

Esclerosis sistémica cutánea difusa con fibrosis pulmonar: A propósito de un caso

Autores: Dr. Alex Tapia ¹
Dr. Edmundo Miranda ²
Dra. Judith Cedeño ³

Resumen

La Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa (ESCD) es una enfermedad del tejido conectivo multisistémica que afecta la piel y órganos internos. La Enfermedad Pulmonar Intersticial (EIP) se presenta en un 70 a 80% de los casos y aproximadamente un cuarto presentan Fibrosis Pulmonar, lo que es muy raro en la edad pediátrica. La enfermedad pulmonar es una de las principales causas de muerte en los pacientes con Esclerosis Sistémica. Se presenta el caso de una paciente con Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa asociada a Fibrosis Pulmonar. El diagnóstico y tratamiento temprano de esta entidad permite prolongar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, Fibrosis pulmonar, Fenómeno de Raynaud, Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Abstract

Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis is a connective tissue disorder that involve skin and internal organs. Interstitial Lung Disease is present in 70 – 80% of all cases and approximately one quarter with Lung Fibrosis, that is no common in pediatric patients. Lung disease is one of the most important cause of death in patient with Systemic Sclerosis. A case of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis with Lung Fibrosis is present. Early diagnostic and treatment allow prolonging and improve quality of life of this patient.

Keywords: Systemic sclerosis, Lung Fibrosis, Raynaud Phenomenon, Interstitial Lung Disease.

¹ Pediatra Reumatólogo. Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Panamá, Panamá. Correo electrónico: alexate20@yahoo.com.

² Pediatra Neumólogo. Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Panamá, Panamá. Correo electrónico: miranda.edmundo@gmail.com.

³ Médico Residente de Pediatría. Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Panamá, Panamá. Correo electrónico: judithccg@gmail.com.

Introducción

“La ESCD es una enfermedad del tejido conectivo multisistémica caracterizada por cambios esclerodermatosos en piel y anomalías que se extienden a otras vísceras”¹. De acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología para adultos, para definir ESCD se requiere la presencia del criterio mayor (fibrosis/induración que afecte áreas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas) o dos menores (esclerodactilia, cicatrices puntiformes digitales o pérdida de sustancia en los pulpejos digitales, fibrosis pulmonar bibasal)².

Se estima que la incidencia anual oscila entre 0,45 a 1,9 casos por 100 000 habitantes en la población general y la prevalencia es de aproximadamente 24 casos por 100 000. Su inicio en la infancia es poco común, los pacientes entre los 10 y 20 años representan apenas el 1.2% a 9%¹. La EIP se presenta en un 70 a 80% de los casos de ESCD y aproximadamente un cuarto de ellos exhibe fibrosis pulmonar definitiva, lo cual es muy raro en los pacientes pediátricos⁴.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 11 años de edad, quien acudió con historia de aproximadamente 7 meses de evolución de cuadro clínico caracterizado por pérdida de peso no cuantificada. Refiere además una semana con debilidad generalizada, dificultad para la flexión de rodillas, cadera y dedos de las manos, asociado a áreas de hipopigmentación en puente nasal y dorso de los dedos de las manos.

Examen físico

Peso: 46 kg, Talla: 165 cm Fc: 84 lpm, Fr: 16 rpm, PA: 110/67, SO₂: 98%. Paciente alerta, consciente, orientada, activa en buen estado general con piel tensa, ausencia del surco nasogeniano, fascie inexpressiva, corazón rítmico sin soplos, pulmones claros sin ruidos patológicos, abdomen no distendido sin visceromegalias y extremidades con endurecimiento de la piel en brazos y antebrazos, y dedos en palillo de tambor.

Exámenes complementarios

Biometría hemática y VES		
VES: 40 mm/hr		
Leucocitos 11400 / μ l	Neutrófilos 7930 / μ l	Linfocitos 2810 / μ l
Hemoglobina 11.2 g/dl	Hematocrito 36.0	Plaquetas 448 000/ μ l
Inmunología especial		
ANA-Hep-2 (IF): Nucleolar 4+, Moteado fino 4+, Difuso 2+. DIL > 1:40.		
ANA (Met. EIA): 3.020 UE. Positivo.		
Anti DNA-ds: 14.799 UE. Negativo.		
Anti – SCL-70: 130.399 UE. Positivo.		
Químico		
Creatinina: 0.41 mg/dl		
Nitrógeno de urea: 12.3 mg/dl		
Ácido Úrico: 3.4 mg/dl		
Albúmina: 3.5 g/dl		
Aspartato aminotransferasa: 19 U/L		
Alanina aminotransferasa: 8 U/L		

Tomografía computada de tórax de alta resolución: Negativo por patología. USG renal y vesical: normal. Endoscopia: Esófago, mucosa, biopsia: Sin alteraciones patológicas. Estómago, antro, mucosa, biopsia: Sin alteraciones patológicas. Espirometría: Con relación FEV1/FVC (relación entre el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo y la Capacidad Vital Forzada) aumentada y Capacidad Vital Forzada (FVC) 50% del valor predicho. Patrón sugestivo de enfermedad restrictiva.

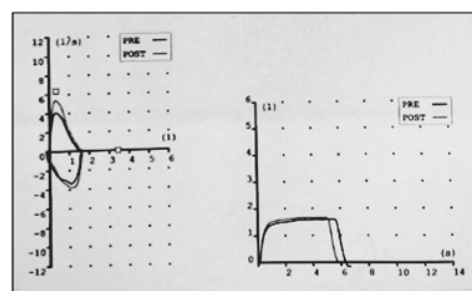


Fig. 1: Espirometría con patrón sugestivo de enfermedad restrictiva.



Fig. 2: Úlceras en pulpejos ya cicatrizadas (derecha). Pápulas de Gottron sobre articulaciones interfalángicas proximales y datos de esclerodactilia (izquierda).



Fig.3: Áreas de hipopigmentación en región cervical y tórax anterior (derecha). Fenómeno de Raynaud (izquierda).

Evolución

Se ingresó paciente a cargo de Reumatología Pediátrica en junio 2012 y se inició manejo multidisciplinario con gastroenterología, dermatología, neumología, nefrología, genética y oftalmología. Luego de evaluaciones por los distintos servicios y realización de Tomografía Computada de Tórax de Alta Resolución, 48 horas después de su ingreso se da alta con tratamiento a base de Metotrexate 15 mg semanales, Prednisona 50 mg diarios dividido en dos dosis, Ácido fólico 15 mg semanales, Omeprazol 20 mg cada día, Amlodipina 5mg cada día, Carbonato de Calcio 500 mg cada día y Alfacalcidol 1 mcg cada día.

19 meses después, luego de haber suspendido tratamiento con prednisona por dos semanas, se sospecha de Dermatomiositis Juvenil en base a la presencia de Pápulas de Gottron y elevación de las transaminasas y CPK, por lo que fue necesario reiniciar dicho tratamiento. Una vez reiniciado, dos meses después la paciente presenta mejoría de la fuerza muscular y disminución de los valores de CPK y transaminasas.

A los tres años del diagnóstico se agrega al tratamiento Mofetil Micofenolato 500 mg cada doce horas ya que la paciente presenta úlcera vasculítica en maléolo externo izquierdo, piel en rostro más tensa, lisa y brillante. Ese mismo año, ante la presencia de disnea de medianos esfuerzos se solicitan pruebas de función pulmonar y se obtiene Espirometría con patrón sugestivo de Enfermedad Restrictiva, Capacidad de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO) con alteración grave de la difusión, Pletismografía con restricción moderada y Tomografía Computada de Tórax de Alta Resolución (TC AR) con hallazgos compatibles de fibrosis pulmonar bibasal. Ante los hallazgos descritos se inicia tratamiento con Ciclofosfamida 750 mg cada mes.

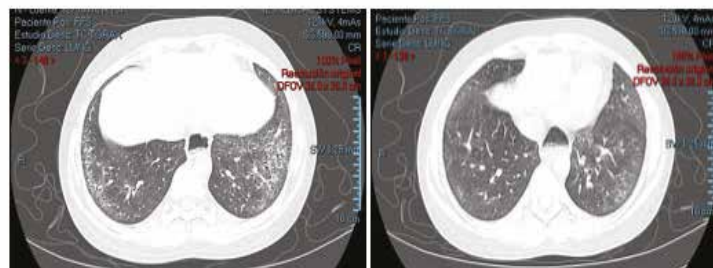


Fig. 4. Buena expansión pulmonar con distribución broncovascular adecuada, sin embargo, se ve engrosamiento septal tipo reticular de predominio bibasal, subpleural, con escasa ocupación alveolar en estas zonas.

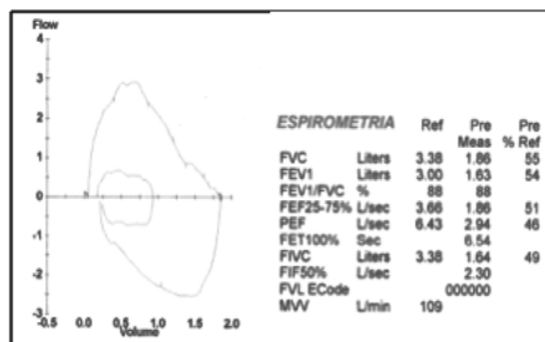


Fig. 5: Espirometría con relación FEV1/FVC normal y FVC 55% del valor predicho. Hallazgos sugestivos de enfermedad pulmonar restrictiva.

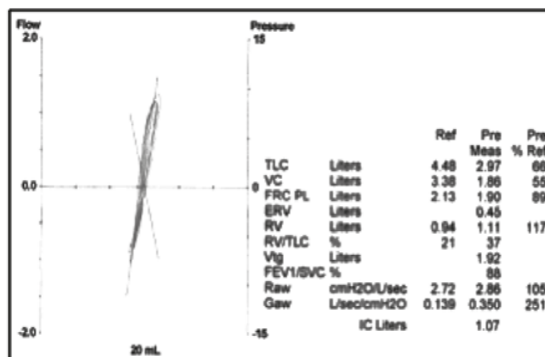


Fig. 6: Pletismografía con disminución de la capacidad pulmonar total (TLC) y aumento del volumen residual (RV). Hallazgos compatibles con restricción moderada.

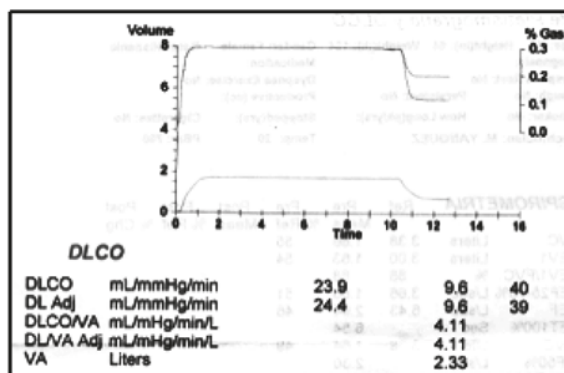


Fig. 7: DLCO con alteración de la difusión grave.

Seis meses después de iniciar tratamiento con Ciclofosfamida la paciente reporta mejoría clínica, con resolución de úlcera vasculítica en maléolo externo izquierdo, piel menos tensa, disminución de lesiones hipocrómicas, mejor apertura oral y menos disnea. Actualmente la paciente se mantiene bajo tratamiento con Ciclofosfamida 750 mg bimensual, Prednisona 5 mg cada día, Amlodipina 5 mg HS, Mofetil Micofenolato (MMF) 500 mg dos veces al día, Metotrexate 12.5 mg semanales y Ácido fólico 15 mg semanales. Al momento la paciente mantiene un aceptable estado general, sin aparición de nuevas úlceras vasculíticas, con mejoría de la disnea de esfuerzo y disminución de las lesiones hipocrómicas.

Discusión

La ESCD es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por afección de la piel y órganos internos. Las tres características patogénicas cardinales son: compromiso microvascular, activación del sistema inmune e incremento de la deposición de la matriz extracelular en la piel y órganos internos⁵. Tanto la forma sistémica como localizada de Escleroderma son poco frecuentes en la edad pediátrica. La incidencia estimada para la forma localizada es de 1 a 3 casos por cada 100 000 niños y para la forma sistémica un caso por cada millón. La edad promedio de presentación es 8.8 años, y en menos del 5% de todos los pacientes con esclerosis sistémica su inicio es en la edad pediátrica^{3,4}.

Las características usuales de presentación en la edad pediátrica son el Fenómeno de Raynaud (70%) y cambios en la piel de las manos (60%) incluyendo edema, esclerodactilia e induración proximal de las articulaciones metacarpofalángicas³. La EIP se presenta en un 70 a 80% de los casos de Esclerosis Sistémica, y de estos son pocos los que presentan fibrosis pulmonar definitiva, siendo muy raro en la edad pediátrica⁴.

La enfermedad pulmonar es una de las principales causas de mortalidad en la esclerosis sistémica⁵, por tal razón, traemos este caso a relucir. Existen algunos factores de riesgos asociados al desarrollo de EIP como sexo femenino, las formas cutáneas difusas y la presencia de anticuerpos anti-Scl-70. Otros factores como una capacidad vital forzada anormal en estadios tempranos de la enfermedad y fibrosis en más del 20% del volumen pulmonar total en la TC AR, se asocian a una evolución tórpida de la enfermedad⁶.

La patogénesis de la EIP en la ESCD no está bien comprendida. Se presume está relacionada a una interacción anormal entre las células endoteliales, linfocitos/monocitos y fibroblastos en el escenario de hipoxia tisular e hiperreactividad vascular⁷.

En cuanto a los estudios diagnósticos, se considera la TC AR como el método estándar para el diagnóstico no invasivo de la Enfermedad Pulmonar y puede detectar anomalías leves⁷. El patrón más común corresponde a la Neumonía Intersticial no Específica y las anomalías más comúnmente vistas incluyen un patrón irregular reticular, patrón en vidrio esmerilado, así como bronquiectasias por tracción. Estas lesiones rara vez ocurren en las regiones subpleurales⁸.

La neumonía intersticial usual es una presentación menos común de la ESCD. El patrón típico se caracteriza por cambios reticulares, predominantemente hacia las bases, periferia, y regiones subpleurales, asociado a lesiones en panal de abeja, bronquiectasias por tracción, distorsión de la arquitectura, y pérdida de volumen en las regiones afectadas⁸. El tamizaje de la fisiología pulmonar evidencia una reducción de la Capacidad Vital Forzada en un 40 a 75% de los pacientes, con un 15 % que evidencia una reducción severa. La DLCO está reducida en la mayoría de los pacientes con otras anomalías en las pruebas de función pulmonar y se correlaciona con la extensión de la enfermedad pulmonar en la TC AR⁷.

Con respecto al tratamiento de la Esclerosis Sistémica, la terapia de primera línea para los casos con Fenómeno de Raynaud se basa en calcio antagonistas de tipo dihidropiridínicos^{9,10} y para los casos severos se recomienda terapia intravenosa con prostanoides⁹. El metotrexate puede ser considerado para el tratamiento de la afección cutánea⁹ y la ciclofosfamida para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa^{9,11,12}. Adicionalmente, el trasplante de células madres hematopoyéticas para el tratamiento de la afección cutánea o pulmonar tiene mención en las últimas recomendaciones de la EULAR/EUSTAR (European League Against Rheumatism/ European Scleroderma Trial and Research)^{9,13}.

El régimen más reconocido para el tratamiento de la EIP en la Esclerosis Sistémica son los pulsos de Ciclofosfamida seguidos por MMF o Azatioprina, o tratamiento primario con MMF. En aquellos pacientes que no responden, el tratamiento de rescate con Rituximab es una opción disponible. Últimamente se considera que el trasplante bilateral de pulmón o médula ósea es una opción^{4,14}.

La paciente descrita en esta revisión cumplía con los criterios de ESCD al momento de su admisión, ante la presencia de afección cutánea se inició tratamiento con metotrexate y amlodipina (calcio - antagonista dihidropiridínico) para el tratamiento del Fenómeno de Raynaud con úlceras digitales tal como lo describe la literatura.

Posteriormente presentó ulcera vasculítica en maléolo externo por lo que se agrega al tratamiento MMF y ante la evidencia de Fibrosis Pulmonar inicia tratamiento con Ciclofosfamida. Luego de agregar ciclofosfamida al tratamiento la paciente ha presentado mejoría clínica. Es importante conocer los hallazgos clínicos de esta enfermedad pues la detección temprana y referencia al especialista para tratamiento adecuado puede prolongar la supervivencia, preservar la función óptima y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Esclerosis Sistémica de manera substancial¹⁵.

Referencias

1. Zulian F, Cassidy JT. The Systemic Sclerodermas and Related Disorders. En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. Sixth Edition. Philadelphia, USA: Elsevier; 2011. p. 414-437.
2. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma), Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, Arthritis Rheum. 1980;23 (5):581-590.
3. Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Apr;59(2):381-405. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.011.
4. Györgyi Z, Foeldvari I, Weiser P, Szabó A, Constantin T. Recent advances in systemic scleroderma in childhood. *Ann Paediatr Rheum* 2014; 3:146-157.
5. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, Della Rosa A. One year in review 2016: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34 Suppl. 100(5): S3-13.
6. Silver KC, Silver RM. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Rheum Dis Clin North Am* 2015 Aug; 41(3):439-457.
7. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013 Mar 1; 22(127): 6-19
8. Bastos AL, Corrêa RA, Ferreira GA. Tomography patterns of lung disease in systemic sclerosis. *Radiol Bras.* 2016;49(5):316-321.
9. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheuma.* 2017;46(6) 767-774.
10. Abraham S, Steen V. Optimal management of digital ulcers in Systemic Sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11: 939-947.
11. Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S, Matucci Cerinic M. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22:236-243.
12. Denton CP, Hughes M, Gak N et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1906-1910.
13. Kowal-Bielecka O, Bielecki M, Kowal K. Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123 (1-2): 51-58.
14. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev* 2015; 24(137):411-419.
15. Saketkoo LA, Magnus JH, Doyle MK. The primary care physician in the early diagnosis of systemic sclerosis: The cornerstone of recognition and hope. *Am J Med Sci.* 2014 Jan;347(1):54-63. doi: 10.1097/ MAJ.0b013e3182a55d24