

Esclerosis sistémica juvenil cutánea difusa, con rápida progresión y favorable respuesta inicial a tocilizumab: reporte de un caso clínico

Diffuse cutaneous juvenile systemic sclerosis, with rapid progression and favorable initial response to tocilizumab: report of a clinical case

María de Los Angeles Morales A.¹

¹Inmunoreumatología y alergias pediátricas, Hospital San Pablo de Coquimbo. Coquimbo, Chile.

RESUMEN

La Esclerosis sistémica juvenil es una enfermedad multisistémica del tejido conectivo caracterizada por fibrosis cutánea, vasculopatía y compromiso de órganos internos. En pacientes pediátricos tiene una variedad de manifestaciones clínicas, muchas veces diferente de las formas adultas. Predomina la forma cutánea difusa, sin embargo, el compromiso de órganos, al menos sintomático es menor que en adultos. Su diagnóstico está basado en criterios clínicos y por Anticuerpos específicos. El tratamiento debe ser precoz e individualizado según las complicaciones de cada paciente. En los últimos años en casos refractarios el uso de Tocilizumab (TCZ) ha mostrado resultados prometedores con mejoría en el compromiso cutáneo y pulmonar. Se presenta un caso clínico donde se expone este escenario.

Palabras clave:

Esclerosis sistémica juvenil, esclerosis sistémica cutánea difusa, reumatología pediátrica, score de Rodnan, tocilizumab.

ABSTRACT

Juvenile systemic sclerosis is a multisystem connective tissue disease characterized by skin fibrosis, vasculopathy, and internal organ involvement. In pediatric patients, it has a variety of clinical manifestations, many of which are different from adult forms. The diffuse cutaneous form predominates; however, the involvement of organs, at least symptomatically, is less than in adults. Its diagnosis is based on clinical criteria and specific antibodies. Treatment must be early and individualized according to the complications of each patient. In recent years, in refractory cases, the use of Tocilizumab (TCZ) has shown promising results with improvements in skin and lung involvement. A clinical case is presented where this scenario is exposed.

Keywords:

Juvenile systemic sclerosis, diffuse cutaneous systemic sclerosis, pediatric rheumatology, Rodnan skin score, tocilizumab.

Introducción

La Esclerosis sistémica juvenil (ESj) es una enfermedad inmunomediada, que afecta el tejido conectivo, caracterizada por fibrosis en piel, vasculopatía y afectación de órganos internos^{1,2}. A diferencia de la forma localizada que compromete casi exclusivamente la piel. La afectación multiorgánica de la ESj, genera

una alta mortalidad y morbilidad, incluso mayor que cualquier otra enfermedad reumatológica en la edad pediátrica^{2,3}.

Su inicio en la población infantil es poco frecuente, constituyendo el 5% de todos los casos de Esclerosis sistémica, con inicio de los síntomas antes de los 10 años de edad⁴. El diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz son claves para las presentaciones más agresivas, como la ES cutánea difusa.

Correspondencia:

María de Los Angeles Morales A.
Av Videla Sin número. Hospital de Coquimbo.
inmunopedhsp@gmail.com

Se presenta el caso clínico de una paciente pediátrica, con diagnóstico de Esclerosis Sistémica cutánea difusa (EScd), con rápida evolución, refractaria a tratamientos de primera línea y con buena respuesta a tocilizumab (TCZ).

Descripción del caso clínico

Escolar femenina de 8 años, sin antecedentes previos. Sin patologías reumatológicas en la familia.

En febrero de 2023, consulta en extrasistema con Reumatóloga pediatra, en la ciudad de La Serena, por cuadro de 2 meses de evolución de piel tensa e indurada en piernas, con compromiso simétrico, el cual se extiende rápidamente hacia los pies. Posteriormente, progresa hacia antebrazos, brazos y manos con imposibilidad de flexo-extender dedos (Figura 1) Raynaud (-). Al examen físico destaca piel reticulada en piernas, esclerosis cutánea en piernas y antebrazos. Menor compromiso en brazos y muslos. Esclerodactilia en manos y pies. Score de Rodnan modificado (mRSS) de 24 puntos. Fuerza muscular normal.

Calcinosis y úlceras digitales (-). No refiere de reflujo gastroesofágico o disfagia.

Se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, omeprazol 20 mg al día, metotrexato 20 mg 1 vez por semana vía oral y ácido fólico 1 mg al día vía oral. Debido a la rápida progresión del compromiso cutáneo, se indica su ingreso al Hospital de Coquimbo, para completar estudio sistémico.

Exámenes de laboratorios e imágenes:

Hemograma: Normal.

Velocidad de hemossedimentación: 58 mm/h.

Perfil bioquímico, hepático, enzimas musculares, lactato deshidrogenasa y función renal: Normal.

Dímero D 1201, troponinas US 131,8. Luego se normalizan.

NT- ProBNP: Menos 20pg/ml (-).

Orina completa: Normal.

Índice proteinuria/creatinuria: 0.

ANA por IFI: 1/1280 nuclear granular.

Panel ANA IgG 23 antígenos: Positivo débil anti SS-B y SCL-70.

Perfil ENA: (-).

Anti DNA (-).

Anticuerpos IgG e IgM Anti B2 glicoproteína 1, anticardiolipinas (-).

C3, C4: normales.

Panel de miopatías inflamatorias: Positivo débil IgG Anti SAE1.

Anticuerpo RNA polimerasa III (-).

Proteína C reactiva y procalcitonina (-).

Hemocultivos (-).

Lavado bronqueo-alveolar (LBA): (+) *Moraxella Catharralis* y *Streptococo Pneumoniae*.

VIH (-).



Figura 1. Esclerodactilia.

Capilaroscopia: escasos megacapilares en lecho ungueal.

Ecografía abdominal y renal con Doppler: Normales.

Endoscopia digestiva alta: Gastropatía leve.

Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis: Normal.

TAC de tórax: Discreto engrosamiento bilateral de paredes bronquiales. Bronquiectasias cilíndricas en segmento basal medial del lóbulo inferior izquierdo, con algunos tapones mucosos. Escasos micronódulos pulmonares centrilobulillares adyacentes a bronquiectasias, probable etiología inflamatoria-infecciosa.

Electrocardiograma: Bloqueo completo de rama derecha.

Ecocardiograma: Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección VI (FEVI) 53% y Doppler tisular de VI normal. Sin signos de hipertensión pulmonar.

Holter de ritmo: Retardo en conducción VI. Extrasístole ventricular moderadamente frecuente.

Resonancia nuclear magnética cardíaca (1 mes post tratamiento): Función sistólica normal de VI. FEVI 62%. No se observan zonas de necrosis o fibrosis miocárdica.

Espirometría: Normal.

Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO): Normal.

Hallazgos en TAC de tórax, secundarios a causa infecciosa por lo que recibe amoxicilina- ácido clavulánico por 10 días.

Descartada infección grave, se suspende metotrexato y se reemplaza por micofenolato a dosis máximas, debido a compromiso cutáneo y cardíaco descritos. Se realiza descenso progresivo de prednisona.

Tras normalización de troponinas y de FEVI, con RNM cardíaca normal, se inicia tratamiento con nifedipino 20 mg por hallazgos en capilaroscopia.

Se administran vacunas inactivas, ante eventual necesidad de tratamiento biológico.

En controles ambulatorios destaca aumento de fibrosis cutánea en piernas, con progresión leve hacia muslos. Mínima disminución de esclerodactilia, mRSS de 26 puntos. Tras 3 meses de tratamiento, se decide agregar TCZ 162 mg subcutáneo semanal.

A los tres meses de iniciado TCZ, paciente presenta disminución progresiva de fibrosis cutánea en muslos, antebrazos y brazos, con mejoría considerable de esclerodactilia en manos, logrando flexoextensión casi en su totalidad (Figura 2). Reducción de mRSS a 20 puntos. La paciente se mantiene con fisioterapia en Hospital de Coquimbo y en Instituto TELETÓN. Realiza actividad física de intensidad moderada de forma paulatina.

Discusión

La ES tiene mejor progresión y resultados en niños, sin em-



Figura 2. Progresión favorable de esclerodactilia.

bargo, existen casos donde la enfermedad es de rápida evolución y gravedad, debido a compromiso multiorgánico. Ejemplo de ello es el caso de nuestra de paciente, quien luego de tres meses de iniciados sus síntomas cutáneos, nos encontramos con compromiso cardíaco y alteraciones en la capilaroscopia.

La clasificación PReS/ACR/EULAR de esclerosis sistémica juvenil (sensibilidad: 90%, especificidad: 96% en < 16 años), el score J4 o puntuación de gravedad, es útil para evaluar el curso de la enfermedad a largo plazo, orientando las decisiones terapéuticas. Cada una de estas clasificaciones y scores en su conjunto, han mejorado el enfoque diagnóstico de estos pacientes, fundamental para un tratamiento oportuno^{2,5}.

Existen escasas series publicadas referente a la ESj. Uno de los primeros reportes cuyo objetivo fue determinar las características clínicas e inmunológicas de 153 niños en 55 centros reumatológicos de Europa, Asia, América del Norte, Sur, y luego compararlos con la población adulta. El 90,8% corresponde a EScd vs 9,2% EScl, sexo femenino más afectado (3,6:1). El síntoma más frecuente fue el fenómeno de Raynaud (75%), seguido de compromiso cutáneo (63%). 1/3 presentaron alteraciones musculoesqueléticas, 14% pulmonar y 10% gastrointestinal.

Los anticuerpos antinucleares eran positivos en el 81%, anti-topoisomerasa I (Scl-70) y anticuerpos anti-centrómicos positivos en el 34% y 7,1% respectivamente. Comparado con la forma adulta, la ESj parece ser menos severa, con menor participación de órganos internos, y un perfil de autoanticuerpos menos específico⁶.

Otro estudio multicéntrico corresponde a una cohorte internacional de 150 pacientes pediátricos de 42 centros, con diagnóstico de EScd y limitada (EScl), donde se evidencia predominio de EScd (72%), con mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial y con características de superposición en 17%⁷.

En pacientes con EScd de rápido compromiso cutáneo, el score de Rodnan modificado (mRSS) es clave como marcador pronóstico⁸, diversos estudios muestran que a mayor puntuación, mayor compromiso de órganos internos. Un estudio japonés de 198 pacientes detectó que puntuaciones más altas en mRSS, se relacionó con una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial, con patrón restrictivo y disminución de la capacidad vital forzada pulmonar⁹.

En cuanto al tratamiento de la EScd, el manejo de primera línea son los corticoides, metotrexato y micofenolato. Sin embargo, en casos refractarios, se ha propuesto el uso de anticuerpo monoclonal anti receptor de interleucina 6 (IL-6) como el TCZ. Un estudio pediátrico publicado el 2021, utilizó TCZ en 9 pacientes con duración media del tratamiento de 10 meses, además recibían tratamiento convencional. El 77% tuvo mejoría confirmada en TAC de tórax y 6 pacientes tuvieron mejoría en el DLCO (69,14% vs 79,50% postratamiento). En todos los pacientes, mRSS y J4S disminuyeron: 26,1 frente a 19,7 y 8,2 frente a 4,7, respectivamente¹⁰.

EUSTAR del 2022, estudio observacional, controlado y de

la vida real, muestra que 93 pacientes fueron manejados con TCZ vs 3.180 pacientes con tratamiento estándar. Si bien no hubo diferencias significativas, si favoreció a TCZ en todos los criterios de valoración primarios y secundarios predefinidos, con un mRSS menor y mejoría en capacidad vital forzada. Lo que genera la hipótesis sobre la efectividad potencial de TCZ en una población más amplia¹¹.

Como vemos el uso de TCZ es una propuesta prometedora para el tratamiento de ES en casos refractarios. Evidencia de ello son los cambios iniciales en el mRSS que ya se observan en nuestra paciente, con apenas 3 meses de iniciado el tratamiento. Al ser una enfermedad compleja, el manejo debe ser multidisciplinario, orientado a la progresión clínica de cada paciente, individualizado y oportuno, evitando así mayores complicaciones a largo plazo.

Referencias

1. Suzanne C Li. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):757-781.
2. Francesco Z. Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 31 (2017) 576e595.
3. Christopher P Denton, Dinesh Khanna. Systemic Sclerosis. *Lancet* April 2017.
4. Van den Hoogen F, Khanna D, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013.
5. F. Latorre A. Preliminary Disease Severity Score for Juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 64, No. 12, December 2012, pp 4143-4150.
6. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, et al. Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3971-8.
7. Ivan Foeldvari, Jens Klotsche, et al. Differences Sustained Between Diffuse and Limited Forms of Juvenile Systemic Sclerosis in an Expanded International Cohort. *Arthritis Care and Research*. Vol. 74, Issue 10. Oct. 2022. Pages 1575-1584.
8. Dinesh Khanna, Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2017.
9. Kazuki M Matsuda, Ayumi Yoshizaki, et al. Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2019 May 28;21(1):129.
10. Adrovic A, Yildiz M, et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):121-128.
11. Kuster S, Jordan S, et al. EUSTAR collaborators. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD Open*. 2022 Nov;8(2):e002477.