

ESCLEROSIS SISTÉMICA

P. García de la Peña Lefebvre

Servicio de Reumatología. Hospitales Universitarios del Grupo Madrid (Madrid, Montepríncipe, Sanchinarro y Torreloñones). Madrid

García de la Peña Lefebvre P. Esclerodermia localizada. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:107-16

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo y de la microcirculación que se caracteriza por la fibrosis de los tejidos afectados y obliteraciones vasculares, pudiendo afectar a la piel, el tubo digestivo, los pulmones y los riñones.

La información referente a la ES infantil es muy limitada, ya que son pocas las series publicadas y, salvo algunas, son de pocos pacientes. A pesar de ello, la mayoría de los autores coinciden en que la enfermedad es prácticamente idéntica a la del adulto, aunque hay que tener en cuenta algunos matices (Tabla 1).

La ES constituye una enfermedad infrecuente en la infancia. Se estima que el 10% de las ES se inician antes de los 16 años de edad. Hasta hace poco, los datos publicados apuntaban a que era una enfermedad que prácticamente no aparecía antes de los diez años. Hoy por hoy se sabe que el 50% de los casos aparecen en pacientes por debajo de esta edad.

Cuando el inicio de la enfermedad se produce antes de los ocho años no hay predominio de sexo; por el contrario, cuando lo hace después, la enfermedad predomina en las niñas con una relación 3:1, y no hay predominio racial.

Recientemente se ha aprobado de forma provisional la nueva clasificación para la esclerosis sistémica juvenil (Tabla 2).

Tabla 1. Diferencias de la esclerosis sistémica juvenil con la del adulto

- El 90% de las formas son EScd
- En el momento del diagnóstico en la ES juvenil hay menos afección sistémica que en el adulto, a excepción de la artritis
- A lo largo de la evolución de la enfermedad las diferencias entre los dos grupos son menores, aunque la afectación renal, el desarrollo de HTA, la afectación intersticial pulmonar y la alteración de la motilidad son menos frecuentes en los niños y en menor grado también son menos frecuentes el fenómeno de Raynaud y la esclerosis cutánea
- Es muy infrecuente que la afectación renal sea causa de mortalidad en la infancia, pero en cambio la afectación cardíaca es más frecuente que en el adulto
- Los síndromes overlap son más frecuentes que en el adulto, apareciendo hasta en el 29% de los casos en algunas series
- La ES cutánea limitada (EScl) es mucho menos frecuente en la edad infantil, aunque se cree que en parte esto se debe a que se infradiagnostica
- Los pacientes con ES juvenil que presentan EScd tienen menores ssmR que los adultos con la misma forma y mayor afectación de los penachos de los dedos y acrosteolisis
- La prevalencia de anticuerpos anticentrómero es menor en la infancia
- La supervivencia a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico de la enfermedad es del 90, 88 y 84%, respectivamente. Dicha supervivencia es similar a la del grupo de adultos con inicio de la enfermedad entre los 16 y los 40 años

ES: esclerosis sistémica; EScd: esclerosis sistémica cutánea difusa; HTA: hipertensión arterial; ssmR: Skin Score modificado de Rodnan.

Tabla 2. Clasificación esclerosis sistémica juvenil

- **Criterio Mayor:** esclerosis o endurecimiento proximal de la piel
- **Criterios menores:**
 - Cutáneos: eclerodactilia
 - Vascular:
 - Fenómeno de Raynaud
 - Alteraciones capilaroscópicas
 - Úlceras digitales
 - Gastrointestinal:
 - Reflujo gastroesofágico
 - Disfagia
 - Renal:
 - Crisis renal
 - Hipertensión arterial de reciente comienzo
 - Cardíaca:
 - Arritmia
 - Insuficiencia cardíaca
 - Respiratoria:
 - Fibrosis pulmonar (TAC/ Rx tórax)
 - Disminución de DLCO < 80%
 - Hipertensión pulmonar
 - Musculoesquelética:
 - Roces tendinosos
 - Artritis
 - Miositis
 - Neurológica:
 - Neuropatía
 - Síndrome del túnel carpiano
 - Hallazgos serológicos:
 - Anticuerpos antinucleares
 - Anticuerpos selectivos de esclerosis sistémica (anticentrómero, antitopoisomerasa I, antifibrilina, anti-PM-SCL, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o II)

Un paciente menor de 16 años debe ser diagnosticado de esclerosis sistémica juvenil si presenta el criterio mayor y al menos dos menores. Estos criterios tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96%.

MANIFESTACIÓN VASCULAR

Síntomas

Fenómeno de Raynaud, cicatrices y úlceras.

Diagnóstico

Clínico (no confundir con acrocianosis y eritromelalgia) y capilaroscopia. El patrón capilaroscópico de la ES se caracteriza por pérdida de capilares, aéreas avasculares y la existencia de dilataciones (megacapilares), ramificaciones y destrucción de la arquitectura normal de la circulación del lecho ungueal. Se distinguen dos patrones capilaroscópicos característicos. En el patrón lento más frecuente en la EScl, se ve dilatación de asas capilares en sus porciones arteriolar, apical y venular. En el patrón activo que se encuentra típicamente en pacientes con EScd, existe pérdida generalizada de asas capilares o adyacentes a áreas dilatadas. Más recientemente Cutolo ha propuesto tres patrones (Tabla 3).

Tabla 3. Patrones capilaroscópicos de Cutolo

Patrón precoz

- Presencia de pocos capilares dilatados o megacapilares, (entendiéndose por pocos cuando hay menos de 4 por mm)
- Pocas hemorragias capilares y una distribución capilar relativamente bien conservada sin disminución del número de capilares

Patrón activo

- Frecuentes capilares dilatados o megacapilares (más de seis capilares por mm)
- Hemorragias capilares frecuentes y distribución de los capilares levemente alterada (4-6 capilares/mm)
- Disminución moderada del número de capilares (20-30%); capilares ramificados ausentes o en escasa cuantía

Patrón lento

- Aparición de dilataciones irregulares de los capilares, ausencia de megacapilares y hemorragias
- Disminución entre un 50 y un 70% de los capilares con grandes zonas avasculares
- Desestructuración del lecho vascular y los capilares ramificados son numerosos

Observación

Cuando se realiza una capilaroscopia a un niño hay que tener en cuenta su edad, ya que hay estudios donde se han observado alteraciones del lecho ungueal (asas capilares más cortas y plexos venosos más visibles) sin ningún significado patológico, sino atribuibles a la edad. A partir de los 9-10 años de edad las capilaroscopias son iguales a las de los adultos.

Tratamiento

Escalonado en función de la gravedad: medidas de protección contra el frío, antagonistas del calcio (nifedipino) o antagonistas del receptor de la angiotensina (losartán), prostaglandinas intravenosas (iloprost), inhibidores de la endotelina (bosentan) inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) y neuroestimulador cervical y/o lumbar.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Síntomas y signos

Endurecimiento cutáneo, prurito, sequedad de la piel, disminución de la apertura oral, áreas de hiper-hipopigmentación, aumento de los pliegues periorales, telangiectasias y calcinosis

Diagnóstico

Clínico, la exploración de la piel es fundamental para clasificar ante qué tipo de ES nos encontramos, para ello utilizaremos el *skin score* modificado de Rodnan.

Observación

En la población infantil el Skin Score modificado de Rodnan (ssmR) se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y con estadio de Tanner (desarrollo de los caracteres sexuales). Durante el desarrollo sexual se producen cambios en el grosor del tejido subcutáneo.

La radiología simple resulta útil para el diagnóstico y/o valoración del tamaño de las calcinosis.

Tratamiento

Medidas generales

Buena hidratación; se desaconsejan todas aquellas situaciones que resequen la piel, como el frío, la exposición solar excesiva, los lavados de manos repetidos, múltiples baños o duchas al día, el empleo de ciertos jabones. Cremas de alto contenido en lanolina, glicerina y urea (Nivea®, Neutrógena®), los geles de *aloe vera* al 100% también son recomendables, los geles de baño a base de avena. Fármacos antipruriginosos como la **hidroxicina** (Atarax[®]) a dosis de 25 mg 3-4 veces al día. La fisioterapia debe ser introducida en la rutina diaria del paciente desde el principio: ejercitación de la musculatura respiratoria, los ejercicios con las manos, la colocación de férulas antiflexo, los ejercicios de la musculatura orofacial serán de gran utilidad para combatir la microstomía.

Tratamiento farmacológico

- Metotrexato en dosis de 10 mg/semana e ir aumentando progresivamente.

- Ciclofosfamida: oral es de 50 mg/12 horas, aumentando la dosis progresivamente hasta un máximo de 2 mg/kg/día mantenido entre uno o dos años.
- Ciclofosfamida intravenosa: existen diversas pautas, nuestro grupo la utiliza en dosis de 10-15 mg/kg, administrando seis ciclos mensuales y posteriormente trimestrales hasta completar uno o dos años. Recientemente se han publicado casos tratados con tocilizumab y rituximab con resultados favorables.

Las calcinosis

En general no se aconseja su extirpación, ya que vuelven a reproducirse, salvo en aquellos casos que produzcan una marcada limitación o incomodidad para el paciente, o se produzcan sobreinfecciones de repetición. La **colchicina** en aquellos casos que se acompañen de inflamación local. La warfarina (en dosis no anticoagulantes), sobre todo para tratar aquellas calcinosis de pequeño tamaño y de reciente aparición.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Son muy frecuentes en el transcurso de la enfermedad, sobre todo en las fases iniciales.

Afección articular y ósea

- Clínica: la afectación articular aparece entre el 45-90% de los casos. Rigidez matutina, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y tobillos, artritis franca en forma de poliartrosis simétrica, tenosinovitis, los roces y las contracturas tendinosas,

resorción de los penachos de las falanges distales y desaparición de las falanges.

- Exploraciones complementarias: los hallazgos radiográficos: aumento de partes blandas, osteopenia yuxtaarticular y en ocasiones resorción de la estiloides cubital, acro-osteolisis. Tres patrones radiológicos: inflamatorio, degenerativo y fibrótico.
- Tratamiento: analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides en dosis inferiores a 10 mg. Fisioterapia que incluya masajes, ejercicios y en algunos casos parafina. Tratamiento quirúrgico en casos seleccionados: artrodesis de las articulaciones interfalángicas proximales en posición de 45-55° combinada con capsulotomías.

Afección muscular

- Clínica: la afectación muscular es muy frecuente en la ES, mialgias o debilidad de extremidades de predominio proximal y elevaciones de creatinfosfocinasa, miopatía esteroidea, miopatía por la D-penicilina o el síndrome de solapamiento de ES con polimiositis o dermatomiositis.
- Pruebas complementarias:
 - Biopsias musculares: fibrosis intersticial, una disminución del diámetro de las fibras, sobre todo de las fibras tipo 2, y del número de capilares. O patrón inflamatorio en los solapamientos.
 - EMG: potenciales de acción polifásicos de baja amplitud o voltaje, aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones en los cuadros de solapamiento.

- **Tratamiento:**

- Miositis inflamatoria: CE a dosis más altas y en caso de mala evolución se añadirá azatioprina o metotrexato.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

La afectación digestiva es la más frecuente tras la cutánea, presentándose en el 75-90% de los pacientes con ES. El esófago es la porción del tubo digestivo que más se afecta pero puede estarlo cualquier otro tramo desde la cavidad oral hasta el esfínter anal.

Cavidad oral

- **Microstomía, microquilia**, enfermedad periodontal, caída de las piezas dentales, alteración del gusto, candidiasis, telangiectasias las cuales pudiendo ser la causa de sangrados orales.

Afectación esofágica y gástrica

El esófago está involucrado en el 80-90% de los casos de ES mayoría y, aunque suele afectarse desde las fases precoces de la enfermedad, no hay una buena correlación entre los síntomas y el grado de afectación.

- **Síntomas:** muchos casos son asintomáticos. Los síntomas más habituales son disfagia a sólidos-líquidos, pirosis, regurgitación, tos nocturna o en relación con el decúbito, neumonías por microaspiración, ronquera, dolor torácico atípico, esofagitis y esófago de Barrett distal. Síntomas gástricos: vómitos, plenitud postprandial, estar rápidamente saciado aunque se haya comido poca cantidad.

- **Pruebas complementarias:**

- **Manometría esofágica y PH-metría de 24 horas**, pero habrá que esperar a que el niño alcance la edad adecuada para su realización. Las alteraciones manométricas más frecuentes en la ES son disminución o ausencia del peristaltismo de la porción distal del esófago e hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI).

- Estudios esofagogastroduodenales.
- Endoscopia.

- **Tratamiento:** medidas generales antirreflujo, los inhibidores de la bomba de protones y los procinéticos: metoclopramida y domperidona. Las cirugías anti-reflujo, como la funduplicatura, deben evitarse en estos pacientes.

Afección intestinal

- **Clínica:** el intestino delgado (ID) puede afectarse hasta en un 50% de los casos; plenitud postprandial, náuseas, vómitos, anorexia, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción, neumatosis quística, pseudoobstrucción intestinal. Se han descrito casos de ES infantil en los que la primera manifestación de la enfermedad fue una pseudoobstrucción intestinal. El intestino grueso y el recto, aunque en menor frecuencia, estreñimiento, el megacolon, la neumatosis quística, vólvulos, prolapso rectal e incontinencia.
- **Pruebas complementarias:** test de la lactulosa, colonoscopia, manometría rectal y cápsula endoscópica.

• **Tratamiento:**

- Para el sobrecrecimiento bacteriano: antibioterapia (existen diversas pautas).
- Para la pseudoobstrucción intestinal: a dosis de 50-100 µg/día por vía subcutánea administrada por la noche. Eritromicina en dosis de 250 mg/día.
- Para el estreñimiento: laxantes estimulantes y no aumentar la fibra. Cuando el tratamiento se administre de forma crónica es aconsejable pautar el tratamiento a días alternos, soluciones de polietilén glicol, colchicina tres veces al día, misoprostol con una dosis inicial de 200 µg/a días alternos e ir aumentando progresivamente la dosis.
- Para la incontinencia anal: la neuroestimulación del nervio sacro es una opción al tratamiento de la incontinencia anal.

Hemorragias digestivas

Pueden ser las responsables de anemizaciones importantes, tanto agudas como crónicas, de estos pacientes. Pueden producirse como consecuencia de esofagitis, gastritis o ectasias vasculares, las cuales pueden aparecer en cualquier parte del tubo digestivo; cuando se localizan en el antro pueden dar lugar al llamado *watermelon stomach*.

- **Tratamiento:** fulguraciones con argón de manera periódica, octeótrido subcutáneo y ferroterapia oral o intravenosa.

AFECCIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES y no pocas veces asintomática en sus fases iniciales. Es la primera causa de muerte en los pacientes con ES.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

- **Síntomas:** asintomáticos, disnea progresiva y tos. Se presenta con mayor frecuencia en la EScd aunque también puede darse en la EScl.

• **Pruebas complementarias:**

- Pruebas de función respiratoria (PFR): la espirometría muestra un patrón restrictivo (↓FVC, ↓FEV1, ↓TLC, FEV1/FVC normal) y disminución de la capacidad de difusión (↓DLco).
- Oximetría y gasometría arterial.
- Radiografía simple de tórax: no es el mejor método para valorar el daño pulmonar, puede mostrar un patrón reticular o reticulonodular bilateral.
- Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en un paciente con ES, nuestro grupo las realiza en toda valoración inicial y ante cualquier síntoma nuevo. Posteriormente, si se confirma que el paciente tiene afectación pulmonar, se realizarán controles semestrales/anuales. En el artículo publicado en 2011 por el grupo español de García-Peña, se pueden leer las recomendacio-

nes técnicas y los hallazgos en la población infantil en la ES y en otras conectivopatías.

- Fibrobroncoscopia (FB) con lavado broncoalveolar con BAS y BAL. Alveolitis cuando hay >3% de PMN y/o un mínimo de un 2% de Eo. Tema controvertido, los autores de este protocolo sí están a favor por lo menos de realizar cultivos antes para descartar infecciones antes de iniciar terapia inmunosupresora.
- **Tratamiento:** corticoides orales (no hay dosis establecida, aconsejable dosis no mayores de 15 mg/día), ciclofosfamida oral o intravenosa, mofetil micofenolato, azatioprina. No hay protocolo establecido los autores aconsejan ciclofosfamida intravenosa con la misma pauta que en la nefropatía lúpica y luego azatioprina o mofetil micofenolato. Recientemente se han publicado algunos casos con resultados esperanzadores con rituximab. Recientemente ha sido aprobado el tratamiento con pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática y actualmente se está realizando un estudio en la esclerosis sistémica.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se presenta más frecuente a la EScl y de forma aislada pero también se asocia a la EPID.

- **Clínica:** el síntoma más frecuente es la **disnea de esfuerzo**, aunque en ocasiones es clínicamente silente hasta fases muy avanzadas del proceso; también hay dolor torácico de carácter isquémico, mareos, síncope y clínica de insuficiencia cardíaca derecha. En la exploración física podemos encontrar un refuerzo del segundo tono,

soplo sistólico pulmonar, un cuarto tono e ingurgitación yugular.

• Pruebas complementarias:

- Gasometría arterial basal: valoración de oxigenoterapia.
- Electrocardiograma: desviación a la derecha del eje cardíaco, en V1 una onda R grande y una onda s pequeña con una ratio R/S >1, complejo qR en V1, complejo rSR en V1. En V5 o V6 una onda S grande y una r pequeña con una ratio R/S <1 y alteraciones de ST-T en precordiales derechas.
- Radiografía simple de tórax: dilatación del cono de la arteria pulmonar, dilatación de la aurícula derecha, si es mayor de 7 cm, aumento del índice cardiorácico (si es mayor de 0,5), aumento del diámetro de la arteria pulmonar lobar inferior derecha, se considera patológico cuando es mayor o igual de 18 mm, en la proyección lateral se considerará que hay crecimiento del ventrículo derecho cuando la superficie de contacto entre el borde cardíaco anterior y el esternón sea superior a un tercio de su longitud total de este y ausencia de vasos pulmonares en la periferia pulmonar.
- Pruebas de función respiratoria: una disminución de la difusión.
- Ecocardiograma de reposo: hay HAP cuando la PSP estimada es de igual o mayor de 40 mmHg en reposo. Se recomienda realizar al menos un ECOc anual a todo paciente diagnosticado de ES.

Además, serán importantes otros índices ecocardiográficos, como son el desplazamiento del anillo tricuspídeo durante la sístole (TAPSE) y en Tei (mide la relación de la suma de los tiempos de relajación contracción isovolumétrica respecto al tiempo de eyección del VD. Ambos aumentan con la disfunción sistólica y diastólica).

- Prueba de los seis minutos (P6M): es una prueba de esfuerzo que consiste en valorar el grado de tolerancia y el efecto que produce sobre el paciente la marcha realizada a la máxima velocidad tolerada por el mismo.
- Cateterismo cardiaco derecho: es necesario en todo paciente con ES en el que se haya determinado por estudio ecocardiográfico que presenta HAP. Se considera que hay HAP cuando la presión de la arteria pulmonar media es mayor de 25 mmHg y la PCP <12 mmHg. Se registrarán otros parámetros como son el índice cardiaco (IC), gasto cardiaco (GC), resistencias vasculares pulmonares (RVP), presión de la aurícula derecha (PAD) y saturaciones de sangre venosa y arterial.
- Niveles de péptido natriurético cerebral (BNP).
- **Tratamiento:** se realizará en base a la clase funcional:
 - Medidas generales: oxigenoterapia, evitar las circunstancias que puedan agravar el estado de la enfermedad. Por ejemplo el ejercicio, que siempre ha de ir

guiado por los síntomas. Al paciente se le ha de animar a que realice ejercicio que no llegue a ocasionarle dolor torácico, fatiga o síncope; vacuna antineumocócica y vacuna antigripal anual.

- Tratamiento médico de soporte: anticoagulantes orales, diuréticos, digoxina, antagonistas del calcio (ADC).
- Tratamiento médico vasodilatador: ADC, prostaglandinas (epoprostenol intravenosos, iloprost inhalado y treprostenil subcutáneo), inhibidores de la endotelina (bosentan y ambrisentan), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil y tadalafilo).

AFECCIÓN CARDIACA

- **Clínica:** asintomática en la mayoría de los casos, la miocardiopatía esclerodérmica se caracteriza porque hay una isquemia miocárdica debida a una alteración de la microcirculación coronaria que podría ser debida a un FRY coronario. El miocardio se va destruyendo y es reemplazado por fibrosis de manera difusa.
- **Pruebas complementarias:**
 - Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la relajación, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia mitral y derrame pericárdico.
 - Registros electrocardiográficos tanto en reposo como el Holter: alteraciones del ritmo, una frecuencia cardiaca más alta, disminución de la variabilidad de la fre-

cuencia cardiaca, microvoltaje, datos de hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones del ST.

- Estudios isotópicos: alteraciones de la perfusión, de la fracción de eyección del ventrículo derecho y de la captación.
- RMN cardiaca para la valoración de la fibrosis miocárdica

MANIFESTACIONES RENALES

- **Manifestaciones menores:** proteinuria; disminución del aclaramiento de creatinina, hematuria microscópica e hipertensión no maligna.
- **Crisis renal:** es una insuficiencia renal rápidamente progresiva asociada a hipertensión arterial maligna, aunque en el 11% de los casos pueden darse crisis renales normotensivas.
 - **Signos y síntomas de sospecha:** FRy de reciente aparición o ausente, dedos de manos y pies en salchicha, síndrome del túnel carpiano, síntomas inferiores a un año, debut de los síntomas de forma aguda con astenia, pérdida de peso, poliartritis y sensación de enfermedad, roces tendinosos, engrosamiento de la piel progresivo afectando brazos, muslos y tronco y Ac anti-ARN polimerasa III.
 - **Criterios diagnósticos de la crisis renal hipertensiva:** hipertensión de reciente comienzo (presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg. Presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg. Aumento de la presión arterial

sistólica ≥ 30 mm Hg. Aumento de la presión arterial diastólica ≥ 20 mm Hg y uno de los siguientes hechos: aumento de la creatinina sérica $>50\%$ de la basal o aumento $\geq 120\%$ del límite superior del laboratorio de referencia, proteinuria $\geq 2+$ por dipstick, hematuria $\geq 2+$ por dipstick, trombocitopenia $<100\ 000$ plaquetas/ mm^3 , hemólisis definida como anemia no justificable por otras causas y cualquiera de los siguientes hallazgos: esquistocitos y aumento de los reticulocitos.

- **Tratamiento:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diálisis.

OTRAS MANIFESTACIONES

- **Sistema nervioso central:** afección de las arterias de pequeño tamaño y de la microcirculación (AIT y ACVA).
- **Sistema nervioso periférico:** síndrome del túnel del carpo y neuralgia del trigémino.
- **Sintomatología depresiva y ansiosa.**
- **Síndrome seco** (xerostomía, queratoconjuntivitis seca): aparece con frecuencia. La biopsia de las glándulas salivares menores demuestra la existencia de fibrosis, sin agregados linfocíticos. La mayoría de los pacientes no tienen Ab Ro y La.

RECOMENDACIONES

Se aconseja la lectura de las recomendaciones del EULAR para el manejo de la Esclerosis Sistémica publicadas en 2009.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cony M, Klene-Boudard C, Fontan I, Sanciaume C, Sarrat P, Taieb A, *et al.* Periungual capillaroscopy patterns in normal children. *Arch Fr Pediatr.* 1992;49:171-4.
- Foeldvari I, Wierk A. Healthy children have a significantly increased skin score assessed with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:76-8.
- Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, Cuttica RJ, de Oliveira SH, Dent PB, *et al.* Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:556.
- Foeldvari I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:608-12.
- Gámir Gámir ML, García de la Peña Lefebvre P. Esclerodermia en la infancia. Esclerosis sistémica. Fascitis eosinofílica. Esclerodermia localizada. Enfermedades indiferenciadas y síndromes de solapamiento del tejido conjuntivo. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo: EMTC. En: González Pascual E (ed.). *Manual Práctico de Reumatología Pediátrica.* Barcelona: Laboratorios Menarini; 1999. p. 355-94.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, *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;68:620-8.
- Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, *et al.* Systemic Sclerosis in Childhood. Clinical and immunological Features of 153 patients in an international database. *Arthritis and Rheumatism.* 2006;54:3971-8.
- Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr., *et al.* Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006;33:1004-13.
- Seely JM, Effmann EL, Muller NL. High-resolution CT of pediatric lung disease: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:1269-75.
- Zulian F, Martín G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:592-7.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger Jr. TA, Lehman TJA, *et al.* The pediatric rheumatology European Society/American college of rheumatology/Europena league against Rheumatism provisional Classification Criteria for juvenile Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and research).* 2007;57:203-12.