Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Reumatología Pediátrica

Serie: Protocolos AEP

Asociación Española de Pediatría

Sociedad Española de Reumatología Pediátrica

Año de edición: 2020

Coordinadoras:
Marisol Camacho
Inmaculada Calvo

Comité científico de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica:
Esmeralda Núñez
Berta López
Jordi Antón
Sara Murias
Jaime de Inocencio
Inmaculada Calvo
Marisol Camacho

PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, 3.ª edición, 2020

Coordinadoras:
Marisol Camacho
Inmaculada Calvo

Comité científico de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica:
Esmeralda Núñez
Berta López
Jordi Antón
Sara Murias
Jaime de Inocencio
Inmaculada Calvo
Marisol Camacho

ÍNDICE

1. **Exploración del aparato locomotor en Reumatología Pediátrica** (Elena Andreu Alapont) 1
2. **Artritis. Diagnóstico diferencial** (Sara Murias Loza, Rosa M.ª Alcobendas Rueda, Clara Udaondo Gascón) 17
3. **Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad** (Jaime de Inocencio Arocena, Clara Udaondo Gascón) 27
4. **Artritis idiopática juvenil oligoarticular** (Agustín Remesal Camba, Sara Murias Loza, Clara Udaondo Gascón) 37
5. **Artritis idiopática juvenil poliarticular** (Belén Sevilla Pérez) 49
6. **Artritis idiopática juvenil sistémica** (Juan Manuel Mosquera Angarita) 61
7. **Artritis relacionada con entesitis. Artritis psoriásica** (M.ª Isabel García Ruiz-Santa Quiteria, Marisol Camacho Lovillo) 77
8. **Síndrome de activación macrofágica** (Esmeralda Núñez Cuadros, Rocío Galindo Zavala, Gisela Díaz-Cordovés Rego) 89
9. **Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil** (Beatriz Bravo Mancheño, Grupo de Trabajo de Uveítis asociada a AIJ y otras Uveítis no Infecciosas de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica) 101
10. **Lupus eritematoso sistémico pediátrico** (Alina Boteanu) 115
11. **Hijo de madre con patología autoinmune** (Estefanía Moreno Ruzafa, Mireia López Corbeto) 129

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2019. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

12. **Síndrome antifosfolípido** (M.ª José Lirola Cruz, Marisol Camacho Lovillo) 141
13. **Dermatomiositis juvenil** (Estíbaliz Iglesias Jiménez) 155
14. **Esclerodermia localizada** (Clara Giménez-Roca) 163
15. **Esclerosis sistémica** (Paloma García de la Peña Lefebvre) 173
16. **Síndrome de Sjögren** (Juan Carlos Nieto González, Indalecio Monteagudo Sáez, Belén Serrano Benavente) 187
17. **Enfermedad mixta del tejido conectivo** (Juan José Bethencourt Baute, Lorena Expósito Pérez, Sagrario Bustabad Reyes) 195
18. **Enfermedad de Behçet** (Joan Calzada-Hernández) 201
19. **Enfermedad de Kawasaki** (Judith Sánchez-Manubens) 213
20. **Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)** (Sergio Borlán Fernández) 225
21. **Vasculitis asociadas a ANCA positivo** (Rosa M.ª Alcobendas Rueda, Agustín Remesal Camba, Pablo Fernández Fraga) 239
22. **Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia** (Lucía Rodríguez Diez) 249
23. **Arteritis de Takayasu** (Lucía Lacruz Pérez, M.ª Concepción Mir Perelló) 259
24. **Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación** (Miguel Martí Masanet, Inmaculada Calvo Penadés) 271
25. **Eritema nodoso en Pediatría** (Elena Urbaneja Rodríguez, Rebeca Garrote Molpeceres) 285
26. **Fiebre reumática y artritis posestreptocócica** (Juan Manuel Mosquera Angarita, Jordi Antón López) ... 295
27. **Fibromialgia juvenil y síndrome de fatiga crónica** (Daniel Clemente Garulo) 311
28. **Síndrome de dolor regional complejo** (M.ª Fernanda del Valle González Germán, Pilar Vega Hernández, Rafael Díaz-Delgado Peñas) 325
29. **Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil** (Rocío Galindo Zavala, Esmeralda Núñez Cuadros, Gisela Díaz-Cordovés Rego) 335
30. **Osteogénesis imperfecta** (Rosa Bou Torrent) 349
31. **Aproximación al niño con fiebre recurrente** (Berta López Montesinos) 361
32. **Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación** (Juan Ignacio Aróstegui Gorospe) 369
33. **Fiebre mediterránea familiar** (Violeta Bittermann, Jordi Antón López) 379
34. **Síndrome PFAPA** (Laura Fernández Silveira, M.ª Isabel García Ruiz-Santa Quiteria, Marisol Camacho Lovillo) 391
35. **Sarcoidosis pediátrica** (M.ª Isabel González Fernández) 401
36. **Unidades de transición** (Lorena Expósito Pérez, Juan José Bethencourt Baute, Sagrario Bustabad Reyes) 413

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2019. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Exploración del aparato locomotor en Reumatología Pediátrica

Elena Andreu Alapont
Pediatra EAP. CS Campanar. Departament La Fe. Valencia

Andreu Alapont E. Exploración del aparato locomotor en Reumatología Pediátrica.
Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:1-16.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La actualización de la sistemática de exploración del aparato locomotor, basada en la anamnesis y la exploración física, facilita el reconocimiento precoz de las enfermedades reumáticas en la infancia y adolescencia. La anamnesis debe ir orientada hacia la detección de unos síntomas de alarma que deben motivar la derivación a Reumatología. La exploración física permite detectar unos signos de alarma e incluye tanto una exploración general como musculoesquelética. El examen articular debe ser sistemático (siempre la misma secuencia), exhaustivo (exploración articular completa tanto axial como periférica) y bilateral.

Palabras clave: reumatología infantil; exploración; aparato locomotor.

Musculoskeletal examination in paediatric rheumatology

ABSTRACT

Updating the protocol for the musculoskeletal evaluation based on history taking and physical examination facilitates the early identification of rheumatic diseases in childhood and adolescence. The history should be oriented towards the detection of warning signs that ought to lead to referral to Rheumatology. The physical examination allows the detection of warning signs and should include both a general and musculoskeletal evaluation. The joint examination should be systematic (always the same sequence), exhaustive (complete joint exploration, both axial and peripheral) and bilateral.

Key words: childhood rheumatology; exploration; locomotor system.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

La patología del aparato locomotor representa un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria[1]. A pesar de ello, se evidencia en la Pediatría una escasa formación por el aparato locomotor[2,3]. Las enfermedades reumáticas son poco frecuentes en la edad pediátrica, pero potencialmente graves. Para poder diagnosticarlas es fundamental, en primer lugar, conocerlas, lo que a su vez permite reconocerlas precozmente desde Atención Primaria y, por lo tanto, influir en su pronóstico. En este sentido, la actualización de la sistemática de exploración del aparato locomotor basada en la anamnesis y la exploración física facilitan el reconocimiento precoz de estas enfermedades[4-9].

2. ANAMNESIS

Ante la sospecha de una enfermedad reumática en la edad pediátrica, será fundamental realizar una anamnesis dirigida (**Tabla 1**) orientada hacia la detección de una serie de **síntomas de alarma** siendo estos los más frecuentes[10]:

a. **Artralgias** o dolor sin limitación ni tumefacción articular. Es fundamental saber distinguir si el dolor es de origen **mecánico** (depende de la actividad, va aumentando a lo largo del día sin tumefacción ni rigidez) o **inflamatorio** (en reposo, continuo, predominio nocturno, con rigidez matutina y signos locales de inflamación).

b. **Artritis:** es la inflamación de la articulación, por lo que, además del dolor, se acompaña de signos inflamatorios, tumefacción y aumento de calor local. Es fundamental valorar el tiempo de evolución y el número de articulaciones afectas. El diagnóstico etiológico de las artritis es muy amplio.

c. **Mialgias/miositis**. La mialgia o dolor muscular es una consulta frecuente que suele relacionarse con traumatismos o sobreesfuerzos. La miositis es una inflamación muscular que cursa con dolor, pero asocia pérdida de fuerza muscular y elevación de enzimas musculares. Se deberá valorar la presencia síntomas generales acompañantes, manifestaciones cutáneas y grado de impotencia funcional que orienten hacia una enfermedad autoinmune sistémica como la dematomiositis juvenil (DMJ).

d. **Manifestaciones cutáneas relacionadas**[11]:

- Lesiones purpúricas: sospechar vasculitis tipo Schönlein-Henoch.
- Livedo *reticularis:* como signo de una vasculitis cutánea o sistémica.
- Lesiones nodulares subcutáneas: pueden ser sugestivas de cuadros de paniculitis, como el eritema nodoso, o de una vasculitis, como la poliarteritis nudosa cutánea.
- Lesiones de psoriasis típicas (descamativas en codos), o sugestivas (*pitting*, afectación ungueal, etc.) son de interés por la posibilidad de orientar hacia una artritis psoriásica.
- Exantemas: en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) es de color asalmonado y evanescente, coincidente con la fiebre, en el lupus eritematoso sistémico (LES) aparece en alas de mariposa en la re-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Guía rápida de anamnesis básica en niños y adolescentes con dolor musculoesquelético y sospecha de enfermedad reumática

Características del dolor	• ¿Dónde se localiza? • ¿Cómo es? • ¿Es un dolor fijo o se irradia? • ¿Desde cuándo lo refiere? • ¿Cuánto dura?
Antecedentes relacionados	• ¿Caída, traumatismo, ejercicio físico? • ¿Hay algún antecedente infeccioso en el último mes?
Síntomas acompañantes	• ¿Tumefacción calor, enrojecimiento, impotencia funcional (cojera...)? • ¿Alguna manifestación sistémica (fiebre, astenia) o cutánea?
Evolución del dolor	• A lo largo del día, ¿en qué momento aparece? • ¿Le despierta por la noche? • ¿Aparece por la mañana, al levantarse? • ¿Asocia rigidez tras el reposo nocturno, le cuesta más realizar el movimiento durante algún tiempo o "arrancar"? • ¿Aparece con o tras el ejercicio? • ¿Se presenta sobre todo al final del día? • ¿Está presente todo el día, sin apenas variación?
Alteración de la calidad de vida	• ¿Le impide realizar su actividad habitual? • ¿Es capaz de realizar la misma actividad, juegos, que sus compañeros?
Frecuencia de presentación	• Diaria, varios días a la semana, varios días al mes
Síntomas y signos asociados	• Otras artralgias: talalgia o dolor de espalda • Aftas bucales (al menos 2-3 episodios al año). Caries frecuentes. Sequedad bucal • Molestias oculares: enrojecimiento, dolor, lagrimeo, fotofobia, sequedad • Molestias urinarias: disuria, episodios de irritación balanoprepucial o vulvovaginitis de repetición, aftas en zona genital • Fotosensibilidad o lesiones cutáneas que aparezcan con frecuencia • "Manos frías", cambios de coloración de manos o pies con el frío (palidez, cianosis): compatible con fenómeno de Raynaud • Dolor abdominal recurrente, ± diarreas de repetición • Episodios febriles "sin foco" frecuentes
Recogida de antecedentes familiares	Hacer hincapié en: • Presencia de enfermedades reumáticas conocidas en la familia • Psoriasis • Enfermedades autoinmunes: diabetes, enfermedades tiroideas, enfermedad inflamatoria intestinal

gión malar, y en la dermatomiositis juvenil (DMJ) son característicos el eritema en heliotropo (afectando a párpados) y las pápulas de Gottron sobre la superficie de extensión de las pequeñas articulaciones de las manos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

– Aftas bucales o genitales recurrentes: pueden ser sugestivas de enfermedad de Behçet.

e. **Manifestaciones oculares:** ojo seco (síndrome de Sjögren). Una uveítis detectada mediante un examen oftalmológico puede corresponder a diferentes enfermedades reumáticas (AIJ ANA+, enfermedad de Behçet, espondiloartropatías).

f. **Manifestaciones vasculares:** fenómeno de Raynaud, que puede ser primario, o puede ser secundario (a enfermedades sistémicas como esclerosis sistémica o LES); livedo *reticularis*, asociado a síndrome antifosfolípido y diversas vasculitis.

g. **Manifestaciones gastrointestinales y artritis:** artritis reactivas (tras infección por *Shigella*, *Yersinia* o *Samonella*), enfermedad inflamatoria intestinal.

h. **Síntomas generales:** *fiebre* (prolongada: AIJs o recurrente: síndromes autoinflamatorios), pérdida de peso o adenopatías (AIJs o LES), aunque también hay que pensar en causas infecciosas o tumorales.

3. EXPLORACIÓN: SIGNOS DE AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

En las enfermedades reumáticas es necesario tener en cuenta tanto los signos locales y generales de afectación musculoesquelética como la presencia de manifestaciones sistémicas o de otros órganos. Esto es más importante cuanto más pequeño sea el niño, especialmente en lactantes[4]. En este sentido, la secuencia exploratoria debe incluir tanto una exploración general por sistemas y del aparato locomotor general, así como la valoración específica de cada articulación integrada en una única valoración; lo que a su vez permite la detección de los distintos signos de alarma de afectación musculoesquelética (**Tabla 2**).

3.1. Signos locales de afectación musculoesquelética

Detectados mediante la inspección, la palpación de la articulación y la valoración de la movilidad activa y pasiva:

- **Dolor:**
  - **A la movilización** (artritis: dolor en todos los movimientos; bursa y tendones: dolor solo con un movimiento determinado).
  - **A la palpación**, difuso en toda la articulación (artritis), sobre áreas extraarticulares (bursas, tendón-entesitis o músculo), en las apófisis espinosas raquídeas y espacios intervertebrales (discitis, tumores), o bien sobre la diáfisis o metáfisis de huesos largos (fracturas, osteomielitis).
- **Tumefacción:** es característica de la artritis de articulaciones superficiales y puede acompañarse de calor y eritema en alguna ocasión. Se diferencia: el **derrame articular** (palpación de la fluctuación: signo de la oleada), el **engrosamiento** de la **sinovial** (palpación), la **tumefacción de tejidos blandos periarticulares** (tenosinovitis que suelen ser localizadas y alargadas). Los gangliones son tumoraciones quísticas presentes sobre los tendones extensores del dorso de las carpos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Secuencia exploratoria resumida y signos de alarma de afectación del sistema musculoesquelético

Secuencia exploratoria: bipedestación, sedestación y decúbitos (supino/prono)	Signos de alarma y patologías relacionadas
Inspección estática frontal, dorsal y sagital	**1. Desviaciones de raquis**: dorsal (asimetrías) y sagitales (cifosis dorsal dolorosa: osteocondrosis; lordosis lumbar acentuada: artritis de caderas; rectificación lumbar: sacroilitis) **2. Desviaciones miembros inferiores**: genu valgo o flexo (artritis), *recurvatum* (hiperlaxitud) **3. Dismetrías miembros inferiores** **4. Actitud postural**: tronco desviado con cojera y dolor (discitis, tumores), flexión/abducción y rotación externa de un miembro inferior (artritis cadera)
Examen movilidad vertebral: flexión, extensión e inflexión lateral	**Dolor y limitación** (discitis, espondiloartritis, listesis)
Exploración de la marcha	**Inclinación del tronco hacia delante** (afectación columna dorsolumbar) **Marcha salutatoria** (afectación cadera) **Dificultad marcha en puntillas /talones** (afectación rodilla y tobillos)
Columna cervical: flexoextensión y rotación	**Limitadas y dolorosas** (AIJ)
Articulación temporomandibular	**Apertura oral limitada** (AIJ)
Articulaciones hombros, codos, muñecas, manos, rodillas, tobillos y pies: inspección, palpación y valoración de la movilidad	**Dolor con limitación de la movilidad activa/pasiva o presencia de tumefacción difusa o localizada** (artritis o inflamación tejidos periarticulares)
Puntos dolorosos en zonas de inserción tendinosa	**Dolor a la palpación en rótula y cara anterior tibia, cara plantar calcáneo y tendón Aquiles** (entesitis)
Caderas	**Diferencias >1 cm** en la distancia ombligo-maléolo interno ***Rolling*** <30° sin dolor (sinovitis transitoria) **Rotación limitada y dolorosa** (artritis)
Sacroiliacas	**Maniobra FABERE y Schöber** (sacroilitis)

AIJ: artritis idiopática juvenil.

- **Crujidos, roces y chasquidos:** si no se asocian a dolor u otro signo patológico son banales. Localizaciones más frecuentes: rodilla (síndrome de hiperpresión rotuliana externa) y, en el niño reumático, sobre la articulación temporomandibular.

- **Movilidad articular:** ante la sospecha de un proceso inflamatorio, especialmente reumatológico, se examinarán todas las articulaciones, sin limitarse al área que ocasiona la queja del niño. Para ello se utilizarán maniobras activas y pasivas que reproducen los movimientos de cada articulación, comprobando si existen diferencias entre un lado y el contralateral. La movilidad puede ser normal, o estar aumentada o disminuida. Si existe un aumento de la movilidad, se valorará si existe un síndrome de hipermovilidad benigna mediante la aplicación de los criterios de hiperlaxitud articular expuestos en la **Tabla 3**. Si, por el contrario, la movilidad

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Criterios de hipermovilidad benigna o hiperlaxitud articular

Extensión del 5.º dedo de la mano >90° (1 punto cada uno)
Oposición del pulgar paralelo al antebrazo (1 punto cada uno)
Extensión de codos >10° (1 punto cada uno)
Extensión de rodillas >10° (1 punto cada uno)
Hiperflexión de columna: tocar el suelo con la palma de la mano manteniendo las piernas extendidas (1 punto)

4 o más puntos: síndrome de hipermovilidad.

se halla disminuida, hay que tener presente que cuanto mayor es la limitación mayor es la probabilidad de que la causa sea inflamatoria.

- **Estado muscular:** valorar si existe alteración en el tono o en la fuerza, contracturas o atrofias localizadas (diferencias en el diámetro cuadricipital sugieren artritis crónica de rodilla). Se explora por grupos musculares (columna cervical, cintura escapular, cintura pelviana, y musculatura distal de miembros) y la medición de la **fuerza muscular** se realiza mediante la siguiente escala:
  - **0:** nula (no movilidad, no contracción muscular).
  - **1:** mala (no movilidad, se ve o se palpa la contracción).
  - **2:** pobre (movilidad completa sin vencer la gravedad).
  - **3:** mediana (movilidad completa contra la gravedad pero no contra resistencia adicional).
  - **4:** buena (movilidad completa contra gravedad y cierta resistencia).
  - **5:** normal (movilidad completa contra gravedad y resistencia enérgica).

La musculatura cervical es la primera en afectarse en las miopatías inflamatorias, la que más gravemente se afecta y la que más tarda en recuperarse[5]. Cuando se trata de un lactante obtendremos la información observando los movimientos espontáneos, respuestas a estímulos dolorosos y explorando los reflejos.

3.2. Secuencia metódica de exploración

Es recomendable que la exploración sea cuidadosa, completa y sistemática, siguiendo una **secuencia dirigida temporal** válida en la edad pediátrica hasta la adolescencia, excepto en el recién nacido y lactante, en los que se comienza el examen ya en decúbito:

- En bipedestación.
- Durante la marcha.
- En sedestación.
- En decúbito supino.
- En decúbito prono.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Se recomienda tener paciencia y seguir un **orden** sistemático de exploración. El examen se puede iniciar por la columna cervical y articulaciones temporomandibulares para valorar a continuación las extremidades superiores y terminar en los pies. Se exploran de forma sistemática todas las articulaciones, dejando para el final las inflamadas y comparando la extremidad afectada con la contralateral sana, para apreciar diferencias de tamaño, color o temperatura[12] (**Tablas 4** y **5**).

Tabla 4. Sistemática de la exploración articular en el paciente con sospecha de artritis: secuencia resumida

1. En bipedestación	Inspección estática: asimetrías, desviaciones raquis o de miembros inferiores	
	Examen de la movilidad vertebral: flexión, extensión, inflexión lateral y test de Schöber	
2. Durante la marcha: normal, puntillas y talones		
3. En sedestación	Inspección piel, ojos y faneras	
	Articular	Columna cervical (flexoextensión, rotación, lateralización)
		Articulaciones temporomandibulares (apertura bucal y palpación)
		Articulaciones de la extremidad superior: • Hombros: palpación, abducción, aducción, rotación externa/interna • Codos: palpación, flexoextensión, pronosupinación • Muñecas. palpación, flexoextensión • Manos: puño, palpación MCF e IFP, flexoextensión
4. Decúbito supino	Exploración general por sistemas: adenopatías, auscultación cardiopulmonar, abdominal.	
	Articular	Caderas: inspección (postura, dismetrías MMII), palpación pliegue inguinal, *rolling*, flexión, abducción/aducción y rotaciones
		Sacroilíacas: maniobra FABERE
		Rodillas: inspección (postura, atrofia cuádriceps, tumefacción); palpación (derrame: signo del balón o peloteo, puntos entesitis); movilidad: flexión, extensión
		Tobillos: • Inspección (tumefacción difusa, localizada retromaleolar, en tarso o lineal) • Palpación: interlínea articular anterior o dorso pie (tarsitis) y puntos de entesitis (Aquiles: tendón e inserción en calcáneo) • Movilidad: articulación tibioastragalina: flexión dorsal/plantar. Articulación subastragalina: inversión y eversión. Tarso y metatarso: rotación antepié sobre retropié interno/externo
		Pies: inspección (dactilitis); palpación MTF (maniobra Polluson: compresión MTF e IF); movilidad: flexoextensión MTF e IF
5. Decúbito prono	Sacroilíacas: compresión directa y maniobra de Mennell con hiperextensión del muslo	
	Caderas: extensión y rotaciones	
	Rodillas: flexión	

MCF: metacarpofalángicas; **IFP:** interfalángicas proximales; **MMII:** miembros inferiores; **MTF:** metatarsofalángicas; **IF:** interfalángicas.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Exploración articular: secuencia resumida

Columna dorsolumbar y cervical				
Flexión	Extensión	Flexión	Rotación	Articulación temporomandibular
Hombro				
Abducción	Abducción	Rotación externa	Rotación interna	Rotación externa
Codos, muñecas y manos				
Extensión	Extensión y pronosupinación	Flexión codos y extensión muñecas	Flexión muñecas	Fuerza de prensión (art mano y muñeca)
Caderas y sacroilíacas				
Abducción	Aducción	*Rolling*	Rotación externa	Maniobra de Fabere
Rodillas y tobillos				
Flexión	Extensión	Signo del balón	Dorsiflexión	Flexión plantar

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3.2.1. Bipedestación

A. Inspección estática

Se realiza la inspección estática en el plano frontal y sagital con el niño desnudo, con especial atención a:

- La posición relativa de cabeza y cuello respecto al tronco (el vértex debe estar alineado con la línea interglútea).
- Las simetrías de los relieves óseos (hombros, escápulas, crestas iliacas, trocánteres y rodillas) y de los pliegues cutáneos.
- La actitud postural y si existe una posición antiálgica: la desviación del tronco hacia un lado y la dificultad para mantenerse de pie pueden asociarse a discitis inflamatorias, infecciosas o tumores vertebrales. En la artritis de cadera existe una actitud típica en flexión, abducción y rotación externa.
- La morfología de las articulaciones.
- El trofismo muscular (contornos y masas musculares).

Mediante la inspección podemos identificar: desviaciones óseas a nivel del raquis o de las extremidades y dismetrías de miembros inferiores.

A.1. Desviaciones óseas

Desviaciones del raquis

Se valora en los distintos planos:

- En el **plano dorsal** se valora la presencia de asimetrías que puedan indicar una escoliosis. Para confirmarlo se realiza la maniobra de Adams (o de "un minuto"), que consiste en flexionar el tronco hacia delante manteniendo las rodillas extendidas. Si existe escoliosis se detectará una gibosidad a nivel torácico o una desviación de la columna lumbar; si la asimetría es producida por una actitud escoliótica, generalmente secundaria a una dismetría de miembros inferiores, la maniobra no detectará alteraciones.
- En el **plano sagital**, se valoran la cifosis dorsal y la lordosis lumbar. La cifosis dorsal se debe valorar primero en bipedestación y, a continuación, pidiendo al paciente que flexione el tronco 90° hacia delante (acentúa la cifosis). La cifosis de radio corto rígida se observa en la osteocondrosis de los cuerpos vertebrales o enfermedad de Scheuermann (cifosis dolorosa juvenil); característicamente es irreductible con la maniobra de sentarse en posición de indio con los hombros hacia atrás. La lordosis lumbar se acentúa en condiciones patológicas, pudiendo estar presente en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) y gran afectación de caderas; como resultado de esta se produce una contractura en flexión de las caderas que origina una protrusión exagerada de los glúteos.

Desviaciones de los miembros inferiores

En el **plano frontal** se valora la presencia de:

- Genu varo, cuya forma bilateral es fisiológica hasta los 2 años de edad.
- Genu valgo, cuya forma bilateral es fisiológica hasta los 8 años de vida. En ciertas AIJ oligoarticulares resistentes al tratamiento puede existir de manera unilateral.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

En el **plano sagital** se valorará el genu *recurvatum*, (hiperextensión de las rodillas, por hiperlaxitud o por debilidad del cuadriceps). El genu flexo (imposibilidad para extender las rodillas completamente) es siempre patológico y común a diversas enfermedades articulares.

A.2. Dismetría de los miembros inferiores

Para su valoración se debe comprobar:

- La horizontalidad de la pelvis, comprobando que las espinas iliacas anterosuperiores, posterosuperiores y crestas iliacas estén paralelas y equidistantes.

- La altura relativa de las rodillas con el niño en bipedestación.

B. Examen de la movilidad vertebral

Se realiza a través de las siguientes maniobras:

- **Flexión:** solicitar al niño que se incline hacia delante, intentando tocar el suelo con las puntas de los dedos, sin flexionar las rodillas. Una flexión limitada a nivel lumbar acompañada de una postura rígida y de sensibilidad local es sugestiva de discitis.

- **Extensión:** se valora pidiendo al paciente que incline el tronco hacia atrás unos 30°. Generalmente es normal en niños con espondiloartritis y dolorosa en niños con espondilolistesis.

- **Inflexión lateral:** es de 50° hacia ambos lados y se encuentra limitada especialmente en las espondiloartritis[13]. Esta limitación es más precoz y evidente que la limitación de la flexión lumbar.

- **Test de Schöber modificado:** se utiliza para valorar la movilidad de la columna lumbar en niños mayores de 6 años, aunque el estado funcional de las articulaciones sacroilíacas y caderas, así como la musculatura isquiotibial también influyen. Con el niño en bipedestación se traza en la línea media una marca que una los hoyuelos de Venus (unión lumbosacra). A continuación, se trazan dos líneas, una 10 cm por arriba de la anterior y otra 5 cm por abajo. Se pide al niño que, sin flexionar las rodillas, se incline al máximo hacia delante y se mide la diferencia de longitud en la distancia entre las líneas superior e inferior (10 + 5 cm). La distancia debe mantenerse entre los 15 cm en posición erecta a los 21-22 cm en posición de flexión máxima. Se considera patológico un resultado menor de 6 cm de diferencia.

3.2.2. Exploración de la marcha

Haremos andar al niño descalzo primero con una marcha normal, después de puntillas y finalmente de talones. Comprobaremos el estado del calzado (desgaste) y la existencia de algún cuerpo extraño. Nos podemos encontrar con:

- Alteraciones de la deambulación por afectación de la **columna dorso lumbar** (discitis, espondilolisis/listesis y espondiloartropatías): marcha con el **tronco flexionado** hacia delante[14].

- Alteración de la deambulación en la patología de **cadera: "marcha salutatoria"**, llamada así porque al apoyar el miembro afecto se adopta una actitud antiálgica que relaja los abductores de la cadera afectada y que motiva una inclinación brusca del tronco hacia la cadera enferma; por ello, la extremidad

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

afecta avanza más rígida y lentamente, con un tiempo de apoyo más breve que el de la cadera sana.

- Alteración de la marcha en la patología **de rodilla**: suele existir dificultad manifiesta para la marcha en **puntillas y talones**. La deformidad en flexión provoca una marcha antiálgica con pasos cortos. Lo contrario, la extensión fija, produce una marcha con un movimiento circular en bloque de toda la pierna.

3.2.3. Sedestación

A. Inspección de la piel, ojos y faneras

B. Exploración articular

- **Columna cervical:** valorar actitudes antiálgicas y torticolis (palpar contracturas). Es muy importante explorar la columna cervical en caso de enfermedad reumatológica crónica; aunque infrecuente es característico tanto de la forma poliarticular como de la forma sistémica de AIJ. Para ello, se realizan movimientos activos y pasivos, sin forzar, de flexoextensión, rotación e inclinación lateral. Si existe limitación de la rotación esto indica afectación de la articulación atloidoaxoidea (<45°).

- **Articulaciones temporomandibulares (ATM)**: pueden estar afectadas en la AIJ. Se valoran mediante el examen de la apertura oral y la palpación de crujidos a nivel de la articulación.

- **Articulaciones de la extremidad superior:**

  – Valoraremos la movilidad activa de forma sucesiva de los **hombros** (elevar los brazos lateralmente con palmas hacia abajo y por delante y arriba para valorar la abducción; tocar el hombro opuesto por la espalda o por el pecho para valorar la rotación externa o interna), de los **codos** (extensión completa de los antebrazos sobre los brazos hacia delante con las palmas hacia abajo y después con las palmas enfrentadas; flexión completa de los codos) y de las **muñecas** (con la flexión de los codos juntar ambas palmas y posteriormente ambos dorsos de las manos hacia abajo valorando la dorsiflexión).

  – A continuación, palparemos de forma sucesiva las mismas articulaciones (interlínea articular anterior hombro, codos y muñecas).

    - **Hombros:** la existencia de una tumefacción visible y palpable sobre su cara anterior, que se puede prolongar hacia abajo, es poco frecuente y siempre indica un derrame articular importante[7].

    - **Codos:** la palpación de la interlínea articular radiohumeral, al tiempo que se solicita la pronosupinación de la mano, permite detectar la existencia de tumefacción. En caso de epicondilitis, existe dolor justo por encima de este punto.

    - **Muñecas:** se debe valorar la presencia de gangliones (en el dorso, son redondeados y benignos), así como de tumefacciones tendinosas (localizadas y alargadas, presentes en la cara dorsal superior o palmar inferior) o articulares (más extensas con una disposición transversal).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

– A continuación, realizaremos movimientos pasivos explorando la respuesta al movimiento (limitación o hipermovilidad):

  - **Hombros:** valorar la rotación externa (la primera en afectarse en las artritis) e interna. Se exploran dirigiendo el antebrazo y la mano hacia arriba o abajo respectivamente, manteniendo el antebrazo flexionado sobre el brazo. En la bursitis subacromial está especialmente limitada y dolorosa la abducción.

  - **Codos:** valorar la flexoextensión (la primera en afectarse en las artritis) y la pronosupinación. Esta última se encuentra, a diferencia de lo que sucede en la bursitis olecraneana, muy limitada en las artritis cuando se mantiene el codo en flexionado a 90°. La hiperextensión >10° es uno de los signos de hipermovilidad articular benigna.

  - **Muñecas:** valorar la flexo-extensión a 90° y los movimientos de lateralización cubital/radial (35° a 45°). Estas articulaciones se afectan con mucha frecuencia en los niños con AIJ poliarticular, pudiendo existir una limitación de la flexo-extensión que pasa desapercibida para los padres, o una tumefacción en la cara dorsal de la muñeca producida por hipertrofia sinovial.

- **Articulaciones de las manos:**

  – **Inspección:** buscar tumefacciones en los dedos, así como alteraciones en las uñas o en los pulpejos, eritemas palmares, aracnodactilia, etc. Las deformidades de las manos pueden poner de manifiesto alteraciones típicas de algunas enfermedades como la AIJ evolucionada.

  – La **movilidad** activa se valora pidiendo al niño que cierre el puño, escondiendo las uñas en la palma de la mano, y a través de la fuerza de prensión, indicándole que apriete reteniendo nuestros dedos.

  – **Palpación**. Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) se evalúan inicialmente de forma conjunta ejerciendo una compresión lateral entre las MCF 2.ª y 5.ª para, posteriormente, evaluar cada articulación de forma individual. Para ello se palpa cada articulación situando nuestro pulgar en la cara dorsal de la mano del paciente y nuestro índice en la cara palmar, al tiempo que aplicamos una suave tracción. La flexión normal es de unos 80° y la extensión de unos 45°. Las articulaciones interfalángicas proximales (IFP), que suelen estar afectadas en la AIJ poliarticular, e interfalángicas distales (IFD) se valoran situando los dedos pulgar e índice del explorador en las caras laterales de la articulación. Se aplica presión (como "intentando exprimir" el líquido) para sentir la "oleada" en los dedos. La flexión normal es de 90°. La hipermovilidad del pulgar es otro de los criterios utilizados en el diagnóstico del síndrome de hipermovilidad articular benigna (**Tabla 3**).

3.2.4. Decúbito supino

A. Exploración general por sistemas

Incluye la valoración de la temperatura corporal, la palpación de adenopatías, la ausculta-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

ción cardiorrespiratoria y la exploración abdominal (organomegalias).

B. Exploración de la cadera

- **Inspección**: la postura en flexión y rotación externa sugiere artritis.

- **Palpación** del pliegue inguinal buscando puntos dolorosos.

- Comprobar si existe **dismetría de miembros inferiores**. Se determina midiendo la distancia existente entre el borde inferior de la espina iliaca anterosuperior y el maléolo tibial interno[15]. Se considera que existe dismetría cuando la diferencia es >1 cm (un acortamiento verdadero). El acortamiento aparente (desigualdad entre la distancia entre el ombligo y el maléolo interno) se debe a la afectación o deformidad fija de la cadera.

- **Movilidad pasiva:**

  – ***Rolling*** o rodamiento de la cadera. Con el paciente en supino y las rodillas extendidas se ponen las manos del examinador por encima y por debajo de la rodilla y se rota la extremidad de manera que el pie se desplace hacia el pie contralateral primero y se aleje del mismo a continuación. Su gran utilidad estriba en que es la maniobra menos dolorosa para la exploración de la cadera al tiempo que detecta si existe limitación de la rotación.

  – A continuación, se reexplora la **rotación interna y externa**. Se valora manteniendo la cadera, la rodilla y el tobillo en flexión de 90° aproximando (rotación externa) o separando (rotación interna) el pie hacia la línea media. El dolor o la limitación de la rotación son el primer signo de patología intraarticular (derrame)[15].

  – **Flexión**. Se valora en supino flexionando la rodilla y llevándola al pecho (normal 120-135°).

  – **Abducción** (normal >45°) y **aducción**. Se valoran en supino manteniendo la cadera y la rodilla extendidas y separando o acercando la extremidad a la línea media del cuerpo.

C. Articulación sacroilíaca

La maniobra **FABERE** (acrónimo en inglés de Flexión, ABducción, Rotación Externa de cadera, y Extensión) es específica para esta articulación. Se realiza con el niño en supino y la rodilla en flexión, de manera que apoye el tobillo homolateral sobre la rodilla opuesta; el explorador apoya una mano sobre la espina iliaca contralateral al tiempo que realiza una suave presión sobre la rodilla del lado examinado. La prueba es positiva cuando produce dolor en el glúteo homolateral (pero no en la cara externa del muslo). La maniobra de **compresión lateral** se realiza situando al paciente en decúbito lateral, colocando las manos del examinador sobre la cresta iliaca del niño y ejerciendo una compresión hacia abajo.

D. Articulación de la rodilla

- **Inspección.** La postura en flexión siempre es patológica. Se valora el estado del cuádriceps (atrofia o hipertrofia), la presencia de tumefacción generalizada (distorsión global del contorno de la rodilla) o localizada (sobre todo a nivel rotuliano: bursitis prerrotuliana,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tuberosidad tibial: bursitis infrarrotuliana y cara interna tuberosidad tibial: bursitis de la pata de ganso) así como la presencia de puntos dolorosos localizados a nivel de los puntos de inserción tendinosa del cuádriceps en la rótula y en la cara anterior de la tibia (entesitis).

- **Palpación**. Cuando la tumefacción es escasa se puede poner de manifiesto mediante 2 signos:

  – **Signo de la oleada:** se basa en que, cuando hay un aumento en la cantidad de líquido articular, este puede ser desplazado por el examinador de una parte a otra de la cavidad articular. Esta maniobra pone de manifiesto la existencia de pequeños aumentos de líquido articular. Para ello se "exprime" con la palma de la mano el líquido del compartimento interno de la rodilla hacia el proximal para, a continuación, volver a empujar el líquido en sentido distal aplicando presión con el sobre el fondo de saco subcuadricipital. Ello resulta en la producción de una ola en la cara interna de la rodilla.

  – **Signo del balón** o **peloteo rotuliano:** en esta maniobra se exprime el fondo de saco subcuadricipital empujando el líquido a la región infrarrotuliana para, a continuación, presionar la rótula hacia abajo. Cuando existe derrame el desplazamiento de la rótula "empuja" el líquido sinovial de manera que se siente la fluctuación de la rótula bajo el dedo del examinador[15].

- **Movilidad:**

  – **Flexión**: normal si el talón llega a contactar la nalga homolateral (120°).

  – **Extensión**: hasta los 8 o 9 años es normal la hiperextensión de 10°.

E. Articulaciones del tobillo y del pie

- **Inspección:** se comienza valorando si existe tumefacción en los tobillos; esta puede ser difusa o, si es de origen articular, en U invertida en cara anterior o, cuando es tendinosa, lineal superficial. A continuación, se valora si existe tumefacción o eritema en el tarso o en los dedos de los pies (dactilitis o dedo en salchicha). Las deformaciones más frecuentes en la AIJ son el edema retromaleolar (por afectación articular tibiotarsal) y la tumefacción dorsal del tarso (por afectación articular del tarso y metatarso).

- **Palpación:** valorar la presencia de tumefacción en la interlínea articular del tobillo y en el dorso del pie (tarsitis). Seguir en dirección caudal, examinando la existencia de dolor a la presión en los puntos de inserción del tendón de Aquiles y de la fascia plantar en el calcáneo, indicativos de entesitis inflamatoria. Finalmente, valorar si existe tumefacción o dolor a la presión en las articulaciones metatarsofalángicas (la primera se afecta selectivamente en las espondiloartritis), así como en las articulaciones interfalángicas de los pies.

- **Movilidad:** se explora primero la movilidad activa y luego la pasiva del tobillo (flexión dorsal 20°, flexión plantar 45°), de la articulación subastragalina (inversión y eversión del pie, 30°), del tarso (rotación del antepié sobre el retropié, no dolorosa), de las articulaciones pequeñas del antepié (de forma conjunta comprimiendo lateralmente las articulaciones metatarsofalángicas) y, finalmente, las interfalángicas de los dedos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3.2.5. Decúbito prono

- Articulación **sacroilíaca**: cuando existe inflamación en esta articulación, la compresión de la línea interarticular sacroilíaca y la hiperextensión del muslo (maniobra de Mennell) producen dolor.

- Articulación de la **cadera**: en prono se puede explorar la extensión fijando con una mano la pelvis mientras con la otra se eleva la pierna extendida (normal 30° sobre el plano de la mesa) y la rotación interna de ambas caderas. Esta última es la forma que pone más fácilmente en evidencia las pequeñas limitaciones en la rotación.

- Articulación de la **rodilla**: en esta posición solo se puede explorar la flexión (normal cuando puede tocar el talón con la nalga, 120°).

4. CONCLUSIONES

Aspectos claves que hay que considerar:

- El pediatra de Atención Primaria es el profesional que con mayor precocidad puede detectar las enfermedades reumáticas a través de la exploración del aparato locomotor y por lo tanto influir en su pronóstico.

- Es esencial realizar una exploración sistemática (cabeza-pies o a la inversa, pero siempre la misma), completa (exploración general y del aparato locomotor) y exhaustiva (articular completa, tanto axial como periférica), que permita realizar comparaciones evolutivas en el tiempo.

- No hay que olvidar explorar asociaciones clínicas: interrelacionar estos signos entre ellos, así como con la presencia de manifestaciones extraesqueléticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Inocencio J. Epidemiology of musculoskeletal pain in primary care. Arch Dis Child. 2004;89:431-4.

2. Gill I, Sharif F. A disjointed effort: paediatric musculoskeletal examination. Arch Dis Child. 2012;97:641-3.

3. Sirisena D, Begum H, Selvarajah M, Chakravarty K. Musculoskeletal examination-an ignored aspect. Why are we still failing the patients? Clin Rheumatol. 2011;30:403-7.

4. Modesto Caballero C. Semiología clínica en Reumatología Pediátrica. En: González Pascual E (ed.). Manual práctico de Reumatología Pediátrica. Barcelona: MRA; 1999. p. 21-48.

5. López Montesinos B. La exploración del aparato locomotor: una herramienta fundamental en la detección de la enfermedad reumatológica. En: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica [en línea] [consultado el 14/05/2020]. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/locomotor/Exploracion_BertaLopezAEP2009.pdf

6. Andreu Alapont E, Lacruz Pérez L, López Montesinos B. Cuándo y cómo sospechar la patología reumática en Pediatría. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 14/05/2020]. Disponible en http://www.aepap.org/sites/default/files/aepap2008_libro_025-035_sintomas_de_alarma.pdf

7. Andreu Alapont E, Lacruz Pérez L, López Montesinos B. ¿Este niño tiene reuma? En: Asociación

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Española de Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 14/05/2020]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/reuma.pdf

8. Andreu Alapont E. Exploración del aparato locomotor en Reumatología pediátrica. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:277-88.

9. Prada Ojeda A, Otón Sánchez MT. Las enfermedades reumatológicas en el niño: características fundamentales que reconocer en una consulta de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2013;15:275-81.

10. Lacruz Pérez L, Andreu Alapont E. Síntomas de alarma o formas de presentación de las enfermedades reumáticas en los niños. En: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica [en línea] [consultado el 14/05/2020]. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/locomotor/SxsAlarmaEnfReumaticas-DrasLacruzAndreu_AEPap2008.pdf

11. Antón López J. Manifestaciones extraesqueléticas de las enfermedades reumáticas. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2008. Madrid: Exlibris Ediciones; 2008. p. 37-44.

12. Murias Loza S, Merino Muñoz R. Diagnóstico diferencial de las inflamaciones articulares. Pediatr Integral. 2013;XVII(1):10-14.

13. Rotes J. Exploración del aparato locomotor. En: Pascual E. Tratado de Reumatología. Aran; 1998. p. 177-208.

14. Lacruz L. Lumbalgia en el niño y el adolescente. En: González E. Protocolos de Reumatología (Tomo 4). Lumbalgia en el niño y el adolescente. Asociación Española de Pediatría; 2007.

15. Delgado Martínez AD. Exploración del miembro inferior: cadera y rodilla. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización en Pediatría 2008. Madrid: Exilibris Ediciones; 2008. p. 165-74.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis. Diagnóstico diferencial

Sara Murias Loza, Rosa M.ª Alcobendas Rueda, Clara Udaondo Gascón
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Murias Loza S, Alcobendas Rueda RM, Udaondo Gascón C. Artritis. Diagnóstico diferencial.
Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:17-26.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La cojera y otros síntomas musculoesqueléticos son una causa frecuente de consulta en Pediatría, a veces como consecuencia de una artritis. Se define artritis como la tumefacción de una articulación o la limitación con dolor. Se considera monoatritis la inflamación de una sola articulación, y poliartritis la de dos o más. El diagnóstico diferencial de artritis es amplio, incluyendo etiologías infecciosas, inflamatorias (artritis idiopática juvenil y otras enfermedades reumáticas), ortopédicas y tumorales. En función de la anamnesis y la exploración física, podemos orientar las pruebas complementarias para llegar al diagnóstico correcto y guiar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: monoartritis; poliartritis; artritis idiopática juvenil; artritis séptica; sinovitis transitoria de cadera.

Arthritis. Differential diagnosis

ABSTRACT

Limping and other musculoskeletal symptoms are common complaints in paediatric practice, and in some cases are caused by arthritis. Arthritis is defined as swelling of the joint and/or limited range of motion accompanied by pain. Monoarthritis refers to involvement of a single joint and polyarthritis to involvement of at least 2 joints. The differential diagnosis of arthritis is broad and mainly includes infectious, inflammatory, orthopaedic and malignant aetiologies. The findings of the history taking and physical examination can help select additional diagnosis tests to achieve an accurate diagnosis and guide clinical decision-making.

Key words: monoarthritis; polyarthritis; juvenile idiopathic arthritis; septic arthritis; post-infectious arthritis; transient synovitis of the hip.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

La artritis en el niño constituye un motivo de consulta que precisa un abordaje temprano para detectar aquellas en las que es necesaria una intervención urgente. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye etiologías infecciosa, inflamatoria, traumatológica y tumoral, siendo la anamnesis y la exploración física las principales herramientas para orientar las exploraciones complementarias adecuadas.

Se entiende por artritis o sinovitis a la tumefacción articular o al menos dos de los siguientes: limitación de la movilidad, dolor y calor. Se considera monoartritis la inflamación de una sola articulación y poliartritis la de dos o más, mientras que las artralgias se refieren solo a dolor articular, sin otros datos inflamatorios.

2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

2.1. Anamnesis

La historia clínica debe recoger:

- Cronología: el tiempo de evolución orientará la sospecha diagnóstica, según se trate de una artritis aguda o crónica.
- Patrón de aparición en las poliarticulares: simultáneo (virales), aditivo (artritis Idiopática Juvenil [AIJ]) o saltatorio (fiebre reumática).
- Características del dolor:
  - Intensidad: en general, las artritis inflamatorias crónicas son menos dolorosas que las artritis infecciosas (víricas o bacterianas).
  - Relación con el ejercicio físico y el reposo: las artritis inflamatorias empeoran con el reposo y mejoran con la actividad.
- Rigidez o entumecimiento tras el reposo, propia de las inflamatorias.
- Asociación con entesitis.
- Síntomas generales acompañantes (diarrea, fiebre, exantema, anorexia o pérdida de peso) que puedan corresponder a procesos infecciosos, tumorales o inflamatorios.
- Presencia de cojera: esta constituye un mecanismo de protección frente al dolor, en ocasiones incluso rechazando la deambulación.
- Infecciones digestivas o respiratorias concurrentes o previas.
- Antecedentes traumáticos: en ocasiones la caída es la consecuencia (y no la causa) de una artritis previa no diagnosticada.
- Antecedentes familiares: es importante indagar acerca de la existencia de enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias en los familiares cercanos, preguntando específicamente por psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o espondiloartropatías.

2.2. Exploración física

2.2.1. Examen general

Todo niño con artritis debe ser explorado minuciosamente. La exploración física, junto a la información recogida en la anamnesis, orientará el diagnóstico etiológico. Así, la presen-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

cia de **exantemas** y **visceromegalias** indican infección viral, y más rara vez AIJ sistémica, síndrome de activación macrofágica (SAM), otras enfermedades autoinflamatorias o procesos oncológicos. La existencia de **debilidad muscular** orienta a miopatías, y los **hematomas** de características atípicas a trastornos de la coagulación o maltrato. El hallazgo de una **puerta de entrada** orienta a un origen séptico en caso de artritis u osteomielitis, y la presencia de **psoriasis** puede determinar el diagnóstico de artritis psoriásica.

2.2.2. Examen musculoesquelético

El adecuado entrenamiento en la exploración del sistema musculoesquelético resulta fundamental para orientar el diagnóstico[1].

- Idealmente, debemos conseguir que el niño esté tranquilo al explorarlo, para proceder a examinar sistemáticamente todas las articulaciones.

- Es imprescindible valorar la actitud espontánea del niño: por lo general, las articulaciones inflamadas se colocan espontáneamente en posición antiálgica. A continuación, se exploran todas las articulaciones de forma sistemática, dejando para el final las inflamadas[2].

- La inflamación de piel y tejidos blandos suprayacentes a una articulación puede dar lugar a movilización dolorosa y simular una artritis (típico de celulitis o urticaria). El hallazgo de posibles puertas de entrada (picaduras, heridas) orienta a la etiología séptica de la artritis. El rubor de la piel no es propio de artritis, sino de inflamación de los tejidos blandos periarticulares.

- Es útil comparar con la extremidad contralateral para apreciar diferencias de tamaño, color y temperatura.

- Por último, siempre hay que observar la marcha para determinar el origen de la cojera (neurológica, antiálgica). Ciertas maniobras (salto, cuclillas, andar de puntillas o talones) ayudan a localizar la región afectada cuando esta no es evidente.

- Por otro lado, existen signos que orientan a una evolución crónica de la artritis: dismetrías (mayor crecimiento de la extremidad afecta como consecuencia de la mayor vascularización secundaria a la inflamación, acelerando temporalmente el crecimiento), hipotrofia de grupos musculares respecto a la extremidad contralateral sana y deformidades en valgo o varo.

- El pGALS (*pediatric Gait, Arms, Legs, Spine*) es una herramienta sencilla que permite explorar de forma completa y en pocos minutos el sistema musculoesquelético del niño[3].

2.3. Exploraciones complementarias

Han de ser **dirigidas**, esto es, se deben solicitar en función del diagnóstico de sospecha que la anamnesis y la exploración física sugieran. Cabe mencionar que la sinovitis transitoria de cadera (STC) es la única etiología de monoartritis en la que no es necesario realizar análisis de sangre ni de líquido articular, siempre que los datos clínicos (edad >3-4 años y ausencia de fiebre) apoyen el diagnóstico[4]. La radiografía convencional excluye procesos ortopédicos. Es importante conocer que el diagnóstico de AIJ, la enfermedad reumática más frecuente en el niño, se alcanza mediante exclusión de otras etiologías.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.3.1. Laboratorio

- El abordaje diagnóstico de la artritis infantil debe incluir hemograma, bioquímica que incluya función hepática y renal y determinación de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C Reactiva como reactantes de fase aguda.

- El estudio de parámetros inmunológicos solo debe considerarse ante sospecha de artritis inflamatoria crónica, e incluye los anticuerpos antinucleares (ANA), el HLA B27 y el factor reumatoide (FR). Todos ellos pueden estar presentes en niños sanos, sin ser por tanto específicos de enfermedad reumática. No obstante, intervienen en la clasificación de la AIJ en sus diferentes categorías. Los anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO) deben ser solicitados solo en caso de sospecha clínica de fiebre reumática; por otro lado, la prevalencia de esta enfermedad es hoy en día muy baja en países desarrollados[5].

- La artrocentesis permite el estudio de líquido articular. Es imprescindible en toda monoartritis (con la excepción de la STC, como se ha mencionado) y, si es posible, antes de comenzar el tratamiento antibiótico.

  – El líquido sinovial normal es amarillo y transparente, con menos de 2000 leucocitos/µl.

  – El líquido purulento de la artritis séptica posee abundantes leucocitos, generalmente >50 000/µl.

  – El líquido inflamatorio y el de la artritis vírica y posinfecciosa es amarillo y turbio, con cifra alta de leucocitos (típicamente en torno a 10 000-20 000/µl), aunque menor que en la artritis séptica.

  – Un líquido hemático puede corresponder a una punción traumática, trastornos de la coagulación o alteraciones sinoviales, como la sinovitis villonodular o hemangioma sinovial.

2.3.2. Microbiología

- **Las serologías de virus** más frecuentes a menudo son útiles en el diagnóstico de la artritis vírica.

- **Cultivos de sangre y líquido sinovial:** necesarios ante sospecha de artritis séptica, deben sembrarse en los medios habituales y en los específicos para gérmenes de crecimiento lento (micobacterias). Cabe señalar el creciente interés de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa[6] en el diagnóstico de la infección por *Kingella kingae*, patógeno emergente en nuestro medio. Por otra parte, la enfermedad de Lyme y la brucelosis son entidades poco prevalentes que no suele ser necesario investigar.

- **Otras pruebas:** en el estudio de artritis posinfecciosas es útil la búsqueda de *S. pyogenes* en frotis faríngeo (artritis posestreptocócica) o el coprocultivo (artritis reactivas, que no obstante suelen manifestarse cuando la diarrea ya ha cedido).

- **El Mantoux**, o las recientemente desarrolladas técnicas IGRA (*interferón gamma release assays*) juegan su papel en el diagnóstico de ciertas artritis persistentes.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.3.3. Pruebas de imagen

- **Radiografía convencional.** Es importante en un primer nivel diagnóstico para descartar lesiones óseas asociadas a la artritis. Estas pueden ser lesiones osteolíticas en caso de osteomielitis, aplastamiento de cabeza femoral en enfermedad de Perthes, o de forma infrecuente imágenes que sugieran malignidad. Por otro lado, también tiene interés en el estudio de las artritis crónicas, puesto que la actividad inflamatoria persistente produce con el tiempo disminución del espacio articular, erosiones y alteración en el crecimiento óseo.

- **Ecografía.** Se trata de una exploración inocua, barata y accesible, que está cobrando cada vez más protagonismo en la práctica diaria del reumatólogo infantil, siendo la artritis la entidad en la que es de mayor ayuda.

- **Resonancia magnética.** Se trata de una exploración eficaz en el estudio de monoartritis, principalmente en aquellos casos con evolución desfavorable. Tiene como inconvenientes la menor disponibilidad y la frecuente necesidad de anestesia general, lo que limita su uso.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MONOARTRITIS

Se resume en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de monoartritis

Relacionada con infección	Artritis séptica Tuberculosis Artritis vírica (raro monoarticular) Artritis reactiva (raro monoarticular)
Traumática	Rara en niños <8 años
Tumoral	Sinovitis villonodular pigmentaria Hemangioma sinovial Sarcoma de células sinoviales
Inflamatoria	Sinovitis transitoria de cadera Artritis Idiopática Juvenil Enfermedad inflamatoria intestinal
Hemartros	Hemofilia y otras coagulopatías

3.1. Relacionadas con infección

3.1.1. Sinovitis transitoria de cadera (STC)[4]

Esta entidad constituye el motivo más frecuente de consulta por cojera en un servicio de urgencias, excluyendo los traumatismos[7]. Su etiología es desconocida, si bien en la mayoría de los casos existe un antecedente de infección del tracto respiratorio.

El cuadro clínico típico es el de un niño (relación varón:mujer de 2:1) de entre 3 y 9 años que desarrolla de forma brusca dolor variable en la ingle, a veces irradiado a la cara interna del muslo y la rodilla ipsilateral, que le provoca cojera antiálgica e incluso rechazo de la deambulación. El estado general es bueno, no asocia fiebre (salvo infección intercurrente) y no hay otros síntomas musculoesqueléticos. En la exploración se comprueba la limitación dolorosa de la movilidad de la cadera, mientras que la actitud espontánea adoptada suele ser de ligera flexión y rotación externa de dicha articulación.

Se trata de una entidad sobrediagnosticada en nuestro medio. La cojera en un niño menor de 3 años no corresponde a esta etiología en la gran mayoría de los casos.

La STC es un proceso autolimitado y benigno que se resuelve en pocos días, estando indicado

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para aliviar el dolor.

Las características típicas del cuadro permiten limitar las exploraciones complementarias, no siendo necesaria la realización de artrocentesis. La radiografía convencional sirve para excluir alteraciones óseas, que se observan en algunas de las patologías consideradas en el diagnóstico diferencial. La ecografía es útil para confirmar el derrame.

3.1.2. Artritis vírica, reactiva, y otras artritis posinfecciosas

Aunque pueden cursar de forma monoarticular, este grupo de artritis se presenta más frecuentemente como poliartritis, por lo que se tratan en el apartado correspondiente.

3.1.3. Artritis séptica

Aunque puede darse a cualquier edad, es más frecuente en los menores de 3 años. Su incidencia según series recientes se sitúa en 87,8 casos por 100 000 niños/año[8]. Se produce por diseminación hematógena en la mayoría de los casos, sobre todo en los niños pequeños; y, menos frecuentemente, por inoculación directa a través de puerta de entrada o por contigüidad desde otra infección cercana.

De forma global, el germen más frecuentemente implicado en nuestro medio es *Kingella kingae*[8,9], ocupando *Staphylococcus aureus* el segundo lugar, seguido de estreptococos del grupo A y neumococo. La artritis tuberculosa es infrecuente, aunque debe considerarse en el diagnóstico diferencial. La artritis séptica poliarticular es rara y prácticamente exclusiva de inmunodeficientes y neonatos.

La clínica típica es la de un menor de 3 años con artritis, fiebre o febrícula en algún momento de la evolución, y buen estado general, sin aspecto séptico.

Es necesaria la sospecha precoz de esta entidad para realizar una artrocentesis de forma temprana: diagnóstica (análisis celular y microbiológico de líquido sinovial) y terapéutica (irrigación con suero salino del contenido purulento).

El manejo tradicional, que incluía hospitalización para antibioterapia intravenosa prolongada, asociada en muchos casos a artrotomía, está cambiando, y existe creciente evidencia que apoya un abordaje menos intervencionista y que contempla periodos más cortos de tratamiento[10,11].

3.2. Artritis inflamatorias

- **Artritis idiopática juvenil (AIJ)[12].** Es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia. Se define como la artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años y que persiste más de 6 semanas. Se trata, por tanto, de un diagnóstico de exclusión. Es una entidad heterogénea, con distintas formas de presentación y evolución. Se distinguen 7 categorías dentro de AIJ según los criterios vigentes de clasificación. Puede presentarse como monoartritis o afectar a más de una articulación. No se tratará en este protocolo ya que se desarrolla más en profundidad en otros varios.

- **Artritis relacionadas con otras enfermedades reumáticas** (lupus eritematoso sistémico [LES], dermatomiositis juvenil [DMJ]...). Suelen cursar como poliartritis,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

por lo que se tratan en el apartado correspondiente.

3.3. Otras causas de monoartritis

- **Traumáticas.** Aunque deben considerarse en el diagnóstico diferencial, son raras en menores de 8-10 años. Para el diagnóstico son claves el análisis de líquido sinovial y la resonancia magnética (RM), que demostrará la lesión estructural o anomalías morfológicas preexistentes como el menisco discoide.

- **Tumorales.** Los tumores responsables de monoartritis son muy infrecuentes y en su mayoría benignos:

  – La **sinovitis villonodular pigmentaria** es rara en niños y cursa con artritis recidivante, más frecuentemente de rodilla. Se produce por una hipertrofia progresiva de la membrana sinovial, con depósito de hemosiderina e infiltración de células gigantes multinucleadas, y puede conducir a destrucción del cartílago y la erosión del hueso. El líquido sinovial obtenido mediante artrocentesis ofrece un aspecto característico, con aspecto marrón oscuro o hemático.

  – **Hemangioma sinovial**. La rodilla es su localización más frecuente. Puede presentarse como hemartros recidivante secundariamente al sangrado.

  – **Sarcoma sinovial** (muy infrecuente).

- **Alteraciones de la coagulación.** La monoartritis (en forma de hemartros) puede ser el debut o aparecer durante la evolución de la hemofilia u otros trastornos.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE POLIARTRITIS

Se resume en la **Tabla 2**.

4.1. Relacionadas con infección

4.1.1. Artritis vírica

Es una causa frecuente de poliartritis en el niño y su etiopatogenia no está clara, aunque algunas investigaciones han demostrado la presencia del virus en el líquido sinovial.

El cuadro clínico típico es el de un niño con poliartritis, habitualmente dolorosa y simétrica, de instauración más o menos brusca, acompañando a síntomas correspondientes a infección vírica como rinorrea, tos, exantema, febrícula o fiebre y analítica acorde (linfomonocitosis, discreta elevación de transaminasas o reactantes de fase aguda).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de poliartritis

Relacionada con infección	Víricas Fiebre reumática, artritis posestreptocócica Artritis reactiva
Inflamatoria	Artritis idiopática juvenil Lupus eritematoso sistémico Dermatomiositis juvenil Enfermedades autoinflamatorias Enfermedad inflamatoria intestinal
Malignidad	Leucemia
Mecánica	Síndromes de hiperlaxitud Displasias esqueléticas
Otras enfermedades sistémicas	Mucopolisacaridosis y otras enfermedades de depósito
Falsas artritis	Urticaria Celulitis infecciosa Púrpura de Shönlein-Henoch

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Su curso es autolimitado y en el diagnóstico es útil la realización de serologías.

4.1.2. Artritis reactiva

Se produce tras una infección entérica por *Shigella*, *Salmonella* o *Campylobacter* o, más raramente en niños, genitourinaria.

El germen causante no se sitúa dentro de la articulación, sino que produce su inflamación a distancia, de forma reactiva, y por mecanismos etiopatogénicos no bien esclarecidos, aunque es conocida la asociación con el HLA-B27.

El cuadro clínico típico es el de un varón, mayor de 6 años, con artritis asimétrica de miembros inferiores con entesitis, e incluso afectación axial.

4.1.3. Fiebre reumática

Se trata de una entidad inmunomediada que aparece 2-3 semanas tras una infección faríngea por *Streptococcus pyogenes* betahemolítico del grupo A. Su incidencia está disminuyendo en los países desarrollados. Ocupa otro protocolo, por lo que no será tratada en este.

4.1.4. Artritis reactiva posestreptocócica

Es aquella artritis de una o más articulaciones asociada a infección reciente por estreptococo del grupo A en un paciente que no cumple criterios de fiebre reumática. Aparece en los primeros 10 días tras la infección, no suele ser migratoria sino persistente o recurrente, y la respuesta a AINE es pobre.

4.2. Enfermedades reumáticas crónicas diferentes de AIJ

La poliartritis puede estar presente al debut o en el curso de diversas enfermedades reumáticas del niño.

4.2.1. Conectivopatías

- **Lupus eritematoso sistémico (LES)**. Es una enfermedad multisistémica, que puede cursar con afectación articular en algún momento de la evolución. La edad de aparición habitual en niños es entre los 12-13 años y es más frecuente en niñas. La artritis suele ser dolorosa, poliarticular y simétrica, y afecta tanto a grandes como pequeñas articulaciones. Los anticuerpos antinucleares, presentes tanto en LES como en AIJ, lo están a un título más alto en el lupus.

- **Dermatomiositis juvenil (DMJ)**. La edad media de aparición es 7 años, con predominio del sexo femenino. Algunos niños pueden presentar artritis sutil, transitoria y no deformante.

4.2.2. Enfermedades autoinflamatorias

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades en general muy poco frecuentes, cuyo conocimiento más profundo ha tenido lugar en las últimas dos décadas. Se producen por desregulación principalmente del sistema inmune primario o innato.

Cursan con inflamación sistémica que puede ser persistente desde el debut, o recurrente (y en algunos casos, periódica) y que se manifiesta a nivel de distintos órganos o sistemas. La artritis puede formar parte del conjunto de sín-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tomas con los que debutan o cursan algunas de estas enfermedades. Son más detalladamente tratadas en otros protocolos.

4.2.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La artritis es la manifestación extradigestiva más frecuente en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, aunque sus mecanismos etiopatogénicos no están claros. Puede aparecer hasta en un 20% de niños con EII, y se correlaciona con la actividad inflamatoria intestinal. La forma más habitual de artritis es periférica y de miembros inferiores, presentándose en niños y niñas por igual. Con menor frecuencia, cursa con afectación axial, implicando articulaciones sacroilíacas y columna lumbar, y preferentemente en niños varones HLA B27+.

4.2.4. Poliartritis de etiología tumoral

Entre las enfermedades oncológicas infantiles, la leucemia es la que más frecuentemente causa dolor musculoesquelético. Se produce por la infiltración tumoral de la médula ósea a nivel de las metáfisis de huesos largos, y solo en ocasiones existe una verdadera artritis con derrame sinovial. El dolor es característicamente muy intenso (a diferencia de AIJ), desproporcionado para los hallazgos del examen físico, y de localización yuxtarticular.

4.2.5. Falsas artritis

- **Urticaria.** Esta entidad, tan frecuente en los niños, produce tumefacción subcutánea a menudo periarticular, que provoca dolor a la movilización de la articulación, por lo que puede interpretarse de forma errónea como artritis.
- **Celulitis infecciosa.** De forma similar a la descrita en el caso de urticaria.
- **Púrpura de Schönlein-Henoch.** El exantema purpúrico con frecuencia se asocia o viene precedido de inflamación subcutánea que, como en los supuestos anteriores, se confunde con artritis. No obstante, si bien esta vasculitis puede cursar con una verdadera afectación articular, lo hace muy raramente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gill I, Sharif F. A disjointed effort: paediatric musculoskeletal examination. Arch Dis Child. 2012;97:641-3.
2. De Inocencio Arocena J. Exploración articular en Pediatría. En: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica [en línea] [consultado el 21/05/2020]. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/locomotor/2014%20Ponencia%20Expl%20Articular%20en%20Ped_AEPap%202014.pdf
3. Foster HE, Jandial S. pGALS – paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. Ped Rheumatol Online. 2013;11:44.
4. Cook PC. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease: an approach to the correct diagnosis. Pediatr Clin North Am. 2014 Dec;61(6):1109-18.
5. Munteanu V, Petaccia A, Contecaru N, Amodio E, Agostoni CV. Paediatric acute rheumatic fever in developed countries: neglected or negligible disease? Results from an observational study in Lombardy (Italy). AIMS Public Health. 2018;5(2):135-43.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

6. Carter K, Doern C, Jo CH, Copley LA. The clinical usefulness of polymerase chain reaction as a supplemental diagnostic tool in the evaluation and the treatment of children with septic arthritis. J Pediatr Orthop. 2016 Mar;36(2):167-72.

7. Murias S, Remesal A, Quiles MJ, Merino R. Características de los pacientes con cojera en Reumatología. An Pediatr (Barc). 2012;76:290-3.

8. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, Merlini L, Dhouib A, Manzano S, *et al*. The contemporary bacteriologic epidemiology of osteoarticular infections in children in Switzerland. J Pediatr. 2018 Mar;194:190-6.

9. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. The contemporary microbiology of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J. 2017 Jun;36(6):621.

10. Pääkkönen M, Peltola H. Simplifying the treatment of acute bacterial bone and joint infections in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 Dec;9(12):1125-31.

11. Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. Arch Pediatr. 2017 Dec;24(12S):S36-S41.

12. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2016. p. 188-204.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad

Jaime de Inocencio Arocena[1], Clara Udaondo Gascón[2]
[1]Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Universidad Complutense de Madrid. Madrid
[2]Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

De Inocencio Arocena J, Udaondo Gascón C. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:27-36.

SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término que agrupa todas las artritis inflamatorias de inicio en menores de 16 años, de causa desconocida y más de 6 semanas de duración. Es, por tanto, un diagnóstico clínico (ninguna prueba de laboratorio o de imagen confirma la sospecha clínica) y de exclusión (requiere descartar las causas conocidas de artritis). Su incidencia oscila entre 1,6-23 casos/100 000 menores de 16 años/año. Los criterios de clasificación de las distintas formas clínicas de AIJ de ILAR 2001 definen 7 categorías mutuamente excluyentes: sistémica, oligoarticular, poliarticular factor reumatoide (FR) positivo, poliarticular FR negativo, psoriásica, relacionada con entesitis e indiferenciada. Estos criterios de clasificación están siendo objeto de revisión.

Dado que la actividad de la enfermedad tiene múltiples dimensiones (actividad articular, analítica, limitación funcional, impacto sobre la calidad de vida, etc.) se han desarrollado varias escalas para evaluarla, que se componen de una combinación de parámetros clínicos y analíticos. El índice ACRped fue desarrollado para valorar la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos, estableciendo distintos niveles de mejoría. El Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) permite cuantificar la actividad de la AIJ en cada visita a consulta. También se han definido criterios de enfermedad mínimamente activa, de enfermedad inactiva y de recaída.

El desarrollo de uveítis es la complicación extraarticular más frecuente de la AIJ. Dado que en una mayoría de pacientes sigue un curso subclínico, también se dispone de recomendaciones de la frecuencia con la que los pacientes deben realizar controles oftalmológicos periódicos.

Palabras clave: artritis juvenil; clasificación; índices de actividad; recaída; cribado de uveítis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Juvenile idiopathic arthritis. Classification criteria. Disease activity indices

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an umbrella term that encompasses all forms of paediatric arthritis of unknown aetiology with onset before age 16 years and lasting at least 6 weeks. Therefore, JIA is a clinical diagnosis (no confirmatory laboratory or imaging tests) of exclusion (requiring ruling out of known causes of arthritis). Its incidence ranges between 1.6-23 cases/100 000 children aged less than 16 years/year. The current classification criteria (ILAR 2001) recognize seven mutually exclusive categories: systemic onset, oligoarticular, polyarticular rheumatoid factor (RF) positive, polyarticular RF negative, psoriatic, enthesitis-related and undifferentiated. These criteria are currently being revised.

Due to the multidimensional nature of the disease (joint activity, laboratory features, functional limitation, impact on quality of life), several scales have been developed for its assessment. A definition of improvement that combined a core set of outcome variables was developed (ACRped) to measure and quantify response to therapy in clinical trials. The Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) is another composite index that measures disease at the time of each medical visit. Criteria for definition of minimal disease activity, inactive disease and flare have also been established.

Uveitis is the most common extraarticular complication of the disease. Since this complication is frequently subclinical, recommendations have also been established for the frequency of periodic ophthalmological evaluations in these patients.

Key words: juvenile arthritis; classification; disease activity; flare; uveitis screening.

1. CONCEPTO

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) engloba todas las artritis de causa desconocida de al menos 6 semanas de evolución, de inicio antes de los 16 años de edad[1]. La AIJ es, por tanto, un diagnóstico clínico de exclusión y no existe ninguna prueba de laboratorio o de imagen que confirme el diagnóstico.

La AIJ ha recibido distintos nombres con anterioridad, artritis crónica juvenil en Europa y artritis reumatoide juvenil en América. Aunque estos términos se han utilizado erróneamente como sinónimos, no son equivalentes, ya que son procesos definidos mediante diferentes criterios. La heterogeneidad resultante dificultaba la realización de estudios multicéntricos, por lo que la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) auspició en 1993 la creación del Grupo de Trabajo de Criterios de Clasificación de la Artritis Juvenil, con el fin de emitir unos criterios "unificados, acep-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

tables y aplicables internacionalmente [...] con el fin de facilitar la investigación y la atención de los pacientes". Entre sus objetivos, se incluía "delinear unas categorías de artritis idiopática pediátrica relativamente homogéneos que resultaran mutuamente excluyentes"[1]. A diferencia de clasificaciones anteriores, la propuesta por ILAR ha sido revisada en dos ocasiones y validada internacionalmente en varios países (**Tabla 1**), incluyendo España.

Es importante tener presente que el término AIJ es un término paraguas, que engloba las formas más frecuentes de artritis inflamatoria crónica pediátrica, sin que por ello se trate de una única enfermedad. De hecho, hay abundantes evidencias de que incluye un conjunto heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico[2] como genético[3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en Pediatría. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad son variables. Globalmente, su incidencia oscila entre 1,6-23 casos/100 000 menores de 16 años/año y su prevalencia entre 3,8-400/100 000[4]. La distribución más comúnmente aceptada de las distintas formas clínicas se representa en la **Tabla 2**[5].

3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA AIJ

Los criterios de inclusión y de exclusión (Edmonton, 2001)[1] de las distintas categorías de AIJ se exponen en la **Tabla 1**. El glosario de términos incluidos en la definición[1] figura en el **Anexo 1**.

3.1. Revisión de los criterios de clasificación de la AIJ

Desde hace algunos años se está proponiendo modificar los criterios de clasificación de la AIJ. Esto se debe a la creciente evidencia de que el objetivo de ILAR de delimitar categorías homogéneas de artritis pediátrica no se alcanza con la clasificación actual, ya que algunas categorías de AIJ presentan un marcado solapamiento[2]. Tanto la poliartritis factor reumatoide (FR) negativo como la AIJ psoriásica constituyen grupos heterogéneos, ya que ambas incluyen un subgrupo de pacientes caracterizados por el inicio temprano de la enfermedad y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). Asimismo, algunas formas clínicas de AIJ no son exclusivamente pediátricas y tienen un claro equivalente en la edad adulta, como son la AIJ poliarticular FR positivo, que constituye una artritis reumatoide FR positivo del adulto de inicio juvenil, y la artritis relacionada con entesitis (o espondiloartropatía juvenil), indistinguible de la espondiloartropatía indiferenciada del adulto.

La forma clínica más homogénea de artritis crónica pediátrica no solo es exclusiva de la infancia, sino que además representa la forma más frecuente en el mundo occidental, la afectación oligoarticular o poliarticular en pacientes ANA positivo[2]. Los pacientes con artritis ANA positivo, independientemente del número de articulaciones afectadas o de la presencia de psoriasis, tienen una menor edad al inicio de la enfermedad, una mayor frecuencia de artritis asimétrica y un mayor riesgo de desarrollar uveítis.

Por tanto, ni el número de articulaciones involucradas, característica utilizada para diferen-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Categorías de AIJ de acuerdo con los criterios de clasificación de ILAR (Edmonton 2001)[1]

Sistémica	**Oligoartritis**
Artritis en 1 o más articulaciones coincidente con o precedida por fiebre diaria ≥2 semanas de evolución; la fiebre debe ser documentada y cotidiana (ver **Anexo 1**) durante al menos 3 días Además de la artritis y la fiebre debe presentar al menos 1 de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente 2. Adenopatías 3. Hepato- o esplenomegalia 4. Serositis Criterios de exclusión: a, b, c, d	Artritis en 1-4 articulaciones en los 6 primeros meses de enfermedad. Se reconocen 2 subcategorías: 1. Oligoartritis persistente: no más de 4 articulaciones afectadas en la evolución posterior 2. Oligoartritis extendida: se afectan más de 4 articulaciones después de los 6 primeros meses. *Criterios de exclusión: a, b, c, d, e.*
Poliartritis FR (+)	**Poliartritis FR (-)**
Artritis en 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad, con 2 o más test para FR (IgM) positivos con, al menos, 3 meses de intervalo. *Criterios de exclusión: a, b, c, e*	Artritis en 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad, con FR (IgM) negativo. *Criterios de exclusión: a, b, c, d, e*
Artritis psoriásica	**Artritis relacionada con entesitis**
Artritis y psoriasis o Artritis y, al menos, 2 de los siguientes: 1. Dactilitis 2. Hoyuelos ungueales u onicólisis 3. Psoriasis en familiar de primer grado *Criterios de exclusión: b, c, d, e*	Artritis y entesitis o Artritis o entesitis y, al menos, 2 de los siguientes: 1. Dolor a la palpación de articulaciones sacroilíacas o dolor inflamatorio lumbosacro 2. HLA-B27+ 3. Comienzo en varón >6 años 4. Uveítis anterior aguda 5. Historia de EA, ARE, SI asociada a EII, síndrome de Reiter o UAA en familiar de primer grado Criterios de exclusión: a, d, e.
Artritis indiferenciada Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o bien los cumple de 2 o más categorías	
Criterios de exclusión: a. Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en familiares de primer grado b. Artritis de comienzo después de los 6 años en varón HLA-B27+ c. EA, ARE, SI asociada a EII, síndrome de Reiter, UAA o historia de ello en el paciente o en familiar de primer grado d. FR+ en 2 determinaciones separadas al menos 3 meses entre sí e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente	

FR: factor reumatoide; **EA:** espondilitis anquilosante; **ARE:** artritis relacionada con entesitis; **SI:** sacroilitis; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **UAA:** uveítis anterior aguda; **AIJ:** artritis idiopática juvenil.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Epidemiología de las distintas formas clínicas de AIJ[5]

Forma clínica	Frecuencia	Edad de aparición	Sexo
Artritis sistémica	4-17%	Cualquier edad	♀=♂
Oligoartritis	27-56%	Primera infancia, pico a los 2-4 años	♀>>>>♂
Poliartritis FR (+)	2-7%	Infancia tardía o adolescencia	♀>>♂
Poliartritis FR (-)	11-28%	Distribución bifásica, primer pico a los 2-4 años, segundo a los 6-12 años	♀>>♂
Artritis entesitis	3-11%	Infancia tardía o adolescencia	♀<<♂
Artritis psoriásica	2-11%	Distribución bifásica, primer pico a los 2-4 años, segundo a los 9-11 años	♀>♂
Artritis indiferenciada	11-21%	-	-

FR: factor reumatoide.

ciar las formas de AIJ con afectación predominantemente periférica (de las articulaciones de los miembros), ni la presencia o antecedentes familiares de psoriasis, motivo más frecuente de exclusión de las distintas categorías de AIJ, permiten obtener formas clínicas homogéneas de artritis. Paradójicamente, el marcador más importante para diferenciar unas artritis pediátricas de otras no es clínico sino de laboratorio: la presencia de anticuerpos antinucleares.

La AIJ sistémica parece ser un síndrome más que una única enfermedad, con una patogenia muy diferente del resto de formas clínicas de AIJ (autoinflamatoria en lugar de autoinmune). Cada vez existen más evidencias de que, aunque sea más frecuente en la infancia, tiene un equivalente en adultos, la enfermedad de Still del adulto, para cuya clasificación no se exige, a diferencia de los criterios ILAR, la presencia de artritis.

Por todos estos motivos, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación[6] dirigida a identificar grupos más homogéneos de artritis pediátricas y a analizar de manera más precisa la evolución, pronóstico y tratamiento de cada forma clínica. Esta nueva propuesta facilitaría la unificación de la terminología a la hora de la transición de los pacientes a las unidades de adultos. Esta clasificación no ha sido validada, por lo que siguen vigentes los criterios ILAR revisados en Edmonton en 2001[1].

4. ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA AIJ

Dada la naturaleza de la enfermedad, no existe una única medida capaz de identificar y estandarizar el grado de actividad clínica para valorar la evolución de las distintas formas clínicas o la respuesta al tratamiento. Por ello, se han desarrollado varias escalas de medición de actividad, que incluyen la valoración combinada de diferentes parámetros clínicos, funcionales y de laboratorio[7] considerados importantes para este fin. Los más importantes son:

4.1. Criterio de mejoría ACR Pediátrico[8]

Es el criterio de mejoría de la artritis pediátrica de la Sociedad Americana de Reumatología. El American College of Rheumatology pediatric index (ACRped) incluye la valoración combinada de las siguientes variables:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- Número de articulaciones con artritis activa (NAA).

- Número de articulaciones con limitación de la movilidad (NAL).

- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico (EVAc). Se utiliza para ello una escala visual analógica que consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos figuran el valor cero ("enfermedad inactiva") y el valor diez ("actividad máxima").

- Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente o su familia (EVAp). Se utiliza una EVA de 10 cm con las características descritas en el punto anterior.

- Capacidad funcional valorada mediante un cuestionario. En la actualidad se emplea la versión española del Childhood Health Assessment Questionnaire (cHAQ), que valora la dificultad del niño para realizar diversas actividades cotidianas. Sus resultados se expresan en una escala que oscila entre 0 (ninguna limitación) y 3 (muy dependiente, precisa ayuda para realizar la mayoría de las actividades diarias).

- Reactante de fase aguda. Velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR).

Para considerar que se ha producido una mejoría en un paciente dado, se requiere que exista mejoría de al menos un 30% en 3 de las 6 variables descritas, sin que empeore más de 1 de las 3 restantes en más de un 30% (ACRped 30). Este criterio presenta una sensibilidad del 100%, una especificidad del 85%, una tasa de falsos positivos del 11% y una tasa de falsos negativos del 0%. El ACRped se ha aplicado en todos los ensayos clínicos que se han realizado desde su publicación en pacientes con AIJ[7,8].

Este mismo índice se puede utilizar con porcentajes de mejoría superiores (50, 70 o 90%), manteniendo el mismo criterio de que ninguna de las restantes variables empeore más de un 30%, originando los índices ACRped 50, ACRped 70 y ACRped 90 respectivamente[7,8].

4.2. Cuestionario de valoración de la actividad de la Artritis Juvenil[9]

El Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) es una herramienta publicada en 2009, diseñada para medir el grado de actividad de la enfermedad en un momento determinado. Es aplicable a todas las formas clínicas de AIJ, excepto la AIJ sistémica. Permite comparar el grado de actividad de un mismo paciente a lo largo del tiempo o comparar grupos de pacientes en ensayos clínicos. Se obtiene de la suma de cuatro componentes:

- Número de articulaciones activas. Dependiendo del número de articulaciones que se valoren, existen tres versiones del JADAS:

  – JADAS 10. Suma de todas las articulaciones activas (cualesquiera que sean) hasta un máximo de 10.

  – JADAS 27. Valoración de 27 articulaciones concretas: columna cervical, codos, carpos, metacarpofalángicas de los dedos primero a tercero, interfalángicas proximales de las manos, caderas, rodillas y tobillos.

  – JADAS 71. Suma de todas las articulaciones activas sobre un máximo de 71.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- Evaluación global de la enfermedad por parte del médico (EVAc 0-10 cm).
- Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y su familia (EVAp 0-10 cm).
- Elevación de reactantes de fase aguda. Incluye la valoración de la proteína C reactiva o de la VSG normalizada de acuerdo con la siguiente fórmula: [VSG (mm/h)-20] / 10.

Este instrumento ha demostrado ser muy útil porque permite identificar el grado de actividad de acuerdo con varios puntos de corte (**Tabla 3**):

- Enfermedad inactiva: puntuación menor de 1, tanto en AIJ oligoarticular como poliarticular.
- Enfermedad mínimamente activa: puntuación entre 1 y 2 en AIJ oligoarticular y entre 1 y 3,8 en AIJ poliarticular.

Tabla 3. Valoración de la actividad e inactividad de la enfermedad de acuerdo con el JADAS[9]

	JADAS 10/71	JADAS27	cJADAS10
Oligoartritis			
Inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad leve	1,1-2	1,1-2	1,1-1,5
Actividad moderada	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4
Actividad alta	>4,2	>4,2	>4
Poliartritis			
Inactiva	≤1	≤1	≤1
Actividad leve	1,1-3,8	1,1-3,8	1,1-2,5
Actividad moderada	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5
Actividad alta	>10,5	>8,5	>8,5

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score.

Existe una versión clínica del JADAS[9] (cJADAS o JADAS3) que no incluye los reactantes de fase aguda. Se obtiene de la suma de los tres primeros componentes, siendo su aplicación clínica similar. La principal ventaja que presenta es que es más sencilla de aplicar en la práctica clínica habitual, al no realizarse analítica en todos los controles clínicos; además, permite obtener la puntuación sin la demora que representa esperar al resultado de la analítica.

4.3. Criterio de enfermedad mínimamente activa[10]

Se ha propuesto la definición de enfermedad mínimamente activa cuando se cumplen los siguientes 2 o 3 criterios:

- AIJ oligoarticular: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA clínico) ≤2,5 cm y recuento de articulaciones activas de 0 (sin articulaciones activas).
- AIJ poliarticular: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVA clínico) ≤3,4 cm, evaluación global de la enfermedad por los padres o el paciente (EVA paciente) ≤2,5 cm y un recuento de articulaciones activas ≤1.

4.4. Criterio provisional de enfermedad inactiva[11]

Requiere la presencia de los siguientes 6 ítems:

- No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
- No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo con el Grupo de Trabajo para la eStandarización de la Nomenclatura de Uveítis (SUN)[12].
- VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
- Rigidez matutina ≤15 minutos.

Cuando se cumplen estos 6 ítems durante más de 6 meses seguidos mientras se recibe medicación, hablamos de remisión clínica con medicación. Se considera remisión clínica sin medicación cuando se cumplen estos 6 ítems seguidos durante 12 meses una vez suspendido el tratamiento[11].

4.5. Criterio preliminar de recaída[13]

Se define como el empeoramiento ≥40% de dos de las 6 variables recogidas en el ACRped, sin que mejore ninguna de las restantes variables en al menos un 30%. Un estudio realizado posteriormente confirmó la utilidad de estos criterios en la definición de recaída en la práctica clínica.

5. CONTROLES OFTALMOLÓGICOS

La periodicidad de los controles oftalmológicos en pacientes con AIJ sin antecedentes de uveítis (**Tabla 4**) depende de la forma clínica, de la presencia de ANA, de la edad al inicio de la enfermedad y de los años de evolución[14].

En los pacientes que presentan o han presentado uveítis la periodicidad de los controles (se-

Tabla 4. Periodicidad de los controles oftalmológicos en niños con AIJ sin antecedentes de uveítis[14]

Forma clínica	ANA	Edad al diagnóstico (años)	Duración de la enfermedad (años)	Riesgo	Frecuencia del control oftalmológico
Oligoartritis o Poliartritis FR negativo	+	≤6	≤4	Alto	3 meses
	+	≤6	>4	Moderado	6 meses
	+	≤6	>7	Bajo	12 meses
	+	>6	≤4	Moderado	6 meses
	+	>6	>4	Bajo	12 meses
	-	≤6	≤4	Moderado	6 meses
	-	≤6	>4	Bajo	12 meses
	-	>6	No aplicable	Bajo	12 meses
Resto de categorías	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Bajo	12 meses

ANA: anticuerpos antinucleares; **FR:** factor reumatoide.

Recomendaciones de las Secciones de Reumatología y Oftalmología de la Academia Americana de Pediatría.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

manales, mensuales o trimestrales) se realizará de acuerdo con las indicaciones del servicio de oftalmología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2.

2. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, *et al.* Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2011;63(1):267-75.

3. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Genetics and the classification of arthritis in adults and children. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1):7-17.

4. Thierry S, Fautrel B, Lemelle L, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis. A systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2):112-7.

5. Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopatic Arthritis. Lancet. 2007;369(9563):767-78.

6. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, *et al.* Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps. Pediatric Rheumatology International Trials Organization International consensus. J Rheumatol. 2019;46(2):190-7.

7. McErlane F, Beresford M, Baildam E, Thomson W, Hyrich K. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology. 2013;52(1): 1941-51.

8. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in Juvenile Arthritis. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1202-9.

9. Consolaro A, Giancane G, Schapapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, *et al.* Clinical outcome measures in Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):23.

10. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, *et al.* Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(8):1120-7.

11. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(7):929-36.

12. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.

13. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2002;29(5):1058-64.

14. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Section on Rheumatology; Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 2006;117(5):1843-5.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Anexo 1. Glosario[1]

- **Artritis:** derrame articular o limitación de la movilidad con dolor o molestias en la articulación, que persiste durante al menos 6 semanas, que es observada por un médico, y que no se debe a trastornos mecánicos u otras causas identificables.

- **Artritis de la articulación sacroilíaca:** molestias a la compresión directa sobre las articulaciones sacroilíacas.

- **Dactilitis:** hinchazón de uno o más dedos, generalmente asimétrica, que se extiende más allá del margen articular.

- **Dolor inflamatorio lumbosacro:** dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con la actividad.

- **Entesitis:** dolor o molestias en la inserción ósea de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia.

- **Espondiloartropatía:** inflamación de las entesis y articulaciones de la columna lumbosacra.

- **Factor reumatoide (FR), determinación positiva:** análisis positivo (de acuerdo con la definición del laboratorio de referencia) en al menos dos ocasiones separadas 3 meses entre sí en los primeros 6 meses de enfermedad.

- **Fiebre cotidiana:** fiebre ≥39 °C una vez al día que vuelve a la basal (≤37 °C) entre los picos.

- **Número de articulaciones afectas:** articulaciones que pueden ser evaluadas individualmente y que clínicamente se consideran como articulaciones separadas.

- **Psoriasis:** diagnosticado por un médico (no necesariamente un dermatólogo).

- **Punteado ungueal:** un mínimo de dos fositas en una o más uñas presentes en cualquier momento.

- **Serositis:** pericarditis o pleuritis o peritonitis.

- **Uveítis:** uveítis crónica anterior diagnosticada por un oftalmólogo.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Agustín Remesal Camba, Sara Murias Loza, Clara Udaondo Gascón
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Remesal Camba A, Murias Loza S, Udaondo Gascón C. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:37-47.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La oligoartritis es la forma más frecuente de presentación de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Se define como la presencia de artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años de edad, dura por lo menos 6 semanas y durante los 6 primeros meses afecta solo a 4 o menos articulaciones. En función de la evolución tras estos 6 primeros meses, diferenciamos entre AIJ oligoarticular persistente (nunca afecta a más de 4 articulaciones) y extendida (más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses de evolución). Suele afectar a niñas, con predominio de los miembros inferiores, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada. El diagnóstico es clínico. La manifestación extraarticular más frecuente es la uveítis anterior crónica. Las niñas pequeñas con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y poco tiempo de evolución son las más susceptibles a padecer uveítis asociada. Dado que la uveítis es asintomática es preciso llevar a cabo un cribado sistemático en estos pacientes mediante examen oftalmológico con lámpara de hendidura. El tratamiento de la AIJ oligoarticular debe ser escalonado e individualizado, ya que la presentación y el curso clínico son variables. Se emplean diversos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides intraarticulares, el metotrexato y, en los últimos años, los fármacos biológicos. El pronóstico funcional es bueno.

Palabras clave: artritis idiopática juvenil; artritis; oligoartritis; anticuerpos antinucleares.

Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis

ABSTRACT

Oligoarthritis is the most common form of juvenile idiopathic arthritis (JIA) at onset. It is defined as the presence of arthritis of unknown cause with onset before age 16 years, lasting for at least 6 weeks and involving 4 or fewer joints in the first 6 months. Depending on the number

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

of affected joints after the first 6 months, we differentiate two groups: persistent oligoarticular JIA (never involving more than 4 joints) and extended oligoarticular JIA (more than 4 affected joints after the first 6 months of disease). It usually affects girls, with a predominance of the lower extremities. The knee is the most frequently affected joint. The diagnosis is clinical. The most common extra-articular manifestation is chronic anterior uveitis. Young girls with positive ANA and a short duration of disease are at higher risk of associated uveitis. Since uveitis is asymptomatic, it is necessary to carry out periodic ophthalmological screenings in these patients by means of the slit lamp examination. The treatment of oligoarticular JIA should follow a stepwise approach and be individualized, as its the presentation and clinical course are variable. Different therapies are used, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), intra-articular corticosteroids, methotrexate and, in recent years, biologic drugs. The functional prognosis is good.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; arthritis; oligoarthritis; antinuclear antibodies.

1. CONCEPTO

La artritis idiopática juvenil (AIJ) oligoarticular se define como la presencia de artritis de causa desconocida que comienza antes de los 16 años de edad, dura por lo menos 6 semanas y durante los 6 primeros meses afecta solo a 4 o menos articulaciones. En función de la evolución tras estos 6 primeros meses, diferenciamos entre AIJ oligoarticular persistente (nunca afecta a más de 4 articulaciones) y extendida (más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses de evolución). Según la clasificación de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR), se excluyen los niños que cumpliendo estos criterios tengan:

- Psoriasis o antecedentes familiares de psoriasis en un familiar de primer grado.
- Artritis en paciente varón HLA-B27 positivo de comienzo después del sexto año de vida.
- Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de una de estas enfermedades en un familiar de primer grado.
- Presencia de IgM frente al factor reumatoide (FR) en dos determinaciones separadas por lo menos 3 meses.
- Artritis sistémica.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la incidencia general de la AIJ es de unos 10/100 000 niños por año y su prevalencia ronda los 100/100 000 niños. Entre las distintas categorías de AIJ, la más frecuente es la oligoartritis (50-80% de todos los subtipos), seguida de la poliartritis factor reumatoide (FR) negativo (20-25%), la artritis relacionada con entesitis (ARE) (15%) y AIJ de inicio sistémico (10%). La artritis psoriásica y la poliartritis FR positivo son las categorías menos frecuentes (aproximadamente un 5% cada una).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

La incidencia es variable en función de los criterios utilizados para clasificar estos pacientes:

- Aquellos estudios que han utilizado los criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR) la estimaron en 7/100 000 niños menores de 16 años en Suecia[1] y en 11,2 en Noruega[2].

- Otros estudios que aplicaron los criterios del American College of Rheumatology (ACR) estimaron una incidencia de 1/100 000/año en Japón[3] y de 18 en Finlandia[4].

- Un estudio multicéntrico español realizado en Cataluña que utilizó los criterios de la ILAR estimó una incidencia anual de 3,5 casos/100 000 menores de 16 años[5].

El pico de incidencia se encuentra entre 1 y 2 años de edad. Una aparición más tardía debe hacernos replantear el diagnóstico en busca de una causa alternativa, como una artritis relacionada con entesitis, una artritis psoriásica o una poliartritis.

La enfermedad predomina entre las niñas, con una proporción de 3 niñas por cada niño afecto. Esta preferencia por el sexo femenino es más marcada en los pacientes que asocian uveítis, llegando a ser de hasta 5 niñas por cada niño.

3. ETIOPATOGENIA

Los mecanismos etiopatogénicos de la AIJ no están del todo esclarecidos, aunque la diversidad de sus formas clínicas sugiere la presencia de múltiples factores genéticos y ambientales y mecanismos fisiopatológicos distintos. La categoría oligoarticular ha sido la más frecuentemente encontrada entre parejas de hermanos, y se ha descrito su asociación con los antígenos HLA-A2, HLA-DRB*11 y HLA DRB*08[6].

A nivel histopatológico, se observa hipertrofia de la sinovial e infiltración por células mononucleares (linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y células plasmáticas). La inflamación conlleva procesos de neovascularización y producción de enzimas con capacidad para erosionar el cartílago y el hueso. Todo ello se traduce en el potencial desarrollo de trastornos del crecimiento generales o locales con presencia de dismetrías cuando la artritis ha sido asimétrica.

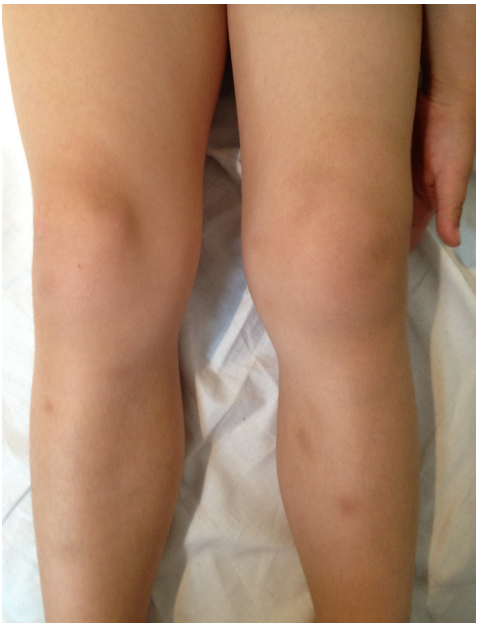
4. CLÍNICA

Aunque existe una importante heterogeneidad entre las diferentes formas clínicas de AIJ, en general en todas ellas la artritis se manifiesta con tumefacción, limitación y aumento local de temperatura, sin cambios de color en la piel suprayacente. El dolor es de intensidad variable, a menudo discreto, mientras que lo que predomina es la rigidez matutina o tras el reposo.

En la **AIJ categoría oligoartritis,** las articulaciones implicadas suelen ser rodillas y tobillos, de forma asimétrica. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies se afectan en un 6% de los casos, mientras que únicamente en un 3% de los casos se afectan codos, caderas, carpos o la articulación temporomandibular. En un 50% de los casos, el inicio es monoarticular, siendo la articulación más frecuentemente afectada en estos casos la rodilla[7] (**Figura 1**). Hasta un 70% de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Artritis de rodilla izquierda en paciente con AIJ oligoarticular



los casos presenta anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. No asocia fiebre, y los reactantes de fase aguda son normales o están discretamente elevados. Estos pacientes tienen riesgo de padecer uveítis anterior crónica, que es característicamente asintomática, por lo que se recomiendan controles oftalmológicos periódicos con lámpara de hendidura. El curso clínico suele ser intermitente, con fases de actividad inflamatoria que alternan con otras fases de remisión de la enfermedad, aunque existe un porcentaje de casos en los que se describe una actividad persistente de la actividad inflamatoria. El grupo de pacientes en los que tras los primeros 6 meses de enfermedad se produce afectación de un número creciente de articulaciones (AIJ oligoarticular extendida) se caracteriza por una menor frecuencia de uveítis.

5. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

De forma general, el diagnóstico de AIJ se alcanza mediante exclusión de otras etiologías de artritis, por lo que interesa una exhaustiva anamnesis y exploración física que permitan orientar las exploraciones complementarias. Por otra parte, en la **Tabla 1** se detalla el diagnóstico diferencial de la monoartritis en edad pediátrica.

5.1. Anamnesis

La anamnesis debe indagar acerca de:

- Tiempo de evolución de los síntomas: el diagnóstico de AIJ precisa una duración de la artritis de al menos 6 semanas.
- La presencia de ritmo horario inflamatorio: empeorando tras el reposo, habitualmente con rigidez matutina y mejoría tras la actividad ("calientan").
- Presencia de manifestaciones extraarticulares: fiebre o exantema, cambios en el ritmo intestinal.
- Antecedente o concurrencia de proceso infeccioso, de interés en el diagnóstico diferencial.
- En cuanto a los antecedentes familiares, es importante preguntar específicamente por artritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartropatías, uveítis u otras enfermedades autoinmunes.

5.2. Exploración física

El examen físico general es siempre importante al abordar una artritis pediátrica, principalmente buscando exantemas o visceromegalias.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de monoartritis

Relacionada con infección	Artritis séptica	Dolorosa, asociada frecuentemente a fiebre o febrícula y aumento variable de RFA. Líquido articular: recuento celular >50 000, turbio/purulento. Más frecuente en niños pequeños (<3 años) debida a *K. kingae* y menos en niños mayores (en estos, *S. aureus* como germen más frecuente)
	Tuberculosis	Infrecuente. Debe sospecharse ante artritis con evolución tórpida pese a tratamiento antibiótico o esteroideo
	Artritis vírica	Más frecuentemente poliarticular
	Artritis reactiva	Más frecuentemente poliarticular
Traumática	Muy raras en menores de 8-10 años. Líquido sinovial poco o nada celular. La resonancia magnética es clave en el diagnóstico, para demostrar lesión estructural o anomalías morfológicas preexistentes	
Tumoral	Sinovitis vellonodular pigmentaria	Muy infrecuente. Cursa con artritis recidivante y es típica la localización en rodilla. El líquido sinovial ofrece un aspecto característico, marrón oscuro o hemático
	Hemagioma sinovial	Muy infrecuentes en la infancia
	Sarcoma sinovial	
Inflamatoria	STC	Cuadro clínico típico que permite limitar las exploraciones complementarias: niños de 3-9 años, más frecuentemente varones, con inicio brusco de la clínica (dolor inguinal irradiado a muslo y cojera). Curación rápida, en 3-6 días.
	EII	Más frecuentemente poliarticular (ver **Tabla 3**)
Hemartros	La hemofilia y otros trastornos de la coagulación pueden cursar con hemartros recidivante. La obtención de líquido sinovial hemático en artrocentesis obliga a descartar estas patologías.	

RFA: reactantes de fase aguda; **STC:** sinovitis transitoria de cadera; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.

La exploración del aparato locomotor se inicia observando la actitud espontánea que adopta el paciente, valorando las posturas antiálgicas. La artritis se explora buscando la presencia de tumefacción (teniendo en cuenta que las articulaciones profundas como cadera, hombro y sacroilíacas no la manifiestan), limitación y dolor. Se define la artritis como la tumefacción o limitación dolorosa de la movilidad articular, mientras que artralgia es el dolor articular sin presencia de limitación. El rubor de la piel no es propio de artritis, sino de inflamación de los tejidos blandos periarticulares (frecuente en urticaria y púrpura de Schönlein-Henoch). Es importante evaluar específicamente la marcha del paciente para detectar una posible cojera, así como identificar posibles asimetrías musculares o dismetrías óseas sugestivas de artritis crónica[8].

5.3. Exploraciones complementarias

Deben solicitarse de forma dirigida, según el diagnóstico de sospecha al que se llega tras la exploración física y la anamnesis, pudiendo además ayudar a excluir otras causas de artritis.

De forma general interesan hemograma y bioquímica básicas, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), FR, HLA-B27 y ANA; sedimento de orina; serologías de patógenos frecuentes y Mantoux (u otras pruebas de detección de tuberculosis).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 2. Imagen ecográfica de una artritis activa de rodilla. Corte longitudinal: derrame e hipertrofia sinovial en el receso suprapatelar

Las pruebas de imagen pueden ser útiles en el diagnóstico; en particular, la ecografía articular es una herramienta que permite confirmar el aumento del espacio articular por derrame sinovial o hipertrofia sinovial en pacientes con clínica dudosa (**Figura 2**). La radiografía simple tiene interés en cuantificar el daño crónico (estrechamiento del espacio interarticular, erosiones) y para diferenciar procesos diferentes a AIJ que puedan cursar con dolor articular (fracturas, osteocondrosis y otras enfermedades ortopédicas).

En la AIJ oligoarticular los reactantes de fase aguda suelen ser normales o, en caso de estar elevados, hacerlo de forma leve. En caso de encontrarse otras alteraciones analíticas, habrá que plantearse otras posibilidades diagnósticas, ya que lo más frecuente es que el estudio analítico sea normal. El FR suele ser negativo, mientras que los ANA suelen ser positivos a título bajo (menos de 1/640) en la mayoría de los niños con oligoartritis[9].

La artrocentesis debe realizarse siempre ante una monoartritis y será de ayuda en el diagnóstico de una AIJ oligoarticular. El recuento celular del líquido sinovial suele mostrar un patrón inflamatorio, aunque en ocasiones es indistinguible de una artritis séptica.

5.4. Diagnóstico diferencial

Al abordar el proceso diagnóstico, tienen especial interés la edad, el sexo, el número de articulaciones afectadas, los síntomas sistémicos, el antecedente infeccioso y el tiempo de evolución del cuadro. Si la artritis afecta a una sola articulación (generalmente suele ser la rodilla), las posibilidades etiológicas incluyen un grupo variado de patologías. En la **Tabla 1** se describen los datos clínicos clave para el diagnóstico de las más frecuentes.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la AIJ oligoarticular debe ser escalonado e individualizado, ya que la presentación y el curso clínico son variables. La actitud terapéutica debe ser dirigida y dinámica, adecuándose a las necesidades de cada caso y en cada momento de la evolución. Es importante destacar que las diversas sociedades científicas relacionadas con las enfermedades reumáticas pediátricas coinciden en subrayar la necesidad del diagnóstico precoz del niño con AIJ y su derivación pronta y pertinente a centros especializados, con objeto de evitar retrasos innecesarios

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

en el tratamiento. Los objetivos son alcanzar la remisión clínica y prevenir el daño articular para conseguir un crecimiento y desarrollo normales, evitando las secuelas, las cuales aparecen a consecuencia de un control insuficiente de la enfermedad. En los últimos años, la monitorización de la actividad clínica de la enfermedad ha cobrado gran protagonismo mediante la propuesta de diferentes índices, siendo el Juvenile Arthritis Disease Activity Index (JADAS) el preferentemente empleado en la actualidad.

Entre 2011 y 2012, como iniciativa del American College of Rheumatology (ACR), se elaboraron unas recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad dirigidas a cada categoría de AIJ, incluida la oligoarticular. Dichas recomendaciones se recogen de forma resumida en la **Tabla 2**.

Las infiltraciones intraarticulares con corticoides son muy utilizadas ya que, aunque no han demostrado frenar la enfermedad, sí consiguen controlar la inflamación articular, disminuir la probabilidad de desarrollar flexos y, si se emplean de forma precoz, pueden prevenir el desarrollo de dismetrías. La utilización de las infiltraciones con corticoides son una buena alternativa al tratamiento corticoideo sistémico, reduciendo el riesgo de efectos secundarios indeseables. El ACR recomienda la utilización de hexacetónido de triamcinolona por ser menos soluble y, por tanto, presentar una mayor duración de su acción. Para considerar una infiltración efectiva, se estima que la mejoría clínica tras la misma debe durar al menos 4 meses. Se ha visto que el efecto de la infiltración es mejor y más duradero cuando esta se realiza en la rodilla que en la cadera[10]. Es importante resaltar que las infiltraciones deben realizarse en la medida de lo posible con un adecuado control del dolor, incluso con anestesia general si la situación lo requiere: en función de las características del paciente, cuál sea la articulación afectada, y por supuesto la edad del paciente. De esta forma se consigue una optimización de la técnica que conlleva una mejor evacuación del líquido sinovial, así como una mejor acción del fármaco infiltrado. De forma general, se recomendará al paciente no cargar la articulación infiltrada en las siguientes 24 horas a la

Tabla 2. Recomendaciones de la American College of Rheumatology para el tratamiento de la AIJ[10]

Antecedentes de artritis en 4 o menos articulaciones
1. AINE en monoterapia cuando hay poca actividad, máximo 2 meses si persiste la artritis
2. Infiltraciones articulares con triamcinolona en la artritis activa
3. Metotrexato con o sin infiltraciones articulares con triamcinolona en caso de actividad articular importante o factores de mal pronóstico
4. Agente biológico cuando la actividad es persistente
Antecedentes de artritis en 5 o más articulaciones
1. AINE en monoterapia no están indicados
2. Tratamiento inicial con metotrexato con o sin infiltraciones articulares con triamcinolona y AINE
3. Fármaco biológico en las artritis que permanecen activas

AIJ: artritis idiopática juvenil; **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

infiltración para conseguir un mejor efecto de esta. La mayoría de los autores recomiendan no exceder de 3 infiltraciones al año en una misma articulación y con un intervalo mínimo de 3 meses entre cada una de ellas.

En aquellos pacientes con enfermedad activa grave o moderada y con factores de mal pronóstico (afectación de cadera, columna cervical, tobillo, muñeca, elevación de reactantes de fase aguda o presencia de daño articular) se iniciará tratamiento con metotrexato de forma precoz a la vez que se realizan las infiltraciones. Las recomendaciones del ACR estiman un tiempo de espera de al menos 3 meses para evaluar respuesta a metotrexato en el grupo de pacientes con factores de mal pronóstico, y de 6 meses en el resto de los pacientes. En aquellos pacientes en los que enfermedad no se controla con dosis óptima de metotrexato debe asociarse un fármaco anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF)[11].

7. SEGUIMIENTO

La AIJ oligoarticular es una enfermedad crónica que, en líneas generales, alterna periodos de remisión –con o sin tratamiento– con brotes de actividad inflamatoria. No obstante, el curso clínico es variable. Aunque tras la aparición de los fármacos biológicos el pronóstico ha mejorado de forma importante, suponiendo una revolución en el manejo de esta enfermedad, los pacientes con oligoartritis precisan seguimiento médico especializado para monitorizar el tratamiento y la actividad clínica. A continuación, se resumen algunos aspectos relevantes del seguimiento de estos pacientes:

- **Controles oftalmológicos**: algunas características de la enfermedad determinan un mayor riesgo de padecer uveítis anterior crónica. Las niñas pequeñas con ANA positivos y poco tiempo de evolución son las más susceptibles. Aunque no es la norma, en ocasiones la uveítis precede a la artritis y, dado que la mayoría de las veces es asintomática, es preciso llevar a cabo un cribado sistemático mediante examen oftalmológico con lámpara de hendidura. La frecuencia de las valoraciones oftalmológicas viene dada por los factores de riesgo y se muestra en la **Tabla 3**.

- **Controles analíticos:** en general, se realiza control analítico cada 3-4 meses en aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico, que incluye un hemograma para recuento celular y una bioquímica para monitorizar la función hepática y renal. Con cierta frecuencia, los niños en tratamiento con metotrexato presentan hipertransaminasemia discreta, que se corrige habitualmente con la reducción de dosis del fármaco.

- **Dieta y suplementos:** al igual que en otras categorías de AIJ, los pacientes con oligoartritis no precisan seguir ninguna dieta especial, ya que no hay evidencia científica acerca de posibles beneficios mediante modificaciones en la alimentación. Por otro lado, sí son necesarias las siguientes intervenciones:

  – **Suplementos de ácido fólico**: el metotrexato ejerce antagonismo con el folato, por lo que es necesario tomar un suplemento semanal de ácido fólico.

  – **Suplementos de calcio y vitamina D:** los niños que reciban glucocorticoides de forma prolongada deben tomar diariamen-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Revisiones oftalmológicas recomendadas en niños con AIJ

Forma clínica	ANA	Edad al diagnóstico (años)	Duración de la enfermedad (años)	Riesgo	Frecuencia controles oftalmológicos
Oligoartritis o poliartritis	+	≤6	≤4	Alto	3 meses
	+	≤6	>4	Moderado	6 meses
	+	≤6	>7	Bajo	12 meses
	+	>6	≤4	Moderado	6 meses
	+	>6	>4	Bajo	12 meses
	-	≤6	≤4	Moderado	6 meses
	-	≤6	>4	Bajo	12 meses
	-	>6	No aplicable	Bajo	12 meses
Sistémica	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Bajo	12 meses
Estas recomendaciones se deben aplicar desde la infancia hasta la adolescencia.					
Si uveítis previa: controles con una periodicidad a criterio del oftalmólogo, si bien se recomienda que sea mensual durante los 6 primeros meses **Si uveítis activa:** control según indicaciones del servicio de oftalmología					

ANA: anticuerpos antinucleares.

Fuente: Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J; Section on Rheumathology; Section of Ophtalmology. Ophthalmologic examinations in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. Pediatrics. 2006;117:1843-5.

te un suplemento de calcio y vitamina D para disminuir el riesgo de osteoporosis.

- **Vacunaciones:** los niños que reciban tratamiento con corticoides, fármacos inmunomoduladores o agentes biológicos no deben recibir vacunas de microorganismos vivos atenuados. En cambio, todas las demás están recomendadas, incluyendo la vacuna frente a la gripe cada temporada. No obstante, la pautas de vacunación en niños con AIJ están siendo objeto de revisión y podrían modificarse en el futuro.

- **Actividad física.** No es necesario limitar la actividad física más allá de la propia que el niño tolere. En situación de artritis activa, no hay motivo para recomendar el reposo articular, ya que el propio paciente lo demanda; y en periodos de remisión, se debe fomentar la práctica de actividad deportiva, beneficiosa para cualquier niño. Los pacientes que han presentado artritis activa durante periodos de tiempo más o menos prolongados pueden haber desarrollado hipotrofia muscular en las extremidades afectadas, que suele corregirse al poco tiempo de retomar una actividad física normal. La práctica de deporte acelera la recuperación de masa muscular y ayuda a controlar el peso en pacientes en tratamiento con corticoides.

- **Dismetrías**. Como se ha descrito previamente, la artritis asimétrica de extremidades inferiores puede conllevar el desarrollo de dismetría a favor de la extremidad afectada. En ocasiones, si es pronunciada, puede asociar

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

alteraciones de la marcha y la postura, y está indicado el empleo de alzas en el miembro más corto. Dependiendo de la edad del niño y del adecuado control de la enfermedad, las dismetrías se corrigen parcial o totalmente con el tiempo[12].

8. EVOLUCIÓN

De forma general, los pacientes con oligoartritis presentan mejor pronóstico que el resto de grupos de artritis idiopática juvenil. Interesa resaltar que el porcentaje de remisión a los 5 años se sitúa entre el 20% y el 50%, mientras que a los 10 años entre el 47% y 60%, según las series[13].

La forma oligoarticular persistente puede permanecer en remisión muchos años y, tras estos, presentar nuevos brotes. Por otra parte, algunos factores de riesgo se asocian a que una oligoartritis se extienda y son principalmente: la afectación inicial de más de una articulación, la afectación de una articulación del miembro superior, la elevación de reactantes de fase aguda y en particular de la velocidad de sedimentación por encima de 100 mm/h al inicio de la enfermedad, o la afectación precoz de carpo o tobillo[14]. En la AIJ oligoarticular extendida se suelen afectar un menor número de articulaciones que en las formas de inicio poliarticular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson Gäre B, Fasth A, Anderson J, Bergund G, Ekström H, Eriksson M, *et al*. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis: a population survey. Ann Rheum Dis. 1987;46:277-81.
2. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norwey: a ten-year retrospective study. Clin Exp Rheumatol. 1998;16:99-101.
3. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Pediatr Jpn. 1997;39:242-4.
4. Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children: a prospective study. Arthritis Rheum. 1986;29:1232-8.
5. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, *et al*. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). JIA epidemiology in Catalonia. Scand J Rheumatol. 2010;39:472-9.
6. Thomson W, Barret JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE *et al*. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology. 2002;41:1183-9.
7. Iglesias E, Camacho-Lovillo M. Artritis idiopática juvenil oligoarticular y asociada a anticuerpos antinucleares. En: Modesto C, Gámir ML (eds.). Marge Médica Books. Artritis idiopática juvenil. 1.ª ed. Barcelona: Editorial Médica Marge; 2011. p. 51-66.
8. Murias Loza S. Artritis idiopática juvenil. En: Moro M, Málaga S, Madero L (eds.). Cruz. Tratado de Pediatría. 11.ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 628-35.
9. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of pediatric rheumatology. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2010. p. 211-304.
10. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, Dewitt E, *et al*. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res. 2011;63:465-82.

11. Sherry DD, Stein LD, Reed AM. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intrarticular steroids. Arthritis Rheum. 1999;42:2330-4.

12. Breit W, Frosh M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. J Rheumatol. 2000;27:2996-702.

13. García-Consuegra J. Artritis idiopática juvenil. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p. 199-207.

14. Guillaume A, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long term outcome and prognosis in oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43:1858-65.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Belén Sevilla Pérez
FEA de Pediatría. Área de Pediatría y Reumatología Pediátrica. UGC de Pediatría.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Sevilla Pérez B. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:49-59.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es aquella que involucra 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad. La clasificación de la Internacional League of Associations for Rheumatology (ILAR) distingue entre 2 categorías en función de la presencia del factor reumatoide (FR) IgM: AIJ poliarticular FR (+) y AIJ poliarticular FR (-). Ambos tipos afectan a las niñas con mayor frecuencia que a los niños. Suponen aproximadamente el 30% de todas las AIJ.

Los niños con AIJ poliarticular tienen un curso más refractario en comparación con otras formas de AIJ con menos articulaciones afectadas. Presentan también mayor riesgo de daño articular.

La forma poliarticular FR (+) se asemeja a la artritis reumatoide del adulto con potencial pronóstico desfavorable, presentando la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones.

Actualmente disponemos de tratamientos eficaces que han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: artritis idiopática juvenil; fármacos modificadores de la enfermedad (biológicos); artritis idiopática juvenil poliarticular; tratamiento.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

ABSTRACT

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) refers to forms involving five or more joints in the first 6 months of disease. The classification of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) differentiates 2 categories based on the presence of IgM rheumatoid

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

factor (RF): RF (+) polyarticular JIA and RF (-) polyarticular JIA. Both types affect girls more frequently than boys. Polyarticular forms amount to approximately 30% of all cases of JIA.

Children with poliarticular JIA tend to have a more refractory course compared to others forms of JIA with fewer affected joints. They also have a higher risk of articular damage.

The clinical course of RF (+) polyarticular JIA resembles that of rheumatoid arthritis in adults, with an unfavourable prognosis and a similar pattern of joint involvement, course of disease and tendency to cause erosions.

Nowadays, there are effective treatments which have increased the patients´ life quality and prognosis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; disease-modifying drugs (biologic drugs); polyarticular juvenile idiopathic arthritis; treatment.

1. CONCEPTO

La forma poliarticular de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es aquella que involucra 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad. La clasificación de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) distingue entre 2 categorías en función de la presencia del factor reumatoide (FR) IgM: AIJ poliarticular FR (+) y AIJ poliarticular FR (-)[1]. Ambos tipos afectan a las niñas con mayor frecuencia que a los niños. Suponen aproximadamente el 30% de todas las AIJ.

La edad de comienzo en la forma poliarticular FR (-) sigue un patrón bifásico, con dos picos de aparición: uno entre 2 y 4 años y otro entre 6 y 12 años. El subgrupo FR (+) es más común en la infancia tardía y la adolescencia.

La forma poliarticular FR (+) se asemeja a la artritis reumatoide del adulto con potencial pronóstico desfavorable, presentando la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones[2].

De acuerdo con los criterios de clasificación de la ILAR[1], se excluyen de esta categoría a:

- Los pacientes con psoriasis o antecedente de un familiar de primer grado con psoriasis.
- Enfermos con diagnóstico de AIJ sistémica.
- Los varones que comienzan la enfermedad por encima de los 6 años con HLA B27 positivo.
- Aquellos cuya enfermedad forme parte del espectro de las artritis relacionadas con entesitis, esto es, pacientes con antecedentes personales o de un familiar de primer grado afecto de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

2. AIJ POLIARTICULAR FR (-)

Se estima que supone entre un 20 y un 30% del total de las formas de AIJ. Es probablemente el grupo más heterogéneo, pudiéndose distinguir 3 subtipos[2].

El primero es una forma con afectación poliarticular asimétrica de inicio temprano, entre los 2-4 años, clínicamente similar al subtipo de AIJ oligoarticular extendida, pero con afectación de más de 4 articulaciones en los primeros 6 meses. Predomina en niñas, los anticuerpos antinucleares (ANA) suelen ser positivos y presentan un riesgo elevado de desarrollo de uveítis anterior crónica. Se asocian con HLA-DRB1*0801.

El segundo subtipo tiene una afectación articular simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, se inicia entre los 6 y 12 años, se asocia con negatividad de los ANA y elevación de los reactantes de fase aguda, y su evolución y pronóstico es variable.

Por último, el tercer subtipo, llamado sinovitis seca, se caracteriza por una mínima inflamación articular, pero con importante rigidez, que conduce a un rápido desarrollo de contracturas en flexión. La velocidad de sedimentación y otros parámetros inflamatorios se encuentran normales o ligeramente elevados. Este subtipo a menudo responde mal al tratamiento y podría seguir un curso destructivo.

3. AIJ POLIARTICULAR FR (+)

Representa, según las series, un 2-5% de todas las formas de AIJ. Afecta generalmente a niñas al final de la infancia o en la adolescencia. La artritis es simétrica, tanto de las grandes como de las pequeñas articulaciones de miembros superiores e inferiores, siendo característica la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos, las muñecas y también las interfalángicas y las metatarsofalángicas de los pies. La columna cervical y la articulación temporomandibular se afectan tempranamente. Respeta la columna dorsal y lumbar, así como las articulaciones sacroilíacas.

Se pueden producir deformidades en las manos y muñecas. La micrognatia, a diferencia de la poliartritis FR (-), no es frecuente, posiblemente por el inicio de la enfermedad en edades más tardías.

Pueden estar presentes síntomas sistémicos, como astenia y pérdida de peso, cuando la enfermedad está activa, aunque es excepcional la fiebre y no presentan exantema.

Las manifestaciones extraarticulares son raras, a excepción de los nódulos reumatoideos, que aparecen hasta en un 30% de los casos en el primer año de la enfermedad. Se suelen localizar sobre prominencias óseas como el olecranon, en zonas de presión, en las vainas de los tendones flexores, en el tendón aquíleo y en las plantas de los pies. Se relacionan con peor pronóstico. En estos pacientes es excepcional la presencia de uveítis[2].

El haplotipo HLA DR4 (DRB1*0401) tiene una fuerte asociación con la forma poliarticular FR (+). Estos datos junto la positividad de los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), al igual que en la artritis reumatoide del adulto, hacen pensar que se trata de la misma enfermedad con inicio en la infancia.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con poliartritis debe establecerse principalmente con procesos infecciosos o relacionados con infección, con otras formas de AIJ u otras enfermedades reumatológicas, y con otros procesos de diversa etiología (malignos, metabólicos, genéticos...).

4.1. Infecciosos o relacionados con infección

4.1.1. Artritis víricas

La causa más frecuente de poliartritis son las infecciones víricas, siendo los agentes etiológicos habituales el parvovirus B19, el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus y los herpes virus. Otros mucho más infrecuentes son los virus hepatitis B, C y el virus de la inmunodeficiencia humana. Son autolimitadas y asocian otros síntomas (astenia, fiebre, exantemas, organomegalias y adenopatías) característicos de las infecciones víricas. La artritis suele ser dolorosa y el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es suficiente.

4.1.2. Artritis séptica

La artritis séptica con afectación poliarticular es excepcional y más aún fuera del periodo neonatal donde se ha descrito algún caso relacionado con infección por *Streptococcus agalactiae*. Los pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas por vía parenteral también pueden ser más propensos.

4.1.3. Artritis reactiva (AR)

Es una artritis inflamatoria estéril aguda que puede estar causada por una reactividad cruzada mediada por células T y B frente a antígenos similares (mimetismo molecular). A diferencia de la AIJ poliarticular, es limitada en el tiempo.

Las artritis reactivas más frecuentes en niños son las que se producen tras una infección entérica por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* o *Yersinia*. Las de origen urinario son más raras. Otros agentes relacionados con las AR son la *Chlamydia* o la *Borrelia burgdorferi*, que causa la enfermedad de Lyme, excepcional en nuestro medio.

El síndrome de Reiter se refiere al síndrome clínico de AR que se presenta junto a manifestaciones extraarticulares de conjuntivitis y uretritis. El HLA-B27 se asocia fuertemente con la AR y con este síndrome.

En las AR predomina la afectación de articulaciones de miembros inferiores de forma asimétrica y son frecuentes la entesitis y la dactilitis. En otras ocasiones la artritis es migratoria, a diferencia de la poliartritis persistente y aditiva característica de la AIJ.

Los pacientes con infección por *Neisseria gonorrhoeae* puede tener una fase temprana de artritis migratoria poliarticular asociada a fiebre, exantema y tenosinovitis en muñecas o tobillos. Se debe sospechar en adolescentes sexualmente activos.

La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria multisistémica, muy infrecuente en nuestro medio, aunque se puede observar algún caso esporádico, que se produce 2 o 3 semanas después de una infección por *Streptococcus pyogenes* betahemolítico del grupo A. Causa una artritis migratoria que se caracteriza por intenso dolor.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Los pacientes con fiebre, artritis y una infección estreptocócica que no cumplen los criterios de Jones de fiebre reumática aguda pueden diagnosticarse de AR posestreptocócica.

4.2. Enfermedades autoinmunes reumatológicas

En ocasiones puede ser difícil distinguir el subtipo poliarticular FR (-) de otros subtipos de AIJ, en especial de la forma AIJ psoriásica y de la artritis relacionada con entesitis (ARE), más aún si no están presentes los síntomas cutáneos y la afectación ungueal (tan característica de la psoriasis) o no asocian entesitis, dactilitis o tarsitis. En la ARE predomina la afectación de grandes articulaciones en extremidades inferiores.

La poliartritis puede estar presente al debut o durante el curso de diversas enfermedades reumatológicas.

El lupus eritematoso sistémico afecta a niñas con más frecuencia que a niños, entre los 12 y 13 años, y puede cursar con poliartritis dolorosa, no erosiva, que afecta a grandes y a pequeñas articulaciones y es menos deformante que en la AIJ. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos, generalmente a título elevado, pero la presencia de los anticuerpos anti-DNA de doble cadena es específica.

Otra conectivopatía, como la esclerodermia, puede comenzar de forma insidiosa con contracturas de pequeñas articulaciones en manos sin derrame. La dermatomiositis juvenil también puede tener afectación poliarticular. Las manifestaciones cutáneas nos ayudan al diagnóstico de estas dos enfermedades y, en el caso de la dermatomiositis, la debilidad muscular nos dará la clave.

4.3. Las vasculitis

En la enfermedad de Kawasaki, la artritis se presenta en la fase subaguda de la enfermedad y suele afectar a las rodillas y a los tobillos, aunque también pueden estar implicadas las pequeñas articulaciones de las manos. Los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch y dolor articular no suelen presentar derrame sinovial, se trata en realidad de una pseudoartritis debida a la tumefacción periarticular característica.

4.4. Otras enfermedades inflamatorias

La sarcoidosis puede manifestarse con fiebre, artritis, uveítis, exantema y enfermedad pulmonar. La artritis afecta especialmente a tobillos y muñecas.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis es la manifestación extradigestiva más frecuente. Suelen afectarse las articulaciones de miembros inferiores y, con menor frecuencia, hay afectación axial, implicando las articulaciones sacroilíacas y la columna lumbar, preferentemente en niños varones HLA-B27 positivos.

4.5. Falsas artritis

Muchos cuadros que se caracterizan por artralgia y mialgia pueden diagnosticarse erróneamente como AIJ. El dolor óseo, sobre todo nocturno, y el malestar, junto con datos analíticos como trombocitopenia y neutropenias, nos deben hacer sospechar la existencia de una enfermedad oncológica subyacente.

Otras causas de falsa artritis son las urticarias, las celulitis y las patologías que cursan con hiperlaxitud donde predomina el dolor articular

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

por la tarde, sin que exista tumefacción ni rigidez asociada.

5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de AIJ es clínico y se realiza tras haber descartado otras causas identificables de artritis mediante una correcta anamnesis, exploración física y tras la realización de las pruebas complementarias oportunas.

Los datos de laboratorio son inespecíficos; podemos encontrar una anemia leve secundaria a un proceso inflamatorio crónico, con reactantes de fase aguda discretamente elevados.

Los cultivos (frotis faríngeo, coprocultivo, urocultivo) y las serologías son útiles para establecer el diagnóstico diferencial con artritis infecciosas o posinfecciosas.

El estudio se completa con la cuantificación de inmunoglobulinas, del complemento, y la determinación de los ANA, los antígenos nucleares extraíbles (ENA), el FR y el HLA-B27.

Los ANA son positivos en el 40-50% de los pacientes, casi siempre niñas, que inician la enfermedad antes de los 6 años y pertenecen a la forma FR (-).

La presencia de FR en 2 determinaciones separadas 3 meses entre sí distingue a la AIJ poliarticular FR (+) de la AIJ poliarticular FR (-). Los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) son característicos de la forma poliarticular FR (+).

El Mantoux o el *interferón gamma release assays* (IGRA) se realizan durante el estudio y previo al inicio del tratamiento con metotrexato y, en especial, antes de la terapia con anti-TNFα[3]. La valoración oftalmológica para detectar la presencia o no de uveítis debe realizarse en el primer mes tras diagnóstico de la artritis.

La ecografía articular nos permite evidenciar la presencia de derrame, hipertrofia sinovial y tenosinovitis, sobre todo cuando tenemos dudas mediante la exploración física, de la afectación de determinadas articulaciones.

Si la enfermedad permanece activa durante el primer año del diagnóstico, pueden aparecer erosiones óseas que, inicialmente, pueden no observarse en las radiografías simples, pero sí en la resonancia magnética.

6. TRATAMIENTO

Actualmente disponemos de tratamientos eficaces que han mejorado el pronóstico de los pacientes con AIJ poliarticular. El objetivo ideal de la terapia es alcanzar la remisión o un estado de mínima actividad. Las distintas estrategias o planes de tratamiento recomiendan un empleo precoz de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)[4-6]. Son estrategias en las que se intensifica el tratamiento en función de la actividad clínica y de la presencia de factores de pronóstico desfavorable.

Los AINE son utilizados como primer escalón terapéutico mientras se realiza el estudio y el diagnóstico, o como tratamiento puente junto con las infiltraciones articulares de corticoides, hasta que el FAME alcanza pleno efecto. Alivian el dolor y la rigidez.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

El uso de corticoides sistémicos se limita a aquellos pacientes con AIJ poliarticular con criterios de gravedad. Se pueden utilizar ciclos cortos de prednisona a 0,2-0,5 mg/kg/día, inicialmente hasta que el FAME sea efectivo o durante las reagudizaciones.

6.1. FAME sintéticos

El tratamiento con FAME en los pacientes con AIJ poliarticular debe iniciarse de forma precoz.

El metotrexato ha demostrado ser eficaz y seguro a dosis de 10-15 mg/m^2 en una única dosis semanal. En la forma poliarticular se recomiendan dosis de inicio de 15 mg/m^2. Puede administrarse oral, aunque es preferible subcutáneo, por su mejor biodisponibilidad y tolerancia. Se puede aumentar hasta 20 mg/m^2 (máximo de 25 mg/semanal), aunque dosis superiores a 15 mg/m^2 no han demostrado ventajas adicionales. El ácido fólico se administra a las 24 h del metotrexato para combatir los efectos secundarios[7].

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas que se administra por vía oral a diario. Aunque se ha establecido su eficacia en pacientes con AIJ, los tratados con metotrexato tienen mayor tasa de respuesta con un perfil de seguridad similar. Se utiliza en pacientes que no toleran el metotrexato.

6.2. FAME biológicos

Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad o existe una intolerancia al FAME sintético, debe asociarse un fármaco biológico. Estas terapias van dirigidas contra las moléculas implicadas en la inflamación sinovial como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la interleucina 6 (IL-6), o modulan la respuesta de los linfocitos T[8].

Los de primera elección son los anti-TNFα que, según las recomendaciones de la Academia Americana de Reumatología, se deben introducir en los pacientes que han recibido durante 3 meses metotrexato y presentan actividad inflamatoria elevada o en pacientes que tras 6 meses presentan moderada actividad[4-5].

6.2.1. Anti-TNFα

Disponemos en España de varios anti-TNFα, aunque los autorizados por la Agencia Europea del Medicamento para tratamiento de los pacientes con AIJ poliarticular, son el etanercept, el adalimumab y el golimumab en niños mayores de 2 años[9].

El infliximab, aunque ha sido ampliamente utilizado y ha demostrado su eficacia en pacientes con AIJ poliarticular, no tiene indicación en ficha técnica y además su administración intravenosa hace que no se utilice como primera opción.

El certolizumab pegol es otro anti-TNF usado en la artritis reumatoide. Actualmente está en marcha un ensayo clínico en fase III en pacientes con AIJ poliarticular, pero no hay datos publicados sobre su seguridad y eficacia en niños.

6.3. Bloqueo IL-6

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, y está indicado en pacientes pediátricos de 2 o más años con fallo de respuesta al tratamiento con metotrexato[10].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

6.4. Modular la respuesta linfocitos T

El abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. Indicado en pacientes con AIJ poliarticular activa moderada o grave de 6 o más años y que presentan fallo al tratamiento con metotrexato y algún anti-TNF previo.

El abatacept se administra por vía intravenosa, aunque disponemos de una forma subcutánea. Hay ensayos clínicos que demuestran su eficacia, pero actualmente no tienen indicación en niños[11].

6.5. Otros

El aumento de la producción de citoquinas involucradas en la inflamación sinovial también se relaciona con los transductores de señal janus-kinasa (JAK) y los activadores de las vías de transcripción (JAK/STAT). El tofacitinib es un fármaco que actúa inhibiendo las enzimas JAK 1 y JAK 3. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en fase I que valora su seguridad y farmacocinética en pacientes con AIJ poliarticular[12].

Las formas de administración y la dosificación se explican en la **Tabla 1**.

7. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los pacientes que reciben tratamiento con FAME deben realizar controles hematológicos con función renal y hepática al inicio y cada 3 meses, para valorar su posible toxicidad[4]. Las dosis de metotrexato empleadas en la artritis no suponen un riesgo elevado de infección, pero, previamente al inicio de este tratamiento, debemos comprobar el estado de vacunación del paciente y seguir las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica[13].

El Mantoux o IGRA deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con metotrexato o antes de la introducción del biológico, sobre todo si el paciente va a ser tratado con un anti-TNFα[3].

La detección de niveles de fármaco y de anticuerpos contra algunos anti-TNFα, como son el adalimumab, etarnercept e infliximab, nos puede ayudar en la toma de decisiones si la respuesta al tratamiento no es la adecuada.

Los pacientes con AIJ poliarticular, tras su diagnóstico, son valorados regularmente, intensificando el tratamiento si persiste actividad clínica, y por tanto el riesgo de lesión.

8. PRONÓSTICO

El mejor conocimiento fisiopatológico y la disponibilidad de nuevas terapias que actúan directamente sobre las vías de inflamación articular han contribuido a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Aun así, muchos niños no alcanzan la remisión y continúan con actividad de la enfermedad en la edad adulta.

La presencia de FR y anti-CCP positivos, la afectación de cadera, de columna cervical, la inflamación persistente de la muñeca o de tobillo y la presencia de daño en las pruebas radiológicas se relacionan con un pronóstico desfavorable[4].

Los pacientes con AIJ poliarticular FR (+) presentan peor pronóstico y menor tasa de remisión

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Dosificación y vía de administración de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos y biológicos empleados en la AIJ poliarticular

Fármaco	Dosificación	Vía
FAME sintéticos		
Metotrexato	10-15 mg/m^2 semanal (máximo 25 mg/semanal)	VO, SC
Leflunomida	<20 kg: 100 mg el primer día, seguido de 10 mg cada 2 días 20-40 kg: 100 mg x 2 días, seguidos de 10 mg/día >40 kg: 100 mg x 3 días, seguidos de 20 mg/día	VO
FAME biológicos		
Anti-TNF		
Etanercept	0,8 mg/kg/semanal (máximo 50 mg/semanal)	SC
Adalimumab	24 mg/m^2 cada 2 semanas (máximo 40 mg/semanal) <30 kg: 20 mg cada 2 semanas >30 kg: 40 mg cada 2 semanas Se recomienda utilizar con metotrexato	SC
Infliximab	6 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas posteriormente Se recomienda utilizar con metotrexato	IV
Golimumab	30 mg/m^2 cada 4 semanas (máximo 50mg/4 semanas)	SC
Modular linfocitos T		
Abatacept	10 mg/kg (máximo 1 g) las semanas 0, 2 y 4, y cada 28 días posteriormente Existe forma SC[11] (uso *off label*)	IV
Anti-IL-6		
Tocilizumab	<30 kg de peso 10 mg/kg cada 4 semanas IV ≥30 kg de peso 8 mg/kg cada 4 semanas IV (máximo 800 mg/dosis) <30 kg 162 mg cada 3 semanas SC ≥30 kg 162 mg cada 2 semanas SC	IV, SC

IV: vía intravenosa; **SC:** vía subcutánea; **VO:** vía oral.

que los pacientes con formas con FR (-), precisando con mayor frecuencia fármacos biológicos y corticoesteroides sistémicos[14].

Una respuesta temprana al tratamiento se relaciona con mejor pronóstico[15], puesto que, si se consigue inducir la remisión precozmente, se previene la discapacidad física provocada por las contracturas articulares, la destrucción y la alteración del crecimiento de las articulaciones afectadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al*. International League of Associations for Rheumatology classification

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390-2.

2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007;369:767-78.

3. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, *et al*. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. Arthritis Res Ther. 2018 Dec 27;20(1):285.

4. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, *et al*. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res. 2011;63:465-82.

5. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, *et al*. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jul;66(7):1063-72.

6. Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Nov 7;15(1):78.

7. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, *et al*. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. An Pediatr (Barc). 2016 Mar;84(3):177.e1-8.

8. Amarilyo G, Tarp S, Foeldvari I, Cohen N, Pope TD, Woo JM, *et al*. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec;46(3):312-8.

9. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, *et al*. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1): 21-9.

10. Opoka-Winiarska V, Żuber Z, Alexeeva E, Chasnyk V, Nikishina I, Dębowska G, Smolewska E. Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial. Clin Rheumatol. 2018 Jul;37(7): 1807-16.

11. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, *et al*. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. Arthritis Rheumatol. 2018 Jul;70(7):1144-54.

12. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, *et al*. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Dec 28; 15(1):86.

13. Esmeralda Núñez, Laura Fernández, Marisol Camacho. Vacunación en niños con enfermedades reumáticas (información para pediatras de Atención Primaria). En: Reumaped [en línea] [consultado el 25/05/2020]. Disponible en: https://www.reumaped.es/images/site/pdf/RECOMENDACIONES_VACUNAS_EN_REUMA_PED_PARA_PEDIATRAS_DE_AP.pdf

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

14. Guzmán J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, *et al*. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis. 2015 Oct;74(10): 1854-60.

15. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, *et al*. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. J Rheumatol. 2014 Jun;41(6):1163-70.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis idiopática juvenil sistémica

Juan Manuel Mosquera Angarita
Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Mosquera Angarita JM. Artritis idiopática juvenil sistémica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:61-75.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) es una enfermedad clasificada dentro de uno de los subgrupos de artritis idiopática juvenil, sin embargo, tiene características diferentes a los otros subtipos de AIJ, situándose actualmente dentro de las enfermedades autoinflamatorias poligénicas. Se caracteriza por la inflamación sistémica, manifestándose con fiebre diaria, exantema asalmonado evanescente, serositis, visceromegalias, linfadenopatías y elevación de reactantes de fase aguda. Hasta el momento (sus nuevos criterios de clasificación actualmente están pendientes de validación), para su diagnóstico se requiere la presencia de artritis, pero hasta en el 70% de las ocasiones está ausente en el debut de la enfermedad. No existe una prueba diagnóstica específica, por lo que se requiere una alta sospecha, dado que tiene un diagnóstico diferencial amplio. Puede seguir diferentes cursos, incluso como un episodio único en hasta 40% de las ocasiones. El abordaje terapéutico usual se basa en la corticoterapia sistémica, pudiendo asociarse de manera temprana bloqueo de IL-1 o de IL-6. Existen nuevas dianas terapéuticas en investigación, como los inhibidores de janus quinasas. El síndrome de activación macrofágica es una complicación importante y potencialmente grave que se ha descrito de manera subclínica hasta en el 40% de los pacientes con AIJs.

Palabras clave: artritis idiopática juvenil sistémica; síndrome de activación macrofágica; enfermedades autoinflamatorias; corticoesteroides; fármacos biológicos.

Systemic juvenile idiopathic arthritis

ABSTRACT

Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a disease classified as one of the subtypes of juvenile idiopathic arthritis; however, it has unique characteristics compared to the other subtypes of JIA, and it is currently considered to fall under the umbrella of the polygenic autoinflammatory diseases. It is characterized by systemic inflammation manifesting with

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

daily fever, a salmon-pink macular rash, serositis, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and elevation of acute phase reactants. To date, its diagnosis requires the presence of arthritis (validation of its new classification criteria is currently pending), but in up to 70% of cases, arthritis is absent at onset. There is no specific diagnostic test for its detection, which requires a high level of suspicion, as the differential diagnosis is broad. Systemic JIA has a variable course, even manifesting as a single episode in up to 40% of cases. The usual therapeutic approach is based on systemic corticosteroids, with the possible early addition of IL-1 or IL-6 inhibitors. Agents with novel therapeutic targets are currently being investigated, such as Janus kinase inhibitors. Macrophage activation syndrome is an important and potentially serious complication reported as a subclinical form in up to 40% of patients with sJIA.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis; macrophage activation syndrome; autoinflammatory diseases; glucocorticoids; biologicals.

1. INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) representa un 5-15% de los diagnósticos de artritis idiopática juvenil, aunque se describe hasta en el 50% de los casos en países asiáticos. Puede aparecer en cualquier momento durante la edad infantil, con un pico de presentación entre 1 y 5 años, y sin predisposición de género[1]. Hay creciente evidencia que ubica a la AIJs tanto en presentación clínica como en fisiopatología de manera más cercana a las enfermedades autoinflamatorias que a la artritis idiopática juvenil, considerando que hasta 70% de los pacientes escapan a los criterios de clasificación por ausencia de manifestaciones inflamatorias articulares en el debut de la enfermedad[1]. Dado que la presentación clínica de AIJs es indistinguible de la enfermedad de Still del adulto, tan así que habitualmente los pacientes con sospecha de AIJs cumplen los criterios clasificatorios de dicha enfermedad, se considera que es el equivalente a la enfermedad de Still pero de presentación en la edad pediátrica, y se postula que incluso podría corresponder a la misma enfermedad. En ese sentido existe la intención de renombrar la AIJs como enfermedad de Still para armonizar terminología con la Reumatología de adultos[2-4]. Se trata de un diagnóstico de exclusión tras haber descartado condiciones más prevalentes que comparten características clínicas con la AIJs.

2. FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se plantea puede asociarse con un desencadenante infeccioso en una persona genéticamente susceptible sustentado en la presentación estacional que puede verse en la enfermedad. No se ha logrado determinar ningún desencadenante ambiental a la fecha.

Actualmente se considera que la fisiopatología de la enfermedad abarca un espectro de características principalmente autoinflamatorias (con la activación del inflamosoma, vía caspasa-1, en células del sistema inmunológico innato permitiendo la activación de citocinas

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

inflamatorias), pero también autoinmunes (como las conocidas para los otros subtipos de AIJ con intervención de células del sistema inmune adaptativo y asociación con alelos del complejo mayor de histocompatiblidad, como el HLA-DRB1*11 y variantes del CMH tipo II) principalmente en la fase articular crónica[2,5].

Históricamente se ha descrito una sobreproducción de IL-6 e IL-18, así como una firma distintiva de transcripción de genes relacionados con IL-1β[6,7]. La IL-1 contribuye al desarrollo de la enfermedad a través de la mediación de la cascada inflamatoria. Otras citoquinas como IL-10, IL-17 y TNF α también cumplen roles conocidos no solo en AIJs sino también en la patogénesis de otros subtipos de AIJ y AR. Los niveles más elevados de IL-6 se correlacionan significativamente con la extensión y gravedad de los síntomas articulares, anemia microcítica, retardo del crecimiento, osteopenia y trombocitosis, mientras que sus niveles circulantes disminuyen cuando el paciente entra en remisión[8,11].

La IL-18 elevada está relacionada con activación de linfocitos Th-1 y macrófagos (inducción de fenotipo M2) así como con disfunción del eje IL-18/células NK[8,12]. Los niveles elevados de IL-18 también se corresponden con el grado de actividad de la enfermedad y se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva (PCR), número de articulaciones activas y con los niveles de IL-6, IL-1 y antagonista del receptor de IL-1. La predominancia de expresión de IL-18 está más relacionada con el desarrollo de síndrome de activación macrofágica (SAM)[13].

La etiología autoinflamatoria concuerda con algunas particularidades de AIJs como el posible debut en el primer año de vida, la presencia de fiebre y el exantema dentro de los síntomas de enfermedad (que no son característicos de las otras categorías de AIJ), así como ausencia de anticuerpos circulantes y respuesta conocida al bloqueo de IL-1 e IL-6.

Se ha postulado que la asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II y la diferenciación de linfocitos T podrían ser más prominentes en pacientes que finalmente terminan desarrollando artritis crónica, hallazgo no por completo dilucidado. Por tanto, se ha propuesto un modelo bifásico desde el punto de vista etiopatogénico, que comprende una fase inicial de la enfermedad en la que predominaría el sistema inmunológico innato con afectación predominantemente sistémica y una posterior intervención del sistema inmune adaptativo con sobrerregulación de células Th17 CD4+ en la artritis crónica, y del que se desprende el concepto de ventana de oportunidad en el tratamiento[1,2,4].

2.1. Predisposición genética

Hay referencia conocida a asociaciones con variantes génicas en genes de citoquinas pro- y antiinflamatorias, principalmente en los genes relacionados con IL-1 y receptor de IL-1 (*IL-1A, IL-1RN, IL-1R2, IL1-F10*), que podrían sugerir un control potencialmente aberrante de la IL-1β y sus genes asociados, con susceptibilidad incrementada a la enfermedad. También se ha encontrado una ganancia de función en una variante promotora de IL-6 que condiciona un fenotipo de expresión elevada de la citoquina. Se ha publicado un polimorfismo identificado en el gen *MIF* (factor inhibitorio de migración de macrófagos) que induce la producción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias y puede contrarrestar el efecto corticoide, y que tendría un papel pronóstico en anticiparse a corticorresistencia y respuesta inadecuada. Adicionalmente

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

también se han encontrado polimorfismos para la citoquina IL-10 y relacionadas (IL-19, IL-20, IL-24), condicionando expresión disminuida de IL-10, y limitando entonces su papel como regulador de la inflamación. Estos hallazgos apoyan el modelo de la AIJs como una enfermedad poligénica, en la que cada alelo identificado puede contribuir en parte a la susceptibilidad para presentar la enfermedad. Por último también se han publicado un grupo de casos familiares en familias consanguíneas, inicialmente catalogados como AIJs, en los que se ha identificado un defecto monogénico correspondiente a una mutación *missense* en el gen *LACC1* que codifica para las proteínas lacasas[1,7].

3. Manifestaciones clínicas

Clásicamente, la enfermedad asocia la presentación de fiebre diaria, exantema asalmonado evanescente, serositis, visceromegalias, linfadenopatías y elevación de reactantes de fase aguda, que, en un porcentaje, se asocia a artritis crónica. La presencia de artritis es necesaria para clasificarla según los criterios existentes, pero tan solo se encuentra en una tercera parte de los pacientes al debut de la enfermedad, por tanto, la presentación clínica de la enfermedad es variable.

3.1. Fiebre

Se conoce que hasta un 98% de los pacientes presentan fiebre, sin embargo, con un patrón variable en cuanto a temporalidad. Clásicamente es de alto grado, diaria, durante más de 2 semanas, que debe ser documentada al menos en 3 días consecutivos, con retorno a temperatura basal o temperaturas bajas, preferiblemente vespertina, acompañada de escalofríos y con una importante afectación del estado general durante el episodio febril, con posterior normalización tras alcanzar el control térmico. Puede haber mialgias o dolor abdominal durante los picos febriles.

3.2. Exantema

El exantema característico es asalmonado, eritematoso o macular, de curso migratorio o evanescente, acompañado de fenómeno de Koebner y relacionado con la presentación del pico febril. Compromete más frecuentemente extremidades y tronco, en menor medida cara, cuello, palmas o plantas.

3.3. Artritis

Cualquier articulación puede verse comprometida al inicio de la enfermedad. La afectación articular es frecuentemente poliarticular, simétrica y de grandes articulaciones (rodillas, muñecas, tobillos, caderas), así como columna cervical. Su presentación puede ser tardía (algunos meses o incluso años). Puede estar acompañada de daño estructural con irregularidades subcondrales, esclerosis y erosiones. Ante evolución prolongada se han descrito anquilosis articulares y subluxaciones.

3.4. Adenomegalias y visceromegalias

Se describen linfadenopatías móviles, no dolorosas, no adheridas a planos profundos y caracterizadas histológicamente por hiperplasia folicular. De manera menos frecuente se encuentran esplenomegalia o hepatomegalia.

3.5. Serositis

Con cierta frecuencia, la enfermedad asocia serositis (pericarditis, peritonitis, pleuritis o

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

derrame pericárdico). De manera menos frecuente, miocarditis, valvulopatía, alteraciones coronarias o taponamiento cardiaco.

3.6. Otras manifestaciones

Es infrecuente la afectación del sistema nervioso central (SNC), que podría manifestarse mediante convulsiones, meningismo, irritabilidad y disminución del nivel de conciencia, siendo el compromiso de SNC altamente sugestivo de SAM.

La afectación ocular dada por uveítis es mucho menos frecuente comparada con otras formas de AIJ (<1% en comparación con 15-30% según subtipo de AIJ)[14,15].

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hemograma y recuento celular: inespecífica presentación de leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis y anemia de procesos crónicos. La aparición de citopenias en el curso de la enfermedad (algunas veces en el debut de la misma) deben despertar una alta sospecha de SAM.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR: elevación inespecífica. Hay que tener en cuenta la inesperada normalización de VSG en el contexto de SAM.

- Técnicas de imagen articular (radiografía convencional, ecografía articular, resonancia magnética nuclear): útiles ante la duda sobre si hay afectación articular en la exploración en el debut o para la evaluación de la presencia de artritis en el curso crónico. Puede evaluarse mediante la presencia de artritis dada por hipertrofia sinovial y realce posterior a la administración de contraste paramagnético en resonancia magnética (RM), o derrame articular e hipervascularización con efecto Power Doppler en ecografía articular.

- La radiografía simple puede poner de manifiesto secuelas correspondientes a artritis de evolución prolongada e insuficiente control.

- Ecografía abdominal: determinación de hepatomegalia o esplenomegalia si hay dudas en la exploración física.

- Radiografía de tórax, ecocardiografía: apoyo diagnóstico para la identificación de serositis (pleuritis o pericarditis).

- Anticuerpos antinucleares: carecen de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. Puede encontrarse una positividad variable sin trascendencia clínica alguna, como reflejo de la distribución poblacional normal de estos anticuerpos.

- Ferritina: característicamente elevada en AIJs (usualmente ≥750 µg/l). Niveles francamente elevados sugieren SAM asociado.

- CD25 soluble (receptor soluble de IL-2) y CD163 soluble: el CD25s se expresa en linfocitos T activados y el CD163s en macrófagos activados, por tanto niveles elevados sugieren SAM.

- Biomarcadores: existe a día de hoy evidencia limitada sobre el uso de biomarcadores, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de AIJs, que permitan un

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tratamiento mejor dirigido y personalizado redundando en una mejor evolución y pronóstico. Existe creciente evidencia que señala a las proteínas S100A8A/A9 como marcadores predictores de actividad subclínica y recaída tras retirada de medicación. No obstante, dichos marcadores no se determinan habitualmente en la práctica clínica. Se sabe que la concentración de IL-18 es, por un lado, un marcador de actividad de la enfermedad y, por otro, un predictor de riesgo de SAM cuando alcanza altas concentraciones. Sin embargo, a día de hoy tampoco es rutinaria su cuantificación. De la misma manera, existe evidencia del importante rol que la IL-6 puede tener sobre todo en AIJs con afectación articular prominente.

Dada la inespecificidad, por aislado, de los hallazgos clínicos y analíticos de la AIJs, se hace necesario descartar de manera concluyente otras etiologías más frecuentes como las infecciosas, neoplásicas, otras condiciones inflamatorias vasculares o del tejido conectivo, o incluso secundarias a inmunodeficiencia. Para ello debe realizarse una evaluación cuidadosa incluyendo estudios microbiológicos, de imagen, y a menudo anatomopatológicos mediante biopsia de médula ósea o ganglio linfático[13,16].

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico recae en una sospecha clínica unida a los hallazgos analíticos sugestivos, como elevación inespecífica de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, recuento de leucocitos y plaquetas), así como disminución de hemoglobina y albúmina. Sin embargo, el diagnóstico es a menudo difícil en las fases iniciales dado que la presentación clínica puede ser tan solo fiebre alta en picos, o inflamación sistémica en ausencia de fiebre u otros signos específicos que sean claves diagnósticas. Es de resaltar que en un porcentaje considerable de los casos el desarrollo de la artritis puede tardar en presentarse semanas, meses o años posterior a las manifestaciones sistémicas[3,15].

5.1. Criterios de clasificación

La AIJs está incluida dentro de los siete subtipos de la AIJ en el que se discriminan criterios específicos para cada uno de los subtipos, establecidos por la International League for Associations of Rheumatology (ILAR) en el año 2001 (**Tabla 1**). Requiere la presencia de artritis y fiebre diaria en picos durante al menos 2 semanas, objetivada por lo menos durante 3 días, acompañada de exantema característico o adenopatías generalizadas o visceromegalias o serositis. Excluye psoriasis, artritis relacionada a positividad de HLA-B27, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante o positividad de IgM para factor reumatoide.

5.2. Diagnóstico genético

No se realiza en práctica clínica rutinaria un panel genético para determinación de mutaciones que pudieran estar relacionadas con el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, en casos de incertidumbre diagnóstica o curso clínico atípico, podría ser útil la secuenciación de los genes relacionados con otras enfermedades autoinflamatorias que pudieran compartir características clínicas y analíticas. También debe tenerse en cuenta la descripción de AIJs potencialmente monogénica en familias consanguíneas con una mutación en el gen *LACC1*[7,16].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios de clasificación AIJ sistémica ILAR (Edmonton 2001)

Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos 2 semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos 3 días, acompañada de **uno o más** de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente 2. Linfadenopatía generalizada 3. Hepatomegalia o esplenomegalia 4. Serositis
Criterios de exclusión
• Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado • Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo • Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado • Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas 3 meses entre sí

Adaptado de Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, *et al*. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb 1;31(2):390-2.

5.3. Diagnóstico diferencial

Muchas infecciones pueden simular todas o algunas características de AIJs. Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran condiciones infecciosas, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, síndromes de fiebre periódica, otras conectivopatías, vasculitis y malignidad como se observa en la tabla 2[11].

6. CURSO, PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

En relación con las otras categorías de AIJ, puede comportarse de forma más grave en el corto plazo, teniendo en cuenta el compromiso sistémico y el riesgo de SAM, o en el largo plazo en aquellos casos con evolución articular crónica.

El curso de la enfermedad puede ser monofásico o monocíclico (30-40%) caracterizado por un episodio de enfermedad sistémica seguido por remisión clínica mantenida; policíclico (10-30%), caracterizado por episodios de enfermedad activa que se intercala con periodos de inactividad; o persistente (alrededor de 50%), en la que predomina afectación poliarticular, habitualmente refractaria, asociada o no a sintomatología sistémica y que persiste por un periodo de al menos 2 años[1,2,9].

Se han realizado propuestas para aplicar índices que permitan medir la actividad de la enfermedad incluyendo diferentes parámetros clínicos y analíticos. En un estudio reciente, pendiente de validación internacional, se han planteado algunos factores que permiten discriminar actividad de la enfermedad (**Tabla 3**)[17].

Como complicaciones se ha identificado clásicamente **amiloidosis** con depósito renal, hepático, gastrointestinal o cardiaco. Hoy en día

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de artritis idiopática juvenil sistémica[11]

Infecciones bacterianas
Malaria
Infecciones víricas
Leucemia
Neuroblastoma
Enfermedad de Kawasaki
Síndromes de fiebre recurrente hereditarios y otros síndromes autoinflamatorios de inicio temprano (FMF, TRAPS)
Síndrome de Blau
Síndrome de Sweet
Síndrome PFAPA
Enfermedad de Takayasu
Conectivopatías
Fiebre reumática
Enfermedad de Behçet
Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Castleman
Enfermedad inflamatoria intestinal

Tabla 3. Factores clínicos y analíticos de actividad de AIJs[17]

Valor en Escala Visual Análoga (EVA) de actividad de la enfermedad para el médico
≥2 articulaciones afectas por artritis
≥1 día de exantema característico documentado por el médico o referido por los padres en las últimas 2 semanas
≥2 días de fiebre atribuidos a la enfermedad en las últimas 2 semanas
EVA >0,4 cm de actividad de la enfermedad para el paciente
EVA >0,9 cm de actividad de la enfermedad para los padres
PCR >5,5 mg/l
VSG >23 mm/h
Hemoglobina <119 g/l

es una complicación infrecuente en pacientes tratados, pero históricamente ha sido descrita en hasta el 16% de los pacientes. Suele manifestarse con la presencia de proteinuria no previamente evidenciada, hipertensión arterial, visceromegalias o dolor abdominal. La amiloidosis puede ser reversible tras controlar el proceso inflamatorio[11,14,16].

El **SAM** es una complicación grave que potencialmente pone en riesgo la vida y que presenta manifestaciones clínicas en 10% de los pacientes con AIJs, aunque de manera subclínica puede afectar hasta el 40% de estos pacientes[1,2,18].

El SAM es una respuesta inflamatoria grave secundaria a una respuesta inmune disfuncional y descontrolada que condiciona activación y expansión de linfocitos T y macrófagos de manera continuada, con producción masiva de citoquinas proinflamatorias ("tormenta de citoquinas"), pudiendo representar una mortalidad del 8-20%[7].

Puede ser desencadenado o favorecido por un estímulo, como por ejemplo el debut o exacerbación de una enfermedad reumatológica, neoplasia o inmunodeficiencia, una infección (predominantemente virus de la familia herpesvirus como el virus de Epstein Barr y citomegalovirus), así como al uso de algunos fármacos en un paciente con una predisposición para una desregulación inmunológica.

En el año 2016 se publicaron unos criterios clasificatorios de SAM como complicación de AIJs (**Tabla 4**) que incluyen la presencia de fiebre e hiperferritininemia (>684 ng/ml), asociado con trombocitopenia ≤181000 cel/µl, aspartato aminotransferasa (AST) >48 U/l, triglicéridos >156 mg/dl y/o fibrinógeno ≤360 mg/dl[18,19].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Criterios clasificatorios de síndrome de activación macrofágica[19]

Paciente febril con AIJs sospechada o conocida se clasifica como síndrome de activación macrofágica si:
Ferritina >684 ng/ml
y 2 de las siguientes:
• Recuento de plaquetas ≤181 × 10^9/l
• Aspartato aminotransferasa >48 unidades/l
• Triglicéridos >156 mg/dl
• Fibrinógeno ≤360 mg/dl

Clínicamente y analíticamente puede sospecharse su desarrollo por una combinación de hallazgos, como el descenso en los niveles de VSG, siendo estos paradójicamente normales para la situación clínica, así como el descenso en los valores de leucocitos, plaquetas y fibrinógeno, unido a la elevación marcada de los niveles de ferritina, elevación de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, triglicéridos, PCR, dímero D, CD163 soluble, CD25 soluble (receptor soluble de IL-2), y prolongación de tiempo de protrombina y tromboplastina tisular; en un paciente con deterioro clínico dado por cambio en el patrón de la fiebre que se hace persistente, visceromegalias, linfadenopatías, e incluso compromiso de SNC, cardiológico o renal que hacen pensar en un fallo orgánico multisistémico[18].

La **artritis erosiva** es una complicación frecuente de la enfermedad, con compromiso principalmente de rodillas, tobillos y muñecas, columna cervical y caderas. En la era prebiológica se daba en aproximadamente el 30% de los pacientes en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad. Como factores de riesgo para progresión temprana a artritis erosiva se han identificado un mayor recuento de articulaciones afectas, historia de pleuritis o pericarditis y edad menor a 18 meses al debut[11].

La **osteoporosis** también es una complicación conocida de la enfermedad y que está relacionada con inflamación sistémica crónica, uso de glucocorticoides, disminución de la movilidad, pobre ingesta de calcio y vitamina D, disminución de la fotoexposición y pobre nutrición. Por tanto, se hace necesaria la evaluación de los factores de riesgo, suplementación adecuada de calcio y vitamina D, y medición de la densidad mineral ósea basal previa a corticoterapia prolongada[11].

Otra complicación de la enfermedad es la **disminución en la velocidad del crecimiento y talla baja,** que están relacionadas tanto con el proceso inflamatorio crónico de la enfermedad como con el uso crónico de corticoesteroides[11].

Igualmente, la inflamación crónica se ha relacionado con un riesgo aumentado de **morbilidad cardiovascular**. En AIJs en particular, los factores de riesgo que se han visto específicamente implicados son los niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) e incremento de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)[11].

Recientemente se ha reconocido la afectación pulmonar como complicación asociada en los pacientes con AIJs en forma de **hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.** También se han descrito **meningitis aséptica y glomerulonefritis**[11].

Se han identificado como factores de riesgo para desarrollar un curso persistente la presencia de fiebre y artritis activa durante más de 3 meses del debut, necesidad de corticoesteroides durante más de 6 meses y persistencia de la elevación de VSG (>26 mm/h) durante más de 6 meses[18].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Como factores pronósticos de evolución desfavorable, se han descrito la fiebre persistente, dependencia de corticoides, trombocitosis, poliartritis, afectación de cadera y daño articular temprano en los primeros 6 meses de enfermedad. Se conoce que los pacientes con debut antes de los 18 meses asocian un curso más grave, con serositis, visceromegalias, activación macrofágica, fallo de medro y artritis erosiva. La actividad inflamatoria persistente cuando existe un insuficiente control de la enfermedad se correlaciona con un peor pronóstico funcional en el futuro[11].

7. TRATAMIENTO

Los objetivos generales del tratamiento son el control sintomático, el control del proceso inflamatorio subyacente, así como lograr y mantener una remisión sostenida con los mínimos posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

La intención actual es incorporar una estrategia de tratamiento por objetivos (*treat to target)*. Dentro de estos, se pretende en los primeros 7 días alcanzar la resolución de la fiebre y disminuir al menos en el 50% el valor de la PCR (objetivo 1); en las primeras 4 semanas obtener una mejoría de la valoración global para el médico de al menos el 50% con reducción del recuento de articulaciones activas en al menos 50%, o JADAS-10 < 5.4 (objetivo 2); alcanzar inactividad sin corticoides en los primeros 6-12 meses (objetivo 3); y por último obtener la remisión clínica (objetivo 4)[4].

Una reciente publicación alemana fundamentada en estrategias basadas por consenso plantea pautas escalonadas de tratamiento según la obtención o no de los objetivos planteados (**Figura 1**)[4]. Existe variedad en cuanto a abordajes terapéuticos según varios factores, como son el curso heterogéneo y en parte impredecible de la enfermedad, la experiencia adquirida en el tratamiento y hasta hace algunos años la falta de ensayos clínicos y guías basadas en la evidencia que homogeneizaran la conducta.

7.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

En los primeros días de presentación clínica y estudio diagnóstico, habitualmente los pacientes reciben antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE, si bien representan alguna mejoría sintomática, no controlan la sintomatología articular ni sistémica. Tradicionalmente se han usado sobre todo al debut de la enfermedad, cuando aún los estudios diagnósticos están en proceso. Los más empleados son ibuprofeno a dosis de 30-40 mg/kg/día, naproxeno a dosis de 10-20 mg/kg/día o indometacina a dosis de 1,5-3 mg/kg/día[11,15,16,20].

7.2. Glucocorticoides

Los corticoides orales o endovenosos se usan habitualmente como primera línea de tratamiento según la gravedad de la presentación, pero no parecen modificar la duración de la enfermedad ni la evolución a largo plazo. Asimismo, su perfil de seguridad hace que no sean ideales para el tratamiento prolongado y, por tanto, se precisa asociar medicaciones que permitan controlar de manera efectiva la enfermedad. Dentro de los agentes terapéuticos más frecuentemente usados están bolos de metilprednisolona de 30 mg/kg endovenosos por 3-5 días consecutivos o prednisona oral en dosis de 1-2 mg/kg/día. Los corticoides intraarticulares pueden asociarse ante persistencia

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Pautas escalonadas de tratamiento según la obtención o no de los objetivos[4]

Terapia inicial	Opción 1 **Glucocorticoides a altas dosis**: prednisona 1-2 mg/kg/d (máx. 80 mg) ± metilprednisolona EV x 3 d	Opción 2 **Anakinra** 2-4 mg/kg/d (máx. 8 mg/kg/d-300 mg/d)	Opción 3 **Canakinumab** 4 mg/kg (máx. 8 mg/kg-600 mg cada 4 semanas)	Opción 4 **Tocilizumab** Si ≥30 kg: 8 mg/kg (máx. 800 mg) Si <30 kg: 12 mg/kg EV cada 2 semanas
¿Objetivo 1 alcanzado (7 días)?	Sí: Disminución de glucocorticoides y/o: continuar biológico		No: Aumentar glucocorticoides y/o biológico o añadir a glucocorticoides: biológico o añadir a biológico: glucocorticoides o cambiar biológico	
¿Objetivo 2 alcanzado (4 semanas)?	Sí: Disminución de glucocorticoides y/o: continuar biológico		No: Aumentar glucocorticoides y/o biológico o añadir a glucocorticoides: biológico o añadir a biológico: glucocorticoides o cambiar biológico	
¿Objetivo 3 alcanzado (6-12 meses)?	Sí: Suspender glucocorticoides Considerar disminuir o suspender biológico		No: Aumentar biológico o cambiar biológico No (poliartritis sin actividad sistémica): considerar anti-TNF o abatacept	
Objetivo 4 alcanzado (+12 meses) ¿Remisión clínica?	Sí: Considerar disminuir o suspender biológico		No: modificar terapia	

de actividad articular pese al tratamiento con corticoides sistémicos[11,15,16,20].

7.3. Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)

Los FAMEs como metotrexato a dosis de 15-20 mg/m^2 en AIJs conservan un lugar como fármacos ahorradores de corticoides. No hay evidencia que haya demostrado mejoría significativa en el control de la artritis ni de las manifestaciones sistémicas en esta enfermedad[15].

7.4. Terapia biológica

Múltiples ensayos clínicos recientes con fármacos biológicos inhibidores de IL-1 e IL-6 (anakinra, canakinumab, tocilizumab) han demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

7.4.1. Bloqueo de IL-1

El bloqueo de IL-1 no solo controla las afectaciones tempranas mediadas por inmunidad innata como fiebre, exantema y sinovitis, sino que podría interferir en los mecanismos regulatorios de la inmunidad adaptativa.

Anakinra

Es un antagonista recombinante del receptor humano para IL-1, que inhibe la liberación de IL-1α e IL-1β. Ha demostrado una marcada respuesta en pacientes con AIJs con mejoría tanto de la sintomatología clínica como de los marcadores inflamatorios, permitiendo alcanzar en muchos casos la remisión de la enfermedad. Se ha observado en el seguimiento a largo plazo una pérdida de eficacia de la medicación requiriendo incremento progresivo de dosis. Según se ha publicado, los pacientes con menor afectación articular y mayor compromiso sistémico responderían mejor al bloqueo de IL-1; también se ha postulado recientemente que la introducción temprana de terapia biológica con bloqueo de IL-1 podría conducir a una mejoría de la evolución y el pronóstico de la enfermedad ("ventana de oportunidad").

Anakinra tiene indicación aprobada para niños, lactantes y adolescentes a partir de los 8 meses de edad con peso corporal ≥10 kg para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida AIJs con manifestaciones sistémicas activas de moderadas a graves de la enfermedad tras tratamiento con AINE o glucocorticoides. Se usa en dosis de 1-4 mg/kg/día, aunque dependiendo de la gravedad de los síntomas se pueden requerir dosis mayores[15,16,21].

Canakinumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a IL-1β bloqueando la interacción con su receptor. Ha demostrado permitir una rápida reducción de la actividad de la enfermedad, facilitar la rebaja de corticoides y retrasar las recaídas, con eficacia mantenida de forma prolongada y con un buen perfil de seguridad. Se usa a dosis de 4 mg/kg cada 4 semanas (máximo 300 mg). Cuenta con aprobación para el tratamiento de AIJs activa en niños mayores a 2 años en Europa y Estados Unidos[15,16,21].

7.4.2. Bloqueo de IL-6

El bloqueo de IL-6 es otra diana ampliamente estudiada con efectividad demostrada para el tratamiento de la enfermedad. Los niveles séricos elevados de IL-6 se correlacionan con la severidad de la afectación articular y la trombocitosis.

Tocilizumab

Es un anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-6 que ha demostrado una rápida reducción de la actividad de la enfermedad. Cuenta con indicación aprobada por la EMA y la FDA para el tratamiento de AIJs activa en pacientes de al menos 2 años con respuesta inadecuada a terapia previa con AINE y corticoides sistémicos.

La dosis intravenosa aprobada varía según peso, siendo en <30 kg de 12 mg/kg y en ≥30 kg de 8 mg/kg cada 2 semanas.

Canakinumab, tocilizumab y anakinra tienen eficacia y seguridad comparable en estudios realizados de manera paralela y comparados

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

con placebo[21]. Es indispensable tener estudios multicéntricos, doble ciegos, abiertos, controlados con placebo, en poblaciones más extensas que permitan confirmar eficacia y seguridad en el largo plazo, y establecer si la terapia biológica debe ser introducida de manera estandarizada como terapia de primera línea.

7.4.3. Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), dada la fisiopatología de la enfermedad, son menos efectivos en las formas con predominante afectación sistémica con respuestas variables entre el 24-33%, pero con frecuentes recaídas. Su papel actual recae en el control de la afectación articular crónica[16].

7.4.4. Abatacept

Inhibidor de la coestimulación de linfocitos T vía CD80/86, demostró alguna eficacia en pacientes con poliartritis persistente posterior a la resolución de sintomatología sistémica en combinación con anakinra, con el potencial de reducir las dosis necesarias de anakinra y corticoides. Esta respuesta sugiere un posible papel de los linfocitos T en la AIJs refractaria[15,16].

7.4.5. Otras dianas en desarrollo

Anticuerpos monoclonales contra el interferón γ

En evaluación también se encuentra la eficacia de emapalumab, anticuerpo monoclonal contra el interferón γ, cuyos niveles se encuentran incrementados solo en el SAM y no así en la AIJs sin signos de SAM, así como la utilidad potencial de tadekinig alfa, un **análogo de la proteína de fusión de IL-18**, interleucina de la que se han encontrado niveles elevados en AIJs y relacionada con riesgo de SAM[2].

7.4.6. Bloqueo de IL-17

Se ha planteado el beneficio potencial del **bloqueo de IL-17,** considerando el rol patogénico que podría jugar en la fase crónica articular de la enfermedad[2]. **Secukinumab**, un anticuerpo humano que se une a la IL-17A inhibiendo la interacción con el receptor de IL-17, está indicado en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide en adultos.

7. 5. Inhibidores de janus quinasas

Los inhibidores de janus quinasas bloquean la transcripción genómica resultante de la interacción entre las citoquinas y sus receptores en superficie celular disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNFα. **Tofacitinib** (inhibidor de janus quinasas 1 y 3) y **baricitinib** (inhibidor de janus quinasas 1 y 2) se encuentran bajo evaluación con esta indicación[2,15]. Actualmente, un estudio fase III con tofacitinib en AIJs y un estudio fase III con baricitinib en AIJ, incluyendo formas sistémicas, se encuentran reclutando pacientes.

7.6. Otras terapias

Ante casos de refractariedad a las opciones terapéuticas planteadas, se han usado de manera ocasional ciclofosfamida, talidomida, tacrolimus, rituximab, gammaglobulinas y plasmaféresis con evidencia principalmente proveniente del uso anecdótico en épocas en las que no se disponía de terapias dirigidas.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede ser considerado en situaciones refractarias y graves.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol. 2015;159(1):72-83.

2. Canny S, Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. F1000Research. 2017;6(0):971.

3. Giancane G, Minoia F, Davì S, Bracciolini G, Consolaro A, Ravelli A. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Front Pharmacol. 2016;7(Dec):1-8.

4. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, *et al.* Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. Pediatr Rheumatol. 2018;16(1):7.

5. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011;377(9783):2138-49.

6. Cepika A-M, Banchereau R, Segura E, *et al*. A multidimensional blood stimulation assay reveals immune alterations underlying systemic juvenile idiopathic arthritis. J Exp Med. 2017:jem.20170412.

7. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2016;15(9):931-4.

8. Mellins ED, MacAubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: Some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):416-26.

9. Nigrovic PA. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. Proc Natl Acad Sci. 2015;112(52):15785-6.

10. Xu LY, Zhang WM, Xia M, Cao LF. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Neonatol. 2016;57(5):396-401.

11. Woerner A, Von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: Risk factors and management recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(5):575-88.

12. Put K, Avau A, Brisse E, *et al*. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: Tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ. Rheumatol (United Kingdom). 2015;54(8):1507-17.

13. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, *et al*. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2016;160(2):277-81.

14. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. Indian J Pediatr. 2016;83(4):322-7.

15. Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. 2017:125-135.

16. Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Pediatr. 2016;177:19-26.

17. Limenis E, Feldman BM, Achonu C, et al. Proposed Core Set of Items for Measuring Disease Activity in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2018;45(1):115 LP-121.

18. Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Res. 2014;75(1-2):176-83.

19. Ravelli A, Minoia F, Davì S, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndro-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

me Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):481-9.

20. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, *et al.* 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among C. Arthritis Care Res. 2013;65(10):1551-63.

21. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, *et al.* Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Rheumatol (United Kingdom). 2016;55(4):669-79.

22. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, *et al.* Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatr Rheumatol. 2017;15(1):1-8.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Artritis relacionada con entesitis. Artritis psoriásica

M.ª Isabel García Ruiz-Santa Quiteria, Marisol Camacho Lovillo
Unidad de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Artritis relacionada con entesitis. Artritis psoriásica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:77-88.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La artritis relacionada con entesitis (ARE) y la artritis psoriásica juvenil (APsJ) son dos entidades que se engloban dentro de las espondiloartritis juveniles. Comparten una serie de manifestaciones clínicas similares (como entesitis o afectación axial), aunque cada una tiene sus peculiaridades clínicas, fisiopatológicas y genéticas. Ambas pueden presentar manifestaciones extraarticulares. A diferencia de otros subtipos de AIJ, se caracterizan por su predominio en el sexo masculino, la edad tardía de inicio, y la afectación de entesis y esqueleto axial. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos, y el tratamiento será similar en ambas, teniendo un papel protagonista los fármacos biológicos. El pronóstico es muy variable.

Palabras clave: artritis; artritis idiopática juvenil; artritis relacionada con entesitis; artritis psoriásica juvenil; entesitis; afectación axial.

Enthesitis-related arthritis. Psoriatic arthritis

ABSTRACT

Enthesitis-related arthritis (ERA) and juvenile psoriatic arthritis (JPA) are 2 diseases within the spectrum of juvenile spondylarthritis. They share several similar clinical manifestations (such as enthesitis or axial involvement), although each has specific clinical, pathophysiological and genetic characteristics. Both can have extra-articular manifestations. Unlike other forms of JIA, they are characterised by a predominance of the male sex, a late age of onset and the involvement of entheseal structures and the axial skeleton. Their diagnosis is based on the fulfilment of a series of clinical criteria, and treatment is similar in both, with biologic agents playing a key role. The prognosis is highly variable.

Key words: arthritis; juvenile idiopathic arthritis; enthesitis-related arthritis; juvenile psoriatic arthritis; enthesitis; axial involvement.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades similares en su genética y fisiopatología, aunque heterogéneas en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Este grupo de artritis engloba distintas entidades: espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs), artritis reactiva (ARe), artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), espondiloartritis indiferenciadas, y un subgrupo de pacientes dentro de la artritis idiopática juvenil (AIJ)[1].

Todas ellas comparten una serie de características comunes: asociación con el antígeno HLA-B27, compromiso axial y artritis periférica, entesitis y manifestaciones extraarticulares (uveítis, psoriasis, EII). La edad de comienzo suele ser la tercera-cuarta década de la vida, aunque un 10-20% comienzan en la infancia.

2. ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS

La espondiloartritis juvenil (EspAJ) supone un 15-20% de las artritis inflamatorias en niños. De inicio en menores de 16 años y más frecuente en varones, se caracteriza sobre todo por la presencia de artritis (típicamente asimétrica y de miembros inferiores), entesitis y presencia del antígeno HLA-B27. Posee características especiales que la diferencian de la forma del adulto. En el niño predomina la afectación articular periférica y entesitis, siendo poco comunes las manifestaciones extraarticulares y la implicación del esqueleto axial al debut. Puede evolucionar a EA con deterioro funcional y afectación de la calidad de vida; por este motivo, y dada la eficacia de los nuevos tratamientos, es importante la correcta y precoz identificación de los pacientes de riesgo[1,2].

2.1. Patogenia

Aunque la etiopatogenia no está claramente definida, se cree que existe relación entre factores genéticos predisponentes del huésped y la aparición de agentes externos como procesos infecciosos o lesiones inflamatorias[1,3]:

- Factores genéticos: existe una fuerte asociación con HLA-B27, estando presente hasta en un 90% de los casos. Otros haplotipos asociados son HLA-DR21*08, HLA-DPB1*0301 y la subunidad LMP2 del proteosoma. Recientemente ha sido identificado como marcador de susceptibilidad para desarrollar EA el gen que codifica ERAP-1 (aminopeptidasa del retículo endoplasmático), que interviene en el procesamiento de antígenos presentados por HLA-B27.

- Asociación con infecciones intestinales y lesiones inflamatorias del tubo digestivo: dos tercios de los pacientes presentan inflamación intestinal subclínica, detectada mediante la determinación de calprotectina fecal. El aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal permite la entrada de enterobacterias que desencadenan la activación de linfocitos T, con la consiguiente respuesta inmunitaria anómala. Esta situación provocaría inflamación a nivel de las entesis (probablemente "órgano diana" en estas enfermedades) y articulaciones, donde se ha podido comprobar el aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente TNF) y material genético bacteriano.

- Citocinas proinflamatorias: aunque la respuesta predominante es de Th1, estudios recientes han encontrado aumento de linfocitos Th17 e IL-17 en estos pacientes.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

2.2. Criterios de clasificación

La EspAJ comprende un grupo heterogéneo de entidades diferenciadas e indiferenciadas, lo que ha conducido al desarrollo y a la aplicación de varios sistemas de diagnóstico y clasificación.

En 1995, gracias a la iniciativa internacional para lograr una mejor clasificación de las artritis en la infancia, se concretaron los criterios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) para la AIJ; estos incluían una categoría que englobaba a este tipo de pacientes (**Tabla 1**). Estos criterios, revisados por última vez en 2001, reagrupaban a los pacientes de EspAJ en 2 categorías: artritis relacionada con entesitis (ARE) y la APs juvenil, incluyendo además una categoría de artritis indiferenciada que engloba pacientes que cumplen características de 2 o más categorías, o que no encajan en ninguna de ellas (como el síndrome artritis y entesitis seronegativo (SEA) o la espondiloartritis atípica)[2].

Recientemente, la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) ha propuesto nuevos criterios de clasificación para la AIJ, pendientes de validación prospectiva, en los cuales la categoría ARE sería sustituida por la de entesitis/espondilitis relacionada con la AIJ (**Tabla 2**). También ha sido propuesto cambiar la definición de AIJ a menores de 18 años, en lugar de los 16 años contemplados con anterioridad[4].

Tabla 1. Criterios de clasificación para las espondiloartritis juveniles

Artritis relacionada con entesitis (ILAR)	Síndrome artritis y entesitis seronegativo	Espondiloartritis atípica en niños
Definición: artritis y entesitis, o artritis o entesitis y 2 o mas de las siguientes: • Presencia o antecedente de dolor en sacroilíacas o lumbosacralgia inflamatoria • HLA-B27 positivo • Inicio de artritis en varón >6 años • Uveítis anterior aguda (sintomática) • Antecedente de enfermedades asociadas a HLA-B27 en familiar de primer grado Exclusiones: • Psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado • FR IgM positivo al menos en 2 determinaciones separadas por 3 meses • AIJ sistémica en el paciente • Artritis que cumple criterios de 2 categorías de AIJ	Definición: debe cumplir todos los siguientes: • Inicio de síntomas musculoesqueléticos antes de los 17 años • Ausencia de FR y ANA • Signos de entesopatía • Artralgia o artritis	Definición: 4 criterios mayores o 3 mayores + 3 menores Criterios mayores: • Antecedente familiar de espondiloartritis • Entesopatía • Artritis de articulaciones digitales • HLA-B27 positivo • Recurrencias frecuentes de artritis y artralgias Criterios menores: • Inicio de enfermedad después de 10 años • Sexo masculino • Localización en extremidades inferiores • Uveítis aguda o conjuntivitis • Artritis de cadera • Aparición de manifestaciones tras enteritis

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Criterios de entesitis/espondilitis relacionada con la AIJ (nueva clasificación de la AIJ, consenso internacional de PRINTO 2019)

- Artritis periférica (al menos 6 semanas) y entesitis, o
- Artritis o entesitis, más dolor axial inflamatorio de 3 o más meses de duración y sacroilitis por prueba de imagen, o
- Artritis o entesitis, más 2 de los siguientes:
  - Dolor en articulaciones sacroilíacas
  - Dolor axial inflamatorio
  - HLA-B27
  - Uveítis anterior aguda (sintomática)
  - Antecedentes de EA en familiar de primer grado

2.3. Manifestaciones clínicas[1,3]

- **Manifestaciones articulares:** predomina la artritis asimétrica de miembros inferiores junto con entesitis, siendo menos frecuente la afectación axial al inicio.

  - Artritis periférica: es el síntoma más frecuente. Al inicio, lo más común es la monoartritis u oligoartritis, aunque hasta un 25% pueden debutar con poliartritis asimétrica de miembros inferiores (rodillas, tobillos o tarso, siendo la afectación de caderas menos común, aunque especialmente grave). La evolución es muy variable, desde un único o pocos episodios con remisiones prolongadas, más frecuente en HLA-B27 negativo, hasta extensión a formas poliarticulares persistentes, con daño estructural.

  - Entesitis periférica: es el dato más característico y con mejor valor diagnóstico de las espondiloartritis juveniles y el segundo síntoma en frecuencia. Hace referencia al compromiso inflamatorio de las zonas de inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular. Al igual que la artritis, afecta más frecuentemente a miembros inferiores, siendo la inserción de la fascia plantar y del tendón de Aquiles en el calcáneo o las inserciones en rodillas las más habituales. Pueden cursar de forma autolimitada, con recurrencias, o afectación persistente, llegando a ser francamente invalidantes con limitación de la bipedestación, la deambulación, dificultad para subir escaleras o correr.

  - Tarsitis anquilosante: inflamación que afecta al pie, desde el tobillo hasta las articulaciones metatarsofalángicas. Afecta a todas las partes blandas en su momento agudo, pudiendo llegar a ocasionar cambios proliferativos en fase crónica muy invalidantes (fusión ósea, deformidades estructuradas...). Puede ser la manifestación inicial o incluso la única en estas enfermedades, conllevando frecuentemente a un infradiagnóstico.

  - Afección axial: habitualmente ausente en los niños al inicio, la sacroilítis y afectación del resto de la columna suele aparecer durante la edad adulta en un gran porcentaje de los casos. La evolución natural de la enfermedad conlleva afectación axial a lo largo de los años en un tiempo muy variable. Sin embargo, en ocasiones se encuentra desde el inicio o de forma precoz ("espondilitis anquilosante juvenil") y en otras no llega nunca a presentarse. El dolor es inflamatorio, de predominio nocturno, se alivia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en ocasiones con ejercicio, y no mejora con el reposo.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- **Manifestaciones extraarticulares**:
  - Uveítis anterior aguda: una de las más frecuentes, presentándose hasta en un 7,8% de los pacientes con ARE. Suele aparecer después de la afectación articular y es más común en varones. A diferencia de las uveítis del resto de subtipos de AIJ, habitualmente es sintomática, unilateral y recurrente, con buen pronóstico visual.
  - Manifestaciones cardiopulmonares: pueden presentar alteraciones valvulares (insuficiencia aórtica) con la misma frecuencia que los adultos, aunque menos graves, y limitación de la expansión torácica por artritis o entesitis a dicho nivel.
  - Manifestaciones renales: la amiloidosis es rara en la infancia, pero puede aparecer en la edad adulta en las formas graves con inflamación intensa y mal controlada. Existe mayor frecuencia de glomerulonefritis IgA que en la población general.
  - Manifestaciones neurológicas: aunque rara, puede aparecer una subluxación atloaxoidea como forma de presentación.

2.4. Curso de la enfermedad y pronóstico

El curso de la enfermedad es muy variable. Estudios recientes manifiestan que los pacientes con ARE presentan peor funcionalidad física, mayor intensidad del dolor y persistencia de la enfermedad activa en comparación con otros subtipos de AIJ. Es frecuente la persistencia de entesitis, y hasta un 35% de los pacientes desarrollan daño articular (cadera más frecuente). Entre los predictores de mal pronóstico encontramos: familiar de primer grado con EA, HLA_DRB1*8 y artritis de tobillo en los primeros 6 meses, siendo la presencia de HLA-DPB1*01 un factor protector. Los factores de riesgo para desarrollar sacroilitis incluyen: HLA-B27, elevación persistente de la VSG, artritis de cadera los primeros 6 meses y el número de articulaciones y entesis activas al inicio de la enfermedad. En general, cuando aparece compromiso axial en estos pacientes, suele ser menos grave que en adultos, aunque la artritis de cadera es más frecuente y grave que en adultos. No debemos olvidar complicaciones tardías de la enfermedad, como la amiloidosis y la afectación valvular aórtica que pueden comprometer la vida en la edad adulta de estos pacientes[5].

3. ARTRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica juvenil (APsJ) es una de las 7 categorías reconocidas de AIJ en la clasificación ILAR. Se define como la presencia de artritis de 6 semanas o más de duración en menores de 16 años y psoriasis, o artritis más al menos 2 de los signos clínicos siguientes:

- Dactilitis.
- Piqueteado ungueal u onicolisis.
- Antecedente de psoriasis en familiar de primer grado.

Quedarían excluidos de este diagnóstico los varones mayores de 6 años con artritis y HLA-B27 positivo, FR positivo en 2 ocasiones separadas al menos 3 meses, la presencia en el mismo paciente o en un familiar de primer grado de alguna enfermedad asociada a HLA-B27 positivo[6,7] (EA, ARE, sacroileitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda), o AIJ sistémica en el paciente.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Como ya se mencionó anteriormente, PRINTO ha propuesto unos nuevos criterios para clasificar la AIJ. En relación a la APsJ, aún no se ha alcanzado ningún consenso, por lo que su definición se ha pospuesto y provisionalmente se engloba en la categoría de "otras AIJ"[4].

Afecta a un 7-8% de los pacientes con AIJ, y suele tener 2 picos de incidencia: el primero en la infancia temprana (2-3 años), con predominio femenino, y el segundo en la infancia tardía o preadolescencia (12-13 años), sin predominio de género.

3.1. Patogenia

Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, se ha estudiado la influencia de algunos factores que contribuyen a su desarrollo[8]:

- Factores ambientales: se han investigado agentes infecciosos y traumatismos, y aun siendo los estudios no concluyentes, parece clara la influencia de los factores ambientales, debido a la limitada concordancia de esta entidad en gemelos monocigotos. En individuos con cierta predisposición genética, factores desencadenantes como infecciones, disbiosis intestinal o estrés mecánico pueden promover el desarrollo de la enfermedad.

- Factores genéticos: la presencia de antecedentes familiares de psoriasis en más del 50% de los pacientes, y antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes, hacen pensar que la carga genética influye en el desarrollo de APsJ, predominando la transmisión paterna debido a la impronta genética. Hasta la fecha hay varios estudios que sugieren una asociación con los genes de HLA clase I y clase II (el alelo Cw6 del HLA clase I se asocia a riesgo de psoriasis, los haplotipos DRB1*01/DQA1* 0101/DQ-B1*0501 parecen conferir riesgo de desarrollar APsJ).

- Citoquinas y otros mediadores: no se ha encontrado un patrón fijo de citoquinas proinflamatorias, aunque parece que la activación de linfocitos Th17 es fundamental en la patogenia de la enfermedad.

3.2. Clínica

La APsJ tiene una gran variabilidad clínica, pudiendo cursar con afectación periférica o axial, aunque existen 3 patrones clásicos: poliarticular, oligoarticular y espondiloartrítico (más frecuente en adolescentes y varones HLA-B27 positivo). La forma más frecuente es la oligoartritis asimétrica en pequeñas y grandes articulaciones (rodillas, tobillos e interfalángicas)[7,9].

En la edad pediátrica, algunos autores tienden a clasificarla en 2 grupos según su edad de aparición:

- Comienzo precoz: similar a la AIJ oligoarticular. Suele aparecer en niñas con ANA positivos, por lo que se asocian a mayor riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica.

- Comienzo tardío: suelen acompañarse de entesitis y afectación axial.

Existen algunos rasgos clínicos característicos:

- Dactilitis o "dedo en salchicha": tumefacción, normalmente asimétrica, de uno o varios dedos del pie o de la mano. Aparece en el 20-40% de los pacientes, más frecuen-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

temente en preescolares, y es debida principalmente a una tenosinovitis del tendón flexor del dedo, junto con edema subcutáneo y ocasionalmente, artritis. Suele cursar con una fase aguda (tumefacción y dolor), seguida de una subaguda o crónica (hinchazón indolora que persiste semanas o meses). Se ha postulado que los microtraumatismos podrían actuar como desencadenantes del proceso inflamatorio local.

- Entesitis: aparece inflamación de la entesis en el 20-60% de los pacientes, pudiendo presentar dolor o tumefacción en las inserciones de la fascia plantar en los huesos del pie, así como en la entesis de diversos tendones (Aquiles, rotuliano...). Esto ocasiona limitación de la movilidad o incluso cojera.

- Artritis de interfalángicas distales: las más frecuentemente afectadas (junto con la rodilla), aparecen hasta en un 50% de los pacientes. En ocasiones puede ser grave, con resorción de una parte o de la totalidad de la falange distal del dedo. Algunos autores relacionan en adultos la afectación ungueal con la artritis de la interfalángica distal.

- Carpitis/tarsitis: la afectación asimétrica de carpos o tarsos es frecuente en las espondiloartropatías, especialmente en preescolares. Pueden presentar una marcada tumefacción de toda la mano o del mediopié, subyaciendo tenosinovitis de tendones extensores, artritis carpiana/tarsiana y edema celular subcutáneo. Suele ser un signo de mal pronóstico, por lo que ante su aparición deberíamos intensificar el tratamiento.

- Onicopatía: en el 50% de los niños, la artritis precede a la afectación de piel y uñas, pero no debemos olvidar la exploración ungueal ante una sospecha de APsJ. El piqueteado o *pitting* suele ser el hallazgo más habitual, aunque también son frecuentes el *rash* psoriásico y la onicolisis.

Especial relevancia tiene la afectación extraarticular que pueden presentar estos pacientes:

- Afectación ocular: hasta 1 de cada 5 pacientes con APsJ puede desarrollar uveítis anterior crónica asintomática, siendo los ANA positivos, la edad de inicio menor de 6 años y el tiempo de evolución menor de 2 años factores de riesgo (ver capítulo 9).

- Afectación digestiva: dada la conocida relación entre espondiloartropatías y EII, sería conveniente interrogar al paciente y a sus familiares acerca de estas manifestaciones.

3.3. Pronóstico

El pronóstico es muy variable y ha mejorado en las últimas décadas, en parte gracias al uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y biológicos. Hasta un 80% de los pacientes pueden progresar en el tiempo a poliartritis, y hasta un 25% desarrolla daño articular a los 5 años del debut[6].

Es importante prestar atención a las manifestaciones extraarticulares, ya que se ha visto que los pacientes con APsJ tienen riesgo aumentado de desarrollar EII, uveítis, diabetes o trastornos depresivos.

Por último, las artropatías inflamatorias dan un estado proaterogénico inducido por la inflamación crónica/recurrente que ocasiona daño endotelial. El riesgo de desarrollar even-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tos cardiovasculares en la edad adulta es otro de los motivos por los que se debe tener bien controlada la actividad inflamatoria[10].

4. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico son fundamentales una buena anamnesis y exploración física, buscando los hallazgos clínicos que se han comentado con anterioridad[1,3].

4.1. Pruebas de laboratorio

- En la mayoría de los pacientes, los estudios de laboratorio son normales, aunque podemos encontrar anemia de trastornos crónicos y ligera elevación de reactantes de fase aguda (sobre todo de la PCR).

- La mayoría de los pacientes con ARE presentarán HLA-B27. Los ANA pueden ser positivos en algunos casos (hasta en un 60% de los pacientes con APsJ que debutan en la infancia y un 30% de los que lo hacen en la preadolescencia). EL FR suele ser negativo.

- Calprotectina fecal: detecta inflamación intestinal subclínica.

4.2. Pruebas de imagen[11]

- Radiografía (Rx) de articulaciones afectadas: los hallazgos radiológicos serán similares a los encontrados en otras artritis en la infancia, fundamentalmente en la detección de secuelas (cierre precoz de epífisis, pinzamiento articular, erosiones, cambios destructivos, anquilosis). En articulaciones sacroilíacas podríamos encontrar esclerosis subcondral. En caso de afectación de la columna, más tardíamente, podemos ver cuadratura de cuerpos vertebrales, sindesmofitos y fusiones de las vértebras, sobre todo en el arco posterior de las cervicales. En las entesis también podremos hallar aumento de partes blandas, pérdida de definición de zona de inserción, erosiones... En fases tempranas nos puede ser útil para el diagnóstico diferencial (descartar fracturas o tumores).

- Resonancia magnética (RM): técnica de elección para la valoración axial. Detecta cambios tempranos tanto en las sacroilíacas como en la columna. En adultos, el edema óseo es un buen marcador de inflamación activa; sin embargo, en niños no existe evidencia suficiente y puede confundirse con tejido hematopoyético residual, por lo que es importante que el radiólogo sepa interpretar los hallazgos. Se añade a su vez el inconveniente que supone la necesidad de sedación en niños pequeños[12].

- Ecografía: aunque tiene el inconveniente de ser operador-dependiente, resulta eficaz para la detección de inflamación articular y periarticular, de manera rápida, inocua y fiable, cuando existen dudas en la exploración. Detecta sinovitis, tenosinovitis y entesitis. Muy útil también para el diagnóstico diferencial y para guiar infiltraciones.

4.3. Exploración oftalmológica basal

Es recomendable seguir revisiones periódicas según el riesgo de desarrollo de uveítis (ver capítulo 9). En el caso de ARE, lo ideal sería tener una exploración basal, exploraciones anuales, y si comienzan a manifestar síntomas oftalmológicos. En APsJ, sin embargo, las revisiones serían en función de los ANA, edad de inicio y tiempo de evolución.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

4.4. Otros estudios complementarios

Se realizarán en función de los síntomas específicos que presente el paciente.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de estas entidades debería hacerse principalmente con infecciones, tumores y otros problemas inflamatorios como la osteomielitis multifocal crónica recurrente. Por las peculiaridades clínicas que presentan también sería importante tener en cuenta[3]:

- Afecciones ortopédicas/traumatológicas: osteocondrosis y apofisitis que pueden confundirse con entesitis (enfermedad de Sever en el calcáneo, Osgood-Schlatter en la tuberosidad tibial anterior...), tendinitis relacionadas con el ejercicio...
- Síndromes de amplificación del dolor: producen dolor a varios niveles de intensidad desproporcionada.

6. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

A lo largo del seguimiento de estos pacientes, deberíamos valorar:

- Hemograma, bioquímica general, reactantes de fase aguda (VSG, PCR).
- Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas (NAD y NAT), así como de entesis dolorosas y tumefactas (NED y NET).
- Valoración de escalas analógicas visuales del dolor y del estado general.
- Valoración del grado de discapacidad mediante los cuestionarios cHAQ o el HAQ modificado para las espondiloartritis.
- Cuestionarios más específicos utilizados en adultos como el BASFI y BASDAI no están adaptados para niños, además del valor que se da en ellos al componente axial, menos común en la población pediátrica. El JADAS, utilizado en AIJ, ha sido modificado para adaptarse a niños con espondilitis (JSpADA); incluye 8 elementos basados en la evaluación del médico, pero aún está pendiente la validación prospectiva para poder definir remisión y actividad mínima de la enfermedad (**Tabla 3**)[13].
- Los estudios metrológicos deberían incluir la realización del test de Schöber y Schöber modificado, mediciones de rotaciones cervicales, distancia dedo-suelo, expansión torácica, distancia occipucio-pared y medida de flexiones laterales del tronco, entre otras, para detectar precozmente los cuadros con afección axial y la restricción de la movilidad.
- Se debe prestar atención a la aparición de manifestaciones cutáneas que nos puedan indicar actividad de la enfermedad en APsJ.

7. TRATAMIENTO

Actualmente no existen guías de tratamiento específicas para estos pacientes, pero al igual que en otras enfermedades crónicas de la infancia, el abordaje debe ser multidisciplinar y el tratamiento individualizado. El objetivo debería ser la remisión de la enfermedad sin secuelas.

Medidas generales: es fundamental la educación del paciente y sus familiares respecto a su

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. JSpADA Index

Dominio	Puntos
Recuento de articulaciones activas	0 articulaciones = 0 1-2 articulaciones = 0,5 >2 articulaciones = 1
Recuento de entesitis activa (entesis dolorosas)	0 entesis = 0 1-2 estesis = 0,5 >2 entesis = 1
Dolor referido por el paciente la semana anterior (EVA 0-10)	0 = 0 1-4 = 0,5 5-10 = 1
Nivel de VSG o PCR	Normal = 0 1-2 veces valor normal = 0,5 >2 veces valor normal = 1
Rigidez matutina (>15 min)	Ausente = 0 Presente = 1
Sacroilitis clínica (al menos 2 de los siguientes: sensibilidad en exploración, prueba de Patrick o Fabere positivas, dolor axial inflamatorio)	Ausente = 0 Presente = 1
Uveítis	Ausente = 0 Presente = 1
Movilidad de columna (anormal si Schöber <20 cm)	Normal = 0 Anormal = 1
Rango de puntuación	0-8

enfermedad, lo que se hace especialmente importante al llegar a la adolescencia. Mantener un nivel de actividad física adecuada a la edad del paciente para mantener la movilidad de las articulaciones y evitar el riesgo de exclusión y la pérdida de autoestima[5].

Tratamiento farmacológico: dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados en estos pacientes, suelen extrapolarse datos de los realizados en AIJ poliarticular, en adultos o de la experiencia en la práctica clínica[6]:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en fase inicial y en las reagudizaciones para el control del dolor. El más utilizado es el ibuprofeno (30-40 mg/kg/día), pudiendo emplearse naproxeno (10-20 mg/kg/día, máximo 1000 mg/día) en adolescentes.
- Glucocorticoides: el uso de glucocorticoides sistémicos debería limitarse a tratamientos de corta duración en casos graves y como terapia puente hasta el inicio de acción de los FAME. También pueden utilizarse para infiltraciones intraarticulares/entesis en oligoartritis y tópicos en las uveítis agudas.
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs): a pesar de que

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

no hay ensayos controlados en ARE, y que ningún FAME ha resultado ser eficaz en la afectación axial, inicialmente se sugiere el uso de metotrexato (10-15 mg/m^2/semana, preferentemente subcutáneo si la dosis es ≥15mg/m^2/semana, por su mejor biodisponibilidad y tolerancia, aunque también puede administrarse por vía oral), sobre todo en los casos con afectación poliarticular; debe asociarse suplementos de ácido fólico el día después, para evitar efectos secundarios. Es útil también para la afectación cutánea en APsJ. Algunos profesionales prefieren el uso de sulfasalazina (40-50 mg/kg/día, máximo 2000 mg/día) en los casos de afectación periférica, especialmente si los pacientes presentan manifestaciones extraarticulares; recomendándolo también en caso de afectación axial y de contraindicación de tratamiento con anti-TNF. Otros FAME utilizados serían: leflunomida en casos de intolerancia o refractariedad a metotrexato (10 mg/48 h en <20 kg, 10 mg/24 h en 20-40 kg, 20 mg/24 h en >40 kg) o ciclosporina, empleada fundamentalmente en afectación cutánea en psoriasis, también ha demostrado eficacia a nivel articular periférico[14].

- Terapia biológica: los fármacos anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab) se han mostrado eficaces en el tratamiento de la afectación axial y entesitis[14,15]. Adalimumab y etanercept son los dos aprobados actualmente para su uso en estos 2 subtipos de AIJ en niños (ambos para ARE, etanercept para APsJ y adalimumab en psoriasis en placas). Deberían ser considerados como terapia inicial en pacientes que presenten afectación de articulaciones de riesgo (columna cervical, muñeca, cadera) o sacroileitis o entesitis, así como alternativa al tratamiento con FAME cuando no hay respuesta a estos o cuando hay una elevada actividad inflamatoria. Se recomienda su empleo junto con metotrexato para evitar la producción de anticuerpos contra anti-TNF. El uso de estos fármacos en niños requiere una adecuada monitorización de las inmunizaciones y del desarrollo de complicaciones infecciosas. La afectación ocular, cutánea y ungueal responde en la mayor parte de los casos a estos fármacos de forma muy satisfactoria. Recientemente ha sido aprobada la primera terapia biológica dirigida a IL-17 (secukinumab) para el tratamiento de la EA y APs en adultos; en pacientes con ARE y APsJ está pendiente aún valorar su seguridad y eficacia. Se ha descrito la efectividad de ustekinumab (anti-IL12/23) en psoriasis y artritis psoriásica del adulto, con algún reporte positivo también en ARE. Existen datos positivos con rituximab, y no es improbable que en el futuro haya datos favorables de otros fármacos biológicos[8,15].

- Actualmente han comenzado a cobrar importancia los inhibidores de la janus quinasa como baricitinib y tofacitinib, que han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica del adulto, sin disponer aún de evidencia para APsJ. Actualmente existen estudios en curso para AIJ poliarticular y sistémica[16].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sifuentes Giraldo WA, Nieto González JC. Epondiloartritis juvenil: artritis relacionada con entesitis. En: López Robledillo JC, Gamir Gamir ML. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Reumatología pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2019. p. 61-72.

2. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. Nat Rev Rheumatol. 2010;6:477-85.

3. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis. Pediatr Clin North Am. 2018;65:675-90.

4. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R. Cuttica R, *et al*. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019;46:190-7.

5. Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. Am J Med Sci. 2012;343(5):367-70.

6. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, Mellins ED, *et al*. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. J Rheumatol. 2017;44:342-51.

7. Calvo Aranda E, Serrano Benavente B. Artritis psoriásica juvenil. En: López Robledillo JC, Gamir Gamir ML. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Ergon; 2019. p. 73-8.

8. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to pharmacologic management. Pharmacological Res. 2019;148:104394.

9. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. Arthritis Rheum. 2006;54:3564-72.

10. Brandon TG, Manos CK, Xiao R, Ogdie A, Weiss PM. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. J Psoriasis Psoriatic Arthritis. 2018;3(4):131-6.

11. Sudol-Szopinska I, Gietka P, Znajdek M, Matuszewska G, Bogucevska M, Damjanovska-Krstikj L, *et al*. Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part I: classifications and radiographs. J Ultrason. 2017;17:167-75.

12. Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, *et al*. Recommendations for the Use of Ultrasound and Magnetic Resonance in Patients With Spondyloarthitis, including Psoriatic Arthritis, and Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. Reumatología Clin. 2018;14(1):27-35.

13. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, Feudtner C, Beukelman T, DeWitt EM, *et al*. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1775-82.

14. Ringold S, Ángeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, *et al*. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-63.

15. Katsikas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondylo arthropathies. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14: 11.

16. Kerrigan SA, McInnesIB. Jak Inhibitors in Rheumatology Implications for paediatric syndromes? Curr Rheumatol Rep. 2018;20:83.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Síndrome de activación macrofágica

Esmeralda Núñez Cuadros[1], Rocío Galindo Zavala[1], Gisela Díaz-Cordovés Rego[2]
[1]Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga
[2]Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrofágica.
Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:89-100.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) supone una de las complicaciones más graves de algunas enfermedades reumáticas, especialmente de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs). Se desarrolla por la confluencia de diversos factores genéticos y ambientales.

El estado proinflamatorio que supone la enfermedad de base puede ser estímulo suficiente para su desarrollo, sobre todo al debut. Sin embargo, es imprescindible considerar siempre la posibilidad de desencadenantes tanto infecciosos, especialmente el virus de Epstein Barr, como farmacológicos.

La triada clínica típica del SAM es fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Sin embargo, puede presentarse simplemente como un empeoramiento brusco de la enfermedad de base, con afectación multiorgánica, pudiendo simular una sepsis. Es importante tener en cuenta que los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos pueden presentar una sintomatología mucho menos expresiva.

Para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJs se deben emplear los nuevos criterios de Ravelli *et al.* de 2016, donde la hiperferritinemia es un hallazgo fundamental. Aunque no forma parte de los criterios diagnósticos, la caída brusca de las cifras de velocidad de sedimentación globular (VSG) en un paciente con actividad de la enfermedad, nos debe hacer sospechar este cuadro.

La base del tratamiento son los bolos de metilprednisolona, tras los cuales se consigue la remisión del cuadro en el 50-70% de pacientes. En caso de persistencia de alteraciones clínico-analíticas, la ciclosporina es el tratamiento de elección. No obstante, en ocasiones, y tras

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

descartar causa infecciosa, se puede optar por el uso de fármacos biológicos (especialmente anti IL-1) para frenar la actividad de la enfermedad.

Palabras clave: síndrome de activación macrofágica (SAM); artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs); linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

Macrophage activation syndrome

ABSTRACT

Macrophage activation syndrome (MAS) is one of the most severe complications of rheumatic disorders, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). It results from the interaction of several genetic and environmental factors.

The proinflammatory state caused by the underlying rheumatic disease can be enough to trigger its development, especially at onset. However, the possibility of other triggers must also be considered, including infectious agents, such as Epstein Barr virus, and drugs.

The classic triad of presenting symptoms in MAS is fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. However, MAS may present simply as an abrupt worsening of the underlying disease with multiple organ failure, resembling sepsis. The presentation of patients undergoing biologic therapy may be less florid.

The diagnosis must be made based on the new criteria for MAS complicating sJIA developed by Ravelli *et al.* in 2016, in which elevation of serum ferritin is a key finding. Although it is not one of the diagnostic criteria, a sharp drop in the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in patients with active disease is a warning sign that MAS may have developed.

The mainstay of treatment is the administration of high-dose methylprednisolone boluses, which achieves remission in 50-70% of patients. In cases where the clinical manifestations and laboratory abnormalities remain, cyclosporine is proposed is the first-line treatment. Still, in some cases, once an infectious aetiology has been ruled out, biologic agents (especially IL-1 inhibitor) can be used to stop disease activity.

Key words: macrophage activation syndrome (MAS); systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación potencialmente letal de algunas enfermedades reumáticas. Se produce por una activación descontrolada del sistema inmune, que puede conducir a un fallo multiorgánico y pertenece al grupo de patologías llamadas linfohistiocitosis hemofagocíticas (LHH). Básicamente existen dos formas de LHH: las primarias, provocadas por algunas mutaciones genéticas, y las secundarias, desencadenadas por fármacos, tumores malignos, infecciones o enfermedades reumáticas[1].

Se llama SAM a la LHH secundaria a patologías reumáticas. Aparece fundamentalmente como complicación de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs) y de la enfermedad de Still del adulto, aunque puede hacerlo también en pacientes afectos de lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Kawasaki, dermatomiositis juvenil (DMJ) y otras patologías de etiología autoinmune o autoinflamatoria. En pacientes con AIJs se estima que puede ocurrir hasta en el 10% de casos, aunque estudios recientes sugieren la presencia de formas leves o subclínicas hasta en el 30-40%, muchos de ellos al debut.

2. ETIOPATOGENIA

El SAM consiste en una activación descontrolada del sistema inmune, con una estimulación masiva de linfocitos T y macrófagos, lo que conlleva la secreción de enormes cantidades de citoquinas proinflamatorias como interferón gamma (IFNγ), factor de necrosis tumoral (TNFα) y las IL-1, IL-6 e IL-18, entre otras[2].

El motivo por el que algunos pacientes con determinadas patologías reumáticas desarrollan SAM y otros no aún no es bien conocido. Parece que las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T CD8 de los pacientes con AIJs tienen parcialmente inhibida la expresión de perforina y, por ello, menos capacidad citolítica que los niños sanos. Este defecto lleva a una hiperactivación prolongada de las células NK y T CD8, con aumento de la producción de IFNγ que activa a los macrófagos, como mecanismo compensador, para que ellos fagociten las células infectadas. Al estimularse estos macrófagos, producen grandes cantidades de citoquinas, responsables de las características clínicas y analíticas del SAM[3]. Evidencias recientes sitúan al IFNγ como el principal mediador del SAM y la LHH secundaria a infecciones. Además, se ha comprobado que, en pacientes con SAM, los niveles de IFNγ y una citoquina inducida por el mismo (CXCL9) se correlacionan claramente con determinados hallazgos de laboratorio (ferritina, leucocitos, plaquetas y LDH), sin embargo, esta correlación no está presente en pacientes con AIJs sin SAM[4].

La disminución de la capacidad citolítica de las células NK y de los linfocitos T CD8 descrita en pacientes con AIJs podría estar favorecida por diferentes factores:

2.1. Factores genéticos

En torno al 35% de los pacientes con AIJs que desarrollan SAM son portadores de mutaciones que, en homocigosis, provocarían una LHH primaria. Se postula que estas mutaciones inhiban parcialmente la expresión de la perforina y predispongan al desarrollo de SAM en pacientes con alguna enfermedad autoinmune o autoinflamatoria de base.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.2. Estado proinflamatorio

El SAM tiene lugar en el contexto de un estado inflamatorio sistémico propiciado por la enfermedad de base, como puede ser la AIJs. De hecho, la mayor parte de los SAM aparecen durante periodos de actividad de la enfermedad, bien al debut o durante los brotes.

Los últimos estudios apuntana que la interleucina que realmente predispone en niños con AIJs al desarrollo de SAM es la IL-18[5]. Se ha comprobado como aquellos niños con AIJs en los que predomina la expresión de IL-6 tienen más artritis y menos frecuencia de SAM, a diferencia de lo que ocurre en los que predomina la expresión de IL-18[6].

2.3. Agentes infecciosos

Sobre el sustrato del estado proinflamatorio y la susceptibilidad genética, inherente a los pacientes con determinadas enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, los agentes infecciosos pueden actuar como desencadenantes del SAM[2]. Este tipo de agentes se han identificado hasta en un tercio de los casos en niños con AIJs, siendo el más habitual el virus de Epstein Barr (VEB), responsable del 25% de los casos[7], seguido del citomegalovirus (CMV).

2.4. Fármacos

Determinados fármacos como las sales de oro, la sulfasalazina o algunos antibióticos como el sulfametoxazol han sido descritos como posibles desencadenantes de SAM en pacientes predispuestos. También se han descrito casos de SAM en pacientes tratados con metotrexato, anti-IL-1 y anti-IL6, generando la duda de si estos fármacos podrían ser los responsables de su desarrollo. Aunque existe controversia al respecto, la mayor parte de los autores considera que el efecto de estos fármacos a las dosis habituales es sobrepasado por la agresividad de la enfermedad, por lo que estos no serían los responsables directos. Esta postura se basa en el hecho de que existen en la literatura casos ya tratados previamente con anti-IL1 que desarrollan SAM en los que este se controla tras aumentar la dosis administrada[8], y también en que desde que el uso de los biológicos se ha generalizado en determinadas patologías clásicamente asociadas a SAM, como la AIJs, ha disminuido la incidencia de esta complicación[9].

3. CLÍNICA

A pesar del gran número de patologías que potencialmente pueden desarrollar un SAM, las características clínicas de este son comunes a todos los pacientes, independientemente de la enfermedad de base. Esto apoya la idea de que se trata de la fase final común a una hiperestimulación del sistema inmune, a la que se puede llegar por diferentes vías[10].

El SAM se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por fiebre alta y persistente, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y afectación del sistema nervioso central (SNC), que puede ir desde la simple confusión hasta convulsiones y coma. Los pacientes con formas graves pueden desarrollar hemorragias a distintos niveles, que recuerdan a la coagulopatía intravascular diseminada, con exantema de tipo purpúrico-petequial en ocasiones, fallo renal, insuficiencia cardiaca y respiratoria[7]. Estos últimos pacientes necesitan con más frecuencia ingreso en unidades de cuidados intensivos y son los que tienen peor pronós-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

tico. Los síntomas y signos más frecuentes se recogen en la **Tabla 1**.

En pacientes que reciben tratamiento con fármacos biológicos, en especial anti-IL-1 y anti-IL-6, la sintomatología puede ser más leve[11] e incluso la fiebre puede estar ausente, dada su gran potencia antipirética.

4. DIAGNÓSTICO

Tras una adecuada anamnesis y exploración física, se deberán realizar una serie de pruebas complementarias cuyos resultados serán imprescindibles para establecer el diagnóstico de SAM, basado fundamentalmente en criterios analíticos.

4.1. Pruebas complementarias

Las alteraciones analíticas típicas del SAM suelen aparecer antes de que lo hagan las manifestaciones clínicas. Dado que la precocidad en el diagnóstico, y por tanto en la instauración del tratamiento, es el principal factor pronóstico resulta fundamental su conocimiento.

Tabla 1. Síntomas y signos más habituales del SAM y frecuencia de presentación

Síntomas/signos	Frecuencia (%)
Fiebre	95-100
Hepatomegalia	52-70
Esplenomegalia	38-58
Linfadenopatías	67-51
Disfunción neurológica	43-35
Afectación cardiaca	21-25
Afectación pulmonar	14-22
Hemorragias	14-20
Afectación renal	9-15

Las principales alteraciones analíticas que se observan en el SAM incluyen pancitopenia (principalmente trombocitopenia), hipertransaminasemia e hipoalbuminemia moderada, así como coagulopatía con hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación de la fibrina como el dímero D[7].

Característicamente, la VSG disminuye, hallazgo que nos ayuda a diferenciar el SAM de un brote de la enfermedad de base. La proteína C reactiva (PCR), sin embargo, aumenta y su elevación se suele correlacionar con la gravedad del SAM.

La determinación de los niveles séricos de ferritina es de especial utilidad. Por una parte, la hiperferritinemia es uno de los datos más típicos, llegando con frecuencia a cifras superiores a 10 000 ng/ml en fase aguda. Además, se ha observado una buena correlación entre el nivel de ferritina y la respuesta al tratamiento, asociándose el descenso de ferritina a un mejor pronóstico. Además, el cociente ferritina/VSG es un parámetro que parece ser superior a la ferritina de forma aislada para la detección precoz del SAM en pacientes con AIJs, mostrando una sensibilidad y especificidad óptimas cuan-do su valor es superior a 80[12].

Otras alteraciones analíticas frecuentes son la hiperbilirrubinemia, la hipertrigliceridemia, la elevación de LDH en plasma y la hiponatremia.

Por otro lado, es importante destacar que, para el diagnóstico precoz, las últimas publicaciones conceden más importancia a los cambios evolutivos de los parámetros analíticos que a su situación por encima o por de-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

bajo de un determinado valor, en especial en el caso del recuento de plaquetas, los niveles de transaminasas, ferritina, LDH, triglicéridos y dímeros D.

Recientemente, se han propuesto las mediciones de la cadena α del receptor soluble de la IL-2 (también conocido como CD25 soluble) y del CD163 soluble[13], que reflejan la activación y expansión de los linfocitos T y los macrófagos respectivamente, como marcadores diagnósticos y evolutivos. Si bien son herramientas muy prometedoras y podrían ser de utilidad para identificar formas subclínicas, no están disponibles de forma rutinaria en todos los centros.

Una característica típica del SAM es la presencia de fenómenos de hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea. Estos pueden estar presentes en múltiples órganos, sin embargo, la ausencia de dicho hallazgo no excluye el diagnóstico, ya que este puede estar ausente hasta en un 40-60% de los casos.

Un resumen de las pruebas complementarias a realizar ante la sospecha de SAM y los posibles hallazgos se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pruebas complementarias a realizar ante sospecha de SAM y posibles hallazgos

Tipo de prueba	Hallazgos esperables	Comentarios
Analítica general: hemograma, PCR, VSG, bioquímica general incluyendo iones, función hepática y renal, triglicéridos, ferritina y LDH	Citopenias o reducción brusca respecto a cifras basales, ↑ PCR, transaminasas, urea/ creatinina, triglicéridos y ferritina. ↓ VSG	Realizar controles diarios hasta estabilización, posteriormente cada 48-72 h
Estudio coagulación con fibrinógeno	↑ TP y TPTA, ↓ fibrinógeno ↑ Dímero D	
Despistaje infeccioso: hemocultivo, urocultivo, serologías (incluyendo *Parvovirus* y *Leishmania*, en áreas endémicas), reacción en cadena de la polimerasa para VEB y CMV	VEB y CMV son los principales *triggers* de causa infecciosa	Se valorarán controles semanales de reacción en cadena de la polimerasa, VEB/ CMV hasta negativización si resultan positivos
Estudio inmunitario: inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias, estudio funcional (citotoxicidad NK, degranulación, expresión de perforinas)	Presentará alteraciones en caso de inmunodeficiencia asociada o LHH primaria (mutación perforinas)	El estudio funcional se realiza en centros especializados. Se solicitará ante la sospecha de LHH primaria
CD25 soluble **CD163 soluble**	Elevados	Valoran el grado de activación y expansión de linfocitos T y macrófagos (posibles biomarcadores). Disponibles en muy pocos centros
Pruebas de imagen Radiografía de tórax, ecografía de abdomen, RM cerebral	Pueden resultar útiles para el diagnóstico diferencial con tumores o para valorar la afectación de diferentes órganos	RM cerebral solo si afectación neurológica
Aspirado de médula ósea	Revela hipercelularidad, en contraste con las citopenias, cuyo origen se encuentra en la mayor fagocitosis	La presencia de hemofagocitosis puede encontrarse solo en el 60% de pacientes, por tanto; su ausencia no excluye SAM
Estudio genético	Mutación en el gen *NLCR4*	Sospechar en casos de SAM recurrente, antecedente familiares o asociación a enterocolitis con debut en primeros meses de vida

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4.2. Criterios diagnósticos

Se debe sospechar un SAM en pacientes con una enfermedad reumática crónica, que presenten un empeoramiento brusco, en ocasiones con síntomas superponibles con un brote de la enfermedad de base, pero con alteraciones analíticas diferentes. No obstante, será necesario el cumplimiento de unos criterios diagnósticos que nos permitan establecer un diagnóstico de certeza.

Hasta hace unos años los únicos criterios diagnósticos disponibles eran los publicados en la guía HLH-04[1] (**Tabla 3**), que inicialmente se desarrollaron para LHH primarias. Estos criterios no resultaban tan útiles para el diagnóstico de las formas secundarias a enfermedades reumáticas y hacían complicado el diagnóstico diferencial con brotes de la propia enfermedad de base.

Tabla 3. Criterios HLH-04 para el diagnóstico de LHH

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (afecten a 2 o 3 líneas en sangre periférica): • Hemoglobina <9 g/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina <10 g/dl) • Plaquetas <100 000/l • Neutrófilos <1000/l
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia: • Triglicéridos en ayuno >265 mg/dl • Fibrinógeno <1,5 g/l
Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
No evidencia de malignidad
Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
Ferritina >500 µg/l
CD 25 soluble >2400 U/ml

Es necesario cumplir 5 criterios para realizar el diagnóstico de LHH.

Por ello, en el año 2016 se validaron nuevos criterios para el diagnóstico del SAM en el contexto de AIJs[14,15] (**Tabla 4**), demostrando su superioridad respecto a los criterios HLH-04[1] para el diagnóstico del SAM en este contexto. Sin embargo, no existen por el momento criterios específicos para el diagnóstico de SAM en el contexto de otras enfermedades reumáticas.

Es importante tener en cuenta que los pacientes bajo tratamiento con fármacos biológicos que bloquean interleucinas implicadas en la patogénesis de esta enfermedad, como anakinra, canakinumab o tocilizumab, pueden presentar niveles no tan elevados de ferritina e incluso ausencia de fiebre, por lo que los criterios diagnósticos existentes en la actualidad probablemente sean insuficientes en esos casos[11].

4.3. Diagnóstico diferencial

En niños con clínica de fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia resultará fundamental realizar el diagnóstico diferencial entre LHH y síndromes linfoproliferativos (leucemia/linfoma), así como infección por *Leishmania* en áreas endémicas.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ[14,15]

Un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJs presenta un SAM si cumple los siguientes criterios:
Ferritina > 684 ng/ml + Dos de los siguientes: • Plaquetas ≤181 000/ml • AST >48 U/l • Triglicéridos >156 mg/dl • Fibrinógeno ≤360 mg/dl

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de LHH, es fundamental diferenciar entre formas primarias y secundarias, ya que su abordaje diferirá. Por ello, han surgido en los últimos años algunas escalas que nos ayudan en este diagnóstico diferencial. La más reciente[16], publicada en 2017, se muestra en la **Tabla 5.**

En pacientes con diagnóstico previo de AIJs, el diagnóstico diferencial se deberá establecer fundamentalmente con un brote de la enfermedad de base o con un cuadro infeccioso intercurrente. Las características diferenciales, tanto clínicas como analíticas, con el primer caso se recogen en la **Tabla 6**.

Por otro lado, publicaciones recientes han descrito una forma de SAM que se ha considerado como parte del espectro de una enfermedad autoinflamatoria monogénica de debut precoz, en la que se han descrito diferentes mutaciones en el gen *NLRC4*[17]. Además de las citopenias típicas del SAM, se han observado niveles elevados de citoquinas dependientes del inflamasoma (IL-1 e IL-18) y en algunos pacientes clínica compatible con enterocolitis. Deberá tenerse en cuenta este cuadro cuando se producen episodios de SAM recurrentes o existen antecedentes familiares de SAM.

Tabla 5. *Score* para el diagnóstico diferencial entre LHH primaria y secundaria[16]

Parámetro		Puntuación
Edad al debut (años)	≤1,6	37
	>1,6	0
Esplenomegalia	Sí	12
	No	0
Hemoglobina (g/dl)	≤8,3	11
	>8,3	0
Recuento de neutrófilos/ml	≤1400	37
	>1400	0
Recuento de plaquetas/ml	≤78000	11
	>78000	0
Fibrinógeno (mg/dl)	≤131	15
	>131	0
≤60 puntos: LHH secundaria >60 puntos: LHH primaria		

5. TRATAMIENTO

El SAM es un cuadro de riesgo vital, con tasas de mortalidad en pacientes con AIJs que oscilan entre el 8 y 22%, de ahí la necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo inmediato.

Sin embargo, no existen guías validadas para el SAM secundario a AIJs. Para frenar el cuadro inflamatorio, se recomienda iniciar tratamiento con bolos intravenosos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral, consiguiendo remisión completa hasta en el 70% de pacientes en monoterapia. No obstante, si la respuesta no es buena en las primeras 24-48 h, se aconseja añadir ciclosporina vía oral o intravenosa, ya que su asociación ha resultado ser eficaz[1]. Una vez conseguido el control de la enfermedad, la disminución de los corticoides se debe hacer de forma lenta para evitar posibles recurrencias, descritas hasta en el 17% de pacientes.

En aquellos casos corticorresistentes, el protocolo HLH propone el uso de etopósido[1]. Otras alternativas son las inmunoglobulinas intravenosas, empleadas por algunos grupos en asociación con los bolos de corticoides iniciales, o la globulina anti-timocítica, que se relaciona con un aumento del riesgo de infecciones secundarias.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 6. Diagnóstico diferencial[9]

	AIJs	SAM	HLH PRIMARIA
Patrón fiebre	En picos	Persistente	Persistente
Rash	Evanescente, maculopapular	Papular, petequial o purpúrico	Papular, petequial o purpúrico
Hepatomegalia	+	+++	+++
Adenopatías	+	+++	++
Artritis	+	-	-
Serositis	+	-	-
Encefalopatía	-	++	+++
Leucocitos, neutrófilos	↑↑	↓	↓↓
Hemoglobina	Normal o ↓	↓	↓↓
Plaquetas	↑↑	↓	↓
VSG	↑↑	Normal o ↓	↓
ALT/AST	Normal o ↑	↑	↑↑
Tiempo de protrombina	Normal	↑	↑↑
TPTA	Normal	↑	↑↑
Dímero D	↑	↑↑	↑↑
Fibrinógeno	↑	↓	↓↓
Ferritina	Normal o ↑	↑↑	↑↑↑
CD25-soluble CD163 soluble	Normal o ↑	↑↑	↑↑↑
Hemofagocitosis en médula ósea	+/-	++	+++

AIJs: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; **SAM:** síndrome de activación macrofágica; **HLH:** linfohistiocitosis hemofagocítica; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

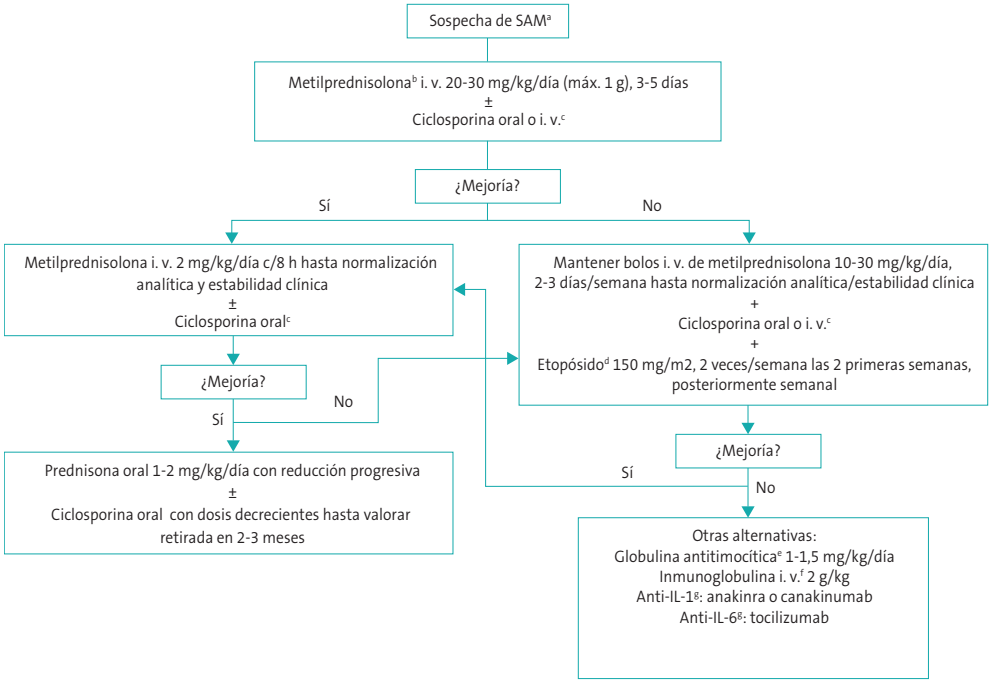
En cuanto al uso de fármacos biológicos en este cuadro, los resultados publicados han sido variables. Actualmente no hay evidencia para el uso de anti-TNF, mientras que el empleo de anti-IL-1 ha resultado útil en series de casos que han fallado al tratamiento convencional, especialmente en casos no asociados a desencadenantes infecciosos. No obstante, hay grupos que han empleado anti-IL-1 en las primeras 24 h tras el diagnóstico con buena respuesta[8] (resolución clínica y analítica en 2 y 6 días de media, respectivamente).

Cuando el SAM se ha desencadenado por infección por VEB, aunque generalmente no requiere un tratamiento específico, en casos refractarios a la terapia antiinflamatoria previa se puede valorar el uso de rituximab, fármaco que ha resultado eficaz en procesos linfoproliferativos inducidos por este virus.

En el caso de mutaciones en el gen *NLCR4*, el tratamiento con fármacos anti IL-1 ha conducido a una mejoría clínica evidente. Sin embargo, los niveles de IL-18 no se han modificado, de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Algoritmo terapéutico del SAM



[a]Antes de iniciar el tratamiento antiinflamatorio, se debe valorar el tratamiento específico en caso de infecciones y la retirada de fármacos que hayan podido actuar como desencadenantes. Resultará imprescindible asociar tratamiento de soporte en caso de fallo hepático, coagulopatía o signos de *shock*.

[b]En caso de afectación del sistema nervioso central se podrá sustituir metilprednisolona por dexametasona intravenosa a 10-20 mg/m^2/día, en dosis única.

[c]La dosis de ciclosporina oral será 5 mg/kg/día 2 dosis, y vía intravenosa 2-4 mg/kg/día 2 dosis. Se deben solicitar niveles séricos en caso de fallo hepático. Niveles terapéuticos 200 μg/ml.

[d]Después de las 2 primeras dosis, se administrará al menos una dosis más semanal.

[e]La globulina antitimocítica constituye una alternativa al etopósido en caso de insuficiencia hepática.

[f]El tratamiento con IGIV se puede considerar de forma concomitante con otros tratamientos en cualquier momento del proceso. En algoritmos de pacientes adultos con enfermedad de Still lo consideran como tratamiento inicial junto a los bolos de metilprednisolona.

[g]En caso de SAM secundario a AIJs y tras descartar infecciones activas, se podría tratar la actividad de la enfermedad con fármacos biológicos (anti-IL-1/anti-IL-6), incluso antes del empleo de etopósido.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

ahí la necesidad de que desarrollen fármacos frente a citoquina efectora[17]. Actualmente existe un ensayo clínico en marcha con un fármaco anti-IL18, tadekining alfa, en pacientes con mutaciones en el gen *NLCR4* y deficiencia de XIAP.

En casos refractarios o que sufren frecuentes recaídas, el último escalón es el trasplante alogénico de médula ósea. No obstante, en base a los nuevos avances en fisiopatología[4], se están desarrollando nuevos fármacos que podrían tener un futuro prometedor. Uno de ellos es emapalumab[18], un anticuerpo monoclonal frente a interferón γ, considerado recientemente el principal mediador en el SAM secundario a infecciones y enfermedades reumáticas. Por otro lado, se está estudiando en modelos animales el papel de los inhibidores de las JAK-kinasas 1 y 2[19], como ruxolitinib, que actuarían bloqueando la señalización de citoquinas responsables del cuadro clínico. Finalmente, una diana terapéutica a considerar es la IL-18, ya que como hemos mencionado, juega un papel fundamental en la patogénesis del SAM. Los resultados obtenidos de ensayos clínicos en marcha podrían dar luz a casos refractarios.

A lo largo de todo el proceso, siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingreso en cuidados intensivos para proporcionar medidas de sostén y corregir la disfunción multiorgánica. Además, debemos tener en cuenta el uso de profilaxis frente a infecciones oportunistas, especialmente frente a *Pneumocystis jirovecci* tras el uso de ciclosporina o etopósido, con trimetropim-sulfametoxazol.

En la **Figura 1** se muestra una propuesta de algoritmo de tratamiento del SAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henter JI, Horne AC, Arico M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124-31.

2. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:259-68.

3. Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2018;30:514-520.

4. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, *et al.* Elevated circulating levels of interferon-γ and interferon-γ-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:166-72.

5. Put K, Avau A, Brisse E, Mitera T, Put S, Proost P, *et al.* Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ. Rheumatology (Oxford). 2015;54:1507-17.

6. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2016;169:8-13.

7. Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29:927-41.

8. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

a single center experience and systemic review of literature. Clin Rheumatol. 2018;37:3329-35.

9. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, *et al.* Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. Arthritis Rheumatol. 2016;68:218-28.

10. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15:5.

11. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, Koné-Paut I, *et al.* Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70:409-19.

12. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. RMD Open. 2016;2:e000161

13. Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. Cytokine. 2018;110:459-65.

14. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Arthritis Rheumatol. 2016;68:566-76.

15. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis. 2016;75:481-9.

16. Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmberg K, Shenoi S, *et al.* Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. J Pediatr. 2017;189:72-8.

17. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRC4 inflammasomopathies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17:398-404.

18. Lounder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. Blood Adv. 2019;3:47-50.

19. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, *et al.* Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2016;127:1666-75.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil

Beatriz Bravo Mancheño, Grupo de Trabajo de Uveítis asociada a AIJ y otras Uveítis no Infecciosas de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Beatriz Bravo Mancheño, Grupo de Trabajo de Uveítis asociada a AIJ y otras Uveítis no Infecciosas de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica. Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:101-114

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente de la artritis idiopática juvenil (AIJ) y puede presentarse durante todo el curso de la enfermedad hasta la edad adulta. Típicamente, comienza con inflamación de la cámara anterior, su curso es indolente, crónico y generalmente agresivo, pudiendo causar pérdida visual o, incluso, ceguera. Al ser clínicamente asintomática, cuando se diagnostica pueden encontrarse complicaciones y secuelas.

La colaboración entre oftalmólogos expertos en uveítis pediátrica y reumatólogos pediátricos es crucial para un adecuado manejo de la enfermedad, ya que actualmente contamos con importantes avances en técnicas de diagnóstico y medidas de seguimiento, así como en el tratamiento antiinflamatorio, inmunosupresor y con fármacos biológicos.

No obstante, dada la falta de evidencia en muchos de estos avances, el manejo de estos pacientes estaba basado en la experiencia clínica y variaba según los centros. Por este motivo, el grupo de trabajo de uveítis asociada a AIJ de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, compuesto por oftalmólogos y reumatólogos pediátricos, ha elaborado y actualizado un protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ, en el que se aconseja una pauta de cribado de uveítis en el paciente diagnosticado de AIJ según factores de riesgo, con medidas estandarizadas de seguimiento y un algoritmo de escalada de tratamiento adaptado a la intensidad de la uveítis y a factores de pronósticos. Los objetivos principales de este protocolo son el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como conseguir la mínima actividad posible ("tolerancia cero a la inflamación").

Palabras clave: uveítis; artritis idiopática juvenil; algoritmo; corticoides; metotrexato; tratamiento biológico.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Protocol for the monitoring and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

ABSTRACT

Uveitis is the most common extra-articular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and can manifest at any time during the course of the disease through adulthood. Typically, it begins with inflammation of the anterior chamber, has an indolent, chronic and usually aggressive course that may eventually lead to loss of vision or even blindness. Since it is asymptomatic, complications and sequelae may have already developed by the time it is diagnosed.

The collaboration between ophthalmologist expert at paediatric uveitis and paediatric rheumatologists is crucial for an adequate management of the disease, since there have been important advances in diagnostic techniques and follow-up measures, as well as in anti-inflammatory, immunosuppressive and biologic drugs that are now at our disposal. However, due to a lack of evidence on many of these advances, the management of these patients has been empirical and variable between centres.

For this reason, the working group on uveitis associated with JIA of the Spanish Society of Paediatric Rheumatology, composed of paediatric ophthalmologists and rheumatologists, has developed and updated a protocol for monitoring and treatment of uveitis associated with JIA, recommending a uveitis screening protocol for patients with a JIA diagnosis based on risk factors with standardized follow-up measures and a treatment escalation algorithm adapted to the severity of uveitis and prognostic factors. The main objectives of this protocol are early diagnosis and treatment, as well as achieving the minimum possible disease activity "zero tolerance to inflammation").

Key words: algorithm; biologic therapy; corticosteroids; juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; uveitis.

1. INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad sistémica que se asocia con más frecuencia a la uveítis en la edad pediátrica (40-65%). Por su parte, la uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ: se presenta en un 10-30% de estos pacientes[1].

La actividad de la uveítis no siempre es paralela a la de la AIJ. Puede presentarse antes de la artritis, coincidente con el brote de AIJ o en los 6 meses posteriores en el 50% de los casos y en los primeros 4 años en el 90%, pero el riesgo de aparición continúa hasta la edad adulta[2].

Se trata de una uveítis no granulomatosa, inicialmente anterior, aunque puede afectar también al vítreo y al polo posterior (panuveítis). Su curso suele ser crónico o recurrente, puede implicar a los dos ojos, no siempre simultáneamente, y continuar con actividad durante la vida

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

adulta. Excepto algunas uveítis que acompañan a la AIJ asociada a entesitis, la gran mayoría al inicio son clinicamente asintomáticas. Por ello, pueden encontrarse ya al diagnóstico complicaciones y secuelas[1,2].

Existen factores de riesgo para el desarrollo de uveítis (edad menor de 6 años al inicio de la AIJ, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, sexo femenino, formas oligoarticular, psoriásica, poliarticular FR-), y factores de mal pronóstico visual (alto grado de inflamación en cámara anterior, vítreo o polo posterior, déficit visual o complicaciones al diagnóstico, persistencia de células o *flare* ≥0,5+ en el seguimiento)[1-3].

El manejo de la uveítis crónica asociada a AIJ (uveítis-AIJ) representa un reto para oftalmólogos y reumatólogos pediátricos, dada su agresividad y la frecuencia de complicaciones, y es todavía una causa importante de pérdida visual y ceguera[4].

El tratamiento se inicia con antiinflamatorios tópicos, aunque con frecuencia no es suficiente. En los últimos años, se han publicado buenos resultados con inmunosupresores y con fármacos biológicos, pero la mayoría son estudios retrospectivos o series de casos, por lo que es difícil establecer conclusiones basadas en la evidencia. El manejo de estos pacientes dependía de la experiencia clínica y variaba según los centros.

Por este motivo, de 2008 a 2015, el Grupo de Trabajo de Uveítis-AIJ de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, compuesto por oftalmólogos y reumatólogos pediátricos, elaboró un protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la AIJ en el que se aconseja una pauta de cribado de uveítis en el paciente diagnosticado de AIJ según factores de riesgo, con medidas estandarizadas de seguimiento (grupos Standardization of Uveitis Nomenclature [SUN][5] y JIA-Uveitis-Outcome Mesures Working Group [MIWGUC][6]), y un algoritmo de escalada de tratamiento, adaptado a la intensidad de la uveítis y a factores de pronósticos[7]. Posteriormente, se han acordado algunas modificaciones según evidencias de otros tratamientos, que no estaban incluidos previamente, y que resumimos en este nuevo protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a AIJ.

Existen otras guías de manejo de la uveítis-AIJ (como la alemana[8], la británica[9,] o la estadounidense[10]) y recomendaciones internacionales (Consenso SHARE[11]). Todas se basan en revisión de la literatura médica y en consensos de expertos y aconsejan la colaboración estrecha entre Oftalmología con experiencia en uveítis pediátrica y Reumatología Pediátrica. Los objetivos principales son el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como conseguir la menor actividad posible controlando la enfermedad de base ("tolerancia cero a la inflamación") con los mínimos efectos secundarios.

Con respecto a otras guías, el protocolo español propone reducir el tiempo tolerable de respuesta al tratamiento tópico antes de introducir inmunosupresión sistémica, alargar el tiempo de tratamiento con metotrexato (MTX) y adaptarlo en función de los factores de mal pronóstico visual, adalimumab como anti-TNF de elección, adecuar el tratamiento anti-TNF según los niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco, si se dispone de esta determinación, así como otras opciones de tratamiento de rescate y el abordaje de las complicaciones.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

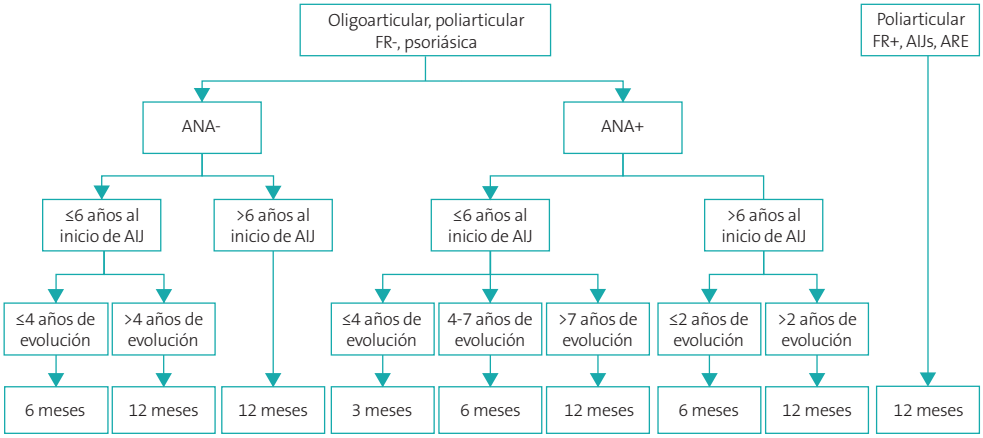
2. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Todo paciente diagnosticado de AIJ debería realizar revisiones periódicas en un centro con Oftalmología especializada en el manejo de la uveítis asociada a AIJ. Es fundamental informar sobre la importancia de dichas visitas de seguimiento y asegurar un buen cumplimiento. La primera visita por Oftalmología para el cribado de uveítis debería realizarse durante el primer mes tras el diagnóstico o un nuevo brote de AIJ. Las revisiones de seguimiento se harán en función del grado de riesgo de uveítis, cada 3, 6 o, como mínimo, cada 12 meses hasta la edad adulta[7,8] (**Figura 1**).

En el momento de detectarse la uveítis, se modificará la frecuencia de visitas en función del grado de actividad y de la necesidad de control del tratamiento (**Tabla 1**). Tras la retirada del tratamiento inmunosupresor (por control de artritis o de uveítis), se recomiendan revisiones oftalmológicas cada 3 meses al menos 1 año si no hay nuevos brotes y, posteriormente, según evolución y protocolo.

En cada visita a Oftalmología, se realizará: cálculo de la mejor agudeza visual, biomicroscopía del polo anterior, medición de la presión intraocular (PIO) y funduscopia. Se aconseja, si

Figura 1. Frecuencia recomendada de revisiones oftalmológicas en AIJ para cribado de uveítis, según factores de riesgo: subtipo de AIJ, positividad de ANA, edad de inicio de la AIJ, tiempo de evolución desde inicio de AIJ



AIJ: artritis idiopática juvenil; **AIJs:** AIJ sistémica; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **ARE:** artritis relacionada con entesitis; **FR:** factor reumatoide.

Tabla 1. Frecuencia recomendada de revisiones oftalmológicas tras diagnóstico de una uveítis asociada a AIJ

Al diagnóstico de nueva uveítis	Controles semanales
Si grado 3+ o 4+	Controles semanales hasta mejoría
Si grado 1+ o 2+ estable en 2 visitas sucesivas	Idealmente, controles cada 2 semanas; si no es posible, no más de cada 6 semanas
Si grado ≤0,5+ estable en 2 visitas sucesivas	Idealmente, controles cada 6 semanas; si no es posible, no más de cada 3 meses

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

hay disponibilidad, realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) al diagnóstico de la uveítis o si hay un nuevo brote, y posteriormente, cada 3 meses.

Se recomienda hacer constar el grado de cada parámetro:

- Mejor agudeza visual corregida para cada ojo (describir el método utilizado, adecuado a la edad).
- Actividad de la uveítis en cámara anterior[5]: presencia de células y/o de proteínas (*flare*) (**Tabla 2**). La medida por láser *flare* se puede utilizar también como parámetro independiente.
- Complicaciones: hipotonía (<6 mmHg), hipertensión (>21 mmHg) ± glaucoma, presencia de sinequias, cataratas, queratopatía en banda (periférica o central), edema macular, membrana epirretiniana y actividad inflamatoria vítrea (**Tabla 2**).

Según el grado de actividad en la cámara anterior, se han establecido las definiciones de empeoramiento, mejoría, inactividad y remisión con y sin tratamiento (**Tabla 3**).

3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

El tratamiento de la uveítis-AIJ tiene como objetivo lograr la ausencia de actividad inflamatoria para evitar el desarrollo de complicaciones. Debe iniciarse lo antes posible y precisa ser planificado y monitorizado por Oftalmología y Reumatología Pediátricas, por lo que es indispensable una buena comunicación entre ambas especialidades.

Tabla 2. Criterios para establecer la actividad inflamatoria (células-flare en cámara anterior), y complicaciones (sinequias, cataratas y turbidez vítrea) en la uveítis asociada a AIJ

Células en cámara anterior por campo (1 × 1 mm lámpara hendidura)	
Grado 0	<1
Grado 0,5+	1-5
Grado 1+	6-15
Grado 2+	16-25
Grado 3+	26-50
Grado 4+	>50
Flare (Presencia de proteínas)	
Grado 0	Nada
Grado 1+	Trazas
Grado 2+	Moderado (detalles de iris y cristalino claros)
Grado 3+	Marcado (iris y cristalino turbios)
Grado 4+	Intenso (mallas de fibrina)
Sinequias posteriores	
Grado 0	Ausencia
Grado 1	<90°
Grado 2	90°-180°
Grado 3	180°-360°
Cataratas	
Nuclear	No/leve/moderada/grave
Cortical	No/leve/moderada/grave
Subcapsular posterior	No/leve/moderada/grave
Turbidez vítrea	
Grado 0	Nula
Grado 0,5+	Mínima (células+ con polo posterior visible)
Grado 1+	Leve (polo posterior ligeramente turbio)
Grado 2+	Moderada (polo posterior muy turbio, visible solo disco óptico y vasos de primer orden)
Grado 3+	Grave (polo posterior escasamente visible, solo disco óptico, no vasos)

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Criterios de evaluación de la actividad de la uveítis asociada a AIJ

Inactividad	Grado 0 de células y *flare*
Empeoramiento	Aumento en 2 grados del nivel de actividad o ascenso de grado 3+ a 4+
Mejoría	Descenso en 2 grados del nivel de actividad o descenso a grado 0
Remisión sin tratamiento	Inactividad después de ≥3 meses de suspender tratamiento
Remisión con tratamiento	Inactividad tras ≥6 meses en tratamiento

El algoritmo de tratamiento (**Figura 2**) está organizado en función de la actividad y factores pronósticos de la uveítis, de forma escalonada, en los siguientes niveles terapéuticos:

- Primer nivel: tratamiento tópico (corticoide + midriático) ± corticoide sistémico.
- Segundo nivel: MTX.
- Tercer nivel: adalimumab.
- Cuarto nivel: tratamiento de rescate con otros biológicos: otros anti-TNF (infliximab, golimumab), anti receptor de la IL6 (tocilizumab), anti coestimulación del linfocito T (abatacept) o anti proteína CD20 del linfocito B (rituximab).
- En caso de intolerancia al MTX, pueden utilizarse otros inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetil[8,9] junto a tratamiento biológico como coadyuvantes y para prevenir inmunogenicidad.

3.1. Corticoides tópicos

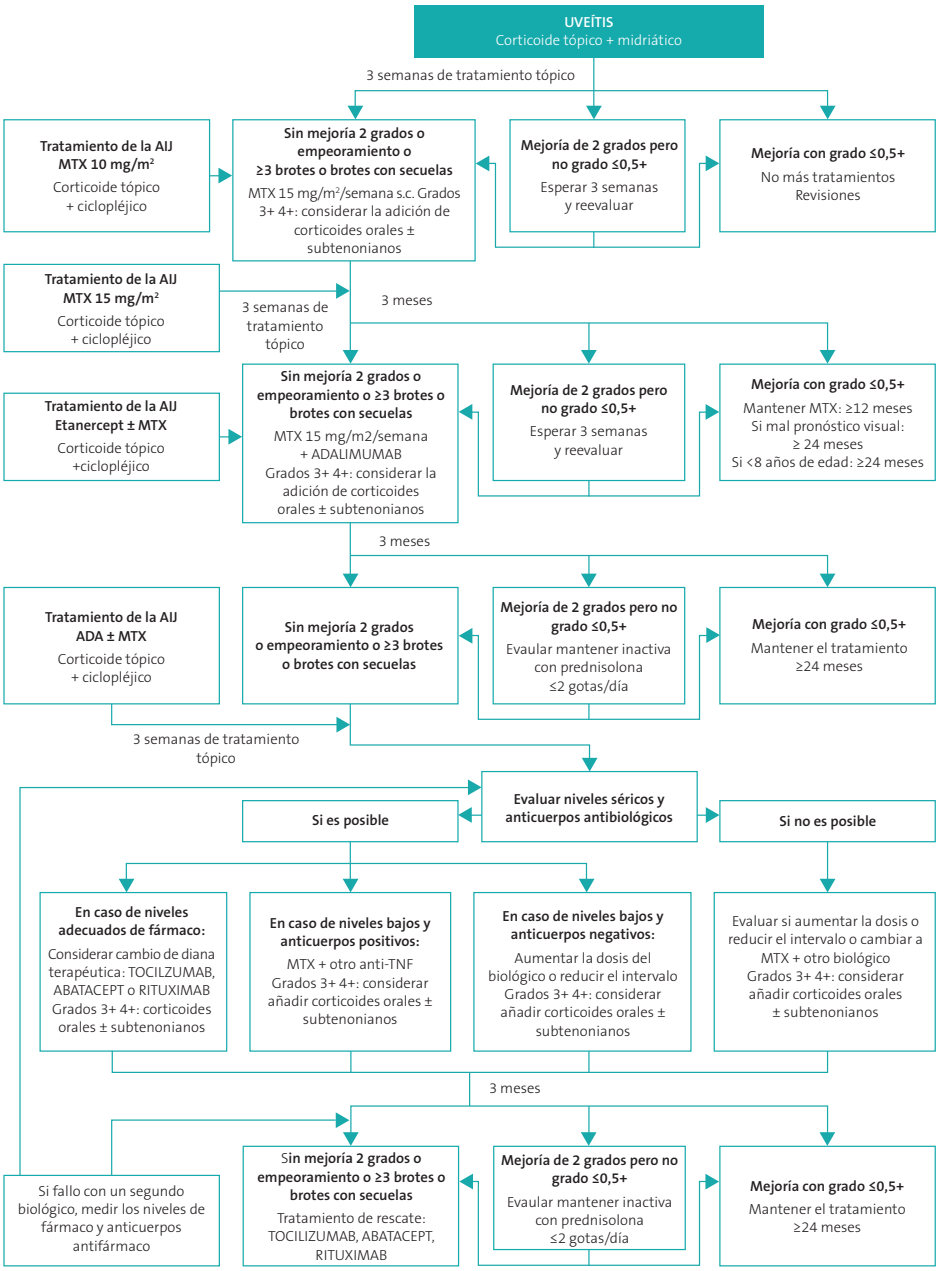
- Indicación: en todas las uveítis anteriores y lo antes posible. De elección los de alta potencia, y el acetato de prednisolona al 1% por mejor penetración ocular que la dexametasona al 0,1%.
- Dosificación según actividad: grado 0,5+: una gota cada 12 horas. Grado 1+: una gota cada 8 horas. Grado 2+: una gota cada 6 horas. Grado 3+: una gota cada 4 horas. Grado 4+: una gota cada 2 horas y pomada de dexametasona por la noche.
- Duración de tratamiento: mientras tenga ≥0,5+ células en la cámara anterior. Valorar mantener tratamiento con ≤2 gotas al día (bajo riesgo de cataratas) para conseguir la uveítis inactiva antes de cambiar el tratamiento sistémico a un segundo anti-TNF o tratamiento de rescate.
- Efectos secundarios: aumento de la PIO, alteración del epitelio corneal, cataratas.
- Controles: medición periódica de la PIO.

3.2. Midriáticos

- Indicación: en todas las uveítis anteriores agudas con el objetivo de relajar el músculo ciliar y evitar sinequias posteriores. En sinequias ya establecidas disminuye su eficacia.
- Dosificación:
  - Uveítis con actividad leve (grado 0,5+ a 2+): tropicamida, una gota cada 8-24 horas.
  - Uveítis con actividad grave (grado 3+ a 4+): ciclopentolato, una gota cada 8 horas.
- Duración del tratamiento: hasta que se consiga reducción marcada de la inflamación.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en uveítis asociada a AIJ



Ac: anticuerpos; **ADA:** adalimumab; mal pronóstico visual (agudeza visual disminuida, hipotonía, catarata, edema macular quístico, opacidades vítreas densas); **MTX:** metotrexato*; **SC:** subcutáneo; **sem:** semana; **tto:** tratamiento.

*En caso de intolerancia a MTX, valorar otros inmunosupresores (ver texto).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Mantener mientras se considere que pueda prevenir o romper sinequias posteriores.

- Efectos secundarios: alteración de la acomodación (visión borrosa, fotofobia), ambliopía.

3.3. Corticoides sistémicos

- Indicación: en los grados 3+ y 4+ que no han mejorado con corticoide tópico o desde el principio si existe inflamación vítrea o en polo posterior, se administrarán corticoides sistémicos como medida puente hasta que el tratamiento inmunosupresor (MTX, anti-TNF) haga su efecto.

- Dosificación: prednisona o equivalente, 1-2 mg/kg/día oral, máximo 60 mg (en casos graves, considerar pulsos de metilprednisolona), disminuyendo progresivamente cuando se observe mejoría.

- Duración de tratamiento: se recomienda el mínimo tiempo posible.

- Efectos secundarios: síndrome de Cushing, retraso de crecimiento, osteoporosis, hipertensión, dislipemia, hiperglucemia, gastritis, riesgo de infección, glaucoma, cataratas.

- Controles:

  – Analítica con glucemia, perfil lipídico; presión arterial, densitometría ósea.

  – Control de peso y talla

  – Asociar protección gástrica (omeprazol 10-20 mg), calcio y vitamina D.

3.4. Infiltración subtenoniana de corticoides

- Indicación: en los grados 3+ y 4+ que no hayan mejorado tras 2 semanas de corticoides orales, especialmente en aquellos casos con complicaciones e inflamación en vítreo o en polo posterior.

- Acetónido de triamcinolona, 20-40 mg. Duración del efecto: 1 -2 meses.

- Efectos secundarios: aumento de PIO, glaucoma, hemorragia conjuntival, necrosis escleral, cataratas.

- Controles: medición de PIO semanal, 3-4 semanas.

3.5. Metotrexato[12]

- Indicación: a las 6 semanas de iniciar tratamiento o antes (incluso desde el principio si se evidencian complicaciones), si no hay mejoría o si se produce empeoramiento.

- Dosificación: 15 mg/m^2 subcutáneo (SC), un día a la semana (máximo 25 mg/semana). Si previamente estaba con MTX a dosis más bajas, aumentar. Se aconseja suplementar con 5 mg de ácido fólico al día siguiente del MTX.

- Duración de tratamiento:

  – Si el tratamiento es efectivo y no hay factores de mal pronóstico, mantenerlo durante al menos 12 meses desde que la uveítis sea inactiva.

  – Si existen factores de mal pronóstico visual o en menores de 8 años, durante al menos 24 meses.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Efectos secundarios: náuseas, vómitos, dispepsia, aumento de transaminasas, citopenias.
- Controles:
  - Analítica previa al tratamiento con hemograma, función hepática, virus de la hepatitis.
  - Analítica con transaminasas al mes y posteriormente cada 3-4 meses. Si aumento de transaminasas >3 veces el límite superior, suspender MTX. Puede reintroducirse si la función hepática se normaliza.

3.6. Otros inmunosupresores

El inmunosupresor de elección en la uveítis, por su efectividad, seguridad y tolerancia, es el MTX. En los raros casos de intolerancia real al MTX, puede valorarse azatioprina o micofenolato mofetil junto al tratamiento biológico. La leflunomida, efectiva en AIJ, aunque no incluida en ficha técnica, parece menos útil en la uveítis. La ciclosporina-A ha demostrado baja eficacia en la uveítis-AIJ. La sulfasalacina puede utilizarse en uveítis asociadas a HLA B27 con intolerancia a MTX.

3.6.1. Azatioprina

- Dosificación: 1-3 mg/kg/día, en 2 dosis, según niveles de tiopurinmetiltransferasa.
- Efectos secundarios: gastrointestinales, aumento de transaminasas, citopenias.
- Controles: similares a los del MTX.

3.6.2. Micofenolato mofetil

- Indicación: en uveítis que tengan artritis inactiva, ya que es poco eficaz en el control de la artritis.
- Dosificación: 1200 mg/m^2/día, en 2 dosis.
- Efectos secundarios: gastrointestinales, citopenias.
- Controles: similares a los de MTX.

3.7. Tratamiento biológico

3.7.1. Anti-TNF

Si a pesar del tratamiento tópico e inmunosupresor se produce empeoramiento o no se alcanza la inactividad en 3-4 meses, se recomienda asociar tratamiento biológico, y en la uveítis-AIJ, los fármacos anti-TNF se consideran los de primera elección. En el control de la uveítis, los anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab, golimumab) son mucho más efectivos que el análogo del receptor TNF (etanercept), por lo que no está recomendado este último.

Todos precisan, previo a su inicio, un cribado de infección tuberculosa (Mantoux, IGRA ± radiografía de tórax) y de hepatitis B. Se recomienda asociar MTX para potenciar su efecto y disminuir la inmunogenicidad. La duración del tratamiento biológico debería prolongarse al menos 2 años tras la inactividad de la uveítis.

Los efectos secundarios son similares (aumento del riesgo de infecciones, reacciones locales con administración subcutánea, reacciones infusionales con infliximab (IFX), enfermedades desmielinizantes, dudoso riesgo de neoplasias).

Adalimumab[13,14]

Nuestro grupo considera que el adalimumab (ADA) es el anti-TNF de primera elección, por ser

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

el único indicado en ficha técnica para uveítis anterior no infecciosa y en AIJ desde los 2 años de edad, haber demostrado mayor efectividad que IFX, su comodidad de administración subcutánea, y su menor tasa de inmunogenicidad y de reacciones alérgicas. El tratamiento con ADA + MTX ha demostrado ser superior tanto a MTX como a ADA en monoterapia. Por otra parte, la asociación de MTX al ADA disminuye la formación de anticuerpos neutralizantes anti-ADA.

- Dosificación:
  - Pacientes <30 kg: 20 mg subcutáneo/2 semanas. Se puede administrar primera dosis de carga, 40 mg.
  - Pacientes ≥30 kg: 40 mg subcutáneo/2 semanas. Se puede administrar primera dosis de carga, 80 mg.
- Estudio de inmunogenicidad: si no hay mejoría tras el tratamiento con ADA (fallo primario) o si hay un empeoramiento después de una buena respuesta inicial (fallo secundario), se pueden determinar los niveles de fármaco y anticuerpos anti-ADA:
  - Si niveles correctos: valorar cambio de diana terapéutica (tocilizumab > abatacept > rituximab).
  - Si niveles bajos y anticuerpos positivos: cambio a otro anti-TNF.
  - Si niveles bajos y anticuerpos negativos: aumentar la dosis de ADA o acortar el intervalo a una semana.

En caso de que no haya posibilidad de realizar niveles, se considera adecuado aumentar dosis de fármaco, acortar intervalo, cambiar a otro anti-TNF o cambiar de diana terapéutica.

Infliximab

- Dosificación: 5-10 mg/kg intravenoso (IV), semanas 0, 2 y, posteriormente, cada 4-8 semanas. Precisa asociar MTX para evitar inmunogenicidad. No autorizado en ficha técnica. Se aconseja premedicación (paracetamol 15 mg/kg, dexclorfeniramina 0,1 mg/kg, metilprednisolona 1-2 mg/kg).
- Estudio de inmunogenicidad: IFX también es subsidiario de estudio de niveles y anticuerpos antifármaco. La actitud que se ha de tomar es similar a la descrita con ADA. Puede ser necesario aumentar la dosis para mantener la eficacia.

Golimumab

- Dosificación: 50 mg en ≥40 kg y 30 mg/m^2 en <40 kg, subcutáneo, cada 4 semanas.
- Autorizado en ficha técnica para AIJ poliarticular a partir de los 2 años de edad.

3.8. Terapia de rescate

Existen otros fármacos que se han utilizado en pacientes con uveítis, con eficacia variable, y que se pueden ensayar en aquellos pacientes que continúen presentando actividad de la uveítis a pesar del tratamiento descrito hasta ahora.

3.8.1. Tocilizumab

- Anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor de la IL-6.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- Autorizado en ficha técnica para AIJ poliarticular y AIJ sistémica en mayores de 2 años.
- Muy eficaz en tratamiento del edema macular y de la vitritis.
- Dosificación: 10-12 mg/kg por vía intravenosa en <30 kg y 8 mg/kg por vía intravenosa en >30 kg, cada 2 a 4 semanas. Podría plantearse administración subcutánea (162 mg cada 1-3 semanas según peso > o < de 30 kg) en pacientes estables.
- Efectos secundarios: aumento de transaminasas, citopenias, reacciones alérgicas, infecciones.

3.8.2. Abatacept

- Inhibidor de la coestimulación del linfocito T.
- Dosificación: 10 mg/kg por vía intravenosa 0, 2 y 4 semanas, y posteriormente cada 4 semanas.
- Efectos secundarios: menor riesgo de infección, reacciones infusionales leves.
- Autorizado en ficha técnica para AIJ poliarticular en mayores de 6 años.
- Eficacia: respuesta lenta, con significativa tasa de recaídas.

3.8.3. Rituximab

- Anticuerpo monoclonal murino-humano anti-proteína CD 20 del linfocito B.
- Dosis: 375-750 mg/m^2 (máximo 1 g) por vía intravenosa cada 2 semanas, 2 dosis. Precisa premedicación (paracetamol 15 mg/kg, dexclorfeniramina 0,1 mg/kg, metilprednisolona 2 mg/kg).
- Efectos secundarios: hipogammaglobulinemia, mucositis, infecciones, reacciones infusionales, encefalopatía reversible.
- No autorizado en ficha técnica para AIJ ni para uveítis.
- Eficacia: buena efectividad en series retrospectivas de pocos casos.

3.9. Tratamiento adaptado en función de la artritis

La pauta de tratamiento para la uveítis se adecuará también en función de la actividad de la artritis. En pacientes con uveítis inactiva, pero con actividad articular, se pasará al siguiente nivel terapéutico.

Asimismo, se ha añadido un eslabón para que pacientes con AIJ que ya están en tratamiento sistémico por la artritis (con MTX o anti-TNF), al presentar un brote de uveítis, puedan incorporarse al esquema terapéutico (**Figura 2**).

3.10. Tratamiento de los brotes de uveítis recurrentes

El esquema terapéutico escalonado está destinado a las uveítis persistentes, ya sea porque no se ha conseguido llegar a la inactividad o porque presentan brotes repetidos de uveítis y no alcanzan inactividad sin tratamiento tópico durante al menos 3 meses.

En las uveítis recurrentes (brotes separados por periodos de inactividad sin tratamiento tópico

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de más de 3 meses), si no presentan secuelas oculares, se esperará al tercer brote de uveítis para pasar al siguiente nivel terapéutico. En brotes más separados y sin secuelas, puede ser suficiente el tratamiento tópico.

4. PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS COMPLICACIONES[15]

4.1. Cataratas

Es importante escoger muy bien el momento de intervenir una catarata, asegurando un periodo mínimo de 4-6 meses en el que el ojo esté inactivo. Es más seguro dejar afaquia sin implante de lente intraocular (LIO) y realizar el implante de LIO años después, de forma secundaria, cuando haya desaparecido totalmente la actividad. En caso de decidir implantación de LIO, valorar corticoterapia sistémica e intraocular, así como escalada terapéutica para conseguir inactividad a largo plazo.

4.2. Glaucoma

Tratamiento tópico con betabloqueantes no selectivos (timolol) si no hay antecedentes de asma bronquial, inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida) o simpaticomiméticos (brimonidina, contraindicada en menores de 2 años y no recomendada en menores de 12 años, por efectos secundarios como somnolencia, hipotonía, irritación local, efectos cardiovasculares...).

Tratamiento oral con acetazolamida (10-30 mg/kg/día, máximo 750 mg/día, con dieta rica o suplementos de potasio), si continúa la elevación de la PIO.

Como tratamiento quirúrgico, según criterios oftalmológicos, iridotomía con láser, iridectomía periférica o implantes de drenaje valvulados o no.

4.3. Queratopatía en banda

Queratectomía superficial bajo anestesia general previo quelado con solución de EDTA al 2%.

4.4. Edema macular quístico

El edema macular quístico es signo de actividad y mal pronóstico por lo que se debe intentar mejorar el control de la uveítis.

- Tratamiento sistémico: implementar inmunosupresión con corticoides y biológicos (considerar tocilizumab).
- Tratamiento intraocular:
  - Acetónido de triamcinolona subtenoniano o intravítreo.
  - Dispositivo de liberación retardada de acetónido de dexametasona: menor tasa de aumento de PIO y mayor duración que triamcinolona intravítrea. Indicado en edema macular quístico sin respuesta a triamcinolona ni tratamiento sistémico. Valorar asociar tocilizumab. Complicaciones: migración del dispositivo a cámara anterior, aumento de PIO.
  - Anticuerpos anti factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab, ranivizumab) intravítreo.

4.5. Hipotonía

Vitrectomía de pars plana y alguna de las siguientes: inyección intravítrea de gas o aceite

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

de silicona, disección de la membrana ciclítica, corticoides intravítreos y sistémicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):27-38.

2. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(3):180-91.

3. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, *et al*. Incidence and predictors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):66-74.

4. 4.- Haasnoot AJ, Vernie LA, Rothova A, v d Doe P, Los LI, Schalij-Delfos NE, de Boer JH. Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood. PLoS One. 2016;11(10):e0164312.

5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.

6. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, *et al*. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(9):1365-72.

7. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, *et al*. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. Rheumatol Int. 2015;35(5):777-85.

8. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2019;49:43-55.

9. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJ, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, *et al*. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Surv Ophthalmol. 2016;61(2):197-210.

10. Ángeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, Lerman MA, Abramson L, Cooper AM, *et al*. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis-associated and idiopathic chronic anterior uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(4):482-91.

11. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, *et al*. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1107-17.

12. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, *et al*. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. An Pediatr (Barc). 2016;84(3):177.e1-177.e8.

13. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, *et al*. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(17):1637-46.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

14. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, *et al*. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Ann Rheum Dis. 2018;77(7):1003-11.

15. Abu Samra A, Maghsoudlou A, Roohipoor R, Valdes-Navarro M, Lee S, Foster CS. Current Treatment Modalities of JIA-associated Uveitis and its Complications: Literature Review. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(4):431-9.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Lupus eritematoso sistémico pediátrico

Alina Boteanu
Unidad de Reumatología Pediátrica y Transición. Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:115-128.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) con debut en la infancia representa aproximadamente el 20% de todos los pacientes con LES.

Los pacientes pediátricos suelen tener las mismas manifestaciones clínicas que los adultos, pero un grado de actividad más alta, con una mayor frecuencia de manifestaciones graves renales y neuropsiquiátricas.

Hasta la fecha no se dispone de criterios diagnósticos o de clasificación específicamente diseñados para la población pediátrica, empleándose en la práctica clínica los criterios utilizados en adultos. El diagnóstico puede ser difícil, sobre todo en la fase inicial de la enfermedad, si predominan las manifestaciones sistémicas, inespecíficas, siendo necesario un amplio diagnóstico diferencial.

La posible gravedad de la enfermedad hace que el uso de tratamientos inmunosupresores y dosis altas de glucocorticoides sea más frecuente en la infancia. El tratamiento del LES pediátrico (LESp) es complejo y va a depender del órgano o sistema afectado. Existe un escaso número de ensayos que tengan como población diana los niños con lupus, basándose la mayoría de las recomendaciones de tratamiento en la evidencia existente en adultos y en series de casos.

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión/inactividad clínica, prevenir el daño y las complicaciones a largo plazo y disminuir la morbilidad y mortalidad. Es necesario un abordaje multidisciplinar para conseguir un buen control de la enfermedad y un desarrollo físico y psíquico adecuado. Un tratamiento precoz y adecuado a la gravedad de las manifestaciones clínicas, iniciando fármacos ahorradores de corticoides precozmente, puede ser el determinante

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

para conseguir los objetivos terapéuticos. Se recomienda un control estrecho de la actividad empleando medidas estandarizadas para detectar cambios en la actividad o aparición de daño o respuesta al tratamiento.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico infantil; lupus eritematoso sistémico con debut en la infancia; lupus eritematoso sistémico juvenil.

Systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE) corresponds to approximately 20% of the total patients with SLE.

Disease activity tends to be greater in paediatric patients, leading to increased morbidity and earlier damage. Renal and neurologic involvement are more frequent in childhood-onset SLE compared to SLE with onset in adulthood.

At present, there are no diagnostic or classification criteria specifically developed for the paediatric population, and therefore adult criteria are applied in paediatric clinical practice.

The diagnosis may be challenging, especially in the early stages of disease if there is a predominance of systemic manifestations, and it may require an extensive differential diagnosis.

Due to the potential severity of disease, the use of immunosuppressive agents and high-dose corticosteroids is more frequent in paediatric patients. The treatment of childhood-onset SLE is complex and depends on the affected organs or systems. Few clinical trials have been conducted in children with SLE, and most treatment recommendations are based on evidence from studies in adults and case series.

The goal of treatment is to achieve clinical remission/inactive disease, prevent long-term complications and damage and reduce morbidity and mortality. A multidisciplinary approach is required to achieve good control of the disease and adequate physical development and mental health. Early treatment fitting the severity of disease with early initiation of steroid-sparing drugs can be the key to achieving the goals of treatment. We recommend close monitoring of disease activity using standardised instruments for the detection of changes in activity or development of damage or to assess the response to treatment.

Key words: childhood systemic lupus erythematosus; childhood-onset systemic lupus erythematosus; juvenile systemic lupus erythematosus.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune crónica, multisistémica, de curso variable, potencialmente mortal. Es más frecuente en mujeres y suele debutar en la edad fértil, pero aproximadamente un 20% de los pacientes van a debutar en la edad infantil, con un pico de incidencia a los 12 años, siendo infrecuente antes de los 5 años de edad (<5%). Se estima una incidencia de 0,36-0,9/100 000 niños/año[1].

La distribución por géneros varía en función de la edad de debut, siendo casi igual en el LES con debut precoz (<5 años) y llegando a una ratio mujer: varón de 9-10:1 en adolescentes >16 años. Uno de los factores que ha demostrado su implicación en la incidencia, la prevalencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas es la raza, siendo las razas negra, asiática e hispánicos los pacientes con un peor pronóstico.

La etiopatogenia es desconocida, similar a otras enfermedades autoinmunes, probablemente multifactorial, con implicación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales exógenos o endógenos. En el caso del debut de la enfermedad en la edad pediátrica, parece que los factores genéticos tienen una mayor contribución que en los adultos. La presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-Sm, etc.) es una de las características de la enfermedad y responsables de parte de la inflamación y el daño mediante la formación de inmunocomplejos. En estudios recientes se ha observado que los autoanticuerpos están más frecuentemente presentes en niños con LES, comparando con el debut en la edad adulta.

Los fármacos empleados para el tratamiento del LES pediátrico (LESp) tienen escasa evidencia basada en ensayos clínicos específicamente diseñados para la población pediátrica. Las recomendaciones del tratamiento para el LESp se suelen basar en las recomendaciones para el LES en adultos. La incorporación de varios tratamientos inmunosupresores en el manejo del LES (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, o tratamientos biológicos como el belimumab, recientemente aprobado para el tratamiento de una subpoblación de niños y adultos con LES) ha significado un gran avance, con un mejor control a corto y largo plazo y una disminución del daño orgánico. El mayor conocimiento en cuanto a la patogenia y curso de la enfermedad, el empleo en la práctica clínica de nuevos índices de actividad y la aparición de estos nuevos fármacos ha llevado al desarrollo de estrategias terapéuticas con un objetivo mejor definido (remisión o mínima actividad en caso de que la remisión sea un objetivo no alcanzable). Estas estrategias terapéuticas han mejorado de forma importante la supervivencia de la enfermedad (>90% a 10 años). Sin embargo y a pesar de la mejoría significativa, la mortalidad sigue siendo 4 veces mayor que la de la población general[1].

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LES son similares en niños y en la edad adulta, con la diferencia de que suelen presentar con mayor frecuencia la afectación de un órgano mayor (**Tabla 1**). Según las series estudiadas, hasta un 50-80% de los niños con LES van a presentar afectación renal[2], manifestación que condiciona el pronóstico a corto y largo plazo, junto con otras manifestaciones graves, como la afectación neu-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

rológica o cardiorrespiratoria. La intensidad de las manifestaciones clínicas es variable inter- e intrapaciente, siendo el LES una enfermedad que cursa con brotes de gravedad variable. A lo largo de la evolución se puede afectar cualquier órgano o sistema, siendo más frecuente la afectación cutánea, articular, renal, hematológica, cardiorrespiratoria y neurológica.

Las **lesiones mucocutáneas** en el LES son muy variables, algunas específicas, con dermatitis de interfase en la microscopía: LES agudo (**Figura 1**), LES subagudo (**Figura 2**) o crónico; y otras lesiones inespecíficas (vasculopatía, ampollas, perniosis, etc.). En varias cohortes se ha observado una mayor frecuencia de *rash* malar (70% de los niños) y ulceras orales (**Figura 3**) en niños que en adultos con LES[1].

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y hematológicas en pacientes con LES pediátrico y LES adulto en el registro RELESSER[1]

Variables	LES pediátrico (*n* = 484)	LES adulto (*n* = 3428)
Fiebre	26 (5,4%)	117 (3,5%)
Rash malar	327 (68,3%)	1656 (49%)
Úlceras orales	245 (52,4%)	1388 (41,2%)
Miositis	26 (5,6%)	113 (3,4%)
Pericarditis	94 (19,9%)	486 (15,5%)
Pleuritis	134 (28,3%)	693 (20,7%)
Raynaud	172 (37,5%)	1068 (32,2%)
Nefritis lúpica	216 (45,8%)	867 (25,9%)
Nefritis lúpica recurrente	76 (25,1%)	237 (12,7%)
Crisis convulsivas	65 (13,6%)	178 (5,3%)
Psicosis	19 (4%)	61 (0,8%)
Trombocitopenia	136 (29,4%)	717 (21,8)
Anemia hemolítica	70 (14,9%)	257 (7,8%)
Hemoglobina <8 g/dl	40 (9%)	145 (4,4%)
Purpura trombótica trombocitopénica	17 (3,7%)	72 (2,2%)

Las **manifestaciones musculoesqueléticas** son frecuentes y varían en intensidad, desde manifestaciones leves (artralgias o mialgias leves y transitorias) hasta manifestaciones graves, como artritis con impotencia funcional. Habitualmente la artritis puede afectar a

Figura 1. Lupus agudo en región malar

Figura 2. Lesiones de lupus subagudo

Figura 3. Ulceras orales en paciente con LES

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

grandes y pequeñas articulaciones y no suele producir erosiones. La tenosinovitis puede ser ocasional y transitoria o persistente, con consecuencias importantes como la aparición de deformidades.

La **afectación renal** es una de las manifestaciones más graves y más frecuentes en el LESp (50-80%), por lo cual se recomienda realizar un despistaje activo durante el seguimiento y sobre todo en los primeros años tras el debut de la enfermedad. Puede ser recurrente en el 25% de los casos en algunas series, alcanzando fallo renal en el 5% de los casos. Se puede presentar con hematuria microscópica, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial o deterioro de la función renal.

Las **manifestaciones neuropsiquiátricas** pueden incluir afectación del sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico (SNP): cefalea, crisis epilépticas, trastorno del ánimo, enfermedad cerebral vascular, corea, meningitis aséptica, neuropatía de nervios centrales o periféricos. Algunos de los cuadros neuropsiquiátricos son de difícil diagnóstico, requiriendo un exhaustivo diagnóstico diferencial con infecciones, efectos secundarios a fármacos, etc.

Manifestaciones cardiorrespiratorias. La pleuropericarditis es la manifestación cardiorrespiratoria más frecuentemente observada en los niños con LESp (30%). Otras manifestaciones menos frecuentes son: miocarditis, endocarditis aséptica, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, neumonitis, pulmón encogido.

Las **manifestaciones gastrointestinales** son relativamente frecuentes en los niños con LES e incluyen dolor abdominal (inespecífico o secundario a serositis o pancreatitis), hepatoesplenomegalia, colitis, hepatitis autoinmune, disfunción esofágica, etc.

Manifestaciones hematológicas. La leucopenia, linfopenia y trombopenia son manifestaciones frecuentemente observadas y pueden persistir durante periodos prolongados de tiempo, incluso en ausencia de actividad inflamatoria. La anemia se encuentra en más del 50% de los pacientes. Puede ser una anemia de trastornos crónicos (en la mayoría de los casos) o una anemia hemolítica, o más raramente anemia hemolítica microangiopática (test de Coombs directo negativo, trombopenia, aumento de dímero D, esquistocitos en sangre periférica y ocasionalmente afectación renal o neurológica).

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para la confirmación diagnóstica se realizan varias pruebas analíticas (bioquímica completa, hemograma, coagulación, perfil tiroideo, determinación de proteinuria y sedimento urinario, pruebas inmunológicas: ANA, anti-DNA, anti-ENA, incluyendo anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), complemento (C3, C4, CH50), inmunoglobulinas, reactantes de fase aguda (RFA) como velocidad de sedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), serología viral, estudio de anemia si precisa y otras pruebas específicas según el órgano o sistema afectado (pruebas de imagen, electrocardiografía [ECG], ecocardiograma, biopsia cutánea o renal, etc.). Recientemente se han publicado las recomendaciones Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) para el manejo de los pacientes con lupus pediátrico, siendo una de las recomendaciones realizar

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

screening de afectación cardiaca o pulmonar al debut de la enfermedad[3,4].

Se recomienda realizar biopsia renal en caso de proteinuria >0,5 mg/24 h o índice proteína/creatinina en orina (muestra única) >50 mg/mmol y filtrado glomerular <80 ml/min/h. Según la clasificación propuesta por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003, la nefritis lúpica se clasifica en 6 clases, siendo la más frecuentemente observada la clase IV (**Tabla 2**)[5].

4. DIAGNÓSTICO. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El LES es un síndrome con una gran variabilidad clínica y analítica, tanto en la combinación de los síntomas y alteraciones analíticas como en la intensidad de las mismas. Esto hace que el diagnóstico sea un reto en muchas ocasiones. No existe una única prueba diagnóstica para él LES, lo que hace que el diagnóstico se base en criterios de clasificación, tras realizar un amplio diagnóstico diferencial. Dada la falta de criterios de clasificación específicos para el LES infantil, se usan los propuestos para adultos.

Los criterios más usados en la literatura médica son los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 y revisados en 1997 (**Tabla 3**), precisando para el diagnóstico la presencia de 4 de los 11 criterios[6]. En el año 2012 se publicaron los criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), que incluyen manifestaciones clínicas y analíticas. Se requiere la presencia de 4 criterios, de los cuales al menos uno debe ser clínico y uno inmunológico o presentar nefritis lúpica (demostrada mediante biopsia) en presencia de ANA o de anti-DNAds (**Tabla 4**)[7]. Más recientemente, la European League Against Rheumatism (EULAR) en colaboración con ACR han propuesto unos nuevos criterios de clasificación basados en una puntuación obtenida tanto de criterios clínicos como analíticos. Se requiere una puntuación ≥10 puntos y por lo menos un criterio clínico (**Tabla 5**)[8].

Tabla 2. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica. ISN/RPS 2003

Clase I	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada

Tanto los criterios ACR 1997 como los SLICC 2012 han mostrado en varios estudios que son adecuados para su uso en el LESp. Los criterios SLICC tienen una especificidad algo menor, pero mayor sensibilidad tanto en población adulta como infantil. El uso de los criterios SLICC se ha recomendado para mejorar la derivación y favorecer el diagnóstico precoz[4]. Se recomienda remitir al paciente a las consultas de Reumatología Pediátrica en caso de cumplir >4 criterios SLICC, presencia de anticuerpos ANA positivos y por lo menos 2 criterios SLICC, o bien ANA positivos y por lo menos un criterio SLICC clínico y uno inmunológico[4].

El **diagnóstico diferencial** se va a realizar en función de las manifestaciones clínicas y según el órgano o sistema afectado: proceso infeccioso, otras enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil ANA+, síndro-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Criterios revisados para la clasificación del LES de ACR 1997[6] (≥4 criterios)

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues naso-labiales (**Figura 1**)
2. *Rash* discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico (**Figura 2**)
5. Artritis	Artritis no erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
7. Nefropatia	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o >3+ si no se ha cuantificado o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que la pueda producir
9. Afectación hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia <4000/mm^3 en 2 ocasiones o Linfopenia <1500/mm^3 en 2 ocasiones o Trombopenia <100 000/mm^3 no secundaria a fármacos
10. Alteraciones inmunológicas	Anti-DNA positivo o Anti-Sm positivo o Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en: 1. Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2. Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
11. ANA	Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos

ANA: anticuerpos antinucleares; **ECG:** electrocardiograma; **LES:** lupus eritematoso sistémico.

me de Sjogren o vasculitis, lupus inducido por fármacos, enfermedad tiroidea, procesos linfoproliferativos, anomalías metabólicas, efectos secundarios de la medicación, etc.

En presencia de fiebre prolongada, alteraciones en el perfil hepático, alteraciones de la coagulación y elevación de ferritina se debe plantear la presencia de una de las complicaciones

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Criterios de clasificación SLICC 2012[7]

A. Criterios clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo o subagudo	*Rash* malar lúpico Lupus bulloso Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica *Rash* lúpico maculopapular *Rash* lúpico fotosensible Lupus subagudo (**Figura 3**)
2. Lupus cutáneo crónico	*Rash* discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) Lupus hipertrófico verrucoso Paniculitis lúpica profunda Lupus mucoso Lupus eritematoso *tumidus* Sabañones lúpicos *Overlap* entre el lupus discoide y liquen plano
3. Úlceras orales/nasales	
4. Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso Fragilidad capilar con pelos rotos visibles
5. Sinovitis	Inflamación de >2 articulaciones Artralgias de >2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina
6. Serositis	Dolor pleurítico típico de más de 1 día/líquido pleural/roce pleural Dolor pericárdico típico más de 1 día/ líquido pericárdico/ roce pericárdico/pericarditis en el ECG
7. Nefropatía lúpica	Índice albumina/creatinina en orina (u orina de 24 h) equivalente a >500 mg/24 h Cilindros hemáticos en orina
8. Afectación del SNC	Convulsiones Psicosis Mononeuritis múltiple Mielitis Neuropatía periférica o craneal Estado confusional agudo
9. Anemia hemolítica	
10. Leuco-/linfopenia	Leucopenia <4000/mm^3 Linfopenia <1000/mm^3
11. Trombocitopenia	Trombocitopenia <100 000/mm^3
B. Criterios inmunológicos	
1. ANA (+)	
2. Anti-DNA (+)	
3. Anti-Sm (+)	
4. Anticuerpos antifosfolípidos positivos	Anticoagulante lúpico positivo RPR luético falso positivo Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) Niveles de anticuerpos anti-β2-glicoproteína 1 medios o altos (IgA, IgG, IgM)
5. Hipocomplementemia	C3 bajo C4 bajo CH50 bajo
6. Test de Coombs directo (+)	En ausencia de anemia hemolítica

ANA: anticuerpos antinucleares; **ECG:** electrocardiograma; **SNC:** sistema nervioso central.

El paciente debe reunir **4 criterios** de los cuales al menos **1 debe ser clínico** y **otro inmunológico** o presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAds.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según EULAR/ACR 2019[8]

≥10 puntos (p) y por lo menos un criterio clínico	
Criterio de sospecha: ANA ≥1:80 (HEp-2 o test similar), en cualquier momento	
Dominios clínicos y criterios	
Constitucional	
Fiebre (>38,3 °C)	2 p
Hematológico	
Leucopenia (<4,0 x 10^9/l)	3 p
Trombocitopenia (<100 × 10^9/l)	4 p
Hemolisis autoinmune	4 p
Neuropsiquiátrico	
Delirio	2 p
Psicosis	3 p
Crisis epilépticas	5 p
Mucocutáneo (observado por el médico)	
Alopecia no cicatricial	2 p
Úlceras orales	2 p
Lupus subcutáneo o discoide	4 p
Lupus agudo	6 p
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico (evidenciado en prueba de imagen)	5 p
Pericarditis aguda (≥2 episodios de dolor típico)	6 p
Musculoesquelético	
Afectación articular (sinovitis en ≥2 articulaciones o dolor en ≥2 articulaciones y rigidez matutina de más de 30 minutos)	6 p
Renal	
Proteinuria ≥0,5 g/24 horas	4 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase II y V	8 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase III o IV	10 p
Dominios inmunológicos y criterios	
Anticuerpos antifosfolipídicos positivos	
Anticuerpo anticardiolipina	2 p
o	
Anticuerpo anti-β2GP1	
o	
Anticoagulante lúpico	
Complemento	
Disminución C3 o C4	3 p
Disminución C3 y C4	4 p
Anticuerpos específicos para LES	
Anticuerpos anti-DNAdc	6 p
Anticuerpos anti-Sm	

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

más graves del LESp y con una alta mortalidad en ausencia de un tratamiento adecuado, **el síndrome de activación macrofágica (SAM)**.

5. MONITORIZACIÓN

Para la monitorización de la evolución y tratamiento se van realizar las determinaciones necesarias para detectar de forma precoz cambios en la actividad de la enfermedad (anti-DNA, complemento, determinación de función renal, perfil hepático, proteinuria, etc.)

Se recomienda usar índices de actividad como el Systemic Lupus Erythematous Disease Activity Index (SLEDAI-2k), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R) o el British Isles Lupus Assessment Group Scale (pBILAG 2004) o los índices compuestos, más frecuentemente utilizados en ensayos clínicos: Systemic lupus erythematous responder Index (SRI) y respuesta ACR/PRINTO en todas las visitas, para detectar cambios en la actividad de la enfermedad. Como índice de daño orgánico irreversible y acumulado se puede utilizar el Pediatric Systemic Disease Index (Ped-SDI) o el SLICC/ACR por lo menos una vez al año[6].

El calendario de las visitas de seguimiento va a depender de la actividad de la enfermedad, medida por índices de actividad y encuestas al paciente, siendo necesario un seguimiento muy estrecho (cada 2-4 semanas) al debut de la enfermedad o en momentos de actividad moderada/alta o tras brotes y cada 3 o 4 meses en caso de estabilidad clínica. Recientemente se ha propuesto una herramienta para valorar la mejoría clínica: Childhood Lupus Improvement Index (CHILI). Valores >15, 68 o 92 reflejan una mejoría leve, moderada o importante respectivamente [4].

6. MANEJO TERAPÉUTICO

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad y la prevención de brotes y daño acumulado. El tratamiento es complejo y tiene que tener en cuenta el patrón habitual multisistémico de la enfermedad, adaptando las recomendaciones a cada fase evolutiva. Se recomienda el uso de un tratamiento intensivo en fases agudas de la enfermedad, para conseguir la remisión y posteriormente un tratamiento de mantenimiento.

6.1. Medidas generales

Dentro de las medidas generales, se debe recomendar evitar la exposición solar, usar fotoprotección (índice de protección solar >50), una correcta inmunización según calendario vacunal (a ser posible antes de iniciar tratamiento inmunosupresor), evitar el uso de tabaco, alcohol y drogas, hacer ejercicio físico regular y adaptado a la actividad de la enfermedad, etc.

6.2. Tratamiento farmacológico

6.2.1. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) es un fármaco indicado para todos los pacientes con LESp en una dosis menor a 5-6 mg/kg/día, salvo efectos adversos o contraindicaciones. Es un fármaco bien tolerado, especialmente eficaz para las manifestaciones cutáneas y articulares. Aunque sus mecanismos de acción no se conocen

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

en su totalidad, se ha demostrado que su uso reduce la frecuencia de los brotes, retrasa la aparición de nuevos síntomas en la enfermedad temprana y previene los eventos trombóticos. Se recomienda exploración oftalmológica para el seguimiento del tratamiento con HCQ.

6.2.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son la primera línea de tratamiento en la fase aguda. Múltiples estudios han demostrado una mejoría de la supervivencia, sin embargo, se recomienda limitar su uso por sus efectos secundarios. Las dosis y forma de administración varían en función de la gravedad de las manifestaciones:

- Corticoides tópicos en manifestaciones cutáneas. Se recomienda evitar el uso prolongado.
- Prednisona <0,5 mg/kg/día en dosis única matutina en manifestaciones no graves.
- Prednisona 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en caso de manifestaciones graves, pero sin riesgo vital inmediato.
- Pulsos de metilprednisolona intravenosa 10-30 mg/kg (máximo 1 g/día) durante 3-5 días consecutivos y posteriormente prednisona oral 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en caso de manifestaciones con riesgo vital (hemorragia pulmonar, afectación neurológica o renal grave, SAM).

6.2.3. Fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (FAME sintéticos)

- **Metotrexato** (MTX) (10-15 mg/m^2/semana), administrado por vía oral o subcutánea. Su uso principal es para el tratamiento de la artritis, manifestaciones cutáneas y afectación del SNC leve-moderado.
- **Azatioprina** (AZA) (1-3 mg/kg/día). Es uno de los fármacos más utilizado como tratamiento de primera línea y como ahorrador de corticoides en casos leves-moderados o graves de lupus extrarrenal o como tratamiento de mantenimiento en caso de nefritis lúpica. Como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, la AZA se ha mostrado inferior al micofenolato mofetilo (MMF) y la ciclofosfamida (CF). Actualmente no se recomienda su uso en primera línea en caso de nefritis lúpica de clase III o IV.
- **Micofenolato mofetilo (MMF)** (600 mg/m^2/dosis o 500-1000 mg/dosis cada 12 h). Es un fármaco relativamente bien tolerado, siendo las manifestaciones digestivas uno de los principales efectos secundarios leves. Se ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica. Se recomienda su uso también para otras manifestaciones graves neurológicas, hematológicas, etc. En estudios de seguridad ha mostrado tener menos efectos secundarios que la ciclofosfamida. Esto hace que en la edad pediátrica sea el fármaco de primera elección en el tratamiento de las manifestaciones clínicas graves.
- **Ciclofosfamida (CF).** Se utiliza en manifestaciones graves con riesgo vital o en enfermedad renal, vasculitis o afectación del SNC, en caso de fallo a MMF o en caso de presencia de factores de mal pronóstico. Se recomienda usar los pulsos intravenosos (dosis bajas, pauta EUROLUPUS[9] o el régimen de dosis

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

altas, 750 mg/m^2 mensual, en caso de presencia de factores de mal pronóstico) para evitar los posibles efectos secundarios de la vía oral. Se debe de considerar el riesgo de fallo ovárico prematuro en las pacientes en edad puberal y valorar administrar protección ovárica concomitante.

6.2.4. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEs biológicos)

- **Rituximab** (750 mg/m^2/dosis con máximo 1000 mg los días 1 y 15 cada 6 meses o 375 mg/m^2/dosis 1 vez a la semana durante 4 semanas). A pesar de no estar aprobado como tratamiento del LES, en estudios *post hoc* y series de casos ha demostrado ser eficaz en casos refractarios de nefritis lúpica, afectación hematológica o neurológica. Actualmente se considera un tratamiento de segunda línea en casos refractarios. Se puede asociar a otro tratamiento inmunosupresor.

- **Belimumab (10mg/kg iv cada 4 semanas)**. Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador del linfocito B (BLyS). Es el primer fármaco biológico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento del LESp con manifestaciones moderadas en ausencia de afectación renal o neurológica grave. Ha mostrado eficacia en un ensayo clínico controlado con placebo en la reducción de los índices de actividad (SELENA-SLEDAI y SRI4), reducción de nuevos brotes y ahorrador de corticoides. Las lesiones cutáneas, artritis y manifestaciones hematológicas han sido los dominios que han registrado una mejoría más importante.

- Otros fármacos biológicos como el bloqueo de interleuquina 6 (IL-6) con tocilizumab (TCZ) ha demostrado mejoría de los índices de actividades en series de pacientes.

Los inhibidores de las JAK-kinasas, stat fosforilación y syk-kinasas se encuentran en fase de estudios preclínicos

Para un **grado de afectación leve** (síntomas constitucionales, artralgias/artritis leve transitoria, *rash* en <9% superficie corporal, SLEDAI <6, BILAG C o <1 BILAG B), sin afectación de órgano mayor, los expertos recomiendan el uso de HCQ y GC en dosis bajas. En caso de no mejoría se puede plantear emplear un FAME como MTX o AZA.

Para una **afectación moderada** (artritis persistente, *rash* en el 9-18% de la superficie corporal, vasculitis cutánea moderada, trombocitopenia, serositis, SLEDAI 7-12 o BILAG B en 2 de los dominios, etc.), se recomienda, aparte del uso de los fármacos indicados para la afectación leve, el uso de dosis medias de GC (vía oral o intravenosa), belimumab para manifestaciones extrarrenales, MMF o anticalcineurínicos.

En caso de **afectación grave** (nefritis lúpica, afectación neurológica grave, mielitis trasversa, neumonitis lúpica, trombocitopenia (<20 × 10^3), SLEDAI >12 o más de 1 BILAG A en por lo menos uno de los dominios, se debe plantear el uso de GC a dosis altas, CF o, en casos refractarios, rituximab. Además, se debe valorar usar terapia combinada en casos refractarios.

En caso de **afectación renal**, los últimos estudios establecen que la utilización de diferentes combinaciones de fármacos (GC, MMF o CF, HCQ, inhibidores de la enzima convertidora

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de la angiotensina y agentes bloqueantes del receptor de la angiotensina) ha mejorado el pronóstico y la supervivencia renal.

El uso de anticoagulantes está recomendado en caso de **síndrome antifosfolipídico (SAF) asociado**. La evidencia científica sobre el tratamiento del SAF asociado al LESp es escasa, por la baja prevalencia de la enfermedad, y se basa en la opinión de expertos y series de casos. Según las recomendaciones SHARE publicadas en 2017[10], en pacientes con LESp y AAF:

- Se debe considerar añadir tratamiento antiagregante e HC, como prevención primaria de la trombosis.
- En caso de trombosis venosas relacionado y AAF, los expertos recomiendan el uso de tratamiento anticoagulante, que puede ser prolongado en caso de persistencia de los AAF.
- Si el paciente presenta un evento trombótico arterial, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado anticoagulante y antiagregante.
- Cuando un paciente presenta un evento trombótico recurrente asociado a AAF persistentemente positivos, a pesar de anticoagulación oral con INR 2,0-3,0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3,0-4,0 o tratamientos alternativos, como heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, *et al*. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). Clin Exp Rheumatol. 2017;35(6):1047-55.

2. Brunner HI, Gladman DD, Ibáñez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(2):556-62.

3. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1788-96.

4. Smith EMD, Sen ES, Pain CE. Diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (European evidence-based recommendations from the SHARE initiative). Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2019;104(5):259-64.

5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al*. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004;65:521-30.

6. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725.

7. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al*. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677-86.

8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al*. 2019 European

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2019;71(9):1400-12.

9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, *et al*. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121-31.

10. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, *et al*. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1637-41.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Hijo de madre con patología autoinmune

Estefanía Moreno Ruzafa, Mireia López Corbeto
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Moreno Ruzafa E, López Corbeto M. Hijo de madre con patología autoinmune. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:129-139.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan especialmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Estas enfermedades se han asociado a riesgos materno-fetales durante el embarazo. Diferentes estudios han objetivado que un buen control y la remisión de la enfermedad previa al embarazo, se asocia a mejores resultados obstétricos.

El perfil de anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro/La y la evaluación de la actividad de la enfermedad, son cruciales para evaluar el riesgo en el embarazo y es necesaria una monitorización con un equipo multidisciplinar, controles analíticos y ecográficos con Doppler de la circulación fetal.

Palabras clave: embarazo y enfermedades autoinmunes; lupus neonatal.

Children born to mothers with autoimmune disease

ABSTRACT

Systemic autoimmune diseases predominantly affect young women of childbearing age. These diseases are associated with different maternal and foetal risks during pregnancy. Studies show that appropriate disease control and a remission period of reasonable length before pregnancy are associated with favourable obstetric outcomes.

The antiphospholipid autoantibodies profile, anti-Ro/anti-La antibodies tests and the evaluation of disease activity are crucial in assessing the level of risk in pregnancy, and close follow-up by a multidisciplinary team is required, including periodic assessment with laboratory tests and Doppler ultrasound of maternal and foetal circulation.

Key words: pregnancy and autoimmune diseases; neonatal lupus.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), afectan especialmente a mujeres en edad fértil. Este hecho condiciona que uno de los motivos de preocupación del clínico en cuanto al manejo de estas enfermedades sea el embarazo y las posibles consecuencias sobre los hijos, tanto de la propia enfermedad, como de los fármacos necesarios para su control en este periodo.

Clásicamente se desaconsejaba el embarazo en las pacientes con este tipo de enfermedades. Afortunadamente, hoy en día, podemos, con una buena planificación y conociendo los posibles riesgos, acompañar a nuestras pacientes y a sus futuros hijos a lo largo de este proceso.

El control óptimo de la enfermedad, la remisión o baja actividad de la actividad inflamatoria antes del embarazo, es un requisito fundamental para obtener buenos resultados. La presencia de enfermedad activa durante el embarazo puede aumentar el riesgo de una gestación complicada. Y en este caso, la enfermedad materna se considera potencialmente más perjudicial para el feto en desarrollo que los posibles efectos secundarios de los fármacos usados para su control. El tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas inflamatorias se adapta según el tipo de patología, la gravedad de la enfermedad y la respuesta individual al tratamiento.

Por tanto, podríamos considerar dos aspectos a tener en cuenta para el normal desarrollo del embarazo y posteriormente del niño: por un lado, la enfermedad de base y por otro los tratamientos necesarios para su control durante la gestación.

2. EFECTO DE LAS DIFERENTES EAS SOBRE EL EMBARAZO Y EL FETO

Las enfermedades autoinmunes se han relacionado con diferentes posibles complicaciones a lo largo de la gestación, pudiendo afectar de este modo al feto y al neonato.

De forma general, es importante un buen control de la enfermedad antes del inicio de la gestación. Será aconsejable el asesoramiento de las pacientes por un equipo multidisciplinar para el buen desarrollo de la gestación y para la detección precoz de las posibles complicaciones.

Los riesgos materno-fetales durante el embarazo en pacientes con este grupo de enfermedades se resumen en la **Tabla 1** y se describen a continuación:

2.1. Lupus eritematoso sistémico[1-6]

Dado que, hoy en día, ha mejorado el control clínico de las pacientes afectas de esta enfermedad, actualmente el tener un diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) no es un motivo para desaconsejar el embarazo a nuestras pacientes, aunque continúa siendo una situación de riesgo tanto para la madre como para el feto, que obliga a un control estrecho durante la gestación.

Diferentes estudios evidencian que, a pesar de encontrarse la enfermedad en remisión hasta 6 meses antes del embarazo, entre un 7 y un 33% de las pacientes con LES pueden presentar un brote de su enfermedad durante su transcurso; este número no varía de forma significativa con respecto al mismo grupo de pacientes no gestantes. En cambio, más del 60% de las pacientes padecerán un brote de la enfermedad si

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Complicaciones potenciales de las enfermedades autoinmunes sistémicas durante el embarazo

Lupus eritematoso sistémico	Esclerodermia
Abortos Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Brote lúpico Aumento del daño orgánico irreversible Hipertensión arterial Preeclampsia	Aumento del reflujo gastroesofágico Crisis renal esclerodérmica Mayor restricción pulmonar secundaria a enfermedad intersticial pulmonar Empeoramiento de la hipertensión pulmonar
Síndrome antifosfolípido	**Vasculitis**
Abortos Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Trombocitopenia Preeclampsia Trombosis	Variabilidad entre los diferentes tipos de vasculitis Pérdidas fetales Prematuridad Retraso del crecimiento intrauterino Preeclampsia

esta se encontraba activa antes del embarazo, con un riesgo mayor si existe una afectación renal activa. Por este motivo, se aconseja un periodo mínimo de 6 meses de inactividad de la enfermedad previo al embarazo y mayor si existen antecedentes de afectación orgánica grave, como la renal o la neurológica.

El tratamiento continuado con hidroxicloroquina durante el embarazo se ha demostrado preventivo de brotes de enfermedad y ahorrador de glucocorticoides, por lo que se aconseja su uso durante todo este periodo, incluso en pacientes que no la recibían con anterioridad.

Los riesgos obstétrico-fetales que se han descrito son:

- Parto prematuro (<37 semanas de gestación): un 23-28% de incidencia en las pacientes con LES, ya sea espontáneo, por ruptura precoz de membranas o inducido por riesgo materno o fetal. Los factores que se han identificado de riesgo son: actividad de la enfermedad materna (tanto clínica como analítica), requerimientos de altas dosis de prednisona durante la gestación, la hipertensión arterial y la alteración de la función tiroidea.

- Bajo peso al nacer (<2500 g) y retraso del crecimiento intrauterino (< percentil 10): con una incidencia de entre el 6 y el 35% de los embarazos. Probablemente sean debidos a una insuficiencia placentaria, por lo que se aconseja monitorización mediante Doppler de las arterias uterinas y la umbilical a partir de la semana 20 de gestación.

- Hipertensión o preeclampsia: se presenta en entre el 2 y el 8% de los embarazos siendo una causa importante de morbilidad materna y fetal.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Otras incidencias, como la diabetes gestacional, la insuficiencia renal, la enfermedad tromboembólica venosa y los accidentes vasculocerebrales tienen una frecuencia de entre 2 y 8 veces mayor que en la población general.

En el Estudio PROMISSE, en el que se hace un seguimiento prospectivo de 389 pacientes con LES inactivo o con baja actividad, se observó que en el 81% de las pacientes no existieron complicaciones durante el embarazo, en el 5% hubo una muerte fetal o perinatal y menos del 3% presentó un brote de la enfermedad durante la gestación.

Presentar un brote lúpico durante el embarazo se considera una complicación mayor. Y, en el feto, se ha relacionado con el aumento del riesgo de aborto, la muerte perinatal y prematuridad, junto a los posibles efectos nocivos de los tratamientos requeridos por la madre durante el brote.

Entre un 40 y un 90% de las gestantes con LES tendrán anticuerpos anti-Ro y alrededor de un 50% tendrán anticuerpos antifosfolípido, por lo que sumaran el riesgo de posible lupus neonatal y las complicaciones secundarias a los anticuerpos antifosfolípido que se detallan a continuación.

2.2. Síndrome antifosfolípido[1,2,4]

En las pacientes con esta patología, se ha detectado un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas, tanto maternas como fetales. Entre las maternas, la más común es la preeclampsia y el desprendimiento prematuro de la placenta. Entre las fetales, los abortos recurrentes, la muerte fetal, la prematuridad y el retraso de crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria.

El riesgo de prematuridad y de retraso de crecimiento intrauterino, están aumentados incluso en pacientes tratadas, posiblemente por el efecto de los anticuerpos antifosfolípido en el desarrollo de la placenta.

Entre las personas afectas de síndrome antifosfolípido, no todas tienen los mismos riesgos de complicaciones, sino que dependerá de su perfil clínico e inmunológico. Tendrán mayor riesgo de nuevas complicaciones aquellas pacientes con antecedentes de muerte fetal previa y de trombosis. Inmunológicamente, la positividad del anticoagulante lúpico será el principal predictor de trombosis y de pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación, siendo el anticuerpo que se asocia a peores resultados obstétricos. Los anticuerpos anticardiolipinas se han visto relacionados con un aumento de pérdidas fetales recurrentes. La triple positividad de los anticuerpos antifosfolípido aumentará de forma global el riesgo materno-fetal.

2.3. Esclerodermia[7]

Las placentas de pacientes con esclerodermia pueden sufrir alteraciones vasculares condicionando, en algunos casos, un parto prematuro. Se han realizado estudios inmunohistoquímicos en los que se ha observado una mayor expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de uno de sus receptores (VEGF-2) comparado con placentas de madres sanas.

En general, la esclerodermia suele permanecer estable durante el embarazo. Se ha evidenciado una mejoría del fenómeno de Raynaud debido a la vasodilatación y el aumento del gasto car-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

diaco durante la gestación y un empeoramiento del reflujo gastroesofágico y de la disnea.

Aquellas pacientes con mayor afectación orgánica (hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o afectación renal), han asociado un mayor riesgo de mortalidad materna. Esto lleva a contraindicar el embarazo en aquellas pacientes con una presión de la arteria pulmonar superior a 50 mmHg, en las que tengan una clase funcional de III/IV de la NYHA, en aquellas con una capacidad vital forzada pulmonar menor al 50% o con insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular inferior a 30-40 ml/min/1,73 m^2, una proteinuria >1 g/24 horas o una hipertensión no controlada.

La crisis renal esclerodérmica puede ser difícil de diferenciar de la preeclampsia y del síndrome de HELLP. Se caracteriza por hipertensión abrupta, insuficiencia renal aguda, cefalea, fiebre, retinopatía hipertensiva, encefalopatía y edema pulmonar. Se asocia al subtipo de esclerodermia difusa, al uso de corticoides, la presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III o la ausencia de anticuerpos anticentrómero. En algunos casos puede ser necesaria una biopsia renal para diferenciarlas, pero dado que se asocia a una alta morbilidad materno-fetal, se aconseja realizarla en el posparto, a no ser que su resultado pueda condicionar la evolución y el tratamiento.

Se han analizado las diferentes complicaciones obstétricas:

- Parto prematuro (< semana 37 de gestación): existen estudios que han encontrado un aumento del riesgo de parto prematuro en pacientes con esclerodermia, ya sea espontáneo o provocado por riesgo materno/fetal (15-30%). Los diferentes factores de riesgo que encontraron fueron la afectación gastrointestinal y pulmonar, el uso de corticoides y el subtipo de esclerodermia difusa de menos de 4 años de evolución. En cambio, parecen factores de protección el uso de ácido fólico y, sorprendentemente, en un estudio, el anti-Scl70.

- Retraso del crecimiento intrauterino (< percentil 10): existen resultados dispares en cuanto al riesgo de retraso del crecimiento intrauterino en la esclerodermia, pero igualmente se recomienda un control estrecho de este.

- Morbimortalidad perinatal: en general no existen diferencias con respecto a la población general, excepto en el registro australiano publicado en 2015, donde observaron que la esclerodermia y las vasculitis son las enfermedades autoinmunesitarias sistémicas con mayor riesgo.

2.4. Vasculitis[8]

Dado que existen diferencias en cuanto a los riesgos durante la gestación entre los tipos de vasculitis, los analizaremos de forma independiente.

- Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Es recomendable que la enfermedad esté inactiva en el momento del inicio del embarazo, dado que, en la mayoría de las pacientes en las que se encuentra activa al inicio, persiste activa a lo largo de la gestación. Igualmente, un 40% de las pacientes en remisión previa presentarán un brote de vasculitis. La enfermedad activa aumenta la morbimortalidad materno fetal y el riesgo de parto prematuro.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Poliarteritis nodosa: la evolución del embarazo suele ser favorable, excepto en aquellos casos en que la vasculitis se inicie durante la gestación, en estos casos existe un elevado riesgo de mortalidad materno-fetal.

- Arteritis de Takayasu: es más frecuente que otras vasculitis durante el embarazo, dado que su inicio suele ser en pacientes entre la segunda y tercera décadas de la vida. Existe un mayor riesgo de hipertensión y preeclampsia (40%), retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y muerte intrauterina. Estas complicaciones obstétricas serán más frecuentes en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad y en relación a la afectación de las arterias renales o de la aorta abdominal.

- Enfermedad de Behçet: el 60% de las pacientes permanecerán estables o mejorarán durante el embarazo. En aquellas con antecedentes de trombosis previa a la gestación se considerará el tratamiento anticoagulante durante esta, por el aumento del riesgo de nuevos eventos trombóticos. Aunque se han publicado complicaciones obstétricas, su riesgo no parece estar aumentado respecto a la población general.

En cuanto al resto de EAS (síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias...), se han publicado estudios con un número limitado de casos, en los que se observa un aumento general de las diferentes complicaciones obstétricas. En general, se aconseja el inicio de la gestación una vez conseguida la remisión de la enfermedad, junto al control estrecho por un equipo multidisciplinar para detectar y tratar para las posibles complicaciones que puedan aparecer[9].

3. LUPUS NEONATAL[1-4,10]

La enfermedad neonatal prototipo asociada a madres con EAS es el lupus neonatal (LN) que se produce como consecuencia del paso de anticuerpos por vía transplacentaria, principalmente anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB, aunque también se han relacionado con la afección cutánea del LN los anti-U1RNP. A pesar de su nombre, no solo se asocia a las madres diagnosticadas de LES, sino que se relaciona con el paso de anticuerpos por vía placentaria detectados en enfermedades como el síndrome de Sjögren o el síndrome antifosfolípido e incluso pueden ser positivos en pacientes sin una enfermedad autoinmune asociada. La condición de positividad de estos anticuerpos es necesaria pero no determinante para la aparición del LN.

3.1. Etiopatogenia

Esta entidad fue descrita inicialmente por el Dr. Morquio en 1901 y, posteriormente, fueron identificados los anticuerpos relacionados, en la década de los 70. Hasta el momento actual no conocemos con exactitud cuál es el mecanismo por el cual estos anticuerpos pueden provocar la enfermedad neonatal, en algunos casos tan grave como el bloqueo cardiaco completo y la muerte fetal. Este desconocimiento hace que existan diferentes cuestiones sin respuesta en cuanto a la etiopatogenia del LN, como el por qué estos anticuerpos no afectan al tejido cardiaco de la madre, que solo entre el 1-2% de los casos desarrollan un bloqueo cardiaco, o qué hace que en algunos casos el órgano diana sea la piel y en otros sea el corazón.

Se han elaborado diferentes hipótesis para poder explicar el mecanismo patogénico de estos anticuerpos en el neonato:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Efecto en la apoptosis celular con un mecanismo similar al del lupus inducido por drogas.
- Interacción con los canales del calcio de las células cardiacas fetales y, por consiguiente, la alteración de la despolarización cardiaca.
- Microquimerismo de células maternas en diferentes tejidos fetales.
- Sistema inmune tolerogénico fetal.
- Implicación de los *toll like receptors*, identificados como un factor de activación macrofágica con producción de TGF-β y endotelina-1 y como consecuencia la inflamación y la posterior fibrosis en el tejido cardiaco.

Ninguna de estas teorías ha podido ser demostrada hasta el momento.

3.2. Clínica

La clínica del LN puede ser muy variable, siendo la más común la afectación cutánea, aunque también pueden existir alteraciones hematológicas, hepáticas y del sistema nervioso central. Habitualmente se resuelve de forma espontánea en los primeros meses de vida del neonato, coincidiendo con la eliminación de los anticuerpos maternos.

La **afectación cutánea** habitualmente es en forma de *rash* con lesiones anulares eritematosas o máculas con centro atrófico. Las zonas donde se presentan habitualmente son las fotoexpuestas (perioculares, cuero cabelludo, menor frecuencia la zona malar), aunque también pueden afectar a zonas no fotoexpuestas (palmas, plantas y zona del pañal) o estar presentes desde el nacimiento. La histología de las lesiones es más sugestiva de lupus subagudo que de lupus discoide. Entre un 10-20% de los casos dejaran de forma residual lesión cicatricial o telangiectasias en la zona afecta tras su resolución. Habitualmente no requieren de un tratamiento específico excepto la fotoprotección de las zonas expuestas y no existe evidencia de que siendo tratadas se prevenga las lesiones residuales[11].

La **alteración hepática** suele ser asintomática y, al igual que la cutánea, se resuelve en los primeros meses de vida sin secuelas secundarias. Habitualmente se trata de una alteración de las enzimas de función hepática (predominantemente, elevación de alanino aminotransferasa o aspartato aminotransferasa), en ocasiones se puede asociar a colestasis[11].

Hematológicamente, puede existir una alteración de cualquiera de las líneas, pero lo más habitual es, de forma más temprana, una alteración de las plaquetas que no suele asociarse a sangrados y posteriormente neutropenia sin asociarse a infecciones secundarias[11].

Finalmente, entre las alteraciones **menos frecuentes,** destacamos la hidrocefalia, que se puede observar hasta en el 8% de los niños, y la condrodisplasia *punctata*, caracterizada por una afectación de las epífisis óseas y vertebral que suele resolverse a lo largo del primer año[11].

3.3. Afectación cardiáca

Especial atención, por su gravedad y por la lesión permanente, merece el bloqueo cardiaco que, en algunos casos, puede provocar la muerte fetal, dependiendo de su detección precoz y del tratamiento instaurado, que suele ser la colocación de un marcapasos definitivo. Se puede presentar desde el periodo fetal hasta el primer año de vida del niño.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

La prevalencia del bloqueo cardiaco congénito en el LN, reportada por las diferentes publicaciones, oscila entre el 1-2% de los embarazos en los que se detectan anticuerpos positivos, aunque puede aumentar hasta alrededor del 20% en un segundo embarazo de madres con un primer hijo afecto de LN. La afectación en forma de bloqueo cardiaco congénito tiene una mortalidad estimada de hasta el 20%. El riesgo aumenta de forma proporcional al título de anticuerpos en sangre materna.

El paso de inmunoglobulinas de sangre materna a fetal se inicia sobre la semana 12 de la gestación y se acelera a partir de la semana 23 hasta la 36 de gestación. Por este motivo, se recomienda la realización de ecocardiograma semanal/quincenal entre las semanas 18-30 de gestación e incluso hasta la semana 34 en algunas unidades para una detección precoz del bloqueo cardiaco congénito. Deben controlarse tanto el intervalo PR, para identificar los bloqueos incompletos, como la existencia de signos de miocarditis o *hydrops* fetal.

En cuanto al tratamiento en caso de presentación durante la gestación, se recomienda el uso de glucocorticoides fluorados, como la dexametasona o la betametasona, dado que atraviesan la placenta. Se recomienda su uso a lo largo de una semana y reevaluación, dada la alta toxicidad materna y fetal a la que puede estar asociado su uso (hipertensión, diabetes, Cushing iatrogénico, retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y leucomalacia cerebral fetal). Este tratamiento ha obtenido resultados controvertidos en publicaciones recientes[2,10]. Asimismo, diferentes estudios han evaluado la administración de inmunoglobulinas endovenosas como tratamiento profiláctico sin obtener los beneficios deseados[1,2].

Diversas publicaciones han evidenciado beneficios de la hidroxicloroquina como tratamiento preventivo del bloqueo cardiaco. Probablemente por su acción inhibiendo la estimulación de los TLR-7 y, por tanto, frenando la secreción de factores profibróticos por parte de los macrófagos. Barsalou *et al.* publicaron un estudio en 2018 en el que evaluaron este posible efecto preventivo a nivel cardiaco y valoraron además la posibilidad de prevenir el LN con afectación no cardiaca. Como resultados, observaron que la hidroxicloroquina podía prevenir la lesión cardiaca del LN con un 98% de probabilidad; en cambio, estos resultados no se reprodujeron para el resto de manifestaciones del LN[3].

4. EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SOBRE EL FETO

En el periodo de planificación del embarazo y durante la propia gestación, el tratamiento farmacológico tendrá como objetivo fundamental el control óptimo de la enfermedad en la madre, con el consiguiente desarrollo saludable del niño.

Entre de los tratamientos utilizados habitualmente, destacan los fármacos modificadores de enfermedad (FAME), aunque un porcentaje importante de pacientes requieren, debido a su actividad, la utilización concomitante de fármacos biológicos.

La planificación del embarazo en estos pacientes conlleva la suspensión de fármacos con riesgo teratogénico, como es el caso de algunos FAME (**Tabla 2**)[12]. Sin embargo, algunos pacientes, especialmente los que tienen patologías más graves, refractarias o en caso de brote du-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Compatibilidad de fármacos durante el embarazo y la lactancia[12]

	Compatible con el embarazo	Compatible con el 1.er trimestre	Compatible con el 2.º/3.º trimestre	Compatible con la lactancia	Compatible con la exposición paterna
Corticoesteroides					
Prednisolona	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Metilprednisolona	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Antimaláricos					
Hidroxicloroquina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí[a]
FAME					
MTX (<20 mg/semana)	Suspender 3 meses antes	No	No	No	Sí[a]
SSZ (+ ácido fólico)	Sí	Sí	Sí	Sí[b]	Sí[c]
LEF	Lavado con resincolestiramina/no	No	No	Sin datos	Sí[a]
AZA (<2 mg/kg/día)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CSA	Sí	Sí[d]	Sí[d]	Sí[a]	Sí[a]
Tacrolimus	Sí	Sí[d]	Sí[d]	Sí[a]	Sí[a]
CYC	No	No[e]	No[e]	No	No
MMF	Suspender 6 semanas antes	No	No	No	Sí[a]
IVIG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí[a]
Anti-TNF					
Infliximab	Sí	Sí	Suspender en la semana 16	Sí[a]	Sí[a]
Etanercept	Sí	Sí	2.º sí/3.º no	Sí[a]	Sí[a]
Adalimumab	Sí	Sí	2.º sí/3.º no	Sí[a]	Sí[a]
Certolizumab	Sí	Sí	Sí	Sí	Sin datos
Golimumab	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Otros biológicos					
Rituximab	Suspender 6 meses antes	No[f]	No	Sin datos	Sí[a]
Tocilizumab	Parar 3 meses antes	No[f]	No	Sin datos	Sin datos[g]
Anankinra	No	No[f]	No	Sin datos	Sin datos[g]
Abatacept	No	No[f]	No	Sin datos	Sin datos[g]
Belimumab	No	No[f]	No	Sin datos	Sin datos[g]

AZA: azatioprina; **CSA:** ciclosporina; **CYF:** ciclofosfamida; **FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad; **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **LEF:** leflunomida; **MMF:** micofenolato mofetilo; **MTX:** metotrexato; **SSZ:** sulfasalazina.

[a]Datos limitados.

[b]Solo en recién nacidos sanos a término.

[c]La concepción puede mejorarse suspendiendo el fármaco 3 meses antes.

[d]Se sugiere realizar una monitorización de la presión arterial materna.

[e]Solo considerar en caso de riesgo vital u orgánico grave de la madre.

[f]La exposición no intencionada durante el primer trimestre parece no ser insegura.

[g]Poco probable que no sea seguro.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

rante la gestación, precisaran mantener el tratamiento durante el embarazo para conseguir el control de la actividad inflamatoria.

De entre los fármacos biológicos, los que tienen un mayor número de estudios en cuanto a su efecto sobre el feto son los anti-TNFα. Recientemente diversas sociedades científicas han sugerido que podrían mantenerse hasta las semanas 16-20 de gestación, según el tipo de fármaco anti-TNFα y que, incluso en el caso de certolizumab pegol, podría mantenerse durante toda la gestación, debido al bajo paso placentario.

Al tratarse de anticuerpos monoclonales IgG, cruzan la placenta mediante transporte activo a través de los receptores neonatales (FcRn) a partir de la semana 13 de gestación en adelante. Las concentraciones de IgG en el feto aumentan de forma logarítmica desde la semana 20 hasta el parto.

El TNF-α juega un papel importante en el desarrollo del sistema inmunitario durante la gestación. Debido a la posible afectación del sistema inmunitario, y a haberse descrito un caso de muerte tras la administración de una vacuna atenuada (BCG) en un niño expuesto a anti-TNF-α durante el embarazo, se recomienda posponer todas las vacunas de virus atenuados en los niños nacidos de mujeres que han recibido fármacos anti-TNF-α durante el tercer trimestre hasta que estos tengan al menos 7-12 meses de edad[13].

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and autoinflammatory diseases: a comprehensive review. J Autoimmun. 2013;41:100-10.
2. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Pregnancy in systemic autoimmune diseases: myths, certainties and doubts. Med Clin (Barc). 2016; 147(7):306-12.
3. Barsalou J, Jaeggi E, Laskin CA, Brown P, Tian SY, Hamilton RM, *et al*. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not noncardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. Rheumatology (Oxford). 2017;56(9):1552-9.
4. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, *et al*. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. Lupus. 2014;23(6):507-17.
5. Kroese SJ, Abheiden CNH, Blomjous BS, van Laar JM, Derksen RWHM, Bultink IEM, *et al*. Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicenter Cohort Study. J Immunol Res. 2017;2017:8245879.
6. Couture J, Bernatsky S, Scott S, Pineau CA, Vinet E. Brief Report: Risk of Childhood Rheumatic and Nonrheumatic Autoimmune Diseases in Children Born to Women With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1796-800.
7. Sobanski V, Launay D, Depret S, Ducloy-Bouthors AS, Hachulla E. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(11):1161-73.
8. Machen L, Clowse MEB. Vasculitis and Pregnancy Rheum Dis Clin North Am. 2017;43(2):239-47.
9. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. Arthritis Rheumatol. 2015;67(12):3314-23.
10. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, *et al*. The prevention,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. Rheumatology (Oxford). 2018 Jul 1;57 (suppl_5):v9-v17.

11. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. Scand J Immunol 2010;72:223.

12. Flint J, Panchal S, Hurrel A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, *et al*. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standardand biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1693-7.

13. Martínez JA, García ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, *et al*. Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding. Reumatol Clin. 2017;13(5):264-81.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Síndrome antifosfolípido

M.ª José Lirola Cruz[1], Marisol Camacho Lovillo[2]
[1]Grupo IHP. Responsable Hospitalización Pediátrica. Hospital Quironsalud Sagrado Corazón. Sevilla
[2]Facultativo Especifico Área. Servicio de Inmunología, Reumatología e Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Lirola Cruz MJ, Camacho Lovillo M. Síndrome antifosfolípido. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:141-154.

SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por sucesos trombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Es muy raro en niños, representando el 2,8% de los pacientes con SAF. Puede ser primario o asociarse a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico. Se produce por una pérdida de tolerancia inmune a los fosfolípidos que activaría las células T, y en el que influyen factores ambientales y genéticos. Los síntomas se deben a la oclusión arterial o venosa, siendo los sucesos trombóticos más frecuentes la trombosis venosa profunda en miembros inferiores, la embolia pulmonar y las complicaciones trombóticas en el sistema nervioso central. Asocia típicamente manifestaciones no trombóticas como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo *reticularis*, corea, nefropatía, mielitis transversa, epilepsia o enfermedad valvular cardiaca. Para su diagnóstico se deben determinar el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas Ig G e Ig M y anti β_2-glicoproteina I IgG e IgM. No existen criterios clasificatorios validados en niños, por lo que actualmente se usan los criterios de Sapporo. El manejo se basa en el control de los factores de riesgo y el uso de anticoagulantes o antiagregantes, sopesando el riesgo de trombosis frente a los efectos secundarios de los tratamientos. El SAF catastrófico es una forma muy grave y excepcional en niños que generalmente se presenta con microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Precisa de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido; anticuerpos antifosfolípidos; trombosis; anticoagulación.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by thrombotic events in patients with antiphospholipid (aPL) antibodies. It is very rare in children, who amount to 2.8% of all patients with APS. It can be primary or associated with other autoimmune diseases, mainly systemic lupus erythematosus. It is produced by a loss of immune tolerance to the phospholipids leading to T cell activation. The symptoms are due to arterial and / or venous occlusion, and the most frequent thrombotic events are deep vein thrombosis in the lower extremities, pulmonary embolism and thrombotic complications of the central nervous system. It is typically associated with non-thrombotic manifestations such as thrombocytopenia, haemolytic anaemia, livedo reticularis, chorea, nephropathy, transverse myelitis, epilepsy or heart valve disease. Diagnosis requires measurement of lupus anticoagulant, IgG and Ig M anticardiolipin and IgG and IgM anti β_2-glicoprotein I antibodies. No classificatory criteria have been validated in children, and the Sapporo criteria are used in this population at present. Management is based on the control of risk factors and the use of anticoagulant / antiaggregant agents, weighing the risk of thrombosis against the side effects of the treatments. Catastrophic APS is a very severe form that is very rare in children and is usually accompanied by thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia. It requires early diagnosis and aggressive treatment.

Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; thrombosis; anticoagulation.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF), anteriormente conocido como síndrome anticardiolipina o síndrome de Hughes, es una enfermedad autoinmunitaria sistémica caracterizada por sucesos trombóticos y complicaciones obstétricas que afectan a cualquier órgano o sistema en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentemente positivos[1].

Los subgrupos de aPL detectados más frecuentemente son el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (aCL) y anticuerpo anti β_2-glicoproteina I (aβ2GPI). No existe una asociación específica entre las manifestaciones clínicas y un subgrupo de aPL en particular[2]. El SAF lo podemos encontrar en pacientes en los que no existe evidencia clínica o de laboratorio sugestivas de otra entidad (**SAF primario**) o puede estar asociado a otras enfermedades, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES), aunque también ocasionalmente a otras enfermedades autoinmunes, infecciones, medicamentos y tumores malignos (**SAF secundario**)[3].

Podemos encontrar diferentes escenarios ante la presencia de aPL: pacientes "portadores" asintomáticos; SAF "clásico" con trombosis

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

venosas o arteriales recurrentes; mujeres sanas con abortos de repetición; pacientes con positividad para los aPL con manifestaciones no trombóticas y un pequeño subconjunto de pacientes con una forma potencialmente mortal, caracterizada por un rápido desarrollo de microtrombosis que lleva a un rápido fallo multiorgánico y que se denomina SAF catastrófico (SAFC).

En los niños, el SAF puede ocurrir en cualquier momento, desde el periodo neonatal (aPL de procedencia materna o producción *de novo*) hasta la adolescencia. Actualmente no hay criterios validados para el diagnóstico de SAF en la infancia[4].

2. EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de los aPL en la población general se sitúa en torno al 5%. Sin embargo, solo una minoría de estos individuos desarrolla un SAF. Se estima que la incidencia del SAF es de alrededor de 5 casos nuevos por 100 000 personas por año y la prevalencia de alrededor de 40 a 50 casos por 100 000 personas[3].

Actualmente no hay datos fiables sobre la incidencia y la prevalencia del SAF pediátrico (SAF-p) debido a la falta de criterios clínicos validados. En 2004, se inició un registro internacional de pacientes pediátricos con SAF (el registro Ped-APS) como un proyecto de colaboración del Foro Europeo sobre Anticuerpos Antifosfolípidos y el Grupo de Trabajo de Lupus Eritematoso Juvenil Sistémico de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES). En 2008 se describieron las características demográficas de 121 de estos pacientes: edad media de presentación de 10,7 años (rango de 1 a 17,9 años), proporción mujer-hombre entre 1,2:1 y 3:1, difiriendo de los estudios en adultos, en los cuales la proporción mujer:hombre es típicamente >5:1[5]. Así pues, el SAF-p es muy raro y solo un 2,8% de los pacientes con SAF tienen un inicio de la enfermedad antes de los 15 años[6]. El SAF primario y el asociado a otras enfermedades autoinmunes ocurren en los niños con una frecuencia similar, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES)/lupus-*like* la enfermedad autoinmunitaria que con mayor frecuencia se asocia a SAF-p. El 21-30% de niños con un SAF primario progresan a un LES o síndrome lupus-*like*. También se han notificado casos de SAF en otras enfermedades reumáticas infantiles, como la artritis idiopática juvenil, la púrpura de Schönlein- Henoch, la enfermedad de Behçet, la poliarteritis nodosa, la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), el síndrome hemolítico urémico y la fiebre reumática. Los pacientes con PTI y aPL deben ser controlados para detectar la progresión a LES[4].

Algunos estudios han encontrado aPL hasta en el 25% de los niños sanos, sin embargo, la aparición de trombosis es extremadamente rara, debido a que normalmente se trata de subtipos no patógenos que se detectan de forma transitoria y a títulos bajos[2,4].

3. PATOGENIA

Como en otras enfermedades autoinmunes, es difícil determinar el proceso subyacente a la producción de aPL, aunque se cree que el SAF se produce como resultado de una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales que contienen secuencias similares a los fosfolípidos inducen una pérdida de to-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

lerancia inmune dando como resultado una activación cruzada de las células T. Respecto a la base genética, se han identificado varias asociaciones a partir de estudios en casos familiares y no familiares, siendo los haplotipos HLA-DR y DQ los que muestran la asociación más consistente con la enfermedad (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8). Además, se ha demostrado que varios genes no MHC aumentan la susceptibilidad para SAF, incluyendo el IFR5 y STAT4[7].

Numerosos estudios apoyan la importancia de la activación de monocitos, células endoteliales, plaquetas o complemento, así como la inducción de un estado protrombótico causado por la interferencia con proteínas de la cascada de la coagulación[8].

La **familia aPL** es un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que interactúan con una gran cantidad de proteínas plasmáticas que se unen a fosfolípidos (PL), principalmente la β_2-glucoproteína I (β2GPI). Existe evidencia de que los aβ2GPI con especificidad contra el primer dominio de la molécula están más fuertemente asociados con la trombosis y las complicaciones obstétricas que los dirigidos contra otros epítopos de la β2GPI.

Otras proteínas plasmáticas de unión a PL son la protrombina, trombomodulina, cininógenos, antitrombina III, proteína C, proteína S, anexina I, II y V. El PL más importante al que se unen estas proteínas es la fosfatidilserina, ubicada en la superficie interna de la membrana celular de trofoblastos, monocitos, células endoteliales y plaquetas; al exteriorizarse da como resultado la activación celular, el aclaramiento de las células apoptóticas o activación de la coagulación.

Algunos estudios sugieren que la actividad directa de los aPL puede estar involucrada en las manifestaciones cerebrales no trombóticas y en la morbilidad del embarazo.

Aún no está claro por qué los títulos de aPL pueden persistir altos durante años en pacientes asintomáticos, ocurriendo los sucesos trombóticos solo ocasionalmente. Es probable que el aPL represente una condición necesaria pero no suficiente para inducir la trombosis, y puede ser necesario un segundo desencadenante (o segunda condición procoagulante) para que ocurra una enfermedad clínicamente manifiesta[2].

Se asume que los mecanismos patogénicos implicados en el SAF-p deben ser similares a los identificados en el adulto. En una de las series pediátricas más amplias y recientemente publicada, en el 23% de los niños se han identificado factores predisponentes para trombosis: procesos infecciosos, periodos prolongados de inmovilización, cirugía y traumatismos[9]. En el 13% de los casos existía historia familiar de trombosis.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen algunas diferencias importantes en el espectro clínico del SAF en relación con la edad de inicio de la enfermedad. La expresión clínica de los aPL en niños se modifica por varias características del grupo de edad pediátrica prepuberal, como la inmadurez del sistema inmunitario y de otros sistemas y órganos; la salud vascular; la ausencia de factores de riesgo protrombóticos comunes a menudo presentes en adultos; la falta de morbilidad durante el embarazo; la presencia de inmunizaciones de rutina y la exposición frecuente a infecciones virales y bacterianas[2].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Los datos del registro Ped-APS (hasta la actualidad el que mayor número de casos ha aportado) han proporcionado información sobre el espectro de manifestaciones clínicas trombóticas y no trombóticas en niños[5,9].

4.1. Manifestaciones trombóticas

Las oclusiones vasculares en el SAF-p pueden afectar a venas o arterias a cualquier nivel del sistema vascular y cualquier órgano o sistema. Los pacientes con SAF-p primario debutan a edades más tempranas y con mayor frecuencia de sucesos trombóticos arteriales, mientras que aquellos con SAF asociados a enfermedades autoinmunitarias son mayores y presentan con mayor frecuencia sucesos trombóticos venosos. Hasta el 69% de los pacientes pediátricos con trombosis relacionadas con aPL, presentan uno o más factores de riesgo protrombótico diferentes a la presencia de estos anticuerpos.

En torno al 56% presentan trombosis venosas, el 34% trombosis arterial, el 7% trombosis de pequeños vasos y un 4% trombosis tanto venosa como arterial (**Tabla 1**)[5].

Los sucesos trombóticos más frecuentes son: la trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores, la embolia pulmonar y las complicaciones trombóticas en el sistema nervioso central. Las arterias cerebrales son el sitio más frecuente de trombosis arterial en niños, y las formas de presentación son los accidentes cerebrovasculares o los ataques isquémicos transitorios. Otras localizaciones de trombosis arteriales pueden ser las arterias retiniana, coronaria, hepática, mesentérica y periférica[9].

En cuanto a las manifestaciones pulmonares, el tromboembolismo pulmonar es un síntoma frecuente de la enfermedad y debe hacernos pensar en un SAF en cualquier niño en ausencia de una causa alternativa de trombosis. La hipertensión pulmonar puede deberse a una enfermedad vasooclusiva pulmonar crónica y, por lo general, se asocia con mal pronóstico a

Tabla 1. Suceso trombótico al inicio del SAF pediátrico (Registro Ped-APS)

Suceso trombótico	N.º de pacientes	Porcentaje de pacientes
Trombosis venosa	**72**	**60**
TVP en miembros inferiores	49	40
Trombosis del seno venoso cerebral	8	7
Trombosis de la vena porta	4	3
TVP en miembros superiores	3	2
Trombosis venosa superficial	2	2
Trombosis en la aurícula izquierda	2	2
Trombosis en la vena yugular	1	1
Trombosis en la vena cava inferior	1	1
Trombosis en la vena renal	1	1
Trombosis en la vena retiniana	1	1
Trombosis arterial	**39**	**32**
Accidente isquémico cerebral	31	26
Trombosis en arteria periférica	3	2
Trombosis de la arteria retiniana	2	2
Infarto de miocardio	1	1
Trombosis de la arteria renal	1	1
Infarto esplénico	1	1
Trombosis de los pequeños vasos	**7**	**6**
Isquemia digital	4	3
Microangiopatía trombótica renal	3	2
Trombosis mixta arterial y venosa	**3**	**2**
Accidente isquémico y trombosis de la vena porta	1	1
Trombosis de la arteria y vena mesentéricas	1	1
Trombosis de la arteria y vena renales	1	1

TVP: trombosis venosa profunda.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

largo plazo. Además, la fibrosis pulmonar también se ha descrito en el contexto del SAF-p, aunque la mayoría de los casos se presentan en pacientes con LES coexistente[7].

El infarto de miocardio a una edad temprana debe incitar al médico a buscar aPL, ya que se han notificado casos raros de esta asociación en niños. La microangiopatía trombótica renal, un hallazgo raro en adultos con SAF, y la glomerulonefritis focal proliferativa se han descrito en el SAF-p[7].

4.2. Manifestaciones no trombóticas

Además de la oclusión vascular, los aPL han sido asociados con una gran variedad de manifestaciones clínicas "no clásicas", tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo *reticularis*, corea, nefropatía, mielitis transversa, epilepsia, enfermedad de la válvula cardiaca y otras manifestaciones (**Tabla 2**). Muchas de estas se asocian a la persistencia de los APL, pero no son específicas del SAF y no están incluidas como criterios clínicos independientes[2].

Las manifestaciones "no clásicas" más comunes son las hematológicas (39%), las cutáneas (25%) y los trastornos neurológicos no trombóticos (16%), siendo más frecuentes en el SAF asociado con enfermedad autoinmunitaria.

Los síntomas neurológicos no trombóticos pueden ser inespecíficos, estando la disfunción neurológica relacionada con una serie de efectos vasculares, inflamatorios y neuronales directos mediados por el sistema inmunitario. El deterioro cognitivo con falta de atención o pérdida de memoria debido a SAF puede ser particularmente difícil de distinguir de las discapacidades de aprendizaje funcional[2].

Tabla 2. Manifestaciones clínicas no trombóticas asociadas al inicio del suceso trombótico (Registro Ped-APS)

Manifestación clínica	N.º de pacientes	Porcentaje de pacientes
Alteraciones hematológicas	**46**	**38**
Síndrome de Evans	15	12
Trombocitopenia	10	8
Leucopenia / linfopenia	10	8
Anemia hemolítica autoinmune	9	7
Alteraciones hemorrágicas	2	2
Alteraciones de la piel	**22**	**18**
Livedo *reticularis*	7	6
Fenómeno de Raynaud	7	6
Úlceras cutáneas	4	3
Lesiones pseudovasculíticas	3	2
Urticaria crónica	1	1
Alteraciones neurológicas	**19**	**16**
Migraña/dolor de cabeza	8	7
Corea/atetosis	5	4
Epilepsia	4	3
Pseudotumor cerebral	1	1
Trastornos de la conducta	1	1

4.3. Síndrome antifosfolípido neonatal

Los recién nacidos (RN) representan el grupo infantil que con mayor frecuencia desarrolla eventos tromboembólicos, debido en gran parte a las diferencias hemostáticas inherentes al desarrollo. Además, a factores de riesgo congénitos o hereditarios (deficiencia de factor o proteínas o mutaciones genéticas) se suman los adquiridos perinatalmente[2,9].

La trombosis en los RN de madres con SAF es rara, a pesar de una tasa de transferencia transplacentaria de aPL de aproximadamente el 30%.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

En la mayoría de los casos reportados de RN con trombosis perinatal nacidos de madres con aPL las trombosis fueron arteriales (80%), existiendo en la mitad de ellas lesiones de accidente cerebrovascular sugestivas de tromboembolismo intrauterino. El 75% tenían aPL del mismo isotipo que la madre. En el 60% existían factores de riesgo adicionales al aPL (preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, asfixia, sepsis, deshidratación, catéter arterial o venoso y trombofilia congénita). La presencia de aPL como único factor de riesgo se observó en el 30% de los RN a término y en su mayoría pertenecían a un grupo de madres que no fueron tratadas con ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina durante el embarazo porque se desconocía el estado de aPL antes del "evento trombótico" en el RN. Además, se ha encontrado que el aCL es el aPL predominante.

El **SAF neonatal *de novo*** es una condición rara, que en presencia de factores de riesgo trombóticos adicionales puede conducir a una morbilidad y mortalidad importantes.

Aunque cumplen con los criterios para el SAF, estos pacientes pueden representar un subgrupo en el que la enfermedad es transitoria, no se repite y puede que no requiera tratamiento anticoagulante, a menos que exista otros factores de riesgo. En cualquier caso, se debe monitorizar a estos niños al menos hasta que los anticuerpos sean negativos, así como determinar aPL en RN que hayan sufrido trombosis.

4.4. Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

El SAFC es una forma rara y grave de SAF, que generalmente se presenta con microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Tiene un comienzo agudo y el diagnóstico se basa en la participación clínica de al menos tres órganos o sistemas diferentes durante un corto periodo de tiempo con evidencia histopatológica de enfermedad oclusiva microvascular y presencia de aPL (**Tabla 3**). Este síndrome, potencialmente amenazante para la vida, representa menos del 1%

Tabla 3. Criterios preliminares del síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

1. Evidencia de afectación de 3 o más órganos, sistemas o tejidos[a]
2. Aparición de las manifestaciones simultáneamente en menos de una semana
3. Confirmación histológica de obstrucción de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido[b]
4. Confirmación en laboratorio de presencia de anticuerpos antifosfolípidos
Se define SAFC si los 4 criterios están presentes
SAFC probable:
• Cumple los 4 criterios, pero solo afecta a 2 órganos o sistemas • Cumple los 4 criterios, pero no se ha podido confirmar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en 2 determinaciones separadas por 6 semanas por fallecimiento • Criterios 1, 2 y 4 • Criterios 1, 3 y 4, y el desarrollo de un tercer evento en más de una semana, pero menos de un mes, a pesar de anticoagulación

aNormalmente la evidencia de obstrucción vascular debe confirmarse por técnicas de imagen.

[b]Para confirmación histológica debe haber evidencia significativa de trombosis, aunque ocasionalmente puede coexistir con vasculitis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de todos los pacientes con SAF. Se ha descrito en niños, aunque excepcionalmente, y en la mayoría de los casos asociado a una infección previa u otro suceso precipitante.

Los aspectos clínicos en los SAFC pediátricos son comparables a los adultos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen afectación renal, pulmonar, cerebral, cardiaca y cutánea. Los pacientes con SAFC se presentan con frecuencia con insuficiencia renal y grados variables de hipertensión; algunos pacientes presentan proteinuria y hematuria. La insuficiencia suprarrenal aguda puede ser la presentación inicial, dificultando el diagnóstico. El *shock* cardiogénico puede deberse a una variedad de mecanismos como la trombosis de la arteria coronaria, la microtrombosis cardiaca, la disfunción valvular aguda o la embolia pulmonar masiva.

Algunas condiciones como infecciones, procedimientos quirúrgicos y brotes de lupus pueden ser factores precipitantes de SAFC. En los niños, el SAFC podría incluirse dentro del diagnóstico diferencial de patologías como el síndrome de activación macrofágica (SAM), vasculitis grave, LES, sepsis y púrpura trombocitopénica trombótica[2,9].

El registro internacional SAFC del Foro Europeo sobre aPL aportó un análisis de 45 casos pediátricos. Las características clínicas, de laboratorio, los tratamientos y los resultados no fueron significativamente diferentes en los niños en comparación con los adultos. Se encontró una mayor prevalencia de infección como factor desencadenante en los SAFC pediátricos (el 60,9% frente al 26,8% en adultos). La mayoría de los pacientes (68,9%) tenían SAF y 28,9% tenía LES. La trombosis de vasos periféricos (52,2 frente a 34,3%) fue más prevalente en pacientes pediátricos en comparación con los adultos. Además, el SAFC fue la primera manifestación de SAF con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (86,6 frente a 45,2%), pero mostraron una tendencia a una menor mortalidad, probablemente considerando la salud vascular relativa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa[10].

4.5. Infecciones inductoras de síndrome antifosfolípido

Muchas infecciones víricas y bacterianas en los niños pueden inducir la producción de aPL, los cuales suelen permanecer de forma transitoria y no suelen asociarse a manifestaciones clínicas de SAF. De cualquier forma, el riesgo de desarrollar un SAF no es nulo y existe una creciente lista de agentes infecciosos que se han definido como "precipitantes": parvovirus B19, citomegalovirus, virus varicela-zóster, infecciones estreptocócicas y estafilocócicas, bacterias gramnegativas y *Mycoplasma pneumoniae*[2].

5. DIAGNÓSTICO

En 1999 se establecieron los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF, que se revisaron en 2006 (**Tabla 4**)[11]. Estos criterios no han sido validados en niños, y aunque son específicos, pueden carecer de sensibilidad en pacientes pediátricos. Los expertos señalan la necesidad de elaborar unos criterios pediátricos y recomiendan la inclusión de manifestaciones no trombóticas y la eliminación del criterio de morbilidad en el embarazo[12]. Existen pacientes con SAF probable que no cumplen los criterios de Sapporo, pero presentan características clínicas y de laboratorio típicas que no

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido (SAF)

Criterios clínicos
1. Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse por imagen o estudio Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial[a]. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared del vaso
2. Morbilidad en el embarazo:
a. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas o más de gestación, documentando la morfología normal por ecografía o examen directo del feto
b. Uno o más partos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal de 34 semanas de gestación o menos, a causa de una preeclampsia o eclampsia grave o una insuficiencia placentaria grave
c. 3 o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación en los que se excluyan anormalidades anatómicas u hormonales maternas y cromosomopatías maternas o paternas
Criterios de laboratorios
1. aCL IgG o IgM en suero o plasma, presentes a título medio o alto (>40 GPL o MPL o >P_{99}) en 2 o más ocasiones separados al menos 12 semanas medidos por ELISA
2. AL presente en plasma en 2 o más ocasiones separados por 12 semanas detectados según las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia :
a. Alargamiento de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado por un test de screening (TPTa, tiempo de caolín, test de veneno de víbora de Russell diluido, TP, tiempo de texarina)
b. No se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación mezclándolo con plasma normal pobre en plaquetas
c. Se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación con el test de screening que añade fosfolípidos
d. Exclusión de otras coagulopatías (por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina)
3. aβ2-GPI IgG o IgM isotipo en suero o plasma a título medio o alto (titulo >P_{99}) presente en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medido por ELISA
Se define SAF si están presentes al menos un criterio clínico y un criterio analítico[b]

[a]La trombosis venosa superficial no es un criterio clínico.

[b]No se debería clasificar a un paciente como un SAF si el criterio analítico y la manifestación clínica están separados por menos de 12 semanas o más de 5 años.

forman parte de los criterios. La coexistencia de factores de riesgo de trombosis no excluye el diagnóstico, pero sí los clasifica como 1) con presencia o 2) con ausencia de factores de riesgo de trombosis[3].

Se deben determinar para el diagnóstico AL, aCL IgG e IgM y aβ2-GPI IgG e IgM. En todos los pacientes con LESp se debe hacer *screening* de APL, así como vigilar a los niños con SAF primario por la probabilidad de que desarrollen un LES en los años siguientes, ya que el riego de progresión podría ser mayor en niños comparado con adultos[12,13].

El AL se determina mediante pruebas de coagulación, ya que alarga el TPTa al bloquear la conversión de protrombina a trombina, mientras que el aCL y aβ2-GPI se determinan por inmunoanálisis, que mide la reactividad inmunológica contra los fosfolípidos o proteínas unidas a fosfolípidos respectivamente. Existen cambios

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

en los niveles de las proteínas de la coagulación durante el desarrollo, así como diferentes rangos de normalidad del TPTa para cada edad, por lo que se deberían establecer valores normales de AL para cada rango de edad. Utilizar el TP o TPTa como screening de AL puede dar lugar a falsos positivos y negativos. En general, el AL es más específico para SAF y el aCL es más sensible, siendo mayor la especificidad a mayor título, y mayor para IgG que para IgM e IgA. La triple positividad (AL, aCL y aβ2-GPI) es más significativa que si solo son positivos uno o 2 de los APL[2].

En la práctica clínica se debe sospechar la existencia de SAF ante cualquier niño o adolescente con trombosis arterial o venosa sin explicación, sobre todo si existen recurrencias y se acompañan de trombopenia, anemia hemolítica, corea, livedo *reticularis* o alargamiento de los tiempos de coagulación[13].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades que se deben descartar si el paciente ha sufrido una trombosis arterial o venosa inexplicable[13]:

- Factor V Leiden (activa la resistencia a la proteína C).
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de antitrombina III.
- Hiperhomocisteinemia.
- Síndrome nefrótico.
- Anticonceptivos orales que contienen estrógenos.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Enfermedad de Behçet.
- Vasculitis sistémicas.
- Heparina inductora de trombosis.
- Enfermedades autoinflamatorias.

Algunas nuevas enfermedades autoinflamatorias como la vasculopatía asociada a STING, estimulador del gen del interferón de inicio en la infancia (SAVI) o el déficit de adenosín deaminasa 2 (DADA-2) pueden presentarse con manifestaciones clínicas similares a las vasculitis primarias como livedo racemosa, úlceras cutáneas, infartos cerebrales o trombopenia, que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con el SAF. La haploinsuficiencia de A20 se caracteriza por manifestaciones similares a la enfermedad de Behçet de inicio en la infancia, describiéndose casos con vasculitis del sistema nervioso central (SNC) y retinianas[14].

7. ABORDAJE TERAPÉUTICO

La baja prevalencia del SAF en niños y la ausencia de estudios de calidad, hacen que existan diferencias de manejo entre centros y que este se extrapole de la experiencia en adultos, basándose fundamentalmente en series de casos y opinión de expertos. Por este motivo, desde el proyecto Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) se han elaborado unas recomendaciones con el fin de homogeneizar su manejo[12] (**Tabla 5**).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Recomendaciones SHARE para manejo del síndrome antifosfolípido (SAF) y síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)[11]

Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza
Recomendaciones SAF		
1. En pacientes con LESp y aPL, se debe considerar añadir tratamiento antiagregante a la hidroxicloroquina, como prevención primaria de trombosis	3	C
2. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico, está indicado tratamiento anticoagulante cuando las manifestaciones se relacionan con aPL	3	C
3. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico asociado a aPL persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado	3	C
4. Cuando un paciente presenta un evento trombótico arterial asociado a aPL persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado con anticoagulación y antiagregación	3	C
5. Cuando un paciente presenta un evento trombótico recurrente asociado a aPL persistentemente positivos, a pesar de anticoagulación oral con INR 2,0-3,0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3,0-4,0 o tratamientos alternativos como heparina de BPM a dosis terapéuticas	3	C
Recomendaciones SAFC		
1. Se debe considerar tratamiento inmediato combinado con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis con o sin IGIV	3	C
2. También debe considerarse como opciones de tratamiento rituximab u otros inmunosupresores	3	C/D
3. Existen algunos datos que apoyan el uso rutinario de tratamiento antiagregante	4	D

BPM: bajo peso molecular; **LESp:** Lupus eritematoso sistémico pediátrico; **aPL:** anticuerpos antifosfolípidos; **IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas.

Los objetivos del tratamiento son:

- Identificación y modificación de factores de riesgo.
- Sopesar el riesgo de efectos secundarios de los tratamientos posibles, incluido el sangrado.
- Tratamiento de la trombosis aguda.
- Evitar la trombosis en pacientes asintomáticos (profilaxis primaria).
- Prevenir recurrencias (profilaxis secundaria)[4].

El riesgo de trombosis depende de la situación inmunológica, la historia de trombosis previas y el tipo, pudiendo ser difícil encontrar el equilibrio entre el riesgo de trombosis y los riesgos de los tratamientos. Los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar un evento trombótico son aquellos con AL positivo, sobre todo si además tienen positivos los aCL o aβ2-GPI, aquellos que presentan una enfermedad autoinmune concomitante y los que tienen antecedentes de trombosis arterial previa.

En general los niños tienen menos factores de riesgo de trombosis que los adultos, si bien es cada vez más importante hacer hincapié en la

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

educación y prevención de factores de riesgo, tales como la obesidad o el tabaco, desde la infancia y adolescencia.

Factores de riesgo de trombosis:

- Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo I, colesterol LDL elevado o HDL bajo, antecedentes familiares de eventos prematuros cardiovasculares, obesidad, disminución del filtrado renal, tabaco).
- Coexistencia de trombofilia.
- Síndrome nefrótico.
- Inmovilización.
- Cirugía.
- Neoplasia.
- Anticonceptivos orales.

7.1. Tratamientos

El manejo se basa en tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes.

- **Heparina:**
  - Bajo peso molecular (HBPM): fácil manejo en niños, precisa menos controles de laboratorio. Administración subcutánea. En general presenta menos efectos secundarios que la heparina sódica no fraccionada.
  - No fraccionada: se prefiere a la anterior en ciertas circunstancias con riesgo de hemorragia porque su efecto se puede revertir rápidamente con protamina. Administración subcutánea o intravenosa.

Los efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos con heparina son las hemorragias, equimosis en zonas de punción, trombopenia, elevación de enzimas hepáticas, eosinofilia y osteoporosis.

- **Anticoagulantes orales** (antagonistas de la vitamina K): acenocumarol, warfarina. No hay estudios en niños de los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina y del factor Xa).
- **Antiagregantes:** ácido acetilsalicílico, clopidogrel (en alérgicos a la aspirina, aunque no hay estudios en niños).
- **Hidroxicloroquina:** antimalárico de uso en LES con propiedades antiagregantes.

7.2. Profilaxis primaria

Dado que los niños no suelen tener otros factores de riesgo trombóticos y sí actividades con potencial riesgo de sangrado, en general, no requerirían profilaxis primaria con antiagregantes.

Se recomienda tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea en periodos tales como inmovilización prolongada o después de cirugía. No está claro si necesitan anticoagulación los pacientes con aPL y sin trombosis, pero con livedo *reticularis*, trombocitopenia, anemia hemolítica, corea, vegetaciones en las válvulas cardiacas o disfunción cognitiva. En pacientes con LES o conectivopatía y aPL se recomienda tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante además de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

hidroxicloroquina dado que el estado inflamatorio es un factor de riesgo de trombosis, si bien continúa siendo un tema de debate[4].

7.3. Profilaxis secundaria

No hay estudios estandarizados en cuanto al tratamiento en niños con trombosis y APL.

Dado el riesgo de sangrado y la necesidad de modificar dosis según el peso y la talla, necesitan un estrecho seguimiento. En trombosis venosa y arterial se inicia el tratamiento con heparina para pasar posteriormente a anticoagulantes orales.

Las recomendaciones son tratamiento anticoagulante moderado-intensivo (INR 2,0-3,0) en niños que han tenido una trombosis venosa y aPL positivos, añadir antiagregantes si la trombosis es arterial, e INR >3,0 si la trombosis recurre. Si se usa heparina, el objetivo es mantener un anti-Xa entre 0,5 y 1,2 U/ml en niños mayores de 2 meses.

En 54 pacientes, adultos jóvenes con LES refractario y SAF, se obtuvieron buenos resultados tras trasplante de médula ósea, en cuanto a suspensión de tratamiento anticoagulante (64%), negativización de APL (10%) y no recurrencias (seguimiento 8-29 meses), pudiendo ser una opción terapéutica en casos seleccionados que no hayan respondido a otros tratamientos[15].

Aunque las trombosis son menos frecuentes en pacientes pediátricos con aPL positivos que en adultos, el riesgo de recurrencia es mayor (20 frente a 3-16%)[4]. No está establecida la duración optima del tratamiento anticoagulante, si bien los expertos coinciden en que debe ser prolongada e individualizarse en cada caso[7].

En el registro europeo de SAF la mortalidad fue del 9,3% a los 10 años, si bien no se registró ningún fallecimiento en menores de 18 años[3].

7.4. Tratamiento del SAFC

Se basa en casos clínicos y opinión de expertos. La mayor supervivencia se ha dado en casos tratados con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis ± inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Incluye tratamiento precoz del factor desencadenante, y corticoides en bolos intravenosos seguidos de prednisona oral a 1-2 mg/kg. Si existen signos de microangiopatía (trombocitopenia, anemia hemolítica...) se recomienda realizar plasmaféresis con o sin IGIV (400 mg/kg al día, durante 5 días). Se han empleado también fibrinolíticos, prostaciclinas, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, hemodiálisis y esplenectomía. En pacientes que no responden debe considerarse el uso de rituximab. El eculizumab, inhibidor de la vía del complemento, se ha utilizado con éxito en varios casos en adultos y puede ser un tratamiento prometedor en la prevención de recurrencias[12]. Las recomendaciones SHARE para el SAFC se exponen en la **Tabla 5**.

A pesar del empleo de tratamientos agresivos, la mortalidad continúa siendo elevada (30-50%), si bien en pacientes pediátricos parece ser algo menor que en pacientes adultos (26,1% frente a 40,2%)[10]. No suele haber recurrencias y los pacientes que sobreviven permanecen estables con tratamiento anticoagulante.

La **trombopenia** del SAF suele ser moderada y no requerir tratamiento adicional. En casos graves el tratamiento recomendado son los corticoides, pudiendo utilizarse IGIV y rituximab en casos refractarios[13].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

BIBLIOGRAFÍA

1. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(5):860-86.

2. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(4):27.

3. Cervera R. Antiphospholipid síndrome. Thromb Res. 2017;151 Suppl 1:S43-S47.

4. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. Blood Cells Mol Dis. 2017;67:34-40.

5. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, *et al*. Paediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. Pediatrics. 2008;122;e1100.

6. Nageswara Rao AA, Elwood K, Kaur D, Warad DM, Rodríguez V. A retrospective review of pediatric antiphospholipid and thrombosis outcomes. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(3):205-10.

7. Wincup C, Ioannou Y. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. Front Pediatr. 2018;6:362

8. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med. 2017;17(3):257-67.

9. Meroni PL, Argolini LM, Pontikaki I. What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? Expert Rev Hematol. 2016;9(10):977-85.

10. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CE, *et al*. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". Autoimmun Rev. 2014;13(2):157-62.

11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

12. Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al*. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1637-41.

13. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid Syndrome. Pediatr Clin N Am. 2005;52(2):469-91.

14. Alghamdi M. Autoinflammatory Disease-Associated Vasculitis/Vasculopathy. Curr Rheumatol Rep. 2018;20(12):87.

15. Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, Al-Saleh J, Roccatello D, Sciascia S, Khamashta M. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. Autoimmun Rev. 2017;16(5):469-77.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Dermatomiositis juvenil

Estíbaliz Iglesias Jiménez
Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Iglesias Jiménez E. Dermatomiositis juvenil. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:155-162.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular e infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. La dermatomiositis juvenil es la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en Pediatría. El objetivo del tratamiento incluye el control de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Un tratamiento escalonado precoz disminuye la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: dermatomiositis juvenil; miopatía inflamatoria; anticuerpos específicos de miositis.

Juvenile dermatomyositis

ABSTRACT

Inflammatory myopathies are a heterogeneous group of disorders characterized by muscle weakness and inflammatory infiltrate on muscle biopsy. Juvenile dermatomyositis is the most frequent idiopathic inflammatory myopathy in children. Treatment objectives include symptoms control and prevention of complications. Early stepwise treatment reduces disease activity and improves long-term outcome.

Key words: juvenile dermatomyositis; inflammatory myopathy; myositis-specific autoantibodies.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en Pediatría, representando aproximadamente el 85% de las miopatías inflamatorias en niños. Su incidencia se ha estimado en 3-4 casos por millón de niños al año.

Se estima que el 16-20% de todas las dermatomiositis se inician en la edad pediátrica, con un pico de incidencia entre los 5 y los 14 años de edad. Afecta predominantemente a piel y músculo estriado, aunque potencialmente puede afectar a otros órganos.

A diferencia de la dermatomiositis del adulto, la DMJ no suele asociarse a neoplasia, por lo que no está indicado realizar despistaje oncológico ante un paciente con DMJ con presentación típica. Además, de forma característica, los pacientes pediátricos presentan más frecuentemente calcinosis (depósito de calcio en tejido celular subcutáneo y partes blandas), lipodistrofia y enfermedad cutánea grave. A pesar de esto, la respuesta al tratamiento es mejor, con una menor mortalidad, siendo nuestro objetivo alcanzar la remisión de la enfermedad.

Dentro de las miopatías inflamatorias en Pediatría le siguen en frecuencia la miositis de superposición (6-11%) y la polimiositis juvenil (4-8%). La miositis de superposición incluye a pacientes que cumplen criterios de miopatía inflamatoria y de otra conectivopatía, de raza habitualmente no caucásica, con mayor frecuencia de afectación articular, pulmonar y fenómeno de Raynaud. Los pacientes con polimiositis juvenil se caracterizan por tener un grado de debilidad muscular mayor y afectación cardiaca en el 35% de los casos[1].

En el momento actual, la DMJ se incluye en el grupo de las interferonopatías autoinmunes poligénicas: enfermedades mediadas por interferón con una alteración predominante del sistema inmune adaptativo (presencia de autoanticuerpos) sin un gen identificado como responsable de enfermedad[2].

Se han descrito diferentes factores ambientales que pueden actuar como desencadenante en individuos genéticamente predispuestos (infección respiratoria o gastrointestinal, exposición a la luz solar, vacunación o exposición a fármacos, entre otros).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1. Manifestaciones cutáneas

El diagnóstico de DMJ requiere la presencia de lesiones cutáneas típicas como el eritema en heliotropo o las pápulas de Gottron. Estas lesiones cutáneas se consideran patognomónicas de la enfermedad.

El eritema en heliotropo (66-87%) es un *rash* eritemato-violáceo que aparece sobre los párpados, de forma bilateral y simétrica, acompañado en ocasiones de edema palpebral.

Las pápulas de Gottron (57-91%) consisten en lesiones eritemato-violáceas localizadas sobre las superficies articulares, predominantemente en metacarpofalágicas e interfalángicas pero que también pueden aparecer en codos, rodillas y sobre pequeñas articulaciones de los pies.

Los cambios periungueales (35-91%), a diferencia de los pacientes con lupus, no predicen el curso de la enfermedad, aunque sí se relacionan con la actividad cutánea. Otras lesiones cutáneas

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

incluyen el eritema malar y facial (42-100%), signo del chal (19-29%), úlceras orales (35%), úlceras cutáneas (5-30%), edema en extremidades (11-32%), calcinosis (3-34%) y lipodistrofia (4-14%). Un tercio de los pacientes presentan fotosensibilidad y muchas lesiones son pruriginosas.

2.2. Manifestaciones musculares

La debilidad muscular de la DMJ es característicamente de predominio proximal y simétrico. La afectación muscular se puede evaluar mediante exploración física, determinación de enzimas musculares en plasma (ALT, AST, aldolasa, LDH, creatinfosfocinasa [CPK]), electromiograma (EMG), resonancia magnética (RM), preferentemente corporal total y/o biopsia muscular. En la exploración física se recomienda utilizar escalas de valoración muscular validadas en Pediatría como la Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) o el Manual Muscle Test (MMT8).

La presencia de lesiones cutáneas típicas sin afectación muscular clasifica al paciente como amiopático. La incidencia de la DMJ amiopática ha disminuido con la realización de pruebas más completas de evaluación muscular como la RM corporal total.

La ausencia de debilidad muscular en la exploración física, pero presencia de afectación muscular constatada mediante pruebas complementarias, clasifica al paciente como *clínicamente* amiopático.

2.3. Afectación gastrointestinal

Al igual que en la afectación muscular, la incidencia de afectación varía en función de los estudios realizados. Así, a pesar de que la presencia de síntomas de disfagia orofaríngea no es muy frecuente, se ha descrito alteración de los músculos de la deglución mediante videofluoroscopia hasta en un 75-80% de los pacientes. Esta afectación no está relacionada con el grado de debilidad muscular determinado mediante CMAS o MMT8, y constituye un signo de mal pronóstico, al suponer un riesgo de aspiración pulmonar, debiendo valorar la necesidad de colocación de sonda nasogástrica.

Otra forma de afectación gastrointestinal es la vasculopatía abdominal que puede manifestarse como dolor abdominal con riesgo de ulceración o perforación intestinal.

2.4. Afectación pulmonar

Los pacientes con DMJ pueden presentar disminución de la capacidad pulmonar por debilidad de los músculos respiratorios o afectación pulmonar parenquimatosa (5%), más frecuentemente asociada a la presencia de anticuerpos antisintetasa (anti-Jo1).

2.5. Otras manifestaciones

Fiebre (16-65%), adenopatías (8-75%), fenómeno de Raynaud (9-28%), artritis (10-65%), afectación cardiaca (2-13%).

Dado que un porcentaje de pacientes con afectación extramuscular está asintomático, y la afectación de otros órganos puede condicionar el tratamiento inmunosupresor, se recomienda realizar estudio basal completo a todos los pacientes.

3. DIAGNÓSTICO

La presencia de lesiones cutáneas típicas diagnostica al paciente con DMJ, aunque el diagnóstico clásico se basa en los criterios de Bohan y Peter (1975) (**Tabla 1**).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Recientemente, el International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) ha publicado unos criterios clasificatorios para niños y adultos con sospecha de enfermedad muscular inflamatoria con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de los anteriores. Estos criterios son aplicables a todos los pacientes independientemente de que se disponga o no de biopsia muscular y permiten obtener un valor numérico que estimará la probabilidad de tener una miopatía inflamatoria[3].

A principios del año 2017 se publicaron las recomendaciones *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) para el diagnóstico y manejo del paciente con DMJ[4]. El proyecto SHARE surgió de la necesidad de homogeneizar la asistencia de pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas. Estas recomendaciones sugieren que todo paciente con sospecha de miopatía inflamatoria idiopática debe ser derivado a un centro especializado e incluyen los criterios con los que un paciente debe ser derivado de forma urgente (**Tabla 2**). Las pruebas complementarias recomendadas en el estudio basal de todo paciente con DMJ están referidas en la **Tabla 3**.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DMJ

1. Debilidad muscular de predominio proximal
2. Cambios cutáneos característicos consistentes en heliotropo o pápulas eritematosas sobre la superficie extensora de las articulaciones (pápulas o signo de Gottron)
3. Elevación de al menos una enzima muscular en plasma (creatincinasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y aldolasa)
4. Cambios electromiográficos de miopatía y denervación
5. Biopsia muscular compatible (cambios de necrosis, variación en el tamaño de las fibras musculares con atrofia perifascicular, degeneración y regeneración e infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio perivascular)
Para el diagnóstico de DMJ se requiere la presencia de lesiones cutáneas típicas. La presencia de 3 de los 5 criterios indica un diagnóstico de probable DMJ; la presencia de al menos 4 de los 5 criterios un diagnóstico definitivo

Adaptados de Bohan y Peter, NEJM 1975.

Tabla 2. Criterios de derivación urgente

a. Discapacidad grave, definida como incapacidad para bajarse de la cama
b. CMAS <15 o MMT8 <30
c. Presencia de aspiración o disfagia (dificultad para la deglución)
d. Vasculitis gastrointestinal (determinada por imagen o presencia de sangre en las deposiciones)
e. Miocarditis
f. Enfermedad pulmonar parenquimatosa
g. Enfermedad del sistema nervioso central
h. Úlceras cutáneas
i. Requerimiento de manejo en unidad de cuidados intensivos
j. Edad inferior a 1 año

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Recomendaciones SHARE para el diagnóstico de pacientes con DMJ

Recomendaciones generales
En ausencia de lesiones cutáneas típicas y/o no respuesta al tratamiento médico habitual debe considerarse un diagnóstico alternativo incluyendo miopatías metabólicas, mitocondriales y distrofias musculares.
En todo paciente con sospecha de DMJ debe considerarse realizar: 1. Enzimas musculares (CPK, LDH, AST [GOT], ALT [GPT], aldolasa) 2. Hemograma con recuento celular 3. Velocidad de sedimentación y proteína C reactiva 4. Anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados a miositis 5. Función renal y test de valoración hepática 6. *Screening* de infección (en contexto de diagnóstico diferencial) 7. Investigación de causas sistémicas alternativas de miopatía incluyendo trastornos endocrinos (especialmente función tiroidea, alteraciones electrolíticas, déficit vitamina D) 8. Test para miopatías metabólicas/mitocondriales (especialmente en ausencia de *rash*/presentación atípica) 9. Tira de orina (ampliando evaluación en caso de ser positiva para proteínas) 10. Capilaroscopia ungueal 11. Ecocardiograma y electrocardiograma 12. Test de función pulmonar (radiografía de tórax, TACAR si se considera necesario) 13. Resonancia magnética muscular (± test cuantitativo de ultrasonidos) 14. Electromiograma (particularmente si sospecha de neuropatía o trastorno de la unión neuromuscular) 15. Biopsia muscular (especialmente en ausencia de *rash*/presentación atípica) 16. Resonancia magnética cerebral (si se sospecha afectación del SNC) 17. Ecografía abdominal
Recomendaciones específicas
1. Valoración muscular: • La **fuerza y función muscular** debe ser evaluada al diagnóstico y de forma periódica mediante escalas de valoración validadas en Pediatría (CMAS, MMT8) • La **resonancia magnética muscular** ayuda al diagnóstico del paciente con DMJ y puede ser utilizada para monitorizar la actividad de la enfermedad. Cuando sea utilizada deben realizarse protocolos definidos para evaluar la inflamación muscular como las secuencias T2/STIR y ser evaluadas por radiólogos especializados • La **biopsia muscular** debe realizarse en todos los casos de presentación atípica, especialmente en ausencia de *rash*. Si la biopsia se realiza para el diagnóstico debe utilizarse la escala de evaluación anatomopatológica validada con el fin de obtener un *score* que cuantifique la gravedad de los cambios histológicos. No existe evidencia suficiente para recomendar la biopsia muscular con aguja frente a la biopsia muscular abierta en Pediatría. • En los casos en los que no es posible realizar una resonancia magnética ni una biopsia muscular, una **ecografía cuantitativa** realizada por un radiólogo especializado podría detectar miositis. • Debe realizarse **estudio de deglución** en todos los pacientes con DMJ que incluya valoración por un médico foniatra, videofluoroscopia/estudio bario. • El **electromiograma y/o estudio de conducción nerviosa** debe considerarse para realizar el diagnóstico diferencial con neuropatía cuando el diagnóstico de DMJ es incierto. Esta prueba no detecta miopatías metabólicas por lo que si existiese esta sospecha diagnóstica debe completarse el estudio.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2. Valoración cutánea:
- Se recomienda realizar capilaroscopia ungueal y escalas de valoración cutánea estandarizadas (Cutaneous Assessment Tool [CAT], Disease Activity Score [DAS] o Myositis Intention to Treat Activity Index [MITAX]) al diagnóstico y durante el seguimiento del paciente

3. Valoración afectación pulmonar:
- Debe realizarse valoración pulmonar con pruebas funcionales respiratorias incluyendo difusión de CO a todo paciente con DMJ al diagnóstico. En caso de alteración sugestiva de enfermedad pulmonar intersticial debe completarse el estudio con radiografía de tórax/TACAR

4. Valoración afectación cardiaca:
- Debe realizarse ECG y ecocardiografía en todos los pacientes con DMJ al diagnóstico
- En caso de factores de riesgo de afectación cardiaca (hipertensión, actividad importante de enfermedad un año tras el diagnóstico, tratamiento crónico con corticoides o enfermedad crónica activa) debe repetirse la evaluación de forma periódica

5. Valoración de calcinosis: debe valorarse en todo paciente con DMJ. La radiografía simple debe ser utilizada para dicha evaluación

6. Autoanticuerpos y biomarcadores:
- Se recomienda realizar determinación de enzimas musculares al diagnóstico y durante el seguimiento del paciente con DMJ aunque pueden ser normales a pesar de la presencia de enfermedad muscular activa
- Ni la determinación del factor de Von Willebrand ni la determinación de los anticuerpos antinucleares aporta información adicional en el diagnóstico de DMJ
- Debe considerarse la realización de los anticuerpos específicos de miositis (anti-p155, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SRP)
- En pacientes con clínica de solapamiento deben determinarse los anticuerpos asociados a miositis (anti-PmScl, anti-U1-RNP, anti-La, anti-Ro, anti-Sm)

4. AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON DMJ

En los pacientes con miopatía inflamatoria, podemos detectar dos tipos de autoanticuerpos: anticuerpos específicos de miositis, presentes de forma casi exclusiva en pacientes con miopatías inflamatorias, y anticuerpos asociados a miositis, presentes en pacientes con miopatías inflamatorias y en pacientes con otras conectivopatías (**Tabla 4**).

En aproximadamente el 70% de los pacientes con DMJ se detecta algún autoanticuerpo. De forma característica, en los pacientes con miopatías inflamatorias no existe solapamiento entre los distintos tipos de autoanticuerpos. Los anticuerpos específicos de miositis más frecuentemente encontrados en DMJ son los anti p-155 y los anti-NXP2. El fenotipo del paciente varía en función del autoanticuerpo detectado (**Tabla 5**).

Tabla 4. Anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados a miositis

Anticuerpos específicos de miositis	Anticuerpos asociados a miositis
Anti-Jo1 y otros antisintetasa	Anti-U1-, U2-, U3- y U5-RNP
Anti-Mi-2	Anti-PM-Scl
Anti-Signal Recognition Particle (SRP)	Anti-Ku
Anti-p155/140 (TIFF-1)	Anti-Ro
Anti-MJ (NXP-2)	Anti-SUMO/RAE
Anti-CADM-140 (MDA5)	Anti-43KD (cNIA)
Anti-200/100 (HMG-CoA reductase)	

5. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento incluye el control de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Un tratamiento escalonado precoz disminuye la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo. El uso de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Fenotipo de miopatía en función del perfil serológico

Anti-p155 (anti-TIFF-gamma)	Enfermedad cutánea grave, lipodistrofia generalizada, curso crónico de enfermedad
Anti-MJ (anti NXP2)	Suelen tener más debilidad, es más frecuente la afectación gastrointestinal con sangrado y úlceras, y calcinosis. Solo el 8% de estos pacientes estarán en remisión a los 2 años de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor
Anti-MDA5	Menor afectación muscular (hipomiopáticos), enfermedad pulmonar intersticial y artritis
Anti-Mi2	*Rash* típico de dermatomiositis. A diferencia de los adultos no se asocian a signo del chal ni hipertrofia cuticular

corticoides ha disminuido la mortalidad por debajo del 3% pero la morbilidad continúa siendo elevada, estimándose presente en un 70-80% de los pacientes.

La tabla 6 resume las recomendaciones del grupo SHARE para el manejo de pacientes con DMJ.

La frecuencia de monitorización del paciente dependerá de la situación clínica, pudiendo espaciar los controles una vez alcanzada la inactividad clínica y analítica. Con el objetivo de optimizar la monitorización del paciente se recomienda utilizar escalas de medida validadas en Pediatría (CMAS, MMT8, DAS, escalas de valoración cutánea). La persistencia de actividad tras un tiempo de tratamiento determinado para cada fármaco sugiere la necesidad de ajustar el tratamiento con el fin de alcanzar la inactividad clínica.

Se recomienda realizar valoración de daño al menos una vez al año utilizando escalas de medida validadas como el Myositis Damage Index.

6. FACTORES PRONÓSTICOS EN DMJ

No todos los pacientes con DMJ tienen el mismo pronóstico, aunque en el momento actual no hay evidencia suficiente para realizar un tratamiento individualizado en función de la forma de presentación. A diferencia del lupus eritematoso sistémico, el género y la etnia del paciente no modifican el pronóstico de enfermedad.

Se han asociado a peor pronóstico la presencia de enfermedad cutánea grave (edema celular subcutáneo, úlceras cutáneas), retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor, persistencia de actividad cutánea a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento y anticuerpos anti-p155, anti-MJ o anti-MDA5.

Se ha sugerido que la afectación difusa por RM corporal total se asocia a una peor evolución. La afectación de grasa-tejido celular subcutáneo por RM se ha relacionado con el desarrollo de calcinosis.

El papel pronóstico de la biopsia muscular parece estar condicionado por el perfil serológico del paciente. Así, no tendría valor pronóstico en los pacientes positivos para anti-MDA5 o anti-Mi2, pero sí en el resto de los pacientes, de forma que a mayor *score* de anatomía patológica menor probabilidad de estar en remisión a los 5 años del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. J Inter Med. 2016;280(1):24-38.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 6. Recomendaciones SHARE para el manejo de pacientes con DMJ

Protección solar, incluyendo la aplicación rutinaria de fotoprotector en las áreas corporales expuestas al sol
Disponer de un equipo multidisciplinar que incluya a fisioterapeutas y enfermera especializada
Programa de ejercicios seguro y apropiado monitorizado por un fisioterapeuta
Régimen de inducción basado en altas dosis de corticoides (orales o endovenosos) combinados con metotrexato
Todos los pacientes con DMJ moderada-grave deben ser tratados con altas dosis de corticoides
En caso de que existan dudas de absorción intestinal los corticoides deben ser administrados por vía endovenosa
La dosis de corticoides debe ser reducida de forma progresiva con la mejoría del paciente
La adición de metotrexato o ciclosporina A se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad que la administración de corticoides en monoterapia. Los perfiles de seguridad recomiendan el uso de metotrexato sobre la ciclosporina
El metotrexato debe iniciarse a 15-20 mg/m^2/semana (dosis máxima 40 mg/semana) con administración preferible subcutánea al inicio de la enfermedad
En caso de no respuesta a las 12 semanas del tratamiento, debe realizarse escalada terapéutica tras consultar con un centro experto en la enfermedad
Las inmunoglobulinas endovenosas son útiles para el tratamiento de la enfermedad resistente, especialmente para la clínica cutánea
El micofenolato de mofetilo (MMF) es útil para el tratamiento de la enfermedad muscular y cutánea (incluyendo calcinosis)
La persistencia de actividad cutánea implica persistencia de enfermedad sistémica y requiere escalada del tratamiento inmunosupresor. El tacrólimus tópico (0.1%)/corticoides tópicos pueden ayudar al manejo de la actividad cutánea localizada, particularmente en zonas enrojecidas y/o pruriginosas
En pacientes con intolerancia a metotrexate se recomienda cambiar a otro fármaco modificador de enfermedad incluyendo MMF o ciclosporina A
En pacientes con enfermedad grave (afectación de órganos principales/enfermedad cutánea ulcerosa extensa) debe considerarse la adición de ciclofosfamida endovenosa
La depleción de células B (rituximab) debe considerarse como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad refractaria. Debe tenerse en cuenta que el rituximab puede tardar hasta 26 semanas en hacer efecto
Los fármacos anti-TNF-alfa deben considerarse en caso de enfermedad refractaria, infliximab o adalimumab sobre etanercept
No hay un alto nivel de evidencia para indicar cuándo parar el tratamiento. Debe considerarse retirar el tratamiento inmunosupresor si el paciente mantiene la remisión durante al menos un año tras la retirada de corticoides

2. Kim H, Montealegre Sánchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. J Mol Med. 2016:94(10):1111-27.

3. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington CA, de Visser M, *et al*. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol. 2017;69(12):2271-82.

4. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman B, *et al*. Consensus-based recommendation for the management of juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis, 2017;76:329-40.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Esclerodermia localizada

Clara Giménez-Roca
Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Giménez Roca C. Esclerodermia localizada. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:163-171.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La esclerodermia localizada (EL) o morfea incluye diferentes enfermedades escleróticas de la piel. Su variabilidad clínica abarca desde subtipos leves que provocan escasos problemas estéticos hasta subtipos agresivos que dan lugar a complicaciones graves (contracturas importantes o discrepancia de miembros). En la infancia, también se conoce como esclerodermia juvenil localizada. Suele debutar en torno a los 6-9 años y existe un cierto predominio del sexo femenino. Su etiología no es bien conocida, pero se cree que comparte características con la esclerosis sistémica. La clasificación más utilizada incluye cinco subtipos de EL: circunscrita, lineal, mixta, generalizada y panesclerótica. El subtipo más frecuente en la edad pediátrica es la EL lineal. Hasta un 50% de los pacientes pueden presentar manifestaciones extracutáneas, siendo las musculoesqueléticas las más comunes. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, reservándose la biopsia para diferenciar otras entidades o para determinar signos de actividad. Disponemos de diferentes métodos para monitorizar la enfermedad y son importantes para realizar un correcto seguimiento de estos pacientes. Para el manejo de la esclerodermia juvenil localizada se emplean diferentes tratamientos tópicos (calcipotriol, tacrolimus, imiquimod y glucocorticoides) y sistémicos (metotrexato, glucocorticoides y micofenolato mofetilo). La fototerapia también es una opción terapéutica. El curso de la enfermedad suele ser autolimitado, pero un cierto porcentaje de pacientes presenta un curso crónico y recurrente. La EL que debuta en la edad pediátrica suelen acumular un mayor número de secuelas.

Palabras clave: esclerodermia juvenil localizada; esclerodermia localizada; morfea; infancia; esclerodermia lineal; metotrexato.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Localized scleroderma

ABSTRACT

Localized scleroderma (LS) or morphea is an umbrella term encompassing different sclerotic skin diseases. Its clinical spectrum ranges from mild subtypes with few aesthetic problems to aggressive subtypes with severe complications (important joint contractures or limb length discrepancies). When it occurs in childhood, it is also known as localized juvenile scleroderma. It usually has onset at age 6 to 9 years and is more common in girls. Its aetiology is not well known, but it seems to share features with systemic sclerosis. The most widely used classification includes five subtypes of LS: circumscribed, linear, mixed, generalized and pansclerotic. In the paediatric population, the most frequent subtype is linear LS. Up to 50% of patients have extracutaneous manifestations, most commonly musculoskeletal. The diagnosis is based on clinical findings, and biopsy is reserved for differential diagnosis or to assess disease activity. Different methods are available to monitor the disease, and they are important for the appropriate followup of these patients. The management of localized juvenile scleroderma includes different topical agents (calcipotriol, tacrolimus, imiquimod and corticosteroids) and systemic agents (methotrexate, corticosteroids and mycophenolate mofetil). Phototherapy is another treatment option. The disease is usually self-limiting, but some patients have chronic and recurrent courses. Paediatric patients tend to develop a greater number of sequelae.

Key words: localized juvenile scleroderma; localized scleroderma; morphea; childhood; linear scleroderma; methotrexate.

1. CONCEPTO DE ESCLERODERMIA

El término esclerodermia está compuesto por los términos griegos *skleros* y *dermis*, que significan piel dura. Se caracteriza por un aumento en la producción de colágeno que da lugar a fibrosis de la piel y de otros órganos. Puede asociar atrofia del tejido subcutáneo o de los tejidos profundos.

Las esclerodermias se clasifican en:

- **Esclerodermia localizada** (también conocida como morfea): esclerodermia que afecta exclusivamente a la piel sin afectar a órganos internos.
- **Esclerodermia sistémica**: esclerodermia que afecta a la piel y a órganos internos.
- **Síndromes esclerodermiformes**: diferentes enfermedades que se caracterizan por presentar piel dura cómo en la esclerodermia, pero que tienen una etiopatogenia diferente.
- **Síndromes de overlap**: esclerodermias asociadas a otras enfermedades autoinmunes.
- La **esclerodermia localizada** (EL) es aquella enfermedad en la que existe un endurecimiento de la piel, pero la afectación de órganos internos es infrecuente. En la infancia

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

también se conoce como esclerodermia juvenil localizada.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la esclerodermia juvenil localizada se estima entre 0,34 a 2,7 casos por 100 000 al año[1] y es la forma de esclerodermia más frecuente en la infancia. Generalmente debuta entre los 6-9 años[1-3], a pesar de que puede aparecer desde los primeros años hasta la edad adulta. Suele existir un retraso en el diagnóstico con una media de 12-18 meses[2,3]. Predomina en el sexo femenino (2-3:1) y es más frecuente en la raza caucásica[1-3].

3. PATOGENIA

La etiopatogenia es desconocida, pero comparte varias características con la esclerodermia sistémica. Se cree que existe una interacción entre individuos genéticamente predispuestos y factores ambientales que da lugar a una inflamación local, seguida de un aumento de la producción de colágeno que, finalmente, se deposita en la piel.

Las respuestas mediadas por los linfocitos Th-1 y Th-17 son características de las fases iniciales de la enfermedad, mientras que las respuestas mediadas por los Th-2 parecen relacionarse con la fase de daño y fibrosis[4].

No se ha descrito ninguna mutación genética relacionada, pero se han descrito antecedentes familiares de enfermedades reumatológicas y autoinmunitarias en un 12,1-24,3% de los pacientes[2,3].

Parece que la presencia de factores ambientales (mecánicos, farmacológicos o infecciosos) próximos al inicio de la enfermedad podría tener una relación con el debut, siendo los mecánicos (traumatismo accidental, picadura de insecto o vacuna) los más prevalentes[2,3].

4. CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Desde la primera clasificación propuesta por Peterson *et al.,* se han propuesto diferentes clasificaciones. La más utilizada y aceptada en reumatología pediátrica ha sido la propuesta por M. Laxer *et al.* (**Tabla 1**)[5], ya que excluye diagnósticos dudosos como los síndromes esclerodermiformes (atrofodermia de Pasini y Pierini, liquen escleroatrófico y la fascitis eosinofílica) e incluye el subtipo de esclerodermia mixta (muy frecuente en la edad pediátrica)[2]. Pero aún no existen unos criterios uniformes para clasificar la esclerodermia localizada.

El subtipo más frecuente en la población pediátrica es la esclerodermia lineal (41,8-66,7%), seguido de la morfea circunscrita (15-37%), de la mixta (3-23%) y de la generalizada (6,6-11%)[4]. La morfea panesclerótica es muy rara, pero a la vez muy agresiva (**Figura 1**)[4,5].

En las fases iniciales, las lesiones cutáneas presentan una fase inflamatoria que se traduce con placas eritematosas o violáceas con una textura de la piel normal o prácticamente normal. A medida que avanza la enfermedad la fibrosis progresa y las lesiones se muestran más induradas, con un área central de color blanco-amarillento o nacarado, brillante y con un margen eritematoso o violáceo llamado *lilac ring*. Más adelante los signos de daño se hacen más evidentes, incluyendo cambios post-inflamatorios de la pigmentación de la piel (hiperpigmentación o

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Clasificación preliminar de la esclerodermia localizada juvenil adaptada de Laxer y Zulian (2006)[5]

Tipo	Subtipo	Descripción
Morfea circunscrita	Superficial	Placas redondeadas u ovaladas, induradas, rodeadas de un halo violáceo (*lilac ring*). Están confinadas en la dermis o epidermis, aunque ocasionalmente pueden afectar a la zona más superficial del tejido celular subcutáneo. Pueden ser únicas o múltiples
	Profunda	Placas profundas, redondeadas u ovaladas, induradas, que afectan al tejido celular subcutáneo, pudiendo alcanzar la fascia muscular o el músculo subyacente. Pueden ser únicas o múltiples
Esclerodermia lineal	Tronco/ extremidades	Induración lineal, generalmente unilateral. Afecta a dermis y tejido celular subcutáneo y en ocasiones, músculo o hueso subyacentes
	Cabeza	Morfea en *coup de sabre* (MCS): induración lineal en la frente o cuero cabelludo, generalmente unilateral y paramedial, pudiendo afectar el músculo y el hueso subyacentes Síndrome de Parry-Romberg (SPR) o atrofia hemifacial progresiva: pérdida de tejido que afecta a la dermis, subcutis, musculatura facial y lingual e incluso glándula parotídea y el hueso, localizado en un lado de la cara, inferiormente a la frente. Con frecuencia sin cambios epidérmicos
Morfea generalizada	Presencia de placas de morfea en número ≥4, de >3 cm de diámetro, que van confluyendo hasta alcanzar al menos 2 de los 7 sitios anatómicos (cabeza-cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, parte anterior del tronco, parte posterior del tronco, extremidad inferior derecha, extremidad inferior izquierda)	
Morfea panesclerótica	Afectación circunferencial de todo el grosor de la piel, subcutis, músculo y hueso, pudiendo localizarse en el tronco, las extremidades, la cara o el cuero cabelludo y respetando las palmas y las plantas. No se afectan órganos internos	
Morfea mixta	Combinación de 2 o más subtipos. Se propone una nomenclatura consistente en la inclusión, entre paréntesis, de los subtipos representados en el paciente, ordenados según la extensión que representen en el mismo. p. ej. Morfea mixta (lineal-circunscrita)	

Figura 1. Subtipos de esclerodermia localizada: morfea circunscrita (a), lineal de extremidades (b), morfea en coup de sabre (c), síndrome de Parry-Romberg (d), morfea generalizada (e) y morfea panesclerótica (f)[5]

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

hipopigmentación), atrofia de la epidermis (piel brillante con visualización de los vasos venosos), atrofia de la dermis (pérdida de folículos pilosos, estructuras anexiales y áreas atróficas con depresión central), pérdida de tejido subcutáneo y adelgazamiento progresivo de la piel. Las lesiones de la cabeza del subtipo morfea en Coup de Sabre (MCS) pueden acompañarse de alopecia en el cuero cabelludo o en los anejos (pestañas, cejas...) y las del subtipo síndrome de Parry-Romberg (SPR) asocian una atrofia subcutánea, generalmente, sin cambios en la piel superficial.

5. MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS

Un 20-40% de los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas[3,6]. Pueden aparecer en cualquier subtipo, pero algunos tienen más riesgo de presentarlas. Suelen encontrarse en el lugar anatómico de la lesión, pero hasta en un 25% de los casos están en zonas alejadas[6].

Las manifestaciones musculoesqueléticas son las más frecuentes e incluyen, sobre todo, artralgias y artritis no erosiva[5,6]. En menor medida, también se han observado contracturas, dismetrías y escoliosis. Se suelen asociar a pacientes con esclerodermia lineal de extremidades y con morfeas panescleróticas, pero pueden aparecer en cualquier subtipo. También se han descrito casos de miositis y atrofia muscular. Es importante realizar una exploración articular y muscular al diagnóstico y durante el seguimiento a los pacientes con EL. Los defectos pueden llegar a ser muy desfigurantes, sobre todo en pacientes con dismetrías de miembros inferiores (**Figura 2**) y con atrofia hemifacial[6].

Los subtipos que afectan a la cabeza se relacionan con problemas neurológicos, oculares y odontológicos. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son la cefalea y las convulsiones[6]. Otras manifestaciones descritas son problemas neuropsiquiátricos, neurocognitivos y parálisis de nervios craneales. Estos pacientes pueden presentar alteraciones en la resonancia magnética con diferente traducción clínica. Por ese motivo, en aquellos pacientes con lesiones que afectan a la cara o la cabeza, o con síntomas neurológicos, se recomienda realizar una resonancia magnética con contraste. Las manifestaciones oculares más prevalentes son la uveítis, la episcleritis y las alteraciones de los párpados y anejos oculares[4,6]. Con menor frecuencia se han descrito casos de estrabismo paralítico, queratitis, glaucoma, enoftalmos, hemianopsia y papiledema. Dado que algunos de estos defectos oculares pueden ser asintomáticos, los pacientes que presen-

Figura 2. Atrofia cutánea y subcutánea de extremidad inferior derecha con dismetría de miembros inferiores en paciente con morfea lineal que evolucionó a panesclerótica[5,6]

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

tan estos subtipos de EL deberían realizar controles oftalmológicos de forma periódica. Las manifestaciones maxilofaciales se observan en aquellos pacientes que presentan subtipos en los que se ve afectada la cara. Las más frecuentes son los problemas de maloclusión y la hipoplasia mandibular o maxilar[4]. También se recomiendan controles periódicos con odontología o maxilofacial en estos pacientes.

La manifestación vascular más frecuente es el fenómeno de Raynaud y suele ir asociado a otras manifestaciones extracutáneas[6].

Las manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, cardiacas y renales son poco frecuentes en la EL[4].

6. DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos. La biopsia cutánea no se debe realizar de rutina, aunque a veces es necesaria para diferenciar una EL de otras condiciones o para determinar si hay signos de actividad[4].

La biopsia se debe realizar con un *punch*. Aportará más información si se realiza en una lesión activa o inflamatoria (borde eritematoso) y, si se trata de una lesión profunda, se debe llegar al tejido subcutáneo. Las lesiones inflamatorias se caracterizan por presentar infiltrados perivasculares y perianexiales con predominio linfocitario y, raramente, células plasmáticas y eosinófilos en la dermis reticular. Se puede observar una dermis edematosa, con fibras de colágeno dañadas y haces de colágeno engrosados. En lesiones más avanzadas, el infiltrado inflamatorio puede ser mínimo o ausente y progresivamente es sustituido por abundantes haces de colágeno. Los anejos cutáneos se ven atrofiados, el tejido subcutáneo atrapado en la dermis por las fibras de colágeno y las paredes de los vasos sanguíneos engrosadas.

No existen hallazgos de laboratorio característicos. Algunos pacientes presentan autoanticuerpos, pero no se relacionan con la actividad, el curso ni el pronóstico de la enfermedad. Se puede observar aumento de los reactantes de fase aguda, eosinofilia y aumento de la creatinina quinasa en los pacientes con subtipos más severos y extensos.

Disponemos de métodos para monitorizar la evolución de la enfermedad y son esenciales para realizar un correcto seguimiento de estos pacientes. Es importante evaluar los signos de actividad periódicamente, ya que el tratamiento inmunosupresor es efectivo en esta fase y no en la fase esclerótica. Asimismo, la especificidad de los signos clínicos de actividad es escasa y parece que no existe un signo patognomónico. Así que es importante valorar diferentes características de una misma lesión para realizar una monitorización clínica correcta. Por otro lado, los signos de daño no indican inactividad clínica, ya que pueden coexistir con los signos de actividad[7].

Una herramienta clínica validada en población pediátrica y recomendada para valorar la afectación cutánea en la esclerodermia localizada es Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT)[8]. Incluye una escala para valorar la actividad (modified Localized Scleroderma Severity Index [mLoSSI]) y otra, para valorar el daño (Localized scleroderma Skin Damage Index [LoSDI]) en 18 partes anatómicas diferentes. El mLoSSI evalúa la evolución de la enfermedad, el eritema y el endu-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

recimiento de la piel; mientras que el mLoSDI evalúa la atrofia cutánea y subcutánea, y los cambios de pigmentación de la piel. También incluye la valoración global de la actividad y del daño por parte del médico (PGA-A y PGA-D). Presenta buena correlación inter- e intraindividual por parte del investigador.

Existen otras escalas clínicas como el modified Rodnan Skin Score (mRSS) y el Dyspigmentation, Induration, Erythema and Telangiectasia (DIET).

Por otro lado, disponemos de otros métodos de monitorización con diferentes grados de evidencia científica[4]:

- Computerized Skin Score (CSS): se trata de un sistema informatizado que mide la lesión y estima su extensión respecto la superficie corporal total.
- El durómetro es un instrumento que mide la firmeza de la piel, pero su uso se ve limitado por algunos tipos de lesión.
- La resonancia magnética puede mostrar un engrosamiento de la dermis profunda en lesiones activas y afectación muscular o articular en pacientes seleccionados, pero no es un método preciso para valorar la afectación cutánea superficial.
- La ecografía de alta resolución puede valorar signos de actividad en capas superficiales e intermedias a través de la ecogenicidad (indica presencia de fibrosis), del incremento del flujo vascular (se relaciona con la inflamación) y de la pérdida de tejido subcutáneo. Se ve limitada porque es un método que depende del operador y por la falta de escalas estandarizadas.
- La termografía es una técnica que nos permite evaluar de forma sensible las lesiones más activas (calientes) a través de radiación infrarroja, pero presenta una especificidad limitada para las lesiones faciales, las del cuero cabelludo y las más atróficas.

7. TRATAMIENTO

No existen guías clínicas estandarizadas para el tratamiento de la esclerodermia juvenil localizada. Existe una amplia variabilidad terapéutica. Los reumatólogos pediátricos apuestan por tratamientos inmunosupresores sistémicos en aquellos pacientes con EL moderada-grave, que incluiría la mayoría de pacientes con la excepción de las morfeas circunscritas superficiales. Mientras que los dermatólogos están más a favor de los tratamientos tópicos y de la fototerapia, limitando el uso de los tratamientos sistémicos para aquellos pacientes con afectación más grave.

La morfea circunscrita superficial que no presenta riesgo de afectación articular ni estético se trata exclusivamente con tratamiento tópico. Disponemos de diferentes opciones: el calcipotriol al 0,005%, los corticoides, los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus al 0,1%) y el imiquimod al 5%[4].

Para el resto de subtipos se recomienda el tratamiento sistémico. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo mostró que el metotrexato (MTX) asociado a corticosteroides sistémicos durante los primeros 3-4 meses de tratamiento es eficaz y seguro en la EL[9]. No hay un consenso en las pautas terapéuticas existiendo múltiples variaciones en la forma de administración y en la dosis uti-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

lizada. El grupo Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) presentó tres pautas de tratamiento basadas en el uso de MTX con o sin corticosteroides sistémicos[10]. La dosis más aceptada de MTX es de 15 mg/m^2/semana (máximo 25 mg) y las de corticoides sistémicos 1-2 mg/kg/d durante 2-3 meses con descenso progresivo posterior, o *bolus* de metilprednisolona por vía endovenosa a 15-30 mg/kg (máximo 1 gramo), 3 días consecutivos, que pueden repetirse mensualmente en función de la gravedad y respuesta. La duración óptima del tratamiento tampoco está definida, pero se recomienda mantenerlo un mínimo de dos años desde la inactividad clínica para asegurar una remisión más prolongada de la enfermedad[11].

El micofenolato mofetilo (MMF) es una alternativa para aquellos pacientes que son corticodependientes, o que no toleran o presentan una mala respuesta al tratamiento con MTX. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos con EL grave y refractaria al tratamiento demostró que el tratamiento con MMF era eficaz y seguro en estos pacientes[12]. La dosis recomendada es la utilizada por la U.S. Food and Drug Administration en la enfermedad renal pediátrica (600 mg dos veces al día para los pacientes por debajo de 1,25 m^2; 750 mg dos veces al día para los pacientes 1,25 m^2 y 1,5 m^2; y 1000 mg dos veces al día para los pacientes por encima de 1,5 m^2).

Hasta la fecha no hay estudios publicados con otros inmunomoduladores o fármacos biológicos, pero existen casos clínicos resistentes al tratamiento convencional tratados con tacrolimus, ciclofosfamida y fármacos biológicos (inhibidores del factor de necrosis tumoral y de la interleucina 6) con buenos resultados.

La fototerapia con bandas estrechas ultravioleta B (UVB), ultravioleta A1 (UVA1) en diferentes dosis y la fotoquimioterapia con psoraleno (PUVA) han demostrado ser eficaces en la EL. Su uso en Pediatría debe ser limitado por los efectos secundarios a largo plazo, como el riesgo de malignización y el envejecimiento cutáneo[4].

Existen opciones de reconstrucción quirúrgica para los pacientes que presentan una atrofia importante o deformidades asociadas, como la morfea panesclerótica y los subtipos de esclerodermia lineal que afectan a la cara (MCS/SPR). Se recomienda realizarla cuando la enfermedad se encuentra inactiva y se ha completado el crecimiento[4].

8. PRONÓSTICO

Los pacientes con EL no evolucionan a esclerodermia sistémica[6]. La mayoría presentan un curso autolimitado de la enfermedad en 3-5 años, pero en un porcentaje variable persiste actividad a largo plazo[4,13]. La muerte es muy rara, limitándose a pacientes con morfea panesclerótica y úlceras cutáneas complicadas (sepsis o malignización).

La tasa de recaída al retirar el tratamiento se observa alrededor de un 27%, sobre todo en los primeros 2 años tras la remisión clínica (sin signos de actividad tras 6 meses de tratamiento)[13]. El subtipo lineal de extremidades es el que parece recaer con más frecuencia independientemente de otros factores, por lo que requiere un seguimiento más estrecho a largo plazo. Asimismo, los pacientes que debutan en la edad pediátrica suelen presentar un daño acumulado superior a los pacientes que lo hacen en la edad adulta.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Las secuelas más frecuentes son la atrofia cutánea y subcutánea, los cambios de pigmentación de la piel, las contracturas y las discrepancias de extremidades. La morfea panesclerótica es la que tiene peor pronóstico, ya que suele tener mala respuesta al tratamiento y da lugar a una atrofia extensa y grave, a contracturas o a ulceración cutánea[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. Arthritis Care Res. 2010;62:213-8.

2. Zulian F, Athreya B, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punnaro MG, *et al*. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology. 2006;45:614-20.

3. Christen-Zaech S, Hakim M, Afsar F, Paller A. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol. 2008;59:385-96.

4. Li SC, Pope E. Localized scleroderma. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (eds.). Textbook of pediatric rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 406-17.

5. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(6):606-13.

6. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, *et al*. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis Rheum. 2005;52(9):2873-81.

7. Li SC, Li X, Pope E, Stewart K, Higgins GC, Rabinovich CE, *et al*. New features for measuring disease activity in pediatric localized scleroderma. J Rheumatol. 2018;45:1680-8.

8. Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. J Am Acad Dermatol. 2013;69(2):214-20.

9. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, *et al*. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ahtritis Rheum. 2011;63(7):1998-2006.

10. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu FM, Hong S, Jacobe HT, *et al*. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectivenes studies in juvenile localized scleroderma. Arthritis Care Res. 2012;64(8):1175-85.

11. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortina A, Cutrone M, Alessio M, *et al*. A long-term follow up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). J Am Acad Rheum. 2012;67(6):1151-6.

12. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. Rheumatology. 2009;48:1410-3.

13. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, Hoppenreijs EP, Jansen TL, van de Kerkhof PC, *et al*. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with pediatric-or adult-onset disease. Br J Dermatol. 2015;172(3):722-8.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Esclerosis sistémica

Paloma García de la Peña Lefebvre
Fundación Investigación Inmunes. Madrid

García de la Peña Lefebvre P. Esclerosis sistémica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:173-185.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La esclerodermia infantil o juvenil representa la tercera enfermedad reumática crónica infantil en frecuencia tras la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Sus dos principales grupos son la forma sistémica y la forma localizada.

La información referente a la esclerodermia 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 que serán comentados a lo largo del siguiente capítulo, donde se hará especial hincapié en como diagnosticar la enfermedad y su tratamiento. La introducción de la nueva clasificación provisional de la enfermedad pediátrica con los criterios de PRES/ACR/EULAR está favoreciendo el mejor enfoque y abordaje del paciente.

Palabras clave: esclerodermia; esclerosis sistémica; morfea; esclerodermia localizada.

Systemic sclerosis

ABSTRACT

Juvenile scleroderma is the third most frequent chronic rheumatic disease children following juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE). There are 2 main forms of this disease: systemic sclerosis and localized scleroderma.

The available evidence on juvenile scleroderma is very limited, as only a few case series have been published, some including very few patients. Nevertheless, most authors agree that the disease in children is practically identical to that in adults, although some nuances that will be

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

discussed in the upcoming chapter need to be considered, with particular emphasis on how to diagnose and treat the disease. The introduction of the new provisional classification of juvenile scleroderma on the PRES / ACR / EULAR has contributed to improving the approach to this disease and its management.

Key words: scleroderma; systemic sclerosis; morphea; localized scleroderma.

1. INTRODUCCIÓN

El término e**sclerodermia**, como su propio nombre indica, hace referencia a la **esclerosis de la dermis,** pero engloba una serie de entidades muy variadas, no siendo infrecuente que se cometan errores de nomenclatura[1-4].

En primer lugar, hay que diferenciar dos grandes grupos de esclerodermias:

- Esclerodermias localizadas: son aquellas en las que se afecta, con algunas excepciones, exclusivamente la piel y no hay afectación de otros órganos.

- Esclerosis sistémica (ES): nos referiremos a ella cuando se afectan la piel y otros órganos internos. Es frecuente que en muchos tratados y artículos se haga referencia a esta forma con el término general de esclerodermia.

A su vez la ES puede dividirse en dos tipos en función de la localización de la afectación cutánea, de tal manera que denominaremos:

- Esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd), cuando haya afectación del tronco o de las regiones proximales de miembros (esclerodermia proximal).

- Esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl), cuando la afectación se limita a regiones distales de extremidades (hasta los codos y rodillas) y por encima de las clavículas (cabeza y cuello).

- El **síndrome de CREST** es una entidad englobada en la EScl en la que se dan los siguientes hallazgos clínicos: **C**alcinosis, **R**aynaud, afectación **E**sofágica, **E**sclerodactilia (**s**clerodactily) y **T**elangiectasias. Para realizar el diagnóstico deben estar presentes al menos tres hallazgos.

- La **ES sin esclerodermia** es una forma de la enfermedad en la que no habría esclerosis cutánea asociada. Es una entidad poco frecuente, controvertida a cuyo diagnóstico se llega por exclusión. Para algunos autores sería un subgrupo de la EScl.

- La **preesclerodermia** es una situación en la que el fenómeno de Raynaud (FRy) se acompaña de hallazgos capilaroscópicos patológicos y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Tiene un alto valor predictivo positivo para desarrollar una ES.

- **Esclerosis sistémica de diagnóstico precoz** es cuando hay edema de manos (*puffy fingers*), FRy, ANA positivos y alteraciones capilaroscópicas.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La 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 la piel, el tubo digestivo, los pulmones y los riñones[1].

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 similar a la del adulto, aunque hay que tener en cuenta algunos matices diferenciadores[1-2] (**Tabla 1**).

La ES es 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 10 años. Hoy día se sabe que el 50% de los casos aparecen en pacientes por debajo de esta edad[1-3].

Cuando el inicio de la enfermedad se produce antes de los 8 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 han aprobada de forma provisional la nueva clasificación para la esclerosis sistémica juvenil[2] (**Tabla 2**).

3. MANIFESTACIÓN VASCULAR

Síntomas: fenómeno de Raynaud, cicatrices y úlceras.

Diagnóstico: clínico (no confundir con acrocianosis y eritromeralgia) y capilaroscopia. El patrón capilaroscópico de la ES se caracteriza

Tabla 1. Diferencias entre esclerosis sistémica del adulto y juvenil

El 90% de las formas son ES cutánea difusa (EScd)
En el momento del diagnóstico 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
La afectación renal, el desarrollo de hipertensión arterial, la afectación intersticial pulmonar y la alteración de la motilidad son menos frecuentes en los niños En menor grado también es menos frecuente el fenómeno de Raynaud y la esclerosis cutánea
La afectación cardiaca es una frecuente causa de mortalidad
Los síndromes *overlap* son más frecuentes que en el adulto (hasta 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 sea debido a un infradiagnóstico
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 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 40 años

SmR: *skin score* modificado de Rodnan.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Criterios de clasificación provisionales PReS/ACR/EULAR de esclerosis sistémica juvenil

Criterio mayor	Cutáneo	Esclerosis-Induración de la piel proximal a las articulaciones MCF/MTF
Criterio menor	Cutáneo	Esclerodactilia
	Vascular	Fenómeno de Raynaud
		Alteraciones capilaroscópicas
		Úlceras digitales
	Gastrointestinal	Disfagia
		Reflujo gastroesofágico
	Renal	Crisis renal
		Hipertensión arterial de reciente comienzo
	Cardiaco	Arritmias
		Insuficiencia cardiaca
	Respiratorio	Fibrosis pulmonar (TC/Rx de tórax)
		DLCO
		Hipertensión pulmonar
	Musculoesquelético	Roces tendinosos
		Artritis
		Miositis
	Neurológico	Neuropatía
		Síndrome de túnel del carpo
	Serológico	ANA positivos
		Anticuerpos específicos de ES: anticentrómero, antitopoisomerasa I, anti ARN polimerasa I o III, antifibrilarina, anti PM-Scl, antifibrilina
Para hacer el diagnóstico se requiere el criterio mayor y al menos dos menores		

MCF: metacarpofalángicas; **MTF:** metatarsofalángicas; **TC:** tomografía computarizada; **Rx:** radiografía; **DLCO:** capacidad de difusión de monóxido de carbono; **ANA:** anticuerpos antinucleares.

por: pérdida de capilares, áreas 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. El patrón lento, más frecuente en la EScl, que se caracteriza por dilatación de asas capilares tanto en su porción arteriolar, apical como venular. El patrón activo, que se encuentra típicamente en pacientes con EScd, en el que existe pérdida generalizada de asas capilares o adyacentes a áreas dilatadas. Más recientemente se han propuesto tres patrones que también han sido evaluados en la población infantil, aunque no validados hasta la fecha[5] (**Tabla 3**).

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 similares a las de los adultos[4].

Tratamiento: escalonado en función de la gravedad: medidas de protección contra el frío,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Patrones capilaroscópicos de Cutolo[5]

Patrón precoz
Presencia de pocos capilares dilatados o megacapilares (menos de 4 por mm)
Pocas hemorragias capilares y una distribución capilar bien conservada sin disminución del n.º de capilares
Patrón activo
Frecuentes capilares dilatados o megacapilares (más de 6 capilares por mm)
Hemorragias capilares frecuentes y distribución de los capilares levemente alterada (4-6 cap./mm)
Disminución moderada del n.º 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 50-70% de los capilares con grandes zonas avasculares
Desestructuración del lecho vascular y los capilares ramificados son numerosos

antagonistas del calcio (nifedipino) o antagonistas del receptor de la angiotensina (losartan), prostaglandinas intravenosas (iloprost), inhibidores de la endotelina (bosentan) inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo) y neuroestimulador cervical o lumbar.

4. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Síntomas y signos: endurecimiento cutáneo, prurito, sequedad de la piel, disminución de la apertura oral, áreas de hiper- o hipopigmentación, aumento de los pliegues periorales, telangiectasias y calcinosis[4].

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 (SSmR) (**Figura 1**).

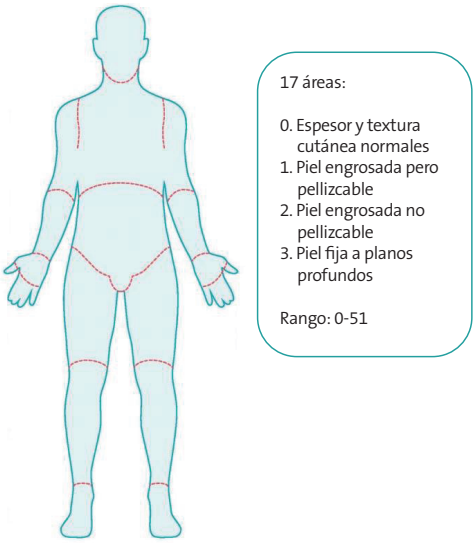
En la población infantil, el SSmR se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) y con estadio de Tanner (desarrollo de los caracteres sexuales). Durante el desarrollo sexual se producen cambios en el grosor del tejido subcutáneo[4].

La radiología simple es de utilidad para el diagnóstico y la valoración del tamaño de las calcinosis.

Tratamiento:

- Medidas generales: buena hidratación, desaconsejándose todas aquellas situaciones que la resequen la piel como el frío, exposición solar excesiva, lavados de manos repetidos, múltiples baños o duchas al día, el empleo de ciertos jabones. Cremas de alto contenido en lanolina, glicerina y urea, los geles de aloe vera al 100% también son re-

Figura 1. *Skin score* modificado de Rodnan



Evalúa 17 áreas anatómicas: cara, cara anterior de tórax, abdomen, dedos, manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas y pies.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

comendables y los geles de baño a base de avena. En caso de prurito se pueden utilizar fármacos como la hidroxicina. 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, ejercicios de la musculatura orofacial para combatir la microstomía[6,7].

- Tratamiento farmacológico: metotrexato (MTX) a dosis de 10-15 mg/m^2/semana (máximo 20-25 mg/semana). En las formas de EScd con afectación cutánea rápidamente progresiva o una puntuación inicial elevada en el SSmR es aconsejable iniciar el tratamiento con ciclofosfamida[6,7], siendo la administración iv menos tóxica. Los resultados preliminares de los estudios llevados a cabo con tocilizumab y rituximab en adultos son 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 se puede utilizar en aquellos casos que se acompañen de inflamación local. Warfarina a dosis no anticoagulantes es efectiva sobre todo para tratar aquellas calcinosis de pequeño tamaño y de reciente aparición. Hay algunos casos publicados con tiosulfato sódico con resultados dispares[6,7].

5. MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

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

5.1. 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 poliartritis simétrica, tenosinovitis, roces y contracturas tendinosas, resorción de los penachos de las falanges distales y desaparición de las falanges[4].

- Exploraciones complementarias: Los hallazgos radiográficos que podemos encontrar son aumento de partes blandas, osteopenia yuxtaarticular y en ocasiones resorción de la estiloides cubital, acroosteolisis. Existen tres patrones radiológicos: inflamatorio, degenerativo y fibrótico[4].

- Tratamiento: analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides a dosis bajas (menor de 0,3-0,5 mg/kg/día o menor de 15 mg/día). Se puede utilizar MTX. Fisioterapia que incluya masajes y ejercicios. Tratamiento quirúrgico en casos seleccionados[4,6].

5.2. Afección muscular

Clínica: la afectación muscular es muy frecuente en la ES, apareciendo mialgias o debilidad de extremidades de predominio proximal y elevaciones de CPK, miopatía esteroidea, o el síndrome de solapamiento de ES con polimiositis o dermatomiositis[4].

Pruebas complementarias:

- Biopsia muscular: fibrosis intersticial, una disminución del diámetro de las fibras, sobre todo de las fibras tipo 2 y del número de capilares, o bien un patrón inflamatorio en los solapamientos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Electromiografía (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: corticoides a dosis más altas y en caso de mala evolución se añadirá azatioprina o MTX[6,7].

6. 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[4].

6.1 Cavidad oral

Microstomía (disminución de la apertura oral), **microquilia** (disminución del tamaño de los labios), enfermedad periodontal, caída de piezas dentales, alteración del gusto, candidiasis, telangiectasias (pudiendo ser la causa de sangrados orales).

6.2. Afectación esofágica y gástrica

El esófago está afectado en el 80-90% de los casos de ES 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. Esófago: 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. Gástrica: vómitos, plenitud postprandial, pronta saciedad.

Pruebas complementarias:

- Manometría esofágica y pH-metría de 24 horas. 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.
- Estudio esófago-gastroduodenal.
- Endoscopia.

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

6.3. Afección intestinal

Clínica: el intestino delgado puedo afectarse hasta en un 50% de los casos produciendo 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 se pueden afectar, aunque en menor frecuencia, produciendo estreñimiento, megacolon, neumatosis quística, vólvulos, prolapso rectal e incontinencia[4].

Pruebas complementarias: test de lactulosa, colonoscopia, manometría rectal y cápsula endoscópica.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tratamiento:

- Sobrecrecimiento bacteriano: antibioterapia, existiendo diversas pautas.
- Pseudo-obstrucción intestinal: octreótido por vía subcutánea administrada por la noche. La eritromicina también ha demostrado ser eficaz en adultos, aunque su eficacia a largo plazo no está establecida. Su acción es mayor sobre el intestino delgado, aspecto a tener en cuenta en aquellos casos donde esté afectado todo el intestino[6,7].
- Estreñimiento: laxantes estimulantes y no aumentar la fibra. Cuando el tratamiento se administre de forma crónica es aconsejable pautarlo a días alternos y utilizar soluciones de polietilén glicol[4].

6.4. Las 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.

7. 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[1-4].

7.1. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

Síntomas: los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar 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: la espirometría muestra un patrón restrictivo (FVC, FEV, 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 retículonodular bilateral.
- Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR): se recomienda en toda valoración inicial y ante cualquier síntoma nuevo. Posteriormente, si se confirma que el paciente tiene afectación pulmonar se podrán realizar controles anuales, si bien no existen ningun protocolo publicado hasta la fecha.

Tratamiento: corticoides orales (no hay dosis establecida, aconsejable dosis no mayores de 15 mg/día o 0,3-0,5 mg/kg/día), ciclofosfamida oral o intravenosa, micofenolato mofetilo, azatioprina. No hay protocolo establecido y hasta ahora el *gold standard* era la ciclofosfamida intravenosa con la misma pauta utilizada para la nefropatía lúpica. Actualmente micofenolato mofetil se ha posicionado como una opción de similar eficacia. La azatioprina se propone para casos más leves o ante toxicidad para los otros

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

fármacos. Se han publicado algunos estudios con rituximab y tocilizumab.

Recientemente ha sido aprobado el uso del nintedanib en adultos con EPID asociada a ES, un inhibidor de la tirosina quinasa desarrollado inicialmente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática. Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica[7].

7.2 La hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se presenta más frecuente a la EScl y de forma aislada, pero también se asocia a la EPID[3,4,8]

Clínica: el síntoma más frecuente es la disnea de esfuerzo, aunque en ocasiones es clínicamente silente hasta fases muy avanzadas del proceso. Puede también manifestarse como dolor torácico de carácter isquémico, mareos, síncopes y clínica de insuficiencia cardiaca 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.
- Radiografía simple de tórax.
- Pruebas de función respiratoria: se detecta una disminución de la difusión.
- Ecocardiograma de reposo: se recomienda realización anual a todo paciente diagnosticado de ES.
- Prueba de los 6 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.
- 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 (el ejercicio siempre ha de ir guiado por los síntomas animando al paciente a que realice ejercicio que no llegue a ocasionarle dolor torácico, fatiga o síncopes), vacuna antineumocócica y vacuna antigripal anual.
- Tratamiento médico de soporte: anticoagulantes orales, diuréticos, digoxina, antagonistas del calcio.
- Tratamiento médico vasodilatador: antagonistas del calcio, prostaglandinas (epoprostenol intravenosos, iloprost inhalado y treprostenil subcutáneo), inhibidores de la endotelina (bosentan y ambrisentan), inhibidotes de la fosfodiesterasa (sildenafilo y tadalafilo)[6-9].

8. 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 co-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

ronario. El miocardio se va destruyendo y es reemplazado por fibrosis de manera difusa[9].

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 en el Holter: alteraciones del ritmo, una frecuencia cardiaca más alta, disminución de la variabilidad de la frecuencia 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.
- Resonancia magnética cardiaca para la valoración de la fibrosis miocárdica.

9. 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.

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 rápidamente progresivo afectando brazos, muslos y tronco, uso de corticoides a dosis altas y anticuerpos anti-ARN polimerasa III se han asociado en adultos con un aumento del riesgo de crisis renal[1-4].

Tratamiento: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diálisis en casos en que sea necesario.

10. OTRAS MANIFESTACIONES

- **Sistema nervioso central**: afección de las arterias de pequeño tamaño y de la microcirculación (accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular).
- **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 anticuerpos Ro y La.

11. ESCALAS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

- **Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S):** incluye parámetros de crecimiento, afectación de la piel y órganos internos. Se ha propuesto para realizar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo. Incluye

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

9 categorías puntuadas cada una de 0-4 y combina parámetros de actividad y de daño crónico[4] (**Tabla 4**).

- **Escalas visuales analógicas (EVA):** nos ayudarán a valorar el grado de dificultad que la enfermedad ha producido en las actividades

Tabla 4. Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S)

	0	1	2	3	4	Score
	Normal	Leve	Moderado	Grave	Estadio final	Máximo
General[a]	IMC ≥ valor basal	IMC >1.er centil	IMC >2.º centil	IMC <3.º centil	IMC <4.º centil	4
	Hb >11,5 g/dl	Hb 10-11,4 g/dl	Hb 9-9,9 g/dl	Hb 7-8,9 g/dl	Hb <7 g/dl	
Vascular	No hay FRy	FRy requiere vasodilatadores	Cicatrices en pulpejos	Úlceras	Gangrena	4
Piel	SSmR 0	SSmR 1-14	SSmR 15-29	SSmR 30-39	SSmR >40	4
Osteoarticular[b]	No hay afectación		Limitación del rango de movilidad		Artritis o roces tendinosos	2
Muscular[b]	Fuerza proximal normal	cMAS 39-51	cMAS 38-26	cMAS 13-25	cMAS 0-12	2
Gastrointestinal[a]	Estudios de TGI proximal normal	Síntomas GI	Hipoperistalsis media o alta	Síndrome de malabsorción	Hiperalimentación	4
		Hipoperistalsis esofágica distal				
		RGE en PH-metría o gammagrafía				
Respiratorio[a,c]	DLco >80%	DLco >70-79%	DLco 50-69%	DLco <50%	Necesidad de oxigenoterapia	8
	CVF >80%	CVF >70-79%	CVF >50-69%	CVF <50%		
	TACAR normal	Alveolitis TACAR	Fibrois en TACAR	Fibrosis en Rx de tórax		
	PAPS >30 mmHg	PAPS 31-40 mmHg	PAPS 46-75 mmHg	PAPS >75 mmHg		
Cardiaco[a,c]	ECG normal	ECG: alteraciones de la conducción	Arritmia	Arritmia requiere tratamiento	Insuficiencia cardiaca congestiva	8
	FEVI >50%	FEVI 45-49%	FEVI 40-44%	FEVI 30-40%	FEVI <30%	
Renal[d]	ClCr >90 ml/min	ClCr 75-89 ml/min	ClCr 50-74 ml/min	ClCr 18-49 ml/min	Insuficiencia renal estadio final	4

ClCr: aclaramiento de creatinina; **cMAS:** Childhood Muscle Activity Score; **CVF:** capacidad vital forzada; **DLco:** difusión de monóxido de carbono; **ECG:** electrocardiograma; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **FRy:** fenómeno de Raynaud; **Hb:** hemoglobina; **IMC:** índice de masa corporal; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica medida por ecografía cardiaca; **SSmR:** Skin Score modificado de Rodnan; **TACAR:** tomografía axial computarizada de alta resolución; **TGI:** tracto gastrointestinal.

[a]Cualquiera de los siguientes parámetros define la puntuación.

[b]Cada score debe ser multiplicado por 0,5 para obtener el score final.

[c]Cada score debe ser multiplicado por 2 para obtener el score final.

[d]Aclaramiento de creatinina: varón 0-12 años = talla (cm)/creatinina (mg/dl); varón 12-18 años = 0,7 × talla (cm)/creatinina (mg/dl); mujer 0-18 años= 0,55 × talla (cm)/creatinina (mg/dl).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

diarias del paciente durante la última semana. Las cinco EVA utilizadas en el caso de la esclerodermia miden 15 cm y hacen referencia a los siguientes aspectos de la enfermedad: FRy, úlceras digitales, problemas digestivos, problemas respiratorios y evaluación global de la enfermedad

- **Raynaud Condition Score (RCS):** permite al paciente cuantificar el número de exposiciones a la temperatura ambiente, el número de episodios de FRy que sufre a lo largo de un día, su duración y el grado de dificultad que le produce durante 14 días seguidos (**Figura 2**).

- **Cochin Hand Fuction Scale (CHFS) y Mouth Handicap in System Sclerosis scale (MHISS):** valoran la afectación de la cara y la boca respectivamente.

12. RECOMENDACIONES

Se aconseja la lectura de la actualización de las recomendaciones del EULAR para el manejo de la esclerosis sistémica publicadas en 2017[7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Zulian F. Scleroderma in children. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(4):576-95.

2. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis Pediatr Clin North Am. 2018 Aug;65(4):757-781.

3. Foeldvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2013 Nov;39(4):905-20.

Figura 2. Raynaud's Condition Score

Iniciales del paciente ☐☐☐ Raynaud's Condition Score Fecha próxima visita ☐☐☐

Día de la semana (marcar con un círculo) Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

Fecha de hoy Día Mes Año ☐☐☐

¿Cuántas veces ha estado expuesto a la temperatura exterior durante el día de hoy? ☐☐

Si hoy no ha tenido ningún episodio de Raynaud, marque esta casilla ☐

N.º de episodios de Raynaud	Duración (minutos)	N.º de episodios de Raynaud	Duración (minutos)	N.º de episodios de Raynaud	Duración (minutos)	N.º de episodios de Raynaud	Duración (minutos)
1		6		11		16	
2		7		12		17	
3		8		13		18	
4		9		14		19	
5		10		15		20	

Marque con un círculo el número que mejor refleje el grado de dificultad que ha tenido usted hoy en relación al Raynaud

Ninguna dificultad 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máxima dificultad

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

4. Gámir Gámir ML; García de la Peña Lefebvre P. Capítulo XIII. Esclerodermia en la infancia. Esclerosis sistémica. Fascitis eosinofílica. Esclerodermia localizada. Enfermedades indiferenciadas y síndromes de solapamiento del tejido conjuntivo. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En: González Pascual E (coord.). Manual Práctico de Reumatología Pediátrica. EMTC; 1999. p. 355-394.

5. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Smith V, Cutolo M, Foeldvari I, *et al*. A comparison between nailfold capillaroscopy patterns in adulthood in juvenile and adult-onset systemic sclerosis: A EUSTAR exploratory study. Microvasc Res. 2015 Nov;102:19-24.

6. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, *et al*. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(8):1175-85.

7. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, EUSTAR Coauthors, *et al*. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug;76(8): 1327-39.

8. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, Gojak R, Sahin S, *et al.* The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. Bosn J Basic Med Sci. 2015;22;15(4):30-5.

9. Dedeoglu R, Adroviç A, Oztunç F, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. New Insights into Cardiac Involvement in Juvenile Scleroderma: A Three-Dimensional Echocardiographic Assessment Unveils Subclinical Ventricle Dysfunction. Pediatr Cardiol. 2017 Dec;38(8):1686-95.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Síndrome de Sjögren

Juan Carlos Nieto González, Indalecio Monteagudo Sáez, Belén Serrano Benavente
Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Nieto González JC, Monteagudo Sáez I, Serrano Benavente B. Síndrome de Sjögren. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:187-194.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El síndrome de Sjögren juvenil (SSjuv) es una enfermedad autoinmune sistémica causada por la infiltración de linfocitos en las glándulas exocrinas que producen su inflamación (principalmente parotiditis) y su disfunción posterior (sequedad). La sintomatología inicial más frecuente del SSjuv es la parotiditis recurrente, pero los pacientes pueden presentar artritis o acidosis tubular renal entre otros síntomas menos frecuentes. La sequedad de ojos y boca, típica en la edad adulta, la presentan también la mayoría de los pacientes con SSjuv pero suele tardar años en aparecer. Los criterios de clasificación del SS en el adulto no son aplicables en la población infantil por su escasa sensibilidad, por lo que el diagnóstico se basa en descartar el origen infeccioso o tumoral del proceso junto con la detección de autoanticuerpos específicos (anticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La) y de lesiones estructurales en las glándulas, mediante técnicas de imagen como la ecografía. La ecografía de glándulas salivares (submandibulares y parótidas) muestra lesiones ovaladas hipoecóicas (oscuras) dentro de un parénquima glandular heterogéneo, hallazgo muy específico del SS. Los linfomas son la complicación más grave del SS, menos frecuentes que en población adulta, pueden también aparecer en el SSjuv. El tratamiento con corticoides, especialmente en procesos agudos, y los fármacos inmunomoduladores como la hidroxicloroquina, ayudan a controlar la enfermedad.

Palabras clave: síndrome Sjögren juvenil; ecografía; autoanticuerpos.

Sjögren syndrome

ABSTRACT

Juvenile Sjögren's syndrome (jSS) is a systemic autoimmune disease caused by the infiltration of lymphocytes in the exocrine glands, which produces inflammation (mainly parotitis) and subsequent dysfunction (dryness). The most frequent symptom at onset of jSS is recurrent parotitis, but patients may present arthritis or renal tubular acidosis among other less frequent

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

symptoms. The dryness of the eyes and mouth characteristic of adult disease is also present in most patients with jSS, but usually takes years to develop. The SS classification used in adults are not applicable to children due to a low sensitivity, so the diagnosis is based on ruling out a malignant or infectious aetiology in addition to detection of specific autoantibodies (anti-nuclear antibodies, anti- Ro and anti-La) and structural lesions in the glands using imaging techniques such as ultrasound. Ultrasound examination of the salivary glands (submandibular and parotid glands) reveals hypoechoic (dark) oval lesions in a heterogeneous glandular parenchyma, a very specific finding of SS. Lymphoma is the most serious complication of SS and develops less frequently than in adult patients, although it can also occur in jSS. Treatment with corticosteroids, especially in cases of acute parotitis, and with immunomodulatory drugs such as hydroxychloroquine, help control the disease.

Key words: juvenile Sjögren syndrome; ultrasound; autoantibodies.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas produciendo una pérdida de su función y una sequedad generalizada. La primera descripción de esta enfermedad la realizó el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren en forma de tesis doctoral en 1933[1], y en población pediátrica debemos esperar hasta 1963 para encontrar la primera descripción de un caso[2].

En la edad infantil, el síntoma inicial principal del SS juvenil (SSjuv) es la parotiditis recurrente a diferencia del inicio en la edad adulta (xerostomía y xeroftalmia), lo que hace su diagnóstico más complicado y deriva en un infra-diagnóstico potencial[3]. La detección de autoanticuerpos, la exclusión de otras causas víricas o tumorales y la realización de técnicas de imagen, en especial la ecografía, ayudan a mejorar el diagnóstico.

Podemos diferenciar entre aquellos pacientes que presentan un SS primario (SSp) con una sintomatología de sequedad y parotiditis predominante, y aquellos pacientes que cumplen criterios de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, que presentan un SS secundario (SSs), con una sintomatología mucho más variada.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La información relacionada con el SSjuv se obtiene mediante la descripción de casos clínicos aislados y pequeñas series de casos[4-9], lo que hace muy difícil establecer una incidencia o prevalencia adecuada. La frecuencia del SS en adultos varía entre el 0,5 y el 4,8%, mientras que se asume como una enfermedad rara en la infancia. El predominio femenino del SS del adulto se mantiene en niños y la edad de inicio media son los 10-12 años de edad. Por otro lado, la descripción de un SSs en la infancia es aún más excepcional que el SSjuv primario.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

3. PATOGENIA

Se ha descrito la relación entre los haplotipos de HLA DRB1*0301/DQA1*0501/DQB1*0201 con el SS y con la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. En un sujeto con una predisposición genética, se desencadena la desregulación del sistema inmune adaptativo tras un proceso externo, posiblemente una infección viral. El SS presenta un incremento de la proliferación e hiper-activación de los linfocitos T y de linfocitos B. Analíticamente es frecuente encontrar una linfopenia leve a expensas de linfocitos T, mientras que los linfocitos B se encuentran aumentados con expresión de CD5. Los linfocitos B y las células plasmáticas son las responsables de la síntesis de autoanticuerpos presentes en el SS como los anticuerpos antinucleares (positivos en el 70-90% de pacientes), los anticuerpos anti-Ro (75-90%) y anti-La (40%) y el factor reumatoide (50-60%).

La biopsia de glándulas salivar menor muestra un infiltrado difuso de linfocitos T CD4+ de forma predominante en el parénquima glandular con acúmulos linfocitarios denominados focos, produciendo en su conjunto una desestructuración de la arquitectura glandular. La presencia de al menos un foco linfocitario (biopsia positiva) es uno de los ítems más importantes de los criterios de clasificación de SS en adultos junto con la detección de autoanticuerpos.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma inicial más frecuente del SSjuv es la parotiditis recurrente, en torno al 60-70% de los pacientes comienzan así, mientras que los adultos presentan una parotiditis recurrente en solo un 20-25% de los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en la edad adulta la sintomatología inicial más frecuente es la sequedad ocular y bucal, presente en más del 95% de los casos, siendo síntomas que aparecen muchos años después del debut de la enfermedad en la población infantil. En estudios multicéntricos más recientes, la presencia de xerostomía y xeroftalmia en la infancia se ha descrito en mayor medida a lo previamente conocido[8]; en torno a la mitad de los pacientes pediátricos la presentan, muchos de ellos de forma asintomática, y se va incrementando a lo largo de la evolución de la enfermedad.

4.1. Parotiditis recurrente

La causa más frecuente de una parotiditis recurrente en población infantil no es el SSjuv, sino una infección viral, por lo que siempre se deberá excluir la presencia de infecciones; también debemos descartar una causa tumoral o la presencia de litiasis glandulares. Los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos son el tratamiento de elección en procesos agudos.

4.2. Sequedad ocular y bucal

La xeroftalmia y la xerostomía son dos síntomas que se presentan raramente en la infancia y que aparecen con el tiempo de evolución de la enfermedad una vez que el parénquima glandular se ha ido destruyendo. La sensación de cuerpo extraño, la fotofobia y el dolor ocular son los síntomas principales de la sequedad ocular, mientras que la necesidad de beber agua de forma constante, la dificultad de tragar sin beber agua y el aumento de caries son algunos de los síntomas derivados de la sequedad bucal.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4.3. Otros síntomas

Aunque con una frecuencia muy inferior a los síntomas comentados, se han descrito múltiples síntomas relacionados con el SSjuv, desde artralgias y artritis asimétrica que obliga a un diagnóstico diferencial con la artritis idiopática juvenil, hasta la acidosis tubular renal, la manifestación renal más frecuente en el SSjuv. La afectación extra-glandular se presenta en la mitad de pacientes aproximadamente, siendo las artralgias y las adenopatías las más frecuentes.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SS se apoya en los criterios de clasificación desarrollados para población adulta[10-13]. Sin embargo, en los últimos años se han propuesto varios criterios sin que se haya establecido hasta el momento cuáles son los más adecuados (**Tabla 1**). Lamentablemente, su aplicación en población infantil se ha demostrado como poco sensible porque no incluyen manifestaciones frecuentes en la infancia (parotiditis) mientras que se da gran relevancia a síntomas que aparecen años después del inicio de la enfermedad (sequedad)[14].

Los últimos criterios de clasificación propuestos, los criterios americanos y europeos de 2016, aplicables a pacientes adultos con síntomas de sequedad ocular o bucal, requieren de la presencia obligatoria de autoanticuerpos o de una biopsia de glándula salivar menor positiva. Además de la demostración objetiva de una alteración inmunológica, el paciente debe presentar al menos uno de los siguientes hallazgos: test de Schirmer menor de 5 mm o tinción corneal compatible con sequedad ocular en al menos un ojo o un flujo salival no estimulado menor de 0,1 mm/min. Estos criterios se han aplicado a una población con diagnóstico de SSjuv mostrando que menos de la mitad de los casos cumplen dichos criterios. Además, muchas de las exploraciones necesarias no se realizan de forma rutinaria en niños en todos los centros por necesitar sedación (biopsia de glándula salivar menor) o tener asociada radiación (gammagrafía salivar), lo que dificulta aún más la aplicación de estos criterios.

Houghton y colaboradores, aplicando los criterios de clasificación de los adultos a una población de pacientes con Sjögren juvenil y encontrando una sensibilidad muy baja, han propuesto incluir como un nuevo ítem la presencia de parotiditis recurrente, aumentando

Tabla 1. Criterios de clasificación del SS en el adulto. Se comparan los ítems que componen cada uno de los criterios de clasificación

	1993	2002	2012	2016
Xerostomía	Sí	Sí	Sí	NI
Xeroftálmia	Sí	Sí	Sí	NI
Sequedad ocular objetiva	Sí	Sí	Sí	NI
Sequedad bucal objetiva	Sí	Sí	No	NI
Autoinmunidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Biopsia	Sí	Sí	Sí	Sí
Obligatorio biopsia o autoinmunidad	No	Sí	Sí	Sí

SS: síndrome de Sjögren; **NI:** no incluido.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

la sensibilidad al 76%, sin embargo dicha propuesta no ha sido validada por el momento.

El diagnóstico actualmente se centra en la detección de autoanticuerpos y en la demostración de lesiones estructurales características en técnicas de imagen, especialmente en ecografía.

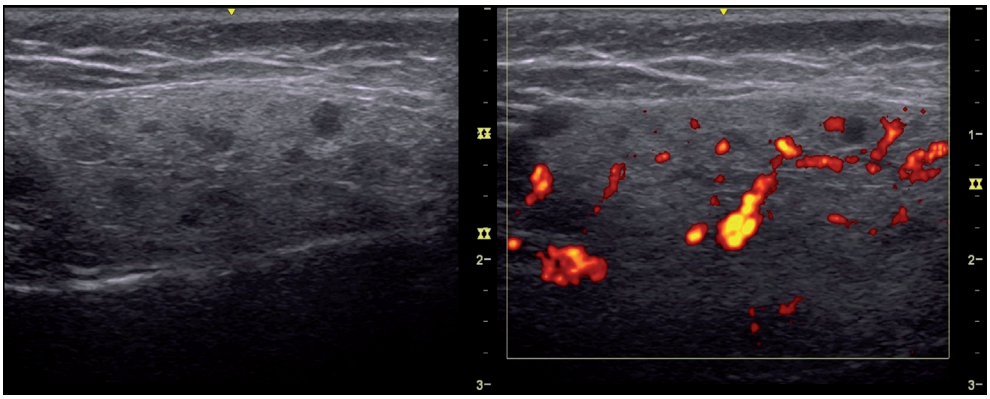
Los autoanticuerpos que se pueden presentar en el SSjuv son los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-Ro y los anticuerpos anti-La. Algunos pacientes presentan también positividad para factor reumatoide e hipergammaglobulinemia.

La ecografía es una técnica de imagen inocua para los pacientes, barata y no radiante, que permite evaluar la estructura del parénquima glandular (modo B o escala de grises) y la vascularización (modo Doppler) de las glándulas submandibulares y parótidas. La presencia de lesiones ovaladas hipoecóicas (oscuras) y la desestructuración del parénquima glandular, son muy sugestivas de un SS tanto en el adulto como en el niño. En niños con una parotiditis aguda relacionada con el SSjuv, podemos detectar lesiones ovaladas hipoecóicas múltiples dentro del parénquima parotídeo y un aumento de la vascularización en modo Doppler[9] (**Figura 1**). En adultos se ha descrito la presencia de estas lesiones ecográficas características en un 60-70% de los pacientes con SS, primario o secundario. En población infantil la proporción de pacientes con lesiones ecográficas se ha descrito en una proporción mayor, llegando al 90% o superior[15].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La causa más frecuente de parotiditis recurrente son las infecciones de origen viral, aunque también se han descrito con cierta frecuencia las parotiditis secundarias a infecciones del tracto respiratorio, infecciones bacterianas localizadas y a malformaciones anatómicas del conducto parotídeo o estenosis. Por supuesto no debemos olvidar que pese a ser poco

Figura 1. Ecografía de glándula parótida en longitudinal de una paciente con SSjuv y parotiditis activa que muestra en modo B o escala de grises (izquierda) imágenes hipoecóicas ovaladas dentro del parénquima glandular y un aumento de vascularización en modo Doppler (derecha)



SSjuv: síndrome de Sjögren juvenil.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

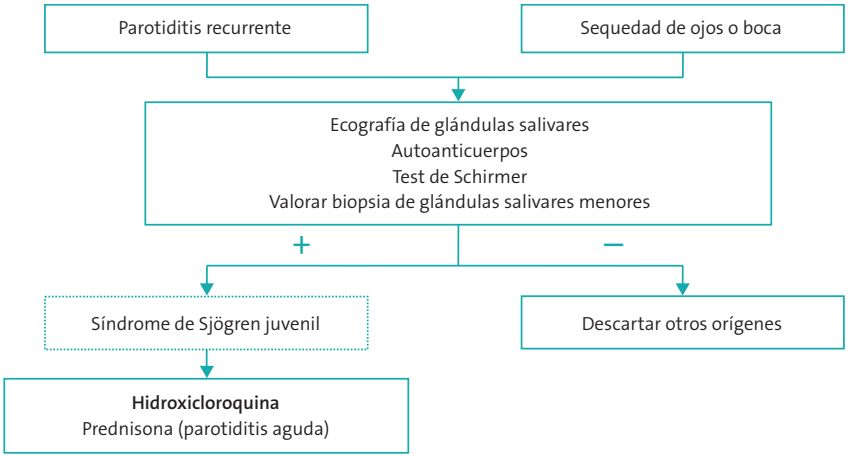
frecuente, el origen tumoral también puede expresarse como parotiditis recurrente. Una causa frecuente de parotiditis recurrente en niños es la parotiditis recurrente juvenil, proceso benigno que suele aparecer entre los 3-6 años, principalmente en varones, y desparecer en la pubertad. El diagnóstico diferencial además de con el SS, debe hacerse son las inmunodeficiencias primarias y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dentro de las causas responsables de parotiditis recurrentes se debe tener en mente el origen autoinmune mediante el estudio de autoanticuerpos y el uso de técnicas de imagen en la evaluación glandular.

7. MANEJO

El manejo del SSjuv incluye tanto el diagnóstico de la enfermedad como el tratamiento más adecuado. El tratamiento sintomático es la medida principal en relación con los síntomas de sequedad ocular y bucal, con buena hidratación mediante colirios, beber agua de forma frecuente y una buena higiene bucal. El tratamiento de la parotiditiss aguda incluye los antiinflamatorios no esteroides y los corticoides sistémicos. En el tratamiento crónico del SSjuv se utiliza la hidroxicloroquina a dosis de 2-4 mg/kg diarios (no superar la dosis de 6,5 mg/kg/día en tratamientos largos), consiguiendo una disminución en la frecuencia de parotiditis.

La afectación extraglandular es excepcional en la edad infantil pero cuando aparece requiere tratamientos inmunosupresores. Los tratamientos disponibles para la afectación sistémica son los corticoides, la hidroxicloroquina, el metotrexato, la azatioprina y en algunos casos el rituximab. Es frecuente el uso de metotrexato como tratamiento de los síntomas articulares, especialmente si el paciente presenta artritis. No existe un algoritmo de diagnóstico ni de tratamiento aceptado internacionalmente, pero los autores proponen el siguiente en base a la literatura disponible y su propia experiencia (**Figura 2**).

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del SSjuv para >16 años



SSjuv: síndrome de Sjögren juvenil.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

8. CONCLUSIONES

El SSjuv es una enfermedad autoinmune sistémica que comienza con frecuencia con parotiditis recurrente de origen no infeccioso y en cuyo diagnóstico los criterios de clasificación aplicados en adultos no sirven. La xerostomía y la xeroftalmia aparecen en la mayoría de pacientes con SSjuv tras años de enfermedad. El diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos y de lesiones estructurales específicas de las glándulas salivares en técnicas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol. 1933;(Suppl 2):1-151.

2. Biasini GC, Acito P, Agostini U. A case of Sjogren's syndrome in a child. Clin Pediatr (Bologna). 1963;45:47-58.

3. Firestein G, Budd R, Harris E, McInnes I, Ruddy S, Sergent J. Chapter 69. Sjögren's syndrome. Kelley's textbook of Rheumatology. 8.ª ed. Canadá: Saunders, Elsevier; 2009.

4. Tomiita M, Saito K, Kohno Y. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. Acta Paediatr Jpn. 1997;39:268-72.

5. Chudwin DS, Daniels TE, Wara DW. Spectrum of Sjögren syndrome in children. J Pediatr. 1981;98:213-7.

6. Ostuni PA, Ianniello A, Sfriso P. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: report of 10 cases. Clin Exp Rheumatol. 1996;14:689-93.

7. Cimaz R, Casadei A, Rose C. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. Eur J Pediatr. 2003;162:661-5.

8. De Souza TR, Silva IH, Carvalho AT, Gomes VB, Duarte AP, Leão JC, Gueiros LA. Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings. Pediatr Dent. 2012;34:427-30.

9. Nieto-González JC, Monteagudo I, Bello N, Martínez-Estupiñan L, Naredo E, Carreño L. Salivary gland ultrasound in children: a useful tool in the diagnosis of juvenile Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:578-80.

10. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, *et al*. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum. 1993;36:30-7.

11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, *et al*. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554-8.

12. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, *et al*. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:475-87.

13. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al*. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis. 2017;76:9-16.

14. Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjögren's syndrome in children and

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? J Rheumatol. 2005;32:2225-32.

15. Hammenfors DS, Valim V, Bica BERG, Pasoto SG, Lilleby V, Nieto-González JC, *et al*. Juvenile Sjögren's syndrome: clinical characteristics with focus on salivary gland ultrasonography. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 [en prensa].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Juan José Bethencourt Baute[1], Lorena Expósito Pérez[1], Sagrario Bustabad Reyes[2]
[1]FEA Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Canarias
[2]Jefa del Servicio Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Canarias

Bethencourt Baute JJ, Expósito Pérez L, Bustabad Reyes S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:195-200.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La enfermedad mixta del tejido conectivo de inicio infantil es una enfermedad poco frecuente dentro de la Reumatología Pediátrica. Incluye características clínicas de artritis idiopática juvenil, polimiositis/dermatomiositis juvenil, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica, siendo sus manifestaciones más frecuentes el fenómeno de Raynaud, dactilitis, artritis, miositis y enfermedad pulmonar intersticial asociado a presencia de anticuerpos anti-RNP. La identificación y diagnóstico precoz de estos pacientes es primordial para evitar las morbilidades asociadas a la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad mixta del tejido conectivo; Pediatría.

Mixed connective tissue disease

ABSTRACT

Paediatric mixed connective tissue disease is a rare disease in the field of paediatric rheumatology. It combines clinical features of juvenile idiopathic arthritis, polymyositis/juvenile dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis, the most frequent of which are Raynaud's syndrome, puffy fingers, arthritis, myositis and interstitial lung disease associated with the presence of anti-RNP antibodies. Early identification and diagnosis of these patients is essential to prevent the morbidity associated with this disease.

Key words: mixed connective tissue disease; Paediatrics.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) pediátrica es una enfermedad autoinmune sistémica, considerada por algunos autores como un síndrome de solapamiento con características clínicas de artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (SSc) y dermatomiositis/polimiositis juvenil (DMJ/PMJ) asociado a la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP[1].

2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación propuestos han sido evaluados en adultos y no para el inicio pediátrico de la EMTC. Se han propuesto cuatro criterios de clasificación diferentes (**Tabla 1**), teniendo todos como característica común el requerir la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP como marcador serológico de la EMTC[2].

Capelli *et al.* sugieren que los criterios de Kasukawa son más sensibles que los de Alarcón-Segovia y que los de Sharp (75, 73 y 42%, respectivamente) para clasificar a los pacientes a lo largo del tiempo. Los criterios de Khan no fueron evaluados en este estudio[3].

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la EMTC en la edad pediátrica es desconocida. Diferentes estudios proponen una frecuencia en torno a 0,1-0,5%, sin predisposición según la raza. La edad media al inicio de la enfermedad es de 11 años (rango 2-16 años), con un predominio del sexo femenino 6:1. Solamente el 23% de los pacientes con EMTC inician la enfermedad en la edad pediátrica[1].

4. ETIOPATOGÉNESIS

La etiología de la EMTC, al igual que de otras enfermedades autoinmunes no está clara. Se debe a una activación crónica inmune tras la exposición a un agente ambiental en pacientes genéticamente predispuestos.

En adultos con EMTC, se han asociado con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, HLA DR4, -DR1 y -DR2[4]. Se ha publicado una nueva asociación con HLA-B8. HLA-B18 y DRB1*03:01 se han asociado con fibrosis pulmonar en EMTC[4,5].

Tanto el sistema inmune innato como el adaptativo están implicados en el desarrollo de la EMTC. Existe evidencia de la modificación de autoantígenos, activación de la inmunidad innata y la reactivación de células B y T con anticuerpos anti U1-RNP en la patogénesis de la EMTC[6].

La hipertensión arterial pulmonar podría estar provocada por activación de células endoteliales inducidas por anticuerpos anti-U1-RNP[7]. Se detectó la presencia de anti-Ro52 y anti-Ro60 en el 50% de los pacientes con EMTC con fibrosis pulmonar y solo en el 19% de los que no presentaban fibrosis pulmonar[8].

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con EMTC pediátrica son las poliartritis o poliartralgias, el fenómeno de Raynaud,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios de clasificación propuestos para la EMTC[13]

Sharp	Alarcón-Segovia	Kasukawa	Kahn
Criterio **Mayor** a. Miositis grave b. Afectación pulmonar: DLCO <70% o hipertensión pulmonar o lesión vascular proliferativa en la biopsia c. Fenómeno de Raynaud d. Esclerodactilia y edemas en manos e. Anti-ENA ≥1:10 000 con anti-RNP+ y anti-Sm- **Menor** a. Alopecia b. Leucopenia <4000 c. Anemia d. Pleuritis e. Pericarditis f. Artritis g. Neuralgia del trigémino h. *Rash* malar i. Trombocitopenia j. Miositis leve k. Historia de edemas en manos	**1. Serológico** a. Anti-RNP por hemaglutinación a títulos >1:1.600 **2. Criterios clínicos** b. Tumefacción de manos c. Sinovitis d. Miositis biológica o histológica e. Fenómeno de Raynaud f. Acroesclerosis con o sin esclerodermia proximal	**1. Síntomas comunes** a. Fenómeno de Raynaud b. Dedos en salchicha **2. Anticuerpos anti-RNP** **3. LES** a. Poliartritis b. Adenopatías c. *Rash* malar d. Leucopenia o trombocitopenia **4. SSc** a. Esclerodactilia b. Fibrosis pulmonar o patrón restrictivo en las PFR con disminución de la DLCO c. Hipomotilidad o dilatación esofágica **5. PM** a. Debilidad muscular b. Elevación de enzimas musculares c. Patrón miopático en EMG	**1. Serológico** a. Títulos altos de anti-RNP correspondientes a ANA patrón moteado >1:1200 **2. Clínico** a. Fenómeno de Raynaud b. Sinovitis c. Miositis d. Dedos en salchicha
Diagnóstico			
EMTC segura 4 criterios mayores sin anti-Sm y con anti-U1-RNP >1:4000 **EMTC probable** 3 criterios mayores sin anti-Sm, o 2 criterios mayores y un criterio menor, anti-U1-RNP >1:1000	**EMTC** Si cumple el criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos son identificados (si a, d y e están presentes, b o c deben estar presenten también)	**EMTC** Si presenta al menos 1 síntoma común, anti-RNP y la presencia de al menos 1 signo de al menos 2 conectivopatías: LES, SSc, PM	**EMTC** Si cumple el criterio serológico y fenómeno de Raynaud y al menos 2 de los 3 signos: sinovitis, miositis y dedos en salchicha

DLCO: capacidad de difusión de CO_2; **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PFR:** pruebas de función respiratoria; **PM:** polimiositis; **SSc:** esclerosis sistémica.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

miositis, esclerodactilia, edemas en manos y dedos, y los debidos a alteraciones de la motilidad esofágica (**Tabla 2**).

La afectación cutánea (fotosensibilidad, *rash* malar, telangiectasias e hiper- o hipopigmentación) y la serositis pueden estar presentes en un tercio de los pacientes. La enfermedad muscular y las alteraciones de la motilidad esofágica, siendo dos de las manifestaciones más frecuentes, son característicamente leves al inicio de la enfermedad. El reflujo gastroesofágico es la manifestación más frecuente debido a las alteraciones de la motilidad esofágica[1].

En la edad pediátrica, la alteración de la función pulmonar es frecuente aun en ausencia de síntomas respiratorios. En un estudio trasversal en 11 niños con EMTC, se encontró que la capacidad aeróbica y la fuerza muscular proximal estaban significativamente disminuidas en ausencia de afectación respiratoria. La enfermedad pulmonar intersticial clínicamente significativa es menos prevalente de lo que inicialmente se pensaba[9].

Tabla 2. Características clínicas de la EMTC pediátrica

Características clínicas		%
Fatiga, malestar	++++	
Rash	+++	33%
Fiebre	+++	56%
Fenómeno de Raynaud	++++	85%
Artralgias/artritis	++++	93%
Úlceras orales	+	
Mialgia/miositis	++++	61%
Citopenias	++	
Enfermedad neurológica	+	
Glomerulonefritis	+/-	
Enfermedad pulmonar	++	
Morbilidad y complicaciones	33% remisión a los 16 años 5% mortalidad (infecciones, enfermedad pulmonar, HTA)	

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; **HTA:** hipertensión arterial.

La enfermedad renal se presenta con menor frecuencia que en el LES pediátrico, sin embargo, es más frecuente y más grave que en adultos con EMTC. La hipertensión arterial pulmonar raramente se observa en la EMTC de inicio infantil en comparación de la de inicio en el adulto[10].

6. DATOS DE LABORATORIO

Serológicamente están presentes títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) junto a anticuerpos anti-U1-RNP. Un número significativo de pacientes (70%) presentan factor reumatoide positivo, pudiendo constituir un marcador pronóstico y de actividad de la enfermedad (*odds ratio* [OR]: 6,0, intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,3 a 27,5). Otros anticuerpos que se encuentran con frecuencia en estos pacientes son los anticuerpos anti-Smith (Sm) (10%), anti-DNAdc (20%), anti-Ro (13%) y anti-La(14%)[10].

La presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP son el requisito previo para la aplicación de los criterios de clasificación. Además, la presencia de ANA con patrón moteado es un hallazgo casi universal tanto en la EMTC en la edad pediátrica como en el adulto. Los anticuerpos anti-RNP pueden negativizarse en la edad adulta en casos de remisión clínica.

Otros hallazgos de laboratorio característicos se detallan en la **Tabla 3**[10].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Características de laboratorio durante la evolución de la EMTC pediátrico

Datos de Laboratorio	Tasas de frecuencia (%)
Anticuerpos anti-RNP	100
ANA	98 (97-100)
ANA (patrón moteado)	100
Factor reumatoide	57 (14-81)
Anticuerpos anti-DNAdc	37 (21-44)
Anticuerpos anti-Sm	11 (0-17)
Plaquetas <100 000/mm^3	10 (6-21)
Leucocitos <4000/mm^3	27 (21-30)
C3/C4 disminuido	10-30
Elevación de enzimas musculares	44 (24-68)

ANA: anticuerpos antinucleares; **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo..

7. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la EMTC de inicio infantil. La mayoría de los niños responde bien a dosis bajas de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos e hidroxicloroquina. Cuando la manifestación inicial es la artritis o la miositis, el metotrexato puede ser de utilidad[10], pudiendo utilizarse los antiTNF alfa o el tocilizumab en casos refractarios[11].

Los antagonistas del calcio se usan en el manejo del fenómeno de Raynaud. Como en otras enfermedades del tejido conectivo, en presencia de miositis grave o afectación visceral se requieren dosis altas de corticoides; la ciclofosfamida se ha utilizado en casos de afectación pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar. En adultos se han utilizado con éxito los análogos de las prostaciclinas o los antagonistas de los receptores de la endotelina para el manejo de la hipertensión pulmonar, pudiendo ser también de utilidad en la edad pediátrica.

El rituximab se ha empleado con éxito en casos de trombopenia refractaria[1].

8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los artículos publicados hasta la fecha de seguimiento en la EMTC de inicio infantil, difieren en los criterios de clasificación utilizados, la duración del seguimiento o la descripción de las cohortes, esto añadido a la falta de índices de actividad y de daño, dificultan las comparaciones entre las cohortes.

Se han propuesto unos criterios de actividad para la EMTC, en pacientes adultos, en los que se incluyen manifestaciones mayores (vasculitis cutánea, disminución de la función pulmonar, manifestaciones del sistema nervioso central [SNC], proteinuria o cilindros urinarios), manifestaciones menores (artritis, rash, diarrea, miositis leve, pérdida de peso) y alteraciones de laboratorio (linfopenia, trombocitopenia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, elevación de IgG). En el algoritmo propuesto por los autores se define a un paciente con enfermedad activa cuando presenta dos manifestaciones mayores, o una mayor y dos menores, o tres menores y alteraciones de laboratorio[12].

BIBLIOGRAFÍA

1. Berard RA, Laxer RM. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. Curr Rheumatol Rep. 2016 May;18(5):28.

2. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J Rheumatol. 1996 Dec;23(12):2055-62.

3. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas M-M, Pasalić K, Allanore Y, *et al.* "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum. 2012 Feb;41(4):589-98.

4. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum Dis Clin North Am. 2005 Aug;31(3):411-20, v.

5. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg Ø. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. Rheumatol Oxf Engl. 2015 Mar;54(3):528-35.

6. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. Clin Immunol Orlando Fla. 2008 Jul;128(1):8-17.

7. Bodolay E, Csipo I, Gál I, Sipka S, Gyimesi E, Szekanecz Z, *et al.* Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. Clin Exp Rheumatol. 2004 Aug;22(4):409-15.

8. Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiseter S, Lund MB, Garen T, *et al.* Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. Rheumatol Oxf Engl. 2016 Jan;55(1):103-8.

9. Van der Net J, Wissink B, van Royen A, Helders PJM, Takken T. Aeróbic capacity and muscle strength in juvenile-onset mixed connective tissue disease (MCTD). Scand J Rheumatol. 2010;39(5):387-92.

10. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R, *et al.* Pediatric-onset mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am. 2005 Aug;31(3):483-96, vii.

11. Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, Larbre JP, Lega J-C, Fabien N, *et al.* Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. RMD Open. 2016;2(2):e000271.

12. Lage LV, Caleiro MTC, Carvalho JF. Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. Lupus. 2010 Feb;19(2):223-4.

13. Petty, RE, Lindsley, CB, Laxer, RM. The Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Elsevier: 2015. p. 419-20.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Enfermedad de Behçet

Joan Calzada-Hernández
Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Calzada-Hernández J. Enfermedad de Behçet. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:201-212.

SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica, que se manifiesta clásicamente por la tríada aftas orales, úlceras genitales y uveítis. Cursa con vasculitis de vaso variable que puede afectar prácticamente a cualquier órgano y que ocasiona una gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas. Las manifestaciones oculares, neurológicas y vasculares determinan el pronóstico de la enfermedad. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las articulares, las cutáneas y las digestivas. Su fisiopatología no está clara, pero en los últimos años tiende a considerarse como una entidad en el espectro de la autoinflamación. Puesto que no existe ninguna prueba diagnóstica de confirmación, el diagnóstico es clínico. Se han publicado los primeros criterios clasificatorios específicos para la EB pediátrica. Dada la variabilidad clínica, no existe un tratamiento único, sino que debe individualizarse en función de las manifestaciones de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Behçet; síndrome de Behçet; úlceras orales; úlceras genitales; uveítis.

Behçet's disease

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a systemic inflammatory disease typically manifesting with the classic triad of oral ulcers, genital ulcers and uveitis. It is a variable vessel vasculitis that can affect practically any organ, giving rise to a very heterogenous clinical spectrum. The prognosis of the disease depends on the ocular, neurologic and vascular manifestations. Other clinical features, such as articular, cutaneous and gastrointestinal manifestations are also frequent. The pathophysiology is unclear, but in recent years it has come to be considered a disease within

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

the spectrum of autoinflammatory disorders. In the absence of any confirmatory tests, the diagnosis is based on clinical criteria. Specific classification criteria specific for paediatric EB have been published for the first time. Given its clinical variability, there is no single treatment for the disease, and its management should be individualised based on the presentation.

Key words: disease Behçet; Behçet syndrome; oral ulcers; genital ulcers; uveitis.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica que cursa con vasculitis y con características en el espectro de la autoinflamación[1,2]. La vasculitis en la EB es de vaso variable, y puede afectar a cualquier vaso ya sean arterias o venas[3,4]. En 1930, Benediktos Adamantiades ya describió el caso clínico de un hombre de 20 años con uveítis bilateral, úlceras orogenitales, tromboflebitis y artritis. Tras esta primera publicación fue descrita por primera vez de forma completa y como entidad nosológica diferenciada por Hulusi Behçet en 1937 en forma de la tríada clásica estomatitis aftosa, ulceración genital y uveítis.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La mayor prevalencia de la EB se observa en el territorio que clásicamente comprende la "ruta de la seda" y es máxima en los países de oriente medio como Turquía (370 casos/100 000 habitantes), Israel (146 casos/100 000 habitantes; población drusa) o Irán (80 casos/100 000 habitantes). En España la prevalencia es de 6,4 casos/100 000 habitantes[5].

El 6,9% de los casos de EB son pediátricos (EB pediátrica) y entre el 5,4 y el 13% inician las manifestaciones clínicas de la enfermedad antes de los 16 años de edad (EB de inicio infantil), con una edad media de 7,8 ± 4,39 años. La edad media de inicio de la enfermedad es, de forma global entre los 25 y 30 años y en aquellos casos de debut pediátrico, los 12 años. La EB tiene igual frecuencia entre hombres y mujeres, aunque con alguna diferencia geográfica (algo más frecuente en mujeres en Japón, y en hombres en medio oriente)[1,6,7].

3. FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la EB no es conocida. Su distribución epidemiológica ha sugerido la existencia de un contexto favorecedor de enfermedad, probablemente de origen multifactorial, en forma de predisposición genética y posibles agentes ambientales. Además, en el 15-20% de los pacientes existen antecedentes familiares de EB y se ha demostrado la asociación al HLA-B51 en el 44% de los pacientes (hasta el 80% en algunas poblaciones). La presencia de alelo HLA-B51 se ha asociado a mayor riesgo de EB, *odds ratio*: 5,78 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 5,00 a 6,67). Asimismo, se ha demostrado la asociación genética de la EB con genes como *IL-10*, *IL-23R*, *IL-12RB2*, *ERAP1* o *MEFV*[7,8].

En la actualidad se considera una condición de origen multifactorial en el que la alteración en la inmunidad innata juega un papel fundamen-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tal y en la que confluyen una situación disfunción endotelial e hiperestimulación neutrofílica. El infiltrado inflamatorio es típicamente perivascular, con leucocitoclastia, necrosis fibrinoide obliterativa y trombosis con infiltración neutrofílica de capilares, venas y arterias de todos los tamaños. La infiltración linfocítica puede verse de forma más tardía.

Desde la descripción de la EB se han postulado diversos agentes como desencadenantes de la reacción inflamatoria, entre estos, diversos agentes infecciosos (virus herpes simple, estreptococos, estafilococos, *Escherichia spp*. o parvovirus B19, entre otros), sin resultados concluyentes.

La ausencia de autoanticuerpos en la EB, el rol determinante de la inmunidad innata y la descripción de algunas entidades monogénicas con cuadros clínicos Behçet-*like* acercan la EB al concepto de autoinflamación. Patkak *et al*. clasifican la EB en su continuum expandido de autoinflamación como enfermedad, con manifestaciones mixtas con asociación a HLA de clase I y componente de autoinflamación[9]. En los últimos años, se ha descrito la haploinsuficiencia de A20, producida por mutación en el gen *TNFAIP3*[10].

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico de la EB es muy heterogéneo, observándose notables diferencias entre grupos etarios y entre las diferentes zonas geográficas. Las manifestaciones clínicas se suelen presentar con un patrón recurrente que alterna periodos de actividad y remisión y el curso es difícil de predecir.

Aftas orales. Ocurren la práctica totalidad de los pacientes (96-100%) y es la primera manifestación de la enfermedad en el 81% de los casos[1,6]. Puede ser la única manifestación de la enfermedad durante años antes de la aparición de otras manifestaciones clínicas. En los criterios clasificatorios actuales y a diferencia de criterios anteriores, no son imprescindibles para el diagnóstico de la EB[1,11-13]. Son aftas dolorosas, de entre 2 y 10 mm de diámetro, con borde eritematoso y pueden estar cubiertas con pseudomembrana amarillenta. Suelen aparecer en la zona gingival, mucosa orolabial, orofaringe en pilares anteriores y en la lengua. Curan en 5-10 días, sin dejar cicatriz (**Figura 1**).

Úlceras genitales. Aparecen en el 55-83 % de los pacientes. Son más frecuentes en niñas que en niños y su edad media de presentación son los 11-12 años[1,6,14]. Aparecen en cualquier localización de la mucosa genital o en la piel del área genital (periné, zona externa de labios mayores, prepucio, escroto o zona perianal). Generalmente son de mayor tamaño que las aftas orales, tienen márgenes irregulares y son de mayor profundidad. Son dolorosas y pueden dejar cicatriz. En los niños se puede observar asociación a epididimitis (**Figura 1**).

Manifestaciones cutáneas. Presentes en el 22-53 % de los pacientes[1,6,14]. Puede aparecer eritema nodoso, generalmente en el sexo femenino, y de características clínicas habituales. Además, puede observarse pseudofoliculitis o nódulos acneiformes.

Afectación ocular. Ocurre en el 35-45 % de los pacientes con EB pediátrica y es más frecuente en el sexo masculino[1,6]. La uveítis es la principal manifestación ocular de la enfermedad. Se trata de una uveítis aguda con ojo rojo doloroso y en que se puede observar hipopion. Generalmente se presenta en forma de panu-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 1. Aftas orales y genitales en pacientes pediátricos en enfermedad de Behçet

veítis (54-61,3%) o uveítis posterior (28-42,1%), aunque puede aparecer también como uveítis anterior (4,8-31%) o intermedia (2%). La afectación es habitualmente bilateral y la vasculitis retiniana frecuente. La afectación ocular es un determinante importante en el pronóstico de la EB. Puede producir múltiples secuelas como sinequias posteriores, cataratas o edema macular quístico.

Manifestaciones articulares. Los síntomas articulares en la EB pediátrica aparecen en un 47,8-56% de los pacientes, en forma de artralgias o artritis, generalmente de grandes articulaciones. La artritis es típicamente no erosiva, periférica en el 47,4% de los casos y afecta al esqueleto axial en el 16,7%[1,6,14].

Manifestaciones gastrointestinales. Ocurren en el 40,4-58,7 % de los pacientes[1,6,14]. Los principales síntomas son el dolor abdominal inespecífico, diarrea (que puede ser sanguinolenta), náuseas y vómitos. Puede ocurrir afectación inflamatoria con ulceración mucosa en cualquier parte del tubo digestivo. La afectación es más frecuente en el íleo y disminuye la frecuencia

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

de afectación de forma distal, siendo la menor en el recto. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria intestinal.

Afectación neurológica. El síntoma neurológico más frecuente es la cefalea, que se presenta en el 43,6% de los pacientes pediátricos. Para considerar la cefalea de forma fehaciente como secundaria a afectación neurológica en contexto de neurobehçet, esta debe acompañarse de otras manifestaciones clínicas neurológicas, hallazgos radiológicos en resonancia magnética o alteraciones en el estudio de líquido cefalorraquídeo.

Entre el 5 y el 30% de los pacientes pediátricos con EB presentan manifestaciones neurológicas una vez excluida la cefalea[1,6,14]. La presentación clínica del neurobehçet es heterogénea. Aparece de media a los 11,8 años de edad. En aquellos pacientes pediátricos que presentan manifestaciones neurológicas, estas ocurren de forma más precoz en el curso de la enfermedad que en los pacientes adultos. Aunque en el 5% de los pacientes está presente al debut de la enfermedad, generalmente ocurre unos 10-15 meses después del inicio de la EB. Clásicamente se describen los patrones de afectación parenquimatosa o no-parenquimatosa.

- Parenquimatosa: lesiones inflamatorias de predominio en tronco encefálico, pudiendo afectar también a los ganglios de la base, médula espinal y hemisferios cerebrales. Las lesiones son de distribución asimétrica, frecuentemente con edema perilesional y captan contraste. Clínicamente se presentan generalmente de forma aguda o subaguda, con síndrome meníngeo, meningoencefalitis, síntomas de tronco cerebral, convulsiones y/o síndrome piramidal, en correlación con la localización de la lesión. La evolución posterior puede presentar un curso crónico en algunos pacientes, que además puede incluir cambios de personalidad u otras manifestaciones neuropsiquiátricas.
- No parenquimatosa: predomina la afectación vascular en forma de trombosis de senos cerebrales, de vasos intracraneales o aparición de aneurismas. El inicio suele ser más agudo y puede cursar con síndrome de hipertensión intracraneal (especialmente en casos de trombosis de senos). En pacientes con afectación vascular cerebral debe descartarse la existencia de afectación vascular extracraneal.

Manifestaciones vasculares. La afectación vascular en la EB se puede producir en cualquier localización de árbol arterial o venoso, aunque la afectación venosa es más frecuente. La trombosis venosa ocurre en el 15,4% de los pacientes pediátricos con EB y se puede presentar en forma de tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena central de la retina, trombosis de venas cavas u otras venas afluentes. El tromboembolismo pulmonar es muy infrecuente. La trombosis arterial ocurre en el 2,6% de los pacientes y ocurre en forma de trombosis o aneurismas de cualquier localización[1,6].

Fiebre. Pueden aparecer episodios recurrentes de fiebre en el 43% de los pacientes con EB pediátrica. Cuando ocurren, las aftas orales acompañantes no son infrecuentes. La fiebre también puede acompañar la aparición de manifestaciones vasculares, neurológicas o articulares[1,6].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EB es clínico y supone un reto dada la variabilidad de la sintomatología y el amplio ejercicio de diagnóstico diferencial que conlleva. Una muestra de ello es el habitual retraso diagnóstico, entre 2,7 y 6 años de mediana según las series entre el inicio de los síntomas y la determinación del diagnóstico de EB[1,6,14].

La heterogeneidad clínica de la EB ha llevado a la publicación de hasta 18 criterios clasificatorios o diagnósticos. Esta variabilidad clínica supone que los diferentes criterios tengan diferentes sensibilidad y especificidad en función de la población en la que se apliquen.

Los criterios del Grupo Internacional de Estudio de la EB (Intenational Study Group [ISG]), publicados inicialmente en 1990 y del Grupo Internacional para la revisión de los criterios internacionales para la EB (International Criteria for Behçet's Disease [ICBD]) de 2006 (revisados en 2014) siguen siendo la base del diagnóstico (**Tabla 1**)[11-13]. Según datos publicados por Nanthapisal *et al.*, los criterios ISG 1990 tienen una sensibilidad del 17% (IC 95: 6 a 28) para el diagnóstico de EB pediátrica y los criterios ICBD del 80% (IC 95: 67 a 93)[14].

El Pediatric Behçet's Disease Group (PEDBD) publicó en 2015 los primeros criterios clasificatorios de EB pediátrica[1]. Su definición se hizo sobre una cohorte inicial de 219 pacientes diagnosticados de EB. Un grupo de expertos revisó los cuadros clínicos y considero que en 156 pacientes el diagnóstico de EB quedaba confirmado, mientras en el resto solo era probable o incierto. Tras consenso del panel de expertos, las manifestaciones clínicas asociadas a la consideración de diagnóstico definitivo de EB fueron contempladas para su inclusión como criterio clasificatorio de EB (**Tabla 2**). Estos criterios clasificatorios del PEDBD tienen una sensibilidad del 91,7%, pero una especificidad del 42,9% para el diagnóstico de EB. La adición de la prueba de patergia no aumenta la especificidad (sensibilidad 96,2% y especificidad 41,3%). Cabe recordar que la positividad del HLA-B51 no forma parte de los criterios de clasificación de EB.

En todos los pacientes con sospecha de EB se debe realizar:

- Anamnesis completa y dirigida a la detección o exclusión de sintomatología en referencia a los principales órganos o sistemas diana de la enfermedad.
- Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica general, pruebas de coagulación, evaluación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR]), marcadores de citolisis (lactato deshidrogenasa [LDH], creatinquinasa [CPK]), proteínas totales, albúmina, estudio inmunológico básico (inmunoglobulinas, C3, C4), HLA-B51.
- No existe ningún marcador analítico específico de EB. De forma aislada, ni la positividad ni la negatividad del HLA-B51 confirman ni descartan el diagnóstico de EB; sino que el resultado debe interpretarse en el conjunto de los hallazgos clínicos y analíticos.
- Estudio básico de orina.
- Exploración física completa por aparatos. Especial atención a la exploración genital en busca de lesiones activas o cicatrices de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios ISG, ICBD e ICBD revisados para el diagnóstico de EB

Criterios del Grupo Internacional de Estudio (ISG) para el diagnóstico de enfermedad de Behçet (1990)[11]	
Criterio	**Características**
Úlceras orales recurrentes	Aftas menores, mayores o herpetiformes, observadas por el médico o el paciente. Deben haber recurrido al menos 3 veces en un periodo de 12 meses
Más dos de los siguientes criterios:	
Úlceras genitales	Ulceración aftosa o cicatrización, observadas por el médico o el paciente
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior o células en el vítreo observadas en lámpara de hendidura, o vasculitis retiniana observadas por un oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones papulopustulares; o nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes post adolescentes sin tratamiento con corticoides
Prueba de patergia positiva	Leída por el médico a las 24-48 horas
Deben descartarse otras causas para los hallazgos anteriores	

International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) del International Team for Revision of the ICBD (2006)[12]	
Signo/síntoma	**Puntos**
Aftosis oral	1
Aftosis genital	2
Lesiones oculares: uveítis anterior, uveítis posterior, o vasculitis retiniana	2
Lesiones cutáneas pseudofoliculitis, eritema nodoso	1
Lesiones vasculares: flebitis superficial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa central trombosis arterial, aneurisma	1
Prueba de patergia	1
El diagnóstico de enfermedad de Behçet se establece con una puntuación de ≥3 puntos	

Criterios de clasificación ICBD revisados, del International Team For The Revision of The International Criteria (ITR- ICBD) (2010, publicados 2014)[13]	
Signo/síntoma	**Puntos**
Aftosis oral	2
Aftosis genital	2
Lesiones oculares	2
Lesiones cutáneas	1
Manifestaciones vasculares	1
Manifestaciones neurológicas	1
Prueba de patergia positiva*	1*
*La prueba de patergia es opcional. Si se realiza, suma 1 punto en caso de positividad El diagnóstico de enfermedad de Behçet se establece con una puntuación de ≥4 puntos	

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Criterios clasificatorios de consenso para enfermedad de Behçet pediátrica (grupo PEDBD)[1]

Ítem	Descripción
Aftosis oral recurrente	≥3 ataques/año
Ulceración o aftosis genital	Típicamente con cicatriz
Afectación cutánea	Foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nodoso
Afectación ocular	Uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana
Signos neurológicos	A excepción de cefalea aislada
Afectación vascular	Trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial
≥ 3 ítems son necesarios para la clasificación de enfermedad de Behçet pediátrica	

PEDDB: pediatric Behçet disease.

lesiones previas. Valoración por Ginecología si es preciso.

- Valoración oftalmológica, incluso en ausencia de síntomas oculares.
- Valoración cardiológica (electrocardiograma y ecocardiografía), incluso en ausencia de síntomas.

La prueba de patergia no es imprescindible para el diagnóstico. Se realiza mediante punción intradérmica oblicua de 5 mm con aguja de 20 gauges en la cara ventral del antebrazo, en una zona sin vello. El resultado es positivo si se observa pápula/pústula de más de 2 mm en el punto de punción a las 24-48 horas (**Figura 2**).

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el estudio inicial determinarán el resto del estudio diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de la EB es amplio y debe adaptarse a cada situación clínica. La **Tabla 3** resume las principales entidades a considerar en el diagnóstico diferencial.

En el año 2016, Zhou *et al*. describieron la haploinsuficiencia de A20 (HA20), una entidad autoinflamatoria descrita tras la detección de mutaciones germinales heterocigotas de alta penetrancia en el gen *TNFAIP3* en pacientes que presentaban sintomatología propia de EB o cuadro Behçet-*like* desde la infancia, en

Figura 2. Lesión de patergia

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

forma de inflamación sistémica con fiebre, úlceras orales y genitales recurrentes, artritis o artralgias, inflamación ocular con vasculitis retiniana y manifestaciones gastrointestinales principalmente en forma de colitis[10]. En casos de EB con agregación familiar y en casos de debut a edades muy tempranas debe considerar el estudio genético (*TNFAIP3*) para descartar HA20.

6. TRATAMIENTO

Dada la heterogeneidad de la enfermedad, el tratamiento de la EB debe ser individualizado, teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y su gravedad, las diferencias clínicas y pronósticas asociadas al sexo y la edad del paciente. El perfil de efectos adversos de cada fármaco y las preferencias del paciente juegan un papel importante en la definición del plan terapéutico.

El tratamiento debe ir dirigido al control rápido de los brotes, minimización de reagudizaciones y prevención de secuelas. Es imprescindible el manejo multidisciplinar con colaboración de las diferentes especialidades implicadas. La European League Against Rheumatism (EULAR) publicó en 2008 unas recomendaciones de consenso que han sido actualizadas en 2018[15] (**Tabla 4**).

Tabla 3. Principales entidades en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet pediátrica

Dermatológica	**Sistémicas/reumatológicas**
• Aftosis compleja • Estomatitis oral recurrente • Enfermedades ampollosas (pénfigo, penfigoide, etc.) • Liquen plano	• Lupus eritematoso sistémico • Artritis reactiva • Espondiloartropatías seronegativas • Enfermedad mixta del tejido conectivo • Sarcoidosis • Síndrome MAGIC • Síndrome antifosfolípido
Gastrointestinales	
• Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad celíaca	
Infecciosas	**Enfermedades autoinflamatorias**
• Virus herpes simple • Toxoplasmosis	• Fiebre mediterránea familiar • Haploinsuficiencia de A20 • Síndrome PFAPA • Síndrome hiper-IgD • Síndrome PAPA
Hematológicas	
• Neutropenia clínica • Linfoma • Síndrome de Sweet	**Otras**
Neurológicas	• Déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B_{12} • Fármacos
• Esclerosis múltiple	

MAGIC: *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*; **PFAPA:** *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*; **PAPA:** *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne.*

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Líneas generales del tratamiento de la enfermedad de Behçet (incluye recomendaciones EULAR 2018 para el tratamiento de la enfermedad de Behçet[a])[15]

Manifestaciones	Tratamiento
Aftosis orogenital	*Tratamiento del brote:* • Tratamiento sintomático: solución acuosa de lidocaína al 2%, cocimiento de llantén, corticoides tópicos • Mantener buena higiene oral. Seguimiento odontológico periódico • En aftosis intensa puede ser necesario el uso de corticoides orales *Tratamiento de base:* • En casos con aftosis frecuente, tratamiento profiláctico de los brotes con colchicina (0,5-2 mg/día, ajustar dosis según gravedad y tolerancia digestiva). Mayor evidencia para la profilaxis de las úlceras genitales en mujeres • En casos refractarios, considerar: azatioprina, anti-TNFα (infliximab, adalimumab, etanercept), talidomida, apremilast, interferón-α
Lesiones cutáneas	*Tratamiento del brote:* antinflamatorios no esteroideos. En casos graves puede ser necesario el uso de corticoides orales *Tratamiento de base:* • Para el manejo del eritema nodoso la colchicina es de especial utilidad. • Tratamiento habitual del acné. • En casos refractarios, considerar: azatioprina, anti-TNFα
Manifestaciones oculares	*Uveítis posterior:* • Prednisona[b] (generalmente 1 mg/kg/día) en asociación a azatioprina (u otro inmunosupresor como ciclosporina-A, anti-TNFα, interferón-α) *Uveítis anterior:* • Corticoides tópicos y colirio midriático como tratamiento de elección • Tratamiento inmunosupresor en caso de refractariedad o considerar individualmente en caso factores de riesgo de mal pronóstico (inicio precoz de la enfermedad, corta edad, sexo masculino)
Manifestaciones articulares	• AINE ± infiltración articular con corticoides ± colchicina *Artritis grave o refractariedad:* • Prednisona (<0,5 mg/kg/día) • Azatioprina, metotrexato[c], anti-TNFα o interferon-α
Manifestaciones gastrointestinales	• La afectación gastrointestinal debe confirmarse por endoscopia o técnicas de imagen • Debe descartarse lesión gastroduodenal por AINE • Prednisona (generalmente 0,5-1 mg/kg/día) en exacerbaciones, en asociación a inmunosupresión de mantenimiento con azatioprina o sulfasalazina • En casos graves o refractarios: anti-TNFα o talidomida
Afectación vascular	*Trombosis venosa profunda:* • Prednisona[b] (generalmente 1 mg/kg/día) en asociación con azatioprina, ciclofosfamida intravenosa o ciclosporina-A. En casos graves se pueden administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día de 3 a 5 días, dosis máxima 1 g/dosis). Los corticoides se disminuirán progresivamente de acuerdo con la mejoría clínica • En caso de refractariedad se puede considerar el tratamiento con anti-TNFα • No hay un claro consenso sobre la anticoagulación. Según las recomendaciones EULAR 2018, la anticoagulación puede utilizarse en pacientes con bajo riesgo de sangrado y una vez se ha descartado la existencia de aneurismas de arteria pulmonar. *Aneurismas arteriales:* • Glucocorticoides y ciclofosfamida intravenosa. • En casos refractarios: anti-TNFα

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Manifestaciones neurológicas	*Afectación parenquimatosa:* • Glucocortidoides: metilprednisolona 30 mg/kg/día (dosis máxima 1 g/dosis) de 3 a 5 días (hasta 7 días), seguido de prednisona 1 mg/kg/día. • Asociar inmunosupresión con azatioprina • En caso de afectación neurológica debe evitarse la ciclosporina (por neurotoxicidad). • En casos graves o refractarios: anti-TNFα *Trombosis de seno venoso:* • Glucocortidoides a dosis altas

[a]No se recogen todas las recomendaciones de la publicación.

[b]En casos graves se pueden administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día de 3 a 5 días, dosis máxima 1 g/dosis). Los corticoides se disminuirán progresivamente de acuerdo con la mejoría clínica.

[c]No incluido en las recomendaciones EULAR 2018.

AINE: antinflamatorio no esteroideo; **EULAR:** *European League Against Rheumatism;* **TNF:** *tumor necrosis factor.*

7. PRONÓSTICO

El pronóstico de le EB está sujeto a la localización de la afectación y su severidad. Las principales causas de morbimortalidad están en relación con la afectación ocular, neurológica y vascular. Las complicaciones vasculares son las principales responsables de la mortalidad de la EB pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, *et al.* Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):958-64.

2. Broderick L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Jan;16(1):2.

3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.

4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, *et al.* EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-41.

5. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol. 2018 Jan 24;14(2):119.

6. Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, *et al.* Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology (Oxford). 2011 Jan;50(1):184-8.

7. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. Pediatr Rheumatol Online J. 2016 Feb 18;14(1):10.

8. De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

case-control genetic association studies. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1287-96.

9. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. J Clin Pathol. 2017 Jan;70(1):1-8.

10. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. Nat Genet. 2016 Jan;48(1):67-73.

11. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet. 1990 May 5;335(8697):1078-80.

12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's disease (2006) Revision of the International Criteria for Behçet's disease (ICBD). Clin Exp Rheumatol 24(Suppl. 42):S14-S15.

13. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):338-47.

14. Nanthapisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behçet's disease: a UK tertiary centre experience. Clin Rheumatol. 2016 Oct;35(10):2509-16.

15. Hatemi G, Christensen R, Bang D, *et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):808-818.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Enfermedad de Kawasaki

Judith Sánchez-Manubens
Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell. Universidad Autònoma de Barcelona. Barcelona

Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:213-224.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. Aunque se describió por primera vez en 1967, aún se desconoce su etiología. Se cree que podría estar causada por un agente infeccioso aún por identificar, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos. Clínicamente se caracteriza por la aparición fiebre, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema labial y oral, cambios en las extremidades, exantema y adenopatías latero-cervicales. La mayor complicación es el desarrollo de aneurismas coronarios que pueden aparecer hasta en uno de cada 4 pacientes no tratados. Se ha demostrado que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es efectiva para reducir los días de fiebre y el riesgo de aneurismas, si se administra de forma precoz. En aquellos casos resistentes a IGIV se pueden administrar corticoides y fármacos biológicos.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki; vasculitis; inmunoglobulina.

Kawasaki disease

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is a systemic, acute and self-limiting vasculitis with potentially dangerous complications that mainly affects infants and young children, although it can also occur in teenagers and adults. Although it was first described

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

in 1967, its aetiology remains unknown. It is believed that it could be caused by an infectious agent yet to be identified that would cause disease only in genetically predisposed individuals, particularly those of Asian descent. Its rarity in the first months of life and in adults suggests an agent to which the latter are immune and from which very young infants are passively protected by maternal antibodies. Clinically, it is characterized by the development of fever, bilateral nonpurulent conjunctivitis, lip and oral erythema, changes in the extremities, rash and cervical lymphadenopathy. Coronary aneurysms constitute the most serious complication and develop in one fourth of untreated patients. Intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy has proven effective in reducing the duration of fever and the risk of aneurysms if administered early. In cases refractory to IVIG, patients can be treated with corticosteroids and biological drugs.

Key words: Kawasaki disease; vasculitis; immunoglobulin.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. La enfermedad fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967 y se caracteriza por la aparición fiebre, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema labial y oral, cambios en las extremidades, exantema y adenopatías laterocervicales[1,2].

2. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EK es una vasculitis aguda autolimitada que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es la causa más común de enfermedad cardiaca adquirida en niños en países desarrollados y la segunda causa de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch. Aunque el proceso inflamatorio se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes, hasta un 25% de los pacientes no tratados presentan afectación de las arterias coronarias que se reduce a menos de 5% en los niños tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a altas dosis, por un mecanismo aún desconocido[1].

Se sospecha que un agente infeccioso puede ser el desencadenante de la enfermedad, pero aún no ha sido identificado el agente causal. La EK es más prevalente en países asiáticos, especialmente en Japón, donde la incidencia ha ido en aumento hasta situarse en 330/100 000 niños menores de 5 años[3]; en EE. UU. la incidencia se sitúa en torno a 25/100 000 niños menores de 5 años[4] y en Europa entre 5,4 y 15/100 000 menores de 5 años. En España se desconoce la incidencia general pero recientemente se ha descrito una incidencia en Cataluña de 8/100 000 niños menores de 5 años[5].

El 85% de los casos sucede en menores de 5 años, con máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida. La EK es menos frecuente en menores de 3 meses o mayores de 5 años, siendo en ambos grupos mayor el riesgo de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1. Se ha observado una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera[1].

En población japonesa se ha evidenciado una tasa de recurrencia familiar del 2,1%, con un riesgo relativo de aproximadamente 10 veces comparado con la población general; aproximadamente la mitad de los segundos casos en la misma familia se producen dentro de los 10 días de la enfermedad del primer caso. El riesgo de concordancia en gemelos idénticos es aún más elevado (hasta del 13%). También existe riesgo aumentado a sufrir EK entre los hijos de padres que sufrieron EK en la infancia[6].

Aunque los hallazgos clínicos, de laboratorio y las características epidemiológicas de la enfermedad sugieren un origen o desencadenante infeccioso, a día de hoy no se ha podido identificar un agente etiológico infeccioso único. Tampoco se ha podido demostrar que la enfermedad se asocie a la exposición a fármacos, o que se desarrolle en respuesta a un superantígeno.

Una de las teorías actualmente más aceptadas sugiere que la enfermedad puede ser causada por un agente infeccioso que se inhalaría e infectaría células epiteliales bronquiales ciliadas de tamaño mediano. Estudios recientes, basados en el análisis de las grandes epidemias de EK en Japón, sugieren que el agente causal podría ser un agente medioambiental transportado por vientos troposféricos[7]. Paralelamente, la alta incidencia en las comunidades asiáticas y el mayor riesgo entre hermanos de los casos, sugieren que los factores genéticos del huésped son importantes en la patogénesis de la EK. Se han publicado algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) en EK y se han identificado varios *loci* biológicamente implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria y el estado cardiovascular[8].

Así, una hipótesis razonablemente abierta, es que la EK está causada por un agente infeccioso aún por identificar, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso evolutivo se divide en tres fases (**Figura 1**):

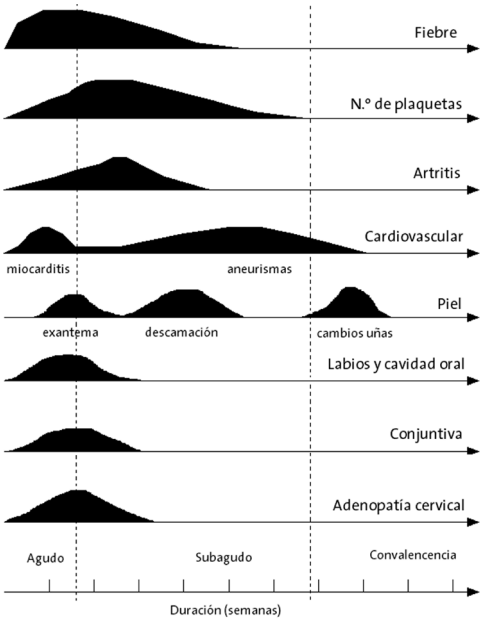
- **Periodo febril agudo,** que dura aproximadamente 10 días.
- **Periodo subagudo,** que dura entre 2 y 4 semanas.
- **Fase de convalecencia,** en que se resuelven la mayoría de los síntomas.

La EK presenta las siguientes manifestaciones:

- **Fiebre:** aparece en el periodo agudo, en el 100% de los casos, y suele ser elevada, a veces de 40 °C. No responde a los antibióticos y sí de forma parcial a los antitérmicos. El periodo febril puede durar de 5 a 25 días con un tiempo medio de 10 días.
- **Conjuntivitis:** ocurre en el 85% de los casos, y se trata de una inyección conjuntival no supurativa bilateral, frecuentemente intensa, principalmente en la conjuntiva bulbar.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Fases evolutivas de la EK.



En algunos casos puede asociarse a uveítis anterior transitoria y benigna.

- **Alteraciones bucales:** aparecen en el 90% de los casos, se inician en la fase aguda, y duran aproximadamente lo mismo que las lesiones oculares. Los labios pueden estar secos, agrietados, así como engrosados, con una lengua de aspecto aframbuesado. Puede haber enantema.

- **Exantema:** es polimorfo, y puede ser maculo-papuloso, escarlatiniforme o multiforme. Comienza frecuentemente en superficies extensoras de los miembros, para después extenderse por el tronco. Es característica la afectación perineal. No se aprecian vesículas, costras ni bullas, como las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson. La erupción suele desaparecer en 1 o 2 semanas, al igual que la fiebre.

- **Alteraciones en las extremidades:**

  – **Inicial:** se trata de un eritema florido de las palmas de las manos y las plantas de los pies asociado, o no, a un edema indurado, sin fóvea.

  – **Fase de convalecencia:** al final de la segunda semana se produce una descamación de comienzo a nivel periungueal, característica de la enfermedad, aunque puede no presentarse. En la fase de convalecencia pueden presentarse también las líneas de Beau (líneas profundas transversas que atraviesan las uñas).

- **Linfadenopatías:** es el criterio mayor que aparece en menos ocasiones, aproximadamente en un 70%. La linfadenopatía cervical suele ser unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que cede la fiebre. Ocasionalmente puede haber adenopatías más generalizadas.

- **Afectación cardiaca:** siempre se debe pensar, buscar, y vigilar, porque es la afectación que puede otorgarle gravedad al proceso. Las manifestaciones cardiacas son muy variables: desde alteraciones inespecíficas del electrocardiograma (ECG) sin repercusión clínica, hasta soplos cardiacos, ritmo de galope, pericarditis, endocarditis, miocarditis y aneurismas coronarios. En los primeros días del proceso, puede detectarse arteritis de la coronaria. Pasado el primer mes es cuando se pueden detectar los aneurismas y las trombosis, por ecocardiografía o por técnicas

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

angiográficas. La mayoría de los aneurismas regresan espontáneamente en un año. La tasa de mortalidad está entre un 1 y un 2‰.

- **Otras manifestaciones clínicas:** pueden aparecer otros síntomas y signos clínicos en el curso de la enfermedad, sobre todo en la fase febril aguda. Los pacientes pueden presentar irritabilidad importante que puede ser secundaria a una meningitis aséptica o resultado de una lesión vasculítica focal neurológica. También pueden presentar tos, afonía, mucosidad u otros síntomas sugestivos de un cuadro de infección vírica del tracto respiratorio. En ocasiones van acompañados de infiltrados pulmonares u otitis media. Puede aparecer dolor abdominal (similar al observado en los niños con púrpura de Schönlein-Henoch), acompañado o no de diarrea. Otros síntomas menos frecuentes son: elevación de las transaminasas, ictericia, hidrops de vesícula biliar, artralgias o artritis (un 55% de ellas oligoarticular, 45% poliarticular principalmente en rodillas, codos y grandes articulaciones). En algunos casos puede producirse un cuadro de hipertensión intracraneal con papiledema bilateral secundario. Se han descrito también casos de hipoacusia, generalmente reversible.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Enfermedad de Kawasaki completa

Son necesarios la presencia de fiebre durante más de 5 días junto con 4 criterios clínicos o bien la fiebre junto con 3 criterios si el paciente presenta afectación cardiaca compatible (**Tablas 1** y **2**)[1,2].

En presencia de ≥4 criterios principales, se puede diagnosticar de EK al cuarto día de en-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre >5 días y al menos 4 de los siguientes criterios:
• Inyección conjuntival bilateral
• Alteraciones de las mucosas labiales o faríngeas. Enantema, lengua aframbuesada y/o labios fisurados
• Cambios periféricos de las extremidades, que incluyen, edema, eritema y/o descamación (puede ocurrir más tarde)
• *Rash* o exantema polimorfo
• Linfadenopatía cervical de más de 1,5 cm

Tabla 2. Exploraciones complementarias y otros hallazgos clínicos que ayudan al diagnóstico

Analítica: • Leucocitosis >15 000 con desviación a la izquierda • Anemia normocítica normocrómica • Trombocitosis >450 000 • PCR >40 mg/dl • VSG >40 mm/h • Elevación ALT, AST, GGT y ferritina • Albúmina <3 g/dl
Sedimento urinario con piuria estéril (>10 leucocitos/campo con urocultivo negativo)
Faringotest negativo
Exploración oftalmológica con signos de uveítis anterior
Ecografía abdominal con hidrops de vesícula biliar
Ecocardiografía: • Miocarditis • Insuficiencia mitral • Alteraciones del ritmo cardíaco • Aneurismas • Vasculitis coronaria
Clínica acompañante • Artralgias/artritis reactiva • Meningitis aséptica • Irritabilidad • Exantema de inicio a nivel perineal • Uveítis anterior • Meatitis y disuria • Hidrops de vesícula biliar/colestasis • Ictericia/hepatitis

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

fermedad o incluso antes, por médicos experimentados.

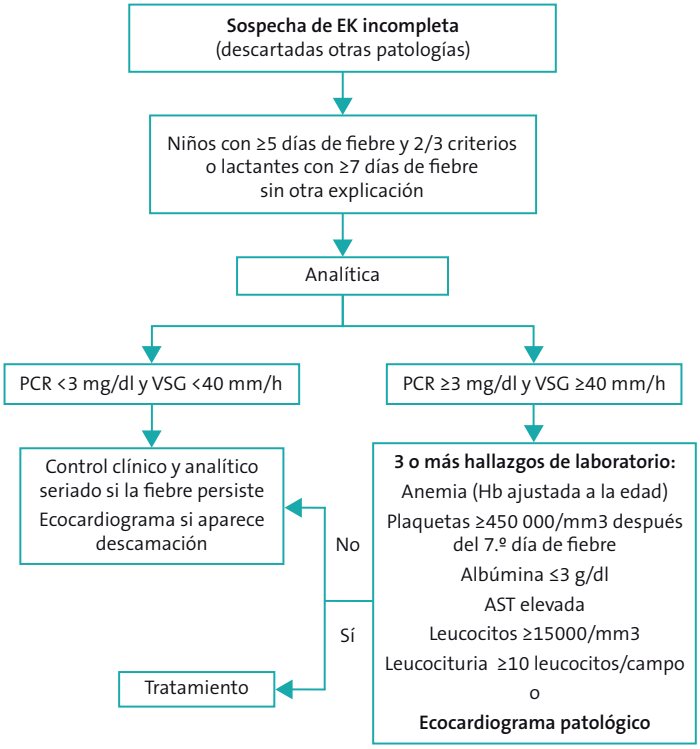
4.2. Enfermedad de Kawasaki incompleta

Hay que tener en cuenta que la EK puede tener una presentación incompleta y que los hallazgos clínicos no siempre son concurrentes en el tiempo (**Figura 2**).

Se denomina EK incompleta cuando se cumple el criterio principal de fiebre persistente, junto con otros criterios clínicos que apoyan el diagnóstico, habiendo excluido otras enfermedades que pueden simular dicho proceso, pero sin cumplir los criterios necesarios para la EK completa. También hablaríamos de EK incompleta cuando se cumplen los criterios salvo la duración de la fiebre.

Los criterios diagnósticos convencionales deben ser empleados como una guía general, particularmente importante en la prevención de un sobrediagnóstico, si bien podrían fallar en el reconocimiento de aquellas formas incompletas de la enfermedad. Las formas incompletas son más frecuentes en pacientes más jóvenes, siendo vital una precoz identificación y tratamiento del proceso, pues presentan un mayor riesgo de desarrollo de anomalías coronarias.

Figura 2. Diagnóstico de la EK incompleta



PCR: proteína C reactiva, **VSG:** velocidad de sedimentación globular, **AST:** aspartato aminotransferasa, **Hb:** hemoglobina..

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Estos casos también serían tributarios de tratamiento con IGIV, una vez descartadas otras causas más frecuentes de enfermedad[1].

4.3. Enfermedad de Kawasaki atípica

El término Kawasaki atípico debería reservarse para aquellos pacientes, que presentan manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la EK, como fallo renal, hiperpermeabilidad vascular, síndrome de activación macrofágica...

4.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EK se debe realizar con otras enfermedades exantemáticas de la infancia (virosis o enfermedades mediadas por toxinas), reacciones inmunitarias u otras enfermedades reumatológicas menos frecuentes (**Tabla 3**).

4.5. Diagnóstico en fase de convalecencia

En ocasiones, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma retrospectiva, al acudir el paciente a su pediatra habitual por la aparición de la típica descamación a nivel de manos y pies.

En este caso, debe hacerse una correcta anamnesis para establecer con firmeza el diagnóstico. En caso afirmativo, se realizará ecocardiografía urgente y analítica sanguínea, ya que según el resultado de dichas pruebas se iniciará tratamiento urgente con gammaglobulina.

Son criterios para el empleo de gammaglobulina después del 10.º día de enfermedad la presencia de hallazgos ecocardiográficos compatibles y parámetros inflamatorios en sangre elevados.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial con otras entidades

Virosis: coronavirus, adenovirus, sarampión, echovirus, mononucleosis infecciosa
Enfermedades mediadas por toxinas: escarlatina, síndrome del *shock* tóxico estafilocócico o estreptocócico
Reacciones inmunitarias: toxicodermias, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Enfermedad del suero
Enfermedades reumatológicas: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática

5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Valorar la gravedad de la enfermedad al inicio es importante a la hora de escoger el tratamiento. Los criterios descritos a continuación se correlacionan con el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios[2,9]-. Serán considerados pacientes de alto riesgo los que presenten, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Edad <12 meses.
- Hematocrito <35% o con disminución progresiva desde el diagnóstico.
- Plaquetas <300 000/mm^3.
- Na <133 mmol/l.
- AST >100 UI/l.
- PCR >200mg/l.
- Albumina <35 g/l.
- Neutrófilos >80%.
- Administración de IGIV después del 10.º día de fiebre.
- Presencia de afectación coronaria al diagnóstico (dilatación o aneurisma, no hiperrefringencia coronaria).

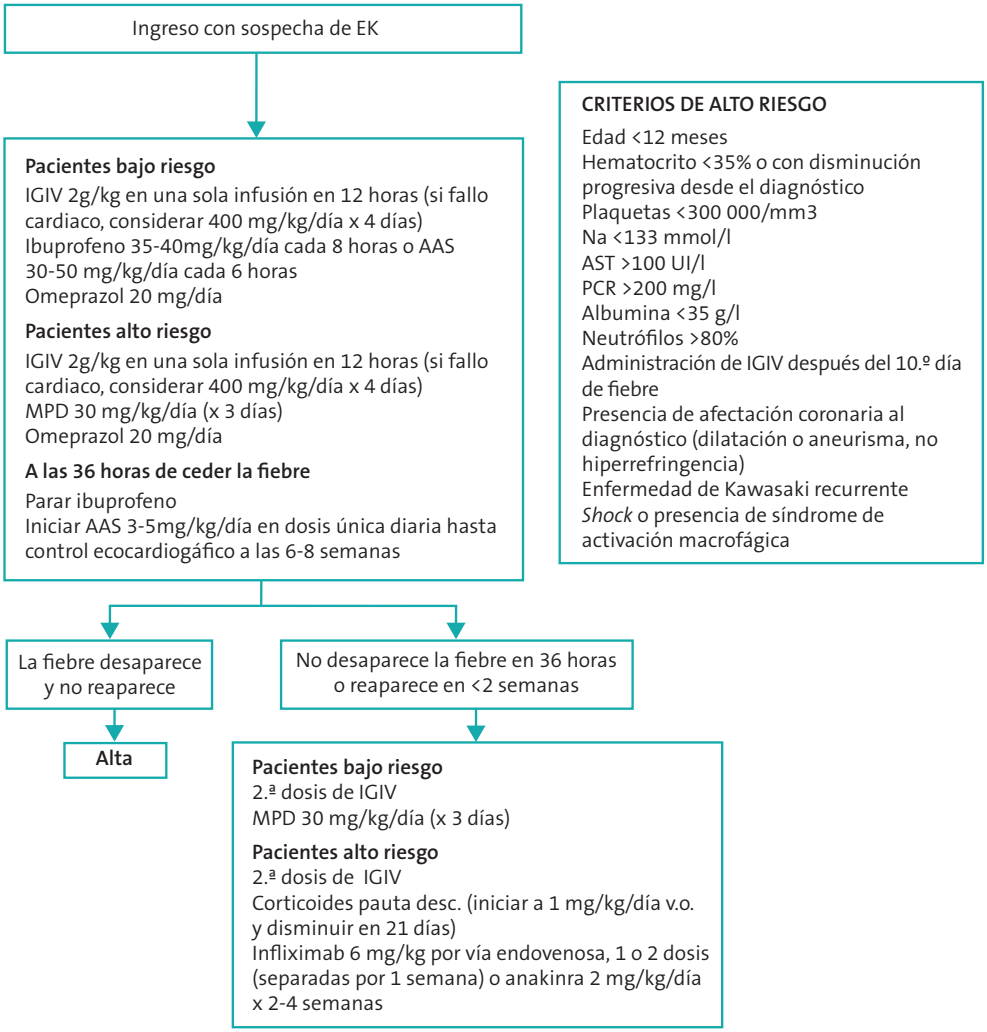
©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- Enfermedad de Kawasaki recurrente.
- Shock o presencia de síndrome de activación macrofágica.

6. TRATAMIENTO

Se resume en la **Figura 3**.

Figura 3. Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki



AAS: ácido acetil salicílico; **AST:** aspartato aminotransferasa; **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa; **MPD:** metilprednisolona; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

6.1. Tratamiento inicial

6.1.1. Pacientes de bajo riesgo

Inmunoglobulina endovenosa: el empleo de IGIV está avalada por numerosos estudios que demuestran una disminución de los días de fiebre y mejoría del estado general del paciente. Asimismo, se ha comprobado que reducen la severidad y frecuencia de los aneurismas coronarios[10,11].

- **Dosis:** 2 g/kg a pasar en 12 horas. Al inicio la infusión debe ser muy lenta y con vigilancia especial del enfermo. Velocidades de administración más elevadas favorecen la aparición de reacciones adversas. Si el paciente presenta fallo cardiaco puede considerarse la infusión de 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos.

- **Cuándo:** antes del 10.º día del proceso o bien si a pesar de llevar más de 10 días desde el inicio del cuadro, muestra una elevación en los parámetros inflamatorios o una alteración ecocardiográfica sugestiva de EK.

Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno a dosis de 30-40 mg/kg/día o ácido acetilsalicílico (AAS) 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, mientras dure la fiebre.

AAS: 3-5 mg/kg/día en una sola dosis, una vez ceda la fiebre, por su efecto antiagregante plaquetario. Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno antagoniza el efecto antiagregante del AAS.

Omeprazol: 20 mg/día por vía endovenosa u oral.

6.1.2. Pacientes de alto riesgo

Inmunoglobulinas: ver apartado anterior.

AAS: ver apartado anterior.

Corticoides (distintas pautas a criterio del profesional)[2,9]:

- Metilprednisolona a 30/mg/kg/día (máximo 1 g) por vía intravenosa durante 3 días, posteriormente metilprednisolona, prednisolona o prednisona a 2 mg/kg/día por vía oral o intravenosa, con retirada progresiva según la evolución.

- Metilprednisolona a 2 mg/kg/día por vía intravenosa hasta que desaparezca la fiebre y disminuya la proteína C reactiva, con descenso progresivo posterior.

Omeprazol: 20 mg/día por vía endovenosa u oral.

6.2. Tratamiento en casos de resistencia

Entre un 10-20% de pacientes la fiebre y los síntomas no ceden con solo una dosis. Si después de 36 horas de la primera línea de tratamiento persiste la fiebre se proponen distintas opciones de tratamiento, entre ellos repetir la dosis de IGIV, administrar nuevos bolos de corticoides, fármacos inmunosupresores como la ciclosporina[1,12] o fármacos biológicos como infliximab o anakinra. Ensayos clínicos con Infliximab[13,14] han mostrado que es un fármaco seguro y efectivo para reducir los días de fiebre y los síntomas en pacientes resistentes a IGIV, aunque no se han observado diferencias en cuanto al pronóstico cardiológico. En el caso de anakinra, de momento solo se ha descrito buena evolución en algunos casos clínicos aislados

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

y existen dos ensayos clínicos en marcha[15] para probar su efectividad y seguridad en estos pacientes. En estos casos es necesario valorar al paciente por médicos expertos en el tratamiento de la EK.

6.2.1. Pacientes de bajo riesgo

- 2.ª dosis de IGIV (ver apartado anterior).
- Metilprednisolona EV (ver apartado anterior).

6.2.2. Pacientes alto riesgo

- 2.ª dosis de IGIV (ver apartado anterior).
- Repetir segunda tanda de metilprednisolona 30/mg/kg/día (máximo 1 g) por vía intravenosa durante 3 días, con metilprednisolona, prednisolona o prednisona posterior (1 mg/kg/día por vía oral) y retirada progresiva según evolución (normalmente en 21 días).
- Valorar añadir otros tratamientos:
  - Infliximab 6 mg/kg por vía endovenosa en una o dos dosis (separadas por una semana).
  - Anakinra 2-4 mg/kg/día subcutáneo durante 2-4 semanas.
  - Ciclosporina 4-6 mg/kg/día durante 5-10 días.

6.3. Tratamiento preventivo de trombosis en caso de presencia de aneurismas

La complicación más seria durante la fase aguda de la enfermedad es la trombosis de un aneurisma coronario. Los factores predisponentes son el aumento de la adhesión plaquetaria, inflamación y disfunción endotelial.

Según el tamaño de los aneurismas se tratará de distinta forma:

- Aneurismas de pequeño tamaño (*Z score* ≥2,5 a <5): monoterapia con dosis bajas de AAS (3-5 mg/kg/día).
- Aneurismas de tamaño moderado (*Z score* ≥5 a <10 y diámetro máximo <8 mm): AAS (3-5 mg/kg/día) + tienopiridina (clopidogrel 0,2-1,0 mg/kg/día).
- Aneurismas gigantes (*Z score* ≥10 o diámetro máximo >8 mm) o de rápido crecimiento: AAS (3-5 mg/kg/día) + warfarina (INR 2-3). Algunos trabajos[16] sugieren que el uso de abciximab en estos pacientes podría reducir el tamaño de los aneurismas a largo plazo (bolo de 0,25 mg/kg en 30 minutos, seguido de una infusión de 0,125 µg/k/min durante 12 h).

Este tratamiento se debe continuar hasta que los reactantes de fase aguda y el número de plaquetas se normalicen (habitualmente a las 6-8 semanas). En caso de haberse presentado aneurismas, el tratamiento anticoagulante y antiagregante se debe prolongar de forma indefinida (véanse protocolos específicos en función del grado de afectación).

6.4. Vacunación en pacientes con EK

Los pacientes con EK deben adaptar su calendario de vacunación y retrasar la administración de vacunas de virus vivos hasta 11 meses después de haber recibido la última dosis de IGIV. También se recomienda la vacunación an-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tigripal si está en tratamiento o se prevé que esté en tratamiento con AAS durante la época de la gripe.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:927-99.

2. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J, *et al.* National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. An Pediatr (Barc). 2018;89:188.e1-188.e22.

3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, *et al.* The nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. Pediatr Int. 2019;61(4):397-403.

4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. Pediatrics. 2003;112:495-501.

5. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernández J. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. Clin Exp Rheumatol. 2016;34:S139-44.

6. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, *et al.* Kawasaki disease in families. Pediatrics. 1989;84:666-9.

7. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, *et al.* Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:7952-7.

8. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease-cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. Nat Rev Microbiol. 2008;6:394-401.

9. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. Rheumatology. 2018; 58(4):672-82.

10. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet. 2012;379:1613-20.

11. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, *et al.* Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. JAMA Pediatr. 2016;170:1156.

12. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, *et al.* Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised co. Lancet. 2019;393:1128-37.

13. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, *et al.* Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. Sci Rep. 2018;8:1994.

14. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jiménez-Fernández S, Pancheri JM, Sun X, *et al.* Infliximab for intensi-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

fication of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383:1731-8.

15. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, *et al*. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. Autoimmun Rev. 2018;17:768-74.

16. Paredes N, Mondal T, Brandão LR, Chan AKC. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21:620-31.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

Sergio Borlán Fernández
Pediatra. Unidad de Atención Primaria Zabalgana. OSI Araba ESI. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Vitoria-Gasteiz. Álava

Borlán Fernández S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch). Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:225-238.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La vasculitis por inmunoglobulina A (VIgA), anteriormente llamada púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), es la vasculitis sistémica más frecuente de la infancia.

Se desconoce su etiología. Se caracteriza por una tétrada de manifestaciones clínicas que varían en su aparición y orden de presentación: púrpura cutánea, artritis o artralgia, dolor abdominal y afectación renal. La presencia de púrpura es criterio obligatorio para el diagnóstico.

El diagnóstico se basa generalmente en las manifestaciones clínicas. En los casos con presentación incompleta o inusual, la biopsia del órgano afectado (piel o riñón) demostrando depósito de IgA de forma predominante apoya el diagnóstico.

El tratamiento es de soporte en la mayoría de los pacientes. En la gran mayoría de los casos, es una enfermedad autolimitada que se resuelve en pocas semanas. La morbilidad a largo plazo está relacionada con la afectación renal.

Palabras clave: vasculitis; niños; púrpura; vasculitis por IgA; púrpura Schönlein-Henoch; inmunoglobulina A; nefritis.

IgA vasculitis (Henoch-Schölein purpura)

ABSTRACT

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV), formerly known as Henoch-Schönlein purpura (HSP), is the most common systemic vasculitis of childhood.

The underlying cause is unknown. IgAV is characterized by a tetrad of clinical manifestations that vary in the timing and order of onset: purpura, arthritis or arthralgia, abdominal pain and renal disease. The presence of purpura is a mandatory criterion for diagnosis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

The diagnosis is usually based on the clinical manifestations of the disease. In cases with incomplete criteria or an atypical presentation, evidence on biopsy sample examination of predominant IgA deposition in the affected organ (skin or kidney) supports the diagnosis.

In most patients, the management consists in supportive care measures.

In most cases, IgAV it is a self-limiting disease that resolves spontaneously in few weeks. Long-term morbidity is associated with the level of renal involvement.

Key words: vasculitis; child; purpura; IgA vasculitis; Henoch-Schönlein purpura; immunoglobulin A; nephritis.

1. INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), o vasculitis por IgA (VIgA), que es como se denomina actualmente[1], es una vasculitis de pequeño vaso (predominantemente capilares, vénulas y arteriolas) caracterizada por el fenómeno de leucocitoclasia y el depósito de complejos inmunes de IgA1 en la pared vascular. La presencia de depósitos de IgA en la inmunofluorescencia puede ayudar a diferenciar esta afección del resto de enfermedades que cursan con una vasculitis leucocitoclástica.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Es la vasculitis sistémica más frecuente en niños. Se trata de una enfermedad predominantemente pediátrica (90% de los casos ocurren en la edad pediátrica), aunque se han descrito casos en adultos. Es más frecuente entre las edades de 3 a 15 años, con un discreto predominio en el varón (entre 1,2:1 hasta 1,8:1 según series). El 50% de todos los casos ocurre en niños de 5 años o menores y el 75-90% en menores de 10 años, siendo rara por debajo de los 2 años. Los hallazgos clínicos son, con frecuencia, atípicos en las edades extremas y de mayor gravedad en el adulto. Afecta con menor frecuencia a la raza negra en comparación con los niños caucásicos o asiáticos.

La incidencia general en niños se ha estimado entre 10 y 20 casos/100 000 niños menores de 17 años, con un pico de incidencia en torno a 70 casos/100 000 en el grupo de edad comprendido entre los 4 y 7 años. La verdadera incidencia probablemente esté subestimada porque los casos a menudo no se comunican.

Se han observado importantes variaciones estacionales, con predominio de casos en los meses de invierno (de enero a marzo), siendo rara en verano. Entre el 30% a 50% de los casos van precedidos por una infección del tracto respiratorio superior, especialmente las causadas por *Streptococcus* (estreptococo del grupo A beta hemolítico). También han sido implicados como posibles desencadenantes para VIgA/PSH otros agentes infecciosos (parvovirus, virus de la hepatitis B [VHB], virus de la hepatitis C [VHC], adenovirus, *Staphylococcus aureus, Mycoplasma*), vacunas y picaduras de insectos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Se ha observado una mayor incidencia de VIgA/PSH en pacientes afectos de fiebre mediterránea familiar (FMF), aproximadamente del 5%[2].

3. ETIOPATOGENIA

La VIgA/PSH es una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso que se caracteriza por depósitos de inmunocomplejos mediados por IgA en los órganos afectados. Su patogenia no se conoce completamente, aunque se ha relacionado con la disfunción de los linfocitos T y ciertos polimorfismos genéticos. De esta manera, se le supone una predisposición genética individual sobre la que actúan factores ambientales, desencadenando así la formación y depósito de inmunocomplejos[2].

La IgA juega un papel fundamental en su patogénesis, ya que se forman inmunocomplejos de IgA que se depositan en la piel, el intestino y el glomérulo renal. Estos depósitos desencadenan una respuesta inflamatoria local que conduce a una vasculitis leucocitoclástica con necrosis de pequeños vasos sanguíneos[2,3].

Respecto a la predisposición genética, se ha comunicado que algunos polimorfismos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (*HLA*), incluyendo HLA-DRB1 y HLA-B*41:02, se relacionan tanto con una mayor susceptibilidad de presentar VIgA/PSH como con su gravedad. Asimismo, la presencia de HLA-B35 y DQA1 se ha relacionado con el riesgo de nefritis en pacientes con VIgA/PSH. También se han asociado mutaciones en el gen *MEFV* y en genes del sistema renina-angiotensina, entre otros[2,3].

Se ha descrito una disminución en la glucosilación de la IgA1. Estas moléculas de IgA1 deficientemente glucosiladas tendrían una mayor tendencia a la agregación formando complejos macromoleculares que activarían la vía alternativa del complemento, depositándose en el mesangio renal. En la nefropatía por IgA también se ha descrito este defecto en la glucosilación[2,3].

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La VIgA/PSH es una vasculitis sistémica de pequeño vaso por lo que su afectación es multiorgánica, con una presentación que incluye la tétrada: púrpura palpable en ausencia de trombocitopenia y coagulopatía, dolor en las articulaciones, dolor abdominal y afectación renal[2].

Estas manifestaciones clínicas pueden desarrollarse en el curso de días a semanas y el orden de aparición puede variar. La presentación inicial suele ser con púrpura y dolor articular, pero no siempre es así. En ausencia del clásico *rash* purpúrico, el diagnóstico no es tan obvio, y si se presenta con síntomas articulares o abdominales intensos en ausencia de manifestaciones cutáneas puede confundirse con procesos infecciosos o quirúrgicos.

4.1. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son el signo de presentación en aproximadamente el 75% de los pacientes. La erupción a menudo comienza con petequias y púrpura palpable, aunque en ocasiones, también pueden aparecer en forma de exantema maculopapular o urticarial (habones) que preceden a la púrpura (**Figura 1**). La erupción puede ser pruriginosa pero rara vez es dolorosa. Las lesiones pueden fusionarse y evolucionar hacia equimosis coalescentes, pudiendo convertirse en lesiones ampollosas o necróticas; estas últimas

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

son raras en niños (2%) aunque están presentes hasta en el 60% de adultos afectos (**Figura 2**).

Las áreas declives y los puntos de presión pueden favorecer la localización de las lesiones, que son especialmente frecuentes en las extremidades inferiores y glúteos, generalmente de forma simétrica. La razón de este fenómeno no está clara, pero algunos investigadores han sugerido que la gravedad hace que los complejos inmunes se depositen e induzcan la inflamación en dichas áreas. Hasta un tercio de los pacientes experimentan afectación del tronco y las extremidades superiores. Cuando desaparecen las lesiones hemorrágicas los depósitos de hemosiderina decolorarán la piel durante semanas.

Al inicio del cuadro, sobre todo en niños pequeños (menores de 3 años), puede acompañarse de edema subcutáneo localizado que no suele dejar fóvea en cuero cabelludo, cara, dorso de manos y pies, espalda, periné y escroto.

Figura 1. Típica púrpura palpable predominantemente en extremidades inferiores en la VIgA/PSH

La recurrencia de la púrpura, que podría estar relacionada con una afectación renal más grave, se observa en un 25% de los pacientes[2,4,5].

4.2. Manifestaciones articulares

Aparecen en el 50-80% de los niños afectos. Consiste en artritis o artralgias que afecta a pocas articulaciones, predominantemente a grandes articulaciones de extremidades inferiores (rodillas y tobillos). Se pueden afectar articulaciones de los miembros superiores, incluyendo muñecas, codos y pequeñas articulaciones de los dedos. Rara vez es el único síntoma inicial, aunque puede ser el primer síntoma de la enfermedad en el 15-25% de los pacientes. La afectación articular puede preceder a la aparición del exantema típico en no más de 1 o 2 días.

Clínicamente se caracteriza por inflamación periarticular que generalmente no asocia eritema, calor ni derrame, pero sí un considerable dolor y limitación de la movilidad. Las artralgias son transitorias y no migratorias, resolviéndose en pocos días o semanas sin dejar secuelas[2,4,5].

Figura 2. Exantema bulloso en un paciente con VIgA/PSH[5]

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4.3. Manifestaciones gastrointestinales

Se observan en el 50-75% de los niños afectos, generalmente en la primera semana tras el inicio de las lesiones cutáneas y casi siempre dentro de los 30 días posteriores a las mismas. En el 14-36% de los pacientes, sin embargo, representa el primer síntoma de la enfermedad. Se producen por el edema y hemorragia submucosa e intramural secundaria a la vasculitis de la pared intestinal que afecta fundamentalmente al intestino delgado proximal.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, generalmente un dolor cólico leve-moderado que puede acompañarse de vómitos. En algunos casos, el dolor puede ser muy intenso y limitante.

La invaginación es la complicación gastrointestinal más frecuente, limitándose al intestino delgado (ileo-ileal) en el 60% de los casos, a diferencia de la invaginación idiopática que es típicamente ileocólica. La incidencia de esta complicación es muy variable, desde 0,4-3,5% dependiendo de las series. Los niños que tienen dolor abdominal grave o que requieren hospitalización son los que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones.

Otras manifestaciones gastrointestinales más raras incluyen pancreatitis, *hidrops* vesicular, enteropatía pierde-proteínas y perforación intestinal. La hemorragia intestinal masiva es rara (2%), no siendo infrecuente la presencia de sangre oculta en heces (56%).

La afectación gastrointestinal y la lesión de la mucosa digestiva pueden estar presentes incluso en pacientes sin síntomas gastrointestinales. Muestra de ello es el hallazgo frecuente de sangre oculta en heces, el aumento de alfa-1-antitripsina en heces y la hipoalbuminemia sin proteinuria[2,4,5].

Un estudio reciente en niños demostró que la calprotectina fecal también podría ser un marcador fiable para detectar la afectación gastrointestinal en VIgA/PSH[6].

4.4. Manifestaciones renales

Las presentan un 20-55% de los pacientes y son el factor pronóstico a largo plazo más importante de la enfermedad. Son más frecuentes en niños mayores y adultos. Los síntomas renales generalmente aparecen en los primeros 2 meses tras la erupción cutánea. La afectación consiste en una glomerulonefritis (nefritis asociada a púrpura de Schönlein-Henoch [NPSH]). La mayoría de los casos de NPSH son leves y autolimitados. Los niños sin síntomas renales durante los primeros 6 meses presentan baja probabilidad de daño renal a largo plazo.

El espectro clínico abarca desde hematuria microscópica y proteinuria leve hasta hematuria macroscópica, hipertensión arterial (HTA), síndrome nefrótico y nefrítico e insuficiencia renal. La HTA puede desarrollarse al inicio o durante la recuperación de VIgA/PSH. El hallazgo más común es la hematuria microscópica aislada que generalmente se desarrolla dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de la enfermedad. La intensidad de los síntomas renales al inicio determina la gravedad de las lesiones glomerulares. El 20% de los pacientes con NPSH (7% de todos los casos de VIgA/PSH) desarrollarán un síndrome nefrítico o nefrótico[2,4,5,7].

En un pequeño número de niños, las alteraciones renales aparecen aisladas, sin el resto de síntomas de la VIgA/PSH y tanto clínicamente

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

como inmunopatogénicamente son muy similares a la nefropatía IgA del adulto[8].

4.5. Otras manifestaciones[2,4,5]

Manifestaciones urológicas: son relativamente frecuentes y afectan entre 2-38%. Destacan escroto agudo, epididimitis, orquitis y complicaciones del cordón espermático (hematoma y edema). Su presentación puede obligar a establecer diagnóstico diferencial con la torsión testicular.

De forma poco frecuente, puede existir afectación ureteral durante la fase aguda de la enfermedad o tras resolución de la misma, en forma de obstrucción ureteral o ureteritis. La obstrucción puede ser uni- o bilateral, parcial o total, secundaria a una vasculitis periureteral que puede desencadenar una isquemia ureteral. Los síntomas de ureteritis típicamente aparecen 1-2 meses después de la fase aguda de la enfermedad, en ocasiones asociada a nefritis[9].

Manifestaciones neurológicas: aunque poco frecuentes, se han descrito en series de casos y casos clínicos. Aparecen de 2 a 4 semanas tras el inicio de la VIgA/PSH. Los síntomas más frecuentes son cefalea y convulsiones, habiéndose descrito otras alteraciones más inespecíficas como inestabilidad emocional, irritabilidad, mareos y cambios en el comportamiento, que serían consecuencia de una encefalopatía leve. Otras complicaciones son muy infrecuentes e incluyen ataxia, hemorragia intracraneal, mononeuropatía y neuropatía axonal sensitiva motora aguda. La inmensa mayoría son transitorias excepto en el caso de las secuelas neurológicas asociadas a ictus hemorrágicos.

Manifestaciones pulmonares: la afectación pulmonar es rara. Incluye la hemorragia difusa alveolar, la neumonía intersticial y la fibrosis intersticial que, aunque ocurren con mayor frecuencia en el adulto, también se han descrito en niños. También se han descrito alteraciones funcionales leves y cambios intersticiales leves en la radiografía de tórax de pacientes con VIgA/PSH en ausencia de síntomas respiratorios significativos.

Otras: miositis, carditis, uveítis anterior.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se basa en las manifestaciones clínicas cardinales. Los estudios complementarios se encaminan a establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías y a determinar el grado y extensión de la afectación orgánica de la enfermedad[2].

En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS), bajo el respaldo de la European League Against Rheumatism (EULAR), propuso unos nuevos criterios de clasificación para las vasculitis en Pediatría, que fueron validados en 2008 con el trabajo conjunto de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (**Tabla 1**)[10].

A principios de 2019 se han publicado las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para la IgAV/PSH de la iniciativa europea Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE)[11], aceptándose un total de 26 recomendaciones: 7 para el diagnóstico y 19 para el tratamiento. Esta iniciativa tiene como objetivo desarrollar recomendaciones internacionales, basadas en la evidencia y el consenso, para el diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades reumatológicas pediátricas.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios clasificatorios EULAR/ PRINTO/ PReS para la VIgA/PSH

Criterio	Definición
Criterio obligatorio: Púrpura	Púrpura (frecuentemente palpable) o petequias, predominante en extremidades inferiores y no debida a trombocitopenia En caso de púrpura con distribución atípica se requiere la demostración de depósito de IgA en una biopsia
Al menos uno de los siguientes criterios	
1. Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso de inicio agudo reportado por anamnesis y exploración física. Puede acompañarse de invaginación o sangrado gastrointestinal
2. Histopatología	Típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA
3. Artritis o artralgias	Artritis de inicio agudo definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación de la movilidad o artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad
4. Afectación renal	Proteinuria >0,3 g/24 horas o cociente albumina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina matutina Hematuria o cilindros de hematíes: >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o ≥2+ en la tira reactiva
Sensibilidad del 100%, especificidad del 87%	

No existen estudios de laboratorio específicos para el diagnóstico de VIgA/PSH. Cuando las características clínicas no permiten la distinción con otras patologías que cursan con púrpura se debe obtener un hemograma con recuentos y un estudio de coagulación, que serán normales en pacientes con VIgA/PSH. Todo niño con sospecha de VIgA/PSH debe ser estudiado de forma proactiva para detectar compromiso renal en el momento del diagnóstico: medida de tensión arterial (TA), análisis de la primera orina de la mañana (detección hematuria, albuminuria o proteinuria mediante tira reactiva de orina, sedimento urinario e índices proteína:creatinina en orina ($Prot_o/Cr_o$) o albúmina:creatinina (Alb_o/Cr_o) en orina) y evaluación de la función renal mediante la tasa estimada de filtrado glomerular (TEFG)[11].

Los niveles séricos de IgA se encuentran elevados en la mitad de los pacientes; su determinación no confirma el diagnóstico y su concentración no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad[2,12]. Los niveles séricos de IgA1 deficientes en galactosa parecen distinguir a los pacientes con NPSH de los pacientes sin nefritis, y podrían convertirse en un biomarcador útil en el futuro[3].

En casos de dolor abdominal intenso se debe realizar ecografía abdominal para descartar invaginación intestinal[2,4,5,11,12].

La biopsia de un órgano afecto que demuestre una vasculitis leucocitoclástica con predominio de depósito de IgA confirma el diagnóstico de VIgA/PSH. La confirmación diagnóstica mediante biopsia es más importante en adultos debido a su baja incidencia, en comparación con los pacientes pediátricos, y a la mayor frecuencia de otras formas de vasculitis clínicamente similares[2,4,5,12].

La biopsia de las lesiones cutáneas se debe reservar para aquellos casos con erupción atípica (como lesiones extensas o lesiones de distribución difusa) para excluir diagnósticos alternativos, no siendo necesaria frente a casos con erupción cutánea purpúrica típica de predominio en extremidades inferiores y glúteos[11]. La biopsia de la piel afectada revela la clásica vasculitis leucocitoclástica con depósito de complejos inmunes que contienen IgA, patognomónico de la VIgA/PSH, predominantemente en pequeños vasos en la dermis papilar (principalmente vénulas post-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

capilares). Los depósitos de IgA y C3 en los capilares dérmicos de lesiones purpúricas y en piel sana circundante mediante inmunofluorescencia se consideran criterios diagnósticos válidos, con una especificidad del 100% en combinación con vasculitis leucocitoclástica, pero la ausencia de depósitos IgA en la inmunofluorescencia no excluye el diagnóstico. La biopsia debe realizarse en lesiones cutáneas recientes (<24-48 h) debido a que transcurrido más tiempo los depósitos de inmunoglobulinas desaparecen[2,4,5,12].

La biopsia renal se realiza en pacientes con diagnóstico incierto y en aquellos con afectación renal grave. En general, existe buena correlación entre la gravedad de las manifestaciones renales y los hallazgos en la biopsia. En la reciente publicación de la iniciativa SHARE se enumeran las siguientes indicaciones para biopsia renal en NPSH: proteinuria grave ($Prot_o/Cr_o$ >250 mg/mmol) durante al menos 4 semanas (aunque una duración más corta también es una indicación relativa para la biopsia), proteinuria persistente moderada ($Prot_o/Cr_o$ 100-250 mg/mmol durante al menos 3 meses) o deterioro TEFG. Las indicaciones adicionales para las cuales debe considerarse la biopsia renal incluyen: lesión renal aguda con empeoramiento de la función renal como parte de una glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico y nefrítico[11].

La microscopía óptica puede demostrar desde una proliferación mesangial leve hasta una glomerulonefritis con formación de semilunas grave. La presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA en la inmunofluorescencia es el sello distintivo de la nefritis por VIgA/PSH, que se pueden acompañar de depósitos de C3 (75%). La ausencia de los componentes clásicos de la vía del complemento (C1q y C4) en la NPSH la distingue de otras formas de glomerulonefritis mediada por el sistema inmunitario, como la nefritis lúpica. La microscopía electrónica muestra depósitos densos en las áreas mesangiales. La clasificación actual de la nefritis por PSH se basa en el grado de proliferación y en la presencia de semilunas en la microscopía óptica, pero otros hallazgos histológicos, como los depósitos mesangiales/subendoteliales, la extensión del daño tubulointersticial o la esclerosis glomerular podrían ser mejores predictores[4,5].

Se debe consultar a nefrología pediátrica si un paciente con IgAV/PSH tiene proteinuria moderada ($Prot_o/Cr_o$ 100-250 mg/mmol) y/o descenso TEFG (<8 0ml/min/1,73 m^2)[11].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se complica cuando la presentación clínica es incompleta, particularmente si las manifestaciones cutáneas no están presentes al inicio de la enfermedad (25%). En estos casos, se deben considerar otras causas de púrpura, artritis, dolor abdominal y afectación renal[2,5] (**Tabla 2**).

Como diagnóstico diferencial por su similitud en las manifestaciones cutáneas destaca el **edema agudo hemorrágico del lactante**, también llamado síndrome de Finkelstein-Seidlmayer, aunque no está claro si esta condición es verdaderamente una entidad separada de la VIgA/PSH o en realidad se superpone con ella. Afecta a lactantes de 4 a 24 meses de edad, con inicio agudo de fiebre, púrpura, equimosis (habitualmente mayor que la de la VIgA/PSH) y un edema inflamatorio en las extremidades, orejas y cara, respetando el tronco. Generalmente presenta una remisión espontánea en 1-3 semanas, pero puede presentar recurrencias.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Principales entidades a tener en cuenta como diagnóstico diferencial

Enfermedades que cursan con:
Púrpura
• Edema hemorrágico agudo del lactante • Vasculitis por hipersensibilidad • Granulomatosis con poliangeítis (previamente denominada granulomatosis de Wegener) • Poliangeítis microscópica • Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (previamente denominada síndrome Churg-Strauss) • Vasculitis asociadas a conectivopatías (lupus eritematoso sistémico) • Vasculitis secundaria a infección (hepatitis B o C) • Vasculitis crioglobulinémica
Artritis y artralgias
• Enfermedades autoinmunitarias: – Lupus eritematoso sistémico (LES) – Artritis idiopática juvenil (AIJ) – Fiebre reumática aguda • Artritis séptica • Artritis reactiva • Sinovitis transitoria de cadera
Dolor abdominal
• Otras causas de abdomen agudo: apendicitis aguda, invaginación intestinal
Afectación renal
• Nefropatía IgA • Enfermedad antimembrana basal glomerular

La afectación visceral (tracto gastrointestinal y renal) es rara, pero cuando ocurre, es muy similar a la VIgA/PSH. La histopatología muestra una vasculitis leucocitoclástica con depósito perivascular de IgA de forma ocasional[5].

7. TRATAMIENTO

La gran mayoría de pacientes con VIgA/PSH se recuperan espontáneamente en el curso de pocas semanas, por lo que el tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte (hidratación adecuada, dieta blanda, reposo y elevación de extremidades inferiores si hay edema) y tratamiento sintomático de las principales manifestaciones. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados ambulatoriamente[11-13].

El tratamiento sintomático se basa en el control del dolor:

Antinflamatorios no esteroideos (AINE): no existe evidencia científica de que aumenten el riesgo de hemorragia digestiva con su uso en esta entidad.

Están contraindicados en caso de hemorragia digestiva activa o NPSH con afectación de la función renal, pero pueden indicarse en presencia de hematuria microscópica como único hallazgo en la NPSH ya que esta es benigna[11].

Corticoides (CS): su uso es controvertido. Disminuyen la duración e intensidad del dolor articular, dolor abdominal, el riesgo de invaginación y el riesgo de intervención quirúrgica, por su efecto antiinflamatorio, pero no previenen la afectación renal ni las recurrencias, ni tampoco alteran la fisiopatología de la enfermedad. En las recientes recomendaciones SHARE se propone el uso de corticoides en orquitis, vasculitis cerebral, hemorragia pulmonar y afectación gastrointestinal grave. También estarían recomendados junto a otros inmunosupresores en otras manifestaciones graves o con compromiso vital[11].

La dosis de CS oral (prednisolona/prednisona) debe ser de 1 a 2 mg/kg/día. En casos graves se pueden considerar pulsos endovenosos de metilprednisolona (10-30 mg/kg con un máximo de 1 g/día en tres días consecutivos)[11].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

7.1. Tratamiento de las manifestaciones cutáneas

Raramente necesitan tratamiento específico. Se han utilizado agentes ahorradores de corticoides como dapsona y colchicina, con buena respuesta en casos de lesiones purpúricas muy recurrentes o persistentes[2,5,12].

7.2. Tratamiento de las manifestaciones articulares

Las artralgias y la artritis responden generalmente a AINE o paracetamol[11,12].

7.3. Tratamiento de las manifestaciones abdominales

El uso de prednisolona a 1-2 mg/kg (máximo, 60 mg) se podría considerar en niños con VIgA/PSH y dolor abdominal moderado-grave, incluso con rectorragia, una vez descartada patología abdominal potencialmente quirúrgica, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de estas. Estos pacientes, debido al edema de la pared intestinal, pueden presentar malabsorción intestinal, por lo que podemos encontrar resistencia a las medicaciones vía oral. En estos casos se indica corticoterapia endovenosa[2,11,12].

Puede estar recomendado mantener dieta absoluta con sueroterapia ev de mantenimiento, sobre todo si el dolor abdominal empeora con la ingesta y coexisten vómitos[5,12].

7.4. Tratamiento de las manifestaciones renales

Su manejo sigue siendo controvertido. Faltan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para establecer recomendaciones sobre el mejor tratamiento en caso de nefropatía establecida, recomendándose discutir y consensuar con el nefrólogo pediátrico el tratamiento a indicar a cada paciente según su situación[2,11-13].

En las nuevas recomendaciones de la iniciativa SHARE se hace especial mención al tratamiento y manejo NPSH[11]*:*

- Como recomendación general debe considerarse el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) para prevenir o limitar la lesión glomerular secundaria en niños con IgAV/PSH que tienen compromiso renal con proteinuria persistente (>3 meses de duración) independientemente de si están recibiendo prednisolona u otro tratamiento inmunosupresor.

- En la NPSH leve (definida por TEFG normal y proteinuria moderada-leve) el tratamiento de primera línea es prednisolona oral.

- Se pueden usar azatioprina (AZA), micofenolato mofetilo (MMF) o metilprednisolona en pulsos endovenosos como tratamiento de segunda línea en pacientes con NPSH después de realizar una biopsia renal y de acuerdo con los hallazgos histopatológicos.

- En la NPSH moderada (definida por <50% semilunas en la biopsia renal y deterioro TEFG o proteinuria persistente grave) el tratamiento de primera línea es prednisolona oral o metilprednisolona en pulsos endovenosos. AZA, MMF o ciclofosfamida (CYC) por vía endovenosa se pueden usar en el tratamiento de primera o segunda línea de la NPSH moderada.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

La ciclosporina o la CYC oral no se recomiendan de forma rutinaria en la NPSH moderada.

- En la NPSH grave (definida por >50% semilunas en la biopsia renal y deterioro TEFG o proteinuria persistente grave), al igual que en otras vasculitis sistémicas de pequeño vaso con afectación renal, se recomienda el uso de CYC ev con metilprednisolona en pulsos endovenosos o prednisolona oral como tratamiento de primera línea. Se pueden usar AZA y MMF como tratamiento de mantenimiento en pacientes con NPSH grave, conjuntamente con el tratamiento con corticoesteroides.

8. PRONÓSTICO

La VIgA/PSH es generalmente una enfermedad autolimitada que se resuelve en 2-6 semanas, aunque hasta el 33% de los pacientes pueden presentar recurrencias. Las recurrencias parecen ser más probables entre los niños que presentan afectación renal, mientras que los pacientes de menor edad generalmente tienen un curso más corto y con menos recurrencias.

Los brotes suelen acontecer dentro de los 4 meses posteriores a la resolución de los síntomas iniciales, aunque se describen recaídas que sobrepasan los 18 meses del inicio de la enfermedad. Los síntomas y signos en las recurrencias tienden a imitar el episodio original, aunque suelen ser cada vez más leves y de menor duración, apareciendo de forma espontánea o bien en relación a infecciones respiratorias de vías altas. La recurrencia no predice una peor evolución a largo plazo.

La morbilidad en la fase inicial se debe principalmente a complicaciones gastrointestinales graves (invaginación y menos comúnmente perforación intestinal), mientras que el principal factor pronóstico en esta enfermedad a largo plazo viene determinado por la afectación renal.

El pronóstico renal es excelente cuando la hematuria o proteinuria se resuelven espontáneamente en pocos meses, correspondiendo generalmente a una afectación glomerular focal. El resultado a corto plazo de la enfermedad renal en VIgA/PSH es favorable en la mayoría de los pacientes, con una recuperación completa en el 94 y 89% de los niños y adultos, respectivamente. El riesgo de afectación renal en forma de hipertensión, proteinuria o disminución del filtrado glomerular es del 2 al 15% según los estudios. El riesgo de insuficiencia renal terminal es <1%[2,4,5,7,12,13].

Muchos estudios coinciden en considerar como factores de mal pronóstico renal: edad superior a los 8 años al debut, afectación abdominal, púrpura persistente, presencia de síndrome nefrítico/nefrótico, disminución de la actividad del factor XIII, HTA, fallo renal al inicio de la enfermedad y presencia de esclerosis glomerular/glomerulonefritis con más del 50% de semilunas/atrofia y fibrosis tubulointersticial en la biopsia renal. Parece que el principal factor pronóstico en la biopsia renal sería el porcentaje de glomérulos con semilunas. Los niños que al debut presentan síndrome nefrítico o síndrome nefrótico tienen un riesgo 12 veces superior de desarrollar daño renal permanente que los que solo presentan alteraciones en el sedimento y las niñas tienen un riesgo 2,5 veces superior que los niños de secuelas renales[2,5].

9. SEGUIMIENTO

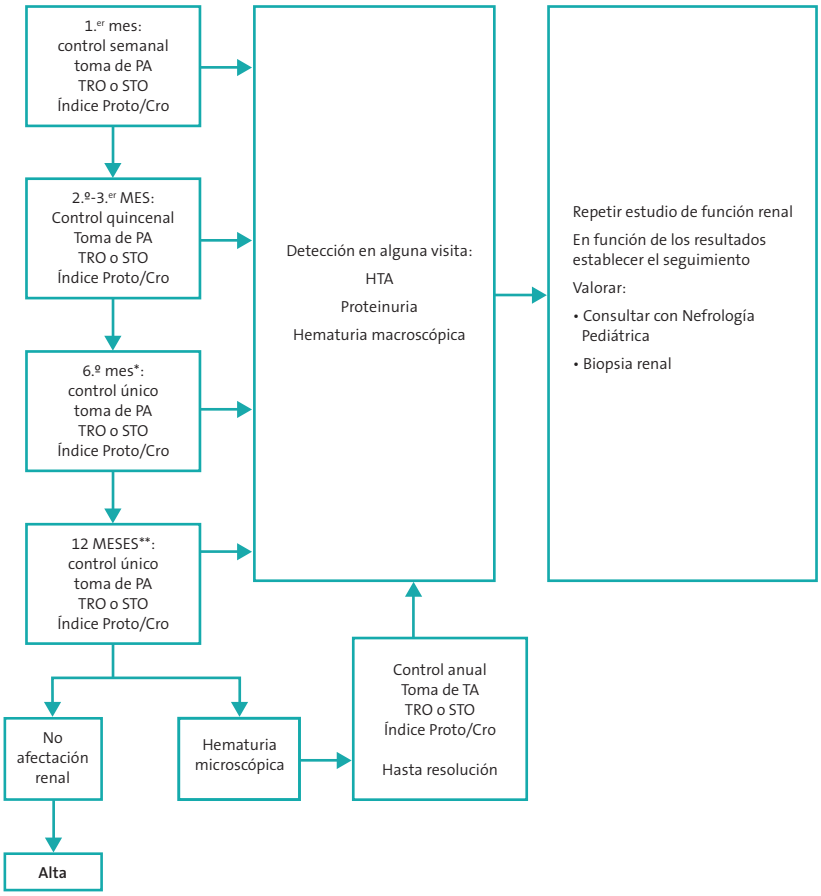
Una revisión sistemática de 12 estudios con 1133 niños con VIgA/PSH mostró que la afectación renal se producirá durante las primeras

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4 semanas de la enfermedad en el 84% de los pacientes, durante las primeras 6 semanas en el 91% y en los primeros 6 meses en el 97%, por lo que se aconseja realizar un seguimiento mediante TA y sistemático de orina durante, al menos, los seis primeros meses desde el inicio de la enfermedad[14]. Excepcionalmente la glomerulonefritis puede aparecer mucho más tarde en el curso de la enfermedad, a veces tras una serie de recurrencias de la púrpura. El tiempo en que se va a instaurar el daño renal es impredecible, pudiéndose desarrollar incluso años después[7,12].

El algoritmo de seguimiento propuesto en el anterior protocolo de la AEP en el 2014, por la Dra. S. Ricart, sigue siendo válido hoy en día (**Figura 3**)[5,12,14].

Figura 3. Propuesta de seguimiento ambulatorio en pacientes con VIgA/PSH[4,12]



*El seguimiento mínimo que se aconseja son 6 meses.

**Muchos autores recomiendan alargar hasta como mínimo los 12 meses del inicio de la enfermedad o de la última recaída.

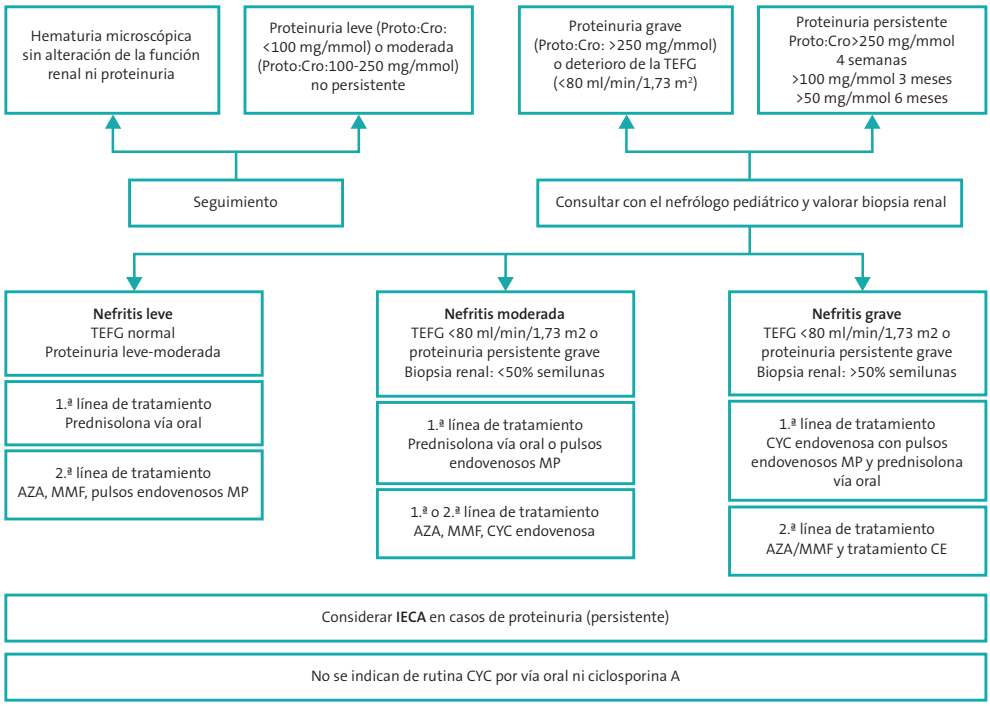
HTA: hipertensión arterial; **índice Proto/Cro:** íncide proteinas en orina/creatinina en orina; **PA:** presión arterial; **STO:** sedimento urinario; **TRO:** tira reactiva de orina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

El control de los pacientes con análisis de orina y TA normales al inicio, incluye la determinación periódica de la TA y tira reactiva o sistemático de orina con determinación del índice $Prot_o/Cr_o$ o Alb_o/Cr_o de la primera micción de la mañana hasta los 6-12 meses del inicio de la enfermedad o de la última recaída. Si todas las determinaciones son normales el paciente no requiere seguimiento más allá de los 6-12 meses. Si presentaran alguna alteración deberá realizarse el seguimiento apropiado hasta la resolución de las alteraciones. Aquellos pacientes con un síndrome nefrótico o nefrítico deberán ser evaluados por un nefrólogo pediátrico. En los pacientes con afectación renal leve se recomienda un seguimiento a largo plazo anual para descartar la posibilidad de progresión de la afectación renal. En caso de episodios de VIgA/PSH recidivante, se recomienda efectuar el seguimiento como en el primer episodio[5,11,12,14].

La iniciativa SHARE ofrece una propuesta de algoritmo para el manejo de la NPSH a modo resumen de todas las recomendaciones de seguimiento y tratamiento (**Figura 4**)[11].

Figura 4. Propuesta de algoritmo para el manejo de la nefritis asociada a IgAV/PSH (NPSH)[11]



[a] Aproximación terapéutica similar a la glomerulonefritis de las vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo (ANCA).

AZA: azatioprina; **CE:** corticoesteroides; **CYC:** ciclofosfamida; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **MMF:** micofenolato mofetilo; **MP:** metilprednisolona; **Proto:Cro:** índice proteínas en orina: creatinina en orina de la primera orina de la mañana; **TEFG:** tasa estimada de filtrado glomerular.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al*. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.

2. Camacho M.S, Lirola M.J. Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. Pediatr Integral. 2017;21(3):183-95.

3. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. Pediatr Neph. 2018;33(2):187-98.

4. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health. 2013;49(12):995-1003.

5. Ricart S. Purpura de Schönlein-Henoch. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:131-40.

6. Teng X, Gao C, Sun M, Wu J. Clinical significance of fecal calprotectin for the early diagnosis of abdominal type of Henoch-Schonlein purpura in children. Clin Rheumatol. 2018;37(6):1667-73.

7. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. 2015;30(2):245-52.

8. Nicoara O, Twombley K. Immunoglobulin A Nephropathy and Immunoglobulin A Vasculitis. Pediatr Clin North Am. 2019;66(1):101-10.

9. Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Gonka J, Walzter W, Khan SA. Urological Manifestations of Henoch-Schönlein Purpura: A Review. Curr Urol. 2015;8(2):66-73.

10. Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, *et al*. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, chilhood polyarteritis nodosa, chilhood Wegener granulomatosis and chilhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):798-806.

11. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al*. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;16.pii:kez041.

12. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr. 2010;169(6):643-50.

13. Eleftheriou D, Brogan P. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):26.

14. Narchi H. Risk of long-term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minima urinary findings: a systematic review. Arch Dis Child. 2005;90(9):916-20.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Vasculitis asociadas a ANCA positivo

Rosa M.ª Alcobendas Rueda, Agustín Remesal Camba, Pablo Fernández Fraga
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A, Fernández Fraga P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:239-248.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo son un grupo de trastornos crónicos caracterizados por inflamación necrotizante de pequeño y mediano vaso asociados con autoanticuerpos contra la región citoplasmática del neutrófilo. El término engloba tres entidades diferentes conocidas como granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Su presentación clínica suele ser heterogénea, con frecuente afectación del tracto respiratorio y renal. Durante los últimos años ha disminuido de manera considerable la morbi- mortalidad asociada debido a los avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas. La sospecha clínica es importante para establecer una terapia temprana y adecuada.

Palabras clave: ANCA; vasculitis asociadas a ANCA; granulomatosis con poliangeítis; granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; poliangeítis microscópica.

ANCA-associated vasculitis

ABSTRACT

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis encompasses a group of chronic disorders characterized by necrotizing inflammation of small- to medium-calibre vessels with presence of autoantibodies against antigens in the cytoplasm of neutrophils. It includes granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. The clinical presentation is heterogeneous, with frequent involvement of the respiratory tract and kidney. These are rare diseases that may be organ- or life-threatening. The morbidity has decreased considerably in the past few years due to advances in treatment. Clinical suspicion is important in order to initiate appropriate treatment at an early stage.

Key words: ANCA; vasculitis associated with ANCA; granulomatosis with polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis primarias constituyen un grupo de patologías clínicamente heterogéneas caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, provocando isquemia distal a la lesión en los órganos y territorios irrigados por los mismos. Se clasifican según el calibre del vaso afectado en vaso grande, mediano y pequeño.

Cuando la vasculitis afecta predominantemente a pequeños vasos sanguíneos (capilares, vénulas y arteriolas) y se acompaña de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) circulantes, se denomina vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilo (VAA). Las VAA se caracterizan por cursar principalmente con clínica de vía aérea superior, inferior y renal, diferenciándose tres formas clínicas según su presentación, manifestaciones clínicas e histología: granulomatosis con poliangeítis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), conocidas previamente como granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss respectivamente, y la poliangeítis microscópica (PAM).

2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Debido al solapamiento que puede existir entre ellas, durante muchos años se han hecho esfuerzos por establecer unos criterios que permitieran diferenciarlas.

En 1990, el American Collage of Rheumatology (ACR) definió unos criterios de clasificación para diferentes vasculitis sistémicas de inicio en la edad adulta, incluyendo GPA y GEPA. Posteriormente, en 1993, un grupo de expertos reunidos en Chapel Hill propuso una nueva clasificación con la intención de homogenizar la nomenclatura a nivel internacional, que fue revisada posteriormente en 2012.

Autores como Lie, Savage o Cassidy han intentado adaptar estas clasificaciones para su empleo en la edad pediátrica. En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología pediátrica (PReS) propuso una clasificación de las vasculitis en la infancia (**Tabla 1**). Posteriormente, en la Conferencia de Consenso de Ankara en 2008, las sociedades European League Against Rheumatism (EULAR) y la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (PRINTO) definieron y validaron junto a PReS unos criterios de clasificación para las cuatro principales vasculitis sistémicas pediátricas (vasculitis IgA, GPA, poliarteritis nodosa y arteritis de Takayasu) que combinan hallazgos clínicos, analíticos, radiográficos y anatomopatológicos (**Tabla 2**). En ningún caso son criterios diagnósticos, por lo que no deberían ser usados con esa finalidad.

Para GEPA o PAM no existen actualmente criterios de clasificación pediátricos disponibles. Por este motivo, las últimas recomendaciones europeas aconsejan que sean las definiciones propuestas en Chapel Hill (2012) las que se empleen en los estudios realizados en dicha población[1].

No obstante, existe cada vez más evidencia que sugiere que la actual clasificación de las VAA debería ser revisada dividiéndose según la especificidad antigénica de ANCA (serina proteasa o PR3 y mieloperoxidasa o MPO), pues se ha demostrado que estos distintos antígenos se asocian a claras diferencias genéticas, fenotípicas y de riesgo de recaída.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis en la infancia

Vasculitis predominantemente de gran vaso
• Arteritis de Takayasu
Vasculitis predominantemente de vaso de tamaño medio • Poliarteritis nodosa en la infancia • Poliarteritis cutánea • Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeño vaso • Granulomatosas: – Granulomatosis con poliangeítis – Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis • No granulomatosas: – Poliangeítis microscópica – Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) – Vasculitis leucocitoclástica aislada – Vasculitis urticariforme hipocomplementémica
Otras vasculitis • Enfermedad de Behçet • Vasculitis secundaria a infección (incluida hepatitis B asociada a PAN), malignidad y drogas • Vasculitis asociada a conectivopatías • Vasculitis del SNC (angeítis primaria infantil del SNC, cPACNS) • Síndrome de Cogan • No clasificadas

Fuente: Ozen S, *et al.* EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-41.

3. EPIDEMIOLOGÍA

A excepción de la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Schönlein Henoch, entidades frecuentes en la infancia, el resto de las vasculitis son patologías propias de la edad adulta. Además, el escaso número de registros de pacientes con estas enfermedades hace difícil conocer la verdadera incidencia en este grupo de edad, decribiéndose cifras variables entre el 0,5-6,39 casos/millón de niños/año.

A diferencia de los adultos, en la edad pediátrica las VAA afectan de manera preferente a niñas en la segunda década de la vida, con una edad media al diagnóstico de 11-14 años. En la cohorte ARChiVe que incluyó 231 niños que cumplían criterios de GPA o PAM se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad al debut, siendo más jóvenes los pacientes con PAM.

En términos de frecuencia, la GPA es la VAA más frecuente, seguido de la PAM y en último lugar, la GEPA, que representa aproximadamente menos del 2% de todos los casos de vasculitis pediátrica[2].

4. PATOGENIA

La patogénesis de las VAA es desconocida. Se postula que la entrada de determinados elementos, posiblemente por vía aérea, en individuos genéticamente predispuestos capaces de sintetizar anticuerpos antineutrófilo, desencadene la enfermedad. Así, distintos agentes medioambientales (sílice, mercurio), fármacos (penicilamina, propiltiouracilo, dapsona) y diferentes patógenos (*Staphylococcus aureus* y virus) han sido relacionados como probables factores detonantes de la inflamación inicial.

Tras la exposición, la respuesta individual del sistema inmune innato y adaptativo (disregulación de las células B y disbalance entre las células T-helper y T-efectoras) favorecería la producción patológica de ANCA, así como la formación de granulomas.

Los anticuerpos antineutrófilo son mayoritariamente autoanticuerpos Ig G dirigidos contra los gránulos de los neutrófilos. In vivo, son capa-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Criterios para la clasificación de la poliangeítis granulomatosa

Deben estar presentes al menos 3 de los 6 criterios siguientes:
1. Alteraciones histológicas (inflamación granulomatosa de la pared vascular arterial o del área perivascular o extravascular; en caso de biopsia renal, muestra glomerulonefritis necrotizante pauciinmune)
2. Afectación de la vía aérea superior (rinorrea purulenta o hemática crónica, epistaxis/granulomas recurrentes; perforación del septo nasal o nariz en silla de montar; sinusitis crónica o recurrente)
3. Afectación laringo-traqueo-bronquial (estenosis subglótica, traqueal o bronquial)
4. Afectación pulmonar (nódulos, cavitaciones o infiltrados fijos en la radiografía de tórax o tomografía computarizada)
5. ANCA positivos por inmunofluorescencia o ELISA (pANCA-MPO o cANCA-PR3)
6. Alteración renal (proteinuria >0,3 g/24 horas o relación albúmina/creatinina >30 mmol/mg en orina de 1 micción recogida a primera hora; hematuria >5 hematíes por campo, cilindros hemáticos, o 2 o más cruces en la tira reactiva de orina; o glomerulonefritis necrotizante pauciinmune)

Fuente: Ozen S, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):798-806.

ces de activar a los neutrófilos, acontecimiento que no sucede in vitro en sueros purificados. Estos hechos sugieren que, aunque los ANCA puedan influir en la etiopatogenia de las VAA, posiblemente existan factores adicionales que contribuyan en la producción del daño vascular.

Recientemente se ha demostrado el papel de la vía alternativa del complemento en este tipo de vasculitis. La generación de quimiotaxinas (C3a, C5a) puede amplificar la respuesta inflamatoria. Los hallazgos analíticos e histológicos apoyarían esta hipótesis puesto que los depósitos de C3 no son infrecuentes en pacientes con afectación renal y las cifras bajas del mismo en suero se relacionan con un peor pronóstico.

Por último, la genética parece estar indudablemente implicada. Determinadas variantes genéticas como HLA-DP, SERPINA1 (que codifica α1-antitripsina, sistema principal capaz de catabolizar PR3) y PRTN3 (que codifica PR3), entre otras, se han asociado con GPA, mientras que HLA-DQ se ha asociado principalmente con MPA.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen series amplias de niños con diagnóstico de GPA o PAM que describen el fenotipo clínico en este grupo de edad. Por el contrario, los estudios sobre GEPA están limitados, por su escasa frecuencia, a pequeñas series de casos y revisiones de literatura médica.

Aunque existen formas limitadas de enfermedad, las VAA se consideran, en general, enfermedades multisistémicas con capacidad para dañar diferentes órganos.

La forma de presentación es, a menudo, inespecífica. De hecho, en más del 50% de los pacientes la clínica constitucional (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso) precede en el tiem-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

po al resto de manifestaciones. No obstante, existen algunas particularidades que pueden permitir orientar la sospecha diagnóstica.

La GPA se caracteriza por la afectación del **tracto respiratorio superior** (50-80%), inicialmente en forma de rinitis, úlceras de mucosa nasal, mastoiditis, epistaxis, sinusitis u otitis. Cuando la enfermedad progresa, es característica la deformidad en silla de montar de la nariz por daño en el cartílago nasal, así como la estenosis subglótica, ambas típicas de la edad pediátrica. La afectación **pulmonar** (hemorragia pulmonar, pleuritis o enfermedad pulmonar intersticial) está presente en el 70-90% de los niños, se manifiesta con tos, dificultad respiratoria y hemoptisis. Por útlimo, el daño **renal** ocurre en el 50-80% de los niños de manera variable, desde anormalidades urinarias aisladas (proteinuria o hematuria microscópica) hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva e insuficiencia renal.

De manera menos frecuente, puede cursar con afectación oftalmológica, gastrointestinal, cutánea, articular o neurológica.

El inicio de la GEPA suele ser insidioso, combinando de manera progresiva **síntomas alérgicos** (asma grave, rinitis alérgica o poliposis nasal) **eosinofilia** sistémica y tisular y manifestaciones extrapulmonares secundarias a la **vasculitis sistémica**. La afectación cutánea (púrpura, petequias, urticaria, vesículas, livedo, úlceras, isquemia, exantema maculopapular o nódulos) es casi constante en estos pacientes y puede ser clínicamente indiferenciable de la poliarteritis nodosa. Los infiltrados pulmonares y la sinusitis suelen aparecer en más del 80% de los pacientes. La afectación cardiaca (enfermedad granulomatosa pericárdica y miocarditis eosinofílica) se presenta en casi la mitad de los casos, es grave y más frecuente en el paciente pediátrico, lo que podría explicar las mayores tasas de mortalidad descritas en las series de niños. Por el contrario, la clínica renal y neurológica (mononeuritis múltiple típicamente) se describe con menor frecuencia que en adultos. Otras manifestaciones que pueden estar presentes son artromialgias, abdominalgia o afectación ocular.

La PAM es la VAA más grave. Prácticamente el 100% de los pacientes presenta afectación **renal**. Suele ser en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, debutando el 30% con insuficiencia renal aguda. Además, se ha descrito que más de la mitad de los casos puede tener clínica gastrointestinal, musculoesquelética o cutánea. De manera menos frecuente, se presenta con una afectación pulmonar similar a la de la GPA. Cuando esto sucede y especialmente si se manifiesta en forma de hemorragia alveolar, puede ser potencialmente mortal. Hasta un 20% de los pacientes con PAM asocian afectación neurológica, tanto periférica como central (lesiones isquémicas cerebrales).

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

6.1. Laboratorio

La elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva), leucocitosis y trombocitosis, aunque sea inespecífica, refuerza la sospecha clínica de enfermedad inflamatoria sistémica. Además, pueden presentar alteraciones hematológicas, siendo la eosinofilia el más característico de GEPA y la anemia el hallazgo más frecuente en general en las VAA.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

En casos de afectación renal, puede observarse aumento de las cifras de urea y creatinina, así como proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos en el examen de orina.

En todas puede existir hipergammaglobulinemia, siendo la elevación aislada de IgE altamente sugestiva de GEPA.

Los ANCA suelen ser positivos, aunque su ausencia no descarta la enfermedad. Se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) con tres patrones diferentes:

- Citoplasmático (cANCA), cuyo antígeno es PR3: está presente en el 50-87% de pacientes diagnosticados de GPA, 17- 30% de PAM, y 5% de GEPA.
- Perinuclear (pANCA), cuyo antígeno es MPO: se detecta en el 55-90% de pacientes con diagnóstico de PAM, 25- 40% de GEPA y 13-26% de GPA.
- Indeterminado.

En los últimos años se han descrito patrones atípicos por IFI, con enzimoinmunoanálisis (ELISA) positivos frente antígenos diferentes a PR3 y MPO (elastasa, catepsina G, lactoferrina, etc.), en muy diversas patologías, estando su valor clínico discutido.

La doble positividad ANCA (PR3 y MPO) es rara y, en caso de presentarse, debe descartarse una vasculitis inducida por fármacos. Pueden no estar presentes al debut de la enfermedad y positivizarse posteriormente. Las formas limitadas de la enfermedad son, con frecuencia, ANCA negativos; así como dos de cada tres pacientes con GEPA. No existe relación entre los títulos de los anticuerpos y la actividad de la enfermedad y su importancia en el seguimiento de estos pacientes se halla cuestionada.

Hasta el momento y por consenso, la detección de ANCA se realiza primero mediante IFI en neutrófilos fijados con etanol, confirmándose posteriormente los resultados positivos mediante ELISA específico para PR3 y MPO. Sin embargo, los continuos avances técnicos en cuanto a la detección de ANCA cuestionan que el *screening* inicial por IFI continue siendo lo más adecuado puesto que se ha demostrado una amplia variabilidad entre los resultados de IFI realizados en diferentes laboratorios[3]. Además, la presencia de ANA en suero puede dar resultados falsamente positivos para pANCA mediante IFI. Esta interferencia desaparecería cuando se emplean neutrófilos fijados con formaldehído en lugar de con etanol, o cuando se determina el antígeno específico mediante ELISA.

6.2. Pruebas de imagen

La radiografía de tórax y, con mayor sensibilidad, la tomografía computarizada de senos y/o tórax, permitirán detectar infiltrados, nódulos y, en ocasiones, cavitaciones que puedan pasar clínicamente desapercibidos y que se consideran hallazgos típicos de la GPA.

6.3. Anatomía patológica

El diagnóstico de confirmación de VAA se obtiene mediante la biopsia de los tejidos afectados. No obstante, no siempre está disponible, bien porque no pueda realizarse por inestabilidad clínica del paciente o bien porque el resultado no sea concluyente, como sucede a menudo en las muestras de tracto respiratorio superior. La

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

característica histológica clave es la visualización de vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune, afectando preferentemente a los vasos de pequeño calibre. Esto puede asociarse con lesiones granulomatosas en la GPA y una inflamación rica en eosinófilos (y con frecuencia granulomatosa) en GEPA. Las VAA pueden presentar afectación glomerular (glomerulonefritis) así como tubular (nefritis tubulointersticial). Aunque la glomerulonefritis asociada a ANCA se describe clásicamente como pauci-inmune, la realidad es que algunos casos muestran depósito focal de inmunoglobulinas y fracciones de complemento, especialmente C3, describiéndose en estos pacientes un peor pronóstico. Las glomerulonefritis asociadas a PAM no presentan granulomas y asocian frecuentemente lesiones crónicas como glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial.

En el caso del riñón, la histología al debut se considera un importante predictor del pronóstico renal. En 2010, un grupo de trabajo internacional de patólogos renales propuso una clasificación histopatológica de la glomerulonefritis asociada a ANCA, dividiéndola en cuatro categorías diferenciadas (**Tabla 3**) que se relacionaron con el pronóstico renal a corto y largo plazo, siendo este excelente en las lesiones focales y pobre en los de clase esclerótica.

6.4. Otras pruebas

Deben realizarse de acuerdo a la situación clínica de cada paciente: electromiografía, estudio de conducción nerviosa, electrocardiograma o ecocardiograma, arteriografía mesentérica, ecografía, pruebas de función respiratoria, resonancia magnética, etc. El lavado broncoalveolar puede ser útil para confirmar la inflamación eosinofílica característica de la GEPA.

Tabla 3. Clasificación para glomerulonefritis asociada a ANCA

Focal: ≥50% de glomérulos normales
Crescéntica: ≥50% de glomérulos con semilunas celulares
Mixta: <50% normal, <50% semilunas celulares, <50% de glomérulos globalmente esclerosados
Esclerótica: ≥50% de glomérulos globalmente esclerosados

Fuente: Berden AE, *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1628-36.

7. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Las medidas de actividad tienen una doble finalidad, estandarizar pacientes tanto en ensayos clínicos como en la práctica habitual, así como aportar información pronóstica. Es importante que sean capaces de evaluar el cambio con el tiempo para que puedan estimar el efecto del tratamiento.

La puntuación del instrumento *A*ctividad de las Vasculitis de Birmingham (BVAS) es una herramienta multisistémica completa para la evaluación estándar de la vasculitis sistémica, utilizada en ensayos clínicos en adultos. Tanto el BVAS como el índice de extensión de la enfermedad (DEI) se consideran herramientas válidas para la evaluación del nivel de actividad de la enfermedad en vasculitis agudas y crónicas infantiles.

Además, aunque aún no estén formalmente validadas, como alternativa en el paciente pediátrico podrían emplearse tanto la Puntuación de Actividad de la Vasculitis Pediátrica (PVAS), basada en modificaciones al BVASv3 (última versión de BVAS), como el Índice de Daño de Vasculitis Pediátrica (PVDI), que es una versión modificada del Índice de Daño a la Vasculitis (VDI) empleado en adultos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

8. TRATAMIENTO

El abordaje de un paciente afecto de VAA debe ser multidisplinar debido a la afectación multisistémica que estas enfermedades pueden presentar.

El tratamiento (**Tabla 4**) dependerá del órgano afecto y de la intensidad del daño. Los avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas en los últimos años han permitido una mejoría significativa en el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades.

Existen dos fases:

8.1. Primera fase. Inducción de la remisión

La administración de altas dosis de glucocorticoides y ciclofosfamida durante 3-6 meses se considera el principal tratamiento para inducir la remisión en pacientes con repercusión sistémica. La ciclofosfamida puede ser administrada vía oral, siendo la dosis recomendada en Pediatría de 0,5-2 mg/kg/día. No obstante, con la finalidad de reducir la cantidad acumulada de ciclofosfamida y como alternativa a la vía oral, se pueden emplear la vía intravenosa.

En los últimos años, el rituximab ha demostrado la no inferioridad en la inducción de la re-

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento según situación clínica basado en las recomendaciones SHARE

Terapia de inducción
• Metilprednisolona 10-30 mg/kg intravenosa (máximo 1 g) 3 días consecutivos con posterior paso a vía oral
• Prednisolona 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) con descenso progresivo posterior.
• Ciclofosfamida 500-1000 mg/m^2 intrevenosa (máximo 1,2 g) cada 3-4 semanas durante 3-6 meses. Reducir dosis si fallo hepático o renal o persistente linfopenia, neutropenia o infecciones
• En casos seleccionados, rituximab o micofenolato de mofetilo (ver texto)
Enfermedad refractaria, recaída grave o fallo al tratamiento de inducción
• Cambio de inmunosupresor (ciclofosfamida, rituximab o micofenolato de mofetilo)
• Metilprednisolona 10-30 mg/kg intravenosa (máximo 1 g) 3 días consecutivos
• Aumentar prednisolona a 1 mg/kg/día, reducir luego gradualmente
• Considerar plasmaféresis
• Volver a la terapia de mantenimiento cuando se alcance la remisión
• Terapia biológica (anti TNF, Tocilizumab) e inmunoglobulinas
Terapia de mantenimiento
• Agentes de primera línea: azatioprina o micofenolato de mofetilo (esperar al menos 14 días tras ciclofosfamida). Debe mantenerse al menos 1-3 años. Se planteará suspender tratamiento solo una vez que hayan pasado al menos 12 meses de inactividad sin corticoide. Se recomienda desescalado progresivo durante 6 meses
• Prednisolona 0,1-0,2 mg/kg/día
Recaída menor (sin riesgo vital)
• Aumentar prednisolona 0,5 mg/kg/día y posteriormente reducir progresivamente a su dosis habitual en un periodo de 4 semanas
• Considerar aumentar dosis de inmunosupresor habitual

Fuente: Graeff N, *et al.* European consensus based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides- the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):656-71.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

misión en comparación con la ciclofosfamida y podría considerarse en aquellos pacientes que no toleran o no responden de manera adecuada al tratamiento convencional. El rituximab tiene como ventajas no alterar la fertilidad y conlleva un riesgo de malignidad aparentemente menor. Por este motivo, su uso en la población pediátrica ha aumentado de manera considerable, a pesar de que se necesitan estudios más amplios con seguimiento a largo plazo para establecer la eficacia y la seguridad del rituximab en pacientes de esta edad.

En aquellas formas limitadas, sin riesgo vital, se podría emplear también metotrexato o micofenolato de mofetilo vía oral. Este tratamiento no está recomendado si existiera alguno de los síntomas siguientes: afectación meníngea, cardiaca o mesentérica, enfermedad retroorbitaria, mononeuritis múltiple de inicio agudo o hemorragia pulmonar de cualquier gravedad.

8.2. Segunda fase. Mantenimiento

Para el mantenimiento de la remisión de VAA, se recomienda el tratamiento con glucocorticoides a bajas dosis y azatioprina, rituximab, metotrexato o micofenolato de mofetilo.

Aunque la frecuencia de recaída en niños no está bien establecida, el riesgo de que esta suceda, incluso años después del primer episodio, es alto. Por este motivo, se recomienda continuar con la terapia durante periodos prolongados de tiempo. El tratamiento de mantenimiento podría retirarse lentamente durante al menos 6 meses si un paciente ha estado en remisión sin corticoides durante al menos 12 meses (idealmente 24 meses mínimo).

En pacientes muy graves o que desarrollan insuficiencia renal rápidamente progresiva o hemorragia alveolar, podría emplearse como terapia adicional la plasmaféresis. En los que desarrollan enfermedad renal terminal, el trasplante renal sería una opción, aunque los datos en niños todavía son limitados.

Las inmunoglobulinas intravenosas a dosis elevadas se han empleado en las VAA, siendo su mecanismo de acción desconocido.

En la GPA, se recomienda añadir trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir la infección por *Pneumocystis jirovecii* o mupirocina intranasal para disminuir la tasa de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, cuya infección se asocia con un incremento de las recaídas.

También se han empleado de manera ocasional Anti TNF y Tocilizumab con resultados dispares. En la GPA el uso de etanercept no está justificado debido a la alta tasa de complicaciones y neoplasias con la que se asoció en los estudios.

9. PRONÓSTICO

El pronóstico depende del daño causado por la enfermedad, así como de la toxicidad de los fármacos empleados para controlarla.

La ciclofosfamida se ha relacionado tanto con infertilidad (especialmente en aquellos pacientes que han recibido altas dosis acumuladas) como con neoplasias.

El pronóstico a largo plazo depende del grado de afectación renal, habiéndose descrito la PAM como la VAA con más tasa de estadio renal terminal. Debido a que la categoría esclerótica presenta peores resultados en comparación con las otras clases, se debería valorar la con-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

veniencia de emplear una inmunosupresión agresiva, ya que la probabilidad de mejorar la función renal es baja y quizá deba evitarse para limitar los eventos adversos a corto y largo plazo. Por el contrario, las clases con menor daño son las que precisamente puedan requerir un tratamiento más intensivo. No obstante, se necesitaría realizar estudios para confirmar estos datos.

Otras secuelas, como afectación cardiaca, neuropatía periférica, deformidad nasal, estenosis subglótica o asma, pueden presentarse dependiendo del tipo y gravedad de vasculitis.

Aunque el pronóstico a largo plazo parece más favorable que el observado en adultos, con tasas de mortalidad bajas (5-10%), se necesitan estudios multicéntricos más amplios para describir la evolución en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader B, *et al*. European consensus based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides-the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(4):656-71.

2. Morishita KA, Moorthy LN, Lubieniecka JM, Twilt M, Yeung RSM, Toth MB, *et al*. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(7):1470-79.

3. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, *et al*. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):647-53.

4. Morishita K, Brown K, Cabral D. Pediatric vasculitis: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol 2015;27(5):493-9.

5. Fina A, Dubus JC, Tran A, Derelle J, Reix P, Fayon M, *et al*. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: data from the French RespiRare® cohort. Pediatr Pulmonol. 2018;53(12):1640-50.

6. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, *et al*. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1583-94.

7. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramírez GA, *et al*. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. Ital J Pediatr. 2017;43(1):46.

8. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):399-405.

9. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. Pediatr Nephrol. 2018;33(1):25-39.

10. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. Front Pediatr. 2018 Aug 16;6:226.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia

Lucía Rodríguez Diez
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Rodríguez Diez L. Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:249-258.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las vasculitis primarias del sistema nervioso central (SNC) en la infancia son trastornos inflamatorios que afectan a los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal en niños previamente sanos.

Los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen pueden no ser concluyentes y superponerse con otros trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos y con vasculopatías no inflamatorias. Esto, unido a su extrema rareza, hace que su reconocimiento se convierta en un desafío para el clínico.

El diagnóstico precoz es crucial, ya que la reversibilidad de los déficits neurológicos se encuentra íntimamente relacionada con el inicio temprano del tratamiento.

Palabras clave: vasculitis; sistema nervioso central; trastornos cerebrales inflamatorios; infancia.

Childhood primary angiitis of the central nervous system

ABSTRACT

Childhood primary angiitis of the central nervous system (CNS) is an inflammatory disorder that affects the blood vessels of the brain and spinal cord in previously healthy children.

Clinical, laboratory and imaging findings can be inconclusive and overlap with other non-vasculitic inflammatory brain diseases and with non-inflammatory vasculopathies. This fact, combined with its extremely low frequency, poses a diagnostic challenge for clinicians.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Early diagnosis is crucial, as the reversibility of neurological deficits is strongly associated with early initiation of treatment.

Key words: vasculitis; central nervous system; inflammatory brain diseases.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos cerebrales inflamatorios o IBrainD (de sus siglas en inglés *inflammatory brain diseases*) engloban un amplio espectro de enfermedades caracterizadas por la presencia de un déficit neurológico o psiquiátrico adquirido en un niño previamente sano, provocado por la activación de una respuesta inflamatoria, bien de manera idiopática (o primaria) o secundaria a una condición sistémica subyacente, con producción de citoquinas y anticuerpos dirigidos contra distintos componentes del sistema nervioso central. En las vasculitis, la diana de esta respuesta inflamatoria son los vasos sanguíneos; el infiltrado inflamatorio de la pared vascular condiciona un engrosamiento de la misma que puede llegar a comprometer el flujo sanguíneo o generar irritación del parénquima cerebral circundante[1].

Esta entidad fue descrita por primera vez en adultos en 1959 por Cravioto *et al*., siendo la mayoría de los casos informes de autopsias en los que se describía una inflamación granulomatosa de las arterias cerebrales. El término vasculitis primarias del sistema nervioso central o PACNS (de sus siglas en inglés *primary angiitis of central nervous system*) fue acuñado en 1988 por Calabrese et al., quiénes propusieron unos criterios, aún vigentes en la actualidad, para su diagnóstico en adultos y que incluyen la presencia de un déficit neurológico adquirido junto con evidencia angiográfica o histológica de vasculitis del SNC en ausencia de una condición sistémica que pueda explicar estos hallazgos[1].

Posteriormente, los criterios de Calabrese fueron adaptados y modificados por Benseler *et al*. en 2006 para aplicarlos a las vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia o cPACNS (de sus siglas en inglés *childhood primary angiitis of central nervous system*), quedando esta entidad definida por[2]:

- Presencia de un déficit neurológico o psiquiátrico adquirido en un paciente ≤18 años.
- Evidencia angiográfica o histológica de vasculitis del SNC.
- Ausencia de una condición sistémica que pueda explicar estos hallazgos.

2. CLASIFICACIÓN

Las cPACNS se clasifican atendiendo al calibre del vaso afectado y a los hallazgos en angiografía en:

- **cPACNS de vasos de mediano o gran tamaño**, angiográficamente positivos. Dentro de este grupo se distinguen además 2 categorías según el curso de la enfermedad:
  - **No progresivas o NP-cPACNS** (de sus siglas en inglés *nonprogressive childhood pri-*

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

mary angiitis of central nervous system). Se trata de un trastorno inflamatorio de la pared vascular de curso monofásico que afecta unilateralmente a segmentos proximales de la arteria cerebral anterior o media o a la porción distal de la carótida interna. Se caracteriza por la no evidencia de afectación de nuevos territorios o extensión de la afectación inicial en una prueba de imagen realizada a los 3 meses del debut de la enfermedad.

– **Progresivas o P-cPACNS** (de sus siglas en inglés *progressive childhood primary angiitis of central nervous system*). Es un trastorno inflamatorio crónico que puede afectar a vasos proximales y distales, de manera uni- o bilateral. Puede presentarse con afectación de más de un territorio vascular en el debut o con aparición de nuevos segmentos vasculares afectados en una prueba de imagen realizada tras 3 meses de enfermedad.

- **cPACNS de vasos pequeños**, angiográficamente negativos o SV-cPACNS (de sus siglas en inglés *small vessel childhood primary angiitis of central nervous system*). Es un trastorno inflamatorio que afecta a vasos de pequeño calibre y que, por definición, cursa con una angiografía normal.

Cabe mencionar que la terminología empleada en esta clasificación para definir el calibre del vaso afectado es discordante con la clasificación de vasculitis de Chapel Hill, en la que los únicos vasos considerados de gran tamaño son la aorta y sus ramas. Así, en la clasificación de las vasculitis primarias del SNC se consideran vasos de mediano o gran tamaño a todos aquellos segmentos vasculares visibles en angiografía[3].

Las distintas formas de cPACNS difieren en su presentación clínica, el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Pocos son los datos epidemiológicos y demográficos recogidos en la literatura médica sobre las vasculitis primarias del SNC. Su incidencia y prevalencia en la infancia no han sido determinadas, mientras que, en la edad adulta, se estima una tasa de incidencia anual de 2,4 casos por millón de personas-año[4].

En cuanto a la distribución por sexos, las vasculitis primarias del SNC de vasos de mediano y gran calibre son más frecuentes en niños, dato que concuerda con la mayor prevalencia del infarto cerebral pediátrico (su manifestación clínica más frecuente) en varones, mientras que en las vasculitis de pequeños vasos predomina el sexo femenino[3].

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo clínico de las cPACNS es muy variable y depende de multitud de factores como el calibre y la localización de los vasos afectados, la extensión de la afectación vascular, el número de territorios involucrados, la respuesta del huésped a la inflamación y la duración y gravedad de la misma[1].

La inflamación vascular provoca edema y engrosamiento de la pared con la consecuente disminución del flujo sanguíneo distal sin que este se interrumpa por completo, lo que explica que las manifestaciones clínicas de estos trastornos sean con frecuencia ondulantes[4].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

En las NP-cPACNS, los vasos más comúnmente afectados son las arterias perforantes procedentes de la región proximal de la arteria cerebral media, encargadas de la irrigación de los ganglios basales[4]. Su presentación clínica es la propia de un infarto cerebral isquémico unilateral con aparición súbita de un déficit neurológico focal en forma de hemiparesia, hemianestesia o defecto en la motricidad fina. Hasta un 40% de los casos se presentan además con cefalea. Los déficits neurológicos difusos, los cambios de comportamiento, las convulsiones y los síntomas constitucionales son infrecuentes en este subtipo[1].

Las P-cPACNS pueden presentarse de manera aguda, subaguda o crónica y afectan tanto a segmentos vasculares proximales como distales. La afectación de segmentos distales provoca una irritación directa del tejido cerebral que se manifiesta con pérdida de funciones superiores, como el comportamiento o la memoria[4]. Clínicamente, combinan déficits neurológicos focales similares a los descritos en las NP-cPACNS con otros déficits difusos como dificultad de concentración, trastornos del comportamiento, disfunción cognitiva o síntomas psiquiátricos. El 95% de estos pacientes asocian cefalea, mientras que los síntomas constitucionales y las convulsiones son muy infrecuentes. Este inicio insidioso con síntomas más inespecíficos y que varían en intensidad a lo largo de días o semanas hace que el tiempo hasta establecer el diagnóstico sea con frecuencia más prolongado[1].

La inflamación de los vasos de pequeño tamaño del cerebro y la médula espinal en las SV-cPACNS puede causar cualquier síntoma neurológico o psiquiátrico. La manifestación clínica más frecuente son las convulsiones (80%) que pueden ser de cualquier tipo, incluso un estatus epiléptico refractario. Asocian déficits neurológicos difusos en forma de cambios de comportamiento, síntomas psiquiátricos o disminución del rendimiento escolar, que pueden presentarse a lo largo de semanas o meses. Asimismo, síntomas constitucionales como fiebre o astenia suelen estar presentes[1,4].

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1. Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio tienen escasa sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las cPACNS, pero son útiles en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades sistémicas.

El estudio de las cPACNS debe incluir[5,6]:

- Hemograma y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]). Estos marcadores suelen ser negativos en el caso de las NP-cPACNS y estar elevados en los otros subtipos, especialmente en las SV-cPACNS, aunque su normalidad no excluye el diagnóstico.

- Otros marcadores inflamatorios como inmunoglobulinas (IgG), albúmina y complemento (C3, C4).

- Coagulación: INR, TTPA, dímero D y anticoagulante lúpico.

- Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA), antígeno nuclear extraible (ENA), anti-DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

reumatoide (FR), anticuerpos antifosfolípidos, anti-TPO, anti-aquaporina 4.

- Factor de von Willebrand. Es una glicoproteína producida por las células endoteliales que en algunos estudios se propone como marcador de actividad de las cPACNS[7].

- Urinoanálisis (proteinuria y hematuria).

- Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo: presión de apertura, celularidad, proteínas, glucosa y bandas oligoclonales. El análisis del LCR suele ser normal en las NP-cPACNS y mostrar presión de apertura elevada, pleocitosis moderada y aumento de las proteínas en los otros subtipos de cPACNS. Además, hasta en un 30% de las SV-cPACNS se pueden detectar bandas oligoclonales. Al igual que con los marcadores inflamatorios en sangre, la normalidad del LCR no excluye el diagnóstico de cPACNS. Ante la sospecha clínica de encefalitis mediada por anticuerpos, el estudio del LCR también debe incluir anticuerpos anti neuronales (anti-NMDAr, anti-AMPAr, anti-GABABr, anti-NMO).

- Despistaje infeccioso en sangre y LCR.

5.2. Pruebas de imagen[1,8]

- Resonancia magnética (RM), incluyendo secuencias en T1, T2, FLAIR, difusión y contraste con gadolinio. En las NP-cPACNS típicamente se detectan lesiones isquémicas unilaterales en territorios irrigados por grandes vasos, especialmente a nivel de ganglios basales. En las P-cPACNS las lesiones pueden ser isquémicas o inflamatorias y con frecuencia afectan a más de un territorio vascular o incluso pueden ser bilaterales. Las SV-cPACNS muestran lesiones multifocales, aunque es poco frecuente que estas sean de origen isquémico.

- Angiorresonancia magnética (angio-RM). Permite demostrar el engrosamiento de la pared vascular y la captación de contraste secundaria a la inflamación, dato muy sugestivo de vasculitis.

- Angiografía convencional. Clásicamente, se ha considerado el *gold standard* para el diagnóstico de las vasculitis del SNC. Es una técnica invasiva y con frecuencia requiere anestesia general en la población pediátrica. En cualquier caso, se considera superior a la angio-RM en la visualización de la circulación posterior y de segmentos vasculares distales. Está indicada en pacientes con alta sospecha de cPACNS y angio-RM negativa.

Tanto la angio-RM como la angiografía convencional son, por definición, negativas en las SV-cPACNS.

5.3. Biopsia cerebral

La biopsia cerebral es imprescindible para establecer el diagnóstico de las SV-cPACNS. Idealmente, debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con corticoides.

Esta debe contener las 3 capas (sustancia blanca, sustancia gris y leptomeninges) y preferiblemente proceder de una lesión identificada en RM. Cuando las lesiones no son accesibles, se obtendrá muestra del lóbulo frontal no dominante, con una rentabilidad diagnóstica similar[4,9].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

En contraste con lo observado en las biopsias de vasculitis cerebrales en adultos, en las que el hallazgo más frecuente es una inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas, las cPACNS se caracterizan por un infiltrado inflamatorio linfocítico angiocéntrico o perivascular con células endoteliales reactivas.

La biopsia cerebral permite además el diagnóstico diferencial con otras patologías como las enfermedades desmielinizantes o las infecciones (inclusiones virales, cultivo de biopsia).

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las cPACNS incluye fundamentalmente las vasculitis secundarias del SNC, los trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos y las vasculopatías no inflamatorias[4].

6.1. Vasculitis secundarias del SNC

La inflamación de los vasos sanguíneos cerebrales puede ocurrir en el contexto de una enfermedad sistémica subyacente, pasando entonces a clasificarse como vasculitis secundarias del SNC. Las principales causas de estas vasculitis quedan recogidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Vasculitis secundarias del SNC[4]

Infecciones: • Bacterias. *Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Salmonella typhi,* otros • Virus. Virus varicela zoster, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, VIH, virus de la hepatitis B y C, enterovirus, otros • Hongos. *Aspergillus, Candida albicans, Actinomyces,* otros
Enfermedades reumatológicas sistémicas: • Vasculitis sistémicas. Arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, vasculitis asociadas a ANCA, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki y púrpura de Schönlein-Henoch • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis juvenil • Síndrome de Sjögren • Esclerodermia
Enfermedades inflamatorias sistémicas/desregulación inmune: • Enfermedad inflamatoria intestinal • Linfohistiocitosis hemofagocítica • Enfermedades autoinflamatorias: CAPS, FMF, SAVI, déficit de ADA2, síndrome de Aicardi-Goutières • Enfermedad injerto contra huésped
Neoplasias
Vasculitis inducidas por drogas o fármacos
Vasculitis inducidas por radiación

Las vasculitis secundarias del SNC pueden afectar a cualquier segmento vascular y comportarse clínicamente de manera similar a cualquiera de los subtipos de cPACNS, por lo que ante un niño con sospecha diagnóstica de vasculitis del SNC es fundamental realizar un estudio exhaustivo para descartar una condición sistémica subyacente.

Las infecciones son la causa más frecuente de vasculitis secundaria del SNC y pueden producirse por invasión directa de la pared vascular, desencadenando una respuesta inflamatoria local, o por mecanismos indirectos como inmunocomplejos, superantígenos o mimetismo molecular[10].

De entre ellas, la vasculitis secundaria al virus de la varicela, conocida como angiopatía posvaricela, se considera la causa infecciosa/inflamatoria más frecuente de infarto cerebral en la infancia. La angiopatía posvaricela se produce por reactivación del virus en los primeros 12 meses tras la primoinfección provocando una

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

inflamación de la pared vascular de la carótida interna o de los segmentos proximales de las arterias cerebrales anterior y media dando origen a un infarto isquémico. Angiográficamente, se caracteriza por una estenosis unilateral de la carótida interna o de sus ramas con captación de contraste de la pared vascular. En ausencia de tratamiento, la afectación vascular puede progresar hasta 6 meses después del daño inicial. Además, la angiopatía posvaricela se ha relacionado con un riesgo aumentado de sufrir eventos isquémicos recurrentes[11].

6.2. Vasculopatías no inflamatorias

Las vasculopatías no inflamatorias constituyen el principal diagnóstico diferencial de las cPACNS de vasos de mediano y gran calibre. Dentro de ellas se encuentran la displasia fibromuscular, la disección arterial intracraneal y la enfermedad de Moyamoya.

La displasia fibromuscular es un trastorno idiopático, raro en la infancia, en el que la arquitectura anómala de la pared vascular con proliferación fibrosa de la capa media o disrupción de la interna condiciona un mayor riesgo de estenosis, disección y hemorragia. Los vasos afectados con mayor frecuencia son las arterias renales, aunque cualquier arteria de mediano calibre puede verse afectada, incluyendo carótida interna distal y sus ramas. Las pruebas de imagen con contraste permiten diferenciarlo de las vasculitis.

La disección arterial intracraneal se asocia con frecuencia a traumatismos, aunque también puede ocurrir de manera espontánea. Esta patología presenta hallazgos característicos en la angiografía convencional, como la presencia de una doble luz arterial.

La enfermedad de Moyamoya puede ocurrir de forma aislada o en el contexto de otras patologías como el síndrome de Down, la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Alagille. Aunque históricamente se ha considerado una vasculopatía no inflamatoria, estudios recientes abogan por un mecanismo patogénico inflamatorio aún no filiado que condiciona una hiperplasia de la íntima por proliferación de células musculares lisas de la túnica media que rompen y penetran a través de la lámina elástica interna. La enfermedad de Moyamoya se caracteriza por la estenosis uni o bilateral de las arterias carótida interna distal y segmentos proximales de la cerebral anterior o media, acompañada de una formación anormal de vasos colaterales[12].

Estas y otras condiciones más raras a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente positivas quedan recogidas en la **Tabla 2**.

6.3. Trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos

Los trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos constituyen el principal diagnóstico diferencial de las SV-cPACNS. En ellos, la diana de la respuesta inflamatoria son otras estructuras cerebrales distintas a los vasos sanguíneos. Estos trastornos se agrupan atendiendo a su mecanismo patogénico en desmielinizantes, mediados por anticuerpos, mediados por células T y granulomatosos.

Los trastornos cerebrales inflamatorios desmielinizantes incluyen entidades clínicas muy diferentes y en ellas se cree que una infección u otro agente medioambiental es el desencadenante que origina una inmunodesregulación

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente positivas o de vasos de mediano o gran calibre[1,4,11]

Vasculopatías no inflamatorias: • Displasia fibromuscular • Disección intracraneal • Enfermedad de Moyamoya primaria o secundaria a neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Down, síndrome de Alagille y otros • Tromboembolismo cerebral. Idiopático o secundario a coagulopatías congénitas o adquiridas como homocisteinuria o síndrome antifosfolípido • Hemoglobinopatías como anemia de células falciformes, talasemia, otros
Condiciones relacionadas con vasoespasmos cerebrales: • Canalopatías • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) • Vasoespasmos cerebrales inducidos por drogas o fármacos
Síndromes genéticos con vasculopatía cerebral asociada: • Vasculopatías del tejido conectivo como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, otros • Vasculopatías mitocondriales como Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) • Vasculopatías metabólicas como enfermedad de Fabry, enfermedad de McArdle, otros
Otros síndromes asociados con vasculopatía cerebral: • Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye abnormalities, Sternal cleft and Supraumbilical raphe syndrome (PHACES) • Síndrome de Cogan • Síndrome de Susac

en un individuo genéticamente predispuesto[1]. Estos trastornos pueden ser monofásicos o polifásicos.

Entre las enfermedades desmielinizantes monofásicas destaca la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), definida como el primer episodio de desmielinización inflamatoria con déficits neurológicos polifocales que reflejan la implicación de múltiples zonas del SNC acompañado de encefalopatía (definido como alteración del comportamiento o la consciencia). Un segundo tipo de enfermedad desmielinizante monofásica son los CIS (de sus siglas en inglés *Clinically Isolated Syndrome*), que se diferencian del anterior en la ausencia de encefalopatía y en que pueden ser monofocales (neuritis óptica, mielitis transversa) o polifocales. La enfermedad desmielinizante polifásica por excelencia es la esclerosis múltiple que se define por la aparición de 2 o más eventos desmielinizantes separados en tiempo (4 o más semanas) y espacio[13].

Los trastornos cerebrales inflamatorios mediados por anticuerpos están producidos por anticuerpos dirigidos contra estructuras del SNC (anti-NMDAr, anti-AMPAr, anti-GABABr) o asociados a enfermedades sistémicas que cruzan la barrera hematoencefálica (anti-TPO, anti-TGG, anti-Streptococcus). Aunque clásicamente se han asociado a neoplasias, cada vez es más destacada su presencia en encefalitis autoinmunes no paraneoplásicas[1,14].

Estas y otras patologías que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las SV-cPACNS quedan recogidas en la **Tabla 3**.

7. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de las vasculitis primarias del SNC es controlar la inflamación de la pared vascular, prevenir eventos isquémicos secundarios, mejorar el remodelado vascular, controlar los síntomas neurológicos y prevenir los efectos secundarios del tratamiento y de la enfermedad[4].

No existen unas guías estandarizadas para el tratamiento de las cPACNS, pero el grupo que

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las cPACNS angiográficamente negativas o de vasos pequeños[1,4,11]

Trastornos cerebrales inflamatorios no vasculíticos
Enfermedades desmielinizantes: • Encefalitis aguda desmielinizante (ADEM) • Esclerosis múltiple • Neuritis óptica desmielinizante • Mielitis transversa aguda
Enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por anticuerpos: • Encefalitis anti-NMDAR • Encefalitis límbica • Neuromielitis óptica • Encefalitis de Hashimoto • Paediatric Autoinmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDA)
Enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por células T: • Encefalitis de Rasmussen
Enfermedades cerebrales inflamatorias granulomatosas: • Neurosarcoidosis
Enfermedades metabólicas asociadas con lesiones cerebrales inflamatorias o isquémicas
Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS)
Rolandic Mitochondrial Encephalomyopathy (ROME)
Deficiencia de polimerasa γ

lidera el estudio Brainworks ha propuesto un protocolo que se describe a continuación y que incluye[4,5]:

- Tratamiento inmunosupresor, que difiere según el subtipo de cPACNS.
- Tratamiento antitrombótico/antiagregante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 2 semanas seguido de dosis bajas de AAS.
- Protección ósea con calcio (1000 mg/día) y vitamina D (1000 UI/día) vía oral.
- Tratamiento sintomático.

En las NP-cPANCS, el tratamiento inmunosupresor incluye pulsos diarios de metilprednisolona (30 mg/kg/día, máximo 1 g) durante 3-5 días, seguido de prednisona oral durante 3 meses (2 mg/kg/día el primer mes, máximo 60 mg, 1,5 mg/kg/día el segundo mes, 1 mg/kg/día el tercer mes). Tras completar 3 meses de tratamiento, se repite la neuroimagen. Si no existe evidencia de progresión de la afectación inicial o aparición de nuevos territorios afectados, se detiene el tratamiento inmunosupresor con descenso semanal de la dosis de prednisona hasta su retirada. Si por el contrario las pruebas de imagen muestran progresión de la enfermedad, el paciente se reclasifica con P-cPACNS.

Los pacientes con P-cPACNS y SV-cPACNS requieren un tratamiento inmunosupresor más prolongado (18 meses) y agresivo que incluye:

- Fase de inducción (0-6 meses):
  - Pulsos diarios de metilprednisolona (30 mg/kg/día, máximo 1 g) durante 3-7 días seguido de prednisona oral (2 mg/kg/día, máximo 60 mg) con descenso mensual lento.
  - Pulsos mensuales de ciclofosfamida (500-750 mg/m^2, 7 dosis). Requieren profilaxis de infección por *Pneumocystis* con trimetoprim-sulfametoxazol.
- Fase de mantenimiento (7-18 meses):
  - Continuar con descenso mensual lento de prednisona.
  - Micofenolato (micofenolato de mofetilo 800-1200 mg/m^2 en 2 dosis o ácido mi-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

cofenólico 500-800 mg/m^2 en 2 dosis) o azatioprina (2-3 mg/kg/día, máximo 150 mg) orales. Recientes estudios sugieren mayores tasas de remisión con micofenolato que con azatioprina[15,16].

Otros fármacos empleados en el tratamiento de las vasculitis primarias del SNC en casos de refractariedad o recaídas son el metotrexato, el infliximab y las inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Twilt M, Benseler SM. CNS vasculitis in children. Mult Scler Relat Disord. 2013;2(3):162-71.

2. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, *et al.* Central nervous system vasculitis in children. Arthritis Rheum. 2006;54:1291-7.

3. Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(3):162-71.

4. Twilt M, Benseler SM. Vol. 133. Central nervous system vasculitis in adults and children. 1.ª ed. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2016. p. 283-300.

5. Childhood CNS Vasculitis and Inflammatory Brain Diseases [en línea] [consultado el 24/06/2020]. Disponible en: http://www.sickkids.ca/Research/Brainworks/index.html

6. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: A diagnostic approach. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(5):553-61.

7. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. Von Willebrand factor antigen-A possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? Rheumatol (United Kingdom). 2012;51(10):1838-45.

8. Wilson N, Pohl D, Michaud J, Doja A, Miller E. MRI and clinicopathological correlation of childhood primary central nervous system angiitis. Clin Radiol. 2016;71(11):1160-7.

9. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. Ann Neurol. 2010;68(5):602-10.

10. Rodríguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(1):39-47.

11. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and Secondary Central Nervous System Vasculitis. J Child Neurol. 2012;27(11):1448-59.

12. Huang S, Guo ZN, Shi M, Yang Y, Rao M. Etiology and pathogenesis of Moyamoya Disease: An update on disease prevalence. Int J Stroke. 2017;12(3):246-53.

13. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: Acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2009;22(3):233-40.

14. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol. 2010;257(4):509-17.

15. Rosati A, Cosi A, Basile M, Brambilla A, Guerrini R, Cimaz R, et al. Mycophenolate mofetil as induction and long-term maintaining treatment in childhood: Primary angiitis of the central nervous system. Jt Bone Spine. 2017;84(3):353-6.

16. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: An open-label cohort study. Lancet Neurol. 2010;9(11):1078-84.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Arteritis de Takayasu

Lucía Lacruz Pérez[1], M.ª Concepción Mir Perelló[2]
[1]Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Grupo Disciplinar de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears. Palma de Mallorca
[2]Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Lacruz Pérez L, Mir Perelló MC. Arteritis de Takayasu. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:259-269.

SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica que afecta principalmente a grandes vasos, y es la tercera causa de vasculitis en niños. Su diagnóstico es difícil, porque en la fase aguda son síntomas muy inespecíficos (astenia, artralgias, mialgias, fiebre, anorexia, pérdida de peso y dolor en la zona de arterias afectadas) que pueden persistir durante meses. Con el tiempo, se produce estenosis, dilatación y aneurismas. Los hallazgos clínicos más comunes se derivan de la isquemia de los miembros o los órganos afectos. Los criterios de clasificación que se utilizan en la actualidad son los de EULAR/Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)/PReS, publicados en 2010.

No contamos con biomarcadores fiables y la actividad inflamatoria no siempre se correlaciona con elevación de los reactantes de fase aguda. En cuanto a técnicas de imagen, la angio-RM o la angio-TC son las más útiles. La angio-RM es preferible porque minimiza la radiación y aporta información sobre la pared arterial. Entre las escalas para evaluar la actividad contamos con PVAS (para la actividad de vasculitis en niños), y la ITAS-2010 (específica de AT), con buena correlación entre ellas.

Recientemente se ha publicado el consenso europeo del SHARE Vasculitis Working Group sobre el tratamiento de las vasculitis. Este se basa en el uso de glucocorticoides combinado con inmunosupresores para inducir remisión y como terapia de mantenimiento. Los más utilizados han sido ciclofosfamida y metotrexato. También azatioprina y micofenolato. En casos refractarios o severos se puede plantear el uso de anti-TNF, tocilizumab o rituximab.

Palabras clave: vasculitis; Takayasu; Pediatría.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Takayasu arteritis

ABSTRACT

Takayasu arteritis (TA) is a chronic vasculitis that mainly affects large vessels, and is the third cause of vasculitis in children. Its diagnosis is challenging because symptoms are highly nonspecific in the acute phase (asthenia, arthralgia, myalgia, fever, anorexia, weight loss and localized pain in the area of the affected arteries), which may persist for months. Over time, stenosis, dilation and aneurysms develop. The most common clinical findings result from ischemia in the affected limbs or organs. The classification criteria currently used are those of EULAR / Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) / PRES, published in 2010.

At present there are no reliable biomarkers and the inflammatory activity is not always associated with the elevation of acute phase reactants. Magnetic resonance angiography and computed tomography angiography are the most useful imaging test. Magnetic resonance angiography is preferable because it minimizes exposure to radiation and provides information about the arterial wall. Several scales are available to evaluate disease activity, including the PVAS (for the activity of vasculitis in children), and the ITAS-2010 (specific for TA), whose results have exhibited a good correlation.

The European SHARE Vasculitis Working Group has recently published a consensus document on the management of vasculitis. Treatment is based on the administration of glucocorticoids combined with immunosuppressants to induce remission and for maintenance therapy. The recommended drugs are cyclophosphamide and methotrexate, although azathioprine and mycophenolate are alternative options. The use of anti-TNF, tocilizumab or rituximab can be considered in refractory or severe cases.

Key words: vasculitis; Takayasu; paediatrics.

1. INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica idiopática que afecta principalmente a grandes vasos, como son la aorta y sus ramas principales[1,2]. Se presenta generalmente en la tercera y cuarta décadas de la vida, pero se han descrito numerosos casos en edad infantil[3]. Tiene una distribución mundial, con una incidencia anual que se estima entre 1,2 y 2,6 casos por cada millón de habitantes[4].

Se trata de la tercera causa de vasculitis en edad pediátrica, tras la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki. El diagnóstico de la AT supone un reto para el pediatra, ya que en la fase aguda de la enfermedad la sintomatología suele ser inespecífica y no existen biomarcadores específicos de la enfermedad[1].

La AT es una enfermedad inflamatoria. Su patogenia sigue sin estar bien definida, aun-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

que se conoce la implicación de mecanismos inmunes mediados por células que secretan citoquinas proinflamatorias. Se ha estudiado una posible asociación genética con el antígeno leucocitario humano (HLA)-B52 y con un polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral (TNF)[5]. Histopatológicamente, se observa un infiltrado linfomonocitario y, ocasionalmente, células gigantes con presencia de granulomas, que afecta inicialmente a la adventicia, pero que progresa hacia la luz arterial, en forma de panarteritis. Con el tiempo, se produce una reducción de la luz por engrosamiento, debida a la fibrosis de la íntima y de la media, aparecen fenómenos trombóticos y, de forma progresiva, estenosis, dilatación y aneurismas[4]. Los hallazgos clínicos más comunes se derivan de la isquemia de los miembros o los órganos afectos.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primera fase de la enfermedad (preestenótica o inflamatoria), está caracterizada por síntomas constitucionales como astenia, artralgias, mialgias, fiebre, anorexia, pérdida de peso y dolor en la zona de las arterias afectadas. Esta fase puede persistir durante meses e incluso años, debido a que cursa con síntomas muy inespecíficos difíciles de identificar. Evolutivamente va apareciendo otro tipo de sintomatología, como eritema nodoso en miembros inferiores, cefalea, dolor abdominal recurrente y vómitos (a causa de la afectación de arterias abdominales), o bien adenopatías cervicales o supraclaviculares.

En la fase crónica o isquémica, cuando la inflamación arterial progresa, se desarrolla la estenosis, y aparecen los síntomas derivados de obliteración arterial en relación con el territorio de irrigación afectado. Estos signos incluyen claudicación de extremidades, hipertensión arterial (HTA), afectación pulmonar, etc. Por otra parte, la diferencia de pulsos en extremidades es un signo común de la AT; así como en adultos la diferencia suele darse entre miembro superior derecho e izquierdo, en niños suele darse entre miembros superiores e inferiores (por una mayor frecuencia de afectación abdominal).

Las características de la arteritis de Takayasu en niños ha sido descrita en una serie pediátrica de 181 pacientes[1]. El síntoma más frecuente al diagnóstico fue la HTA (83%), seguido de cefalea (31%), fiebre (29%), disnea (23%), pérdida de peso (22%) y vómitos (20%). La sintomatología musculoesquelética, como artralgias o mialgias, varían en distintas publicaciones del 14 al 53%. Otras series pediátricas[6] recogen otros síntomas: palpitaciones (25%), nódulos (25%), dolor abdominal (19%), claudicación (17%) o dolor torácico (11%). En esta serie también la edad media al inicio fue de 11,4 años, con un predominio del sexo femenino de 3:1. El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de arteritis de Takayasu muestra una media de 19 meses, mayor que en la mayoría de las series publicadas en adultos.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varias condiciones pueden corresponderse clínica y analíticamente con la AT, principalmente en fases iniciales de la enfermedad. La **Tabla 1** muestra diferentes entidades que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El primer intento de clasificar la AT clínicamente fue realizado por Ishikawa en 1978. La clasificación ha recorrido un largo camino desde entonces. Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) fueron propuestos en 1990, y se siguen utilizando ampliamente en la clasificación de pacientes adultos con AT[6].

La European League Agaisnt Rheumatism (EULAR) avaló los criterios para vasculitis pediátricas, que fueron validados en la Conferencia de Consenso de Ankara 2008. La versión final para los criterios de clasificación de cada una de las vasculitis fue publicada en 2010 como criterios de EULAR/Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)/Paediatric Rheumatology European Society (PReS). Estos son los utilizados en la actualidad para clasificar la Arteritis de Takayasu en la edad pediátrica (**Tabla 2**), ya que tienen una elevada sensibilidad (100%) y especificidad (99,9%)[7].

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la arteritis de Takayasu

Infecciones	Sepsis o endocarditis Tuberculosis Virus inmunodeficiencia humana Brucelosis
Vasculitis inflamatorias	Enfermedad de Kawasaki Panarteritis nodosa Granulomatosis con poliangeítis Síndrome de Cogan
Enfermedades autoinmunes	Fiebre reumática Lupus eritematoso sistémico Sarcoidosis
Vasculopatías no inflamatorias	Síndrome de Williams Coartación de aorta congénita Ehler-Danlos tipo IV Síndrome de Marfan Neurofibromatosis tipo I
Otras	Post radioterapia Aneurismas cerebrales Síndromes relacionados con inmunoglobulina G4 Ergotismo

5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

5.1. Histología

Una serie pediátrica del Reino Unido[4] observó infiltración linfocitaria con neovascularización incipiente y ausencia de granulomas. Este hallazgo contrasta con lo observado en adultos, en los que predomina la presencia de granulomas.

5.2. Laboratorio

La evaluación de la actividad de la enfermedad en la AT sigue siendo un reto. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son reactantes de fase aguda (RFA) que, aunque se suelen correlacionar con la actividad inflamatoria, carecen de sensibilidad para ser clínicamente fiables[8]. Se han descrito casos con vasculitis activa en ausencia de elevación de RFA[4].

Se han propuesto nuevos biomarcadores que se correlacionen con la actividad de la enfermedad, incluyendo matriz de metaloproteinasa (MMP) -2, -3 y -9, IL-6 en suero, moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM) y pentraxina-3 (PTX-3)[4].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Clasificación de la arteritis de Takayasu de la edad pediátrica según la definición de EULAR/PRINTO/PReS

	Criterio	Glosario
Obligatorio	Anomalía angiográfica (convencional, tomografía computarizada o resonancia magnética)	Presencia de anormalidades angiográficas de aorta o sus ramas principales y arterias pulmonares • Aneurisma o dilatación • Estenosis • Oclusión • Engrosamiento arterial (no debido a displasia fibromuscular o causas similares)
Además de 1 de los 5 siguientes:		
1	Pulso arterial disminuido o claudicación	Pulso arterial periférico disminuido, perdido o desigual o claudicación de extremidades: dolor muscular focal en extremidades inducido por la actividad física
2	Diferencia de tensión arterial	Diferencia >10 mmHg en las cifras de tensión arterial en cualquier extremidad
3	Soplos	Soplo audible o palpable en la aorta o alguna de sus ramas principales
4	Hipertensión arterial	Tensión arterial sistólica/diastólica por encima del P_{95} para su talla
5	Reactantes de fase aguda	Velocidad de sedimentación globular >20 mm en la primera hora o proteína C reactiva por encima del rango normal

5.3. Técnicas de imagen

Dado que los pacientes no presentan una clínica específica y que no se dispone de parámetros analíticos fiables, las técnicas de imagen son la herramienta diagnóstica más importante y útil en el diagnóstico.

La arteriografía, la angiorresonancia (angio-RM), la angiotomografía computarizada (angio-TC) o la ecografía Doppler tienen utilidad en el diagnóstico de la AT. La tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) puede estimar tanto la localización como el grado de inflamación, pero también puede tener falsos negativos y supone una elevada dosis de radiación[9].

La arteriografía convencional seguiría siendo el *gold standard*, pero no está disponible para niños en todos los centros, supone una notable radiación y no aporta información de la pared vascular, aunque sí de la circulación colateral.

La angio-RM y la angio-TC son las técnicas que resultan más útiles, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento (**Figuras 1, 2** y **3**). Ambas son técnicas no invasivas y, aunque tienen el mismo papel para valorar la luz del vaso, la angio-RM es preferible porque minimiza la radiación y aporta información sobre el diámetro de la pared arterial, el edema y su realce con gadolinio (2 de estos hallazgos indican actividad de la enfermedad). La mayor limitación de la angio-TC es la radiación que asocia y, en ocasiones, la corta edad de los

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

niños. En el caso de la angio-RM, la mayor limitación es la dificultad para visualizar los pequeños vasos y las calcificaciones[1].

La ecografía también tiene utilidad en el diagnóstico de la AT. La ecocardiografía objetiva la presencia de regurgitación aórtica, hipertrofia ventricular secundaria a HTA, miocarditis y compromiso de coronarias, mientras que la ecografía-Doppler permite valorar el flujo y diámetro de las carótidas y arterias renales, aunque no visualiza arterias profundas ni abarca toda la aorta[1].

Las combinaciones de RM o TC con PET mejoran la evaluación de la AT, tanto al diagnóstico como en el seguimiento. El PET-TC es útil para la detección de signos de vasculitis activa en grandes vasos, pero un resultado negativo no descarta por completo actividad de la enfer-

Figura 1. Angio-TC de una niña de 4 años con estenosis muy grave de aorta abdominal, arteria renal derecha, mesentérica superior e iliacas, con signos inflamatorios

Figura 2. Estenosis grave de aorta abdominal (supra-yuxtainfrarrenal) y troncos principales, con engrosamiento de paredes de aspecto inflamatorio en un lactante de 5 meses con HTA no controlable

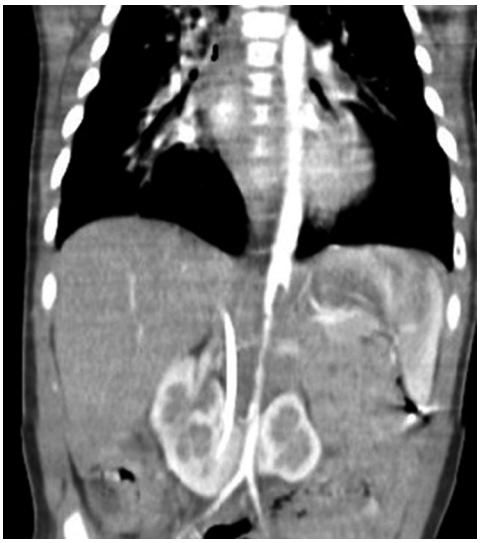


Figura 3. Aneurisma posestenótico de arteria renal izquierda en varón de 4 meses con arteritis de Takayasu

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

medad. El PET-TC no estaría indicado para el seguimiento de la AT por su elevada radiación. La PET-RM es una nueva técnica con menor irradiación, pero solo está disponible en algunos centros, lo que supone su mayor limitación[9].

En la valoración inicial de la AT siempre se debe evaluar el corazón, la aorta y sus ramas principales. Inicialmente se realizará ecocardiografía y, en caso de sospecha de miocarditis, se valorará realizar RM cardiaca. Siempre se debe realizar una técnica de imagen cerebral, idealmente RM o angio-RM, para valorar cambios en el parénquima cerebral sugerentes de isquemia y signos de vasculitis cerebral (**Figura 4**)[4].

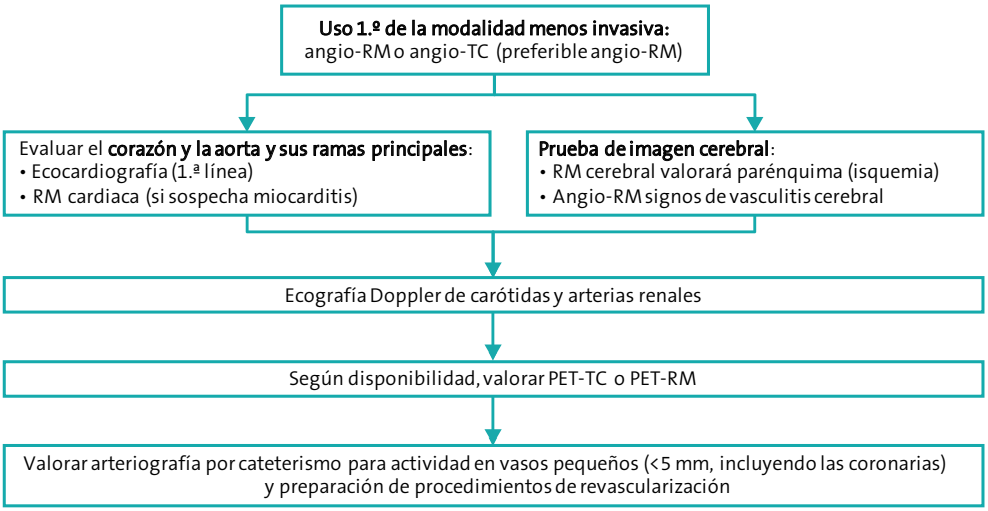
6. CLASIFICACIÓN ANGIOGRÁFICA

Según el territorio vascular afectado en la angiografía, se ha establecido la clasificación de la AT (**Tabla 3**)[9]. En una serie pediátrica de la India, el 53% de los 40 niños estudiados presentaba una AT tipo V y el 25% el tipo IV. El tipo I aparecía en el 10%, el III en el 8% y el II solo en el 5%. Una serie de 26 niños de Sudáfrica describe una alta incidencia de aneurismas, en comparación con otras series[10]. Lesiones parcheadas, sin calcificaciones extensas, con presencia de zonas estenóticas y dilatadas, así como afectación de la arteria pulmonar, han sido descritas en series pediátricas de forma similar a la AT del adulto. Las lesiones angiográficas más frecuentemente descritas en todas las series son las estenosis.

7. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Entre las escalas disponibles para evaluar la actividad de la enfermedad no existe un estándar reconocido. La Paediatric Vasculitis Ac-

Figura 4. Algoritmo recomendado de las técnicas de imagen para los niños con arteritis de Takayasu



Angio-RM: angiorresonancia magnética; **angio-TC:** angiotomografía computarizada; **PET:** tomografía por emisión de positrones; **RM:** resonancia magnética; **TC:** tomografía computarizada.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Clasificación angiográfica de la arteritis de Takayasu

Tipo	Afectación vascular
I	Ramas de la arteria aorta
IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, torácica, aorta descendente
III	Torácica, aorta descendente, aorta abdominal o arterias renales
IV	Aorta abdominal o arterias renales
V	Hallazgos combinados de los tipos IIb y IV

Afectación de coronarias y arterias pulmonares, representar como C (+) y P (+) respectivamente.

tivity Score (PVAS) es la escala especial para la actividad de vasculitis en niños, mientras que Takayasu Activity Index Score (ITAS-2010) es una escala de evaluación específica de AT. Los resultados revelaron una buena correlación entre ambas[11-13].

Escalas como ITAS-2010 y el engrosamiento de la pared en angio-RM siguen siendo las mejores opciones para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con AT. Persiste la necesidad de contar con un sistema de puntuación de la actividad de la enfermedad que tenga en cuenta las características clínicas, los biomarcadores séricos y las imágenes angiográficas, para evaluar la actividad de la enfermedad en la AT[14].

8. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

No existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen ningún tratamiento de la arteritis de Takayasu en niños. El recientemente publicado consenso europeo Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) para el manejo de las vasculitis en niños tiene en cuenta la falta de evidencia en niños y la experiencia existente en adultos con AT, indicando que se pueden utilizar las recomendaciones de EULAR para adultos en pacientes pediátricos con AT[15].

El tratamiento general se basa en el uso de pulsos de glucocorticoides combinado con fármacos inmunosupresores para inducir la remisión, y en utilizar dosis bajas de corticoides e inmunosupresión de base como terapia de mantenimiento. Clásicamente los más utilizados han sido la ciclofosfamida endovenosa (sobre todo en la inducción), seguida del metotrexato[21]. Otros inmunosupresores utilizados han sido azatioprina y micofenolato[16,17].

La terapia biológica, especialmente la anti-TNF, se está utilizando cada vez más en Pediatría con resultados prometedores; infliximab ha mostrado ser efectivo induciendo y manteniendo la remisión. Asimismo, diversos estudios han sugerido la importancia de la IL-6 de la patogénesis de la AT, habiéndose evidenciado aumento de la expresión de IL-6 y las células Th1 y Th17[18,19] en las lesiones de AT. El bloqueo de IL-6 con tocilizumab ha demostrado ser eficaz en niños con AT[19]. Debido al rol de las células Th1 y Th17 en la patogenia de la enfermedad, existen algunos casos publicados con el uso de ustekinumab (anti IL-12/23)[20]. También se puede considerar utilizar rituximab (anti-CD20) en casos refractarios existiendo alguna publicación con buena respuesta.

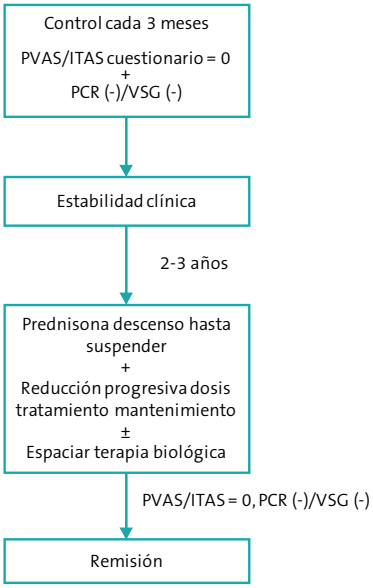
Sin embargo, el mayor reto terapéutico está condicionado por el daño, muchas veces irreversible, generado en la fase previa al diagnóstico de la enfermedad, consecuencia de la isquemia del órgano afectado y la hipertensión derivada de la estenosis. El tratamiento médico de la hi-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

pertensión en la arteritis de Takayasu puede ser difícil, ya que la hipertensión renovascular puede no responder solo al tratamiento médico; se requerirá el asesoramiento especializado de un nefrólogo pediátrico para ello. Las secuelas van a requerir frecuentemente de tratamiento quirúrgico paliativo, que, siempre que sea posible, se deberá realizar tras haber controlado la actividad inflamatoria de la vasculitis.

El consenso europeo SHARE recomienda una monitorización estrecha de la actividad de la enfermedad, con valoración clínica mediante cuestionarios de actividad y monitorización de RFA cada 3 meses. La **Figura 5** muestra el algoritmo terapéutico recomendado en fases estables de la enfermedad.

Figura 5. Algoritmo terapéutico recomendado en fases estables de la arteritis de Takayasu en edad pediátrica



ITAS: Takayasu Activity Index Score; **PCR:** proteína C reactiva; **PVAS:** Paediatric Vasculitis Activity Score; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

9. PRONÓSTICO

Diferentes publicaciones sitúan el tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico de la enfermedad en un periodo entre 2 y 11 años, mayor que en la mayoría de las series de adultos[1]. La existencia de secuelas severas debido a este retraso diagnóstico condiciona su elevada mortalidad en edad infantil, descrita a los 5 años entre un 27 y un 35% en diferentes series. El pronóstico depende de la extensión de la afectación arterial, del daño orgánico al debut y la edad de inicio (peor pronóstico en menores de 5 años), así como de la severidad de la HTA[2].

La ausencia de marcadores específicos de la AT provoca que la sospecha diagnóstica siga siendo esencial para iniciar un tratamiento específico precoz, que reduzca las secuelas tan importantes asociadas. Por otra parte, hay que destacar los avances en los últimos años en la monitorización y arsenal terapéutico de la enfermedad (representados fundamentalmente por las escalas clínicas y la terapia biológica). Todo ello proporciona al clínico herramientas fundamentales para afrontar el abordaje de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: An update. Int J Rheum Dis. 2016;19(2):116-26.

2. Da Cruz EM, Browne L, Darst JR, Fonseca B, Jaggers J. Takayasu arteritis. Pediatr Congenit Cardiol Card Surg Intensive Care. 2014:2239-52.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3. Cilliers AM, Adams PE, Ntsinjana H, Kala U. Review of children with Takayasu's arteritis at a Southern African tertiary care centre. Cardiol Young. 2018;28(9):1129-35.

4. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon AM, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: Retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):1-10.

5. Sandhya P, Danda S, Danda D, *et al.* Tumour necrosis factor (TNF)-α-308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu's arteritis - a pilot study. Indian J Med Res. 2013;137(4):749-52.

6. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.

7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010;69(5): 798-806.

8. Watson L, Brogan P, Peart I, Landes C, Barnes N, Cleary G. Diagnosis and Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Childhood Case Illustrating the Challenge. Case Rep Rheumatol. 2014;2014:1-6.

9. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical Manifestations of Takayasu Arteritis in India and Japan— New Classification of Angiographic Findings. Angiology. 1997;48(5):369-79.

10. McCulloch M, Andronikou S, Goddard E, *et al.* Angiographic features of 26 children with Takayasu's arteritis. Pediatr Radiol. 2003;33(4):230-5.

11. Feng Y, Tang X, Liu M, Zhou J, Zhao X, Li Q. Clinical study of children with Takayasu arteritis: A retrospective study from a single center in China. Pediatr Rheumatol. 2017;15(1):1-9.

12. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1827-32.

13. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, *et al.* Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. Rheumatology. 2010;49(10):1889-93.

14. Misra R, Danda D, Rajappa SM, *et al.* Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Rheumatology. 2013;52(10):1795-801.

15. De Graeff N, Groot N, Brogan P, *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):656-71.

16. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, *et al.* Takayasu Arteritis in Children: Preliminary Experience with Cyclophosphamide Induction and Corticosteroids Followed by Methotrexate. J Pediatr. 2007;150(1):72-6.

17. Dai D, Wang Y, Jin H, Mao Y, Sun H. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. 2017;37:1083-88.

18. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, *et al.* Th1 and Th17 Cytokines Drive Inflammation in Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(5):1353-60.

19. Jung J-Y, Kim M-Y, Suh C-H, Kim H-A. Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idio-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

pathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):79.

20. Yachoui R, Kreidy M, Siorek M, Sehgal R. Successful treatment with ustekinumab for corticosteroid- and immunosuppressant-resistant Takayasu's arteritis. Scand J Rheumatol. 2018;47(3):246-7.

21. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. Pediatr Rheumatol. 2016;14(1):26.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación

Miguel Martí Masanet, Inmaculada Calvo Penadés
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Martí Masanet M. Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:271-283.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La clasificación general de las vasculitis infantiles y los criterios de clasificación para varias de estas enfermedades fueron validados en 2008 en la conferencia de consenso de Ankara (con el respaldo de EULAR, PRINTO y PReS).

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibre, con afectación multiorgánica y que no presenta glomerulonefritis. Las lesiones cutáneas constituyen la clínica más característica: *livedo reticularis*, púrpura, nódulos dolorosos y úlceras. En su etiopatogenia, las infecciones (principalmente estreptocócicas) tienen un papel importante. Analíticamente, suele haber aumento de reactantes de fase aguda y anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) negativos. El diagnóstico de PAN se basa en una combinación de clínica, hallazgos histopatológicos compatibles y demostración radiológica de aneurismas u otros hallazgos angiográficos característicos. Actualmente, el *gold standard* sigue siendo la angiografía convencional, aunque las técnicas de imagen no invasivas cada vez son más sensibles, proponiéndose la angiorresonancia magnética (angio-RM) y la angiotomografía computarizada (angio-TC) como alternativas. También la ecografía Doppler puede ser útil en el diagnóstico y seguimiento. El tratamiento de inducción se basa en corticoides a dosis altas y agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo (MMF), durante los 3-6 primeros meses. Respecto al tratamiento de mantenimiento, la terapia más frecuentemente utilizada incluye prednisona diaria o a días alternos y azatioprina oral (otros tratamientos utilizados son metotrexato, MMF y ciclosporina A). El uso de agentes biológicos puede ser necesario, principalmente en aquellos pacientes que no responden a la terapia estándar o en los que preocupe la toxicidad acumulada.

Palabras clave: vasculitis; clasificación; poliarteritis nodosa; nódulos subcutáneos; aneurismas; necrosis fibrinoide vascular; tratamiento.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Polyarteritis nodosa. Other vasculitis. Classification

ABSTRACT

The general classification of childhood vasculitis and the classification criteria for several of these diseases were validated in 2008 at the Ankara consensus conference (with the support of EULAR, PRINTO and PReS).

Polyarteritis nodosa (PAN) is a necrotizing vasculitis of medium- and small-sized arteries, with multiple organ involvement and without glomerulonephritis. Skin lesions are the most characteristic symptoms: livedo reticularis, purpura, painful nodules and ulcers. Infection (mainly by streptococcus) plays an important role in its aetiopathogenesis. Laboratory tests usually detect elevation of acute phase reactants with negative results for ANA/ANCA antibodies. The diagnosis of PAN is based on a combination of clinical manifestations, compatible histopathological findings and radiologic evidence of aneurysms or other characteristic angiographic findings. At present, conventional angiography continues to be the gold standard of imaging, although non-invasive techniques are increasingly sensitive, and MR and CT angiography have been proposed as alternatives. Doppler ultrasound can also be useful for diagnosis and followup. Induction therapy is based on high-dose corticosteroids and immunosuppressive agents, such as cyclophosphamide or mycophenolate mofetil (MMF), given for the first 3 to 6 months. As for maintenance treatment, the most frequently used drug is prednisone given daily or every other day combined with oral azathioprine (other treatments used are methotrexate, MMF and cyclosporin A). Administration of biologic agents may be necessary, especially in patients who do not respond to standard therapy or if there are concerns regarding cumulative toxicity.

Key words: vasculitis; classification; polyarteritis nodosa; subcutaneous nodules; aneurysms; vascular fibrinoid necrosis; treatment.

1. CLASIFICACIÓN

El término vasculitis incluye un grupo de enfermedades multisistémicas caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, lo que puede generar oclusión vascular e isquemia tisular. Las vasculitis primarias son una entidad rara en la edad pediátrica, a excepción de la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki. Cuando se habla de perivasculitis se refiere a la inflamación alrededor de la pared del vaso sanguíneo, pero sin afectación mural; mientras que vasculopatía es un término más amplio que indica una anomalía de los vasos sanguíneos que puede ser originada por diversas causas (inflamatoria, degenerativa, proliferación de la íntima, etc.)[1].

En 2005 tuvo lugar la conferencia de consenso pediátrico de Viena, en la que se propuso la nueva clasificación general de las vasculitis infantiles (**Tabla 1**) y los criterios de clasificación para varias de estas enfermedades[2], que fueron validados en 2008 en la conferencia de consenso

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis pediátricas[2]

Vasculitis predominantemente de gran vaso: • Arteritis de Takayasu
Vasculitis predominantemente de vaso mediano: • Poliarteritis/panarteritis nodosa pediátrica • Poliarteritis cutánea • Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis predominantemente de vaso pequeño: • Granulomatosas: – Granulomatosis con poliangeítis (previamente denominada granulomatosis de Wegener) – Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss) • No granulomatosas: – Poliangeítis microscópica – Púrpura de Schönlein-Henoch (o vasculitis IgA) – Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada – Urticaria vasculitis hipocomplementémica
Otras vasculitis*: • Enfermedad de Behçet • Vasculitis secundaria a infección (incluida poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), malignidad y fármacos (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad) • Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo • Vasculitis aislada del sistema nervioso central • Síndrome de Cogan • No clasificada

*Las vasculitis que se clasifican dentro del subgrupo de "otras vasculitis" son entidades que generalmente pueden afectar a vasos sanguíneos de diferentes tamaños.

de Ankara (con el respaldo de EULAR, PRINTO y PReS)[3]. Es importante tener en cuenta que los criterios de clasificación son una serie de hallazgos clínicos que permiten reconocer un conjunto de pacientes con una determinada enfermedad con el objetivo de generar grupos de pacientes homogéneos para investigación (proporcionan un conjunto de criterios que pueden ser utilizados en cualquier parte del mundo), por lo que no se deben confundir con los criterios diagnósticos. En el año 2012, en la conferencia de consenso internacional Chapel Hill[4], se actualizaron los nombres y las definiciones de las enfermedades y las categorías de vasculitis quedaron según el tamaño de los vasos sanguíneos predominantemente afectados: las vasculitis de gran vaso involucran a arterias externas a los órganos (incluyen músculos, nervios, riñones y piel); las vasculitis de vasos medianos afectan a las principales arterias viscerales y sus ramas; y las vasculitis de vasos pequeños involucran a arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas. En este punto cabe decir que la nomenclatura de vasculitis asociadas a ANCA positivos incluye la granulomatosis con poliangeítis, la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y la poliangeítis microscópica.

2. POLIARTERITIS NODOSA

Es una vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibre, con afectación multiorgánica y que característicamente no se presenta en arteriolas, vénulas y capilares, ni tampoco presenta glomerulonefritis ni se asocia a ANCA positivos[5].

Aunque hoy en día todavía faltan datos para describir una epidemiología más concreta de la panarteritis nodosa (PAN), se considera la tercera vasculitis más frecuente en niños y la mayoría de casos se presentan en la infancia media (pico de incidencia alrededor de los 9-10 años), aunque hay un amplio espectro de edades afectas[6,7].

2.1. Criterios de clasificación

Son los criterios derivados del consenso de Ankara 2008 para la validación de los criterios de clasificación de las vasculitis pediátricas[3]:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Evidencia de vasculitis necrosante en arterias de mediano o pequeño calibre en biopsia, o de alteraciones angiográficas características (aneurismas, estenosis u oclusión de arterias de pequeño o mediano calibre) más uno de los cinco siguientes criterios:

- Afectación cutánea: *livedo reticularis*, nódulos cutáneos, infartos cutáneos superficiales y profundos.
- Mialgia o sensibilidad muscular.
- Hipertensión arterial.
- Neuropatía periférica: sensitiva (pérdida sensitiva en guante y calcetín) o mononeuritis múltiple motora.
- Afectación renal: proteinuria > 0,3 g/24 h o cociente albúmina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (>5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en sedimento de orina, o 2+ o más en tira de orina); afectación de la función renal (cálculo del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz con resultado <50% del normal).

2.2. Etiopatogenia

La etiología y la inmunopatogénesis de la PAN todavía son desconocidas en gran parte, aunque se sabe que los desencadenantes ambientales tienen un papel importante, así como la susceptibilidad del individuo, siendo así una enfermedad con un origen heterogéneo[5]. Los procesos inmunológicos implicados parecen ser similares a los que ocurren en otras vasculitis sistémicas y se ha observado que los infiltrados inflamatorios consisten principalmente en macrófagos y linfocitos T (en particular CD8 +)[8], aunque también se ha descrito la participación de linfocitos B.

En la PAN, las infecciones pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad, principalmente la infección estreptocócica (por acción de superantígenos bacterianos). La clásica asociación de esta enfermedad con hepatitis B descrita en los adultos es muy rara en la edad pediátrica (de hecho, la PAN asociada a hepatitis B se clasifica en el subtipo de vasculitis secundarias), al igual que la asociación con citomegalovirus (CMV), parvovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y malignidad. En cuanto a la predisposición genética, se ha descrito la asociación entre PAN y mutaciones en el gen *MEFV* (fiebre mediterránea familiar [FMF])[7].

2.3. Manifestaciones clínicas

Los pacientes suelen presentar síntomas constitucionales como malestar/fatiga, fiebre (sin un patrón específico) y pérdida de peso. Previamente se pensaba que la PAN en edad infantil era una enfermedad menos severa que en adultos, pero en la actualidad se sabe que esto no es así y que la enfermedad es variable en su presentación, desde una forma cutánea relativamente benigna hasta una forma sistémica grave que puede llegar a ser fatal[9].

Las manifestaciones clínicas más características de la PAN son las cutáneas[5,7]:

- *Livedo reticularis*: patrón violáceo reticulado de la piel, de distribución irregular y que, a menudo, se acentúa con el frío.
- Púrpura vasculítica: pueden llegar a ser lesiones extensas e irregulares.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Nódulos subcutáneos dolorosos: principalmente suelen aparecer en extremidades.

- Úlceras: suelen aparecer sobre las lesiones de púrpura o los nódulos. Se producen por infartos cutáneos superficiales o alteraciones isquémicas menores (piel y tejido celular subcutáneo superficial, infartos en lecho ungueal, hemorragias en astilla) e infartos cutáneos profundos (afectan al tejido celular subcutáneo profundo y estructuras subyacentes). Se puede llegar a producir necrosis/gangrena del pulpejo digital y de cualquier otra zona distal.

Otras manifestaciones que pueden presentar los pacientes con PAN son[5,7]:

- Mialgias intensas (frecuentes), dolor torácico y dolor testicular.

- Artralgias y, ocasionalmente, artritis.

- Afectación renal: hipertensión arterial, hematuria y proteinuria. Constituyen otras de las manifestaciones frecuentes en la infancia. Puede llegar a producir infartos renales. Es importante tener en cuenta que la afectación renal se debe a la vasculitis de las arterias renales, lobares y arcuatas[6].

- Afectación del tracto gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas/vómitos, inflamación intestinal inespecífica, hemorragia digestiva/perforación intestinal/peritonitis (por infarto intestinal), pancreatitis. En algunos pacientes, la rotura de los aneurismas arteriales puede causar hemorragia peritoneal y retroperitoneal, dando lugar a una manifestación reconocida de este fenómeno como es el hematoma perirrenal (lo que se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con PAN y FMF asociada).

- Afectación neurológica: mononeuritis múltiple, neuropatía sensitiva periférica ("en guante y calcetín"), defectos focales y hemiplejia (por infartos), afectación de pares craneales/alteraciones visuales, alteraciones psiquiátricas. En general, son manifestaciones menos frecuentes que en adultos[9].

- Afectación isquémica cardiaca.

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de PAN se basa en una combinación de clínica, hallazgos histopatológicos compatibles y demostración radiológica de aneurismas u otros hallazgos angiográficos característicos (no debidos a displasia fibromuscular u otras enfermedades inflamatorias)[10].

2.4.1. Estudios analíticos

Suele existir aumento de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, leucocitosis y trombocitosis. Los parámetros de función renal pueden estar alterados, así como aparecer proteinuria o hematuria en la orina. Ante la sospecha de proceso vasculítico, dentro del estudio analítico básico se deben solicitar también transaminasas, LDH y creatincinasa (CK), y realizar un frotis de sangre periférica.

Típicamente, ANA, antígenos nucleares extraíbles (ENA) y ANCA son negativos (aunque en algunos casos pueden positivizarse)[7]. El estudio inmunológico debe incluir también inmunoglobulinas, factor reumatoide y complemento.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

También es importante solicitar estudio de hemostasia. El antígeno factor de Von Willebrand suele estar aumentado. Este es un reactante de fase aguda que es liberado por las plaquetas y las células endoteliales y constituye un marcador de daño vascular, que se eleva en las vasculitis, pero también en otras enfermedades reumáticas que asocian vasculopatía (como puede ser dermatomiositis juvenil) y en casos de daño vascular no inflamatorio. A pesar de ser un marcador poco específico de vasculitis, una vez establecido el diagnóstico podría ser útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad, aunque concretamente en la PAN todavía no hay suficientes datos descritos al respecto[11,21].

2.4.2. Estudios radiológicos

Ante la sospecha de vasculitis, en todo paciente inicialmente se debe realizar radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecocardiografía o electrocardiografía (ECG) (además de afectación de coronarias, puede haber pericarditis, miocarditis y alteración valvular)[12].

El hallazgo de aneurismas arteriales es un dato muy importante en el proceso diagnóstico (los más característicos son los que predominantemente afectan a las arterias renales, hepáticas/cística y mesentéricas). Otros hallazgos que sugieren el diagnóstico de PAN son la presencia de estenosis segmentarias, irregularidades en el calibre de las arterias junto con alteraciones en el árbol vascular periférico, alteración del espesor de la pared vascular, defectos de perfusión, arterias colaterales y vaciado retardado de las arterias renales.

Actualmente, el *gold standard* sigue siendo la angiografía convencional, pero tiene los inconvenientes de que es una técnica invasiva, irradia al paciente y no permite evaluar los cambios tisulares en los órganos afectados. Además, hay que tener en cuenta que en algunos casos el resultado puede ser normal (fases muy tempranas o exposición a tratamiento con corticoides)[12].

Las técnicas de imagen no invasivas cada vez son más sensibles, proponiéndose la angio-RM y la angio-TC como alternativas (se ha llegado a sugerir que estas técnicas pueden detectar hallazgos de vasculitis temprana en casos en que los resultados de la angiografía convencional no sean evidentes)[13]. En cuanto a la angio-RM, todavía es una técnica que falla en la detección de pequeños aneurismas, pero es útil para demostrar aneurismas de mayor tamaño, así como otros hallazgos radiológicos como las estenosis/oclusiones de las arterias renales y sus ramas (de hecho, puede sobreestimar las estenosis vasculares en niños pequeños) y áreas de isquemia/infarto. En cuanto al uso de la angio-TC, también puede detectar grandes aneurismas, lesiones oclusivas y áreas de isquemia/infartos, pero tiene el inconveniente de la irradiación que supone para el paciente y la falta de sensibilidad para la detección de cambios vasculíticos que afectan a pequeñas arterias[7]. Actualmente, se ha descrito una mayor sensibilidad con la angio-TC que con la angio-RM[12]. Hay que tener en cuenta que, si hay sospecha de afectación cerebral por la vasculitis, la prueba de imagen deberá incluir esta región anatómica (en este caso, es más recomendable la angio-RM). También la ecografía Doppler (hepática, renal, mesentérica, vesícula biliar, testicular) tiene su papel al inicio del proceso diagnóstico y en el seguimiento, ya que es una técnica sencilla y barata de realizar, y si se encuentran hallazgos característicos pue-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

de permitir acortar el tiempo de diagnóstico; además de detectar aneurismas, zonas de estenosis y engrosamiento edematoso de la pared vascular (signo del halo) y alteraciones del flujo (por trombosis y oclusiones), puede detectar alteraciones en los órganos como engrosamiento de la vesícula biliar y de la pared intestinal[13].

Otro dato indirecto que puede ser útil, sobre todo en casos en los que la histología o la angiografía no son concluyentes pero la sospecha de PAN es alta, es la demostración de defectos de captación en el parénquima renal en la gammagrafía con Tc-99m (no es un dato específico, pero sí en el contexto adecuado es sugestivo de isquemia vascular)[5,12].

2.4.3. Hallazgos histopatológicos

La PAN se caracteriza por necrosis fibrinoide de la pared de las arterias de mediano y pequeño calibre con una respuesta inflamatoria abundante en el interior o alrededor de la pared vascular. Las lesiones suelen ser focales o segmentarias, por lo que la ausencia de estos hallazgos en una biopsia no excluye el diagnóstico. También puede observarse trombosis y, en el caso de la piel, se puede encontrar paniculitis septal.

Las biopsias de piel y músculo suelen ser las que más rendimiento ofrecen, aunque las de nervio sural, hígado o testículo también pueden proporcionar la lesión diagnóstica. En cuanto a la biopsia cutánea, puede ser necesaria una muestra de piel profunda (quirúrgica), a diferencia de una biopsia por punción, para aumentar la rentabilidad diagnóstica[12]. La biopsia renal generalmente es menos útil y conlleva un riesgo mayor de sangrado y formación de fístulas arteriovenosas, y la biopsia de mucosa intestinal raramente detectará una vasculitis ya que las arterias de pequeño y mediano calibre se encuentran por debajo de la mucosa. Los estudios de inmunofluorescencia habitualmente muestran que no hay depósitos inmunes[14].

2.5. Diagnóstico diferencial[14]

- Otras formas de vasculitis: enfermedad de Kawasaki, púrpura de Schönlein-Henoch, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica, enfermedad de Behçet, vasculitis secundarias y vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo.
- Sarcoidosis.
- Artritis idiopática juvenil sistémica
- Infecciones: endocarditis bacteriana e infecciones víricas (hepatitis B/C, parvovirus, virus de Epstein-Barr [VEB], CMV, VIH). Al realizar el estudio serológico es recomendable determinar el estado inmune frente a virus varicela-zóster (VVZ).
- Síndromes autoinflamatorios, como el déficit de ADA2 (adenosín deaminasa 2).
- Malignidad, como linfoma o leucemia.

2.6. Tratamiento

Dado que muchas de las características clínicas de la PAN son inespecíficas e imitan otras enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas más comunes en la infancia, a menudo hay un retraso considerable en el diagnóstico y, por consiguiente, en el inicio del tratamiento.

Actualmente, el tratamiento de inducción se basa en corticoides a dosis altas y agentes inmu-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

nosupresores, como la ciclofosfamida, durante los 3-6 primeros meses. Se recomienda prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día), precedida de pulsos intravenosos de metilprednisolona en el caso de enfermedad grave (dosis de 10-30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos, máximo 1 g/día), y ciclofosfamida por vía intravenosa a dosis de 500-1000 mg/m^2 (máximo 1,2 g) cada 4 semanas (debe administrarse con MESNA). Por regla general, la prednisona se disminuye a 0,8 mg/kg/día durante el mes 1 y, posteriormente, se va reduciendo 0,1-0,2 mg/kg/día por cada mes siguiente hasta llegar a 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/día) en el sexto mes. También se suele utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 2-5 mg/kg/día como antiagregante y, si existe infección por estreptococo, se debe tratar junto al tratamiento inmunosupresor. La plasmaféresis puede ser necesaria durante la fase de inducción en situaciones que amenazan la vida, así como considerar el epoprostenol intravenoso en caso de gangrena incipiente u otras complicaciones isquémicas graves[5,12].

Los efectos secundarios a corto plazo de la terapia estándar (infecciones, síndrome de Cushing, toxicidad...) y las complicaciones a largo plazo de la ciclofosfamida (infertilidad y malignidad) constituyen una preocupación hoy en día, por lo que se están buscando alternativas. Existen datos en adultos que sugieren que el micofenolato mofetilo (MMF) puede ser una alternativa menos tóxica y de eficacia comparable a la ciclofosfamida, hecho que también se ha demostrado en la nefritis lúpica pediátrica (incluso ya se ha introducido en los protocolos de tratamiento). En niños existen algunas descripciones de casos de PAN y buena evolución con el uso de MMF[15,16]. En este contexto, actualmente hay en marcha un ensayo clínico (estudio MYPAN) en el que se compara el MMF con la ciclofosfamida como terapia de inducción. La dosis de MMF recomendada es de 600 mg/m^2/12 horas.

La criopreservación de esperma debe considerarse en varones pospúberes antes de iniciar ciclofosfamida, aunque se reconoce que puede ser complejo de lograr, dada la situación clínica de estos pacientes. Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar la protección ovárica de rutina con triptorelina[12].

Respecto al tratamiento de mantenimiento, un esquema frecuentemente utilizado para los siguientes 12-36 meses tras la inducción es el de prednisona (o prednisolona) diaria o a días alternos a dosis de 0,2-0,4 mg/kg/día y azatioprina oral a dosis de 1-3 mg/kg/día (previamente medir actividad TPMT). Otros tratamientos utilizados para la terapia de mantenimiento son metotrexato (10-15 mg/m^2/semanal), MMF y ciclosporina A. Se recomienda esperar para iniciarlo al menos 14 días tras la última dosis de ciclofosfamida. Durante el tratamiento inmunosupresor se debe considerar la profilaxis de osteoporosis y la protección gástrica.

El uso de agentes biológicos puede ser necesario en PAN pediátrica, principalmente en aquellos pacientes que no responden a la terapia estándar o en pacientes en que preocupe especialmente la toxicidad acumulada. Los fármacos biológicos en los que se ha descrito su posible eficacia en la PAN son los anti-TNFα (infliximab iv 6 mg/kg a las 0,2 y 4 semanas y posteriormente cada 6-8 semanas; adalimumab sc 24 mg/m^2/2 semanas, si el peso es inferior a 30 kg, o 40 mg/2 semanas, si el peso es mayor a 30 kg; y etanercept 0.8 mg/kg/semana) y rituximab (dos dosis a 750 mg/m^2 administradas

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

con 2 semanas de diferencia). También existen algunas descripciones, aunque son más escasas, con tocilizumab y tofacitinib[5, 6,12,17,18].

La PAN asociada a hepatitis B se clasifica en otro grupo como vasculitis secundarias y precisa un manejo terapéutico diferente (el tratamiento convencional con corticoides y ciclofosfamida empeora la infección viral).

2.7. Pronóstico

Es importante el reconocimiento temprano de la PAN para iniciar el tratamiento de inducción lo antes posible, lo cual mejora el pronóstico de estos pacientes. Es una enfermedad donde la remisión permanente se puede lograr con el tratamiento adecuado, aunque también hay que tener en cuenta que si el tratamiento se retrasa pueden aparecer complicaciones graves.

La actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se pueden evaluar utilizando el Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS)[12]. La remisión habitualmente se define como la ausencia de signos y síntomas clínicos de vasculitis activa, normalización de los valores de PCR y VSG, y PVAS de 0/63 en dos evaluaciones con al menos 1 mes de diferencia entre ellas. No existe evidencia sobre cuándo suspender el tratamiento de mantenimiento, se recomienda valorarlo si, tras cumplir la fase de mantenimiento (mínimo 12 meses), se suspende la prednisona y el paciente no presenta actividad de la enfermedad durante al menos 12 meses después (se recomienda retirar de forma lenta durante al menos 6 meses).

La recaída se define como la recurrencia o aparición de nuevos signos o síntomas (PVAS > 0) después de obtener una remisión mantenida de 3 meses de duración, precisando la intensificación de la terapia inmunosupresora o el aumento de dosis de corticoides[10]. Dependiendo del momento de la recaída y de la gravedad de la misma, valorar reiniciar pulsos de metilprednisolona iv durante 3 días consecutivos o aumentar prednisona oral a 0,5-1 mg/kg/día (reduciendo la dosis posteriormente) y reintroducir ciclofosfamida o cambiar de agente de inducción, y cuando se alcance la remisión valorar cambiar el agente utilizado en la terapia de mantenimiento o aumentar la dosis[12]. Se ha observado que la tasa de recaída en niños puede llegar a ser hasta 3 veces mayor que en adultos (dependiendo de la serie descrita, las tasas de recaídas varían entre el 9 y el 35 %), dato que se debe tener en cuenta para el descenso de medicación una vez se consigue la remisión. Se ha propuesto que uno de los factores que intervienen en este hecho es la presencia de un mayor número de desencadenantes (por ejemplo, infecciones) en la infancia[9]. La afectación intestinal se ha asociado a un mayor riesgo de recaída, mientras que un tiempo prolongado en inducir remisión y un aumento de la dosis acumulada de ciclofosfamida se han asociado a un menor riesgo (aunque con mayor toxicidad). Además, el daño vascular crónico puede generar aterosclerosis precoz en estos pacientes. Se ha descrito una mortalidad alrededor de un 4 %, predominantemente en niños con enfermedad avanzada agresiva[9,10].

2.8. Poliarteritis nodosa cutánea

Es una forma de vasculitis que afecta a los vasos de mediano y pequeño calibre de la piel, en la que las manifestaciones más características son fiebre, *livedo reticularis* y lesiones nodulares subcutáneas dolorosas. Pueden aparecer también manifestaciones osteomusculares como

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

artralgias, mialgias y artritis no erosiva; sin otra afectación sistémica. Se ha descrito que aproximadamente un tercio de los pacientes pediátricos diagnosticados de PAN pertenecen a la forma cutánea y, a menudo, se asocia con una infección estreptocócica. Característicamente los ANCA son negativos.

El curso clínico se caracteriza por ser crónico recidivante, con exacerbaciones periódicas. La duración de la enfermedad es variable (en muchos pacientes persiste años). Además, se han observado casos de PAN cutánea no recurrente en recién nacidos de madres con PAN cutánea crónica[5].

Todavía está en discusión si se debe considerar como entidad separada o como parte del espectro de PAN, pues algunos casos de la forma cutánea parecen evolucionar con el tiempo a forma sistémica (aunque no es frecuente). La distinción no es sencilla y, por ello, en todo niño con diagnóstico de PAN cutánea se debe vigilar la aparición de manifestaciones sistémicas de forma periódica. La biopsia cutánea es similar a la observada en la forma sistémica[14].

La PAN cutánea puede responder al tratamiento solo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque muchos casos suelen precisar corticoides orales en dosis moderadas para inducir remisión. Si se demuestra infección estreptocócica debe asociarse tratamiento antibiótico. Algunos autores han llegado a recomendar continuar con penicilina profiláctica durante la infancia debido a que las recaídas son comunes y ocurren en hasta el 25% de los casos en asociación con otras infecciones estreptocócicas. También han demostrado su eficacia en el tratamiento de la PAN cutánea la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), metotrexato, colchicina, dapsona (cuidado con la aparición de anemia hemolítica), azatioprina, ciclofosfamida, pentoxifilina e hidroxicloroquina[12,14].

3. OTRAS VASCULITIS

3.1. Urticaria vasculitis hipocomplementémica

Se caracteriza por la presencia de urticaria recurrente y niveles bajos de complemento más al menos dos de los siguientes: demostración de venulitis (o vasculitis leucocitoclástica) en biopsia cutánea, artritis, inflamación ocular (uveítis/epiescleritis), dolor abdominal, positividad para anticuerpos C1q y glomerulonefritis. La positividad de ANA y anti-DNA son criterios de exclusión.

Los brotes cutáneos se caracterizan por lesiones urticariformes que suelen resolverse en 2-4 días y dejan una pigmentación residual, y pueden acompañarse de fiebre. Aproximadamente un 60% de pacientes presentan artralgias y artritis un 30% (suele ser de pequeñas articulaciones y de corta evolución). La glomerulonefritis puede ser focal, mesangial, membranoproliferativa y membranosa. En algunos pacientes también puede haber afectación pulmonar (tos, disnea, hemoptisis), angioedema, fenómeno de Raynaud y *pseudotumor cerebri* (pueden aparecer convulsiones).

Esta vasculitis se ha asociado a otras entidades, como LES, síndrome de Sjögren o secundaria a fármacos. En cuanto al tratamiento, en estos pacientes se han utilizado antihistamínicos, indometacina, hidroxicloroquina, colchicina, corticoides, IGIV e incluso fármacos inmunosupresores en casos severos (sobre todo con afectación renal)[19].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3.2. Síndrome de Cogan

Es una enfermedad inflamatoria multisistémica muy rara, caracterizada por lesiones inflamatorias oculares (queratitis intersticial, uveítis y episcleritis) y alteraciones del oído interno (sordera neurosensorial y síntomas de disfunción vestibular, como vértigo y acúfenos). Estos síntomas suelen aparecer con un intervalo entre ellos generalmente menor a 2 años. Un 50 % de los pacientes suele presentar síntomas sistémicos (*rash*, dolor abdominal, esplenomegalia...) y musculoesqueléticos (principalmente, artralgias); y en un 10-15 % se han observado signos de vasculitis (principalmente en forma de vasculitis de vaso grande, como aortitis e insuficiencia valvular aórtica). Se considera que la patogénesis es de base autoinmune, con una activación de linfocitos B y T, y frecuentemente el inicio del síndrome viene precedido de una infección.

Habitualmente existe un aumento de reactantes de fase aguda, aunque pueden ser normales en pacientes con afectación aislada ocular o auditiva/vestibular, y los autoanticuerpos suelen ser negativos (algunos pacientes positivizan ANCA y antifosfolípidos). Se deben realizar controles de audiometría en todos los pacientes (y valorar en función de evolución potenciales evocados auditivos), así como también controles ecocardiográficos (valorando la necesidad de RM torácica para evaluar la presencia de aortitis).

En cuanto al tratamiento inicial, debe instaurarse terapia corticoidea a 1-2 mg/kg/día para prevenir la pérdida auditiva, siendo necesario habitualmente prescribir algún fármaco ahorrador de corticoides, como metotrexato. Otras opciones son azatioprina, MMF, ciclosporina A y ciclofosfamida (esta última principalmente en caso de afectación vasculítica de vaso grande). En adultos se han utilizado fármacos biológicos anti-TNF con éxito. En algunos pacientes puede ser necesaria la utilización de implante coclear[6,19].

3.3. Vasculitis monogénicas

3.3.1. Déficit de adenosin deaminasa 2 (DADA2)

Es un trastorno autoinflamatorio autosómico recesivo, causado por una mutación en el gen *CECR1* y que se caracteriza por la aparición de una vasculopatía necrotizante de inicio temprano que conlleva accidentes cerebrovasculares y *rash* livedoide/vasculitis cutánea (puede llegar a producir úlceras en la piel), fiebre recurrente, neuropatía periférica, hepatoesplenomegalia, afectación oftalmológica (oclusión arteria retiniana, alteración nervio óptico, diplopía), artralgias, aumento de reactantes de fase aguda e hipogammaglobulinemia. Estos pacientes pueden presentar un fenotipo muy similar a la PAN, al igual que los hallazgos histológicos y radiológicos también pueden ser compatibles con dicha vasculitis en muchos casos. Por ello, la presencia de antecedentes familiares, el inicio temprano o una PAN que no responde a los tratamientos habituales debe hacer plantear el diagnóstico diferencial con DADA2.

El DADA2 a menudo no responde a los tratamientos convencionales utilizados en otras vasculitis. Los fármacos biológicos anti-TNF han mostrado ser efectivos en esta enfermedad, sobre todo en la reducción del número de infartos cerebrales. El tratamiento curativo hoy día, sobre todo si predominan manifestaciones hematológicas e inmunológicas, es el trasplante de médula ósea[8,20,21].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3.3.2. Síndrome Stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculitis of infancy (SAVI)

Es otra de las enfermedades autoinflamatorias que conllevan un componente principal vasculítico, enmarcada dentro de las interferonopatías y que se produce por una mutación en el gen *TMEM173*. Se caracteriza por fiebre recurrente, adenopatías, alteraciones vasculíticas que afectan principalmente a zonas acras (como mejillas, nariz, pabellones auriculares, dedos...), dando lugar a ulceraciones, y fibrosis pulmonar intersticial progresiva con hipertensión pulmonar asociada. Se ha sugerido que el tratamiento precoz frente a la vía del interferón (por ejemplo, inhibidores JAK) puede ser útil en el tratamiento de esta enfermedad[8,20,21].

3.3.3. Haploinsuficiencia A20

Se trata de una enfermedad monogénica, autosómica dominante, que se presenta con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Behçet. El origen son mutaciones heterocigotas de alta penetrancia en el gen *TNFAIP3*, que codifica para la proteína A20 reguladora del factor nuclear kappa B. En la haploinsuficiena A20 hay una pérdida de función de esta proteína, dando lugar a un aumento del proceso inflamatorio. Actualmente se utilizan fármacos anti-TNF o anti-IL1 para tratar esta enfermedad[8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Cabral DA. Vasculitis and Its Classification. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 448-51.
2. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, *et al.* EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006;65:936-41.
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010;69:798-806.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1-11.
5. Eleftheriou D, Ozen S. Polyarteritis Nodosa. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 462-66.
6. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(4):558-75.
7. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. Pediatr Nephrol. 2010;25:1641-52.
8. Demir S, Sonmez HE, OZen S. Vasculitis: Decade in Review. Curr Rheumatol Rev. 2019;15(1):14-22.
9. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, *et al.* Childhood-versus Adult-Onset Polyarteritis Nodosa Results from the French Vasculitis Study Group Registry. Autoimmun Rev. 2018;17(10):984-989.
10. Eleftheriou D, Dillon MJ, *et al.* Systemic Polyarteritis Nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. Arthritis Rheum. 2013; 65(9):2476-85.
11. Rowley AH, Ozen S, *et al.* Pediatric vasculitis. En: Stone JH. A clinician's Pearls and Myths in

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Rheumatology. 1.ª ed. Londres: Springer-Verlag; 2009. p. 229

12. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, *et al*. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019 Apr 1;58(4):656-71.

13. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçınkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):165-171.

14. Systemic diseases. Vasculitis. En: Foster H, Brogan PA. Paediatric Rheumatology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics). 1ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p 192-198.

15. Erden A, Batu ED, Sönmez HE, *et al*. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. Int J Rheum Dis. 2017; 20(8): 1016-22.

16. Fernanda F, Serena C, Giustina R, *et al*. Mycophenolate mofetil treatment in two children with severe polyarteritis nodosa refractory to immunosuppressant drugs. Rheumatol Int. 2012; 32(7):2215-9.

17. Capuozzo M, Ottaiano A, Nava E, *et al*. Etanercept induces remission of polyarteritis nodosa: a case report. Front Pharmacol. 2014;5:122.

18. Krusche M, Ruffer N, Kötter I. Tocilizumab treatment in refractory polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2019; 39(2):337-44.

19. Hashkes PJ. Other vasculitis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 507-508.

20. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 623-624.

21. Brogan P, Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. Pediatr Nephrol. 2018;33:187-98.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Eritema nodoso en Pediatría

Elena Urbaneja Rodríguez[1], Rebeca Garrote Molpeceres[2]
[1]Unidad de Inmunología y Reumatología Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid
[2]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Urbaneja Rodríguez E, Garrote Molpeceres R. Eritema nodoso en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:285-293.

SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El eritema nodoso es una reacción cutánea de hipersensibilidad frente a numerosos estímulos, que se manifiesta como una paniculitis septal. Las formas idiopática y secundaria a infecciones son las más comunes. En la edad pediátrica es igual de frecuente en ambos sexos y es excepcional en niños <2 años. Se manifiesta como nódulos subcutáneos dolorosos y calientes que aparecen de forma simétrica en superficies extensoras, principalmente de miembros inferiores. Su tratamiento es sintomático ya que suele ser una entidad benigna y autolimitada, resolviéndose en varias semanas sin dejar lesiones residuales.

Palabras clave: eritema nodoso; hipersensibilidad; paniculitis.

Erythema nodosum in children

ABSTRACT

Erythema nodosum is a skin hypersensitivity reaction in response to various stimuli that manifests as septal panniculitis. It is most commonly idiopathic or secondary to infection. In the paediatric population, it is equally frequent in both sexes and exceptional in children aged less than 2 years. It manifests with painful subcutaneous nodules that are hot to the touch that develop symmetrically on extensor surfaces, mainly in the lower extremities. The treatment is symptomatic, as this disease is usually benign and self-limiting, resolving in a few weeks without leaving residual lesions.

Key words: erythema nodosum; hypersensitivity; panniculitis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

El eritema nodoso (EN) es una paniculitis septal que resulta de una reacción de hipersensibilidad frente a numerosos estímulos, que suele afectar al tejido celular subcutáneo de la región pretibial de las extremidades inferiores.

Fue descrito por primera vez en 1798 por el dermatólogo inglés Robert Willan dentro de su clásica monografía sobre los eritemas[1] y, posteriormente, por Von Hebra en 1866, recibiendo numerosas acepciones a lo largo de la historia.

Presenta una prevalencia estimada de 1 a 5 casos/100 000 personas y, aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente entre los 18 y 34 años, con un pico de incidencia en la tercera década de la vida, predominando en el sexo femenino. En cambio, cuando sucede en edad pediátrica su frecuencia se iguala en ambos sexos, siendo totalmente excepcional su aparición en menores de 2 años[2,3].

Se han descrito casos de EN dentro de la misma familia, mostrando un haplotipo HLA similar[3].

2. PATOGÉNESIS

El EN se produce por una reacción de hipersensibilidad en respuesta a numerosos antígenos, formándose una paniculitis neutrofílica con depósito de inmunocomplejos alrededor y dentro de los vasos sanguíneos de los septos del tejido celular subcutáneo, produciéndose la activación del complemento[2,3]. En su patogenia están implicadas tanto la inmunidad celular como humoral. El depósito de neutrófilos desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno que producen daño oxidativo tisular (se pueden correlacionar con la gravedad del cuadro) y la formación de granulomas. Otros mediadores inflamatorios implicados son el factor de necrosis tumoral alfa, el factor inhibidor de los macrófagos y la interleucina 6.

No se sabe con exactitud la causa de la predilección del EN por las superficies extensoras de las extremidades inferiores, aunque un menor riego sanguíneo a dicho nivel, efectos gravitacionales del sistema venoso y alteraciones en el sistema linfático pueden estar implicados.

3. HISTOLOGÍA

El EN se manifiesta como una paniculitis septal sin vasculitis, con infiltrado inflamatorio perivascular. El estudio histopatológico muestra una inflamación septal con infiltrado inflamatorio mixto (neutrófilos y eosinófilos en fases iniciales y linfocitos e histiocitos posteriormente) y granulomas de Miescher (en fases precoces). Con el tiempo se produce fibrosis y posible extensión de la inflamación a los adipocitos adyacentes (**Figuras 1** y **2**).

4. ETIOLOGÍA

Aproximadamente, en el 40-50% de los casos no se puede identificar ninguna causa, denominándose **eritema nodoso primario o idiopático**.

Hablamos de **eritema nodoso secundario** cuando hay relación con una enfermedad subyacente.

La causa conocida más frecuentemente implicada en el EN durante la infancia y en nuestro medio es la infecciosa, por lo que siempre se deberá descartar infección. Destacan sobre todo las infecciones respiratorias de vías altas por estreptococo β-hemolítico del grupo A (22-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Imagen de EN con microscopio óptico. Se observa tejido celular subcutáneo con actividad inflamatoria en los septos, que se encuentran engrosados

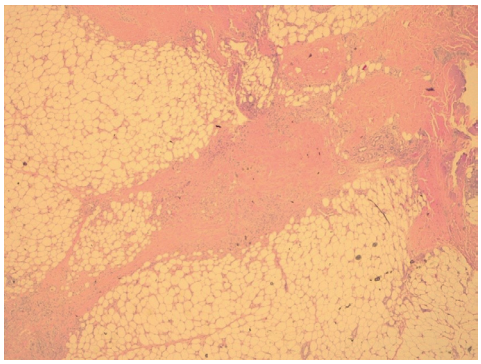
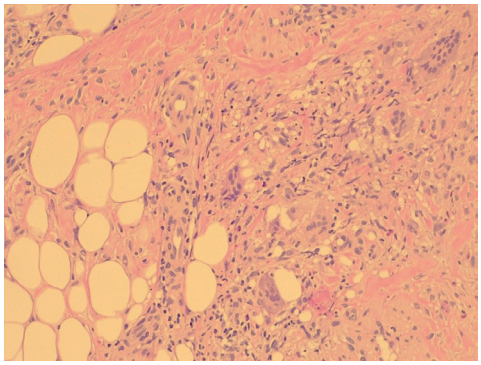


Figura 2. Imagen de EN con microscopio óptico a mayor aumento. Se observa denso infiltrado inflamatorio activo con neutrófilos, linfocitos, células gigantes multinucleadas y formación de granulomas de Miescher



48% del total de causas infecciosas), pasadas 2-3 semanas de la infección, cuando ya el frotis faríngeo suele ser negativo[4]; seguidas de tuberculosis, más frecuente en áreas endémicas como India, Turquía, Tailandia y Sudáfrica; gastroenteritis principalmente por Yersinia enterocolítica, así como también las producidas por Salmonella enteritidis y Campylobacter jejuni entre otras. Además, puede ser debido a infecciones víricas, fúngicas (tanto micosis superficiales como profundas) y parasitarias[2].

El EN puede ser también el signo de una enfermedad reumática como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet y otras vasculitis (principalmente púrpura de Schönlein-Henoch en la infancia). Recientemente se ha descrito su aparición en pacientes con enfermedades autoinflamatorias como el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) y el síndrome de Blau o sarcoidosis de inicio precoz[5]. El EN puede ser también el primer síntoma de una sarcoidosis. A su vez, puede deberse a otras enfermedades autoinmunes de índole digestivo como enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca y gastritis atrófica.

El EN puede relacionarse con enfermedades malignas (infrecuente, sobre todo relacionado con leucemias y linfomas)[6], administración de determinados fármacos (principalmente antibióticos y anticonceptivos orales), embarazo (generalmente en segundo trimestre de gestación), vacunas (muy infrecuente), etc.

Se presenta un resumen de sus posibles etiologías en la **Tabla 1**.

5. CLÍNICA

El EN se manifiesta como placas o nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos e indurados, de 1 a 5 cm de diámetro, que suelen ser profundos (más palpables que visibles), simétricos y bilaterales, afectando sobre todo a regiones pretibiales (**Figura 3**), aunque pueden aparecer en otras localizaciones como zonas de ex-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Etiología del eritema nodoso

Infecciones bacterianas
• Infecciones estreptocócicas (estreptococo β-hemolítico del grupo A)
• Tuberculosis
• Gastroenteritis por *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*
• *Brucella*
• Sífilis, gonococo, *Chlamydia* (granuloma venéreo y psitacosis)
• Meningococo
• *Mycoplasma pneumoniae*
• *Bartonella henselae*
• *Helicobacter pylori*
Infecciones víricas
• Virus de Epstein-Barr
• Citomegalovirus
• Herpes simple
• Hepatitis B y C
• Parvovirus B19
• Virus de la inmunodeficiencia humana
• Parotiditis
Infecciones fúngicas
• *Candida albicans*
• *Trichophyton mentagrophytes*
• *Coccidioides immitis*
• *Blastomyces dermatitidis*
• *Histoplasma capsulatum*
• *Sporothrix schencki*
Infecciones parasitarias
• Amebiasis
• Giardiasis
• Ascariasis
• Oxiuriasis
• Toxoplasmosis

Enfermedades inflamatorias
• Lupus eritematoso sistémico
• Síndrome de Sjögren
• Enfermedad de Behçet y otras vasculitis (como púrpura de Schönlein-Henoch)
• Sarcoidosis y síndrome de Blau
• Síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS)
• Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)
• Hepatitis autoinmune
• Enfermedad celíaca
• Gastritis atrófica
Fármacos
• Penicilinas y derivados
• Sulfamidas
• Anticonceptivos orales
• Salicilatos
• Metimazol
• Azatioprina
• Valproato
Enfermedades hematológicas y tumorales
• Linfomas
• Leucemias
• Tratamiento post-irradiación
• Síndromes paraneoplásicos
Vacunas (causa muy infrecuente)
• Tétanos-Difteria-Tos ferina
• Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
• Vacuna frente a cólera
• Vacuna frente a virus de la hepatitis B
• Vacuna frente a virus del papiloma humano (VPH)
• Vacuna frente a rabia
Embarazo (considerar en adolescentes)
Miscelánea
• Mastitis granulomatosa idiopática
• Síndrome de Sweet
• Síndrome de Prader-Willi
• Enfermedad de Whipple

tensión de muslos y brazos, incluso en tronco. Suele durar aproximadamente una semana y desaparecer en 2-6 semanas sin dejar cicatriz ni ulceración.

Al inicio las lesiones presentan una coloración roja brillante y protruyen ligeramente sobre la piel, posteriormente se van aplanando y adquieren un tinte purpúrico y, finalmente, dejan

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 3. Imagen de eritema nodoso en miembros inferiores. Se observa una placa indurada en región pretibial de extremidad inferior derecha

una apariencia amarillo-verdosa residual hasta su resolución.

Pueden aparecer síntomas generales como fiebre, astenia, artralgias, mialgias, adenopatías, hepatoesplenomegalia y cualquier manifestación clínica relacionada con la enfermedad de base.

Existen algunas variantes atípicas de EN que requieren una breve mención específica:

- **EN migratorio:** se distingue del EN clásico en que las lesiones son cambiantes, asimétricas y unilaterales, generalmente en las caras laterales de miembros inferiores, evolucionando de forma más lenta y prolongada, con escasos síntomas sistémicos.

- **EN crónico:** se distingue del EN clásico en que las lesiones ocurren generalmente en mujeres mayores y persisten durante meses o años, no son simétricas ni dolorosas ni suelen estar relacionadas con síntomas sistémicos ni con ninguna enfermedad de base.

- También existe una **rara variante en niños y adolescentes** caracterizada por afectación palmo-plantar generalmente unilateral y que aparece tras el ejercicio físico[3].

En todas estas variantes la histología es similar a la del EN clásico, que ya se ha descrito previamente.

6. DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico del EN es principalmente clínico. La aparición aguda de nódulos eritematosos bilaterales en la región pretibial de ambas extremidades inferiores es característica[2]. La fiebre y el dolor articular pueden preceder a la erupción cutánea.

En el estudio inicial de esta patología se deben realizar siempre las siguientes pruebas complementarias[2]:

- Analítica sanguínea con hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

- Test rápido de estreptococo y/o frotis faringoamigdalar.

- Determinación de títulos de antiestreptolisina O (ASLO).

- Radiografía de tórax.

- Mantoux.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

La realización de otras pruebas complementarias debe valorarse de forma individualizada y orientarse en función de los datos aportados por la historia clínica y la exploración física[2]: sistemático/sedimento urinario, serologías víricas, determinación en heces de bacterias, virus y parásitos, complemento y determinación de autoanticuerpos, niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA), test de embarazo si hay sospecha en adolescentes y endoscopia si hay síntomas digestivos.

No es necesario efectuar biopsia cutánea en los casos de EN con clínica típica, estando indicada únicamente en las siguientes circunstancias[7,8]:

- Topografía inusual.
- Persistencia de nódulos durante varias semanas.
- Fistulización o cicatrización atrófica.
- Disposición livenoide de los nódulos.
- Duda diagnóstica.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El estudio de las características de las lesiones cutáneas y su forma de aparición permitirá diferenciar el EN del resto de paniculitis con clínica similar y ayudar a decidir la necesidad de efectuar biopsia cutánea profunda que incluya hipodermis[8,9].

Se debe descartar sobre todo la presencia de lesiones típicas de traumatismos contusos o picaduras, frecuentes en la edad pediátrica.

Se han descrito casos de lesiones muy similares al EN durante la administración de fármacos biológicos como el adalimumab o inhibidores de la quinasa BRAF o de la quinasa JAK[10].

Se recomienda al lector ver la **Figura 4**, que recoge un diagrama de decisiones ante la aparición de nódulos inflamatorios en extremidades inferiores en la infancia.

8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En general, el pronóstico del EN es excelente. En la mayoría de los pacientes se resuelve espontáneamente en un plazo de 2-8 semanas sin secuelas[6]. En casos de EN severo, este puede tardar en resolverse más de 12 semanas[11].

Se pueden presentar recurrencias en hasta un tercio de los pacientes afectos de EN de causa idiopática o en aquellos casos en los que la causa no tiene un tratamiento específico. Se ha comprobado que el EN inducido farmacológicamente puede recurrir tras la exposición al mismo fármaco.

9. COMPLICACIONES

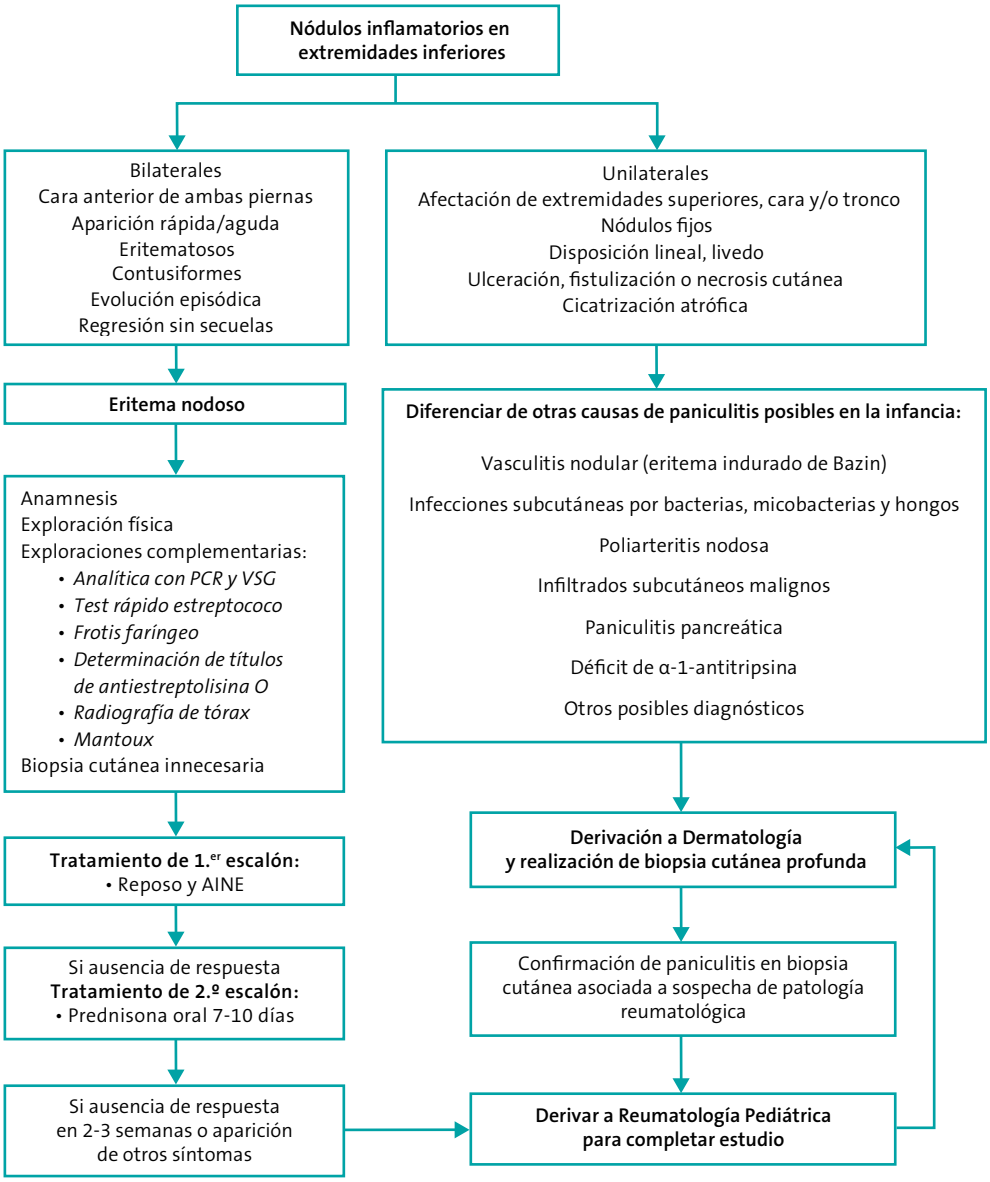
Pueden aparecer en el EN secundario dependiendo de la etiología. La aparición de hiperpigmentación residual, si está presente, puede tardar semanas o meses en resolverse[12]. Incluso se han descrito casos en los que las artralgias pueden persistir hasta dos años después del EN[13].

10. TRATAMIENTO

El tratamiento del EN es principalmente sintomático. El reposo con elevación de extremidades inferiores asociado a la administración

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 4. Diagrama de decisiones ante la aparición de nódulos inflamatorios en extremidades inferiores en la infancia



AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituye el tratamiento de elección[12].

No está indicada la contención venosa en niños, a diferencia de adultos, donde sí ha demostrado disminución del dolor que se experimenta con el ortostatismo[12].

Los corticoides sistémicos constituyen la segunda línea de tratamiento y están indicados en casos severos y complicados, siendo rápidamente efectivos en el alivio del dolor y la resolución de las lesiones, con riesgo de recidivas al suprimirlos. Se suelen utilizar a dosis bajas de 1 mg/kg/día (generalmente prednisona, en dosis única matutina) y durante periodos cortos de tiempo (7-10 días). Es importante descartar previamente infecciones latentes y administrar protección gástrica[12]. Si el tratamiento corticoideo se prolonga en el tiempo, será adecuado añadir además profilaxis antiosteoporótica con suplementos de calcio y vitamina D.

La dapsona oral, el yoduro de potasio, la colchicina, la hidroxicloroquina, la heparina tópica y los corticoides intralesionales se han probado con éxito variable en casos refractarios o recurrentes[12,14].

El tratamiento específico de la causa, si existe, es imprescindible para evitar recidivas, así como el uso de antibioterapia en infecciones estreptocócicas o tratamiento antituberculoso si se precisa. En caso de existir fármacos precipitantes del EN, estos deben ser suspendidos.

11. CONCLUSIONES

- En los niños, la infección por estreptococo B hemolítico del grupo A es la causa conocida más frecuente de EN.
- El EN es a menudo una manifestación cutánea de una enfermedad sistémica.
- Se deben realizar una historia clínica detallada, un examen físico completo y, al menos, una analítica de sangre con reactantes de fase aguda, ASLO, test rápido de estreptococo y/o frotis faríngeo, Mantoux y radiografía de tórax para intentar revelar la causa subyacente del EN.
- Únicamente se realizará biopsia cutánea profunda en los casos de evolución tórpida o atípica y en aquellos en los que existan dudas diagnósticas.
- Los hallazgos histológicos típicos de EN serán de una paniculitis septal sin vasculitis.
- El EN es un cuadro generalmente autolimitado que requiere tratamiento sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willan R. On cutaneous diseases. Vol 1. Londres: J. Johnson, St Paul's Church Yard; 1798.
2. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. World J Pediatr. 2018;14(6):548-54.
3. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum, a review of an uncommon panniculitis. Dermatol Online J. 2014;20:22376.
4. Aydın-Teke T, Tanır G, Bayhan GI, Metin O, Oz N. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. Turk J Pediatr. 2014;56:144-9.
5. Chan L, Campbell DE, Ming AG. Erythema nodosum in an adolescent patient with cryopyrin-associated periodic syndrome. Clin Case Rep. 2018;6:1241-45.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

6. Xu X, Liang G, Duan M, Zhang L. Acute myeloid leukemia presenting as erythema nodosum: a case report. Medicine (Baltimore). 2017;96:e8666.

7. Wallis P, Starr M, Phillips RJ. An uncommon cause of erythema nodosum. J Paediatr Child Health. 2016;52:961-3.

8. Cordoliani, F. Eritema nodoso. EMC - Tratado de Medicina. 2018;22(1):1-4.

9. Wick MR. Panniculitis: A summary. Semin in Diagn Pathol. 2017;34: 261-72.

10. Mossner R, Zimmer L, Berking C, *et al*. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: report on 16 new cases and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:1797-806.

11. Ozbagcivan O, Akarsu S, Avci C, Inci BB, Fetil E. Examination of the microbial spectrum in the etiology of erythema nodosum: a retrospective descriptive study. J Immunol Res. 2017;2017:8139591.

12. Kroshinsky D. Erythema nodosum. En: UpToDate [en línea] [consultado el 1/07/2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/erythema-nodosum

13. Min MS, Fischer R, Fournier JB. Unilateral erythema nodosum following norethindrone acetate, ethinyl estradiol, and ferrous fumarate combination therapy. Case Rep Obstet Gynecol. 2016;2016:5726416.

14. Sehrawat M, Dixit N, Sardana K, Malhotra P. Exploring the combination of SSKI and topical heparin in a case of erythema nodosum migrans. Dermatol Ther. 2018;31:e12610.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Fiebre reumática y artritis posestreptocócica

Juan Manuel Mosquera Angarita[1], Jordi Antón López[2]
[1]Sección de Reumatología pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona
[2]Profesor asociado. Universitat de Barcelona. Jefe de la Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Mosquera Angarita JM, Antón López J. Fiebre reumática y artritis posestreptocócica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:295-309.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La fiebre reumática aguda es causada por un proceso inflamatorio-inmunológico secundario a la infección por el *Streptococcus pyogenes* β-hemolítico del grupo A (EGA) que puede comprometer a las articulaciones, el cerebro, los vasos sanguíneos y el corazón. A pesar de que en nuestro entorno es menos frecuente que en el pasado, la prevalencia y morbilidad en zonas endémicas continúa siendo alarmante. La enfermedad cardiaca reumática (ECR) es la determinante del pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Su diagnóstico se fundamenta en los criterios modificados de Jones y los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se conoce como artritis reactiva posestreptocócica a aquella afectación articular reactiva a infección por EGA que no cumple los criterios de diagnóstico de fiebre reumática, representando una menor probabilidad de enfermedad cardiaca relacionada.

El tratamiento se basa en diferentes pilares: una mejoría de las condiciones de salud de la población general, prevención primaria mediante la administración de antibióticos para el control de la infección estreptocócica, prevención secundaria mediante profilaxis antibiótica que disminuya el riesgo de reinfección por el EGA, y el tratamiento sintomático mediante antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial ácido acetil salicílico (AAS) y, en algunas ocasiones, corticoides.

Palabras clave: fiebre reumática; enfermedad cardiaca reumática; estreptococo; criterios de Jones.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Rheumatic fever and poststreptococcal arthritis

ABSTRACT

Acute rheumatic fever is caused by an inflammatory and immunologic process secondary to infection by group A β-haemolytic *Streptococcus pyogenes* that can compromise joints, brain, blood vessels and heart. Although in our region it is currently less frequent than in the past, the prevalence and morbidity in endemic regions continues to be alarming. Rheumatic heart disease is the determinant of the long-term prognosis of these patients.

Its diagnosis is made by means of the revised Jones modified criteria and the WHO criteria. Poststreptococcal arthritis is defined as joint involvement secondary to group A streptococcus (GAS) that does not meet the criteria for acute rheumatic fever, and it carries a lower probability of associated heart disease.

The main postulates for the treatment are: improvement of global health conditions, primary prevention in form of antibiotic treatment for streptococcal infection, secondary prevention with antibiotic prophylaxis to decrease the risk of reinfection by GAS, and symptomatic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, especially aspirin, and sometimes corticosteroids.

Key words: rheumatic fever; rheumatic heart disease; streptococcus; Jones criteria.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre reumática aguda (FRA) es una enfermedad caracterizada por un proceso inflamatorio que puede afectar a corazón, articulaciones, cerebro, vasos sanguíneos y tejido subcutáneo, secundario a una respuesta inmunológica exagerada frente a la infección por el *Streptococcus pyogenes* β-hemolítico del grupo A (EGA). La mayor implicación deriva de la potencial afectación, secundaria a la enfermedad cardiaca reumática (ECR), principalmente a nivel valvular, que puede condicionar insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y muerte.

Gracias a la mejora del acceso a los servicios de salud, la optimización de las herramientas de diagnóstico y la disponibilidad de los antibióticos en los países desarrollados, la incidencia de la enfermedad descendió significativamente; aun así la fiebre reumática continúa siendo un problema de salud pública en los países de bajos ingresos y en zonas marginales de países de medianos y altos ingresos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2010, 34,2 millones de personas presentaban ECR, representando 345 110 muertes al año y 10,1 millones de años de discapacidad ajustados perdidos por causa de la fiebre reumática, siendo la enfermedad cardiovascular más importante en población adolescente.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Corresponde a la novena causa de mortalidad relacionada con infecciones en los humanos y representa la cardiopatía prevenible más frecuente en la infancia[1]. La incidencia varía enormemente según el área geográfica y oscila entre 8 y 51 casos por 100 000 niños y adolescentes, con incidencias muy altas conocidas en el Pacífico sur, población indígena de Australia y Nueva Zelanda, y con incidencias desconocidas pero sospechadas como altas en África y Asia[2].

Algunos estudios que han calculado prevalencia de ECR mediante detección sistemática por exploración clínica han establecido la prevalencia de ECR en niños de 5 a 14 años en el África subsahariana en 5,7‰, en poblaciones indígenas del Pacífico y de Australia y Nueva Zelanda 3,5‰ y en Asia central y del sur 2,2‰; mientras que, en los países desarrollados cae a 0,5‰[1]. Existe también un estudio australiano que evaluó sistemáticamente con ecocardiografía una población indígena con alta incidencia de FRA anual (194 por 100 000) y una población de bajo riesgo (<10 por 100 000) y encontró una prevalencia de ECR de 8,6‰ frente a 0‰, respectivamente[2]. Existe una clara asociación entre la inequidad social y la prevalencia de ECR, y se ha descrito el hacinamiento, la pobre higiene y el acceso limitado al servicio de salud como determinantes principales. Si bien, en países de mayores recursos su incidencia había disminuido o incluso desaparecido, el fenómeno de migración ha favorecido el resurgimiento de la ECR[3].

Se trata de una enfermedad que raramente se describe en menores de 5 años (5% del total). La mayoría de los episodios de FRA se producen antes de la adolescencia y disminuyen al final de la segunda década de la vida, mientras que la ECR tiene un pico de incidencia entre los 25-34 años de vida. No existe una clara diferencia de presentación entre hombres y mujeres, pero se advierte una mayor incidencia de ECR y corea de Sydenham en mujeres, de causa no claramente establecida[1].

3. PATOGÉNESIS

La FRA es una complicación de la faringoamigdalitis por EGA (y por infecciones cutáneas en menor medida) que se presenta en 0,3-3% de las personas sanas que se exponen a la infección, sin embargo, existen factores dependientes del microorganismo, el individuo y la respuesta inmune que modifican estos porcentajes. La patogénesis no está por completo dilucidada, pero se conoce que predominantemente por un mecanismo de mimetismo molecular, en un individuo predispuesto genéticamente puede desarrollarse una respuesta autoinmune a la infección faríngea por EGA. Desarrollaremos a continuación los factores de la patogenia relacionados con el agente etiológico, la predisposición genética y la respuesta inmune[1,2].

3.1. Agente etiológico

El EGA es el agente bacteriano más frecuentemente identificado en faringoamigdalitis y es el único estreptococo relacionado con FRA. Se han postulado otros agentes infecciosos como virus Coxsackie B, sarampión y herpes tipo I como causantes potenciales, pero de momento ninguno ha sido confirmado.

La membrana del EGA está formada por lipoproteínas, compuestas por peptidoglicanos que integran polisacáridos que determinan la especificidad de serogrupo y comparten determinantes antigénicos con glicopéptidos presentes en otras

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

localizaciones del cuerpo humano. La proteína M del EGA dispone de un extremo que determina la especificidad antigénica del agente infeccioso y posee varios epítopos que potencialmente pueden reaccionar de manera cruzada con el miocardio, la miosina y el tejido cerebral.

Históricamente, en brotes de la enfermedad, se describieron algunos serotipos M como "reumatogénicos", sin embargo estos no se describen de manera constante en ciertas comunidades con altas prevalencias de FRA y ECR, por tanto la "reumatogenicidad" de cada cepa parece ser variable[4,5].

3.2. Predisposición genética

Mediante estudio de asociación de genoma completo (GWAS) se ha encontrado relación con polimorfismos de genes involucrados con respuesta inmune innata y adaptativa.

Hasta 30 alelos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II se han relacionado con enfermedad cardiaca reumática, principalmente el HLA-DR7. El HLA-DR7 asociado a alelos DQ-B o DQ-A se ha relacionado con lesiones valvulares e insuficiencia mitral.

Se cree que esta susceptibilidad es heredable (basada en el mayor riesgo de concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos), con un patrón de herencia no mendeliano, poligénico, con penetrancia variable e incompleta[1,2,6].

3.3. Respuesta inmune

En individuos susceptibles, la similitud molecular entre los epítopos del EGA y algunos tejidos humanos hace que los anticuerpos reactivos induzcan el proceso inflamatorio en miocardio, tejido sinovial o ganglios basales. Así mismo se ha visto una hiperrespuesta de linfocitos T efectores y colaboradores en determinados pacientes.

Durante la fase aguda de la infección por EGA los linfocitos T periféricos y amigdalinos producen anticuerpos contra el antígeno del carbohidrato de N-acetil glucosamina y proteína M que reaccionan contra algunas proteínas cardiacas y del epitelio de las válvulas cardiacas (miosina cardiaca humana y laminina principalmente, aunque también se han propuesto vimentina, tropomiosina o queratina) desencadenando una cascada inflamatoria mediante la activación de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) permitiendo a los linfocitos T específicos y linfocitos B adherirse al tejido e infiltrar, favoreciendo la migración de monocitos y macrófagos, y desencadenando la formación de cuerpos de Aschoff. Este ambiente proinflamatorio en individuos genéticamente predispuestos desequilibra el balance y favorece una respuesta Th1 que induce fibrosis valvular, con neovascularización que potencia la fibrosis y favorece la deformación de la válvula, cuerdas tendinosas y disfunción cardiaca, siendo este proceso acentuado por la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNFα, INF-β, IL-6 y 8, y disminución de IL-4 y 10[1,2].

En la afectación de ganglios de la base se ha postulado la reactividad cruzada entre las lipoproteínas del protoplasma del EGA, N-acetilglucosamina y lisogangliósido con los receptores de dopamina favoreciendo su secreción excesiva.

La exposición repetida al EGA podría crear modificaciones postraslacionales con formación de neoantígenos cardiacos, conduciendo al fenómeno de diseminación de epítopos con

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

identificación de otros autoantígenos como vimentina y colágeno tipo 4 que perpetúan la inflamación y el daño cardiaco[1,2,6].

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1. Artritis

La artritis está presente hasta en el 70% de los pacientes. Se presenta principalmente como dolor, pero también tumefacción, eritema y calor. Se exacerba con la actividad física, persistiendo durante el reposo. Afecta mayoritariamente a grandes articulaciones (rodillas, tobillos, muñecas o codos), de curso migratorio, pudiendo desaparecer en una articulación tras pocas horas de evolución y reapareciendo en otra articulación. Ocasionalmente el curso es aditivo.

Característicamente se presenta tras 2-3 semanas de la faringitis, por tanto, con menor detección de EGA como asociación causal. Genera un impacto funcional por el dolor y suele resolverse tras 4 semanas. La respuesta a AAS o AINE suele ser contundente.

Si bien, característicamente, se requiere de poliartritis como criterio diagnóstico mayor de la enfermedad hay que tener en cuenta que las poliartralgias se consideran un criterio menor para poblaciones de bajo riesgo, y que incluso en poblaciones endémicas la monoartritis, y en determinados casos la monoartralgia, pueden constituir criterios mayores de diagnóstico[1,2,7,8].

4.2. Carditis

Se diagnostica clínicamente entre el 50-70% de los pacientes, y mediante ecocardiografía se pueden detectar entre 12-20% de casos adicionales. Representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad. Normalmente aparece tras 3 semanas de la infección por EGA (puede ser concomitante o presentarse 1 semana después de la afectación articular). Tradicionalmente se ha diagnosticado mediante la auscultación de un soplo (habitualmente de alta frecuencia, suave, holosistólico y de predominio apical irradiado a la axila izquierda) en paciente con historia de FRA. En el caso de insuficiencia mitral severa, el soplo de Carey-Coombs es protodiastólico, mitral, de baja frecuencia, y en el caso de insuficiencia aórtica es de alta frecuencia, diastólico, auscultable en el segundo foco aórtico o foco de Erb (tercer espacio intercostal izquierdo).

La ECR afecta predominantemente a las válvulas del lado izquierdo del corazón (65% afectan de manera aislada la válvula mitral, 29% mitral y aórtica y 6% aórtica aislada) causando insuficiencia, estenosis o compromiso mixto. La válvula tricúspide, y ocasionalmente la pulmonar, pueden estar afectadas, pero necesariamente acompañadas de compromiso de la válvula mitral. La mayoría cursan con insuficiencia mitral de severidad variable, que de ser grave puede desencadenar estenosis valvular por fusión de comisuras, engrosamiento de las valvas y enfermedad subvalvular. El compromiso valvular incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y endocarditis.

También puede afectar al miocardio en fases tempranas, de manera parcheada y habitualmente sin conducir a disfunción sistólica. Se identifica como taquicardia en reposo en un paciente afebril, presencia de bloqueo cardiaco, arritmias o prolongación del PR en el electrocardiograma. Adicionalmente se puede presentar pericarditis que resuelve sin secue-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

las. Un 5% presentan fallo cardiaco agudo por miocarditis o insuficiencia valvular.

Se desconocen los factores que determinan progresión de FRA a ECR, que podrían estar relacionados con severidad de la carditis inicial, magnitud de la respuesta inmunológica del sujeto, episodios recurrentes de FRA, efectividad de la profilaxis secundaria y factores hemodinámicos locales[9].

En 2012, se publicaron las guías basadas en la evidencia de la World Heart Federation (WHF) con los criterios para el diagnóstico ecocardiográfico de la ECR. Definieron 3 categorías para los menores de 20 años: ECR definida, ECR dudosa y ausencia de ECR, con 4 subcategorías para la ECR definida y 3 para la ECR dudosa. Se definieron también unos criterios para la regurgitación mitral y aórtica patológicas. Por otra parte, se definieron unos criterios ecocardiográficos definitivos para mayores de 20 años. La última revisión de la American Heart Association (AHA) recomienda realizar ecocardiografía Doppler en todos los casos de fiebre reumática sospechada o confirmada (grado de evidencia [GE]: IB), considerar realizar ecocardiografía Doppler seriada en cualquier paciente con diagnóstico o sospecha de FRA incluso sin haber documentado carditis al diagnóstico (GE: IIC), realizar ecocardiografía Doppler para valorar carditis en ausencia de hallazgos auscultatorios en poblaciones de moderado y alto riesgo (GE: IB) y excluir ECR como diagnóstico en pacientes con soplo sin hallazgos ecocardiográficos de carditis (GE: IB)[7,10].

4.3. Corea de Sydenham

Afecta aproximadamente al 10-30% de los pacientes. El intervalo con el episodio de faringoamigdalitis suele ser prolongado (entre 1-6 meses) por lo que rara vez se consigue la identificación del EGA. Se caracteriza por movimientos involuntarios, sin propósito, arrítmicos y clónicos, habitualmente simétricos y descoordinados que afectan predominantemente a cara, tronco y región distal de las extremidades. Suelen desaparecer durante el sueño. Se presentan como hipotonía, alteración de la marcha, pérdida de la motricidad fina, muecas faciales o fasciculaciones de la lengua (lengua de gusanos), disartria, cambios en el ritmo, el volumen o el tono del habla. También puede encontrarse el signo del pronador, del ordeñador o de la cuchara. Adicionalmente, pueden aparecer cambios del estado de ánimo, dificultades en la concentración y labilidad emocional.

Habitualmente se acompaña de enfermedad cardiaca reumática. Se trata de un criterio mayor de diagnóstico que, de estar presente, es diagnóstico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los otros criterios, tras descartar toxicidad farmacológica y enfermedad de Wilson[1,2].

4.4. Eritema marginado

Exantema maculopapular no pruriginoso que cede con la digitopresión y se exacerba con el calor, con borde serpiginoso más eritematoso, de localización predominante en tronco y región proximal de las extremidades, de presentación transitoria. Afecta entre 2-6% de los pacientes. Aunque infrecuente constituye un criterio mayor de la enfermedad[1,7,8].

4.5. Nódulos subcutáneos

Tumoraciones duras, pequeñas (0,5-2 cm), no dolorosas, móviles, palpables sobre las prominencias óseas de las superficies extensoras de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

las extremidades y apófisis espinosas de las vértebras. Actualmente solo se encuentran entre el 1-5% de los pacientes gracias al diagnóstico precoz y mejor tratamiento de las faringoamigdalitis agudas evitando el desarrollo de FRA y ECR. Previamente predecían la severidad de la afectación cardiaca. Desaparecen tras 4 semanas sin secuelas. Constituyen un criterio mayor para el diagnóstico de la enfermedad[1,2].

4.6. Fiebre

Presente durante la fase aguda de la enfermedad, de severidad y duración variable. Se encuentra en hasta el 90% de los pacientes. En zonas endémicas o con acceso restringido al cuidado de la salud, el antecedente de fiebre independientemente de la temperatura en el momento de la exploración debe ser tenida en cuenta[1,2].

5. HALLAZGOS EN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1. Elevación de reactantes de fase aguda

Dentro de los criterios menores para el diagnóstico de la enfermedad destaca la elevación de velocidad de sedimentación globular (VSG) por encima de 60 mm/h y proteína C reactiva (PCR) mayor o igual a 3,0 mg/dl. Estos hallazgos están presentes en el 70-80% de pacientes en la fase aguda de la FRA reflejando el proceso inflamatorio en curso[1,8].

5.2. Prolongación del intervalo PR en electrocardiografía

El enlentecimiento en la conducción auriculoventricular evidenciada como prolongación del intervalo PR para la edad constituye un criterio menor de la enfermedad. Se puede detectar hasta en el 40% de los pacientes[1,2,7,8].

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la aplicación de los criterios clínicos y los hallazgos analíticos y el ECG. Los criterios de Jones fueron propuestos el 1944 y por última vez revisados en el año 2015 (**Tabla 1**). En esta última revisión se ha querido incrementar la sensibilidad diagnósti-

Tabla 1. Criterios de Jones revisados en 2015 para el diagnóstico de fiebre reumática aguda (FRA)

Siempre evidencia de infección precedente por EGA	
Diagnóstico de FRA inicial: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 2 criterios menores	
Diagnóstico de FRA recurrente: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 2 criterios menores o 3 criterios menores	
Población de bajo riesgo[a]	**Poblaciones de riesgo moderado y alto**
Criterios mayores	
Carditis (clínica o subclínica)	Carditis (clínica o subclínica)
Poliartritis	Poliartritis
	Monoartritis
	Monoartralgia[b]
Corea	Corea
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
Criterios menores	
Poliartralgia	Monoartralgia
Fiebre (≥38,5 °C)	Fiebre (≥38,5 °C)
VSG ≥60 mm/h o PCR ≥3,0 mg/dl	VSG ≥60 mm/h o PCR ≥3,0 mg/dl
PR prolongado para la edad[c]	PR prolongado para la edad[c]

[a]Incidencia de FRA ≤2/100 000 niños en edad escolar o prevalencia de ECR ≤1/1000 por año en cualquier edad.

[b]Solo después de haber excluido otras causas.

[c]Excepto si carditis como criterio mayor.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

ca diferenciando criterios para poblaciones de riesgo moderado y alto, de las de bajo riesgo como la nuestra (expresado como incidencia de FRA ≤2/100 000 niños en edad escolar o prevalencia de ECR ≤1/1000 por año en cualquier edad), esfuerzo este que también ha incorporado criterios que permiten clasificar tanto FRA inicial como recurrente.

También están disponibles los criterios de la OMS del año 2002-2003 que se basaban en la revisión previa de los criterios de Jones incorporando categorías diagnósticas según el cumplimiento de determinados criterios (**Tabla 2**)[1,7].

Como premisa para el diagnóstico de la enfermedad debe haber siempre evidencia de infección precedente por EGA. Puede determinarse la presencia del germen en faringe mediante cultivo o prueba rápida, pero es importante resaltar que el rendimiento diagnóstico es bajo teniendo en cuenta el intervalo entre infección por EGA y manifestación sintomática.

Las pruebas rápidas para detección cualitativa de antígenos del EGA (faringotest) tienen una sensibilidad suficientemente alta para detectar la infección actual por EGA, con alrededor de 14% de falsos negativos que podrían considerarse un nivel de riesgo aceptable en países de baja incidencia de FRA o prevalencia de ECR como el nuestro, por lo que en determinadas poblaciones no siempre debería practicarse cultivo de faringe ante un resultado negativo. Sin embargo, queda a criterio médico ponderar el beneficio de la realización del cultivo con la intención de evidenciar la infección precedente por EGA. Por su parte el cultivo de faringe (que es la prueba de oro para identificación) es positivo para EGA en menos de 30% de los pacientes y su negatividad tampoco excluye el diagnóstico[1,11].

Otras estrategias para determinación del EGA corresponden a la identificación de anticuerpos contra el estreptococo β hemolítico del grupo A como la antiestreptolisina O (ASLO) que pue-

Tabla 2. Resumen de los criterios de la OMS 2002-2003 para el diagnóstico de fiebre reumática aguda y enfermedad cardiaca reumática basada en los criterios de Jones

Categorías diagnósticas	Criterios
Primer episodio de fiebre reumática	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores, junto con la evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A (EGA)
Ataque recurrente de fiebre reumática en pacientes SIN afectación cardiaca	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores, junto con la evidencia de infección previa por EGA
Ataque recurrente de fiebre reumática en pacientes CON afectación cardiaca	2 criterios menores junto con la evidencia de infección previa por EGA
Corea de Sydenham	No se requieren otras manifestaciones mayores ni la evidencia de infección previa por EGA
Lesión cardiaca inicial subclínica	No se requieren otras manifestaciones mayores ni la evidencia de infección previa por EGA
Lesiones valvulares crónicas de enfermedad cardiaca reumática (pacientes presentándose por primera vez con estenosis mitral pura, afectación valvular mitral mixta y enfermedad valvular aórtica)	No se requiere ningún otro criterio para ser diagnosticado de enfermedad cardiaca reumática

Evidencia de infección por EGA: igual que en los criterios de Jones, pero se incluye también la posibilidad de un reciente episodio de escarlatina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

den detectarse elevados para el valor de referencia para edad y población en hasta el 85% de los afectos por FRA. Dentro de la práctica usual también pueden determinarse los anticuerpos contra la desoxirribonucleasa B (Anti DNAasaB) que permiten evidenciar también la infección previa por EGA en aquellos pacientes en los que el título de ASLO no ha sido concluyente. De esta manera, la combinación de ambos anticuerpos permite demostrar elevación en uno de ellos (y por tanto infección precedente) en aproximadamente 90% de los pacientes. Por si solos, ni ASLO ni AntiDNAasaB son diagnósticos de FRA, pudiendo ser normales en pacientes con evidencia de ECR o corea de Sydenham, o elevados en pacientes con infección reciente por EGA pero sin síntomas de FRA. Existen otros anticuerpos susceptibles de ser medidos como estreptoquinasa o hialuronidasa[8].

La ecocardiografía permite diagnosticar la afectación valvular característica de la enfermedad, presencia de derrame pericárdico o engrosamiento pericárdico y la existencia de miocarditis tras evaluación de la contractilidad miocárdica. Los criterios actuales de la WHF permiten evaluar la presencia y severidad de la insuficiencia valvular, cambios morfológicos de la válvula y estimación doppler de la magnitud de la insuficiencia para caracterizar los hallazgos morfológicos como sugestivos de afectación reumática (engrosamiento de las valvas, engrosamiento del aparato subvalvular, acortamiento de las cuerdas tendinosas, fusión de las comisuras, calcificación y restricción al movimiento de las valvas). Un ecocardiograma normal durante la sospecha descarta enfermedad cardiaca reumática[12].

La presencia de corea de Sydenham, carditis altamente sugestiva de enfermedad cardiaca reumática o carditis indolente no harán necesario cumplir todos los criterios clasificatorios de la enfermedad[8].

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas condiciones se encuentran en el diagnóstico diferencial de FRA y ECR como se puede observar en la **Tabla 3** donde se encuentran expresados según síntoma predominante (poliartritis y fiebre, carditis o corea).

Es de especial relevancia el poder diferenciar la fiebre reumática aguda de la artritis reactiva posestreptocócica, tema que se desarrollará por separado al final de este protocolo.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en tres objetivos primordiales:

- Erradicación de la infección por EGA.
- Tratamiento sintomático para artritis, carditis y corea.
- Reducción de la progresión de la enfermedad cardiaca reumática.

8.1. Erradicación de la infección por EGA

8.1.1. Prevención primordial

Son las políticas encaminadas a optimizar las condiciones socioeconómicas, prevenir el hacinamiento, mejorar las condiciones nutricionales, la atención médica y la educación pública[12,13].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales a considerar ante la sospecha de fiebre reumática y/o enfermedad cardiaca reumática en función de la forma de presentación

Poliartritis y fiebre	Carditis	Corea
Artritis séptica (incluyendo gonocócica, brucelosis...)	Soplo inocente	LES
Enfermedades reumáticas (AIJ, LES, vasculitis sistémica, Kawasaki, sarcoidosis, EII...)	Prolapso válvula mitral	Corea familiar (incluyendo corea de Huntington)
Artritis vírica y reactiva (incluyendo citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus. hepatitis, *Mycoplasma*, rickettsias, vacuna rubéola, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*...)	Cardiopatía congénita	Hormonal (incluye hipertiroidismo, hipotiroidismo, corea gravídica, anticonceptivos orales)
Enfermedad de Lyme	Endocarditis infecciosa	Tics (incluyendo PANDAS)
Endocarditis infecciosa	Cardiomiopatía hipertrófica	Parálisis cerebral coreoatetósica
Enfermedad del suero	Miocarditis vírica o idiopática	Encefalitis
Leucemia o linfoma	Pericarditis vírica o idiopática	Intoxicación por drogas
Gota o pseudogota	Kawasaki	Tumor intracraneal
Anemia de células falciformes	LES	Enfermedad de Lyme Enfermedad de Wilson Síndrome antifosfolípido

AIJ: artritis idiopática juvenil; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **PANDAS:** síndrome pediátrico con manifestaciones neuropsiquiátricas de origen autoinmune asociado con el estreptococo.

El acuerdo de El Cairo del año 2017 añade como objetivos la promoción del desarrollo de biomarcadores para diagnóstico precoz y seguimiento, el estudio del perfil genético del EGA e identificación de individuos susceptibles, el establecimiento del rol potencial del tratamiento antiinflamatorio y terapia inmunosupresora prolongadas, y la optimización de la reparación valvular[3].

8.1.2. Prevención primaria

Basada en el tratamiento antibiótico de la faringitis causada por EGA con las diferentes opciones disponibles (**Tabla 4**) y los tiempos de tratamiento indicados que conduzcan a la erradicación del germen y se evite el potencial de desencadenar FRA. Para pacientes con sospecha de alergia a aminopenicilinas una opción serán cefalosporinas (considerar riesgo de reactividad cruzada). En caso de alergia tipo anafilaxia a betalactámicos, los macrólidos como eritromicina, azitromicina o claritromicina constituyen las principales opciones, sin embargo, se debe recordar que la resistencia del EGA a macrólidos es mayor. La intención será usar el régimen antibiótico que tenga la menor posibilidad de fallo terapéutico con la mejor disponibilidad del fármaco y mejor relación coste/beneficio para el lugar en donde nos encontremos. Programas para identificación y tratamiento precoz de pacientes con odinofagia han mostrado reducción de la incidencia de FRA entre 28-60%[1,14].

Otra medida de prevención primaria la constituye el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por EGA y por ende la FRA, pero también las infecciones invasivas (bacteriemia, osteomielitis, celulitis, meningitis, fascitis necrotizante y

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Antibióticos usados en el tratamiento de la infección faríngea por EGA (prevención primaria) y profilaxis (prevención secundaria)

Antibiótico	Vía de administración y duración	Dosis
	Prevención primaria	
Penicilina benzatina	Intramuscular, única (los niños deben estar bajo observación 30 minutos)	≤27 kg: 600 000 UI >27 kg: 1 200 000 UI
Peniclina V (fenoximetilpenicilina)	Oral, durante 10 días	≤27 kg: 250 mg, 2 o 3 veces al día >27 kg: 500 mg, 2 o 3 veces al día
Amoxicilina	Oral, durante 10 días	50 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 1 g)
Cefalosporinas de 1ª generación	Oral, durante 10 días	Depende de la formulación
Eritromicina (si alergia a la penicilina)	Oral, durante 10 días	Depende de la formulación
Clindamicina	Oral, durante 10 días	20 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 1,8 g/día)
Azitromicina	Oral, durante 5 días	12 mg/kg/día (máximo 500 mg)
Claritromicina	Oral, durante 10 días	15 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 500 mg)
	Prevención secundaria	
Penicilina benzatina	Intramuscular, cada 4 semanas	≤27 kg: 600 000 UI >27 kg: 1 200 000 UI
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	Oral, diario	250 mg, 2 veces al día
Sulfadiazina	Oral, diario	≤27 kg: 500 mg/día >27 kg: 1 g/día
Macrólidos (alérgicos a penicilina y sulfadiazina)	Oral, diario	Variable

síndrome de shock tóxico estreptocócico, entre otras). Se trataría del método más eficiente para reducir la brecha de la enfermedad, pero aún no está disponible en la práctica clínica. La falta de éxito hasta el momento se ha atribuido al riesgo potencial de inducción de ECR con su uso y a las dificultades en alcanzar adecuada cobertura para el gran número de serotipos M del EGA[1,2,6].

8.1.3. Prevención secundaria

Permite la prevención de recurrencias de FRA como medida para prevenir la ECR, basándose en el hecho de que ante recurrencias de FRA hay un daño valvular sostenido. No hay disponible evidencia de buena calidad sobre la eficacia y efectividad de la estrategia para prevenir la progresión de la enfermedad. De manera ampliamente difundida la administración intramuscular de penicilina benzatina ha sido el pilar de la profilaxis secundaria. La eficacia de la estrategia está condicionada por la conciencia de enfermedad, el dolor de la administración intramuscular, la disponibilidad de la medicación y la precaución por reacciones alérgicas[15]. Hay estudios que muestran un efecto potencialmente mayor ante valvulopatía leve o incluso enfermedad cardiaca reumática subclínica.

En la **Tabla 4** se resumen los agentes antimicrobianos usados y en la **Tabla 5** los tiempos sugeridos para realizar esta profilaxis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Recomendaciones internacionales para la prevención secundaria de la fiebre reumática aguda

	Penicilina benzatina i.m. (en función del peso)	Intervalo de las inyecciones de penicilina	Duración
OMS 2001	<30 kg: 600 000 UI >30 kg: 1 200 000 UI	Si bajo riesgo: 28 días Si riesgo importante: 21 días	Sin carditis: 5 años o hasta los 18 años (lo que llegue antes) Si carditis curada o regurgitación mitral leve: 10 años o al menos hasta los 25 años (lo que llegue antes) Si carditis moderada o grave o cirugía: durante toda la vida
Australia 2006	<27 kg: 600 000 UI >27 kg: 1 200 000 UI	28 días Si riesgo importante: 21 días	Sin carditis: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis leve o curada: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis moderada: hasta los 35 años de edad Si carditis grave o cirugía: hasta al menos los 40 años
USA 2009	<27 kg: 600 000 UI >27 kg: 1 200 000 UI	28 días Si ataques recurrentes: 21 días	Sin carditis: 5 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis curada: 10 años desde el último episodio o hasta los 21 años (lo que llegue antes) Si carditis: 10 años o hasta los 40 años de edad (lo que llegue antes), considerar toda la vida si hay riesgo importante

OMS: Organización Mundial de la Salud.

8.2. Tratamiento sintomático

8.2.1. Artralgia y artritis

Excelente respuesta al tratamiento con AAS a dosis altas de 80-100 mg/kg/día, divididas en 3-4 dosis diarias, durante aproximadamente 4 semanas según la respuesta clínica, con posterior disminución progresiva, pudiendo completarse hasta 12 semanas, añadiendo protección gástrica. La falta de respuesta debe hacer replantearse el diagnóstico de FRA. En el mismo sentido, la respuesta no es tan contundente para la artritis reactiva posestreptocócica[1,2,15].

Como opciones al tratamiento no hay mayor evidencia disponible, pero en algunas series de pacientes y en un ensayo clínico aleatorizado se han descrito buenos resultados con el uso de naproxeno (15-20 mg/kg/día en dos dosis diarias).

Los corticoides como prednisona (2 mg/kg/día, máximo 80 mg/día) durante 3-4 semanas con disminución progresiva, reducen de manera significativa la respuesta inflamatoria en FRA con buen control térmico y normalización de los reactantes de fase aguda, pero con una mayor posibilidad de rebote. Por ello se recomienda el inicio de AAS una semana antes de la retirada de los corticoides y mantenerlos durante 4-8 semanas[1,2,15].

8.2.2. Carditis

El uso de corticoides, de la misma manera que lo expresado anteriormente, permitiría una mejoría más rápida en casos de afectación cardiaca severa (fallo cardiaco, pancarditis y riesgo vital).

Las consecuencias hemodinámicas del daño valvular pueden tratarse con inhibidores de la

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

enzima convertidora de angiotensina (IECA). Ante edema pulmonar secundario a insuficiencia mitral severa puede ser necesario el uso de vasodilatadores endovenosos como nitroprusiato de sodio. La insuficiencia mitral severa, ruptura de cuerda tendinosa o prolapso severo de válvula mitral son indicaciones de reparación valvular urgente[2,15].

8.2.3. Corea

Habitualmente se resuelve de manera espontánea en menos de 6 meses. Las manifestaciones leves no precisan tratamiento antiinflamatorio, recomendándose reposo y evitar factores de estrés físico y emocional. En los casos más severos, la mejor opción disponible parece ser carbamazepina o valproato sódico que tienen una efectividad similar en el control sintomático y un mejor perfil de seguridad que los antagonistas dopaminérgicos como haloperidol y clorpromazina.

La prednisona, en misma dosificación que la propuesta para los síntomas articulares y cardiológicos, puede favorecer la resolución más rápida de la sintomatología y reducir su intensidad.

También existe alguna evidencia disponible sobre la mayor rapidez para el control sintomático con el uso de inmunoglobulinas endovenosas o plasmaféresis[1,2,15].

8.3. Reducción de la progresión de la enfermedad cardiaca reumática

Históricamente se ha considerado el beneficio del tratamiento antiinflamatorio (AAS, AINE, corticoides o inmunoglobulinas endovenosas) para reducir la incidencia de ECR, hecho que tiene lógica desde el punto de vista fisiopatológico por el más rápido control del ambiente pro-inflamatorio y menor tiempo de exposición del endocardio a la inflamación, sin embargo, el reducido tamaño muestral y la no disponibilidad universal de la ecocardiografía como técnica de diagnóstico y de seguimiento probablemente han condicionado que hasta el momento no se disponga de evidencia estadísticamente significativa[1,2,15].

9. ARTRITIS REACTIVA POSESTREPTOCÓCICA

Artritis de una o más articulaciones asociada a infección reciente por EGA en paciente que no cumple criterios de Jones para diagnóstico de FRA. Aunque parece estar dentro del espectro de la FRA, se diferencia en que ha sido documentada también con otros serotipos de estreptococo como los del grupo C y G[1].

Tiene una presentación bimodal, entre los 8-14 años y entre los 21-37 años. Es causante de hasta el 10% de los episodios de artritis en menores de 16 años[16].

El cuadro clínico tiene algunas diferencias significativas con la FRA, como fue descrito por Deighton en 1993. Las principales diferencias son: inicio de los síntomas en los primeros 10 días desde el inicio de la infección por EGA (2-3 semanas en FRA), artritis de curso más prolongado o recurrente, y respuesta lenta y parcial a los salicilatos[1].

Los criterios diagnósticos propuestos por Ayoub y Ahmed en 1997 aún se encuentran vigentes (**Tabla 6**).

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran principalmente: artritis simétrica

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 6. Propuesta de criterios para el diagnóstico de artritis reactiva posestreptocócica

A. Características de la artritis: 1. Inicio agudo, simétrica o asimétrica, frecuentemente no migratoria, pudiendo afectarse cualquier articulación 2. Curso persistente o recurrente 3. Falta de respuesta o pobre respuesta a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos
B. Evidencia del antecedente de infección por el estreptococo del grupo A
C. No se cumplen los criterios de Jones modificados para el diagnóstico de fiebre reumática

o asimétrica, aditiva, en articulaciones de las extremidades inferiores y de hasta 8 meses de duración, faringitis (66%), rigidez matutina (50%) fiebre o febrícula (30%), exantema no escarlatiniforme precediendo la artritis (30%) y enfermedad cardiaca (6-8%).

Analíticamente hay característica elevación de VSG, sin grandes variaciones en el recuento de leucocitos. Existe una mayor probabilidad de encontrar títulos elevados de ASLO y anti-DNA-asaB, así como resultados positivos en pruebas de detección rápida de estreptococo y cultivo faríngeo, justificado por el intervalo entre presentación de los síntomas e infección por EGA.

En cuanto al tratamiento, se indica pauta antibiótica para la infección por EGA y el control sintomático con antiinflamatorios tipo salicilatos o AINE.

No existe consenso en cuanto a la profilaxis secundaria considerando la menor incidencia de afectación cardiaca. Se ha planteado una profilaxis antimicrobiana durante 1-2 años si no se hubiera documentado afectación cardiaca en este lapso[1,16,17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón López J, Mosquera Angarita J. Rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis. Pediatr Integr. 2017;21(3):196-206.

2. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. Lancet. 2018;392(10142):161-174.

3. Yacoub M, Mayosi B, ElGuindy A, Carpentier A, Yusuf S. Eliminating acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Lancet. 2017;390 (10091):212-213.

4. Esposito S, Bianchini S, Fastiggi M, Fumagalli M, Andreozzi L, Rigante D. Geoepidemiological hints about Streptococcus pyogenes strains in relationship with acute rheumatic fever. Autoimmun Rev. 2015;14:616-621.

5. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, *et al*. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):264-301.

6. Martín WJ, Steer AC, Smeesters PR, *et al*. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. Autoimmun Rev. 2015;14:710-725.

7. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, *et al*. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2015;131(20):1806-18.

8. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Autoimmun Rev. 2014;13:503-507.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

9. Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Circulation. 2014;130(24):2181-2188.

10. Roberts AK, Colquhoun S, Reményi B, *et al*. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. Nat Rev Cardiol. 2012;10:49-58.

11. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. Pediatrics. 2014;134(4):771-781.

12. Remenyi B, Wilson N, Steer A, *et al*. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol. 2012;9(5):297-309.

13. Krishna Kumar R, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: The last 50 years. Indian J Med Res. 2013;137:643-658.

14. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, *et al*. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease. Circulation. 2009;119(11):1541-51.

15. Rhodes KL, Rasa MM, Yamamoto LG. Acute Rheumatic Fever: Revised Diagnostic Criteria. Pediatr Emerg Care. 2018;34(6):436-442.

16. Pathak H, Marshall T. Post-streptococcal reactive arthritis: where are we now: Table 1. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2016215552.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Fibromialgia juvenil y síndrome de fatiga crónica

Daniel Clemente Garulo
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Clemente Garulo D. Fibromialgia juvenil y síndrome de fatiga crónica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:311-323.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La fibromialgia juvenil y el síndrome de fatiga crónica son dos entidades complejas de causa desconocida que, a pesar de no dar lugar a un daño articular o muscular permanente, tienen un gran impacto en el rendimiento académico y las actividades sociales de los adolescentes que la padecen. Muchas de las manifestaciones clínicas son compartidas en ambas enfermedades, pero en la fibromialgia juvenil predominará el dolor musculoesquelético generalizado mientras que lo más destacado en el síndrome de fatiga crónica será la fatiga extenuante y persistente que compromete el funcionamiento diario. El diagnóstico precoz de estos cuadros evita la realización de un exceso de pruebas complementarias inapropiadas y permite el inicio de un tratamiento individualizado y multidisciplinar cuyo principal objetivo es el retorno a las actividades habituales. El abordaje de estos pacientes es complicado para los profesionales que los atienden, siendo fundamental combinar intervenciones psicológicas, programar una rutina de ejercicio físico progresiva y asegurar una correcta higiene del sueño. Los tratamientos farmacológicos suelen tener una eficacia limitada utilizados de forma aislada, pero pueden ser útiles para mejorar el sueño, disminuir la intensidad del dolor y aliviar la ansiedad o la depresión que pueden acompañar al resto de manifestaciones clínicas.

Palabras clave: fibromialgia; dolor musculoesquelético; síndrome de fatiga crónica.

Juvenile fibromyalgia and chronic fatigue syndrome

ABSTRACT

Juvenile fibromyalgia and chronic fatigue syndrome are two complex diseases of unknown aetiology that despite not leading to a permanent joint or muscle damage have a great impact on academic performance and social activities of the adolescents who suffer them. Many of the clinical manifestations are shared in both diseases, but in juvenile fibromyalgia the predominant

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

feature is the generalized musculoskeletal pain, compared to a persistent debilitating fatigue that impairs daily functioning in chronic fatigue syndrome. Early diagnosis in these patients prevents carrying out numerous and unnecessary diagnostic tests and allows initiation of individualized and multidisciplinary treatment with the aim of allowing resumption of everyday activities. The management of these patients is complicated for the health care professionals in charge, and requires the combination of psychological interventions, a progressive plan of regular physical activity and measures to ensure an adequate sleep hygiene. Pharmacological treatments are of limited effectiveness when used in isolation, but may be useful to improve sleep, reduce the severity of pain and relieve the anxiety and/or depression that may accompany the rest of the clinical manifestations.

Key words: fibromyalgia; musculoskeletal pain; chronic fatigue syndrome.

1. FIBROMIALGIA JUVENIL

La fibromialgia juvenil es un cuadro de dolor musculoesquelético no inflamatorio, generalizado y de curso crónico, que suele ir acompañado de otros síntomas como fatiga, sueño no reparador, cefalea, manifestaciones digestivas y alteraciones del estado de ánimo como ansiedad y depresión. Aunque se describió inicialmente en adultos también puede reconocerse en niños y adolescentes. El rendimiento académico y las relaciones sociales pueden verse afectadas en un periodo crucial de la vida limitando el desarrollo personal de los pacientes afectados. Es por ello necesario identificar este grupo de pacientes evitando un exceso de pruebas diagnósticas y consultas con especialistas e iniciar un tratamiento apropiado que permita recuperar el funcionamiento normal lo más rápidamente posible.

1.1. Epidemiología

Es más frecuente en población caucásica, mujeres (4:1) y en adolescentes, con una edad media de aparición en torno a los 12-13 años. Se estima que hasta un 2-6% de los niños en edad escolar pueden llegar a cumplir en algún momento los criterios de la enfermedad. En muchas ocasiones se encuentran antecedentes familiares de fibromialgia u otros procesos de sensibilización central[1].

1.2. Etiopatogenia

La fibromialgia juvenil se considera una forma difusa de síndrome de amplificación del dolor, siendo el resultado una interacción compleja entre factores biológicos, psicológicos y sociales. Sin embargo, hay que tener presente que la mayoría de las investigaciones se han realizado en adultos y que no puede asumirse que la fisiopatología de la enfermedad sea idéntica en niños y adolescentes[2].

1.2.1. Factores biológicos

Se han descrito alteraciones en la transmisión del dolor a nivel de las vías ascendentes espinotalámicas y de las vías descendentes moduladoras. El dolor crónico induciría una hipersensibilización y una estimulación per-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

sistente en el asta posterior de la médula espinal, ocasionando una respuesta exagerada a estímulos no dolorosos (alodinia) o levemente dolorosos (hiperalgesia), característicos tanto de la fibromialgia como de otros síndromes de amplificación del dolor. Este incremento en la sensibilización central al dolor, determina una incapacidad para atenuar el dolor resultante de la exposición repetida a un estímulo nocivo a través de vías descendentes (inhibición endógena) desde las áreas corticales del cerebro. Un incremento de los neurotransmisores en las vías pronociceptivas, como la sustancia P o el glutamato, y un descenso de la serotonina y noradrenalina en las vías descendentes pueden contribuir a incrementar la sensibilidad al dolor.

La respuesta adaptativa al estrés, específicamente la respuesta hipotálamo-hipofisaria que da lugar a una menor producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de cortisol, se encuentra disminuida en pacientes con fibromialgia. También pueden existir niveles bajos de la hormona de crecimiento, importante para la reparación tisular, dadas las alteraciones del sueño de estos pacientes.

Se han descrito asociaciones con el HLA-DR4 y polimorfismos en genes asociados al metabolismo de la serotonina (trasportador de serotonina SLC4), dopamina (receptores D2 y D4) y catecolamina (catecol-o-metil transferasa [COMT]).

1.2.2. Factores psicosociales

La presencia de alteraciones emocionales en pacientes con fibromialgia no es infrecuente, principalmente trastornos por ansiedad (50% pacientes) y alteraciones del estado de ánimo (depresión en 26% de los pacientes). También es posible encontrar entre los antecedentes personales acontecimientos traumáticos como accidentes, abuso escolar, o incluso maltrato, que pueden actuar como desencadenantes o perpetuadores del cuadro.

Se ha observado una agregación familiar, de modo que las madres de pacientes con fibromialgia tienen 4 veces más posibilidades de presentar también fibromialgia que madres de controles sanos. Esto puede ser debido tanto a factores hereditarios, como a alteraciones en la dinámica familiar y comportamientos perpetuadores del dolor como tendencia a la catastrofización.

1.3. Manifestaciones clínicas

Los pacientes suelen referir un dolor generalizado y que afecta a todas las áreas corporales, principalmente a las regiones lumbar y cervical, hombros, caderas, rodillas, manos y pared torácica. El dolor experimentado puede verse modulado por la actividad física, ansiedad, estrés y cambios ambientales. Aunque el dolor es referido como de intensidad muy elevada, en la consulta los niños parecen no estar incómodos o incluso mostrarse indiferentes. Es habitual la asociación con astenia, fatiga o falta de energía para realizar las actividades de la vida cotidiana, así como alteraciones del sueño como dificultad para conciliarlo, sueño superficial y con despertares frecuentes. Ambas manifestaciones suelen ir unidas, dado que, al no ser un sueño reparador, el niño se levanta con la sensación de no haber descansado. Al levantarse por la mañana o tras periodos de descanso prolongado pueden referir rigidez o sensación de entumecimiento que no se prolonga más de 30 minutos. Los pacientes pueden referir cierta tu-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

mefacción periarticular sin encontrarse datos objetivos de inflamación articular en la exploración física. Algunos pacientes con fibromialgia asocian también hiperlaxitud articular, que parece contribuir a aumentar la sensibilidad al dolor. En la exploración física es característico un aumento del dolor a la palpación en diferentes áreas corporales que resulta exagerado para la presión ejercida.

El dolor musculoesquelético puede acompañarse de otras manifestaciones funcionales como dolor abdominal difuso recurrente o cambios en el ritmo intestinal, a veces en forma de un síndrome del intestino irritable, cefalea e intolerancia ortostática. Ansiedad y depresión pueden preceder a las manifestaciones musculoesqueléticas o aparecer posteriormente como consecuencia de la disforia y limitación funcional que acompaña al dolor crónico. También pueden encontrarse alteraciones cognitivas como dificultades para concentrarse o problemas de memoria.

1.4. Diagnóstico

La realización de pruebas complementarias tiene como objetivo descartar otras enfermedades que cursan con dolor crónico, especialmente al inicio del cuadro o cuando la evolución presenta manifestaciones atípicas, ya que en la fibromialgia juvenil los estudios analíticos y de pruebas de imagen son normales. En algunos estudios se han detectado alteraciones en la fase *rapid eye movement* (REM) del sueño durante la realización de una polisomnografía.

La presencia de dolor generalizado, >3 meses y con dolor incrementado a la palpación o alodinia en puntos característicos (*tender points* o puntos gatillo), permite el diagnóstico de fibromialgia una vez que se han excluido razonablemente otras patologías. Los criterios de clasificación para fibromialgia juvenil fueron propuestos en 1985 por Yunus y Masi[3] (**Tabla 1**) tras una revisión de 33 pacientes. Algunos estudios han demostrado que los criterios para fibromialgia en adultos del American College of Rheumatology (ACR) de 2010/2011 pueden ser utilizados en adolescentes. Estos criterios no evalúan puntos gatillo, sino que se centran en el número de áreas dolorosas corporales, así como en la intensidad en escalas de valoración de otras manifestaciones somáticas como fatiga, sueño no reparador y problemas de concentración y memoria. La revisión de los criterios de fibromialgia del ACR en 2016 (**Tabla 2**)[4] disminuye el número de manifestaciones somáticas para el diagnóstico y pueden ser más fáciles de aplicar en la práctica. El diagnóstico de fibromialgia puede variar a lo largo del tiempo y cumplir o no cumplir los criterios de clasificación dependiendo de los hallazgos en la exploración física en el momento de la consulta. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia o posterior aparición de otras enfermedades inflamatorias, neurológicas o psiquiátricas.

1.5. Tratamiento

En los pacientes con fibromialgia el tratamiento no debe limitarse solo al control del dolor siendo necesario fomentar estrategias de afrontamiento para la recuperación funcional y el retorno a las actividades habituales a pesar de que el dolor no haya desaparecido completamente. Para ello es necesario un abordaje integral, individualizado y en el que puede ser necesaria la participación de otros profesionales sanitarios, especialmente psicólogos

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios para fibromialgia juvenil[3]

Criterios mayores
Dolor generalizado en al menos 3 áreas corporales de más de 3 meses de duración
Ausencia de otra patología o causa conocida
Pruebas de laboratorio normales
Al menos 5 de 18 puntos dolorosos característicos • Occipucio: inserción de los músculos occipitales • Cervical: cara anterior de los espacios entre las apófisis transversas de C5-C7 • Trapecio: punto medio del borde superior • Supraespinoso: por encima del borde medial de la espina de la escápula • 2.º espacio intercostal: 3 cm lateral al borde esternal • Epicóndilo lateral: 2 cm distal a prominencia ósea • Glúteo medio: cuadrante superoexterno de la nalga • Trocánter mayor: posterior a la prominencia trocantérea • Rodilla: almohadilla grasa medial a la interlinea articular
Criterios menores
• Fatiga • Sueño no reparador • Cefalea • Ansiedad crónica • Síndrome del intestino irritable • Parestesias • Tumefacción subjetiva de partes blandas • Modificación del dolor por el clima • Modificación del dolor por ansiedad y estrés • Modificación del dolor por actividades físicas

Para el diagnóstico se necesitan cumplir los 4 criterios mayores o los 3 primeros criterios mayores, 4 zonas dolorosas y 5 criterios menores.

o psiquiatras infantiles. Es muy importante tener claro que ninguna medicación utilizada de forma aislada va a poder proporcionar una mejoría satisfactoria de los síntomas y que la base del tratamiento van a ser medidas no farmacológicas como la educación de pacientes y familiares, la realización de ejercicio físico progresivo y una correcta higiene del sueño, así como de intervenciones psicológicas[5,6].

1.5.1. Educación sobre la enfermedad

La información apropiada a adolescentes y padres es fundamental para un éxito terapéutico. Se debe explicar que es el dolor y su función, resaltando lo positivo de la ausencia de una lesión objetiva en la exploración física y en las pruebas complementarias que lo provoque y que no va a conducir a un daño muscular ni articular permanente. Muchos pacientes están desesperados después de varios meses de dolor persistente y les alivia descartar otras causas como enfermedades autoinmunes o neoplasias. Aunque saber que existe una entidad conocida y con tratamiento que engloba las manifestaciones que padecen tranquiliza a los padres, puede ser preferible utilizar el término síndrome de amplificación del dolor a fibromialgia, dadas las connotaciones negativas que conlleva este último para los padres ("no encuentran lo que tiene mi hijo", "es una enfermedad para toda la vida y sin tratamiento"). También debe reconocerse el dolor que padece el paciente, ya que no son simuladores, y evitar comentarios acerca de que el origen del dolor sea psicológico, ya que no se trata de una enfermedad enteramente psicosomática. Sin embargo, se debe intentar que el dolor no sea el centro de atención continuo y promover el retorno tanto a las aficiones previas y las actividades con amigos como a la actividad académica.

1.5.2. Ejercicio físico

El ejercicio físico regular tiene un efecto beneficioso sobre el dolor, la fatiga y la calidad de vida en pacientes con fibromialgia. Aunque el tipo de ejercicio físico va a depender de las preferencias de los pacientes y los recursos disponibles (piscina, gimnasio), el ejercicio aeróbico

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Revisión de 2016 de los criterios para Fibromialgia del American Collegue of Rheumatology de 2010/2011[4]

Criterios (deben cumplirse los 3 primeros)
1. Presencia de dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de 5 regiones corporales
2. Duración de los síntomas de al menos 3 meses
3. Índice de extensión del dolor (Widespread Pain Index [WPI]) ≥7 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (Symptom Severity Scale [SSS]) ≥5 O WPI de 4-6 y SSS ≥9
4. Un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos y no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importante
Valoración
1. **Índice de extensión del dolor (WPI):** anotar el número de áreas en los cuales el paciente ha tenido dolor durante la última semana (0-19)
Región superior izquierda (región 1): mandíbula*, hombro, brazo y antebrazo izquierdos
Región superior derecha (región 2): mandíbula*, hombro, brazo y antebrazo derechos
Región inferior izquierda (región 3): cadera (glúteo, trocánter), muslo y pierna izquierdas
Región inferior derecha (región 4): cadera (glúteo, trocánter), muslo y pierna derechos
Región axial (región 5): cuello, región dorsal, región lumbar, pared torácica* y abdomen*
2. **Puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (SSS) (0-12)**
Valorar fatiga, sueño no reparador y manifestaciones cognitivas. Para cada uno de los anteriores indicar el nivel de gravedad durante la última semana según la siguiente puntuación (0-9):
0 = ningún problema.
1 = problema leve o escaso, generalmente leve o intermitente
2 = moderado, problemas considerables, a menudo presentes y/o a un nivel moderado
3 = grave: problemas omnipresentes, continuos, que alteran la vida del paciente
Hay que añadir la suma (0-3) de las siguientes manifestaciones que han aparecido durante los últimos 6 meses: cefalea (0-1), dolor abdominal (0-1) y depresión (0-1)
Escala de gravedad de la fibromialgia (Fibromialgia Severity [FS]) es la suma de WPI y SSS

*No están incluidos en la definición de dolor generalizado.

de baja intensidad es el más recomendado y con mayor evidencia de eficacia (por ejemplo, caminar 20-30 minutos al menos 3 veces a la semana). Debe avisarse a los pacientes de la posibilidad de un empeoramiento del dolor y de la fatiga al inicio del programa de ejercicio, que mejorará a medida que se habitúen al mismo. Entrenamientos de fuerza y resistencia han sido menos estudiados, pero también pueden ser útiles, siempre teniendo en cuenta no sobrepasar los límites de los pacientes. Por el contrario, ejercicios para mejorar exclusivamente la flexibilidad (estiramientos) no han demostrado su eficacia en fibromialgia.

1.5.3. Higiene del sueño

Una buena calidad del sueño tiene efectos beneficiosos sobre el dolor y el estrés. Por ello, debe recomendarse establecer unos horarios regulares para acostarse y levantarse (incluidos los fines de semana), evitar siestas, evitar el uso

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de estimulantes como la cafeína (especialmente por la tarde), y evitar el uso de móviles y otras pantallas en la cama. Tampoco debe realizarse ejercicio físico en las dos horas previas a acostarse. En el caso de que no se consiga conciliar el sueño en menos de 30 minutos, puede ayudar levantarse y realizar una actividad tranquila como leer un libro. Cuando se encuentran otras alteraciones del sueño, como el síndrome de piernas inquietas o una apnea del sueño, deben tratarse de forma específica.

1.5.4. Psicoterapia

Dentro de las intervenciones psicológicas, el empleo de terapias cognitivo-conductuales es el que tiene mayor evidencia y las que son mejor aceptadas por los pacientes. Se basa en proporcionar durante 6-8 sesiones semanales un conocimiento de los factores desencadenantes del dolor y de las respuestas ante el mismo que permita modificarlas, evitando la catastrofización y promoviendo estrategias de afrontamiento positivas para sobrellevar el dolor, como la distracción y el retorno a las actividades a pesar de la persistencia del dolor. Puede ser necesario hablar con el centro escolar para facilitar un regreso gradual al mismo y clases de refuerzo para disminuir la ansiedad escolar. Los pacientes necesitan organizar su día a día con unos horarios y objetivos que cumplir, no recomendándose por ello la educación en domicilio salvo raras excepciones. También debe intervenirse sobre los padres, identificando y modificando comportamientos que perpetúan el dolor y disminuyendo el estrés familiar. Las técnicas de relajación también pueden ser útiles. En los casos en los que coexista un cuadro depresivo, trastornos por ansiedad u otra patología psiquiátrica debe solicitarse valoración en los Servicios de Salud Mental.

1.5.5. Otras intervenciones no farmacológicas

Dada la dificultad de conseguir resultados satisfactorios a corto plazo en los pacientes con fibromialgia juvenil, muchos padres inician terapias complementarias sin recibir recomendaciones específicas por parte de los profesionales sanitarios. Entre ellas destacan las intervenciones dietéticas como la retirada del gluten o la administración de suplementos de vitamina D. Aunque en algunos estudios han encontrado una mejoría del dolor musculoesquelético en pacientes, sobre todo adultos, siguiendo estas estrategias no existe evidencia suficiente que avale la recomendación generalizada de ambas prácticas. En cualquier caso, sí que puede plantearse la realización de un cribado de enfermedad celíaca y una determinación de niveles de vitamina D durante la evaluación de pacientes con fibromialgia juvenil.

Tampoco hay evidencia suficiente para la recomendación de yoga y taichí, pero no parece haber nada que contraindique su realización si así lo consideran padres o pacientes. La acupuntura y estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) han tenido una eficacia variable en adultos y su aplicación en niños es desaconsejable dada la posibilidad de un aumento del dolor tras la aplicación de estas intervenciones.

1.5.6. Fármacos

Al inicio de la enfermedad suelen prescribirse paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, siendo habitualmente inefectivos para controlar el dolor. Por ello no se recomienda su administración de forma continuada, pudiendo ser útil el uso intermitente a demanda y para controlar el dolor musculoesquelético originado por osteocondrosis o lesiones deportivas. Los opioides

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

deben evitarse por su pobre eficacia y el posible desarrollo de una dependencia a los mismos.

Antiepilépticos como gabapentina y pregabalina han demostrado una disminución estadísticamente significativa pero clínicamente modesta del dolor en adultos con fibromialgia. Puede considerarse su uso en adolescentes teniendo en cuenta posibles efectos secundarios como somnolencia, mareo y ganancia de peso.

En algunos casos puede ser útil el empleo de relajantes musculares o psicofármacos de forma individualizada bajo la supervisión de un psiquiatra infantil. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) a dosis bajas puede disminuir el dolor de forma transitoria, disminuyendo la respuesta inicial con su uso prolongado. La trazodona puede mejorar el sueño y con ello disminuir la fatiga y la rigidez que experimentan los pacientes, pero sin un gran efecto sobre el dolor. Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (fluoxetina, sertralina) tampoco disminuyen el dolor, pero pueden mejorar cuadros depresivos asociados. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, milnacipran) han sido aprobados para el tratamiento de la fibromialgia en adultos en Estados Unidos, teniendo una eficacia modesta pero no universal sobre el dolor y sobre los déficits cognitivos asociados a la fibromialgia. Debe tenerse en cuenta que los estudios han sido desarrollados en adultos y que no se dispone de una evidencia para su uso en Pediatría.

1.6. Pronóstico

A pesar de que la fibromialgia juvenil se consideraba de mejor pronóstico que en adultos, estudios recientes demuestran que a los 4 años de seguimiento más de la mitad de los pacientes continúan cumpliendo criterios de la enfermedad y en más de un 80% de ellos persiste el dolor, la fatiga y las alteraciones del sueño. Mientras que el dolor parece ir disminuyendo en intensidad de forma progresiva en la mayoría de los pacientes, las manifestaciones depresivas se mantienen estables o empeoran a lo largo del tiempo y afectan a la función física de los pacientes. Es por tanto habitual un curso crónico y fluctuante que obliga al seguimiento prolongado de los pacientes, incluso después de ser transferidos a las unidades de reumatología de adultos[7].

2. SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como encefalitis miálgica, es una enfermedad caracterizada por una fatiga persistente e inexplicable que ocasiona un grave deterioro del funcionamiento físico y alteraciones cognitivas. Es importante reconocer a los posibles afectados por este síndrome dado el buen pronóstico que hay en niños con un tratamiento adecuado[8].

2.1. Epidemiología

Aunque el sexo femenino es un factor de riesgo en adolescentes mayores de 15 años, donde es 3 veces más frecuente, en niños menores no parece existir diferencias entre niños y niñas. Se estima una prevalencia en población pediátrica entre el 0,4 y el 2,4%, dependiendo de si se consideran 3 o 6 meses para la duración de los síntomas, respectivamente. Se ha observado agregación familiar hasta en un 20% de los casos[9].

2.2. Etiopatogenia

No existe una causa definitiva identificada para el SFC, aunque se han descrito una serie de factores predisponentes, desencadenantes y perpetuadores del cuadro[8].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

2.2.1. Factores predisponentes

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de un SFC en adultos se encuentran antecedentes de traumas infantiles (abuso sexual o físico, negligencia emocional y física) que pueden dar lugar a alteraciones neuroendocrinas y una disminución de los niveles de cortisol. Aunque depresión y ansiedad son frecuentes en niños y adolescentes con SFC, no está claro si las alteraciones emocionales contribuyen al desarrollo del cuadro o son consecuencia de este. Tanto un ejercicio excesivo como una inactividad física prolongada parecen ser también factores de riesgo. Clásicamente se consideraba una enfermedad asociada a la clase socioeconómica alta, sin embargo, los estudios más recientes sugieren que realmente es más común en clases sociales más desfavorecidas, pero con mayor probabilidad de ser diagnosticada en familias con más recursos.

2.2.2. Factores desencadenantes

Algunos casos de SFC están precedidos por infecciones, especialmente por el virus de Epstein-Barr. También se han descrito cirugías, situaciones vitales estresantes o traumatismos como desencadenantes del cuadro.

2.2.3. Factores perpetuadores

El principal es el retraso en el diagnóstico de la enfermedad, debido a la búsqueda prolongada de una causa física por diferentes especialistas y la realización de numerosas pruebas complementarias. La realización de sobresfuerzos físicos o mentales, una atención excesiva a las manifestaciones clínicas y la falta de apoyo social son otros factores perpetuadores.

2.3. Manifestaciones clínicas

Aunque la fatiga es una manifestación referida habitualmente por niños y adolescentes, en el SFC la fatiga es descrita como persistente (más de 3 o 6 meses) y se acompaña de una disminución sustancial de las actividades académicas, sociales y personales previas. Un 62% de los pacientes atendidos en consulta no es capaz de asistir a clase más de 2 días a la semana y renuncian a todo tipo de ocupaciones y aficiones. Es muy característico un incremento marcado de la fatiga tras realizar un sobreesfuerzo físico o mental mayor de lo que pueden tolerar, que no se alivia con reposo o con tiempos de recuperación muy prolongados.

El SFC es una enfermedad heterogénea que asocia, además de la fatiga, múltiples manifestaciones clínicas, incluyendo:

- Alteraciones del sueño: insomnio, hipersomnia, sueño no reparador, alteraciones del ritmo circadiano.
- Dolor articular o muscular no inflamatorio y en múltiples localizaciones.
- Cefaleas.
- Adenopatías dolorosas sin aumento patológico de las mismas.
- Dolor de garganta.
- Alteraciones cognitivas: dificultad para concentrarse, problemas de memoria, dificultad para encontrar palabras, la organización/planificación futura y el procesamiento de información.
- Malestar general o manifestaciones pseudogripales.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- Mareo o náuseas.
- Palpitaciones o taquicardia en ausencia de una patología cardiaca identificable.

Pueden distinguirse 3 fenotipos en población pediátrica dependiendo de las manifestaciones asociadas predominantes (**Tabla 3**)[10]. Estos fenotipos no están relacionados con la duración de la enfermedad (no parece relacionado con desacondicionamiento físico), con la edad de aparición ni con manifestaciones depresivas.

2.4. Diagnóstico

El SFC puede ser definido según los criterios establecidos por Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[11] o los criterios de la guía National Institute of health and Care Excellence (NICE)[12] (**Tabla 4**). Deben excluirse de forma razonable otras patologías, no siendo necesario un exceso de pruebas complementarias, pero disponiendo al menos de un hemograma, una bioquímica completa con ferritina y creatinfosfocinasa (CPK), un sedimento de orina, hormonas tiroideas y marcadores de celiaquía.

2.5. Tratamiento

El abordaje del SFC se basa en intervenciones no farmacológicas como la programación supervisada de actividades y ejercicio, psicoterapia y una correcta higiene del sueño. Dada la heterogeneidad en la presentación clínica, el tratamiento debe ser individualizado para atender a distintas comorbilidades como alteraciones del estado de ánimo o dolor crónico[13].

2.5.1. Programación supervisada de actividades y ejercicio físico

Consiste en establecer un objetivo para el paciente (por ejemplo, acudir a diario al colegio) y un nivel basal de actividad para el paciente después de recoger información acerca del número y tiempo que dedica a estudios, quehaceres escolares, relaciones con amigos, actividades de ocio... El objetivo es no superar un umbral que provoque un deterioro de los síntomas y evitar las fluctuaciones en la actividad que presentan estos pacientes, realizando un exceso de tareas y ocupaciones en los "días buenos" que repercuta negativamente en los días posteriores, disminuyendo notablemente su funcionamiento. Una vez que se ha acordado este nivel basal

Tabla 3. Fenotipos de síndrome de fatiga crónica en niños.

Fenotipo	Descripción y puntos clave
Musculoesquelético	Caracterizado por dolor muscular y articular Mayor asociación con fatiga en comparación con otros fenotipos
Migraña	Caracterizado por cefalea, dolor abdominal, náuseas y mareo, así como hipersensibilidad al ruido, a la luz y al tacto Asociado a menor función física y más dolor, menor asistencia escolar y mayor presencia de ansiedad
Dolor de garganta	Caracterizado por dolor de garganta y adenopatías dolorosas Grupo con menor intensidad de manifestaciones clínicas Asociado al sexo femenino

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el síndrome de fatiga crónica[13]

	CDC	NICE
Síntoma principal	Fatiga	Fatiga
Otros síntomas	Al menos 4 de: dolor de garganta, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, dolor muscular, dolor articular no inflamatorio, cefalea, sueño no reparador, malestar tras sobreesfuerzo, problemas de memoria y concentración	Malestar, cefalea, alteraciones del sueño, dificultades para concentrarse, dolor muscular o articular, adenopatías dolorosas, dolor de garganta, mareo, náuseas y palpitaciones
Inicio	Definido (no de toda la vida)	Nueva aparición, persistente o recurrente
Duración	≥6 meses persistente o recurrente	≥3 meses en niño o en joven
Impacto en la función	Disminución significativa del funcionamiento académico, personal y social	Disminución significativa de los niveles de actividad
Exclusiones	La fatiga no alivia significativamente con reposo y no es el resultado de ejercicio extenuante, permaneciendo inexplicada tras ser evaluada	Fatiga inexplicada por otras entidades. El diagnóstico de SFC debe ser reconsiderado si no aparece ninguno de los siguientes puntos clave: fatiga o malestar tras sobresfuerzo, dificultades cognitivas, alteraciones del sueño y dolor crónico

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence; **SFC:** síndrome de fatiga crónica.

de actividades y se ha mantenido durante una semana, se aumenta el número e intensidad de actividades de forma gradual (un 10% por semana) hasta llegar al objetivo marcado.

La estrategia para el ejercicio es similar, siendo precisa la valoración por fisioterapeutas. Se establece un nivel de ejercicio físico basal de baja intensidad que debe mantenerse durante una semana con un incremento progresivo del nivel de actividad. Puede iniciarse con paseos a un ritmo tranquilo (40-50% de frecuencia cardiaca máxima) al menos 5 veces por semana. Una vez que el paciente consigue caminar 30 minutos a diario, puede aumentarse el ritmo y la intensidad del paseo hasta un 50-70% de frecuencia cardiaca máxima. Es conveniente avisar a padres y pacientes de la posibilidad de un incremento transitorio de los síntomas al aumentar la intensidad del ejercicio. Puede ser útil la utilización de dispositivos que permitan la medición de la frecuencia cardiaca para controlar la progresión de los pacientes.

2.5.2. Psicoterapia

La terapia cognitivo-conductual es la intervención psicológica con más evidencia en el SFC. Se pretenden contrarrestar los comportamientos y los pensamientos que perpetúan las manifestaciones clínicas, desviando la atención sobre la fatiga y colaborando en la programación supervisada de actividades. Debe explicarse que el objetivo no es que los pacientes no vuelvan a sentirse cansados, sino que vuelvan a realizar las actividades que deseen hacer.

2.5.3. Higiene del sueño

Además de identificar problemas particulares en cada uno de los pacientes, debe recomendarse evitar un exceso de horas de sueño. Debe

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

establecerse el máximo número de horas que se debe dormir y una hora fija de despertar tanto a diario como los fines de semana. Puede valorarse el uso de melatonina si existen problemas para la conciliación del sueño, comenzando con 2 mg 30 minutos antes de la hora deseada una vez que el paciente esté en la cama. La dosis puede incrementarse gradualmente hasta los 6 mg, teniendo en cuenta que, si no es eficaz a esta dosis, no lo será a dosis superiores.

2.5.4. Otras intervenciones

En los pacientes que asocian dolor crónico pueden ser útiles las mismas recomendaciones que para los pacientes con fibromialgia. En el caso de que coexistan alteraciones del estado de ánimo o ansiedad será necesaria la valoración por psicólogos o psiquiatras infantiles. Hay que tener en cuenta que en este grupo de pacientes podemos encontrar tanto dificultades para la alimentación como obesidad por una inmovilización prolongada, por lo que debe controlarse el peso y realizar una valoración nutricional durante el seguimiento.

2.6. Pronóstico

El pronóstico de niños y adolescentes con SFC se considera mejor que en adultos, mostrando algunos estudios una recuperación buena o completa de los síntomas en el 50-94% de los casos a los 13-72 meses. La aplicación del tratamiento adecuado de forma precoz aumenta las probabilidades de recuperación completa, aunque un tercio de los pacientes deban modificar el número e intensidad de actividades para mantener la mejoría. La evolución en forma de remisiones y recaídas es frecuente si no se siguen las recomendaciones indicadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(2):89-96.

2. Hoffart CM, Wallace DP. Amplified pain syndromes in children: treatment and new insights into disease pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(5):592-603.

3. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. Arthritis Rheum. 1985;28(2):138-45.

4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319-29.

5. Tesher MS. Juvenile Fibromyalgia: A Multidisciplinary Approach to Treatment. Pediatr Ann. 2015;44(6):e136-41.

6. Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: Treating Pain in the Juvenile Patient. Paediatr Drugs. 2017;19(4):325-38.

7. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Peugh J, Black WR, Nelson S, Lynch-Jordan AM, *et al.* Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. Pain. 2019;160(2):433-441.

8. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, *et al.* Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. Front Pediatr. 2017;5:121.

9. Crawley E. The epidemiology of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in children. Arch Dis Child. 2014;99(2):171-4.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

10. May M, Emond A, Crawley E. Phenotypes of chronic fatigue syndrome in children and young people. Arch Dis Child. 2010;95(4):245-9.

11. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994;121(12):953-9.

12. Excellence NIfHaC. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopaty) in children and young people; diagnosis and management. London, National Institute for health and Clinical Excellence.

13. Brigden A, Loades M, Abbott A, Bond-Kendall J, Crawley E. Practical management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis in childhood. Arch Dis Child. 2017;102(10):981-6.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Síndrome de dolor regional complejo

M.ª Fernanda del Valle González Germán[1], Pilar Vega Hernández[1], Rafael Díaz-Delgado Peñas[2]
[1]MIR-Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid
[2]Profesor. Universidad Alfonso X el Sabio. FEA de Pediatría. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Del Valle González Germán MF, Vega Hernández P, Díaz-Delgado Peñas R. Síndrome de dolor regional complejo. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:325-334.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El síndrome del dolor regional complejo (SDRC) se caracteriza por la presencia de dolor a nivel de algún miembro que es desproporcionado en relación a la anamnesis y los hallazgos físicos observados. Puede aparecer tras un traumatismo o fractura sin lesión nerviosa (tipo I) o asociar una lesión nerviosa definida (tipo II).

En la edad pediátrica la localización más frecuente es a nivel de miembros inferiores y la prevalencia es mayor en el sexo femenino. Los pacientes suelen definir el dolor como quemante, punzante o eléctrico y suele asociar alodinia e hiperalgesia. Además, puede presentarse acompañado de edema, cianosis, hiperhidrosis, frialdad, cambios distróficos de piel y osteoporosis.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los criterios de Budapest, ya que no hay ninguna prueba objetiva que pueda indicarnos la certeza del diagnóstico. En pacientes pediátricos si pueden verse alteraciones en la gammagrafía con tecnecio 99 (disminución de la captación, patrón moteado...) pero su normalidad no podría excluir el diagnóstico.

Hay un factor importante a la hora del diagnóstico, y es la detección de factores psicológicos o estresantes que puedan estar interfiriendo, ya que muchos de estos pacientes presentan comorbilidad psicológica (depresión, gestos autolíticos, etc.).

Los objetivos del tratamiento están basados en restaurar la función del miembro y aliviar el dolor mediante el abordaje multidisciplinar: educación, terapia física con cierta intensidad y terapia psicológica. En cuanto a la terapia farmacológica hay pocos datos contrastados sobre su utilidad. Tras el tratamiento, un 90% de los casos alcanzarían la remisión.

Palabras clave: síndrome dolor regional complejo; SDRC; Pediatría; dolor; dolor crónico; terapia física; terapia psicológica.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Complex regional pain syndrome

ABSTRACT

Complex regional pain syndrome (CRPS) is defined as pain in some extremity whose intensity cannot be explained by the history and physical findings. It may develop after a traumatic injury or fracture without nerve damage (type I), or with confirmed nerve damage (type II).

In the paediatric age group, the pain is usually located in the lower extremities and there is a higher prevalence in girls. Patients describe the pain as burning, stabbing or stinging, and it is usually associated with allodynia and hyperalgesia. Other associated symptoms may include oedema, cyanosis, increased sweating, decreased skin temperature, dystrophic skin changes and osteoporosis.

The diagnosis is based on the clinical presentation and the Budapest criteria, and there are currently no confirmatory tests. Children may exhibit changes in the technetium 99-bone scintigraphy (decrease uptake, spotty pattern...) but a normal bone scan does not rule out the diagnosis.

The detection of stressors or psychological factors is important at the time of diagnosis. Many of the patients with CRPS exhibit psychological manifestations (depression, intentional self-harm, etc.).

The goals of treatment of paediatric CRPS are functional restoration and pain relief through a multidisciplinary approach: education, intensive physical therapy and psychological care. There is less evidence of the usefulness of pharmacotherapy. The recovery rate after treatment can be as high as 90%.

Key words: complex regional pain syndrome; CRPS; paediatric; pain; chronic pain; physical therapy; psychological care.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes que se registran referidos al sistema musculoesquelético. La actual definición del dolor integra tres componentes del síntoma doloroso: lesión tisular (dolor nociceptivo), participación de las vías neurológicas periféricas y centrales (dolor neuropático) y, por último, percepción del dolor como fenómeno subjetivo, ligado al estado psicológico del paciente (dolor psicógeno).

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es un conjunto de síntomas y signos referidos al sistema musculoesquelético, caracterizado por dolor intenso en un miembro que es desproporcionado en cuanto a los datos aportados por la anamnesis y los hallazgos físicos, y que se

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

acompaña de uno o más signos de disfunción autonómica, sensorial o motora.

Se han utilizado distintas denominaciones en la literatura médica, como:

- Síndrome de distrofia simpática refleja o algodistrofia.
- Atrofia de Sudeck.
- Osteoporosis transitoria.
- Osteoporosis migratoria regional...

Sin embargo, en 1995 se introdujeron cambios conceptuales y taxonómicos que fueron publicados por Stanton-Hicks, agrupando los diversos trastornos como síndrome doloroso regional complejo.

Actualmente el SDRC se divide en dos categorías:

- Tipo I, predominante en la población pediátrica, pudiendo aparecer después de un traumatismo menor o fractura, pero sin lesión nerviosa definida.
- Tipo II (también conocido como causalgia), raro en niños, producido por una lesión nerviosa definida[1].

Esta enfermedad presenta unas características clínicas y evolutivas claramente diferentes en el niño respecto al adulto (**Tabla 1**):

- En los niños es menos frecuente que tengan una historia de lesiones o accidentes
- Predominio claro del sexo femenino en la edad pediátrica
- Los miembros inferiores son los más frecuentemente afectados y la temperatura de la piel es menor en los niños que en los adultos (más frecuente frialdad local)
- Los síntomas neurológicos son menos llamativos en los niños
- Ausencia de las 3 etapas características del adulto (ver apartado manifestaciones clínicas)
- Los factores psicológicos juegan un papel fundamental en los niños
- Los niños evolucionan de forma más favorable y responden mejor a la rehabilitación física y emocional que los adultos[2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta del SDRC en niños es desconocida, siendo más común en las niñas (70%), con edades alrededor de los 13 años, predominantemente relacionado con la pubertad[2], siendo raro en niños menores de 6 años[3].

No se han observado distinciones en relación a las razas. Típicamente, en el SDRC se afecta la parte distal de un miembro, con predominio del miembro inferior en los niños[2].

3. PATOGENIA

La patogenia exacta del SDRC es enigmática y parece involucrar al sistema nervioso central y periférico, así como a factores psicológicos y genéticos. Los traumas significativos no suelen ser un evento común en las series pediátricas, sin embargo, se ha descrito su aparición tras cirugías, fracturas, accidentes automovilísti-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Diferencias entre el SDRC I en niños frente a adultos

	Adultos	Niños
Edad media (años)	45	12
Sexo, más frecuente afectado	Masculino	femenino
Extremidad más afectada	Superior	Inferior
Traumatismo previo	Moderado-grave	Leve-moderado
Temperatura local	30% más fría	70% más fría
Edema (%)	40	75
Pronóstico	Variable, discapacidad a largo plazo	Excelente recuperación en la mayoría de casos
Tasa de recaída (%)	10	30

cos e inyecciones. Se han comunicado casos de SDRC minutos u horas después de una vacunación administrada por inyección subcutánea o intramuscular, aunque los estudios no han demostrado una correlación evidente. La inmovilización prolongada por un traumatismo puede ser la causante del cuadro. A veces, es tan trivial el factor desencadenante que puede no identificarse al inicio.

En Pediatría, los factores psicológicos o estresantes suelen cobrar una mayor importancia. Los niños con SDRC se describen en muchos casos como hipermaduros, con alto coeficiente intelectual, con grandes ambiciones e incongruencia afectiva (aspecto feliz o indiferente mientras expresan a la vez dolor extremo, e incluso exhiben diversos grados de parálisis).

Numerosos estudios han señalado que los niños con SDRC tienen mayor tendencia a haber padecido acontecimientos estresantes en el pasado; igualmente pueden pertenecer a ambientes familiares difíciles, disfuncionales o con problemas de diverso origen, así como alteración adaptativa en el colegio. También se han referido en la literatura médica antecedentes de abuso sexual[1].

4. CLÍNICA

Como se ha señalado con anterioridad, el cuadro clínico se define como un dolor desproporcionado con respecto a la anamnesis y los hallazgos físicos del paciente, asociándose al menos con un signo de disfunción autonómica.

El síntoma principal es el dolor, generalmente en una extremidad (miembro inferior más común), y es descrito como un dolor constante incluso durante el reposo, de tipo quemante, punzante o eléctrico[1]. El dolor típicamente adopta ciertas peculiares características como son: alodinia (dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor), hiperalgesia (respuesta al dolor muy exagerada frente a un estímulo que en condiciones normales ya implicaría cierto grado de dolor), hiperpatía (síndrome doloroso que se caracteriza por una reacción anormalmente intensa a un estímulo, especialmente si es repetitivo)[1].

Además, puede aparecer edema, cianosis, hiperhidrosis, frialdad del miembro afectado, cambios distróficos en la piel y osteoporosis [1,5,6].

Algunos pacientes exhiben debilidad muscular y atrofia leve, moderada o grave debido a

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

la falta de uso de la extremidad por el dolor[1,5], incluso hacen uso de muletas o silla de ruedas por el incapacitante dolor que refieren.

La asociación con síntomas conversivos no es infrecuente, hay niños que han desarrollado convulsiones no epilépticas, ceguera, parálisis, espasmos musculares (extremidades rígidas o trastornos del movimiento) y mareos incapacitantes[7].

Un número considerable de niños presentan comorbilidad psicológica como depresión, gestos autolíticos, o son víctimas de abuso escolar; en otros se detectan trastornos alimentarios, requiriendo por ello consultas con psicólogo infantil o psiquiatra.

Un estudio de Logan *et al*. en niños entre los 7 y 18 años demostró que los pacientes con SDRC presentaban mayor deterioro funcional y síntomas somáticos que otros niños con dolor de otra etiología[8].

Diversos hallazgos que podrían observarse en el SDRC serían: alteraciones del sueño (con dificultad para dormirse o despertares frecuentes), estrés difuso o dirigido a situaciones concretas tanto en el paciente como en su entorno, desproporción entre bajo nivel de exigencia académica y altas capacidades en el niño, o a la inversa, entre otros.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SDRC se basa principalmente en la sospecha clínica, aunque no existe ningún signo o síntoma patognomónico. Tampoco hay datos analíticos que puedan confirmar con certeza el diagnóstico. Algunas técnicas de imagen pueden ayudar de cara al diagnóstico diferencial con otras entidades de dolor crónico.

Por lo tanto, el diagnóstico se basará en la presencia de una serie de características que quedan recogidas en los criterios de Budapest, propuestos en 2003 y validados en 2010[9] (**Tabla 2**).

La radiología convencional se usa generalmente para excluir la presencia de una fractura reciente o evolucionada, o, poco frecuentemente, infiltración neoplásica o tumoración sólida etc. En algunos pacientes, y de forma tardía, se puede observar desmineralización ósea de variable intensidad en el área afectada. Hay que tener en cuenta que los cambios óseos radiológicos, como por ejemplo desmineralización moteada, que aparecen en más del 50% de los SDRC en adultos, pueden no darse nunca en el curso de la enfermedad infantil[5].

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Budapest

1. Dolor continuo desproporcionado al evento desencadenante inicial
2. Debe existir al menos un síntoma en al menos 3 de las siguientes categorías: • Sensitivos: hiperestesia o alodinia • Vasomotor: cambios en la coloración o temperatura cutánea • Vegetativo: edema o cambios en la sudoración • Motor: disminución motora o cambios tróficos, limitación del rango de movilidad
3. Debe existir al menos un signo en 2 o más de las siguientes categorías • Sensitivos: evidencia de hiperalgesia o alodinia • Vasomotor: evidencia de cambios en la coloración o temperatura cutánea • Vegetativo: evidencia de edema o cambios en la sudoración • Motor: evidencia de disminución motora o cambios tróficos, limitación del rango de movilidad
4. Exclusión de otros diagnósticos que justifiquen la clínica

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

En niños con SDRC, el estudio gammagráfico con tecnecio 99 usualmente muestra una disminución de la captación, aunque ocasionalmente puede observarse un aumento del patrón moteado (más típico en adultos). También puede ser normal[5,10].

Una gammagrafía ósea normal podría excluir osteomielitis, osteoma osteoide, o una fractura en fase tardía, pero no excluye el diagnóstico de SDRC. El diagnóstico gammagráfico es más precoz que el radiológico (**Figura 1**).

Otros estudios como resonancia magnética, ultrasonido, electromiografía, termografía, etc., suelen mostrar resultados inespecíficos y no deben retrasar el inicio de la actuación tras la sospecha clínica del SDRC[1].

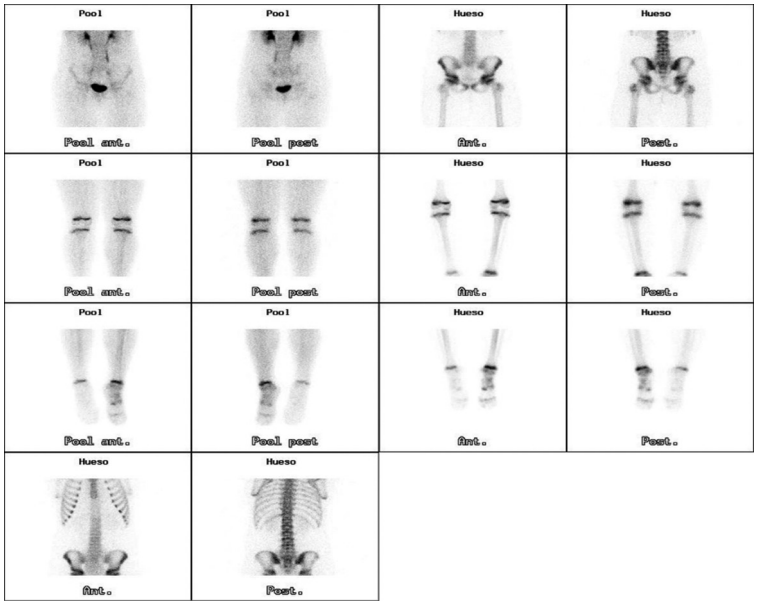
6. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del SDRC pediátrico se basan en la restauración de la función del miembro y el alivio del dolor. Si el dolor no puede ser totalmente eliminado, se aportarán al paciente las herramientas suficientes para que sea capaz de minimizarlo y alcanzar una buena calidad de vida.

Las directrices actuales aconsejan un tratamiento multidisciplinar que incluyan la educación al paciente y su familia, la terapia física y la psicoterapia.

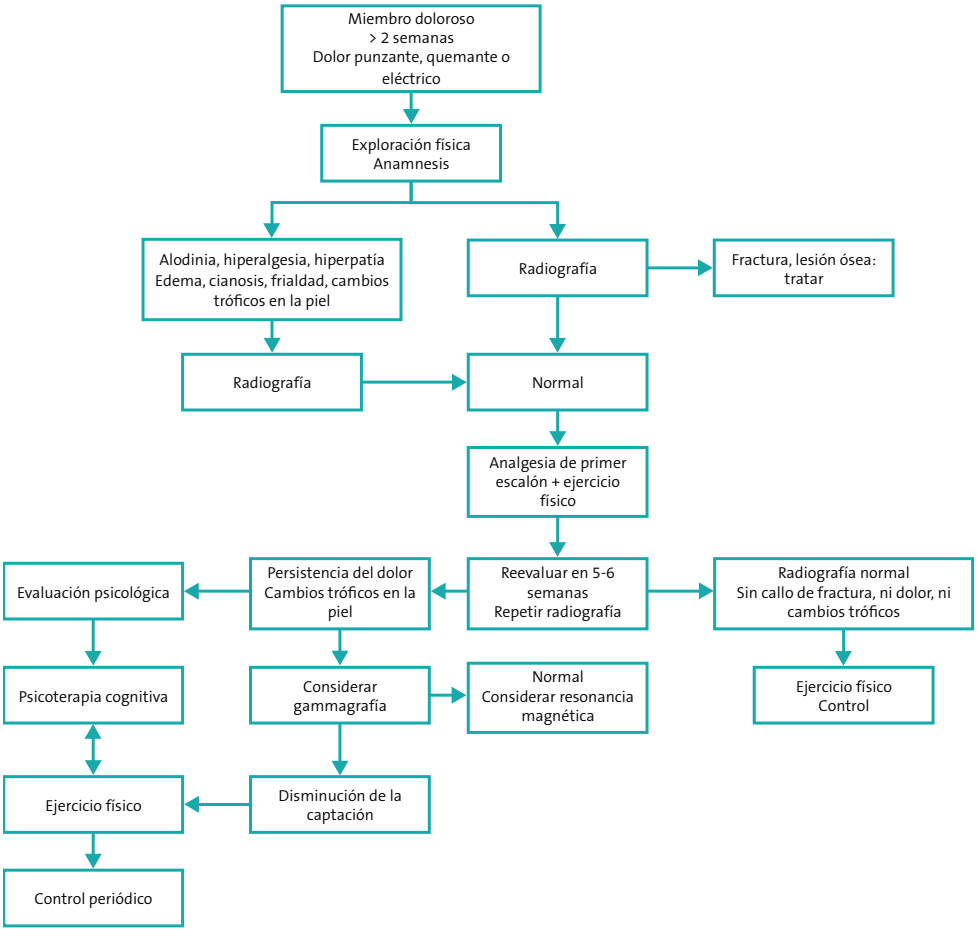
En la **Figura 2** se propone un algoritmo de manejo del SDRC

Figura 1. Gammagrafía de paciente mujer, de 9 años, con diagnóstico de SDRC, en la que se aprecia una casi total ausencia de captación del radiotrazador (Tc HDP) en el miembro inferior izquierdo. Realizada 2 meses tras el debut



©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 2. Algoritmo de manejo del SDRC



Educación: se debe realizar una explicación del SDRC detallada al paciente y la familia, reconociendo la existencia de un dolor real que, aun siendo importante, no se acompaña de daño grave.

Terapia física: es imprescindible iniciarla desde las etapas tempranas del SDRC. Sin embargo, no existen consensos definidos con respecto a la duración, intensidad o tipo de ejercicio[1].

Se debe instaurar un régimen con cierta intensidad de actividad física, animando al paciente a utilizar el miembro afectado en la medida de lo posible, y con un aumento progresivo de dicha actividad[1,5].

La movilización y fortalecimiento son pilares importantes para prevenir la debilidad y la osteopenia. La rehabilitación promueve la máxima independencia funcional en las

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

actividades diarias del paciente, mejorando los impedimentos que puedan afectar a su desempeño en el hogar, el colegio y la comunidad[1,6].

Nuestra experiencia nos permite recomendar la realización diaria de más de 30 minutos de ejercicio físico intenso como sería subir y bajar las escaleras del domicilio hasta cansarse, dar varias vueltas a un parque, etc., que podría ir seguido de inmersión de la extremidad en agua fría y luego caliente, ya en su casa.

Dicho ejercicio podría ir acompañado de analgesia simple como paracetamol o metamizol para facilitar su realización. De igual forma, el régimen de actividad podría asociarse con ejercicios de desensibilización como masajes dados varias veces durante el día.

La frecuencia, duración e intensidad de la terapia varía en función de cada paciente[1,5,6].

Terapia psicológica: el estrés y otras comorbilidades psicológicas son comúnmente descritas en el SDRC pediátrico, por lo que se recomienda proporcionar psicoterapia apropiada a las características de cada niño. Las intervenciones de terapia psicológica incluyen: terapia cognitivo conductual, entrenamiento para relajación, *biofeedback*, intervenciones familiares para eliminar el refuerzo de comportamientos negativos (como evitar la asistencia al colegio o a compromisos sociales), sesiones de terapia musical y de arte, entre otros[1,6].

El objetivo principal de la psicoterapia es ofrecer herramientas para controlar el dolor y restaurar la actividad normal. Las intervenciones sobre la conducta a adoptar (relajación muscular progresiva, respiración diafragmática, *cognitive coping*, *mindfulness*...) pueden ser particularmente beneficiosas en el cambio de comportamiento y percepción del dolor, reduciendo la gravedad y frecuencia de este[1,6].

Una revisión Cochrane de 2015 examinó el uso de terapias psicológicas a distancia, vía internet, demostrando un beneficio en la disminución de la intensidad del dolor en pacientes pediátricos con dolores crónicos, lo que haría mucho más accesible y extensible el tratamiento[11].

Parece importante la participación de la familia de cara a un tratamiento satisfactorio[12].

Tratamiento del dolor: el uso de agentes farmacológicos en el tratamiento de niños con SDRC se mantiene incierto y controvertido. En nuestra experiencia, el papel de los fármacos se limita al uso de analgésicos de primer escalón, paracetamol, metamizol, etc., para tratar el dolor, y, tras una hora de su administración, iniciar la terapia física intensa.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que apoyen el uso de procedimientos neuroquirúrgicos (simpatectomía, estimulación eléctrica medular, anestésicos epidurales e intratecales), por lo que no suelen usarse en el SDRC pediátrico. Sin embargo, un estudio reciente, retrospectivo comunica la asociación de fisioterapia con infiltraciones de anestesia regional y el uso de parches de capsaicina al 8%, acelerando la recuperación en niños[1,13,14].

Se dispone de datos en la literatura científica sobre el uso de gabaérgicos, antiepilépticos, y antidepresivos tricíclicos, no confirmados en ensayos clínicos realizados con posterioridad[1,6].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Higiene del sueño: conseguir mantener una correcta higiene del sueño a través de consejos como evitar las bebidas estimulantes, el uso de la televisión o móvil en la habitación, establecer horarios de acostarse y levantarse, descansar en habitación con una mínima iluminación, y no realizar ejercicio intenso dos horas antes de ir a la cama.

7. PRONÓSTICO

En general el SDRC en niños tiene buen pronóstico. En varios estudios se ha conseguido la remisión completa en un 90% de los pacientes tratados con ejercicio intenso y psicoterapia[1,15]. Incluso en las recaídas, descrita hasta en el 30% de los niños, la reintroducción a la terapia ha demostrado su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weissmann R, Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review. Pediatr. Rheumatol. Online J. 2016;14:29.

2. Tan EC, Zijlstra B, Essink ML, *et al*. Complex regional pain syndrome type I in children. Acta Paediatr 2008;97:875.

3. Borucki AN, Greco CD. An update on complex regional pain syndromes in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2015;27:448-52.

4. Richards S, Chalkiadis G, Lakshman R, *et al*. Complex regional pain syndrome following immunisation. Arch Dis Child 2012;97:913.

5. Lascombesa P, Mamie C. Complex regional pain syndrome type I in children: What is new? Orthop Traumatol Surg Res. 2017;103(1S):S135-S142.

6. Katholi BR, Daghstani SS, Banez GA, Brady KK. Noninvasive Treatments for Pediatric Complex Regional Pain Syndrome: A Focused Review. Am Acad Phys Med Rehabil. 2014;6:926-33

7. Abu-Arafeh H, Abu-Arafeh I. Complex regional pain syndrome in children: a systematic review of clinical features and movement disorders. Pain Manag. 2017;7:133.

8. Logan DF, Williams SE, Carullo VP, *et al*. Children and adolescents with complex regional pain syndrome: more psychologically distressed than other children in pain? Pain Res Manag. 2013;18:87-93.

9. Harden RN, Bruehl S, Pérez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, *et al*. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. Pain 2010;150:268-74.

10. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, *et al*. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. Arthritis Rheum 1989;32:480.

11. Palermo TM, Law EF, Fales J, Bromberg MH, Jessen-Fiddick T, Tai G. Internet-delivered cognitive-behavioral treatment for adolescents with chronic pain and their parents: a randomized controlled multicenter trial. Pain. 2016;157:174-85.

12. Dickson SK. Including Parents in the Treatment of Pediatric Complex Regional Pain Syndrome. Pediatr Nurs. 2017; 43:16-21.

13. Rodríguez-López MJ, Fernández-Baena M, Barroso A, Yáñez-Santos JA. Complex regional pain síndrome in children: a multidisciplinary approach and invasive techniques for the managment of nonresponders. Pain Pract. 2015;15:E81-9

14. Giovanni Cucchiaro, Kevin Craig, Kerri Marks, Kristin Cooley, Thalitha Kay Black Cox and Jenni-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

fer Schwartz. Short- and long-term results of an inpatient programme to manage Complex Regional Pain Syndrome in children and adolescents. Br J Pain. 2017 May;11(2):87-96.

15. Logan DE, Carpino EA, Chiang G, *et al*. A day-hospital approach to treatment of pediatric complex regional pain syndrome: initial functional outcomes. Clin J Pain. 2012;28:766.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil

Rocío Galindo Zavala, Esmeralda Núñez Cuadros, Gisela Díaz-Cordovés Rego
Sección de Reumatología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz-Cordovés Rego G. Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:335-348.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La osteoporosis infantil es una patología cada vez más prevalente. Su diagnóstico actualmente se basa en criterios clínicos, básicamente en la existencia de fracturas por fragilidad. Puede tener un origen primario o ser secundaria a diferentes patologías y tratamientos.

Si se sospecha, la realización de una absorciometría de doble energía (DXA) es mandatoria, pues es la técnica recomendada para la valoración de la densidad mineral ósea (DMO) en el niño.

Además, es necesario realizar tanto una detallada anamnesis y exploración física minuciosa, como un estudio analítico para despistaje de algunas patologías más silentes como la celiaquía. Igualmente, se debe descartar la presencia de fracturas vertebrales mediante técnica de imagen.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la corrección de los factores de riesgo, a través de una nutrición completa con un adecuado aporte de calcio y vitamina D, fomentando la práctica de deporte de carga y evitando tóxicos como el alcohol o el tabaco. En aquellos pacientes con una enfermedad crónica de base, resultará imprescindible la optimización del tratamiento para favorecer el control de la misma y evitar fármacos osteotóxicos. Además, el tratamiento con bisfosfonatos ha resultado ser eficaz y seguro, y actualmente se recomienda en esta patología. La vía intravenosa es de elección si existen fracturas vertebrales o alguna contraindicación para la administración oral. Aunque la duración adecuada no está establecida, en general se recomienda mantenerlos hasta normalizar la DMO y conseguir que no se produzcan fracturas durante un año. Para monitorizar su eficacia debemos atender, no solo a variables clínicas, sino también radiológicas.

Palabras clave: osteoporosis; densidad mineral ósea; hueso; bisfosfonatos; niños.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Low bone mineral density. Juvenile osteoporosis

ABSTRACT

The prevalence of juvenile osteoporosis is increasing. At present, its diagnosis is based on clinical criteria, chiefly on the presence of fragility fractures. Osteoporosis can be primary or secondary to other diseases or medical treatments.

In case of suspected osteoporosis, a dual X-ray absorptiometry must be performed, as it is the recommended method for assessment of bone mineral density in children.

It is also necessary to take an extensive history and perform a physical examination and laboratory tests to rule out possible silent diseases, such as coeliac sprue. Vertebral fractures should be rulled out by an imaging technique.

Treatment is based primarily in the correction of the risk factors, for instance ensuring a complete and balanced diet with an adequate calcium and vitamin D intake, practice of weight-bearing sports and avoidance of toxic substances such as tobacco or alcohol. In patients suffering from chronic diseases, it is really important to optimise treatment and avoid drugs that are toxic to bone. In addition, bisphosphonates are an effective and safe treatment recommended for osteoporosis in children. Intravenous delivery is preferred in case of vertebral fractures or of contraindications to the use of oral bisphosphonates. Although the optimal duration of treatment has not been established, it is generally recommended that treatment not be discontinued until bone mineral density has normalised and there have been no fractures in the past year.

The effectiveness of bisphosphonates should be assessed not only by means of clinical variables but also by radiological methods.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; bone; bisphosphonates; children.

1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y por la presencia de alteraciones en la microarquitectura del hueso, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas. Los pacientes que la padecen sufren fracturas óseas con traumatismos de baja energía y, en ocasiones, incluso de forma espontánea, con las consecuencias que esto acarrea sobre su calidad de vida.

En niños no existen datos de prevalencia ni incidencia de osteoporosis secundaria; los estudios realizados determinan estos datos únicamente en grupos de riesgo. Sin embargo,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

en adultos mayores de 50 años en países desarrollados constituye un verdadero problema de salud pública y una fuente importante de gasto sanitario.

Si tenemos en cuenta que la adquisición de masa ósea tiene lugar durante la infancia y la adolescencia, y que el hecho de no alcanzar un adecuado pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento predispone al desarrollo de osteoporosis en la edad adulta, podemos entender la importancia que tiene para la calidad de vida de la población a largo plazo favorecer una adecuada formación ósea en las primeras etapas de la vida.

Sin embargo, la osteoporosis infantil es una patología cada vez más prevalente debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones con efectos deletéreos sobre el hueso, entre otros factores[1].

2. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS INFANTIL: DIFERENCIAS ENTRE EL NIÑO Y EL ADULTO

En el adulto, la osteoporosis se puede diagnosticar en base a criterios exclusivamente densitométricos. La densidad mineral ósea (DMO) de cada individuo se valora en función del T-score, que expresa cuántas desviaciones estándar (DE) se aleja de la media de DMO de adultos jóvenes sanos de su mismo sexo.

En la infancia y la adolescencia, sin embargo, no tiene sentido diagnosticar la osteoporosis comparando la DMO del paciente con la del adulto joven, ya que la adquisición de la masa ósea tiene lugar en estos periodos. En este grupo de edad se define el *Z-score* como el número de DE que se aleja la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) del paciente de la media de DMO o CMO de los controles sanos de su edad y sexo.

Sin embargo, mientras que en adultos mayores de 50 años se ha observado una relación clara entre el valor *T-score* y el riesgo de fractura, en niños dicha relación no se ha conseguido establecer con el *Z-score*, probablemente porque hay muchos más factores que influyen en el riesgo de fractura en el niño.

Así, el diagnóstico de osteoporosis infantil se basa fundamentalmente en la presencia de fracturas por fragilidad. La International Society of Clinical Densitometry (ISCD), en su último consenso del año 2019, considera dos posibles condiciones para el diagnóstico de osteoporosis infantil[2]:

- Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía.
- *Z-score* de DMO o CMO inferior a -2 (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas, considerándose como tal:
  - Dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años.
  - Tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años.

Se reconoce, además, que un *Z-score* superior a -2 no excluye la posibilidad de que exista fragilidad ósea y predisposición a padecer fracturas, especialmente en aquellos pacientes afectos

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de patologías que favorecen la aparición de osteoporosis secundaria.

3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En general, podemos dividir la osteoporosis del niño en dos grandes grupos según su etiología:

- Primarias: debidas a trastornos genéticos que condicionan una mayor fragilidad del hueso, entre las que se encuentran la osteogénesis imperfecta, la hipofosfatasia o la osteoporosis idiopática juvenil, entre otras[3].

- Secundarias: se denominan así a todas aquellas osteoporosis que se han desarrollado como consecuencia de otra patología, de un tratamiento o de determinados hábitos de vida. En este capítulo nos centraremos este subgrupo.

Las situaciones que pueden dar lugar a una osteoporosis secundaria son múltiples (**Tabla 1**). En estos pacientes habitualmente confluyen diversos factores que aumentan la resorción ósea y disminuyen su formación, dando como resultado un aumento en la fragilidad del hueso[3].

En el tejido óseo del niño se dan dos procesos diferentes: el modelado, por el cual la formación de hueso no va ligada a resorción, y el remodelado (común al niño y al adulto) en el que ambos procesos van unidos. El equilibrio entre estos procesos se mantiene a través de una serie de señales intercelulares. Así, la resorción ósea se activa cuando el ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), presente en la membrana del osteoblasto, se une al receptor activador nuclear kappa B (RANK) de la membrana del osteoclasto. El RANKL puede unirse también a la osteoprotegerina (OPG), su receptor soluble, producido por los osteoblastos. Cuando el RANKL se une a la OPG, no puede unirse al RANK y el osteoclasto no se activa.

La desnutrición, la inmovilidad, la escasa exposición solar, la actividad inflamatoria mantenida y la exposición a determinados tratamientos, como los corticoides o los antiepilépticos, alteran este equilibrio, inclinando la balanza a favor de la resorción. Además, disminuyen la absorción de calcio y la adquisición de masa muscular, ambos fundamentales para el desarrollo del hueso.

4. CLÍNICA

La clínica cardinal de esta afección es la aparición de fracturas óseas secundarias a traumatismos de baja energía.

Estas fracturas típicamente se clasifican en función de su localización en:

- Vertebrales, que con frecuencia son asintomáticas y pueden pasar desapercibidas con facilidad.

- No vertebrales, que habitualmente afectan a los huesos largos de las extremidades y se presentan con dolor, deformidad e impotencia funcional[3].

5. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de osteoporosis en el niño no se basa de forma exclusiva en los resultados de la DXA.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria

Alteraciones neuromusculares	Parálisis cerebral infantil Distrofia de Duchenne Síndrome de Rett Miopatías Enfermedades que condicionen inmovilización prolongada
Enfermedades hematológicas	Leucemias Hemofilia Talasemia
Enfermedades autoinmunes sistémicas	Lupus eritematoso sistémico juvenil Dermatomiositis juvenil Artritis idiopática juvenil sistémica Esclerosis sistémica
Enfermedades pulmonares	Fibrosis quística
Enfermedades gastrointestinales	Celiaquía Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatopatía crónica Alergia a proteínas de leche de vaca
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica
Enfermedades psiquiátricas	Anorexia nerviosa
Enfermedades infecciosas	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana Inmunodeficiencias
Enfermedades endocrinológicas	Pubertad retrasada Hipogonadismo Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Déficit de hormona de crecimiento Acromegalia Hipertiroidismo Diabetes Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing Insuficiencia suprarrenal Hiperparatiroidismo Alteraciones del metabolismo de la vitamina D
Errores innatos del metabolismo	Glucogenosis Galactosemia Enfermedad de Gaucher
Enfermedades cutáneas	Epidermolisis ampollosa
Iatrogénicas	Glucocorticoides Ciclosporina Metotrexato Heparina Anticonvulsivantes Radioterapia

Cada vez cobra más importancia la historia clínica, hasta tal punto que podremos realizar directamente el diagnóstico cuando exista una fractura vertebral en ausencia de enfermedad local o de traumatismo de elevada energía; y también en aquellos pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo una enfermedad crónica o tratamientos osteotóxicos prolongados, cuando presenten fracturas de repetición o con traumatismos de baja energía. En estos casos, se recomienda la realización de DXA para completar la valoración de la salud ósea, pero un valor normal de la misma no excluye el diagnóstico de osteoporosis[2].

Sin embargo, en niños sin factores de riesgo que presenten una historia de fracturas de repetición, es necesario objetivar mediante DXA un *Z-score* inferior a -2 para poder establecer el diagnóstico. La razón de esto es la alta frecuencia con la que las fracturas de huesos largos pueden presentarse en niños sanos; 1 de cada 3 sufre alguna antes de la adolescencia y hasta el 25% de ellos padecerán más de una.

Así, la **DXA,** a pesar de sus múltiples limitaciones[3], es el método de elección para la determinación de la calidad ósea en el niño por su

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

disponibilidad, reproductibiliad, rapidez y baja exposición a radiación ionizante (0,001 mSv, equivalente a 2-3 horas de exposición solar).

Para que sus resultados se ajusten al máximo a la realidad se recomienda realizarla en columna lumbar o de cuerpo entero (excluyendo cabeza), que son las localizaciones más exactas y reproductibles. Además, se debe ajustar el *Z-score* en función de la talla en niños con talla inferior al percentil 3[2].

En la actualidad existen otras técnicas para valorar la calidad del hueso en Pediatría como la **tomografía computarizada cuantitativa periférica** o la **ecografía**, sin embargo y a pesar de parecen ser superiores a la DXA en diversos aspectos, no hay suficientes estudios en población pediátrica como para que dichas técnicas puedan ser utilizadas de forma rutinaria para la valoración de la calidad ósea en niños[3].

Además, ante una paciente con fragilidad ósea sospechada o confirmada siempre se debe valorar la presencia de fracturas vertebrales mediante una **radiografía simple de columna completa** por varias razones: dichas fracturas con mucha frecuencia cursan de forma silente y son prevalentes en niños afectos de osteoporosis, habiéndose relacionado con una peor calidad del hueso y un aumento notable la probabilidad de padecer otras fracturas patológicas; además el hallazgo de una fractura vertebral puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de osteoporosis de forma independiente al resultado de la DXA[2], y su evolución es un factor a tener en cuenta tanto para decidir la indicación del tratamiento como para su monitorización[4]. Sin embargo, si esta técnica se realiza de forma repetida, se asocia a elevada exposición a radiación ionizante. Por esta razón, el análisis de fracturas vertebrales mediante DXA se ha propuesto[5] y actualmente la ISCD la recomienda por encima de la radiografía simple de columna siempre que se disponga de ella, reservando esta última para casos de difícil interpretación en la DXA[2].

La frecuencia con la que DXA y y la valoración de las fracturas vertebrales deben repetirse en los pacientes afectos de osteoporosis secundaria es diferente en función del tratamiento que reciban. En el caso de los pacientes con tratamiento corticoideo prolongado, se recomienda de forma anual o bianual mientras dure el tratamiento e incluso cada 6 meses si fuera necesario, recomendándose la primera valoración a los 3 meses del inicio de la corticoterapia[4]. Por el contrario, en los pacientes con enfermedades crónicas que no reciben tratamiento con corticoides no hay consenso, debiendo individualizarse según la enfermedad de base, la calidad del hueso en la evaluación inicial, el estado nutritivo, los hábitos de vida y la aparición de fracturas, entre otros factores.

Este seguimiento nos permite establecer la trayectoria de DMO en cada paciente, herramienta muy útil para valorar, entre otras cosas, la indicación del inicio del tratamiento, ya que identifica a aquellos pacientes con alta probabilidad de recuperación espontánea y también aquellos cuyo hueso se deteriorará si no inician tratamiento de forma precoz[3].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un niño con fracturas de repetición, por traumatismos de baja energía o vertebrales, siempre debemos valorar la existencia de al-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

guna patología crónica que pueda provocar osteoporosis secundaria, ya que es el subtipo más frecuente. Sin embargo, es importante realizar diagnóstico diferencial con algunas entidades como el **maltrato infantil**[3], ya que las fracturas constituyen una de las formas de presentación más frecuente de esta afección.

Aunque como regla general, ante un niño con fracturas de repetición, la **causa primaria** únicamente debe ser sospechada cuando las formas secundarias han sido excluidas[3], existen determinadas características fenotípicas que nos podrán orientar a ellas como las escleras azules y los huesos wormianos en la **osteogénesis imperfecta**. También es importante comprobar la normalidad de los niveles de fosfatasa alcalina en estos casos, como despistaje inicial de **hipofosfatasia**, otra forma de osteoporosis primaria.

Además de todo esto, en caso de que no exista una causa conocida de **osteoporosis secundaria** es necesario realizar un **cribado de las patologías que pueden provocarla**. Es fundamental realizar una historia dietética detallada, recogiendo entre otros datos la ingesta de lácteos diaria, así como los hábitos de vida (ejercicio físico, exposición solar, hábitos tóxicos...), y los tratamientos habituales del paciente que puedan deteriorar la calidad del hueso (corticoides, antiepilépticos...).

En general, las pruebas complementarias destinadas al despistaje de las causas secundarias irán orientadas en función de la historia clínica y la exploración física, que deben ser minuciosas. Sin embargo, existen una serie de determinaciones analíticas básicas que deben ser realizadas en toda osteoporosis (**Tabla 2**) para descartar algunos trastornos que pueden ser menos expresivos clínicamente como la leucemia, la celiaquía, el hiperparatiroidismo y la hipovitaminosis D, entre otros.

Tabla 2. Determinaciones analíticas sistemáticas recomendadas en el despistaje de causas secundarias de osteoporosis

Estudio de laboratorio	Variables a analizar
Hemograma	
Bioquímica de sangre	Calcio, calcio ionizado, fósforo, magnesio, proteínas totales, creatinina, urea, glucosa, 25-hidroxivitamina D, PTH, TSH, T4 libre, antitransglutaminasa IgA + IgA total
Bioquímica de orina de 24 horas	Calcio, fósforo, creatinina, reabsorción tubular de fósforo, sodio
Sistemático de orina	Ca/creatinina*
Marcadores de remodelado óseo	Fosfatasa alcalina total

*Muestra de micción única, preferiblemente a primera hora de la mañana.

7. PREVENCIÓN

Los factores que influyen en la formación ósea durante el desarrollo son diversos. Pueden ser modificables, parcialmente modificables o no modificables (**Tabla 3**).

De esta forma, la prevención de la osteoporosis en el niño se debe llevar a cabo optimizando al máximo todos los factores de riesgo modificables y parcialmente modificables. En algunos casos concretos, puede estar indicada la suplementación con calcio y vitamina D.

A **nivel nutricional**, un bajo aporte energético, proteico o de calcio (**Tabla 4**) o unos niveles inadecuados de vitamina D entorpecen la for-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Factores de riesgo de osteoporosis en la infancia

Modificables	Nutricionales	Ingesta calórica Ingesta proteica Ingesta de calcio Ingesta de fósforo Vitamina D Otros (vitaminas K, grupo B, Mg, K...)
	Estilo de vida	Radiación solar Ejercicio físico Tabaco Alcohol
Parcialmente modificables	Enfermedades de riesgo	Prematuridad Embarazo y lactancia en adolescentes Malabsorción intestinal Fibrosis quística Celiaquía Enfermedad Inflamatoria Intestinal Alergias alimentarias Intolerancia crónica a la lactosa Hepatopatía crónica Nefropatía crónica Parálisis cerebrales Enfermedades reumatológicas crónicas...
	Hormonales	Tratamiento con corticoides Hiperparatiroidismo Hipogonadismos...
No modificables	Genética	
	Sexo	
	Raza	

Tabla 4. Aporte de calcio diario recomendado por el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría

Edad	Calcio
0-5 meses	200 mg/día
6-12 meses	260 mg/día
1-3 años	700 mg/día
4-8 años	1000 mg/día
9-18 años	1300 mg/día

mación de hueso y la adecuada mineralización del mismo, por lo que son aspectos a los que debemos prestar atención. En caso de que no se pueda alcanzar el aporte adecuado de calcio a través de la dieta, se recomienda suplementar con calcio, siempre junto con vitamina D.

La dosis diaria recomendada de vitamina D en el niño sano es de 400 UI en menores de 1 año y 600 UI en mayores. La Academia Americana de Pediatría recomienda la suplementación con vitamina D en los siguientes casos:

- Todo recién nacido, desde los primeros días de vida hasta el año de edad.
- Niños de 1-2 años que deban tomar leche o derivados desnatados.
- Niños mayores que tomen menos de 1 litro de leche sin fortificar con vitamina D.
- Adolescentes que no lleguen a tomar 400 UI/día.
- Niños con riesgo especial de deficiencia en vitamina D (malabsorción, medicación antiepiléptica) deben recibir diariamente dosis más altas en función de la tasa sérica de 25 OH vitamina D. Monitorizar cada 3 meses.
- Todos los niños cuya tasa de 25-OH vitamina D sea inferior a 50 nmol/l, hasta su normalización[6].

Sin embargo, actualmente, no existe una dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D en niños con patología crónica y no podemos suponer que sea la misma que la que se recomienda en niños sanos, pues son pacientes que pueden presentar alteraciones en la motilidad intestinal, en la absorción, estar sometidos a diferentes tra-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

tamientos, etc... Por esta razón, se recomienda en niños afectos de patologías crónicas con osteoporosis o baja DMO para la edad cronológica, suplementar con calcio y vitamina D a las dosis recomendadas en niños sanos y modificar su dosis en función de la PTHi, la calciuria y los niveles plasmáticos de vitamina D.

Existen también otros nutrientes cuyo déficit se ha relacionado con el desarrollo de osteoporosis como magnesio, zinc, vitaminas K, C y del grupo B, retinol, sodio y potasio, de forma que una dieta rica en fruta y verdura favorece la salud ósea.

Existen además factores no nutricionales que afectan a la formación del hueso. El consumo de **tabaco** y de **alcohol** han demostrado disminuir la adquisición de masa ósea por diversos mecanismos.

En cuanto al **ejercicio físico**, este ha demostrado favorecer la resistencia del hueso y mejorar el contenido mineral óseo en múltiples estudios, siendo el ejercicio de carga (correr, saltar...) el que más beneficioso resulta en este sentido[7].

Otro punto a tener en cuenta es la **exposición solar**. Los rayos ultravioletas facilitan la transformación de la provitamina D de la piel en su forma activa, sin embargo, la acción de dicha radiación está influenciada por diversos factores: superficie cutánea expuesta al sol, grado de pigmentación de la piel, masa corporal, latitud, estación, polución ambiental, etc. Por ello, es difícil emitir recomendaciones generales para la prevención de la osteoporosis, ya que además los rayos solares también entrañan potenciales riesgos. A este respecto, el mayor consenso alcanzado hasta el momento recomienda una exposición moderada (a nivel de cara y extremidades) de 5-10 min, 2-3 veces por semana[8].

Diversos **fármacos** pueden influir también en el hueso, entre ellos, los *corticoides* son los más utilizados en Pediatría. Estos fármacos presentan efectos deletéreos a nivel óseo, de forma que hasta a dosis bajas, e incluso los que se administran por vía inhalatoria, pueden interferir con la mineralización. Por ello, se recomienda siempre mantener el tratamiento el mínimo tiempo posible y acompañado de suplementación con calcio y vitamina D en aquellos pacientes que vayan a recibirlos a dosis iguales o superiores a 5 mg/día de prednisona durante 3 meses o más[9].

En cuanto a la posibilidad de algún **tratamiento farmacológico preventivo** en el niño, los estudios sobre el papel protector de los bisfosfonatos en la osteoporosis infantil son muy escasos. Sin embargo, el Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Pediatría defiende que podrían ser utilizados en pacientes con baja DMO en pubertad temprana (Tanner 2) en dos situaciones:

- Si persisten los factores de riesgo y el *Z-score* es inferior a -2,5 con tendencia descendente en dos determinaciones separadas al menos por un año.

- En ausencia de factores de riesgo, si el *Z-score* es inferior a -3 con tendencia descendente en dos determinaciones separadas al menos por un año[10].

8. TRATAMIENTO

El abordaje de la osteoporosis infantil secundaria debe ser multidisciplinar, implicando a rehabilitadores, nutricionistas, reumatólogos y endocrinólogos, entre otros[1].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

En general, todas las medidas preventivas mencionadas anteriormente se deben optimizar en el niño afecto de osteoporosis secundaria, pudiendo ser efectivas en casos leves, sin embargo, con frecuencia resultan insuficientes[1]. Es por esto, y ante los alentadores resultados obtenidos en osteoporosis del adulto y osteogénesis imperfecta, por lo que los bisfosfonatos son cada vez más utilizados en osteoporosis infantil secundaria[11].

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, que se unen al hueso a través de una de sus cadenas y al osteoclasto a través de la otra, inhibiendo la resorción ósea. Se concentran selectivamente en el esqueleto, en lugares con alta tasa de remodelado y, a esos niveles, reducen la resorción ósea y aumentan la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales y materiales del hueso[11].

Son fármacos hidrofílicos con una baja absorción intestinal (<1%) y un elevado volumen de distribución y se excretan por orina, por lo que su dosis debe ajustarse en función del filtrado glomerular. Se eliminan muy lentamente del tejido óseo, manteniéndose en el organismo años tras la administración[11].

8.1. Indicaciones de los bisfosfonatos

Existen en la actualidad múltiples estudios sobre el uso de los bisfosfonatos en osteoporosis secundaria en la edad pediátrica, sin embargo, son escasos los ensayos controlados, y los trabajos existentes son muy heterogéneos, por lo que es difícil extraer conclusiones. Aunque en general los resultados preliminares son positivos y hay un buen perfil de seguridad a corto plazo, hasta hace unos años su uso se reducía al contexto de **ensayos clínicos pediátricos** y a casos graves donde la fragilidad ósea tenía una **repercusión significativa en la calidad de vida** del paciente[11].

Sin embargo, cada vez son más los datos acumulados sobre la seguridad a medio/largo plazo de estos fármacos[3], de tal forma que, en el último consenso sobre el uso de los bisfosfonatos en niños y adolescentes, se recomienda considerarlos siempre que cumplan criterios de osteoporosis[10,12].

8.2. Tipos de bisfosfonatos

En la actualidad existen tres generaciones de bisfosfonatos, que han ido aumentando progresivamente su potencia antirresortiva. Los de segunda y tercera generación son los de uso más frecuente en Pediatría, algunos se administran por vía oral y otros de forma intravenosa[3]. Los primeros son ampliamente utilizados en osteoporosis del adulto; también algunos estudios han demostrado aumento de la DMO y disminución del riesgo de fractura con bisfosfonatos orales en osteogénesis imperfecta. Sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir la remodelación tras una fractura vertebral, como se ha observado con los de administración intravenosa[12]. Por esta razón, actualmente se recomienda usar los **bisfosfonatos orales** únicamente en pacientes con formas leves de osteoporosis, sin fracturas vertebrales o cuando la vía intravenosa esté contraindicada por alguna razón[3]. Además, no deben administrase en pacientes con factores de riesgo de esofagitis como el reflujo gastroesofágico o la hernia de hiato ni en pacientes que por alguna circunstancia no puedan realizar las recomendaciones básicas para prevenirla (ver apartado de efectos secundarios).

Entre los bisfosfonatos orales, el alendronato es el más utilizado en niños. En cuanto a los

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

de administración intravenosa, es el pamidronato con el que se tiene mayor experiencia, sin embargo, en los últimos años el empleo del zoledronato es cada vez más generalizado por la comodidad de su posología.

Las dosis e intervalos de administración se recogen en la **Tabla 5**[3].

8.3. Efectos secundarios de los bisfosfonatos

Aunque en general son bien tolerados en niños, en el caso de los bisfosfonatos intravenosos no es infrecuente la aparición de un **síndrome pseudogripal** con fiebre, malestar, naúseas, diarrea y mialgias generalizadas al inicio del tratamiento. Estos síntomas suelen aparecer entre el primer y el tercer día de tratamiento, duran únicamente unos días y raramente recurren en dosis sucesivas[11].

La **hipocalcemia** es otro efecto adverso relativamente frecuente; habitualmente es asintomática, pero en algunos casos se han descrito arritmias, laringoespasmo y tetania en relación con la misma en niños tratados con bisfosfonatos. También se han observado **hipofosforemia e hipomagnesemia** asintomáticas, aunque con menor frecuencia[11]. Para reducir el riesgo de estos déficits, debemos asegurar unos niveles adecuados de vitamina D y un adecuado aporte de calcio antes de iniciar el tratamiento; también puede ser de ayuda iniciar el tratamiento con menos dosis en el caso de los bisfosfonatos más potentes, como es el zoledronato[11].

Uno de los riesgos potenciales de los bisfosfonatos en niños es la **esofagitis**, fundamentalmente con los compuestos orales. Este riesgo puede ser minimizado tomando ciertas precauciones: deben tomarse en ayunas, tragando el

Tabla 5. Dosificación de los bisfosfonatos más frecuentemente utilizados en Pediatría

Fármaco	Administración	Dosis
Pamidronato (2.ª generación)	Intravenosa (diluir en 100-250 ml de SSF; en 3-4 horas)	<1 año: 0,5 mg/kg cada 2 meses 1-2 años: 0,25-0,5 mg/kg/día 3 días cada 3 meses 2-3 años: 0,375-0,75 mg/kg/día 3 días cada 3 meses. >3 años: 0,5-1 mg/kg/día 3 días cada 4 meses Dosis máxima: 60 mg/dosis; 11,5 mg/kg/año
Neridronato (3.ª generación)	Intravenoso (diluir en 200-250 ml de SSF; en 3 horas)	1-2 mg/kg/día, cada 3-4 meses
Zoledronato (3.ª generación)	Intravenoso (diluir en 50 ml de SSF; en 30-45 minutos)	0,0125-0,05 mg/kg, cada 6-12 meses (dosis máxima 4 mg)
Alendronato (2.ª generación)	Oral	35 mg/semana (<40 kg); 70 mg/semana (>40 kg) 5 mg/día (<40 kg); 10 mg/día (>40 kg)
Risendronato (3.ª generación)	Oral	15 mg/semana (<40 kg); 30 mg/sem (>40 kg)

SSF: suero salino fisiológico.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

comprimido sin masticar junto con un vaso de agua, no tomar nada en los 30 min posteriores a su ingesta y mantener, durante ese tiempo, una posición erguida.

Otros efectos adversos observados en adultos como **uveítis, trombopenia o úlceras orales o esofágicas y osteonecrosis de mandíbula** no se han observado en Pediatría; aun así es prudente realizar una revisión odontológica antes y durante la terapia con bisfosfonatos en niños con una pobre salud dental[11]. Por otra parte, se han comunicado casos de **osteopetrosis y fracturas atípicas** en niños, pero siempre en relación con exposición a dosis muy superiores a las recomendadas de forma continuada. También hay casos en la literatura médica de **retraso en la formación del callo de fractura tras osteotomías**, aunque no en fracturas no quirúrgicas. Es por esto por lo que parece prudente, aunque su beneficio no esté científicamente probado, suspender el tratamiento con bisfosfonatos de 3 a 4 meses antes de cualquier osteotomía electiva y reiniciarlo únicamente cuando el callo esté formado[14]. Se han dado casos de **nefrocalcinosis**, al parecer en relación con la suplementación sistemática con vitamina D, planteando la duda de si esta suplementación debe realizarse en todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, o si debemos suplementar únicamente a los pacientes con hipovitaminosis D.

En cuanto a los **efectos teratógenos** observados en ratas, hasta la fecha no hay datos que apoyen que esto ocurra en humanos, en los que únicamente se ha observado un incremento de la incidencia de hipocalcemia asintomática en los primeros días de vida, recomendándose la monitorización de la calcemia de los recién nacidos de madres tratadas con bisfosfonatos antes o durante el embarazo[15].

8.4. Monitorización de la respuesta

En la práctica clínica diaria, no existen criterios validados disponibles para definir la respuesta clínica a los bisfosfonatos, sin embargo, se han propuesto algunas variables con este fin:

- Clínica: en los pacientes sintomáticos, el tratamiento habitualmente resuelve el dolor en 2-6 semanas cuando es efectivo.
- Radiológica: en caso de fracturas vertebrales, se pueden observar datos de remodelado vertebral en la radiografía simple unos meses tras el inicio del tratamiento.
- Además, si el tratamiento está siendo efectivo, observaremos cómo se restaura la trayectoria del *Z-score* de DMO medido mediante DXA, que se recomienda repetir de forma anual (no menos de 6 meses).
- Analítica: los llamados marcadores del metabolismo óseo son sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación o resorción del hueso, que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. En adultos se han utilizado para monitorizar el cumplimiento y la respuesta terapéutica a los bisfosfonatos, sin embargo, su interpretación en Pediatría es muy compleja, ya que no existen marcadores específicos del modelado y remodelado, y en la actualidad no pueden utilizarse para guiar el tratamiento[3].

8.5. Duración

La duración óptima del tratamiento no está clara y actualmente se basa en recomendaciones de expertos. Si bien algunos apoyan no mantener el tratamiento más de dos años, salvo que

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

persistan fracturas[12], otros autores defienden que se debe suspender el tratamiento únicamente cuando no se hayan producido fracturas en el último año y el *Z-score* sea superior a -2[10].

8.6. Otras alternativas terapéuticas

El desarrollo del conocimiento de la biología del hueso, especialmente en lo concerniente a la red de señales entre osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, ha llevado al reconocimiento de nuevas dianas terapéuticas, y por tanto a la formulación de nuevos agentes para el tratamiento de la osteoporosis[16]. Entre estos, el denosumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), tiene ya indicación en la osteoporosis del adulto, ha sido utilizado con éxito en osteogénesis imperfecta tipo VI en niños y existen algunos casos publicados de osteoporosis infantil secundaria con buenos resultados. Existen también otros anticuerpos monoclonales (blosozumab, romosozumab...) que actualmente están en estudio en adultos[16]. Todos ellos podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en osteoporosis infantil secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz Cordoves-Rego G, Urda Cardona AL. Advances in the treatment of secondary osteoporosis. An Pediatr (Barc). 2014;81:399 e1-7.

2. The International Society for Clinical Densitometry: 2019 Official Position Pediatric. En: The Internationa Society for Clinical Densitometry [en línea] [consultado el 16/07/2020]. Disponible en: https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/

3. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. Drugs. 2017;77:679-95.

4. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporos Int. 2016; 27:2147-79.

5. Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32:477-98.

6. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008;122:1142-52.

7. Herrmann D, Pohlabeln H, Gianfagna F, Konstabel K, Lissner L, Marild S, *et al.* Association between bone stiffness and nutritional biomarkers combined with weight-bearing exercise, physical activity, and sedentary time in preadolescent children. A case-control study. Bone. 2015;78:142-9.

8. Hedges T, Scriven A. Sun safety: what are the health messages? J R Soc Promot Heal. 2008;128:164-9.

9. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. Arthritis Rheum. 2008;58:3255-63.

10. Galindo Zavala R, Bou Torrent R, Magallares López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. Pediat Rheumatol Online J. 2020;18(1):20.

11. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:400-9.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

12. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, *et al.* Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J Paediatr Child Health. 2018; 54:223-33.

13. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. Bone. 2006;39:901-6.

14. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. J Bone Miner Res. 2004;19:1779-86.

15. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? J Obstet Gynaecol Can. 2008;30:1146-8.

16. Cairoli E, Zhukouskaya V V, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Perspectives on osteoporosis therapies. J Endocrinol Invest. 2015;38:303-11.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Osteogénesis imperfecta

Rosa Bou Torrent
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:349-359.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves con escasas fracturas en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el periodo perinatal. Otras manifestaciones que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes son dentinogénesis imperfecta, escleras azules o grises, pérdida de audición, hiperlaxitud articular... Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro-α1 (gen *COL1A1*) y cadena pro-α2 (gen *COL1A2*). En los últimos años se han descrito nuevos genes asociados a la OI, que según el gen pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. El manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta; colágeno; fracturas; fragilidad ósea; bisfosfonatos.

Osteogenesis imperfecta

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder that in most cases is characterised by abnormal collagen formation leading to increased bone fragility and risk of fractures. The disease has a broad spectrum of severity that ranges from mild phenotypes with few fractures, with moderate forms with multiple fractures, progressive bone deformities and short stature, to very severe forms with intrauterine fractures and perinatal death. Other manifestations that may occur, although not present in all patients, are dentinogenesis imperfecta, blue or grey

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

sclerae, hearing loss and joint hypermobility. Approximately 80% to 90% of individuals with OI have mutations in one of the genes that encode the chains of procollagen I: pro-α1 chain (*COL1A1* gene) and pro-α2 chain (*COL1A2* gene). In recent years, new genes associated with OI have been described, which depending on the gene have patterns of autosomal dominant, recessive or X-linked inheritance. The management of OI is multidisciplinary and must be adjusted to the severity and the degree of bone fragility.

Key words: osteogenesis imperfecta; collagen; fractures; bone fragility; bisphosphonates.

1. INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas (por lo que también ha recibido el nombre de enfermedad de los huesos de cristal). Con una incidencia estimada entre 1/15 000 y 1/20 000 recién nacidos, está considerada dentro del grupo de las enfermedades raras.

El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves, con escasas fracturas, en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el periodo perinatal.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS[1,2]

2.1. Manifestaciones esqueléticas

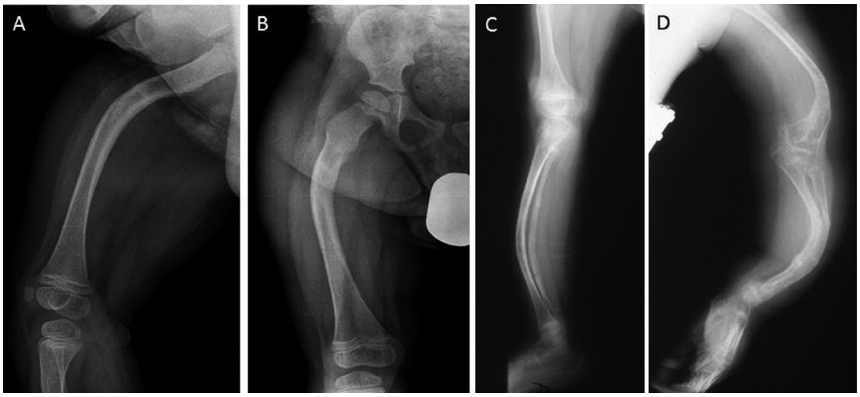
La fragilidad ósea es el problema principal de la OI. La resistencia de un hueso a padecer fracturas depende de la composición del hueso (características del colágeno, grado de mineralización...) y de la estructura del hueso (medida y forma del hueso, masa ósea, cantidad de hueso cortical y trabecular...). En la OI encontramos alteraciones en todos estos niveles: colágeno anómalo o de poca cantidad, bajo grado de mineralización, huesos finos y curvados, baja masa ósea con corticales estrechas y hueso trabecular poco esponjoso. Por ese motivo, los pacientes con OI presentan un riesgo aumentado de padecer fracturas (que pueden ser escasas, en los casos más leves, o incontables en pacientes con fenotipos más graves, incluidos aplastamientos vertebrales múltiples).

Son frecuentes las deformidades en huesos largos, secundarias a fracturas o a la propia debilidad ósea. Los patrones de incurvación típicos son el fémur en dirección anterolateral y la tibia en dirección anterior (tibia en sable). Aunque menos frecuentemente, en las formas graves, las extremidades superiores también pueden presentar deformidades (**Figura 1**).

La presencia de escoliosis se ha observado entre el 39 y el 80% de los pacientes con OI, dependiendo de la serie, siendo más frecuente en las formas más graves. Aparece generalmente a partir de los 6 años (aunque puede aparecer antes) y puede progresar rápidamente, especialmente

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Deformidades de huesos largos en paciente con OI. A: deformidad anterior del fémur. B: deformidad lateral del fémur. C: tibia en sable. D: deformidades de huesos largos en extremidades superiores



coincidiendo con los años del pico máximo de crecimiento, aunque también se ha observado progresión en la edad adulta. En algún estudio se ha relacionado la presencia de escoliosis con valores más bajos de masa ósea. Otras manifestaciones en columna lumbar algo más frecuentes en pacientes con OI que en la población general son la espondilolisis y la espondilolistesis.

Por otro lado, pueden aparecer deformidades a nivel de la cadera, en forma de coxa vara y menos frecuentemente coxa valga. Asimismo, en formas graves y generalmente no deambulantes, puede observarse una protrusión acetabular, complicación que puede condicionar estreñimiento crónico, dolor abdominal e incluso obstrucción intestinal en casos graves.

Algunos pacientes tienen una característica facies triangular debido a la forma del cráneo y en las imágenes radiológicas es típica la presencia de múltiples huesos wormianos. Algunos pacientes pueden presentar platibasia; y una complicación poco frecuente pero potencialmente grave, la invaginación basilar.

También es característica la hiperlaxitud articular, que puede favorecer la aparición de esguinces y luxaciones articulares. Igualmente, el pie suele ser plano y valgo, asociado frecuentemente a un antepié laxo y ancho. Los individuos con OI suelen tener una talla baja, siendo esta más marcada en los casos más graves.

2.2. Manifestaciones extraesqueléticas

Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes son:

- Oculares: una de las manifestaciones más características, aunque no patognomónica, es la coloración azulada o grisácea de las escleróticas que puede observarse en algunos pacientes. También pueden aparecer otras alteraciones corneales, defectos de refracción y glaucoma.

- Orales: la dentinogénesis imperfecta se presenta como una descoloración amarillenta de los dientes, y responde a una mala formación de la dentina, rica en colágeno. También

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

pueden aparecer alteraciones en la erupción dental, malposición y maloclusión (especialmente maloclusión tipo III).

- Audición: algunas familias presentan una hipoacusia progresiva, generalmente a partir de la 2.ª o 3.ª décadas de la vida, que suele ser de conducción, pero también puede ser neurosensorial o mixta.

- Aunque menos frecuentemente, algunos pacientes también pueden presentar manifestaciones a nivel cardiaco o pulmonar.

3. ETIOPATOGENIA

3.1. Síntesis de colágeno y mutaciones

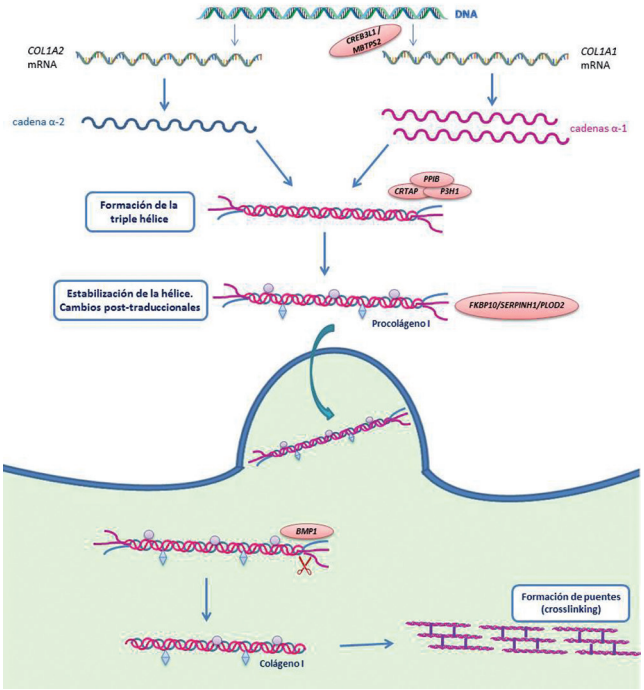
El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, y proporciona elasticidad y flexibilidad al hueso, impidiendo que se fracture. La síntesis de colágeno se inicia en el retículo endoplasmático. Inicialmente se forma una molécula de procolágeno I que está formada por 3 cadenas: dos cadenas alfa-1 idénticas (codificadas por el gen *COL1A1*) y una cadena alfa-2 (codificada por el gen *COL1A2*), que se ensamblan formando una triple hélice. Múltiples enzimas y chaperonas actúan a este nivel para modificar y estabilizar la triple hélice. A continuación, el procolágeno es transportado al exterior de la célula donde se transforma en moléculas de colágeno I maduras que se agregan en fibrillas y estas, a su vez, se agrupan para formar fibras de colágeno tipo I (**Figura 2**).

Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro-α1 (gen *COL1A1*) y cadena pro-α2 (gen *COL1A2*), con un patrón de herencia autosómica dominante. Las cadenas de procolágeno I están formadas por una secuencia de aminoácidos que comprenden una glicina (Gly) en combinación con 2 otros aminoácidos más variables: triplete Gly-X-Y. Las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína, producen a menudo sustituciones de esta glicina por otro aminoácido, lo que altera la cadena y la triple hélice de procolágeno I. En función de las características del aminoácido que sustituye la glicina y del punto de la cadena en la que se produce la alteración, dará lugar a una forma de OI más o menos grave. A parte de sustituciones de glicina, en la OI se pueden producir otras mutaciones: *frameshift, splite site, nonsense*... Las formas más leves se caracterizan normalmente porque la mutación implicada hace que aparezca un codón de parada prematuro y la cadena deja de formarse a partir de ese punto. El ARN obtenido es inestable y se destruye antes de que pueda traducirse a proteína. En estos casos se produce menos cantidad de colágeno, pero es un colágeno sin alteraciones (defecto cuantitativo). En las formas más graves, se sintetizan cadenas de procolágeno anómalas que se combinan con cadenas de procolágeno normales, dando lugar a una triple hélice de colágeno de estructura anómala y por lo tanto a una producción de colágeno de mala calidad (defecto cualitativo)[3].

Desde el año 2006 se han identificado nuevos genes relacionados con la OI, en la mayoría de los casos con formas moderadas o graves (*CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINF1*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *SP7*, *WNT1*, *PLOD2*, *BMP1*, *IFITM5*, *TMEM38B*, *PLS3*, *CREB3L1*, *P3H1*, *SPARC*, *SEC24D*, *P4HB*, *NBAS*, *MBTPS2* [http://www.le.ac.uk/ge/collagen/]). Según el gen, pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 2. Síntesis de colágeno y genes implicados



recesiva o ligada al X. Los productos de estos genes tienen relación con el metabolismo del colágeno, ya sea en las modificaciones postraduccionales, en su transporte por la célula hasta el espacio extracelular o en su plegamiento y ensamblaje en fibras de colágeno; aunque algunos también intervienen directamente en el proceso de mineralización o en la diferenciación y maduración de los osteoblastos.

4. CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA OI

Si nos remontamos a la clasificación inicial, se hablaba de una OI congénita en aquellos individuos que nacían ya con fracturas y una OI *tarda* cuando las fracturas se producían después del nacimiento. La OI tarda se subdividía a su vez en *gravis,* si las fracturas ocurrían en el primer año de vida, o *levis*, si ocurrían a partir del segundo año.

En 1979, Sillence *et al.*, observaron las características clínicas y el patrón de herencia de una larga serie de pacientes australianos con OI y los clasificaron en 4 tipos:

- Tipo I. Es la forma más leve, no deformante y con escleras azules, que se transmite con carácter autosómico dominante.
- Tipo II. Forma letal perinatal. Múltiples fracturas y deformidades graves que producen la muerte en el periodo perinatal.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Tipo III. Forma grave, progresivamente deformante, con escoliosis y escleras blancas.

- Tipo IV. Es el grupo más heterogéneo, con deformidades moderadas, escleras de coloración variable y dentinogénesis imperfecta.

La clasificación de Sillence ha sido ampliamente usada durante muchos años. Sin embargo, en el año 2000, Glorieux *et al.* observaron que algunos pacientes que hubieran sido clasificados clásicamente como un tipo IV de la clasificación de Sillence, presentaban unas características clínicas particulares, como la presencia de callos óseos hipertróficos y la calcificación de la membrana interósea entre cúbito y radio que les producía una limitación de la movilidad de rotación del antebrazo. Propusieron ampliar la clasificación y añadir a estos pacientes en un grupo llamado OI tipo V. Años después se ha relacionado a estos pacientes con mutaciones en el gen *IFITM5*.

Unos años más tarde, el mismo grupo de Glorieux, identificó un subgrupo de pacientes con OI moderada-grave en los que, al practicar una biopsia ósea, presentaban unas características particulares que los diferenciaban de los demás pacientes. Al observar el hueso al microscopio observaban un osteoide grueso y poco mineralizado y propusieron clasificar a estos pacientes como OI tipo VI. Años después se relacionó este grupo con mutaciones en el gen *SERPINF1*.

En los últimos años con el reconocimiento de nuevos genes implicados en la OI se han ido añadiendo nuevos grupos a la clasificación (**Tabla 1**)[4]. Sin embargo, esta clasificación ha dejado de ser práctica y algunos autores prefieren clasificar a los pacientes en función del grado de afectación clínica de la OI (leve, moderada, grave, letal) y añadir el defecto genético que presentan.

5. TRATAMIENTO

Por su diversidad clínica, el manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea. Está fundamentado en 4 pilares principales: rehabilitación (incluyendo la fisioterapia y terapia ocupacional), quirúrgico (traumatología y ortopedia), médico (reumatología o endocrinología, dependiendo de los centros) y psicológico. De todas maneras, en el seguimiento participan otras especialidades para la detección y el manejo de posibles complicaciones extraesqueléticas: otorrinolaringología, odontología, oftalmología, cardiología, neumología, neurocirugía, trabajo social, genética, radiología...[5].

5.1. Rehabilitación

La rehabilitación es uno de los pilares principales en el manejo del paciente con OI, ayudándole en la recuperación de las fracturas y consiguiendo la máxima independencia funcional en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. En los lactantes y niños pequeños, los fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales trabajan junto a los cuidadores para informarles y darles seguridad en la manipulación, transferencias y correcto posicionamiento del paciente. También tiene un papel importante para la recuperación después de las fracturas o intervenciones quirúrgicas, coordinándose con el traumatólogo para el inicio de manipulaciones y carga progresiva lo más precoz posible. El proceso de rehabilitación después de una fractura se focaliza en la recuperación del rango de movimiento y la fuerza muscular, la propiocepción

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Clasificación de la OI con genes y mecanismos implicados

Tipo OI	Gen defectuoso	Proteína defectuosa	Herencia	Características específicas	Mecanismo implicado
I, II, III, IV	*COL1A1 COL1A2*	Colágeno α1 o α2	AD		Defecto en la síntesis y estructura del colágeno
V	*IFITM5*	BRIL (o IFITM5)	AD	Callos hipertróficos, calcificación membrana interósea	Defecto en la mineralización ósea
VI	*SERPINF1*	PEDF	AR	Biopsia ósea con matriz poco mineralizada	
VII	*CRTAP*	CRTAP	AR	OI grave	Defectos en modificaciones postraduccionales (formación y estabilización de la triple hélice)
VIII	*P3H1 (LEPRE1)*	P3H1	AR		
IX	*PPIB*	CyPB (o PPIB)	AR		
X	*SERPINH1*	HSP47	AR		Defecto en modificaciones postraduccionales (estabilización de la triple hélice y creación de puentes *crosslinking*)
XI	*FKBP10*	FKBP65 (o FKBP10)	AR	Algunos casos síndrome de Bruck	
XII	*BMP1*	BMP1	AR		Corte de la porción C-terminal del procolágeno
XIII	*SP7*	OSTERIX	AR		Diferenciación de osteoblastos
XIV	*TMEM38B*	TRIC-B	AR		Defectos en el canal de calcio transmembrana
XV	*WNT1*	WNT1	AR (AD)	OI (herencia AR) Osteoporosis precoz (herencia AD)	Defectos en la función de osteoblastos
XVI	*CREB3L1*	OASIS	AR		Transcripción de *COL1A1*
XVII	*SPARC*	SPARC (o osteonectina)	AR		Estabilización del colágeno
XVIII	*MBTPS2*	SP2	Ligada a X		Proteólisis regulada intramembrana, transcripción de *COL1A1*

y la reeducación funcional o de la marcha. Así mismo, es conveniente evaluar la fuerza muscular, fatiga y dolor que puede acompañar a estos pacientes y alentarlos en la práctica deportiva, adaptándola cuando sea necesario[6].

5.2. Cirugía ortopédica

En el momento de una fractura, la inmovilización del miembro afecto permite mantener la alineación correcta del hueso fracturado y controlar el dolor en los primeros días después de la fractura. La consolidación de una fractura en pacientes con OI no suele estar comprometida, con lo que la inmovilización debería mantenerse el mínimo tiempo necesario para evitar la osteopenia por desuso y el consecuente mayor riesgo de padecer una nueva fractura. En ocasiones, con la indicación de disminuir el número de fracturas y corregir las deformidades óseas con osteotomías, se utilizan enclavados endomedulares. Existen diferentes tipos de

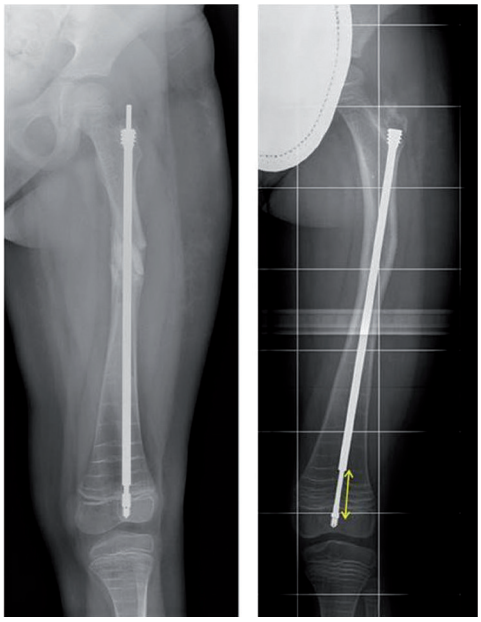
©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

clavos intramedulares, y la elección del tipo de enclavado y el momento de su colocación, debería ser individualizada en cada paciente. En pacientes pediátricos se suelen utilizar enclavados telescópicos que van alargándose a medida que el hueso crece en longitud (**Figura 3**)[7].

5.3. Tratamiento médico

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen al hueso inhibiendo la resorción ósea, y con ello aumentando la densidad mineral ósea. Son fármacos muy utilizados en la osteoporosis del adulto, y a pesar de no tener indicación en ficha técnica en Pediatría, se empezaron a utilizar hace años en la OI. Existen diferentes tipos de bisfosfonatos que difieren principalmente en su potencia, pauta y vía de administración. En la **Tabla 2** se describen algunos de los bisfosfonatos más utilizados y diferentes pautas de tratamiento.

Figura 3. Enclavado telescópico. Ejemplo de cómo se alarga el enclavado durante un año de crecimiento



Previo a la administración de bisfosfonatos debería comprobarse que el paciente tiene unos niveles sanguíneos correctos de calcio y vitamina D y una función renal normal. Aunque en general son bien tolerados, no es infrecuente la aparición de un síndrome pseudogripal en la primera infusión de un bisfosfonato endovenoso (es por ello que suele utilizarse una dosis más baja en esa primera infusión). La hipocalcemia es otro efecto adverso relativamente frecuente, por lo que se recomienda aumentar la ingesta de calcio durante el tratamiento con bisfosfonatos. Habitualmente es una hipocalcemia asintomática, pero de forma excepcional se han descrito arritmias, laringoespasmo y tetania en el contexto de una hipocalcemia secundaria al tratamiento con bisfosfonatos. También puede detectarse con menor frecuencia hipofosforemia e hipomagnesemia asintomáticas. Otro efecto secundario descrito en adultos es la osteonecrosis de mandíbula, y a pesar de que no se ha observado en Pediatría, es prudente recomendar una buena higiene oral y realizar revisiones odontológicas periódicas. Finalmente, los bisfosfonatos orales tienen un riesgo potencial de esofagitis. Este riesgo puede ser minimizado si se toman en ayunas con abundante agua, sin tomar nada en los 30 minutos posteriores a su ingesta, y manteniendo durante ese tiempo, una posición erguida.

Los bisfosfonatos orales son ampliamente utilizados en la osteoporosis del adulto. En Pediatría aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura en la osteogénesis imperfecta; sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir la remodelación vertebral tras un aplastamiento, como se

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Pautas de tratamiento y vías de administración de los bisfosfonatos más comúnmente utilizados en Pediatría

Bisfosfonato	Administración	Dosis y pautas más utilizadas
Pamidronato	Endovenosa	<2 años: 0,37-0,75 mg/kg durante 2-3 días cada 2 meses 2-3 años: 0,56-1,125 mg/kg durante 2-3 días cada 3 meses >3 años: 0,75-1,5 mg/kg durante 2-3 días cada 4 meses *1.ª infusión a mitad de dosis
Zoledronato	Endovenosa	<2 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses >2 años: 0,05 mg/kg cada 6 meses *1.ª infusión a mitad de dosis
Alendronato	Oral	<40 kg: 5 mg/día o 35 mg/semana >40 kg: 10 mg/día o 70 mg/semana
Risedronato	Oral	2,5-5 mg/día o 15-35 mg/semana

ha observado con los de administración endovenosa. Por esta razón y por la comodidad de la pauta de administración del zoledronato, los bisfosfonatos endovenosos son actualmente muy utilizados en Pediatría (**Figura 4**)[8].

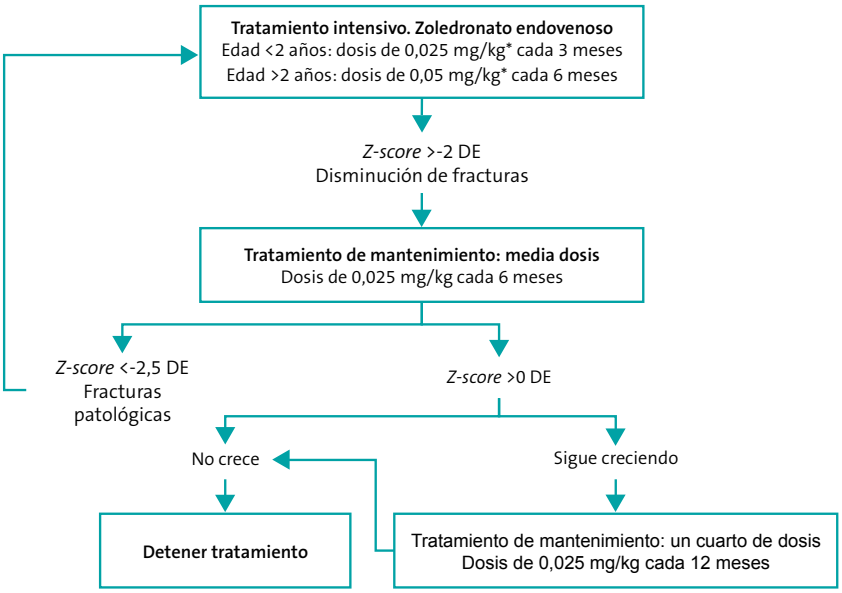
Una vez iniciado el tratamiento podemos monitorizar la respuesta a diferentes niveles:

- Clínico: número de fracturas, mejoría del dolor en pacientes sintomáticos...
- Radiológico: aumento de la masa ósea (se recomienda realizar densitometrías anuales), remodelado de fracturas vertebrales en la radiografía lateral de columna
- Marcadores de remodelado óseo (CTX, P1NP, fosfatasa alcalina, NTX...): son sustancias liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de formación y/o resorción del hueso y reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. En adultos se utilizan para monitorizar el cumplimiento y respuesta terapéutica en pacientes con osteoporosis; sin embargo, su interpretación en Pediatría es muy compleja, ya que existe gran variabilidad dependiendo de la edad y periodo de crecimiento del niño.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis y la OI han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. Denosumab es un anticuerpo monoclonal, de administración subcutánea y con una potente acción antirresortiva a través de la inhibición de RANKL. Tiene indicación en el tratamiento de la osteoporosis del adulto, y ha empezado a ensayarse en pacientes pediátricos con OI[9]. Por otro lado, otra línea de tratamiento sería la potenciación de la formación ósea a través de la activación de la función osteoblástica (en lugar de la inhibición de la resorción osteoclástica que se ha expuesto hasta ahora). En este sentido, en adultos se está utilizando la teriparatida, análogo de la PTH, con un potente efecto anabólico. Sin embargo, en los ensayos en ratones en crecimiento se observó una mayor incidencia de osteosarcoma, por lo que de momento no debería utilizarse en Pediatría.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 4. Propuesta de algoritmo de tratamiento con zoledronato



*1.ª infusión media dosis.

DE: desviación estándar.

Existen también otros anticuerpos monoclonales que inhiben la esclerostina y activan la formación ósea a través de los osteoblastos y que podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en la OI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, *et al*. Osteogenesis Imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17052.

2. Shapiro J, Byers P, Glorieux F, Sponseller P. Osteogenesis Imperfecta. A translational approach to brittle bone disease. Elsevier; 2014.

3. Rauch F, Lalic P, Roughley P, Glorieux F. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. Eur J Hum Genet. 2010;18:642-7.

4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet. 2014;164A:1470-81.

5. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 2017;10:145-55.

6. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E *et al*. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adoles-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

cents with osteogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:158.

7. Fassier F. Fassier-Duval telescopic system: How I do it? J Pediatr Orthop 2017;37(Suppl 2):S48-S51.

8. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents – new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int 2016;27:3427-37.

9. Boyce AM. Denosumab: an emerging therapy in pediatric bone disorders. Curr Osteoporos Rep. 2017;15:283-292.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Aproximación al niño con fiebre recurrente

Berta López Montesinos
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

López Montesinos B. Aproximación al niño con fiebre recurrente. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:361-368.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Los pacientes con fiebre recurrente presentan una historia de múltiples episodios de fiebre. Habitualmente han acudido a los servicios de urgencias sin recibir diagnósticos precisos y habiéndoles prescrito tratamientos antibióticos, en ocasiones innecesarios. Seguir un algoritmo de detección de posibles etiologías menos frecuentes entre cuadros más banales, es fundamental para el diagnóstico definitivo de estos pacientes. Un tratamiento precoz puede variar la evolución del cuadro y evitar complicaciones.

Palabras claves: fiebre recurrente; inmunodeficiencias; infecciones; autoinflamatorias; niños.

Approach to the child with recurrent fever

ABSTRACT

Patients with recurrent fever are those with a history of multiple episodes of fever. They have usually sought care in emergency services without receiving an accurate diagnosis and receiving prescriptions for courses of antibiotherapy that in some cases are unnecessary. Following an algorithm for the detection of potential but less frequent aetiologies in the context of common presentations is essential for the definitive diagnosis of these patients. Early treatment can change the outcome of disease and prevent complications

Key words: recurrent fever; immunodeficiencies; infections; autoinflammatory diseases; children.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

En la consulta de Atención Primaria y en las urgencias de los hospitales, el pediatra se enfrenta con frecuencia a niños con episodios febriles recurrentes. La mayoría de las ocasiones el diagnóstico será de infección viral de repetición, pero detrás de este escenario se pueden ocultar otras etiologías menos frecuentes como[1]:

- Infecciones poco habituales.
- Neoplasias.
- Enfermedades autoinmunes.
- Inmunodeficiencias.
- Enfermedades autoinflamatorias.

Se define **fiebre recurrente** como 3 o más episodios de fiebre, de duración variable, que se alternan con intervalos libres de síntomas de al menos dos semanas y durante un periodo mayor o igual a 6 meses[2] y **fiebre periódica**, fiebre recurrente en la que el intervalo entre los episodios es regular.

2. ETIOLOGÍA

La causa más habitual son las infecciones víricas autolimitadas de repetición, por lo que es importante conocer la normalidad de la frecuencia de los procesos infecciosos, que en la primera infancia pueden alcanzar hasta 12 al año, siendo la mayoría de ellos durante los meses de frío.

Sin embargo, cuando un niño se presenta en la consulta relatando procesos repetidos de fiebre debemos evaluarlo de una manera global intentando descartar las diferentes posibilidades diagnósticas. Existen algunas claves que nos pueden orientar a pensar en estos cuadros[1]:

- La frecuencia de las infecciones es mayor de lo normal para la edad del niño.
- Los padres refieren y se objetiva una llamativa periodicidad.
- Los cuadros febriles ocurren también en épocas en las que no hay una alta frecuencia de viriasis en la población.
- Los estudios microbiológicos son repetidamente negativos.

Un porcentaje pequeño de estos niños tendrá como diagnóstico final una enfermedad autoinmune, una inmunodeficiencia, una enfermedad autoinflamatoria o una neoplasia (**Tabla 1**).

3. DIAGNÓSTICO

La pregunta que nos hacemos ante un niño de estas características es: ¿cómo diferenciamos al paciente que tiene episodios febriles víricos secuenciales del niño cuya fiebre indica otro diagnóstico?

Un diario de fiebre y síntomas, recogido por los padres, es una de las herramientas más valiosas para los pediatras. Es de especial interés la variación o repetición de síntomas entre los episodios y la periodicidad de los mismos.

3.1. Anamnesis

Edad: el lactante mayor y el preescolar pueden tener más de 12-15 infecciones anuales, principalmente de vías respiratorias superiores,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Posibles etiologías de la fiebre recurrente[1]

1. Infecciones
• Virus
• Bacterias
2. Enfermedades reumáticas/autoinmunes
• Lupus eritematoso sistémico (LES)
• Dermatomiositis juvenil (DMJ)
• Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica
• Vasculitis sistémicas/enfermedad de Behçet
• Enfermedad de Crohn
3. Enfermedades autoinflamatorias
• No hereditarias: AIJ sistémica, Síndrome PFAPA
• Hereditarias: FMF, HIDS, TRAPS, CAPS, Granulomatosis sistémicas
4. Inmunodeficiencias primarias (IDP)
• Neutropenia cíclica
5. Neoplasias
• Linfoma, leucemia, neuroblastoma

CAPS: síndrome periódico asociado a la criopirina; **FMF:** fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de hiper-IgD; **PFAPA:** fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis cervical; **TBC:** tuberculosis; **TRAPS:** síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; **VIH:** virus inmunodeficiencia humana.

siendo habitual 7 u 8, y disminuyendo a partir de los 5-6 años[7].

Factores ambientales: el primer año de escolarización y tener hermanos mayores se asocian a exposición recurrente a gérmenes (sobre todo virus). El niño padecerá infecciones con mayor expresividad clínica que cuando, en años posteriores, ya esté inmunizado frente a los mismos.

Antecedentes familiares: historia familiar de inmunodeficiencias primarias (IDP), consanguinidad parental, familiares fallecidos a temprana edad, especialmente en varones (IDP ligadas a X), antecedentes de autoinmunidad o cáncer, antecedentes familiares de fiebre recurrente, urticarias, amiloidosis o trasplante renal.

Gérmenes identificados pueden orientar diagnósticos (*Pseudomonas aeruginosa* o *S. aureus* en el aparato respiratorio sugieren fibrosis quística).

Características de los episodios febriles: lo más importante es la sospecha del cuadro, basándonos en una buena historia clínica:

- Inicio, temperatura máxima, periodicidad, duración del episodio, pródromos. Similitud entre los episodios. ¿Los padres son capaces de predecirlos? Clínica entre los episodios.
- Síntomas asociados:
  - Oculares: conjuntivitis, edema palpebral, uveítis.
  - Articulares: artritis, artralgias persistentes o transitorias.
  - Cutáneo: urticaria, petequias, eritema y su localización. Centrífugo o centrípeto. Aftas.
  - Abdominales: dolor abdominal, vómitos, náuseas y alteración de las deposiciones (estreñimiento o diarrea).
  - Adenopatías: localización.
  - Otros: si ha presentado algún episodio con hepatoesplenomegalia, ascitis, pericarditis, meningitis, cefalea, laparotomía exploradora por dolor abdominal. Retraso del desarrollo ponderoestatural o del rendimiento escolar.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- **Tratamientos** administrados y respuesta a los mismos: antiinflamatorios, corticoides, antibióticos...

3.2. Exploración física

Debe ser exhaustiva. Es preciso realizar una exploración física en los brotes y fuera de ella, para detectar la presencia o ausencia de aftas, adenopatías, artritis, faringitis...

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.1. Infecciones víricas

Los niños con infecciones virales de repetición se encuentran bien y presentan una exploración normal o con algún dato de infección respiratoria superior, siendo las analíticas normales.

4.2. Inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las IDP son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica[3]. La clasificación actual, de acuerdo con la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (UISI) define 9 grupos [4]:

1. Defectos combinados.
2. Defectos con rasgos sindrómicos o parte de síndromes complejos.
3. Defectos con predominio del déficit de anticuerpos.
4. Inmunodeficiencias por disregulación inmunológica.
5. Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos.
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Defectos del sistema del complemento.
9. Fenocopias de las inmunodeficiencias.

Las enfermedades en las que predominan los defectos en la producción de anticuerpos suponen más de la mitad de los casos[5,6].

Es fundamental conocer los patrones de normalidad en número y localización de las infecciones en la población pediátrica sana de nuestro entorno.

Los **10 signos de alarma** que nos deben hacer sospechar una IDP[7] (www.info4PI.org):

1. ≥6-8 otitis medias agudas en un año.
2. ≥2 sinusitis graves en un año.
3. ≥2 meses con antibiótico con escasos resultados.
4. ≥2 neumonías en un año.
5. Retraso ponderoestatural.
6. Abscesos cutáneos profundos o viscerales recurrentes.
7. Aftas orales recurrentes en boca o infecciones micóticas en >1 año de edad.
8. Necesidad de antibiótico intravenoso para la curación de infecciones.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

9. ≥2 infecciones graves incluída una sepsis.

10. Antecedentes familiares de IDP.

Dentro de ellas, destacar la **neutropenia cíclica:** síndrome neutropénico que suele heredarse de forma autosómica dominante asociándose a una mutación del gen *ELANE* (*elastase neutrophil expressed*). Esta mutación ocasiona la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea.

El cuadro clínico típico se caracteriza por episodios de fiebre recurrente y periódica cada 3 semanas, con una duración de 3-7 días, asociada a úlceras orales e inflamación orofaríngea. Se inicia desde el primer año de vida y característicamente pueden asociar celulitis perianal. En el hemograma detectamos una neutropenia <200/µl durante 3-5 días, con nadir antes del inicio de la fiebre. Entre los episodios los individuos se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal[7].

Para el diagnóstico se requieren hemogramas seriados, al menos 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes), durante 4-6 semanas, para confirmar el patrón cíclico[8].

El tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos es eficaz para minimizar las infecciones y para acortar los ciclos de neutropenia. El cuadro mejora en la edad adulta y no está asociado a riesgo de malignidad.

4.3. Enfermedades autoinflamatorias

Son enfermedades caracterizadas por un incremento inflamatorio anormal mediado por células y moléculas del sistema inmune innato asociado a una predisposición genética. Nos plantearemos este diagnóstico ante un paciente con fiebre recurrente que no encaja en los patrones anteriores y presenta síntomas y signos como: alteraciones cutáneas, serositis, artralgias o artritis, conjuntivitis o edema periorbitario, adenopatías o visceromegalia, manifestaciones clínicas desencadenadas por frío, vacunaciones, estrés, traumatismos, ayuno, menstruación... alteraciones neurológicas, elevación de reactantes de fase aguda y antecedentes familiares sugestivos.

El **síndrome PFAPA** es la entidad más frecuente enmarcada dentro de las enfermedades autoinflamatorias aunque es limitada, no es hereditaria y se desconoce su base genética. Es más frecuente en niños de 2-5 años y sus síntomas principales son: fiebre, que suele recurrir cada 21-28 días ("como un reloj") y adenopatías, faringitis y aftas orales.

4.4. Enfermedades reumáticas

Dentro de las enfermedades reumáticas como causa de fiebre recurrente, destacamos lupus eritematosos sistémico (LES), dermatomiositis juvenil (DMJ), artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica, vasculitis sistémicas. Si nos guiamos a través del síntoma predominante, los signos guía se recogen en la **Tabla 2**.

4. 5. Infecciones complejas

Es inusual que una infección única se presente como una fiebre recurrente durante un periodo de tiempo prolongado (podría ocurrir en infecciones profundas como un absceso abdominal o una osteomielitis). Otras infecciones, menos habituales, capaces de presentarse como fiebre recurrente son:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Signos guía de enfermedades reumáticas[7]

Signo guía	Enfermedades autoinmunes	Otros hallazgos típicos
Eritema malar, aftas orales y citopenias	Lupus eritematoso sistémico	Afectación renal, síntomas neurológicos
Debilidad muscular y lesiones cutáneas (eritema heliotropo)	Dermatomiositis	Pápulas de Gottron, artritis, calcinosis
Exantema y artritis	Artritis idiopática juvenil sistémica	Hepatoesplenomegalia, adenopatías, pericarditis
Lesiones purpúricas, nódulos subcutáneos, *livedo reticularis*	Vasculitis sistémicas	Afectación renal (proteinuria, hematuria)

- **Malaria:** debe existir una historia de viajes a zonas endémicas, ciclos de fiebre cada 2-3 días y síntomas como ictericia, hemólisis o hepatoesplenomegalia. Las especies de *Plasmodium vivax* y *ovale* pueden originar formas latentes en el hígado y en el caso de *P. malariae* pueden presentar episodios febriles muchos años después del contacto.

- **Borrelia:** la infección por *Borrelia* (transmitida por la picadura de garrapata) se caracteriza por fiebre intermitente con escalofríos, sudoración, dolores musculares, hepatoesplenomegalia e ictericia. Inicialmente la fiebre recurre cada 5-7 días, pero poco a poco, se hace menos frecuente. El diagnóstico se puede realizar por observación de las espiroquetas o por PCR en sangre.

- **Brucella:** la infección por *Brucella melitensis* puede presentarse como fiebre recurrente asociada a un síndrome constitucional, artromialgias, dolor abdominal y cefalea. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivo y serología.

- **Otras:** la leptospirosis, la tuberculosis y la fiebre tifoidea también podrían formar parte de este grupo, aunque su forma de presentación más frecuente es la fiebre prolongada.

6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Según la sospecha diagnóstica realizaremos los siguientes estudios:

- Infecciones virales y complejas: frotis para virus y bacterias, hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, hemograma. Serologías específicas, derivado proteico purificado (PPD) y gota gruesa.

- Inmunodeficiencias: hemograma (HMG) y cuantificación de inmunoglobulinas plasmáticas (**Tabla 3**). Con estas dos determinacio-

Tabla 3. Valores de referencia de inmunoglobulinas a distintas edades

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Recién nacido (término)	610-1500	1-4	6-30
3 meses	170-560	5-50	30-100
6 meses	200-670	8-70	30-100
1 año	330-1160	10-100	40-170
2-6 años	400-1100	10-160	50-180
7-12 años	600-1230	30-200	50-200
Adultos	680-1530	66-400	36-260

Fuente: Joliff CR, Lost KM, Stirvinis PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, *et al.* Referente intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry. Clinical Chemistry. 1982; 8:126-8.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. *Score* de Gaslini[10]

Síntomas durante episodios	Código (a multiplicar por el coeficiente)	Coeficiente
Edad de inicio	Meses	-0,067
Dolor abdominal	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+1,494
Aftosis	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	-1,504
Dolor torácico	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+1,958
Diarrea	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+0,901
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa = 0 Positiva = 1	+1,503

Score diagnóstico de Gaslini = - (0,067 × edad al inicio) + (1,494 × dolor abdominal) - (1,504 × aftosis) + 1,958 × dolor torácico) + (0,901 × diarrea) + (1,503 × historia familiar).

nes podemos orientar el diagnóstico. Otras pruebas complementarias para el despistaje de inmunodeficiencias según la sospecha del tipo de inmunidad afectado serían[7]:

- Inmunidad humoral: HMG y fórmula leucocitaria, inmunoglobulinas, incluida la IgE, subclases de IgG, respuesta frente a antígenos (Ag) proteícos (tétanos/difteria), respuesta frente a neumococo, isohemaglutininas del grupo sanguíneo y linfocitos B.
- Inmunidad celular: linfocitos T, B, *natural killer* (NK) y respuesta a mitógenos/Ag.
- Defectos de la fagocitosis: neutrófilos absolutos, test de oxidación (centros especializados).
- Defecto del complemento: CH50, AP50.
- Enfermedades autoinflamatorias: diario de síntomas, HMG, IgD y reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y amiloide A sérico) en brote y fuera de él. Dado que el diagnóstico definitivo de estas entidades se realiza a través del estudio genético, se ha propuesto emplear el *score* de Gaslini (**Tabla 4**) como cribado para seleccionar al grupo de pacientes con fiebre periódica en los que estaría indicado. Este *score* clasifica a los pacientes según el riesgo (alto >1,32, bajo <1,32) para la indicación de test genético o seguimiento clínico respectivamente.

7. ACTITUD PRÁCTICA ANTE UN NIÑO CON FIEBRE RECURRENTE

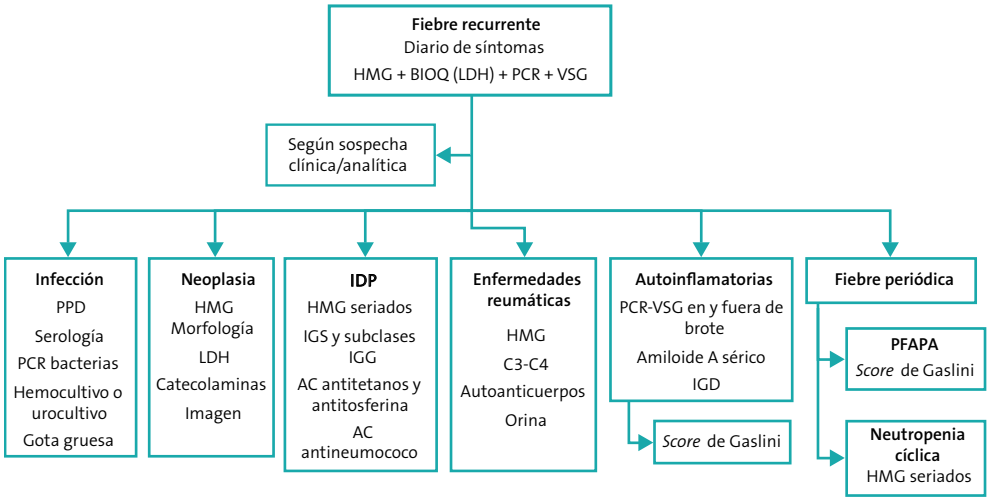
Se propone un algoritmo de actuación en la **Figura 1**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. Bol Pediatr. 2011;51:194-203.
2. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. J Infect. 2014;68:S83-93.
3. Español T, Hernández M, Giner MT, Casas C, Gurbindo D, Marco T, *et al.* Directory of diagnostic tests in primary immunodeficiencies. Allergol Immunopathol (Madr). 2005;33:157-61.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, *et al*. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38:129-43.
5. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. An introduction to Primary Immunodefi-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 1. Actitud práctica ante un niño con fiebre recurrente



AC: anticuerpos; **BIOQ:** bioquímica; **HMG:** hemograma; **IDP:** inmunodeficiencias primarias; **IGS:** inmunoglobulinas; **LDH:** lactatodeshidrogenasa; **PCR:** proteína C reactiva; **PPD:** Mantoux; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

ciency Diseases. En: Rezaei N, Aghamohammandi A, Notarangelo L. Primary Immunodeficiency Diseases. 1.ª ed. Berlín: Springer; 2008. p. 1-38.

6. Notarangelo LD, Fisher A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, *et al*. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiency. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161-8.

7. Núñez Cuadros E. Diagnóstico diferencial de un niño con fiebre de origen desconocido. Fiebre prolongada. Fiebre recurrente. En: Continuum [en línea] [consultado el 03/07/2020]. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/curso_reumatologia/Material_descarga_unidad_5.pdf

8. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, *et al*. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediatrica y la Sociedad de Reumatología Pediatrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. An Pediatr (Barc). 2011;74(3):194.e1-194.e16.

9. Dale DC. ELANE-Related neutropenia. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2002.

10. Pintado Muñoz M, Carbajo Ferreira AJ, París Bernardo L. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. Form Act Pediatr Aten Prim. 2015;8(2):64-71.

11. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, *et al*. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum. 2008;58(6):1823-32.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación

Juan Ignacio Aróstegui Gorospe
Servicio de Inmunología. Hospital Clínic. Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.

Aróstegui Gorospe JI. Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:369-377.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La autoinflamación fue propuesta hace ya 20 años como un nuevo mecanismo inmunológico generador de enfermedad. Desde entonces, han sido descritas nuevas enfermedades autoinflamatorias monogénicas, descubiertas las vías fisiopatológicas implicadas y propuestos nuevos abordajes terapéuticos. A pesar de todos estos avances, la obtención del diagnóstico definitivo de estas enfermedades supone todo un reto en la práctica clínica diaria por motivos tales como la ausencia de criterios diagnósticos para cada enfermedad, las limitaciones existentes para la realización de estudios genéticos y la ausencia de pruebas funcionales o bioquímicas en los laboratorios de diagnóstico asistencial. En el presente documento se presentan los criterios diagnósticos e indicadores clínicos que han sido publicados en el pasado para las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas (fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor I del TNF, síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica, y síndromes periódicos asociados a criopirina), se comentan sus controversias y carencias, y se presentan los nuevos criterios clasificatorios para estas cuatro enfermedades fijados por la comunidad internacional en la reunión de consenso celebrada en marzo de 2017 en Génova.

Palabras clave: enfermedades autoinflamatorias monogénicas; criterios diagnósticos; criterios clasificatorios; indicadores diagnósticos; fiebre mediterránea familiar; síndrome periódico asociado al receptor I del TNF; síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; síndromes periódicos asociados a criopirina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Autoinflammatory Diseases. Classification Criteria

ABSTRACT

Autoinflammation was first proposed 20 years ago as a novel immune-mediated mechanism underlying certain recurrent inflammatory diseases. Since then, several additional monogenic autoinflammatory diseases have been identified, their pathophysiology elucidated and approaches to their treatment proposed. Despite these monumental advances in the field, reaching a definitive diagnosis in these diseases remains major challenge in everyday clinical practice for reasons such as the absence of established diagnostic criteria for each disease, current limitations in genetic testing and the unavailability of functional or chemical tests in the laboratories of health care facilities. In this document, we present the diagnostic criteria and clinical indicators that have been proposed in the past for the main monogenic autoinflammatory diseases (familial Mediterranean fever, TNF receptor-associated periodic syndrome, hyper-IgD with periodic fever syndrome, and cryopyrin-associated periodic syndromes), discuss their drawbacks and controversial aspects, and also present the new classification criteria for these 4 diseases established by the international community in the consensus meeting held in Genoa in March 2017.

Key words: monogenic autoinflammatory diseases; diagnostic criteria; classification criteria; diagnostic indicators; familial Mediterranean fever; TNF receptor-associated periodic syndrome; hyper-IgD with periodic fever syndrome; cryopyrin-associated periodic syndromes.

1. INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XX, el grupo liderado por el Dr. Daniel L. Kastner estaba trabajando en la identificación de la base molecular de unas enfermedades caracterizadas por episodios febriles e inflamatorios recurrentes, de inicio en edad pediátrica, que presentaban una agregación familiar según patrones de herencia mendelianos clásicos y que no eran desencadenados por neoplasias, agentes infecciosos o enfermedades autoinmunes. Estos trabajos permitieron la identificación del defecto genético subyacente en los pacientes afectos de fiebre mediterránea familiar (FMF) y del síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS)[1-3]. Pero más allá de eso, sus hallazgos le llevaron a proponer el concepto de autoinflamación como un mecanismo generador de enfermedad nuevo, en el que está involucrado el sistema inmune y que era diferente a los conceptos fisiopatológicos ya entonces conocidos de autoinmunidad, alergia o inmunodeficiencia[4].

En los 20 años transcurridos desde entonces, se han identificado muchas enfermedades autoinflamatorias monogénicas nuevas, hasta un número cercano a la cincuentena[5]. Todas ellas son debidas a mutaciones en genes relacionados de alguna manera con la inflamación y con la inmunidad innata. Asimismo, se ha observado que la inflamación estéril que caracteriza a todas estas enfermedades puede verse acompañada, en algunas de ellas, de fenómenos de autoinmunidad, inmunodeficiencia, vasculopatía o desregulación inmune. Todos estos ha-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

llazgos han permitido la identificación de diferentes vías fisiopatológicas involucradas en la autoinflamación (por ejemplo, enfermedades mediadas por IL-1b, enfermedades mediadas por IL-18, enfermedades mediadas por interferones de tipo I, ubiquitinopatías,...), así como la administración de fármacos anti-inflamatorios biológicos diferentes en función de la vía afectada[5,6]. Toda esta diversidad clínica, asociada al hecho que son enfermedades minoritarias y de la práctica ausencia de criterios diagnósticos o clasificatorios, ha hecho muy complejo el proceso de diagnóstico diferencial. En el presente documento se exponen los intentos que han existido en el pasado en el terreno del diagnóstico y clasificación clínica de estas entidades, así como el estado actual del tema para aquellas entidades más prevalentes.

2. ANTECEDENTES: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS E INDICADORES CLÍNICOS. CONTROVERSIAS Y CARENCIAS

Desde un punto de vista de incidencia, el grupo de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas es muy heterogéneo. La gran mayoría de ellas, especialmente aquellas de más reciente descripción, se podrían clasificar como enfermedades ultra-raras debido a que han sido identificadas un número muy pequeño de familias o pacientes en todo el mundo. En consecuencia, no se conoce en detalle la diversidad clínica de cada una de estas enfermedades, y es comprensible que no existan criterios diagnósticos o clasificatorios para las mismas. Por ello, su diagnóstico supone todo un reto médico en el que habitualmente están involucradas múltiples especialidades médicas. Sin embargo, existe un número relativamente pequeño de enfermedades autoinflamatorias monogénicas mejor conocido por motivos tales como presentar una mayor incidencia o ser las enfermedades identificadas clínicamente hace más tiempo. Este pequeño grupo engloba las siguientes entidades:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF).
- Síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS).
- Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS).
- Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

Curiosamente, en la literatura médica podemos comprobar la existencia de criterios diagnósticos o indicadores clínicos para estas cuatro enfermedades. Los mejor conocidos entre todos ellos son los criterios diagnósticos propuestos para la FMF, por tratarse de la enfermedad de este grupo con mayor incidencia a nivel mundial y también por ser la más tempranamente identificada. Los primeros criterios diagnósticos publicados para la FMF son conocidos como criterios de Tel-Hashomer, por haber sido propuestos desde el hospital israelí Sheba Tel-Hashomer, que se recogen en la **Tabla 1**[7]. Se trata de 6 criterios médicos, agrupados como criterios mayores y menores, de tal forma que el diagnóstico de FMF se establecía cuando concurrían en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. Con posterioridad, se han publicado nuevos criterios diagnósticos para la FMF, que vienen a ser versiones mejoradas de los criterios de Tel-Hashomer, y que son conocidos como criterios de Livneh y criterios para FMF pediátrica respectivamente (**Tabla 1**)[8,9].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la fiebre mediterránea familiar

Criterios de Tel-Hashomer	Criterios de Livneh	Criterios para FMF pediátrica
Criterios mayores	**Criterios mayores**	1. Fiebre (temperatura axilar >38 °C, 6-72 h de duración, ≥3 ataques) 2. Dolor abdominal (6-72 h duración, ≥3 ataques) 3. Dolor torácico (6-72 h duración, ≥3 ataques) 4. Artritis (6-72 h duración, ≥3 ataques, oligoartritis) 5. Historia familiar de FMF
1. Episodios recurrentes de fiebre acompañados de peritonitis, pleuritis o sinovitis 2. Amiloidosis de tipo AA sin enfermedad causante 3. Mejoría con el tratamiento con colchicina	1-6. Ataques típicos que afecten uno o más de uno de los siguientes órganos: 1. Abdomen 2. Tórax 3. Articulaciones 4. Piel 5. Escroto 6. Músculo 7. Ataques típicos con solo fiebre	
Criterios menores	**Criterios menores**	
1. Episodios recurrentes de fiebre 2. Eritema erisipeloide 3. Familiar de primer grado afecto de FMF	1-6. Ataques incompletos que afecten alguno de los órganos anteriormente mencionados 7. Dolor en extremidades inferiores post-ejercicio 8. Respuesta al tratamiento con colchicina 9. Amiloidosis renal 10. Hermano/a de gemelo idéntico con FMF	
	Criterios de apoyo	
	1. Historia familiar de FMF 2. Origen étnico (judío sefardí, árabe, armenio, turco) 3. Consanguinidad parental 4. Laparotomía o apendicectomía blanca 5. Debut de la enfermedad ≤20 años 6. Proteinuria/hematuria episódica 7-10. Características de los ataques: 7. Grave, que requieren encamamiento 8. Remisión espontánea 9. Intervalos asintomáticos 10. Respuesta inflamatoria, con al menos resultado anormal en uno de los siguientes test: recuento de leucocitos, VSG, nivel de proteína SAA o fibrinógeno	
El diagnóstico de FMF se establece cuando concurran en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores	El diagnóstico de FMF se establece en un paciente si concurren: • Uno o más criterios mayores • Dos o más criterios menores • Un criterio menor junto a 5 o más criterios de apoyo • Un criterio menor junto al menos a 4 de los 5 primeros criterios de apoyo	La presencia de un mínimo de dos de estos cinco criterios presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FMF

FMF: fiebre mediterránea familiar; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Todos estos criterios diagnósticos fueron propuestos en un momento en el que la única enfermedad autoinflamatoria bien definida clínicamente era la FMF. Conforme se fueron identificando nuevas enfermedades, y muy especialmente los síndromes TRAPS, HIDS y CAPS entre los años 1999-2001, se pudo comprobar las enormes diferencias clínicas existentes con la FMF y la falta de eficacia de los criterios de la FMF para el diagnóstico de estas nuevas enfermedades. Esto hizo que diferentes grupos publicaron indicadores clínicos o criterios diagnósticos para los síndromes TRAPS (**Tabla 2**), HIDS (**Tabla 3**) y CAPS (**Tabla 4**)[10-12]. En muchas ocasiones, estos indicadores tenían por objeto intentar diferenciar cada una de estas entidades de la FMF, por ser la más ampliamente conocida, así como orientar al clínico sobre la indicación de realizar el análisis del gen responsable de cada enfermedad.

Tabla 2. Indicadores diagnósticos del síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS)

1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios a lo largo de un periodo de tiempo superior a 6 meses. Habitualmente, los diferentes síntomas inflamatorios aparecen simultáneamente: 1.1. Fiebre 1.2. Dolor abdominal 1.3. Mialgias (migratorias) 1.4. Exantema cutáneo (exantema macular eritematoso coincidente con las mialgias) 1.5. Conjuntivitis/edema periorbital 1.6. Dolor torácico 1.7. Artralgia o sinovitis monoarticular
2. Episodios de duración media superior a 5 días
3. Sensible al tratamiento con glucocorticoides, pero no al tratamiento con colchicina
4. Familiares afectos (si bien podrían no estar presentes siempre)
5. Cualquier origen étnico puede estar afecto

Tabla 3. Indicadores clínicos del síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

Episodios febriles recurrentes, de 3-7 días de duración y que persistan más de 6 meses, asociados a uno o más de uno de los siguientes puntos:
1. Hermano con síndrome de HIDS confirmado genéticamente
2. IgD sérica elevada (>100 UI/l)
3. El primer episodio febril aparece tras una vacunación en la infancia
4. Tres (o más de tres) de los siguientes síntomas DURANTE el episodio febril: • Linfadenopatías cervicales • Dolor abdominal • Vómitos o diarrea • Artralgia o artritis de articulaciones periféricas grandes • Ulceras aftosas • Lesiones cutáneas

Tabla 4. Criterios diagnósticos de síndrome periódicos asociados a criopirina (CAPS)

Criterio mandatorio: parámetros inflamatorios elevados (proteína C reactiva/proteína SAA) más ≥2 de 6 signos/síntomas típicos de CAPS:
1. Exantema urticariforme
2. Episodios desencadenados por frío/estrés
3. Pérdida auditiva neurosensorial
4. Síntomas musculoesqueléticos (artralgias/artritis/mialgias)
5. Meningitis crónica aséptica
6. Anormalidades esqueléticas (*bossing* frontal/sobrecrecimiento de epífisis)

Si bien cada uno de estos criterios o indicadores han sido de utilidad en la práctica clínica diaria durante muchos años, es preciso reconocer que presentan una serie de carencias o controversias, siendo los más importantes los siguientes:

- Estos indicadores o criterios presentan una baja sensibilidad y especificidad, en buena

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

medida como consecuencia de las enormes semejanzas clínicas existentes entre estas enfermedades. Como consecuencia, es posible que un paciente afecto de TRAPS pueda ser diagnosticado como afecto de FMF si se le aplican los criterios de Tel Hashomer.

- En ocasiones, entre los criterios o indicadores existentes, se incluyen manifestaciones ocasionales de la enfermedad (por ejemplo, amiloidosis secundaria, sordera neurosensorial...), que deberían ser tenidos en cuenta más como complicaciones de la enfermedad, que aparecen a largo plazo y en un pequeño porcentaje de pacientes, que como manifestaciones prínceps de la enfermedad.

- En los criterios o indicadores clínicos es habitual que no se incluyan parámetros temporales tales como la edad de debut de la enfermedad o la duración de los episodios inflamatorios agudos, cuando toda esta información es realmente relevante desde el punto del diagnóstico diferencial de todas estas enfermedades.

- A pesar de tratarse de enfermedades inflamatorias sistémicas, con claras alteraciones analíticas en el hemograma y en la bioquímica durante la fase de actividad de la enfermedad, en los criterios o indicadores existentes no se contemplan estas alteraciones como un criterio mandatorio de la enfermedad.

- Estas cuatro enfermedades autoinflamatorias (FMF, TRAPS, HIDS y CAPS) son enfermedades genéticas, consecuencia de defectos concretos en ciertos genes. Curiosamente, ninguno de los criterios o indicadores comentados anteriormente incluye datos genéticos entre sus criterios.

- Además, cuando entre los criterios o indicadores se comenta la posibilidad de que haya familiares afectos, no se especifica en ningún momento que la relación de parentesco con el paciente deba encajar con el patrón de herencia concreto de la enfermedad en cuestión.

3. CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE GÉNOVA

Como consecuencia del aumento del número de enfermedades autoinflamatorias monogénicas, de la mayor aplicación de los estudios genéticos para su diagnóstico y de la obsolescencia de los criterios o indicadores publicados, por parte de la comunidad internacional se vio necesaria la elaboración de unos nuevos criterios para estas enfermedades. En concreto, bajo el auspicio del proyecto EUROFEVERS y con la financiación de una beca europea (proyecto INSAID), se planteó la elaboración de unos criterios clasificatorios para las cuatro enfermedades autoinflamatorias monogénicas principales (FMF, TRAPS, HIDS y CAPS) y de un síndrome de base no genética (síndrome PFAPA)[13]. El objetivo de este esfuerzo debería ser obtener herramientas que homogeneizarán los grupos de pacientes, especialmente de cara a futuros ensayos clínicos con nuevos fármacos. Para tal fin, se estableció un listado de médicos y genetistas de todo el mundo, con experiencia en el manejo de estas enfermedades, que a través de consultas vía web con un método Delphi, pudieran ir definiendo aquellos parámetros que deberían formar parte de estos nuevos criterios. Finalmente, en marzo de 2017 se realizó en Génova (Italia) una reunión de consenso para discutir y fijar los nuevos criterios, que se exponen en la **Tabla 5**, y cuyas principales conclusiones serían:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Criterios clasificatorios de Génova para las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas

Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Síndrome periódico asociado al receptor I de TNF (TRAPS)	Deficiencias de mevalonato kinasa	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
Genotipo *MEFV* confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo *TNFRSF1A* confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo *MVK* confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo *NLRP3* confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:
• Duración de los episodios 1-3 días • Artritis • Dolor torácico • Dolor abdominal	• Duración de los episodios ≥7 días • Mialgia • Exantema migratorio • Edema periorbital • Familiares afectos	• Síntomas gastrointestinales • Linfadenitis cervical • Estomatitis aftosa	• Exantema urticariforme • Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis) • Sordera neurosensorial
O	O		O
Genotipo *MEFV* no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:	Genotipo *TNFRSF1A* no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:		Genotipo *NLRP3* no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:
• Duración de los episodios 1-3 días • Artritis • Dolor torácico • Dolor abdominal	• Duración de los episodios ≥7 días • Mialgia • Exantema migratorio • Edema periorbital • Familiares afectos		• Exantema urticariforme • Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis) • Sordera neurosensorial

1. Se establece un criterio mandatorio para todas estas enfermedades: la elevación de reactantes de fase aguda durante los periodos de actividad de la enfermedad. No obstante, quedan varias preguntas sin una respuesta clara a este respecto tales como: 1) ¿cuáles son los reactantes de fase aguda que deben ser tenidos en cuenta?; 2) no se establece si es suficiente con que la elevación ocurra en un episodio, pero no en los restantes o si, por el contrario, es obligado que se eleven en todos y cada uno de los episodios; 3) no se establecen los rangos de normalidad para cada reactante de fase aguda, y 4) tampoco se define qué se considera elevado en el contexto de estas enfermedades inflamatorias (¿es suficiente con que esté ligeramente elevado con respecto al límite superior de la normalidad o deben ser aumentos mucho más marcados?).

2. Para las cuatro enfermedades autoinflamatorias monogénicas, la clasificación de un paciente en una u otra enfermedad se establece mediante la asociación de un criterio genético con diversos criterios clínicos.

3. El criterio genético es mandatorio para cada enfermedad, hablándose en todo momento de genotipos confirmatorios o no confirmatorios, hecho que trasluce la necesidad que la enfermedad se herede con un patrón de herencia mendeliano determinado.

4. Con el objetivo que los clínicos puedan establecer fácilmente si un paciente es por-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

tador de un genotipo compatible o no compatible, el grupo de genetistas involucrado en el proyecto ha clasificado la patogenicidad de todas las variantes existentes en los genes *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* y *NLRP3*[14]. Esta clasificación está disponible en la base de datos INFEVERS (https://infevers.umai-montpellier.fr)[15].

5. Los criterios clínicos finalmente incluidos en los criterios clasificatorios de cada enfermedad han sido seleccionados, a través del método Delphi y en la reunión de consenso de Génova, entre múltiples signos y síntomas que aparecen en estas enfermedades.

4. CONCLUSIONES

La ausencia de criterios diagnósticos para cada enfermedad autoinflamatoria monogénica y la tremenda similitud clínica entre ellas origina enormes dificultades en la práctica clínica diaria para alcanzar su diagnóstico definitivo. En el presente documento se han presentado los intentos que han tenido lugar en el pasado para establecer criterios o indicadores diagnósticos para las principales enfermedades del grupo, se han comentado sus carencias y controversias, y se describen en detalle las características de los nuevos criterios de clasificación propuestos por la comunidad internacional y fijados en la reunión de consenso de Génova de marzo de 2017.

BIBLIOGRAFÍA

1. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell. 1997;90(4):797-807.

2. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17(1):25-31.

3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, *et al*. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133-44.

4. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reload: a clinical perspective. Cell. 2010;140(6):784-90.

5. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. Nat Immunol. 2017;18(8):832-42.

6. De Jesús AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. Annu Rev Immunol. 2015;33:823-74.

7. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43(2):227-53.

8. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, *et al*. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85.

9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, *et al*. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford). 2009;48(4):395-8.

10. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM *et al*. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 2002;81(5):349-68.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

11. Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, *et al*. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore). 2008;87(6):301-10.

12. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, *et al*. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Ann Rheum Dis. 2017;76(6):942-7.

13. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, *et al*. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025-32.

14. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JI, *et al*. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). J Med Genet. 2018;55(8):530-7.

15. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, *et al*. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat. 2008;29(6):803-8.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Fiebre mediterránea familiar

Violeta Bittermann[1], Jordi Antón López[2]
[1]Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
[2]Profesor asociado. Universitat de Barcelona. Jefe sección Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Bittermann V, Antón López J. Fiebre mediterránea familiar. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:379-389.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria (EAH) más común en el mundo. Se caracteriza por ataques inflamatorios recurrentes y autolimitados de fiebre y serositis, junto con aumento de reactantes de fase aguda. La enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo en el gen *MEFV* (MEditerranean FeVer), gen que codifica la pirina. La pirina es un componente del inflamasoma, lo que conduce a una respuesta inflamatoria exagerada a través de la producción incontrolada de interleucina 1 (IL-1). Aún es controvertido si el efecto de la mutación pirina en la FMF se debe a una pérdida de función o a una ganancia de función.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las pruebas genéticas están indicadas para apoyarlo.

La colchicina sigue siendo el pilar del tratamiento de la FMF. Disminuye los ataques, mejora la calidad de vida y previene la amiloidosis. Los recientes avances en pruebas genéticas y estudios moleculares han conducido al desarrollo de nuevas terapias de inhibidores de la interleucina-1. El pronóstico de la enfermedad es excelente en pacientes cumplidores.

Palabras clave: fiebre mediterránea familiar; revisión; etiología; manifestaciones clínicas; tratamiento.

Familial Mediterranean fever

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] is the most common hereditary autoinflammatory disease (HAID) in the world. It is characterized by recurrent and self-limiting inflammatory attacks manifesting with fever, serositis and elevation of acute-phase reactants.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

The disease has an autosomal recessive inheritance pattern involving the *MEFV* gene (MEditerranean FeVer), a gene that encodes pyrine. Pyrine is a component of the inflammasome that induces an exaggerated inflammatory response through the uncontrolled production of interleukin 1 (IL-1). Whether the effect of the pyrine mutation in FMF is due to a loss of function or a gain of function remains under debate.

The diagnosis is mainly clinical, and genetic testing is indicated to support it.

Colchicine remains the mainstay of treatment of FMF. It reduces attacks, improves quality of life and prevents amyloidosis. Recent advances in genetic testing and molecular studies have led to the development of new therapies with interleukin-1 inhibitors. The prognosis of the disease is excellent in patients that adhere to treatment.

Key words: familial Mediterranean fever; review; aetiology; clinical symptoms; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) [ORPHA:342; MIM 249100] es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria (EAH) más común en el mundo, con un patrón de herencia autosómica recesiva. Se presenta de forma habitual por episodios recurrentes de fiebre e inflamación de las serosas. La serositis puede presentarse como dolor abdominal, dolor torácico o artralgias y puede acompañarse de lesiones cutáneas erisipeloides, cefalea o inflamación testicular. Mutaciones en el gen *MEFV* (Mediterranean fever), localizadas en el cromosoma 16, pueden llevar a la aparición de FMF. El gen *MEFV* es responsable de la producción de una proteína llamada pirina, que tiene un papel controvertido en la etiopatogenia de la enfermedad y está implicada en la regulación de la apoptosis, la respuesta inflamatoria y producción de citoquinas. No se dispone en este momento de un test diagnóstico específico. Lo fundamental para diagnosticar la FMF es la sospecha clínica, mientras que la prueba genética sirve únicamente de apoyo. El tratamiento se dirige a tratar los ataques agudos, prevenir las recaídas y disminuir la inflamación crónica para prevenir complicaciones a largo plazo. Se emplea sobre todo la colchicina, pero los recientes avances en estudios moleculares han conducido al desarrollo de nuevas terapias de inhibidores de la interleucina-1. El pronóstico de la enfermedad ha cambiado en los últimos años, sobre todo debido al empleo de estos nuevos fármacos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Tras la identificación del gen *MEFV* se ha informado cada vez más de la presencia de fiebre mediterránea familiar (FMF) en todo el mundo. Las migraciones del signo XX han llevado a la propagación de la enfermedad. La FMF se produce principalmente en grupos étnicos de ascendencia mediterránea, sobre todo judíos, turcos, armenios y árabes. La prevalencia en estas poblaciones es de hasta 1/500 personas[1].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Sin embargo, la FMF puede ocurrir en otros grupos étnicos. También se han registrado series de casos en países como Japón. No obstante, hay países donde la FMF no ha sido encontrada o reportada, como los estados escandinavos[2].

3. GENÉTICA

La FMF es una enfermedad autosómica recesiva y, por lo tanto, se necesitan dos mutaciones patógenas para una confirmación genética de la enfermedad. El gen *MEFV* se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3). En el momento actual se han identificado más de 300 mutaciones en el gen *MEFV* (http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/), la mayoría de ellas localizadas en los exones 2 y 10. Basándonos en el patrón de herencia de la enfermedad, un estudio genético confirmatorio debería detectar mutaciones en los dos alelos del gen *MEFV* y estas pueden ser: iguales (homocigosis) o diferentes (heterocigosis compuesta). Sin embargo, no todas las mutaciones patógenas se pueden procesar en todos los laboratorios. Además, puede no estar del todo claro si una mutación reportada es patógena, y en muchos casos, la segunda mutación puede ser de "significado incierto" (**Tabla 1**)[2].

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han revelado una relación muy compleja y variable[3]. La variante M694V, sin embargo, se ha asociado con un fenotipo más grave de la enfermedad[4].

4. ETIOPATOGENIA

El gen *MEFV* codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina (de *pyros*, palabra griega que significa fiebre) o marenostrina (de Marenostrum, nombre latino del Mar Mediterráneo). Se expresa principalmente en células del sistema inmune innato incluyendo neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos pertenecientes a serosas y tejido sinovial[5].

La pirina tiene un papel clave en el control de la inflamación a través de su relación con otras proteínas que conforman el inflamasoma, como la proteína NOD-like receptor Pyrin domain containing (NLRP3), un receptor de reconocimiento de patógenos. Es una estructura intracelular requerida para la producción de IL-1β. Todavía es controvertido si las mutaciones en el gen *MEFV* causan una pérdida o una ganancia de función. Se sugiere que la pirina interactúa con la proteína adaptadora ASC del inflamasoma, produciéndose un aumento de la activación de caspasa-1 y producción de IL-1β. Otros estudios han mostrado que organismos genéticamente modificados para tener una expresión reducida de la pirina, presentaron un aumento de la activación de caspasa-1 e IL-1β[6].

Tabla 1. Variantes testadas en el gen MEFV[2]

	Gen	Variantes patogénicas	Variantes de significado incierto	Variantes sin significado clínico
Fiebre mediterránea familiar	MEFV	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Estudios recientes han demostrado que la pirina es un sensor inmunitario específico para bacterias. Puede ser activada por *Francisella novicida* o *Burkholderia cenocepacia*, ambos patógenos oportunistas que causan inflamación en el huésped. También la pirina se activa por modificaciones en la GTPasa Rho (proteína de señalización con función reguladora de señales provenientes del exterior celular hacia efectores intracelulares). De esta forma, la pirina no reconoce directamente los productos microbianos, pero detecta la actividad patógena de las bacterias[4].

Un aspecto de gran importancia a tener en cuenta en la etiología de la FMF es la participación de fenómenos de desregulación epigenética. Los mecanismos de desregulación epigenética como la modificación covalente del ADN y de las histonas, la metilación y micro-RNA pueden complementar las alteraciones genéticas[6]. Otro aspecto interesante es que determinados factores externos, como puede ser la dieta o la microbiota pueden influir en el perfil de modificaciones epigenéticas. Se ha observado que pacientes con FMF que han migrado a Europa tienen una enfermedad menos grave[4].

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FMF suele debutar en la infancia. En los estudios de prevalencia se reportó una edad media de inicio de los síntomas 9,6 ± 8,6 años y de diagnóstico 16,4 ± 11,6.

La forma habitual de presentación se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre, poliserositis y artritis que aparecen a intervalos irregulares, duran 0,5-3 días y resuelven de forma espontánea[1].

5.1. Pródromo

Muchos pacientes experimentan un pródromo antes del ataque (ansiedad, depresión, dolor en alguna región del cuerpo). Los ataques se pueden desencadenar con la menstruación o el estrés, pero muchas veces no se asocia ningún desencadenante.

5.2. Fiebre

La fiebre puede ser a veces la única manifestación, especialmente en niños pequeños. Se trata de una fiebre de aparición brusca, que alcanza los 40 °C y suele estar presente durante todo el episodio inflamatorio (2-3 días).

5.3. Manifestaciones digestivas

Los síntomas abdominales suelen acompañar a la fiebre y se presentan en casi 90% de los pacientes. Se manifiestan desde dolor abdominal leve, hasta simular un abdomen agudo por peritonitis generalizada que suele llevar a cirugía, sobre todo si se localiza en zona apendicular. El estreñimiento es más frecuente que la diarrea y puede aparecer un íleo paralítico. Los pacientes ya intervenidos previamente pueden desarrollar adherencias y presentar obstrucciones intestinales recurrentes.

5.4. Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones articulares son comunes (70% de los pacientes) y pueden ser el síntoma primordial de enfermedad, especialmente si la enfermedad debuta muy temprano. Se trata sobre todo de artralgias, especialmente a nivel de los tobillos. También puede aparecer artritis, manifestándose como mono, oligo- o poliarticular que puede llevar a la confusión

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

con una artritis idiopática juvenil (AIJ). El dolor muscular es una de las manifestaciones clásicas, sobre todo en los periodos de fiebre más elevada. Aparece después del esfuerzo físico y disminuye con el descanso o antiinflamatorios no esteroides (AINE). La mialgia febril prolongada no es muy frecuente, pero cuando aparece, necesita uso de corticosteroides. Es importante diferenciar la miopatía inducida por colchicina, un efecto secundario infrecuente de la misma, que no suele acompañarse de fiebre ni aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG)[5].

5.5. Pleuritis

Otra serosa afectada frecuentemente (hasta 45% de los pacientes) es la pleura, produciendo dolor torácico y derrame pleural radiológico. Suele ser unilateral y durar 12-48 horas.

5.6. Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son menos frecuentes, pudiendo aparecer placas erisipeloides localizadas en la zona pretibial y el dorso de píe. Se ha reportado la frecuente asociación de FMF con algunas vasculitis, especialmente vasculitis IgA (antes púrpura de Schönlein-Henoch) y poliarteritis nodosa[4].

5.7. Amiloidosis

Los pacientes con FMF presentan una inflamación subclínica continúa. Esta situación puede predisponer al desarrollo de amiloidosis sistémica, la complicación más severa de la enfermedad y causa de mortalidad en estos pacientes.

Menos frecuente se han descrito casos de dolor escrotal agudo, pericarditis, glomerulonefritis, cefalea por meningitis aséptica y convulsiones febriles.

En la **Figura 1** están resumidas las manifestaciones clínicas según el órgano afectado.

Las manifestaciones clínicas de FMF y sus diferencias con otros síndromes autoinflamatorios se pueden encontrar en una tabla disponible en: http://www.autoinflammatory-search.org/diseases[7].

6. LABORATORIO

Durante los ataques se evidencia un aumento de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), VSG, amiloide A sérico (SAA) y complemento. También se observa leucocitosis con neutrofilia.

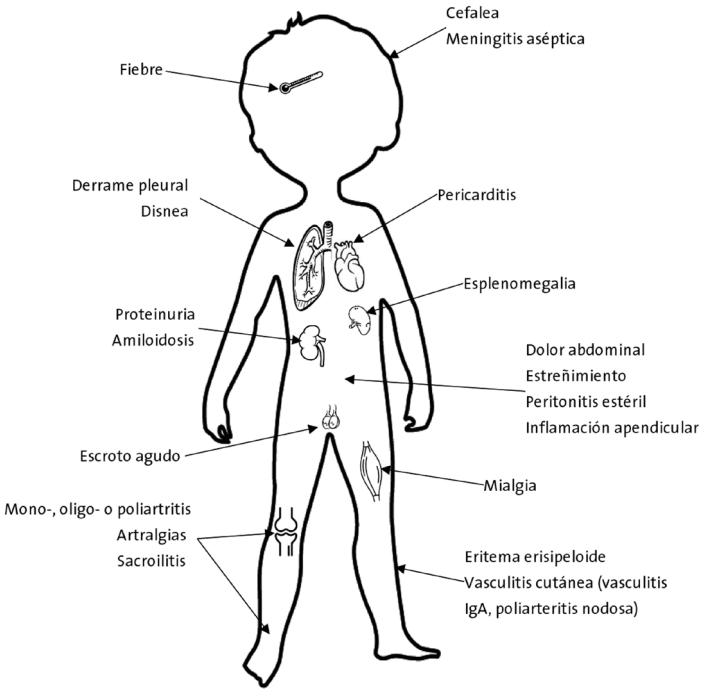
El aumento persistente de reactantes de fase aguda predispone a la aparición de amiloidosis, la secuela más importante de la FMF. El amiloide se puede depositar en cualquier órgano, incluyendo el tracto gastrointestinal, bazo, riñones, suprarrenales, tiroides y pulmón, pero no suele encontrarse en lengua, nervios periféricos o corazón[5].

Los pacientes con mutación en *M694V* tienen mayor riesgo de síntomas más notables de FMF y predisposición para la aparición de la amiloidosis sistémica. Un indicador temprano de la afectación renal es la aparición de microalbuminuria. Tras la instauración de proteinuria, la amiloidosis se puede confirmar en una biopsia renal o de recto[5].

En los pacientes con artritis, la artrocentesis pone de manifiesto un líquido articular de ca-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la FMF



racterísticas inflamatorias, con recuento leucocitario de más de 100 000/mm^3.

7. DIAGNÓSTICO

Recientemente se han propuesto unos criterios clasificatorios para la FMF para aquellos pacientes con un genotipo confirmatorio y unos criterios para aquellos pacientes con un genotipo no confirmatorio (**Tabla 2**). También se han propuesto unos criterios puramente clínicos para aquellos pacientes sin estudio genético (**Tabla 3**)[8], si bien durante mucho tiempo los criterios más utilizados en niños han sido los de Yalcinkaya (**Tabla 4**)[9]. De acuerdo con estos criterios, un paciente puede ser clasificado como

Tabla 2. Nuevos criterios de clasificación Eurofever/PRINTO para FMF[8]

Presencia de *genotipo MEFV confirmatorio* y *al menos uno* de los siguientes: • Duración de los episodios 1-3 días. • Artritis. • Dolor torácico. • Dolor abdominal
O
Presencia *de genotipo MEFV no confirmatorio* y *al menos dos* de los siguientes: • Duración de los episodios 1-3 días. • Artritis. • Dolor torácico. • Dolor abdominal.

FMF: fiebre mediterránea familiar. Versión adaptada.

Sensibilidad: 0,94. Especificidad: 0,95.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Criterios clínicos de clasificación Eurofever/PRINTO para FMF[8]

Al menos *seis de nueve*:
Presencia de:
• Etnia mediterránea oriental
• Duración de los episodios, 1-3 días
• Dolor torácico
• Dolor abdominal
• Artritis
Ausencia de:
• Estomatitis aftosa
• Erupción urticarial
• Erupción maculopapular
• Adenopatías dolorosas

FMF: fiebre mediterránea familiar. Versión adaptada.

Sensibilidad: 0,91. Especificidad: 0,92.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar en niños[9]

Criterio	Descripción
Fiebre	Temperatura axilar >38 °C 6-72 h de duración y ≥3 episodios
Dolor abdominal	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Dolor torácico	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Artritis	6-72 h de duración y ≥3 episodios
Historia familiar de FMF	

Para el diagnóstico se necesitan al menos 2 de los 5 criterios.

FMF en la presencia del genotipo *MEFV* confirmatorio, especialmente si añade una de las siguientes condiciones:

- Duración de los episodios de 1-3 días.
- Etnicidad.
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de FMF es clínico, y si el fenotipo es compatible con el de FMF, aunque no haya una confirmación genética, el diagnóstico no debe excluirse[6]. En ocasiones el diagnóstico no es sencillo y el paciente requiere ser valorado por un equipo experto desde el punto de vista clínico y genético.

En la última década, aparte del desarrollo en la genética molecular, se han desarrollado herramientas clínicas para evaluar la actividad y las consecuencias de la enfermedad: el índice de actividad diaria de la enfermedad autoinflamatoria (AIDAI)[10] (**Tabla 5**) y el *score* FMF50 (instrumento utilizado para medir las consecuencias de la enfermedad)[4]. Existen 13 ítems en el AIDAI: fiebre, síntomas generales, dolor abdominal, náuseas/vómitos, diarrea, cefalea, dolor torácico, adenopatías dolorosas, artralgias o mialgias, artritis, manifestaciones oculares, lesiones cutáneas y medicamentos utilizados para la fiebre o alivio del dolor.

Dado que las enfermedades autoinflamatorias producen una inflamación sistémica que puede causar daño a múltiples órganos, se ha desarrollado un instrumento validado para cuantificar el daño: índice de daño de enfermedad autoinflamatoria (Autoinflammatory Disease Demage Index [ADDI]) que contiene 18 ítems (incluyen sistema renal, reproductor, nervioso y musculoesquelético)[11].

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FMF tiene como objetivo prevenir las recurrencias y prolongar los periodos intercrisis, reducir la gravedad de los ataques y controlar las secuelas a

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Tabla 5. Índice de actividad diaria de la enfermedad autoinflamatoria (AIDAI)[10]

Nombre:				Edad:			Mes:			Año:			
Síntomas asociados al síndrome autoinflamatorio en el día actual													
Día	Fiebre ≥38 °C	Síntomas generales	Dolor abdominal	Náuseas y vómitos	Diarrea	Dolor de cabeza	Dolor en el pecho	Ganglios dolorosos	Dolor articular o dolor muscular	Inflamación articular	Síntomas oculares	Lesiones cutáneas	Medicamentos para la fiebre o el dolor
Puntuación	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	0 o 1	
1													
2													
3													
...													
31													

Cada día representa un día en 1 mes. El diario se debe rellenar cada día mientras dure el ataque y la puntuación es 1 si hay síntomas, 0 si no hay síntomas.

Usar un diario diferente para cada mes del año.

Se deben apuntar únicamente los síntomas debido al síndrome autoinflamatorio.

largo plazo de la enfermedad, como la amiloidosis. Esto se logra controlando la inflamación que se monitoriza con los parámetros de laboratorio mencionados anteriormente.

El pilar del tratamiento es la colchicina (grado II de evidencia), que es eficaz no solo para controlar los ataques sino también para prevenir la amiloidosis secundaria, por lo que tiene que ser diario.

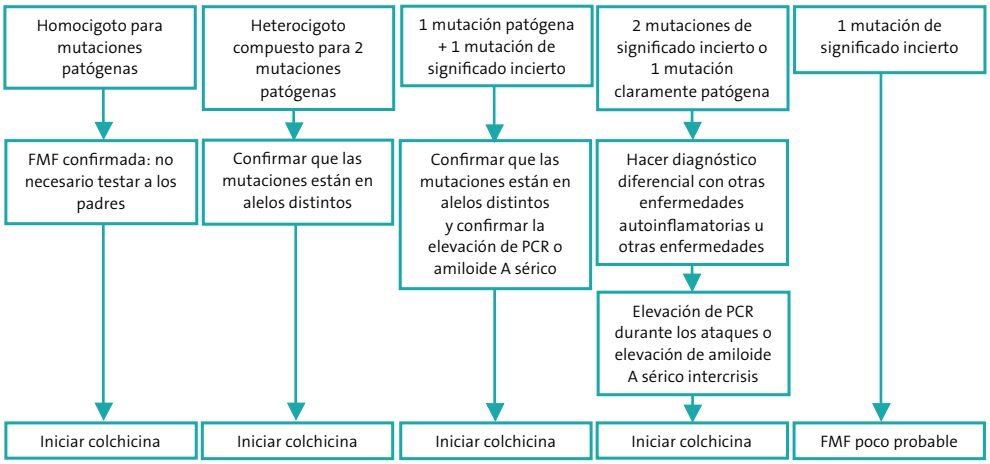
Se ha propuesto un algoritmo[1] para guiar el diagnóstico y las decisiones de tratamiento en pacientes con clínica compatible con FMF, después de realizar el análisis del genotipo *MEFV*, que se detalla en la **Figura 2**. Sin embargo, un paciente que únicamente presenta genética positiva para FMF en ausencia de manifestaciones clínicas o inflamación subclínica no es necesario que reciba tratamiento, pero se aconseja un seguimiento clínico y analítico estricto para descartar la aparición de amiloidosis secundaria.

La colchicina tiene múltiples mecanismos de acción en la FMF. Están bien documentados los efectos sobre la expresión de moléculas de adhesión y sobre la migración de leucocitos[5], junto a la inhibición de la expresión de la pirina en las células que expresan la pirina mutada.

La dosis recomendada de colchicina es: 0,5 mg/día en menores de 5 años, 0,5-1 mg/día en pacientes de 5 a 10 años y de 1-1,5 mg/día en mayores de 10 años y en adultos, siendo necesario su ajuste en función de la respuesta clínica y los niveles de PCR o SAA intercrisis. Se recomiendan dosis más altas en pacientes homocigotos para *M694V*, por el riesgo elevado de desarrollar amiloidosis secundaria[12]. La dosis máxima recomendada en niños es de hasta 2 mg/día y en adultos de hasta 3 mg/día. El aumento de la dosis debe ser progresivo y monitorizar los efectos secundarios. La dosis se puede repartir en 2 tomas al día.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en fiebre mediterránea familiar[1]



FMF: fiebre mediterránea familiar; **PCR:** proteína C reactiva.

La colchicina suele ser un fármaco seguro en niños, aunque los efectos secundarios son muy frecuentes y sobre todo implican al tracto gastrointestinal. Los pacientes pueden presentar diarrea o clínica de intolerancia a la lactosa. Para evitar estos efectos secundarios se recomienda la introducción gradual y ascendente del fármaco asociado a una dieta baja en lactosa. En muy pocas ocasiones pueden desarrollar miopatía con debilidad muscular proximal progresiva y mialgia generalizada. En caso de intoxicación aguda se han notificado alteraciones de la médula ósea (anemia hemolítica o aplásica, neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia). Cuando se administra junto con otros medicamentos que son metabolizados por citocromo CYP3A4 (macrólidos, ciclosporina, estatinas y verapamilo), aumenta el grado de toxicidad del fármaco[12].

La respuesta al tratamiento, el cumplimiento de este y el perfil de seguridad de la colchicina se deberían monitorizar como mínimo cada 6 meses utilizando el AIDAI y exámenes de laboratorio (hemograma, función hepática, función renal, enzimas musculares, uroanálisis y reactantes de fase aguda, preferentemente PCR y SAA).

Aunque el principal problema de respuesta insuficiente al tratamiento con colchicina sea el mal cumplimiento terapéutico, se describen un 5-10% de resistencia a pesar de un tratamiento correcto[13]. La resistencia a la colchicina se define como ≥1 ataque por mes en pacientes que cumplen con la dosis máxima tolerada durante ≥6 meses. En estos pacientes, al ser la FMF una enfermedad autoinflamatoria mediada por IL-1 se ha mostrado que el tratamiento con fármacos inhibidores de IL-1 es eficaz, siendo aprobado tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de FMF. Estos fármacos también se tendrían que tener en cuenta en casos graves de FMF, con alto riesgo de padecer amiloidosis[12].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Anakinra (Kineret®) es un fármaco biológico que neutraliza la actividad de la interleucina-1α (IL-1α) e interleucina-1β (IL-1β) al inhibir competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina- 1 (IL-1RI). La dosis empleada es de 1-2 mg/kg/día subcutáneo, pero a veces se requieren dosis mayores para controlar la enfermedad[14].

Canakinumab (Ilaris ®) es un anticuerpo monoclonal anti IL-1β que se une a la IL-1β humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1β y la producción de mediadores inflamatorios. La dosis empleada es de 2 mg/kg cada 4 semanas como dosis única por inyección subcutánea, aunque en ocasiones dosis más elevadas o disminución del intervalo de administración son necesarias para controlar la enfermedad[15].

Los pacientes tratados con estos fármacos biológicos suelen alcanzar una remisión clínica y analítica. El tratamiento con colchicina se debería mantener en todos los casos y su dosis se puede disminuir cuando la respuesta clínica es satisfactoria.

La artritis de los pacientes con FMF se recomienda tratar con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como el metotrexato, infiltración intraarticular o tratamiento biológico, similar al tratamiento de la AIJ. La colchicina no suele ser efectiva para tratar la artritis en estos casos.

En pacientes estables (sin ataques durante más de 5 años y sin elevación de RFA), se puede considerar la disminución progresiva del tratamiento hasta su retirada con monitorización estricta.

9. PRONÓSTICO

Actualmente el pronóstico de los pacientes con FMF es excelente gracias a los avances en el tratamiento y la amiloidosis secundaria es ahora muy infrecuente. Aun así, algunos llegan a desarrollar insuficiencia renal con necesidad de diálisis o de trasplante renal. Por otra parte, varios estudios han mostrado una asociación entre el aumento de PCR y el riesgo de aterosclerosis[6]. En general, podemos decir que en los pacientes con FMF que cumplen con el tratamiento, la remisión clínica con una buena calidad de vida es lo esperable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Özen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:135-417.

2. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32:254-60.

3. Procopio V, Manti S, Bianco G, *et al*. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? Gene. 2018;641:279-86.

4. Özen S, Badu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? Semin Immunopathol. 2015;37:363-9.

5. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. En: Petty R *et al*. (eds). Textbook of pediatric rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2016. p. 609-26.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

6. Sönmez H, Batu E, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J Inflamm Res. 2016;9:13-20.

7. Durrant K, Aróstegui J. Autoinflammatory Chart. En: The Autoinflammatory Alliance [en línea] [consultado el 06/07/2020]. Disponible en: http://www.autoinflammatory-search.org/diseases

8. Gattorno M, Hofer M, Federici S, *et al*. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025-32.

9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, *et al*. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology. 2009;48:395-398.

10. Piram M, Kone-Paut I, Lachmann HJ, *et al*. Validation of the autoinflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis. 2014;73:2168-73.

11. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, *et al*. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). Ann Rheum Dis. 2017;76(5):821-30.

12. Özen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, *et al*. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75:644-51.

13. Özen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum. 2017;47:115-20.

14. Eroglu FK, Besbas N, Topaloglu R, Özen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. Rheumatol Int. 2015;35:1733-7.

15. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, *et al*. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018;378:1908-19.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Síndrome PFAPA

Laura Fernández Silveira[1], M.ª Isabel García Ruiz-Santa Quiteria[2], Marisol Camacho Lovillo[1]
[1]Unidad de Inmunología, Reumatología y Enfermedades infecciosas Pediátricas.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
[2]MIR-Inmunología, Reumatología y Enfermedades infecciosas Pediátricas.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:391-400.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

El síndrome PFAPA se caracteriza por la aparición de fiebre recurrente, con intervalos regulares entre los episodios, acompañada de amigdalitis, aftas orales o adenopatías. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos. Los más ampliamente utilizados son los propuestos por Marshall y posteriormente modificados por Thomas. Se debe realizar además un diagnóstico diferencial con otras causas de fiebre recurrente.

Su etiopatogenia continúa siendo desconocida, aunque se ha propuesto la participación de factores genéticos (no monogénicos) y hereditarios en su patogenia.

La desregulación del sistema inmune innato parece tener un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito un aumento de la respuesta inflamatoria y de los niveles de citoquinas proinflamatorias.

El tratamiento se centra principalmente en el control de los brotes mediante la administración de una dosis única de un corticoide oral. En casos en los que los episodios se producen de forma muy frecuente, se pueden utilizar fármacos para prevenir su aparición y disminuir la intensidad de los síntomas, como la colchicina o la vitamina D. La amigdalectomía podría considerarse en casos seleccionados.

Palabras clave: fiebre recurrente; PFAPA.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

PFAPA syndrome

ABSTRACT

PFAPA syndrome is characterised by recurrent fever episodes occurring at predictable intervals together with pharyngitis, cervical adenitis and/or aphthous stomatitis. The diagnosis of PFAPA syndrome is based on clinical criteria. The criteria used most widely are those proposed by Marshall and modified by Thomas. In addition, the differential diagnosis must include other possible causes of recurrent fever.

Its pathophysiology remains unknown, although it has been hypothesized that genetic (not monogenic) and hereditary factors are involved in its pathogenesis.

Dysregulation of the innate immune response seems to play a key role in PFAPA syndrome, with evidence of an exacerbated inflammatory response and high levels of proinflammatory cytokines.

The treatment primarily consists on the control of acute episodes through the administration of a a single dose of an oral steroid. Treatments for prevention of episodes are also available, such as colchicine or supplementation with vitamin D. Tonsillectomy might be considered in selected patients.

Key words: recurrent fever; PFAPA.

1. INTRODUCCIÓN

Descrito por Marshall por primera vez en 1987, el síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria que se engloba dentro de los síndromes de fiebre recurrente más frecuentes en la infancia[1].

Se caracteriza por episodios de fiebre de duración entre 3 y 6 días, que aparecen de forma regular, con brotes muchas veces predecibles por los padres, acompañados de aftas orales, adenopatías laterocervicales o faringoamigdalitis con exudados, sin que se identifique una causa infecciosa, tumoral o autoinmune subyacente. El acrónimo PFAPA engloba los síntomas cardinales de la enfermedad (*Periodic Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*)[1,2].

A pesar de que se han publicado recientemente múltiples estudios para intentar dilucidar su etiología, esta continúa siendo desconocida. Su diagnóstico se realiza a partir de criterios clínicos y la exclusión de otras causas que pudieran dar una clínica similar[2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta del PFAPA es desconocida, pero se estima que es mayor de la descrita inicialmente, debido a un infradiagnóstico de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

la enfermedad. Su incidencia anual estimada, de alrededor de 2,5-3/10 000 niños, año es probablemente mucho menor de la real[3].

La frecuencia es algo mayor en el sexo masculino (55-71% de los casos) y no viene determinada por el grupo étnico, habiendo sido descrita en diferentes poblaciones a nivel mundial[2,4].

Aunque no es exclusiva de la infancia, como se pensaba inicialmente, es cierto que suele debutar en la edad pediátrica, entre los 2 y los 5 años de edad. Su inicio por debajo del año de edad debe hacernos dudar del diagnóstico[2].

3. PATOGÉNESIS

La causa del síndrome PFAPA continúa siendo desconocida hoy en día. Existe evidencia a favor de una etiopatogenia multifactorial con factores genéticos y ambientales que influyen en su aparición y expresión fenotípica[5].

3.1. Genética y factores ambientales

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias, no se ha podido demostrar la existencia de ninguna mutación genética que permita caracterizar al síndrome PFAPA como una enfermedad monogénica. Sin embargo, estudios recientes describen la existencia de diferentes polimorfismos o variantes genéticas en genes que modulan la respuesta inflamatoria (principalmente relacionados con el inflamasoma/vía IL-1), en un número significativo de casos comparados con el grupo control sano. En un 20% de pacientes se identificaron variantes no patogénicas en el gen *NLRP3*, en un 13% en CARD8 (frente a un 3,2% sanos), y en un 25% variantes de FMF[4,6].

También se ha visto recientemente que la existencia de agrupación familiar es más frecuente de lo que se pensaba (oscila entre 10-78%), apoyando así la existencia de un probable componente hereditario de la enfermedad. Es cierto que esto último no prueba que la enfermedad sea hereditaria, ya que podría deberse a factores ambientales que comparten los miembros de la familia. Sin embargo, no se ha demostrado que vivir en el mismo domicilio por si solo aumente la probabilidad de tener PFAPA o síntomas de PFAPA[4]. Un análisis de 14 familias con PFAPA mostró un posible patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50% asumiendo una herencia de tipo mendeliana[4].

Por otro lado, también se ha sugerido que el entorno podría tener un papel en la expresión fenotípica de la enfermedad, dada la presencia de miembros en la familia con penetrancia incompleta. El hallazgo frecuente de poca concordancia entre las características de los episodios entre los diferentes miembros de la familia, no permiten descartar el papel del entorno en la patogenia de la enfermedad[4].

3.2. Inmunología

Existen datos que apoyan la existencia de una desregulación del funcionamiento del sistema inmune innato, con un predominio de la respuesta inflamatoria y de marcadores proinflamatorios, entre los que destacan[2,7]:

- Aumento de la expresión de genes relacionados con IL-1:IL1B, IL1RN, CASP1, I18RAP[6].
- Aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-18, IL1B, INF *gamma related-citoquines* como IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9, MIP-1/CCL4). Producción desregulada de IL-1B por

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

parte de los monocitos, y buena respuesta al bloqueo de IL-1.

- Reducción de IL-4 e IL-10.
- Neutrofilia y disfunción neutrofílica, con una disminución de la apoptosis y un mayor *burst* oxidativo.
- Linfopenia durante los episodios. Explicada por un mecanismo mixto: migración de linfocitos a tejido linfático y aumento de mielopoyesis con disminución de linfopoyesis.
- Predominio de respuesta TH1 con supresión de la respuesta TH2.

Durante los brotes se produce un aumento de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), amilode sérico, S100A8/A9, S100A12 y leve de procalcitonina (PCT), que pueden ser normales en las primeras horas del episodio[2,6-8]. No se ha descrito aumento de galectina 3, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades autoinflamatorias como la fiebre mediterránea familiar (FMF) o la enfermedad de Behçet[7].

El papel de las amígdalas en la etiopatogenia del síndrome ha despertado un gran interés debido a la existencia de una buena respuesta a la tonsilectomía en los pacientes con PFAPA. Las amígdalas de estos pacientes presentan un mayor porcentaje de linfocitos TCD8+ y de linfocitos TCD4+ y TCD8+ *naive* que las de los pacientes con apnea del sueño, y expresan menos IL-4. Además, estos hallazgos se correlacionan con un menor número de linfocitos TCD4+ y TCD8+ en suero y con niveles elevados de citoquinas quimiotácticas de linfocitos T durante los brotes. El microbioma de las amígdalas de los niños con PFAPA también presenta diferencias comparado con el de los niños sanos, aunque se desconoce si este cambio en la microbiota tiene un papel causal en su etiopatogenia o si por el contrario estas diferencias son debidas a la existencia de una inflamación repetida[9].

4. CLÍNICA

Los pacientes con PFAPA presentan episodios de fiebre alta, acompañada de aftas orales, adenopatías o faringitis, siendo esta última el síntoma acompañante más frecuente. En ocasiones se ha descrito dolor abdominal leve, dolor de miembros inferiores o cefalea, que generalmente coincide con el ascenso térmico[8]. Hasta un 62% de los casos refieren un periodo prodrómico que se inicia con una media de 20 h (4-48 h) horas antes del inicio de la fiebre[1,2] (**Tabla 1**).

La fiebre suele iniciarse de forma brusca, y puede alcanzar temperaturas de hasta 41-42 °C. Tiene una duración entre 3 y 6 días[2].

Las aftas se presentan en número de entre 1 y 4 y suelen ser menores de 1 cm. Menos frecuentemente pueden aparecer en forma de agru-

Tabla 1. Signos y síntomas en pacientes con PFAPA

Síntoma	Frecuencia
Adenitis	62-94%
Faringitis	85-98%
Estomatitis aftosa	38-56%

Adaptada de Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. Mediators Inflamm. 2015;2015:293417, y Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Paediatr. 2010 Feb;99(2):178-84.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

paciones aftosas de muy pequeño tamaño. Generalmente se localizan en labios, mucosa bucal, o faringe. En ocasiones pueden persistir entre los episodios de fiebre[2].

La faringitis se caracteriza por la aparición de una hiperemia de la mucosa faríngea o por exudados amigdalares generalmente en forma de placas[1,2].

Las adenopatías de los pacientes con PFAPA son de localización laterocervical. Su presencia en otras localizaciones debe hacernos dudar del diagnóstico[1].

La duración de los brotes es de 3-7 días, con una media de 4 días y característicamente existe un intervalo entre los mismos de 2-8 semanas (4 semanas de media) en los que los niños están libres de síntomas (aunque en ocasiones pueden presentar aftosis)[10,11].

Generalmente los episodios se presentan con intervalos extremadamente regulares, hasta tal punto que la familia puede predecir su comienzo[2]. Sin embargo, hay que tener en consideración que esta regularidad no es exclusiva del PFAPA y se ha descrito en niños con FMF o déficit de mevalonato kinasa (DMVK)[2,12]. Con el tiempo los intervalos pueden volverse más irregulares, dando lugar a episodios más cortos, con mayor intervalo libre de síntomas. En ocasiones el inicio del tratamiento corticoideo puede acortar el intervalo libre entre brotes y afectar a su periodicidad[2].

La presencia de exantema, dolor abdominal moderado-intenso como síntoma predominante, edema palpebral, hipoacusia, diarrea u otros síntomas nos deben hacer dudar del diagnóstico[12].

El paciente se encuentra asintomático entre los episodios, y su analítica se normaliza entre los mismos, incluyendo el amilode sérico[2].

Una característica definitoria del PFAPA, que lo diferencia de las infecciones virales recurrentes, es la ausencia de síntomas en los convivientes cuando el niño presenta un brote[13].

5. DIAGNÓSTICO

A día de hoy sigue sin existir un consenso claro para el diagnóstico del síndrome PFAPA puesto que se basa en criterios clínicos y la exclusión de otras entidades.

Los pacientes que se presentan con un síndrome de PFAPA clásico son fáciles de reconocer utilizando los criterios de Marshall, que recogen las principales manifestaciones clínicas. Estos criterios fueron definidos en 1989 y revisados por Thomas 10 años más tarde (**Tabla 2**)[14].

Su sensibilidad es buena, pero presentan poca especificidad. Algunas de las manifestaciones de esta enfermedad son similares a las que aparecen en otros síndromes de fiebre periódica como son la FMF, *TNF receptor 1 associated periodic syndrome* (TRAPS) o DMVK, en los que sí está descrita una causa genética, por lo que si existieran dudas del diagnóstico (historia familiar de otras causas de fiebre recurrente, síntomas atípicos, alteraciones analíticas entre los brotes...) sería necesario solicitar un estudio genético. También puede parecerse a algunas enfermedades infecciosas, por lo que unos criterios más específicos ayudarían a evitar tratamientos antibióticos innecesarios[15].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome PFAPA[15]

Comparación de los criterios de Marshall y los nuevos criterios diagnósticos del síndrome PFAPA	
Criterios Marshall modificados	**Nuevos criterios diagnósticos (Vannoi *et al.*)**
1. Episodios de fiebre recurrente (>38,3°) de inicio precoz (<5 años)	**1.** Episodios de fiebre periódica durante al menos 6 meses: • Fiebre diaria de al menos 38,5 °C de 2-7 días de duración • Al menos 5 episodios, de manera regular, con intervalo máximo de 2 meses entre episodios
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección acompañante, con al menos uno de los siguientes signos: • Estomatitis aftosa o aftas orales • Adenitis cervical • Faringitis con o sin exudado amigdalar	**2.** Faringoamigdalitis, adenopatías cervicales, aftas orales. Al menos 1 en cada episodio, y 2 en la mayoría de episodios
3. Exclusión de neutropenia cíclica	**3.** Exclusión de otras causas de fiebre recurrente **4.** Exclusión de infecciones, inmunodeficiencias y neutropenia cíclica
(Inicio en menores de 5 años)	**5.** Inicio de la enfermedad antes de los 6 años de edad
4. Intervalos sin síntomas entre episodios	**6.** Normalización clínica y analítica entre episodios
5. Normal crecimiento y desarrollo	**7.** Normal crecimiento y desarrollo

*Deben cumplirse todos los criterios.

Recientemente Vanoni *et al.* propusieron unos nuevos criterios diagnósticos que sin embargo resultan demasiado restrictivos y en ocasiones difíciles de aplicar en la práctica clínica. Las diferencias de estos últimos criterios con los criterios de Marshall modificados por Thomas se detallan en la **Tabla 2**.

Dada su mayor dificultad de aplicación, los criterios más ampliamente utilizados para el diagnóstico del síndrome PFAPA siguen siendo los criterios de Thomas.

Es típico en el síndrome PFAPA que haya una excelente respuesta a la administración de una única dosis de corticoide oral, consiguiendo la desaparición de la sintomatología. Esto nos puede ayudar al diagnóstico, ya que el resto de causas de fiebre periódica y las infecciones no suelen responder de esta manera[16].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL[13,17,18]

- Neutropenia cíclica: las crisis ocurren cada 18-24 días, y se caracterizan por presentar una cifra de neutrófilos menor de 500/mm^3. Además, la fiebre no suele ceder con el tratamiento corticoideo, mientras que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la frecuencia de los episodios.

- Otras inmunodeficiencias: ante toda fiebre recurrente es fundamental descartar la presencia de una inmunodeficiencia que nos esté ocasionando infecciones recurrentes que puedan llegar a poner en peligro la vida del paciente.

- Otros síndromes de fiebres recurrente: varias de las enfermedades que cursan con fiebre

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

recurrente pueden estar infradiagnósticadas por compartir manifestaciones clínicas con el síndrome PFAPA. Pero en estos casos aparecen otros signos y síntomas que nos deberían hacer sospechar que no estamos ante un síndrome PFAPA. Estas son: FMF (poliserositis, clínica digestiva con dolor abdominal, artritis recurrente, eritema erisipeloide), TRAPS (edema periorbitario, mialgias, fiebre de duración prolongada), DMVK (adenopatías cervicales, diarrea, brotes tras vacunación) o CAPS/Muckel-Wells (*rash* urticariforme, relación con el frío, afectación ponderoestatural, sordera).

- Otras enfermedades inflamatorias: lupus eritematoso sistémico (fiebre inexplicada, aftas orales dolorosas, adenopatías), enfermedad de Behçet (aftas orales y genitales), artritis idiopática juvenil sistémica (fiebre, adenopatías, odinofagia, *rash* evanescente, síntomas persistentes).

- Infecciones: fundamentalmente faringoamigdalitis infecciosas (víricas o bacterianas) en las cuales no encontramos respuesta a corticoides; nos podemos ayudar de la realización de un frotis faríngeo que nos permita aislar el germen causante. Suelen coincidir con el periodo escolar, disminuyendo la frecuencia en vacaciones, presentan intervalos irregulares y los síntomas acompañantes suelen variar en los diferentes episodios (tos, diarrea, rinorrea...).

- También es preciso tener en cuenta otras infecciones crónicas, como borreliosis o brucelosis, que puedan cursar con fiebre de manera intermitente y adenopatías, entre otras manifestaciones.

- Neoplasias: especialmente linfomas y leucemias.

7. PRONÓSTICO

Al contrario de lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias, el PFAPA se considera una enfermedad benigna, dado que no presenta complicaciones, no afecta al crecimiento ni al desarrollo del niño y tampoco han sido descritos hasta la fecha efectos adversos a largo plazo (como neoplasias, amiloidosis o enfermedades autoinmunes)[14,19].

Suele autolimitarse en unos años (persiste alrededor de 4 años desde el primer brote). Es típico que los brotes se vayan espaciando hasta dejar de aparecer, aproximadamente en la preadolescencia-adolescencia[17], aunque a veces pueden reaparecer o persistir incluso en la edad adulta, aparecer por primera vez en adultos o debutar durante el embarazo[20].

Sin embargo, a pesar de su benignidad, se ha demostrado que los episodios de fiebre se relacionan con una importante interferencia en las actividades del niño y su familia afectando a su calidad de vida[21].

8. TRATAMIENTO

Como mencionamos anteriormente, el síndrome PFAPA tiene un pronóstico favorable y no hay evidencias de que el tratamiento médico modifique el curso de la enfermedad, aunque puede ser eficaz para mejorar los síntomas.

Conseguir que los brotes desaparezcan lo antes posible es importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Los antiinflamatorios no esteroideos no suelen controlar la sintomatología, por lo que para ello se suele emplear el uso de glucocorticoides, muy efecti-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

vos a la hora de cortar/abortar los ataques. Normalmente suele ser suficiente con una dosis de prednisona oral a 1-2 mg/kg al inicio del brote para controlar la sintomatología (la fiebre es lo primero que desaparece), pero si esta persiste puede administrarse una segunda dosis al día siguiente. Al no ser de administración prologada y utilizarse a dosis bajas, no suelen producir efectos adversos. Sin embargo, hasta en un 25-50% de los casos puede producirse un acortamiento del periodo interbrote, que en ocasiones dificulta el manejo de la enfermedad[19].

Si los brotes se suceden a una frecuencia elevada, especialmente si el uso de prednisona acorta los intervalos, es posible realizar otros tratamientos que nos reduzcan la frecuencia de los mismos.

Uno de los tratamientos que ha demostrado una adecuada respuesta, tanto en pacientes con o sin variantes en el gen *MEFV*, es la colchicina (0,5-1 mg/día), que se comenzó a utilizar como tratamiento preventivo debido a las similitudes clínicas y analíticas con la FMF. Gunes *et al.* reportan un aumento del intervalo libre de síntomas de 18,8 ± 7,9 a 49,5 ± 17,6 días en el 85% de los pacientes tratados con colchicina y hasta en un 96% de aquellos portadores de variantes en el gen *MEVF*. Otro estudio aleatorizado también recoge una disminución de brotes de 4,8 ± 2,3 a 1,6 ± 1,2 anuales en el grupo que recibe colchicina, mientras que esta disminución no se demuestra en el grupo control. Suele ser bien tolerada, aunque hay que advertir de los efectos gastrointestinales que pueden aparecer[22,23].

Otros fármacos de segunda línea son:

- Cimetidina: anti-H_2 con efecto inmunomodulador. Cada vez menos utilizado por la aparición de otros tratamientos más efectivos[19].

- Anti-IL1: su uso estaría justificado debido al papel de IL-1 en la patogénesis de la enfermedad. Actualmente restringido a casos seleccionados (brotes muy frecuentes y no respuesta a otros tratamientos) por la falta de estudios y la existencia de tratamientos efectivos de menor coste[19].

- Vitamina D: hay estudios que describen la presencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con síndrome PFAPA hasta en el 80% de los pacientes. La suplementación con vitamina D parece correlacionarse con una disminución del número de brotes en aproximadamente un 30% de los pacientes que la reciben, y una menor duración de los mismos (con una media de 2,3 días por brote), aunque la calidad de los estudios todavía no permite establecer conclusiones definitivas[24].

Algunos pacientes podrían beneficiarse de la realización de una amigdalectomía, sobre todo aquellos en los que la enfermedad causa un importe absentismo escolar o afectación de la calidad de vida del paciente o su familia. La resolución de la enfermedad tras realización de amigdalectomía fue descrita por primera vez en 1989. Aunque en una gran mayoría de pacientes la respuesta a la cirugía es buena (descrita en series de casos una resolución de los síntomas en el 63-92% de los casos), en ocasiones persiste la sintomatología tras la amigdalectomía[19,25].

Teniendo en cuenta la evolución favorable del PFAPA y las posibles complicaciones posquirúrgicas, esta opción debe valorarse en pacientes

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

seleccionados, en los que el tratamiento médico no consigue un adecuado control de los síntomas[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110(1):43-6.

2. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. Acta Paediatr. 2016;105(10):1140-51.

3. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; A population-based study. Acta Paediatr. 2013;102(2):182-92.

4. Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis through genetic, immunologic, and microbiologic discoveries: An update. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(5):493-9.

5. Di Gioia SA, Bedoni N, Von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, *et al*. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Sci Rep. 2015;May 19;5:10200.

6. Kolly L, Busso N, Von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, *et al*. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1β production. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;131(6):1635-43.

7. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, *et al*. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2971-83.

8. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Paediatr. 2010;99(2):178-84.

9. Petra D, Petra K, Michaela K, Daniela K, Petr H, Ladislav K, *et al*. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphtous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. Mol Immunol. 2015 May;65(1):139-47.

10. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. Clin Dermatol. 2016 Jul-Aug;34(4):482-6.

11. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, *et al*. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):678-85.

12. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, *et al*. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. Pediatrics. 2009 Oct;124(4):e721-8.

13. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, *et al*. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? Allergy. 2013 Mar;68(3):285-96.

14. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr. 1999 Jul;135(1):15-21.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

15. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, *et al*. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. Pediatr Rheumatol. 2018 Sep 21;16(1):60.

16. Harel L, Hashkes PJ, Lapidus S, Edwards KM, Padeh S, Gattorno M, *et al*. The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome. J Pediatr. 2018 Feb;193:265-274.

17. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. Rheumatol Int. 2019;39(1):29-36.

18. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, *et al*. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis. 2015 May;74(5):799-805.

19. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: A review on treatment and outcome. Pediatric Rheumatology. 2016 Jun 27;14(1):38.

20. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, *et al.* A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. Clin Rheumatol. 2017 Feb;36(2):463-8.

21. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 9;13(1):132.

22. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? Pediatr Int. 2017 Jun;59(6):655-660.

23. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb;45(4):471-4.

24. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Jun;78(6):964-8.

25. Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving frontiers in the treatment of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Isr Med Assoc J. 2017;19(7):444-7.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Sarcoidosis pediátrica

M.ª Isabel González Fernández
Unidad de Reumatología Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

González Fernández MI. Sacoidosis pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:401-412.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La sarcoidosis pediátrica incluye un espectro de patologías inflamatorias granulomatosas de la infancia caracterizadas por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes.

El síndrome de Blau (SB) es una enfermedad autoinflamatoria de herencia autosómica dominante causada por mutaciones de ganancia de función en el gen *NOD2*. Desde el punto de vista clínico, presenta un debut temprano y se caracteriza por la tríada artritis, dermatitis y uveítis granulomatosas; aunque se ha ido describiendo un fenotipo más amplio. La uveítis presenta evolución potencial a panuveítis grave con coroiditis multifocal y se asocia a alto riesgo de morbilidad visual.

La sarcoidosis pediátrica tipo adulto tiende a agruparse en la adolescencia temprana. Se caracteriza por afectación multisistémica con frecuente participación pulmonar y adenopatías, además de síntomas constitucionales.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta infecciones crónicas, inmunodeficiencias primarias y otras enfermedades inflamatorias sistémicas.

En la actualidad, existe escasa evidencia en cuanto al tratamiento óptimo de la sarcoidosis pediátrica. Se utilizan corticoides, inmunosupresores y fármacos biológicos (anti-TNF, anti-IL-1).

En el SB, la afectación ocular puede ser de difícil control y causar pérdida visual. Pueden aparecer deformidades articulares, principalmente camptodactilia. El pronóstico de la sarcoidosis pediátrica tipo adulto es variable, describiéndose recuperación completa en el 45-78% de los casos.

Palabras clave: sarcoidosis pediátrica; síndrome de Blau; granulomas; *NOD2*.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Paediatric sarcoidosis

ABSTRACT

Paediatric sarcoidosis comprises a spectrum of paediatric granulomatous inflammatory diseases characterized by the presence of noncaseating granulomas.

Blau syndrome is an autosomal dominant autoinflammatory disorder caused by gain-of-function mutations in the *NOD2* gene. Phenotypically, it has onset in early childhood and is characterized by the triad of granulomatous arthritis, dermatitis and uveitis; although the literature has been describing an expanded phenotype. Uveitis may progress to severe panuveitis with multifocal choroiditis and carries a high risk of visual morbidity.

Paediatric-onset adult-type sarcoidosis tends to cluster in early adolescence. It is characterized by systemic features with frequent pulmonary and lymph node involvement.

The differential diagnosis includes chronic infections, primary immunodeficiencies and other systemic inflammatory disorders.

At present, there is little evidence on the most appropriate treatment for paediatric sarcoidosis. Corticosteroids, immunosuppressive agents and biologic drugs (TNF-antagonists, IL-1 blockers) are used.

Ocular manifestations can be difficult to control in Blau syndrome and cause visual impairment. Articular deformities may occur, mainly camptodactyly. The prognosis of paediatric-onset adult-type sarcoidosis is variable, with a full recovery described in 45-78% of patients.

Key words: paediatric sarcoidosis; Blau syndrome; granuloma; *NOD2*.

1. INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis pediátrica incluye un espectro de patologías inflamatorias granulomatosas de la infancia caracterizadas por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en diferentes órganos y tejidos.

El síndrome de Blau (SB) y la sarcoidosis de inicio precoz son respectivamente las formas familiar y esporádica de una misma enfermedad autoinflamatoria granulomatosa que resulta de mutaciones en o cerca del dominio central NOD/NACHT del receptor *nucleotide-binding oligomerization domain protein 2* (*NOD2*). Clínicamente presenta un debut temprano (generalmente por debajo de los 4 años) y se caracteriza por la tríada dermatitis, artritis y uveítis; aunque se ha documentado afectación sistémica con fiebre, adenopatías e infiltración visceral granulomatosa.

El SB fue descrito en 1985 por E. Blau y D. Jabs como una enfermedad inflamatoria granulomatosa familiar con herencia autosómica do-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

minante. Inicialmente fue descrita como una entidad clínica independiente de la sarcoidosis de inicio precoz, a pesar de las semejanzas entre ambas. En el año 2005 se estableció que la base genética de estas dos patologías es la misma, proponiéndose unificarlas bajo el nombre de Artritis Granulomatosas Pediátricas. No obstante, este término no se ha afianzado ya que no representa la naturaleza sistémica de la enfermedad[1,2]. Actualmente, se utiliza SB para referirse tanto a la forma familiar como a la esporádica.

La sarcoidosis pediátrica sin mutación en *NOD2* constituye un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias granulomatosas. Dentro de este grupo, Wouters *et al.* identificaron una entidad distinta, paniculitis de inicio infantil con uveítis y granulomatosis sistémica[3].

En la edad pediátrica, también se describe sarcoidosis tipo adulto, cuya incidencia tiende a agruparse en la adolescencia temprana. Se caracteriza principalmente por manifestaciones sistémicas con afectación pulmonar y adenopatías[1].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos datos sobre la epidemiología de la sarcoidosis pediátrica.

Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia. El registro danés[4], que incluyó 48 niños, estimó una incidencia de 0,29 por 100 000 personas por año, en menores de 16 años. La serie francesa[5] estima una incidencia de 0,4-0,8 por 100 000 niños. Excluyendo el SB, la incidencia parece aumentar con la edad, desde 0,06 por 100 000 niños por año, en menores de 5 años, a de 1,02 por 100 000 pacientes por año, en niños de ente 14 y 15 años; según estima la serie danesa[4].

No hay un claro predominio de género[4-7].

En la mayoría de los casos con la tríada clásica, el inicio de la enfermedad es antes de los 4 años. La sarcoidosis tipo adulto tiende a agruparse al inicio de la adolescencia.

3. ETIOPATOGENIA

El SB está causado por mutaciones heredadas o *de novo* en el gen *NOD2*, localizado en 16q12, también conocido como *caspase activation recruitment domain 15* (CARD15). La herencia es autosómica dominante.

3.1. Proteína NOD2

El gen *NOD2* codifica una proteína citosólica de 1040 aminoácidos, perteneciente a la familia de los receptores *Nod-like* (NLR) del sistema inmune innato. *NOD2* se expresa en monocitos, macrófagos, granulocitos, células dendríticas y en las células de Paneth del intestino, donde actúan como receptores de ligandos bacterianos en condiciones fisiológicas. Esta proteína está compuesta por tres dominios funcionales principales:

- Dos dominios en la región N-terminal, activadores de caspasa (CARDs).
- Un dominio central, de unión a nucleótido y oligomerización (NOD/NACHT), con actividad ATPasa. Media la propia oligomerización de las proteínas NOD2 y la activación de moléculas efectoras de la vía descendente.
- Una región C-terminal en la que existe repetición de dominios ricos en leucina (LRRs), estructuralmente relacionada con las regio-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

nes LRR de los receptores Toll-like. Reconoce y se une a muramil-dipéptido (MDP), un componente del peptidoglicano de las paredes celulares de bacterias, tanto Gram positivas como Gram negativas.

Tras el reconocimiento de MDP, *NOD2* se despliega y oligomeriza mediante el dominio NOD. Esto es seguido del reclutamiento de la cinasa RIP2 mediante interacción CARD-CARD. A partir de aquí, se produce una reacción en cadena de diferentes cinasas, que permite la activación de las vías del factor nuclear kB (NF-kB), lo que da lugar a la producción de citoquinas inflamatorias. *RIP2* también induce la activación de la cinasa MAP, que está implicada en el control de la proliferación y diferenciación celular[1,2,8].

Además, se ha implicado a *NOD2* en la respuesta antiviral, tras reconocimiento de RNA de cadena simple[8].

También se ha sugerido que *NOD2* participa en el proceso de autofagia[1,8].

3.2. Genética

En los últimos años, el número de mutaciones descritas como asociadas a SB ha ido creciendo. La mayoría de ellas se encuentran en el dominio NOD/NATCH de la proteína NOD2 o cerca de él. Las mutaciones más frecuentemente observadas son sustituciones *missense* en el exón 4 y que principalmente afectan al residuo de arginina en la posición 334 (R334W y R334Q)[8].

Se ha descrito un caso de mosaicismo somático identificado en una paciente de 17 años y fenotipo de SB con la triada clásica, pero con afectación articular oligoarticular seronegativa, exclusivamente de grandes articulaciones, sin tenosinovitis ni deformidad articular. Se detectó la mutación R334Q en el gen *NOD2* en muestras de tejidos hematológicos y no hematológicos, con frecuencias variables dependiendo del origen de las células[9].

No se conocen bien las consecuencias de las mutaciones de NOD2 en las vías descendentes y su relación con las manifestaciones clínicas del SB. Se describen como mutaciones de ganancia de función, acorde a la herencia autosómica dominante de la enfermedad. A partir de estudios de transfección, se ha propuesto que las mutaciones NOD2 causan la activación constitutiva de NF-kB[1].

3.3. Granulomas

En la anatomía patológica, el dato distintivo de la sarcoidosis es la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes. Los granulomas del SB se describen como policíclicos con coronas linfocitarias densas. Los estudios de inmunohistoquímica muestran predominio de macrófagos CD68+ y linfocitos CD4+, así como expresión abundante de citoquinas inflamatorias. Se refiere una expresión importante de interferón (IFN)-γ, en concordancia con la relevancia de los linfocitos T-*helper* (Th)1 en la inflamación granulomatosa. Esto se asocia con una expresión muy alta de interleuquina (IL)-6 e IL-17, además de un aumento de expresión de factor de necrosis tumoral (TNF)-a, factor de crecimiento transformante (TGF)-β y del receptor de IL-23. Estos hallazgos sugieren la activación del eje de linfocitos Th17 en los granulomas del SB[1,2].

También se describe la implicación de las células Th1 y Th17 en la patogenia de la sarcoidosis tipo adulto[10].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

Queda pendiente de esclarecerse la relación entre el efecto de las mutaciones *NOD2* en las vías de inflamación y apoptosis, y la formación y persistencia de granulomas.

4. CLÍNICA

4.1. Síndrome de Blau

EL SB presenta un debut temprano, habitualmente por debajo de los 4 años, y se caracteriza por la tríada dermatitis, artritis y uveítis granulomatosas. Sin embargo, en los últimos años, se ha ido describiendo un cuadro clínico más variado con otras manifestaciones.

4.1.1. Dermatitis

El exantema suele ser el primer síntoma en aparecer, habitualmente en el primer año de vida. En los datos publicados de la cohorte internacional prospectiva de SB[11] la mediana de edad de presentación de afectación cutánea fue 1,1 años. Sin embargo, en el momento en el que el paciente consulta, lo que puede quedar es un exantema residual levemente escamoso, o simplemente el antecedente de dicha manifestación cutánea.

Suele presentarse como un exantema eritematoso máculo-micropapular finamente descamativo. En cuanto a la localización, se inicia en el tronco, principalmente a nivel dorsal, y se extiende a cara y extremidades. Al inicio puede diagnosticarse erróneamente de dermatitis atópica. El SB debe considerarse también en el diagnóstico diferencial de la dermatitis neonatal. Más tarde, el exantema pasa a ser de color bronceado y puede presentar una apariencia descamativa "sucia". En la adolescencia, predomina la descamación, y puede simular una ictiosis vulgar[1,2].

En la cohorte internacional prospectiva[11], la segunda manifestación cutánea más frecuente fue el eritema nodoso, en 4 pacientes. Un paciente presentó vasculitis leucocitoclástica.

En la biopsia cutánea es característico encontrar un infiltrado inflamatorio granulomatoso no caseificante localizado en la dermis. En el registro internacional de SB, la piel ofreció la mayor rentabilidad diagnóstica en comparación con la sinovial, con histología confirmatoria en más del 90% de los pacientes finalmente diagnosticados de SB[2].

4.1.2. Afectación articular

En los datos publicados de la cohorte internacional prospectiva de SB[11] se documenta afectación articular en el 97% de los casos, siendo la mediana de edad al inicio 2 años.

Se manifiesta como poliartritis crónica simétrica que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, acompañada de intensa tenosinovitis. Un rasgo característico, tanto de la sinovitis como de la tenosinovitis, es la exuberancia de la tumefacción, que puede adquirir un aspecto abultado en el dorso del carpo y del tarso.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas en la cohorte internacional prospectiva[11] fueron muñecas (87%), rodillas (73%), tobillos (63%) y articulaciones interfalángicas proximales (IFP) de las manos (53%). En esta cohorte, un tercio de los pacientes presentó afectación de articulaciones metacarpofalángicas (MCF) o codos. Articulaciones poco frecuentes al inicio fueron caderas, columna y articulaciones temporomandibulares (ATM).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

A pesar de la cronicidad de esta artritis exuberante, no suele describirse destrucción articular y el rango de movilidad articular está relativamente bien preservado, especialmente en grandes articulaciones. Sin embargo, las IFP a menudo desarrollan contractura en flexión, identificada como camptodactilia, relativamente pronto en el curso de la enfermedad[1,11].

4.1.3. Uveítis

Se presenta como iridociclitis granulomatosa crónica con uveítis posterior en muchos pacientes. Presenta evolución potencial a panuveítis grave con coroiditis multifocal y se asocia a alto riesgo de morbilidad visual. Habitualmente es bilateral.

Se han publicado recientemente resultados preliminares de la cohorte internacional prospectiva (49 pacientes), incluyendo datos basales y de seguimiento a 1, 2 y 3 años[7]. En la visita basal, con una mediana de edad de 12 años (1,7-55,6 años), 38 pacientes (77%) presentaron uveítis, el 97% bilateral. La mediana de edad al diagnóstico de la uveítis fue de 5 años (0,5-47,9 años), precedida de las manifestaciones cutáneas y articulares por una mediana de 3,7 y 3 años, respectivamente.

En esta serie se confirma la alta frecuencia de panuveítis en esta entidad (51% de los ojos afectados, en la visita basal), y cuya presencia se mostró asociada a mayor duración de la enfermedad en el análisis de regresión logística. En total, se afectó el segmento anterior en el 99% de los ojos, el segmento intermedio en el 65% y el posterior en el 56%.

En el fondo de ojo, los cambios más frecuentemente descritos fueron los característicos infiltrados coriorretinianos multifocales en el 39% de los ojos. Las alteraciones más frecuentes en el nervio óptico fueron palidez del disco óptico (12%) y nódulos peripapilares (12%). Durante el seguimiento se encontró edema macular en el 8-16% de los ojos.

Las complicaciones en el segmento anterior también fueron frecuentes: queratopatía en banda (21%), sinequias posteriores (45%), cataratas (55%), aumento de la presión intraocular (25%) en la visita basal.

4.1.4. Otras manifestaciones

Se han descrito otras manifestaciones fuera de la tríada clásica en pacientes con SB, incluyendo síntomas sistémicos, como fiebre, y también afectación vascular y visceral (**Tabla 1**).

En los datos publicados de la cohorte prospectiva internacional[11] 16 de los 31 pacientes (52%) presentaron manifestaciones fuera de la tríada clásica, 14 de ellos desarrollaron la tríada clásica completa, uno solo afectación articular y otro solo afectación cutánea.

En el seguimiento del paciente con SB, se debe tener en cuenta que durante el curso de la enfermedad puede aparecer hipertensión arterial (16% en el estudio prospectivo internacional) que requiera tratamiento y afectación visceral, incluyendo nefritis con insuficiencia renal y neumonitis intersticial. Se ha descrito asociación con arteritis de grandes vasos.

4.2. Sarcoidosis tipo adulto

Se caracteriza por afectación multisistémica, con frecuente afectación pulmonar y adenopatías, así como síntomas constitucionales.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Manifestaciones descritas en el síndrome de Blau fuera de la tríada clásica[8,11]

Órgano/sistema	
Sistema retículo-endotelial	Linfadenopatías Esplenomegalia Hepatomegalia. Infiltración hepática granulomatosa
Piel	Eritema nodoso Vasculitis leucocitoclástica
Riñón	Nefritis granulomatosa glomerular e intersticial Insuficiencia renal Nefrocalcinosis
Sistema vascular	Hipertensión arterial Hipertensión pulmonar Vasculitis de grandes vasos
Pulmón	Enfermedad pulmonar intersticial Embolismo pulmonar
Corazón	Pericarditis Cardiomiopatía hipertrófica Insuficiencia cardiaca congestiva
Sistema nervioso	Neuropatía transitoria (parálisis facial) Mielitis transversa aguda*
Glándulas	Parotiditis granulomatosa, sialoadenitis
Intestino	Inflamación intestinal granulomatosa

*Un caso descrito, inducida por etanercept.

En las cohortes de sarcoidosis pediátrica[4-6] publicadas se describe una alta frecuencia de sintomatología constitucional (66-98%), principalmente fiebre (38-48%), pero también astenia, pérdida de peso y malestar. Las manifestaciones más frecuentes son las relacionadas con la afectación pulmonar y mediastínica. Los síntomas de afectación pulmonar, cuando están presentes, son tos seca, disnea y ocasionalmente dolor torácico. Se describen, respectivamente, en el 65%, 29% y 12% de los casos en la serie danesa[4].

El hallazgo radiológico más frecuente son linfadenopatías hiliares bilaterales con o sin afectación parenquimatosa. Según la afectación radiológica, se describe[4,5]:

- Estadio 0: radiografía normal.
- Estadio I: linfadenopatías hiliares bilaterales aisladas.
- Estadio II: linfadenopatías hiliares bilaterales con infiltrados pulmonares.
- Estadio III: infiltrados pulmonares sin linfadenopatías hiliares.
- Estadio IV: fibrosis.

Las manifestaciones extrapulmonares son muy frecuentes[4,5]: hepatomegalia o esplenomegalia 50%, afectación ocular 29-39% (uveítis), linfadenopatías periféricas 29-39%, manifestaciones cutáneas 19-42% (más frecuentemente eritema nodoso), dolor o inflamación articular 15%. También se describe parotiditis e hipertrofia de glándulas salivares.

La sarcoidosis renal conlleva riesgo de disfunción renal y de alteraciones del metabolismo del calcio. En la anatomía patológica lo que más frecuentemente se observa es una nefritis intersticial granulomatosa.

La neurosarcoidosis es excepcional. En una revisión reciente sobre neurosarcoidosis pediátrica, Rao *et al.* encontraron como manifestaciones más frecuentes convulsiones (24,5%), neuropatía craneal (21%), disfunción hipotalámica (17%) y papiledema o neuritis óptica (15%).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en la combinación de clínica compatible, evidencia histológica de granulomas no caseificantes y exclusión de otras enfermedades con cuadro histológico o clínico similar.

Se debe sospechar SB ante un paciente con la tríada característica, aunque teniendo en cuenta que los pacientes no inician la enfermedad con la tríada completa, y que pueden no presentarse todas las manifestaciones a lo largo del seguimiento.

5.1. Pruebas de laboratorio

Se puede encontrar aumento de la velocidad de sedimentación globular y reactantes de fase aguda, en relación con la actividad de la enfermedad. En el hemograma puede haber anemia inflamatoria. También puede aparecer hipergammaglobulinemia, pero con autoanticuerpos negativos.

El aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no es constante ni específico. Los niveles fisiológicos varían en función de la edad, con niveles más altos en población pediátrica[1].

La hipercalciuria y la hipercalcemia son consecuencia de la hiperproducción de la 25-OH-vitamina D-1-a-hidroxilasa (que convierte la 25-OH-vitamina D en 1,25-OH-vitamina D) por los macrófagos.

En un estudio reciente, Wang *et al.*[12] han identificado las proteínas S100A12 y S100A8/9 como biomarcadores de actividad articular en SB. S100A12 y S100A8/9 se asociaron con artritis activa en SB y sus niveles plasmáticos se correlacionaron positivamente con el número de articulaciones activas.

5.2. Pruebas de imagen

En la cohorte internacional prospectiva[11] se describen una serie de cambios displásicos en las radiografías de manos y muñecas que constituirían la mano típica del SB:

- Camptodactilia: contractura en flexión de articulaciones IFP. Previamente descrita en la literatura médica y observada en esta cohorte en el 59% de los niños y el 63% de los adultos.
- Displasia del carpo con “apiñamiento”. Observada en 68% de los niños y 88% de los adultos de la cohorte.
- Epífisis distal del radio bicóncava. Observada en 64% de los niños y 100% de los adultos de la cohorte.
- Alteración de la forma del cúbito distal. Observada en 32% de los niños y 81% de los adultos de la cohorte.
- Alteración de la forma del segundo metacarpiano, con diáfisis larga y fina. Observada en 32% de los niños y 63% de los adultos de la cohorte.

En cuanto a la sarcoidosis tipo adulto, la radiografía de tórax es últil para demostrar linfadenopatías hiliares con o sin afectación parenquimatosa. La tomografía computarizada de alta resolución es mejor para definir la extensión de la afectación parenquimatosa y para poner de manifiesto complicaciones secundarias.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

5.3. Broncoscopia

El lavado broncoalveolar también puede aportar pruebas que apoyen el diagnóstico de sarcoidosis y ayudar a excluir otras causas. Típicamente demuestra aumento de linfocitos con aumento del cociente CD4/CD8.

Se puede realizar biopsia bronquial para la confirmación histológica del diagnóstico.

5.4. Anatomía patológica

El diagnóstico de sarcoidosis se confirma al demostrar los característicos granulomas no caseificantes, que pueden ser documentados en biopsias de los tejidos afectados. Se deben descartar otras causas de inflamación granulomatosa.

5.5. Estudio genético

En el paciente con sospecha clínica de SB, la detección de mutaciones en el gen *NOD2* asociadas a SB confirma el diagnóstico.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el estudio de un paciente con inflamación granulomatosa se deben descartar **infecciones** crónicas, especialmente por **micobacterias** y **hongos** (**Tabla 2**).

Varias **inmunodeficiencias primarias** pueden cursar con inflamación granulomatosa. Deben excluirse mediante estudio de poblaciones linfocitarias, niveles séricos de inmunoglobulinas y evaluación de la función fagocitaria.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias sistémicas como:

- **Enfermedad de Crohn.**
- **Vasculitis granulomatosas necrotizantes:** granulomatosis con poliangitis, granulomatosis eosinofílica con poliangitis y granulomatosis linfomatoide.

En el diagnóstico de SB, se deben tener en cuenta otras causas de poliartritis y uveítis en la edad

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la sarcoidosis pediátrica

Infecciones	Micobacterias Hongos (aspergilosis)	**Inflamación granulomatosa**
Inmunodeficiencias	Enfermedad granulomatosa crónica Inmunodeficiencia común variable	
Enfermedades inflamatorias sistémicas	Enfermedad de Crohn Vasculitis granulomatosas necrotizantes	
Neoplasias hematológicas	Linfoma	
Granulomas inducidos por fármacos		
Artritis idiopática juvenil		**Poliartritis + uveítis**
Enfermedad de Behçet		

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

pediátrica, fundamentalmente la **artritis idiopática juvenil** (AIJ) y la enfermedad de **Behçet**.

En cuanto a la AIJ, fundamentalmente se debe hacer diagnóstico diferencial con las formas poliarticular y sistémica. Sin embargo, la sinovitis en el SB es más exuberante que destructiva y la uveítis afecta con frecuencia tanto al segmento anterior como al posterior. En contraposición, la uveítis asociada a la AIJ suele ser anterior y, aunque las complicaciones no son infrecuentes, la función visual a largo plazo tiene mejor pronóstico.

Ante el diagnóstico de uveítis granulomatosa, deben descartarse otras causas de uveítis, principalmente infecciosas, como brucelosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, sífilis, toxocariasis, y tuberculosis.

El exantema cutáneo de la tríada clásica puede confundirse con dermatitis atópica y con ictiosis vulgar.

7. TRATAMIENTO

7.1. Síndrome de Blau

Existe escasa evidencia que indique cuál es el tratamiento óptimo en el SB, en gran parte debido a la baja incidencia y a la heterogeneidad de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad.

Los corticoides a dosis bajas se utilizan como tratamiento coadyuvante, mientras que para tratar los brotes agudos pueden ser necesarios corticoides a dosis altas.

En algunos casos son útiles fármacos inmunosupresores, principalmente metotrexato (MTX) y azatioprina.

En relación a los fármacos biológicos, los anti-TNF-α (sobre todo los anticuerpos monoclonales adalimumab e infliximab) se han ido utilizando con frecuencia creciente, mostrando cierta eficacia[8,13].

En cuanto al bloqueo de IL-1, hay poca experiencia con anakinra y con resultados variables. Se ha publicado un caso de eficacia de canakinumab en uveítis refractaria[1,8].

7.2. Sarcoidosis tipo adulto

En la sarcoidosis tipo adulto, el tratamiento de primera línea son los corticoides, habitualmente orales (0,5-2 mg/kg/día), aunque en ocasiones se emplean pulsos intravenosos.

En caso de corticorresistencia o corticodependencia, se utilizan inmunosupresores como fármacos ahorradores de corticoides. El más empleado es el MTX, también se utilizan azatioprina, micofenolato e hidroxicloroquina. En casos graves, se puede considerar la ciclofosfamida.

Como tratamiento de tercera línea, se han empleado anti-TNF-α, predominantemente para tratar enfermedad extrapulmonar[10].

8. PRONÓSTICO

8.1. Síndrome de Blau

En un porcentaje de pacientes con SB, la afectación articular y ocular se mantienen activas después de años.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

La artritis suele ser no destructiva, especialmente durante los primeros años, pero durante la evolución de la enfermedad pueden aparecer deformidades. En el estudio prospectivo internacional[11] el 53% presentaron deformidades, siendo la camptodactilia la más frecuente.

La afectación ocular puede ser difícil de controlar y causar pérdida visual. En el estudio prospectivo internacional[7], se describe alta frecuencia de complicaciones y discapacidad visual (criterios de la Organización Mundial de la Salud) moderada en el 21% en la visita basal, con tendencia a mayor pérdida visual a lo largo de los 3 años de seguimiento. En el análisis realizado por los autores, no encontraron disminución significativa de la actividad inflamatoria en las visitas anuales, a pesar de que todos los pacientes recibían tratamiento tópico y sistémico.

En cuanto a la capacidad funcional, valorada mediante Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) y HAQ, en el estudio internacional prospectivo[11] se describe alteración leve en un tercio de los casos y alteración moderada o grave en algo menos de un tercio.

8.2. Sarcoidosis tipo adulto

El pronóstico es variable. En el estudio danés[14] se describe recuperación completa en el 78% de los casos y recuperación con secuelas en el 4%. Se describe enfermedad crónica activa con daño de algún órgano (pulmón, ojo, sistema nervioso central o riñón) en el 11%. La afectación del sistema nervioso central se asoció con peor pronóstico.

En la serie francesa[5] se describe recuperación completa en el 45%, estabilidad con tratamiento en el 14% y recaídas en el 41%, principalmente extratorácicas. En esta serie encuentran asociación entre extensión sistémica de la enfermedad (número de órganos afectados) con recaída.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosé CD, Wouters C. Pediatric Sarcoidosis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of pediatric rheumatology. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 517-25.

2. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau Syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. Pediatr Rheumatol. 2014;12:33.

3. Wouters CH, Martin TM, Stichweh D, Punaro M, Doyle TM, Lewis JA, *et al*. Infantile onset panniculitis with uveitis and systemic granulomatosis: a new clinicopathologic entity. J Pediatr. 2007 Dec;151(6):707-9.

4. Hoffmann A, Milman N, Byg K. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. Acta Paediatr. 2004;93:30-6.

5. Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, Blic J, Valeyre D, *et al*. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. Thorax. 2015;70:537-42.

6. Gedalia A, Khan TA, Shetty AK, Dimitriades VR, Espinoza LR. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1879-84.

7. Sarens IL, Casteels I, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, Chédeville G, *et al*. Blau Syndrome-Associated Uveitis: Preliminary Results From an International Prospective Interventional Case Series. Am J Ophthalmol. 2018;187:158-66.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

8. Caso F, Costa L, Rigante D, Vitale A, Cimaz R, Lucherini OM, *et al.* Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. Autoimmun Rev. 2014;13:1220-9.

9. De Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, Enriquez-Merayo E, González-Roca E, Magri G, et al. Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):484-7.

10. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 4;5(1):45.

11. Rose´ CD, Pans S, Casteels I, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. Rheumatology (Oxford). 2015 Jun;54(6):1008-16.

12. Wang L, Rosé CD, Foley KP, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, *et al.* S100A12 and S100A8/9 proteins are biomarkers of articular disease activity in Blau syndrome. Rheumatology (Oxford). 2018;57(7):1299-304.

13. Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, *et al.* Tumor Necrosis Factor Inhibitors Provide Longtrem Clinical Benefits in Pediatric and Young Adult Patients with Blau Syndrome. J Rheumatol. 2017;44(4):536-8.

14. Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. Eur Respir J. 2008 Mar;31(3):592-8.

15. Nathan N, Sileo C, Calender A, Pacheco Y, Rosental PA, Cavalin C, *et al.* Pediatric sarcoidosis. Paediatric Respiratory Reviews. 2019;29:53-9.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Unidades de transición

Lorena Expósito Pérez, Juan José Bethencourt Baute, Sagrario Bustabad Reyes
Servicio de Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Expósito Pérez L, Bethencourt Baute JJ, Bustabad Reyes S. Unidades de transición. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:413-418.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La adolescencia es un periodo de vital importancia en pacientes con enfermedades reumáticas de inicio en la infancia. En esta etapa es importante guiar a los pacientes y a sus familias con el fin de una participación activa en el cuidado de su salud, evitando conductas de riesgo y favoreciendo que dichos pacientes se conviertan en adultos jóvenes independientes. Por ello se han ido implementando unidades de transición que han demostrado un claro beneficio en los pacientes reumáticos, especialmente en pacientes con artritis idiopática juvenil. En este capítulo se presentan diferentes propuestas de programas de transición, así como los puntos clave a tener en cuenta en las unidades de transición y en el manejo de pacientes adolescentes con enfermedades reumáticas crónicas.

Palabras clave: transición; enfermedades reumáticas; adolescencia.

Transitional care units

ABSTRACT

Adolescence is a period of vital importance in patients with childhood-onset rheumatic diseases. In this period, it is important to guide patients and their families so that they become actively involved in their health care, avoiding risk behaviours and promoting patient autonomy in young adulthood. To this end, transitional care units have been implemented and have shown clear benefits in rheumatic patients, especially in those with juvenile idiopathic arthritis. In this chapter, we present different proposals for transitional care programmes and introduce the key points to consider in transitional care units and in the management of adolescent patients with chronic rheumatic diseases.

Key words: transition; rheumatic diseases; adolescence.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

La adolescencia y la edad adulta joven suponen un periodo de desarrollo de especial importancia en pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas de inicio en edad pediátrica[1], ya que necesitan educación, apoyo, orientación y planificación para adquirir las habilidades necesarias para manejar su enfermedad de forma independiente.

Además, en esta fase pueden surgir conductas de riesgo (dietéticas, hábitos tóxicos, sexuales, accidentes, etc.) que deben ser consideradas para prevenirse o tratarse adecuadamente. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece como prioridad una mayor implicación de los servicios que se encargan del seguimiento de estos pacientes[2].

La patología reumática en la adolescencia supone la tercera causa más frecuente de consulta en Atención Primaria a estas edades. Una tercera parte de las artritis idiopáticas juveniles (AIJ) y el 15-20% de los lupus eritematosos sistémicos debutan en la adolescencia[3], y su curso, a menudo, continúa en la edad adulta. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes con patología reumática en la edad adolescente entran en la edad adulta con una enfermedad activa, o desarrollan brotes durante esta[1].

En las últimas décadas, el tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas ha evolucionado, mejorando la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, hay algunas áreas que actualmente requieren más investigación y desarrollo[4].

Según las publicaciones, hasta el 45% de los reumatólogos pediátricos son reacios a asistir a pacientes mayores de 18 años y el 50% de los reumatólogos a tratar a pacientes menores de 17 años[4]. Actualmente, la literatura médica informa de que hasta la mitad de los pacientes adolescentes y en edad adulta joven no realizan una transferencia exitosa desde la Reumatología Pediátrica a la de adultos, corriendo un riesgo de resultados desfavorables[1], por lo que es necesaria una correcta atención a la transición.

2. DEFINICIÓN

Se define **transición** como el proceso de preparación, adaptación e integración paulatina por el cual un paciente joven con una patología crónica desarrolla las habilidades y dispone de los recursos necesarios para el cuidado de su salud durante el paso de la adolescencia a la edad adulta. El proceso de transición comienza en la adolescencia precoz, pero no termina hasta que el adulto joven está totalmente integrado en una unidad de adultos.

Sin embargo, la **transferencia** es un proceso estático que hace alusión al momento del traslado del paciente con información clínica y administrativa de una unidad pediátrica a otra de adultos[2,3].

La transición debe comenzar mucho antes que la transferencia real. En las experiencias reportadas, el programa comienza aproximadamente a los 14 años, con la gestión conjunta realizada por equipos de Reumatología Pediátrica y de adultos, para finalmente, entre los 18 y 21 años, confiar el manejo del paciente a los reumatólogos de adultos[5].

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

En las **Tablas 1** y **2** se enumeran los conocimientos y habilidades en los programas de transición y las recomendaciones para el manejo del paciente adolescente respectivamente.

3. MODELOS DE TRANSICIÓN

Se han descrito varios modelos de transición de pacientes reumatológicos pediátricos a la atención de adulto, y aunque han demostrado beneficios, no está claro cuál de estos modelos es el más eficaz. La mayoría se basan en servicios de salud para adolescentes, genéricos y multidisciplinarios, con estructuras específicas y planes de transición individualizados para pacientes y padres, sin embargo, no son universalmente factibles.

Existen 3 posibles modelos de transición (**Figura 1**)[4]:

a. El modelo más común y práctico es una transición centrada en la enfermedad, en el que los servicios pediátricos y de adultos trabajan de manera independiente y transfieren al paciente y su información médica según la edad cronológica. Este modelo no satisface las necesidades multifacéticas de

Tabla 1. Conocimientos y habilidades en los programas de transición

Conocimientos para la transición
• Definición y propósito de la transición
• Enfermedad reumática: diagnóstico, manejo y evolución, distinción de recaídas
• Tratamientos empleados: nombres, dosis, efectos secundarios, justificación de estos, riesgo de no adherencia
• Pruebas diagnósticas y procedimientos
• Términos médicos habituales
• Estilo de vida saludable: ejercicio, alimentación, exposición solar
• Impacto de alcohol y drogas sobre el tratamiento
• Impacto de la enfermedad en la vida sexual y planificación familiar
• Consejos sobre tatuajes o *piercings*
• Soporte social y grupos de apoyo
• Fuentes fiables de información
Habilidades para la transición
• Autonomía: para realizar consultas médicas sin la presencia de los padres, para concertar citas, para tomar decisiones sobre los tratamientos...
• Capacidad para tomar o administrarse los tratamientos prescritos
• Adherencia a los tratamientos y a las revisiones médicas
• Manejo de la fatiga y el dolor
• Comunicación con los profesionales sanitarios
• Comunicación con familiares y amigos
• Resiliencia, manejo del estrés y emociones

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo del paciente adolescente[2]

Adecuar espacios de atención	Habilitar espacios de consulta, evitando elementos infantiles
Promover la autonomía e independencia	Asumiendo la responsabilidad de su enfermedad
Fomentar la empatía y respeto mutuo	Importante para el adolescente las cualidades y la personalidad de su médico. Evitar prejuicios
Garantizar la confidencialidad	Favorecer un ambiente de confianza con el médico. Evitar transmitir a los padres información confidencial
Potenciar la continuidad asistencial	Evitar la fragmentación. Adecuar la duración frecuencia y horarios de las consultas a las necesidades de los pacientes
Abordar temas importantes de salud	Abuso de sustancias, sexualidad y estabilidad emocional y mental

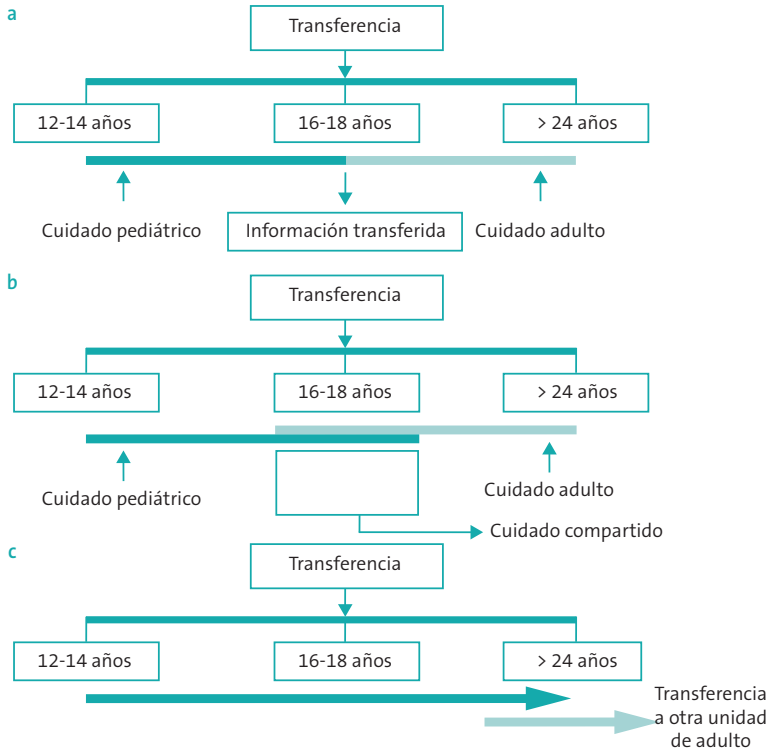
©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

los jóvenes que requieren atención médica continua, por lo que no se considera el modelo de transición más apropiado.

b. El modelo más aceptado sería el basado en comunicación activa, coordinación y trabajo colaborativo entre servicios. Su implementación va a depender de las características de los servicios de salud locales y regionales, así como la capacitación y los recursos del personal. Existen diferentes formatos posibles: 1) consultas pediátricas que continúan en el mismo lugar, y el médico de adultos se hará cargo de la atención del paciente en momentos definidos; 2) un periodo en el que el paciente tiene citas superpuestas en consultas de adultos y pediátricas antes de ser transferido; 3) un pediatra y un médico de adultos que trabajan físicamente de manera independiente pero con una comunicación activa compartiendo la atención del paciente, y 4) unidades de adolescentes bien desarrolladas como se describe en la literatura médica. Este modelo también incluye la posibilidad de interacción y colaboración entre servicios una vez que la transferencia sea efectiva.

c. Finalmente, también podemos encontrar un modelo en el que la misma persona es la encargada del manejo del paciente tanto en el periodo pediátrico y en el adulto.

Figura 1. Modelos de transición[4]



©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

4. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA PARA LA ATENCIÓN EN LA TRANSICIÓN[4]

Se recogen en la **Tabla 3**.

5. CONCLUSIONES

- La transición es un proceso complejo y los pacientes con necesidades especiales de atención de la salud corren el riesgo de em-

Tabla 3. Recomendaciones de la Sociedad española de Reumatología Pediátrica para la atención en la transición[4]

Aspectos generales de la atención en la transición: NE 5, GR D
1. La transición en Reumatología Pediátrica debe considerarse como un proceso continuo, natural y flexible
2. Estandarizar, planear por adelantado y definir protocolos específicos relacionados con la atención de transición (incluida la transferencia)
3. Facilitar (basada en la evidencia) información útil (electrónica, impresa) sobre la enfermedad, el manejo y temas relevantes relacionados para pacientes y padres
4. Promover la comunicación, colaboración y coordinación efectivas entre todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de la transición
5. Facilitar adaptaciones académicas/laborales cuando sea necesario
6. Facilitar la atención multidisciplinar, implementando un modelo de atención transicional adaptado a las características y recursos de cada centro
7. Planear cuidadosamente y desarrollar estrategias para la implementación de un modelo de atención de la transición
8. Promover la excelencia clínica durante la transición
Modelos de transición y estrategias para su implementación: NE 5, GR D
9. Promover la atención especializada de enfermería durante la transición
10. Durante la atención de la transición, los profesionales de la salud deben comunicarse con los pacientes y los padres normalmente, con optimismo y sinceridad, y deben escucharlos activamente y hablarles de manera eficiente
11. Apoyar y reforzar la autonomía y la participación de los pacientes, adaptadas a su edad/madurez durante la transición
12. Involucrar activamente a pacientes y padres en todos los procesos de la atención transitoria
13. Informar a los pacientes y padres sobre la enfermedad y los procesos de transición, incluida la atención de adultos
14. Monitorizar activamente la adherencia (a tratamientos, visitas, etc.)
15. Organizar sesiones clínicas entre reumatólogos pediátricos y reumatólogos de adultos y con otros especialistas o profesionales de la salud involucrados en la atención de transición
16. Al transferir a un paciente a la atención de adultos, entregar un informe completo sobre el curso de la enfermedad, el impacto, los tratamientos y otros aspectos relevantes
17. La capacitación en Reumatología Pediátrica debería incluir idealmente una capacitación específica en cuidados y modelos de transición
18. Garantizar una capacitación adecuada y específica para todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de la transición

GR: grado de recomendación; **NE:** nivel de evidencia.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

peorar su estado de salud y de interrupción de la atención. El manejo a largo plazo de adultos con AIJ es un proceso desafiante, y los reumatólogos de adultos deben estar preparados para la gran cantidad y variedad de problemas clínicos asociados, tales como comorbilidades, salud sexual y reproducción, y problemas de trabajo y empleo.

- La implantación y la mejora de unidades de transición suponen un claro beneficio en el cuidado de los pacientes reumáticos, especialmente en pacientes con AIJ.

- Aunque diversos autores han propuesto diferentes programas de transición, no está claro que ventajas aportarían unos y otros modelos y, por tanto, no está definido cuál sería el modelo ideal.

- Las unidades de transición tienen como objetivo guiar a los pacientes y a sus familias para que el paciente joven se convierta en un adulto independiente que participe activamente en el cuidado de su salud y sea parte de la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, *et al.* EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):639-46.

2. López Robledillo JC; Clemente Garulo D. Transición de pacientes reumáticos desde Pediatría a las unidades de adultos. Adolescere 2015;III(1):44-56.

3. Castrejón I. Transitional care programs for patients with rheumatic diseases: review of the literature. Reumatol Clin. 2012;8(1):20-6.

4. Calvo I, Antón J, Bustabad S, Camacho M, de Inocencio J, Gamir ML, *et al.* Consensus of the Spanish society of pediatric rheumatology for transition management from pediatric to adult care in rheumatic patients with childhood onset. Rheumatol Int. 2015;35(10):1615-24.

5. Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(6):1086-94.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2020. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172