – 3978.
- [15] Ranft, J., Lammersen, T., & Heidrich, H. (1987). In vivo capillary microscopy findings and ophthalmoscopy findings in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, 30(10), 1173-1175.
- [16] García de la Peña, P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. *Reumatol Clin.* 2008; (4) Supl 1:S45-9.
- [17] Bakst, R., Merola, J., Franks, A., et al. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 633-53.
- [18] Malesci D, La Montagna G, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis. 2005; 57: 232-7.
- [19] Marie, I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med.* 2006; 35:1952-65.
- [20] Rojas, J., Velásquez, H., Medrano, G., et al. Menor incidencia de daño grave en órganos diana en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica con afección cutánea difusa. *Reumatol Clin.* 2008; 4:3-7.
- [21] Steen, V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004; 6: 137-140.
- [22] Navarro, C. Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar. *Reumatol Clin.* 2006; 2 Supl 3:S16-9.
- [23] Jara, L., Barrera, A. Afección renal en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin.* 2006; 2 Supl 3:S20-3
- [24] Das,CP, Prabhakar, S., Kharbanda, PS. Scleroderma, Stroke, Optic Neuropathy : A Rare Association. *Neurology India.*2002; 2: 504-507.
- [25] Wortsman X., Wortsman J., Sazunic I, et al. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 942–8.
- [26] Garra,V., Danese, N., Rebella, M., et al. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Méd Urug.* 2012; 28: 89-98.
- [27] Weber, P., Ganser, G., Frosch, M., et al. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2000; 11: 2692-5.
- [28] Panigada, S., Ravelli, A., Silvestri, M., et al. HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 1226-34.

- [29] Ringel, R., Brick, J., Brick, J., et al. F., Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 2550-2.
- [30] Foeldvari, I. New Developments in Juvenile Systemic and Localized Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013; 39: 905–920.
- [31] Kowal-Bielecka, R., Landewe, J., Avouac, S., et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 620-628.
- [32] Nadashkevich, O., Davis, P., Fritzler, E., et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 205–212.
- [33] Shenin, M., Naik, M., Derk, C. The Use of Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Systemic Sclerosis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2008; 8(1): 11-14.
- [34] Rosenkranz, M., Agle, L., Efthimiou, P. et al. Systemic and Localized Scleroderma in Children Current and Future Treatment Options *Pediatr Drugs* 2006; 8 (2): 85-97.
- [35] Steen, V., Medsger, T. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (9):1613-9.
- [36] Yiannopoulos, G., Pastromas, Ioannis, A., et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int.* 2007; 27:357–361.
- [37] Morton, S., Powell, R. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(8): 865-9.
- [38] Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 2408–12.
- [39] Clements, P., Furst, D., Seibold, J. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(6):1194-203.
- [40] Derk, C., Huaman, G., Jimenez, S. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol.* 2008; 158 (5): 1063-8.
- [41] Medsger, T., Lucas, M., Wildy, K., et al. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol.* 2001 ; 30: 192-4.
- [42] Grassegger, A., Schuler, G., Hessenberger, G., et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol.* 1998; 139 : 639-48.

- [43] Giordano, N., Papakostas, P., Lucani, B., et al. Serum relaxin in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005 Nov; 32 : 2164-6.
- [44] Albarracín, F., Meier, M. J. L., Naswetter, G., & Longoni, H. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades autoinmunes. *Medicina (Buenos Aires)*, 2008; 68:153-163.
- [45] Zulian, F. Corona, V. Gerloni, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology.*2004; 43:229–233.
- [46] Asano, Y. Future treatments in systemic sclerosis. Japanese Dermatological Association. *Journal of Dermatology.* 2010; 37: 54–70.
- [47] Zulian, F., Athreya, B., Laxer, F. et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2006; 45:614–620.
- [48] Peterson, L., Nelson, A., Su W., et al. Subspecialty clinics: rheumatology and dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995; 70:1068–76.
- [49] Zulian, F., Ruperto, N. Proceedings of the II Workshop on Juvenile Scleroderma Syndrome. Padua (Italy), June 3–6, 2004.
- [50] Laxera, R., Francesco, Z. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 606–613.
- [51] Kähäri, V., Sandberg, M., Kalimo, H. et al. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization. *J Invest Dermatol.* 1988; 90(5):664-70.
- [52] Foeldvari, I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 608–612.
- [53] Aractingi S., Socie, G., Devergie, A. Localized scleroderma-like lesions on the legs in bone marrow transplant recipients: association with polyneuropathy in the same distribution. *Br J Dermatol.* 1993; 129: 201-203.
- [54] Aberer, E., Klade, H., Stanek, G., et al. *Borrelia burgdorferi* and different types of morphea. *Dermatologica.*1991; 182: 145-54.
- [55] Zulian, F., Vallongo, C., Woo, P., et al. Localized Scleroderma in Childhood Is Not Just a Skin Disease. *Arthritis & rheumatism.* 2005; 52 (9): 2873–2881.
- [56] Zulian, F., Cuffaro, G. and Sperotto, F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 643–650.

[57] Martini, G., Ramanan, A., Falcini, F., et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 2009; 48: 1410–1413.

[58] Li, S., Torok, K., Pope, E., et al. Development of Consensus Treatment Plans for Juvenile Localized Scleroderma: A Roadmap Toward Comparative Effectiveness Studies in Juvenile Localized Scleroderma. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64 (8): 1175–1185.

[59] Morel, Zoilo, Benadón, E., Fugier, E., et al. Características clínicas de niños con Esclerodermia en un hospital de referencia. *Reumatol Clin*. 2009; 5 (4): 158-162.

[60] Misra, R., Singh G., Aggarwal, P., et al. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:1259-1262.

[61] Russo, R., Katsicas, M. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatric Rheumatology*. 2007; 5:6.

ANEXOS

ANEXO A. CRITERIOS PROVISIONALES PARA ESCLEROSIS SISTEMICA JUVENIL (ESJ)

CRITERIO MAYOR (REQUERIDO):

Esclerosis / Induración proximal de la piel: engrosamiento de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpo-falángicas y metatarso-falángicas.

CRITERIOS MENORES: (AL MENOS DOS):

1. PIEL:

Esclerodactilia: engrosamiento de la piel limitada a los dedos de la mano o dedos de los pies.

2. VASCULAR PERIFÉRICO:

- A. Fenómeno de Raynaud: episodios repetidos de súbitos cambios reversibles en el color de las estructuras acrales bilaterales (Por ejemplo, dedos, manos, dedos de los pies, las orejas, la punta de la nariz, o la lengua) que ocurren de forma espontánea, en respuesta al frío o estrés físico o emocional. Se caracteriza por palidez o color blanco inicial que posteriormente puede ser seguido por cianosis (que refleja estancamiento en los pequeños vasos) y eritema (que refleja la hiperemia reactiva) y puede estar asociado con entumecimiento y dolor. El borde proximal de los cambios de color está a menudo bien delimitado. Los episodios suelen durar desde unos pocos minutos (< 5) hasta 30 minutos antes de que el color de la piel se vuelve normal.
- B. Úlceras digitales: Lesiones isquémicas que resultan en la pérdida de la epidermis con la exposición de la dermis superficial. Se puede variar de un infarto focal a la gangrena extensa y son remplazados por cicatrices cuando sanan. Deben distinguirse de las úlceras no digitales, por ejemplo, en las articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, o los codos, las cuales son multifactoriales, incluyéndose la isquemia, la inmovilización, trauma, y la presión.
- C. Anomalías capilares en el lecho ungueal: El pliegue periungueal es a menudo el sitio inicial más obvio para detectar anomalías en los vasos. En el examen con un lente de +40 de un oftalmoscopio o un microscopio capilar, se observa pérdida de capilares o un patrón tortuoso o de dilatación.

3. GASTROINTESTINAL:

- A. Disfagia: dificultad para tragar. Disfagia faríngea (proximal) afecta principalmente a la deglución de líquidos y resulta en falta de coordinación sobre el inicio de la deglución y la regurgitación nasal de líquidos. Disfagia esofágica inferior (distal) afecta principalmente a la deglución de alimentos sólidos, por ejemplo, el pan o la carne, y resulta en dolor retroesternal durante el acto de la deglución.

B. Reflujo gastroesofágico: se demuestra con una pH-metría de 24 horas. Cuando esté disponible, la manometría esofágica es el estándar de oro.

4. RENAL:

A. Crisis renal

a. Crisis renal hipertensiva: cumple a1 y a2

a1. Ataque nuevo de hipertensión se define como cualquiera de los siguientes: a) presión sistólica o diastólica mayor a percentil 97 para la edad; b) aumento de la presión arterial sistólica o diastólica >20mm Hg.

a2. Una de las siguientes cinco características: 1) aumento de la creatinina sérica en un 50% respecto al valor basal de creatinina sérica o mayor o igual a 120% del límite superior del rango normal para la edad; 2) proteinuria mayor o igual a 2 por tira reactiva; 3) hematuria mayor o igual a 2 por tira reactiva o más de 10 eritrocitos por campo; 4) trombocitopenia menor a 100.000 plaquetas/mm³ y 5) hemólisis definida como anemia no debida a otras causas, y acompañada por esquistocitos u otros fragmentos de glóbulos rojos vistos en frotis de sangre periférica o aumento del recuento de reticulocitos.

b. Crisis renal normotensiva: cumple b1 y b2

b1. Aumento de la creatinina sérica más de 50% respecto al valor basal de creatinina sérica o $\geq 120\%$ del límite superior del rango normal para la edad. b.2 Una de las siguientes cinco características: 1) proteinuria ≥ 2 cruces por tira reactiva; 2) hematuria ≥ 2 por tira reactiva o ≥ 10 eritrocitos por campo; 3) trombocitopenia <100.000 plaquetas/ mm³; 4) hemólisis definida como anemia no debida a otras causas, o bien esquistocitos u otros fragmentos de glóbulos rojos vistos en el frotis de sangre periférica o de aumento del recuento de reticulocitos; y 5) biopsia renal compatible con (microangiopatía)

B. Inicio nuevo de Hipertensión arterial: Presión arterial sistólica y / o presión arterial diastólica >percentil 97 que ocurre después del inicio de la enfermedad.

5. CARDIACO:

A. Arritmias: alteraciones en la conducción en el electrocardiograma basal normal o Holter.

B. Insuficiencia cardíaca congestiva: presencia de disnea, ortopnea, aumento de la presión venosa, hepatomegalia dolorosa, ascitis y / o edema con fóvea, agrandamiento cardíaco izquierdo, galope, y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (< 50%) en el ecocardiograma.

6. RESPIRATORIO:

A. Fibrosis pulmonar: fibrosis bibasal demostrada en la radiografía simple de tórax o tomografía computarizada de alta resolución.

B. Capacidad de difusión reducida de monóxido de carbono (DLCO). DLIC < 80% del valor de referencia normal para la edad en pruebas de función pulmonar.

C. Hipertensión arterial pulmonar: presión sistólica de la arteria pulmonar o presión sistólica del ventrículo derecho >40 mm Hg determinada por ecocardiograma Doppler, o presión arterial pulmonar media >25 mmHg en el cateterismo cardiaco derecho.

7. NEUROLÓGICO:

A. Involucro nervioso: Neuropatías craneales o periféricas documentadas por estudios de conducción nerviosa.

B. El síndrome del túnel carpiano: Atrapamiento del nervio mediano en la muñeca que provoca parestesias en una o ambas manos, confirmada por un criterio de discriminación de dos puntos, signo de Tinel o Phalen positivo, o estudios de conducción nerviosa.

8. MÚSCULO-ESQUELÉTICO:

A. Artritis: Inflamación y dolor en una o más articulaciones periféricas, con o sin aumento de la temperatura, dolor o limitación del movimiento.

B. Fricción del tendón: crepitación detectada por el médico examinador sobre los sitios de movimiento activo o pasivo de las manos / dedos (dorsal o palmar), las muñecas, los codos, la bolsa del olécranon, hombros, rodillas o tobillos (anterior o posterior) y se debe a la fibrosis tenosinovitis o bursitis.

C. Miositis: inflamación muscular caracterizada por debilidad muscular proximal y una o más de los siguientes: elevación de enzimas musculares en suero, la electromiografía muestra cambios miopáticos o la biopsia muscular que muestra la degeneración de miofibrillas y / o la infiltración celular.

9. SEROLOGICO:

A. Anticuerpos antinucleares (ANA): se detectan ANA en el suero con un título $\geq 1:80$ cuando se probó en Hep-2 sustrato línea celular.

B. Autoanticuerpos SSC-selectivo: Cualquiera del grupo de autoanticuerpos séricos se encuentran con frecuencia (pero no exclusivamente) en la ESJ. Estos incluyen anticuerpos anticentrómero, anti-topoisomerasa I (Scl-70), antifibrillarina, anti-Scl-PM, antifibrillarina, o anti-RNA polimerasa I / III. El método de medición y el rango normal debe ser de acuerdo con los estándares locales de laboratorio.

Fuente: Zulian, F., Woo, P., Athreya, B., et al. The Pediatric Rheumatology European Society / American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2007; 57 (2): 203-212.

ANEXO B. Clasificación de esclerodermia localizada de la Clínica Mayo.

1. Placa de morfea: es la forma más común y benigna de los síndromes de morfea, está confinada a la dermis y sólo ocasionalmente involucra el panículo superficial y se divide en varios subtipos:
 - a) Morfea en placa: es el subtipo más frecuente y está caracterizada por el inicio insidioso de un área de induración circunscrita, oval o redonda, con un centro de aspecto parecido a la cera, color marfil, rodeada por un halo violáceo. Las placas son típicamente de varios centímetros de diámetro y evolucionan de un estadio inflamatorio, eritematoso, a una fase esclerótica indurada con inflamación alrededor y posteriormente a reblandecimiento y atrofia de la dermis con hipopigmentación o hiperpigmentación asociada. Estas lesiones involucran uno o 2 sitios anatómicos (la espalda, extremidades superiores, extremidades inferiores, nalga, cara, cuello) ocurren más frecuentemente en el tronco y menos frecuentemente en las extremidades. La cara usualmente está respetada.
 - b) Morfea en gotas: es mucho menos común. Sus lesiones son pequeñas, ovaladas, menores a 1cm de diámetro. Esas lesiones suelen manifestarse con leve eritema seguido de induración leve hiperpigmentación o hipopigmentación.
 - c) Atrofoderma de pasini y pierini: está caracterizada por manchas asintomáticas hiperpigmentadas atróficas en el tronco bien delimitadas, también llamada como caída de los acantilados. Estas lesiones no tiene los típicos cambios inflamatorios de la morfea en placas.
 - d) Morfea queloide: está caracterizada por nódulos que parecen cicatrices queloides, pueden ser confluentes o aislados.
 - e) Liquen escleroso: son placas brillantes blancas que son precedidas por cambios de coloración violáceos, tiene predilección por área anogenital pero también pueden presentarse en tronco y extremidades, ésta subclasificación es controversial ya que se presenta con otros subtipos de morfea.
2. Morfea generalizada: el término es aplicado cuando placas individuales de morfea confluyen o son múltiples y afectan 3 o más sitios anatómicos. El inicio es usualmente insidioso.
3. Morfea bullosa: puede ocurrir con muchos subtipos, incluyendo placas típicas de morfea y morfea profunda. Las lesiones bulosas pueden resultar posiblemente de un trauma localizado o puede estar relacionado a obstrucción linfática del proceso esclerótico. Puede ocurrir en las extremidades, tronco, cara, o cuello.
4. Morfea lineal: una o más líneas que involucran dermis, tejido subcutáneo, músculos y hueso subyacente.

- a) Morfea línea o esclerodermia lineal, es el subtipo más común en niños y adolescentes, está caracterizado por una o más cicatrices lineales que típicamente involucran una extremidad superior o inferior. Puede también estar asociado con placas de morfea. Con el tiempo las cicatrices se vuelven progresivamente más induradas y puede extenderse a través de la dermis, músculo y hueso. Las lesiones frecuentemente siguen la distribución de un dermatoma y son unilaterales en un 85 a 95% de los casos.
 - b) En Coup de Sable: Cuando la lesión lineal involucra la cara o la frente se llama también escleroderma en golpe de sable. El término fue aplicado históricamente porque las lesiones tienen la forma de una depresión causada por un golpe de duelo de una espada. Es casi siempre unilateral, pero se han reportado casos bilaterales. Un número de desórdenes asociados se han reportados en algunos pacientes, incluyendo crisis epilépticas, uveítis, anomalías dentales, disfunción de los músculos oculares y pérdida de pestañas o cejas.
 - c) Atrofia hemifacial progresiva: puede ocurrir con lesiones lineales de cabeza y frente. El síndrome de Parry Romberg resulta de la hemiatrofia facial en asociación con las lesiones lineales de la cabeza y la frente. Aunque el término aún se mantiene controversial. La lesión primaria ocurre en el tejido subcutáneo, músculo y hueso. La dermis se afecta sólo secundariamente y usualmente se mantiene delgada y sin esclerosis. En contraste con la morfea lineal en donde la dermis y el tejido subcutáneo son afectadas primariamente y los tejidos profundos se involucran más tarde. Se ha descrito involucro neurológico en ambas formas de hemiatrofia facial.
5. Morfea profunda: En contraste a la morfea en placa, el cual afecta primariamente la dermis, la morfea profunda puede afectar la dermis profunda, el tejido subcutáneo, fascia o músculo superficial. En contraste a la morfea lineal, las lesiones de la morfea profunda son más difusas y no muestran el patrón lineal. Los cambios histopatológicos de los diferentes subtipos de la morfea profunda son similares, pero existen diferencias en la profundidad y en la afección. Los subtipos de morfea profunda son los menos comunes pero las más incapacitantes e incluyen:
- a) Morfea subcutánea: Los sitios primarios de afección es el panículo o el tejido subcutáneo. El inicio de la esclerosis es casi siempre rápido ocurriendo por un periodo de varios meses. Las placas son hiperpigmentadas, simétricas y algunas de ellas definidas, y el grado de inflamación es más pronunciado que otros subtipos.
 - b) Morfea profunda: la piel se siente engrosada, tirante y la anomalía puede ser localizada a una placa indurada que usualmente afecta el torso superior.

- c) Fascitis eosinofílica: en estos pacientes suele haber hipergammaglobulinemia y eosinofilia. La fascia es el sitio predominante de afectación, éstas lesiones suelen incluir las extremidades, pero respetan las manos y los pies, y tienen un aspecto que se describe como "piel de naranja. Cambios histológicos similares a la fascitis eosinofílica se encuentran en la mayoría de los subtipos de esclerodermia localizada, fortaleciendo la teoría de que este trastorno es un subtipo de esclerodermia localizada. En la población pediátrica afecta manos y pies difiriendo de la población adulta por lo que se ha descrito una relación con morfea subcutánea.
- d) Morfea panesclerótica incapacitante: ocasiona un engrosamiento del tronco, extremidades, cara y cuero cabelludo, las yemas de los dedos y los pies son respetados. Involucra tejido subcutáneo, fascia, músculo y hueso, el curso de la enfermedad es progresivo.

Fuente:

Peterson, L., Nelson, A., Su W., et al. Subspecialty clinics: rheumatology and dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc. 1995; 70:1068–76.

ANEXO C. Criterios para la Clasificación de la Esclerodermia Localizada.

La Morfea Circunscrita: Se caracteriza por zonas circunscritas ovales o redondas de induración, rodeadas de un halo violáceo, se limita a la dermis, con una afectación sólo ocasional del panículo superficial. A veces, como en la morfea profunda, toda la piel se siente engrosada, tensa y unida al plano inferior.

Morfea Generalizada: Existe cuando hay cuatro o más placas y cada una tiene más de 3cm, y confluyen afectando al menos a dos de siete zonas anatómicas (cabeza, cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, cara anterior del tronco, cara posterior del tronco), se propuso como una variante de presentación que habitualmente comienza en la infancia, sin embargo, es poco frecuente.

La morfea panesclerótica: Un subtipo sumamente raro pero grave, se caracteriza por una afectación generalizada de espesor completo de la piel incluso hueso del tronco, las extremidades, la cara y el cuero cabelludo con respeto de las puntas de los dedos de la mano y de los pies. Es más frecuente en niños que en adultos. Informes recientes plantean la cuestión de la posible evolución de las úlceras crónicas, que con frecuencia complican la morfea panesclerótica, a un carcinoma epidermoide, una complicación amenazante ya comunicada en la Esclerosis Sistémica. [1]

Esclerodermia lineal: Es el subtipo más frecuente en niños y adolescentes, se caracteriza por una o más bandas lineales que pueden extenderse a través de la dermis, el tejido subcutáneo y el músculo hasta el hueso subyacente, lo que provoca deformidades significativas. Pueden afectarse las extremidades superiores o inferiores, pero también la cara o el cuero cabelludo, como en la variedad de en “golpe de sable”. El síndrome de Parry Romberg, caracterizado por atrofia hemifacial de la piel y el tejido situado por debajo de la frente, con afectación leve o nula de la piel superficial, se considera el extremo más grave del espectro de la esclerodermia en golpe de sable, por ésta razón se incluye como un subtipo de esclerodermia. Una prueba de esta estrecha relación es la presencia de trastornos asociados, como convulsiones, anomalías del Sistema Nervioso Central y alteraciones dentales y oculares, que se comunican con una prevalencia parecida en los dos trastornos.

La morfea panesclerótica, un subtipo sumamente raro pero grave, se caracteriza por una afectación generalizada de espesor completo de la piel incluso hueso del tronco, las extremidades, la cara y el cuero cabelludo con respeto de las puntas de los dedos de la mano y de los pies. Es más frecuente en niños que en adultos.

Fuente: ** Zulian, F., Ruperto, N. Proceedings of the II Workshop on Juvenile Scleroderma Syndrome. Padua (Italy), June 3–6, 2004.

** Laxera, R., Francesco, Z. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2006; 18: 606-613.

ANEXO D. Pruebas diagnósticas de afección cutánea.

Instrumento	Parámetros explorados	Desempeño
Durómetro	Dureza de la piel	Expresa en unidades arbitrarias la dureza de la piel, de 0 a 100, en una distribución lineal. La medición puede llevarse a cabo en cuestión de segundos. Se ha encontrado correlación con el MRSS. Variabilidad intraobservador menor que la MRSS. Se utiliza en localizada y sistémica para evaluar el efecto del tratamiento. Foeldvari y colaboradores encontraron que valores menores a 30 corresponden a piel normal y equivale a un valor de cero en la MRSS. El durómetro no se puede utilizar en todas las áreas anatómicas, especialmente si una superficie ósea está directamente debajo de la piel, tales como la región dorsal de los dedos, de lo contrario un durómetro es un dispositivo fiable para evaluar el engrosamiento de la piel de manera más objetiva.
Puntuación computarizada de piel	Extensión	Concordancia inter observador 95%, intra observador 91-93%
Escala de Piel Modificada de Rodnan (MRSS)	Afectación cutánea	Se usa para medir el engrosamiento de la piel, en 17 áreas anatómicas otorgándose una puntuación de 0 a 3, en la Esclerodermia localizada, tiene gran variabilidad intraobservador y nunca ha sido validado en niños. Se ha sugerido que debe ser ajustado de acuerdo a la edad y el estadio de Tanner del niño.
Termografía	Actividad	No es un método ampliamente disponible por su alto costo y el tiempo requerido para su realización. La termografía infrarroja (IRT) es de valor para la evaluación de los cambios inflamatorios asociados con esclerodermia localizada. Es una técnica con elevada sensibilidad (92%) y especificidad de 68% pero puede dar resultados falsos positivos en las lesiones "viejas y distróficas", en las que la conducción de calor se incrementa y por lo tanto la lesión aparece "caliente" a pesar de la inactividad clínica.
Ultrasonografía	Actividad, extensión	Los signos sonográficos de actividad se incrementan con el aumento de la ecogenicidad subcutánea y el incremento del flujo sanguíneo cutáneo. Es operador dependiente, difícil de estandarizar. La ecografía no es de aplicación universal, porque no puede ser utilizada sobre una superficie ósea situada directamente debajo de la lesión, tal como en el cuero cabelludo, cerca de los ojos, o en la espinilla. Faltan estudios de correlación de hallazgos por ultrasonido y los histológicos, aunque ya existe la U-DA (Actividad ultrasonográfica de la enfermedad) que es una puntuación compuesta de la

		ecogenicidad y la vascularización de la dermis, hipodermis y tejido profundo comparándose en áreas sanas y afectadas. La U-DA promete ser una herramienta útil en la identificación de la actividad de la esclerodermia localizada.
Ultrasonido doppler color	Actividad	La ecografía combinada con Doppler es de fácil acceso y no invasiva, se usa en Esclerodermia Sistémica y localizada, permite evaluar la profundidad de la afección de tejidos blandos superficiales y profundos ya que el flujo sanguíneo superficial se ha correlacionado con la actividad de la enfermedad. Tiene una sensibilidad de 100% y especificidad 98.8%, valor predictivo positivo 95.7% valor predictivo negativo 100%.
Imagen por Resonancia Magnética (IRM)	Extensión, profundidad	Útil para detectar involucro músculo esquelético, detectar la profundidad de las lesiones, procedimiento caro e invasivo.
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	Profundidad	Es una potente tecnología de imagen que utiliza un rayo láser infrarrojo de baja intensidad y es capaz de producir imágenes de alto contraste de la piel de hasta 2 μm de profundidad, con resoluciones de 4 a 10 μm , comparable con el microscopio ("biopsia virtual") ambas características lo convierten en una herramienta ideal para explorar las capas más superficiales de la piel. Visualizando las estructuras superficiales de la piel, se pueden evaluar los primeros cambios fibróticos. Esta herramienta aún no ha sido probada en pacientes pediátricos pero su uso parece interesante porque no es invasiva, no necesita ningún entrenamiento especial, y es rápida (<10 segundos).
Índice compuesto para evaluar los daños de la piel en esclerodermia localizada y la Evaluación Global Médica de Daños de Enfermedades (mLoSSI y PhysGA –A)	Actividad	Arkachaisri y colaboradores establecieron el primer índice compuesto para evaluar la actividad de la enfermedad en esclerodermia localizada (mLoSSI) consiste en la evaluación en 18 áreas anatómicas, eritema, grosor de la piel y nueva lesiones y extensión de las mismas lesiones en esclerodermia localizada . La evaluación global médica (PhysGA –A) se basa en 4 criterios clínicos (aparición de nueva lesión, la extensión de la lesión existente, eritema y engrosamiento de la piel) y 2 variables de laboratorio (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) mLoSSI correlaciona moderadamente con PhysGA –A, existen otras pruebas que aún se encuentran en estudio.

Fuente: Foeldvari, I. New Developments in Juvenile Systemic and Localized Scleroderma. Rheum Dis Clin N Am. 2013; 39: 905–920.

ANEXO E. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ESCLERODERMIA SISTEMICA PROGRESIVA

Nombre: _____ Fecha de captura: _____

Edad actual: _____ años. Género: Masculino () Femenino ()

Tiempo de evolución al diagnóstico: _____ años. Tiempo de evolución actual: _____ años

Manifestaciones Clínicas presentadas durante la evolución y/o al momento de la evaluación.

Esclerodactilia	SI () NO ()
Edema	SI () NO ()
Fenómeno de Raynaud	SI () NO ()
Úlceras digitales	SI () NO ()
Disfagia	SI () NO ()
Reflujo gastroesofágico	SI () NO ()
Crisis renal	SI () NO ()
Inicio de hipertensión arterial	SI () NO ()
Arritmias	SI () NO ()
Insuficiencia cardíaca	SI () NO ()
Fibrosis pulmonar	SI () NO ()
Hipertensión arterial pulmonar	SI () NO ()
Involucro nervioso	SI () NO ()
Síndrome túnel carpo	SI () NO ()
Artritis	SI () NO ()
Fricción de tendones	SI () NO ()
Miositis	SI () NO ()
Determinación anticuerpos	SI () NO ()
Calcinosis	SI () NO ()

Tipo de presentación: Cutáneo limitada () Cutáneo Difusa ()

Auxiliares Diagnósticos:

Anti nucleares: SI () NO () En caso positivo anotar títulos y patrón de inmunofluorescencia: _____

Anti SSC -selectivos: SI () NO () Especificar tipo y titulación: _____

Biopsia Cutánea: SI () NO ()

Hallazgos: _____

Terapéutica empleada:

Inmunosupresor SI () NO () Especificar fármacos: _____

Fibrinolítico SI () NO () Especificar fármacos: _____

Vascular SI () NO () Especificar fármacos: _____

Complicaciones: SI () NO () Especificar: _____

ANEXO F. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Nombre: _____ Fecha de captura: _____

Edad actual: _____ años. Género: Masculino () Femenino ()

Tiempo de evolución al diagnóstico: _____ años. Tiempo de evolución actual: _____ años

Tipo de presentación.

1. Morfea Circunscrita ()

2. Lineal ()

a. Cabeza: Golpe de Sable / Síndrome de Parry Romberg c. Tronco

d. Extremidad: superior/inferior e. Hemicuerpo izquierdo/derecho

3. Morfea generalizada ()

4. Morfea panesclerótica ()

5. Mixto.

Especificar sitio: _____

Manifestación extracutánea asociada SI () NO ()

Especificar: _____

Auxiliares Diagnósticos:

Anti nucleares: SI () NO () En caso positivo anotar títulos y patrón de inmunofluorescencia: _____

Anti SCL-70: SI () NO () En caso positivo anotar títulos: _____

Biopsia Cutánea: SI () NO ()

Hallazgos: _____

Terapéutica empleada:

Farmacológica SI () NO ()

Especificar fármacos o acción realizada:

Complicaciones: SI () NO ()

Especificar: _____

ANEXO G. ABREVIATURAS

ACA	Anticuerpos anticentrómero
ANA	Anticuerpos antinucleares
ASTIS	Ensayo Internacional de Esclerodermia de Trasplante Autólogo de Células Madre
CREST	Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad Esofágica, eSclerodactilia y Telangiectasia
CYC	Ciclofosfamida
DLCO	Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono
EBMT	del Grupo Europeo de Sangre y Trasplante de Células Madre
EJL	Esclerodermia Juvenil Localizada
EL	Esclerodermia localizada
ES	Esclerosis Sistémica
ESCD	Esclerodermia Sistémica Cutánea Difusa
ESCL	Esclerodermia Sistémica Cutánea Limitada
ESJ	Esclerosis Sistémica Juvenil
EULAR	Liga Europea contra el reumatismo
FVC	Capacidad vital forzada
GWAS	Genome Wide Association Studies
g/m ²	Gramo
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
kg	Kilogramo

m2	Metro cuadrado
MC	Morfea circunscrita
MG	Morfea generalizada
PRES	Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica
Sci-70	Anticuerpos anti-topoisomerasa I
TGF	Factor transformador de crecimiento
TNF	Factor de Necrosis Tumoral