

Mesa Redonda:

“Aparato Locomotor en PAP: ¿En qué me puede ayudar un reumatólogo-pediatra?”

Título:

“Manifestaciones Extraesqueléticas de las Enfermedades Reumáticas”

Autor

Dr. Jordi Antón López
Unidad de Reumatología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital Sant Joan de Déu
Universitat de Barcelona

Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues (Barcelona)

Tel:+(34) 93 280 40 00

Fax:+34 93 203 39 59

e-mail: janton@hsjdbcn.org

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas se presentan con frecuencia con síntomas musculoesqueléticos, no obstante en ocasiones la presencia de síntomas constitucionales o hallazgos clínicos o exploratorios extraesqueléticos pueden ser sugestivos de una enfermedad autoinmune sistémica. Entre estos signos y síntomas podemos destacar fiebre prolongada o recurrente, poliadenopatías, exantemas, lesiones purpúricas, livedo reticular, nódulos, lesiones aftosas, pérdidas de fuerza, conjuntivitis, uveítis, ojo seco, y el fenómeno de Raynaud. La realización de una anamnesis detallada y una exploración física completa son fundamentales para orientar el diagnóstico de estas enfermedades. Las pruebas complementarias pueden ayudar a confirmar la enfermedad sospechada o a descartar otras patologías incluidas en el diagnóstico diferencial. Entre las pruebas de laboratorio básicas que ayudan al diagnóstico y clasificación de algunas de las principales enfermedades reumáticas destacaremos los anticuerpos antiestreptolisinas, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide, los antígenos de histocompatibilidad y los reactantes de fase aguda. A pesar que sólo una pequeña parte de los enfermos con síntomas musculoesqueléticos y extraesqueléticos presentarán una patología reumática tributaria de seguimiento especializado, la derivación precoz ante ciertas enfermedades permite la mejoría en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

Introducción

Los síntomas músculo-esqueléticos son un motivo frecuente de consulta en Pediatría, por otra parte la existencia de síntomas constitucionales obliga a considerar en ocasiones la posibilidad de una enfermedad sistémica. No siempre el paciente tendrá una enfermedad reumática, sin embargo no hay que olvidar que “sólo se diagnostica lo que se conoce”. Como ante cualquier paciente, la realización de una correcta anamnesis, con el enfermo y/o la familia, es el primer paso para intentar llegar al diagnóstico. Una historia detallada seguida de una exploración física cuidadosa nos permitirá orientar a la gran mayoría de los pacientes. Sólo entonces las pruebas complementarias nos ayudarán a perfilar el diagnóstico, ayudar a la clasificación facilitando su seguimiento, o a descartar enfermedades que simulen una patología reumatológica.¹

Sólo una pequeña parte de los pacientes que consultan a su pediatra de cabecera presentarán una Patología Reumática tributaria de seguimiento en unidades especializadas de Reumatología Pediátrica,^{2,3} pero el diagnóstico y derivación precoz de estos se ha mostrado como un factor de buen pronóstico en su seguimiento.⁴

El objetivo de esta presentación será describir de manera breve los síntomas sugestivos de enfermedad reumatológica. No se abordará ni el dolor músculo-esquelético ni la exploración del aparato locomotor, que se discutirán en otras ponencias de esta Mesa Redonda. Se describirán, no obstante, cuáles son los síntomas que deben hacer considerar la posibilidad de una enfermedad autoinmune sistémica. Posteriormente se analizará el papel que pueden tener las pruebas de laboratorio en el diagnóstico intentado dar una visión práctica y evitar la confusión que a veces pueden suponer. Se acabará con una consideración práctica sobre cuándo se debe pedir opinión a un reumatólogo pediátrico.⁴

Síntomas sugestivos de enfermedad reumatológica

Manifestaciones clínicas sugestivas de Enfermedad Autoinmune Sistémica

Numerosas manifestaciones sistémicas pueden hacer pensar en la posibilidad de una enfermedad autoinmune sistémica (EAS). Aunque una revisión exhaustiva excede el objetivo de esta sesión deberemos considerar esta posibilidad ante cuadros generales o con afectación de órganos y/o sistemas de etiología no filiada. Destacaremos algunos signos y síntomas, sea por su relativa frecuencia, sea por ser característicos de alguna patología determinada. No obstante no pretendemos entrar en largas clasificaciones diagnósticas, que son fácilmente consultables en libros de referencia, y por sí solas implican el estudio de toda una subespecialidad como es la Reumatología Pediátrica.^{1,5,6}

1. Síntomas/signos inespecíficos:

- *Fiebre prolongada:* Un cuadro de fiebre prolongada, una vez descartados cuadros infecciosos (víricos, bacterianos, tuberculosis, etc.) y neoplásicos (leucemia, linfoma, etc.) puede ser sugestivo de enfermedades como la Artritis Idiopática Juvenil de inicio Sistémico (AIJiS), clásicamente conocida como

enfermedad de Still. La presencia de exantema evanescente rosado, asalmonado, coincidiendo con los picos de fiebre, junto con adenomegalias o visceromegalias, signos de serositis y artritis concomitante o posterior así lo sugieren. Otras posibilidades como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) pueden considerarse ante la presencia de exantema malar típico en alas de mariposa, o signos de afectación multiorgánica.⁷ También algunas vasculitis como la Poliarteritis Nudosa o la Arteritis de Takayasu, muchísimo más raras, pueden presentarse de manera insidiosa con cuadros de fiebre persistente.

- *Fiebre recurrente*: Los cuadros de fiebre recurrente, periódica (a intervalos regulares) o no, son frecuentes en Atención Primaria en Pediatría. Con frecuencia son debidos a infecciones repetidas, la mayoría víricas en niños por lo demás sanos. En otras ocasiones pueden ser signo de déficits inmunitarios. Finalmente en algunos pacientes con cuadros más o menos característicos, algunas veces con antecedentes familiares, otras con síntomas articulares acompañantes o lesiones cutáneas sugestivas, pueden ser debidos a lo que conocemos como “Síndromes Autoinflamatorios”.⁸ Algunos son relativamente frecuentes como el síndrome PFAPA (por las siglas en inglés de Fiebre Periódica, Aftas, Faringitis y Adenitis) y de etiología desconocida. En otros en cambio conocemos la mutación causante como en la Fiebre Mediterránea Familiar, el síndrome TRAPS (o síndrome periódico asociado al receptor del TNF), el síndrome hiper-IgD, o las criopirinopatías.⁸
- *Síndrome constitucional, pérdida de peso*: En el diagnóstico diferencial de los cuadros de pérdida de peso y tras descartar otras etiologías más frecuentes nos podemos plantear la posibilidad de algún tipo de vasculitis, en especial la poliarteritis nudosa o la Granulomatosis de Wegener, ambas entidades muy poco frecuentes.
- *Poliadenopatías*: Ante un cuadro de poliadenomegalias, probablemente acompañado de otros síntomas, y tras descartar procesos infecciosos o neoplasias, en presencia de fiebre nos podemos plantear la posibilidad de una AIJiS, o un Lupus Eritematoso Sistémico.

2. Lesiones cutáneas:

- *Púrpura*: Las lesiones purpúricas cutáneas pueden ser debidas a traumatismos, fragilidad capilar y a vasculitis. Entre ellas destacar la Púrpura de Schönlein-Henoch, relativamente frecuente y con afectación característica de predominio en extremidades inferiores, acompañada o no de síntomas abdominales, tumefacción periarticular, artralgias o verdadera artritis, y de pronóstico principalmente relacionado con la posible afectación renal.⁹

- *Livedo reticularis*: Las lesiones cutáneas, con un aspecto en malla, de tono violáceo, y traduciendo una isquemia localizada en la piel pueden ser normales, cutis marmorata, o bien un signo de una vasculitis cutánea o sistémica.⁹
- *Nódulos*: La presencia de lesiones nodulares subcutáneas, pueden ser sugestivas de cuadros de paniculitis relativamente frecuentes como el eritema nudoso, con localización fundamentalmente en la zona pretibial, o de una vasculitis, como la poliarteritis nudosa cutánea, en ocasiones asociada a infecciones estreptocócicas repetidas.⁹
- *Psoriasis*: Las lesiones de psoriasis típicas (descamativas en codos), o sugestivas (pitting, afectación ungueal, etc.) son de interés, en especial ante pacientes con manifestaciones articulares sugestivas de artritis, por la posibilidad de una artritis psoriática.
- *Exantemas*: Diferentes son los exantemas que pueden observarse como reflejo de una enfermedad sistémica. La AIJIS mencionada con anterioridad se acompaña en la mayoría de los casos en sus estadios iniciales de un exantema característico de color asalmonado y evanescente, que aparece durante los picos de fiebre, y que en ocasiones puede ser pruriginoso. El LES se acompaña de un exantema típico en alas de mariposa que afecta a la región malar, si bien otro tipo de lesiones cutáneas pueden observarse en zonas fotoexpuestas, así como lesiones típicas de vasculitis.⁷ La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) también puede presentarse con lesiones cutáneas características, exantema malar, eritema en heliotropo en los párpados superiores, y signos de vasculitis cutánea, con eritema sobre la superficie de extensión de los codos, o sobre las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas. Sobre la superficie de las articulaciones, principalmente las interfalángicas proximales también podemos identificar en ocasiones unas lesiones muy sugestivas de DMJ como son las pápulas de Gottron. Mediante un simple oftalmoscopio se pueden observar en estos pacientes dilataciones de los capilares periungueales, que a simple vista aparecen como un eritema periungueal, y que es un ejemplo de la afectación vasculítica que acompaña a la inflamación muscular.
- *Descamación periungueal*: La descamación periungueal es típica de la fase tardía de la enfermedad de Kawasaki y no deja de ser un reflejo de la fase inicial de edema en las extremidades.⁹

3. Lesiones mucosas:

- *Aftas*: la presencia de aftas repetidas en la mucosa oral, acompañadas de lesiones aftosas en genitales, lesiones cutáneas, uveítis o vasculitis en diferentes órganos y sistemas puede ser sugestivo de la enfermedad de Behçet.

- *Labios secos y fisurados*: típicos de la enfermedad de Kawasaki.⁹

4. Oculares:

- *Conjuntivitis*: La presencia de una conjuntivitis no purulenta en el contexto de un cuadro de fiebre persistente por más de 5 días, exantema, adenopatía única laterocervical, cambios en la mucosa oral, labios fisurados, o edema en extremidades debe hacernos considerar la posibilidad de una enfermedad de Kawasaki. Otros signos y síntomas como la irritabilidad importante, la leucocituria sin bacteriuria, o la trombocitosis pueden ayudarnos a confirmar la sospecha diagnóstica.⁹
- *Ojo seco*: La presencia de molestias oculares, y de sequedad de mucosas, puede ser una manifestación de una entidad poco frecuente como el síndrome de Sjögren.
- *Uveitis*: una posible uveitis debe sospecharse ante un ojo rojo. La uveitis en ocasiones puede ser claramente dolorosa y puede encontrarse en el contexto de enfermedades como las espondiloartropatías o la enfermedad de Behçet. En pacientes con AIJ oligoarticular, típicamente niñas pequeñas con anticuerpos ANA positivos, debemos descartar con controles periódicos la posibilidad de una uveitis, que de manera característica no es dolorosa.
- Otras manifestaciones oculares sugestivas de enfermedad reumatológica o autoinmune sistémica son: *Queratitis, epiescleritis, etc.*

5. Vasculares:

- *Fenómeno de Raynaud*: Entre las manifestaciones vasculares destaca el fenómeno de Raynaud, caracterizado por la secuencia palidez, cianosis y eritema, y que puede ser desencadenado por el frío, el esfuerzo físico o el estrés emocional. Más típico de mujeres y alrededor de la adolescencia, puede ser primario o secundario, como manifestación de un trastorno del tejido conectivo subyacente, como una esclerodermia o un LES. Esta entidad debe distinguirse de la *acrocirosis*, también típica de adolescentes, mujeres, habitualmente de habito asténico, y de la *perniosis* (sabañones), que pese a ser más rara que hace unas décadas, dada la mejoría de la calidad de vida todavía hoy se puede observar, en especial en climas con inviernos fríos y húmedos, y en individuos que se protegen poco de la intemperie.⁹
- *Isquemia*: Ante procesos isquémicos de cualquier órgano, y una vez descartados los factores protrombóticos, debe considerarse en el diagnóstico diferencial la posibilidad de una inflamación de los vasos, o vasculitis.

6. Musculares:

- *Déficit de fuerza:* ante pérdidas de fuerza generalizadas, y una vez constatado que su causa se localiza en el músculo, debe considerarse la posibilidad de un proceso inflamatorio muscular o miositis. El cuadro más típico será la miositis vírica, fundamentalmente coincidiendo con las epidemias de la gripe, con debilidad y dolor característico de la zona de los gemelos, aunque no hay que olvidar la posibilidad de una DMJ, sobre todo si existen lesiones cutáneas sugestivas acompañantes, o si el déficit de fuerza afecta predominante las cinturas escapular y pelviana.

7. Alteraciones renales:

- La presencia de *hematuria, proteinuria, hipertensión arterial* o diferentes grados de *Insuficiencia Renal* pueden ser signos de LES o de distintos tipos de vasculitis.^{7,9}

8. Síntomas/signos respiratorios:

- Manifestaciones como *tos, dolor torácico, hemoptisis o disfonía* son excepcionalmente síntomas de enfermedad reumatológica.
- La presencia de *hipertensión pulmonar* puede observarse en la esclerodermia.
- Un *tromboembolismo pulmonar* puede ser una manifestación de un síndrome antifosfolípido primario o no, pero también puede observarse ante una vasculitis pulmonar (por ejemplo en la enfermedad de Behçet).

9. Síntomas/signos neurológicos:

- Variados son los síntomas y signos de afectación del sistema nervioso, tanto central como periférico, que pueden ser sugestivos de enfermedades. Así por ejemplo el LES presenta clasificaciones específicas para la afectación neurológica que van desde los trastornos cognitivos, depresión, convulsiones, psicosis a infartos cerebrales, lesiones por desmielinización o mielitis transversa.

Interpretación pruebas reumáticas más frecuentes

Las pruebas de laboratorio nos ayudarán a perfilar el diagnóstico, aunque hay que tener en cuenta que en pocas ocasiones en reumatología el diagnóstico se basará de manera exclusiva o fundamental en un resultado.^{5,6}

Anticuerpos antiestreptolisinas (ASLOS)

Causa frecuente de consulta a unidades de reumatología pediátrica. Se producen frente al antígeno O del estreptococo beta hemolítico del grupo A. Su positividad independientemente de su cifra sólo indica el antecedente de una infección estreptocócica. El diagnóstico de fiebre reumática deberá basarse en otros hallazgos (Criterios de Jones, tabla I). La presencia de 2

criterios mayores, o 1 criterio mayor y 2 criterios menores, más la evidencia de infección estreptocócica indica alta probabilidad de fiebre reumática aguda.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Son distintos tipos de anticuerpos circulantes dirigidos contra estructuras nucleares, que se unen a epitopos de moléculas de ADN o ARN, unidos o no a proteínas, y que están presentes en el nucleolo, núcleo o citoplasma (Tabla II).

Hay que tener en cuenta que podemos detectar ANA en población sana sin que ello tenga ningún valor patológico, así podemos observar títulos bajos en población general:

- *Prevalencia de ANA en población sana:*

- 1/40 ----- 15%
- 1/80 ----- 7%
- 1/160 ----- 5%
- 1/320 ----- 2%

En cambio la prevalencia de EAS en la población general es menor al 1%. De esto podemos deducir que la mayoría de ANA no están relacionados con una enfermedad autoinmune sistémica. Son, por tanto, muy sensibles pero poco específicos. Además ante unos ANA positivos hay que considerar la posibilidad de toda una serie de otras posibles patologías (Tabla III).

La actitud a seguir ante la presencia de ANA en suero se describe en la Tabla IV.

Factor reumatoide

Es un anticuerpo anti-IgG. No es habitual en las formas de AIJ en pacientes más jóvenes, pero podemos encontrarlo en niñas adolescentes con formas de AIJ poliarticular similares a la Artritis Reumatoide del adulto.

Antígenos de histocompatibilidad

Se han descrito diversas asociaciones entre los HLA y enfermedades reumáticas, aunque a efectos prácticos destacaríamos el HLA-B27 asociado a las espondiloartropatías, artritis psoriáticas y enfermedad inflamatoria intestinal.

Reactantes de fase aguda

La VSG es una prueba sencilla y objetiva aunque inespecífica. En muchas de las artritis inflamatorias y de las EAS observaremos un aumento de la VSG y de la PCR. En cambio los valores de PCR no suelen aumentar mucho en el lupus, esclerodermia y dermatomiositis.

En los enfermos reumatológicos es frecuente encontrar anemia, bien por el propio proceso inflamatorio (como en la AIJ sistémica), como por anticuerpos (anemia hemolítica autoinmune del LES). La leucopenia y trombopenia son hallazgos frecuentes en el LES, en cambio en procesos como la AIJ sistémica encontraremos leucocitosis y trombocitosis.

Criterios de derivación a un pediatra reumatólogo

Las enfermedades reumáticas en los niños tienen una variable forma de presentación y también un amplio espectro pronóstico, que va desde cuadros autolimitados hasta otros potencialmente fatales. La atención de los pacientes en unidades especializadas permite:

- 1- *Un mejor y más rápido diagnóstico:* El diagnóstico de las enfermedades reumáticas en los niños es complejo y requiere de una formación especializada.
- 2- *Una mejor atención:* La aproximación multidisciplinar al manejo de las enfermedades crónicas reumatológicas en unidades de reumatología pediátrica permite una aproximación multidisciplinar (rehabilitación, hospitales de día, ortopedas...)
- 3- *El uso de nuevos tratamientos:* Los cambios en los tratamientos convencionales y la aparición de nuevos tratamientos (fundamentalmente los biológicos) abre grandes posibilidades terapéuticas.
- 4- *La participación en estudios colaborativos internacionales:* única forma de mejorar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes con patologías poco frecuentes.

En nuestro trabajo diario deberíamos plantearnos cuando remitir a un paciente a un pediatra reumatólogo⁴. De manera práctica podríamos concluir que ante:

- El niño con sospecha de inflamación articular.
- El niño con sospecha de enfermedad multisistémica.
- El niño con síntomas músculo-esqueléticos no explicados.
- El niño con trastornos autoinmunes y músculo-esqueléticos asociados con otras enfermedades primarias.
- El niño con riesgo de osteoporosis

Tabla I. Criterios de Jones para el diagnóstico de Fiebre Reumática.

Criterios Mayores
Carditis
Poliartritis (<i>migratorias, suelen afectar grandes articulaciones</i>)
Corea
Eritema marginado (<i>exantema irregular en el tronco</i>)
Nódulos subcutáneos (<i>pequeños, dolorosos, sobre superficies óseas</i>)
Criterios Menores
<i>Clínicos</i>
Fiebre reumática o enfermedad cardíaca reumática previa
Artralgias (<i>dolor en una o más articulaciones sin inflamación</i>)
Fiebre
<i>De laboratorio</i>
Elevación de reactantes (VSG o PCR, leucocitosis)
Intervalo PR prolongado en el ECG
Evidencia de infección previa por EBHGA
Exudado faríngeo o test de detección rápida positivos
Elevación de los anticuerpos antiestreptocócicos o títulos en ascenso
Escarlatina reciente

Tabla II. Tipos de Anticuerpos Antinucleares.

- *Anti-DNA*: hay dos tipos, el monocatenario, poco específico, y el bicatenario, muy específico en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de hecho es uno de los 11 criterios para su diagnóstico, y uno de los pocos que presenta alguna correlación con la actividad de la enfermedad.
- *Anti-RNP*: criterio diagnóstico de la enfermedad mixta del tejido conectivo, aunque no es útil para la monitorización de la misma.
- *Anti-Ro / La*: útiles en el diagnóstico del S. de Sjögren y Lupus neonatal.
- Otros: anti-Sm, anti-centrómero, anti-PM-Scl, anti-Jo-1, etc.

Tabla III. Patologías que cursan con presencia de Anticuerpos Antinucleares en suero.

- Endocrinopatías: *Tiroiditis de Hashimoto, Enf. de Graves-Basedow*
- Neurológicas: *Esclerosis múltiple*
- Hepáticas: *Hepatitis autoinmune*
- Hematológicas: *linfomas, PTI, AHA*
- Pulmonares: *fibrosis pulmonar idiopática*
- Infecciones: *VHC, parvovirus B19, VEB, HIV*
- Fármacos: *hidralacina, isoniacida, metildopa, procainamida, etc.*
- Neoplasias: *adenocarcinoma*
- Familiares de 1r grado de EAS
- Otros: *implantes de silicona*

Tabla IV. Actitud ante la presencia de Anticuerpos Antinucleares en suero.

- No pedir nunca ANA sin sospecha clínica de EAS.
- Si los ANA son positivos sin sospecha clínica de EAS hacer un seguimiento clínico, no comporta cambio de actitud el repetir los ANA.
- Si los ANA son negativos con o sin sospecha clínica de EAS no hace falta repetirlos de nuevo excepto si se produce un cambio clínico.
- La capacidad patogénica de los ANA solo está confirmada para los anti-DNA (en la glomerulonefritis del LES) y los anti-Ro (en el bloqueo aurículo-ventricular congénito).
- Los ANA son criterios diagnóstico en LES (ANA, anti-DNA, anti-Sm), enfermedad mixta del tejido conectivo (anti-RNP), y síndrome de Sjögren (anti-Ro/La).
- Los ANA positivos a un título bajo y/o patrón homogéneo, sin sospecha de EAS tienen poco valor.
- ANA a títulos $> 1/160$ y patrón no homogéneo son más sugerentes de que nos encontremos ante una EAS.
- Los patrones de inmunofluorescencia indirecta que se asociarán más a EAS son el refuerzo periférico, centromérico, nucleolar y moteado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Semiología clínica en Reumatología Pediátrica. En: Manual práctico de Reumatología Pediátrica. González P. E. Ed mra SL. Barcelona. 21-48.
1. De Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: Analysis of 1.000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics*. 1998;102(6): e63.
2. De Inocencio J. Epidemiology of musculoskeletal pain in primary care. *Arch Dis Child*. 2004;89(5):431-4.
3. Foster H, Khawaja K. When to request a paediatric rheumatology opinion? *Current Pediatrics* 2005; 15: 1-8.
4. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th Ed. Saunders Company. Cassidy JT, Petty RE. 2005.
5. Arthritis in Children and Adolescents. Szer I, Kimura Y, Malleson P, and Southwood T. 1st Ed. Oxford University Press, 2006
6. Stichweh D, Pascual V. Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Oct;63(4):321-9.
7. Modesto C, Aróstegui JI, Yagüe J, Arnal C. ¿Qué es lo que hoy debo saber sobre los síndromes autoinflamatorios? *Semin Fund Esp Reumatol*. 2007;8:34-44.
8. Antón J, Bou R. Vasculitis. *Anales de Pediatría Continuada*, Volumen 5, 131-138