ENFERMEDADES REUMATICAS
MANIFESTACIONES TEMPRANAS

Judith Giupponi

Reumatóloga Pediatra

Hospital de Niños Dr O Alassia, Santa Fe

judith.giupponi@hotmail.com.ar

- Cual es la **situación actual** de la Reumatología Ped?

Las ER tienen gran relevancia en la actualidad

→ **deterioro de calidad de vida del niño e impacto familiar**

- **Epidemiología**

No hay estudios epidemiológicos (prevalencia/incidencia)en el País

→ analogía estudios USA/UK para **AIJ (la más frecuente)**:

Incidencia **10 a 20/100000/año**.

1- 4 cada 1000 niños padece esta enfermedad

ENFERMEDADES "PROPIAS"

La expresión clínica **varía entre niños y adultos**

- Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)
- LES Juvenil
- Dermatomiositis Juvenil (DMJ)
- Esclerodermia localizada
- Púrpura de Schonlein Henoch
- Fiebres periódicas

<10 AÑOS

- Enfermedad de Kawasaki
- Lupus neonatal
- Artritis Idiopática Juvenil
- **Síndromes autoinflamatorios**:

CIAS-1; BLAU, Sarcoidosis precoz, TRAPS, HIDS.

> 10 AÑOS

- LES
- AIJ FR+
- Vasculitis sistémicas
- Esclerodermia sistémica
- Sarcoidosis tardía
- FMF

Múltiples **situaciones que diferencian RP del adulto**

- Enfermedades propias

→incluye los **Sind Autoinflamatorios** (SAI)

- Manejo del dolor
- Utilización de fármacos
- El trato con los padres
- Inserción escolar /información colegio / pares
- Adolescencia

BASES FISIOPATOGENICAS

DEFECTO EN LA INMUNIDAD

Inmunodeficiencias

DISREGULACION INMUNE

Innata

Enfermedades Autoinflamatorias

Adquirida

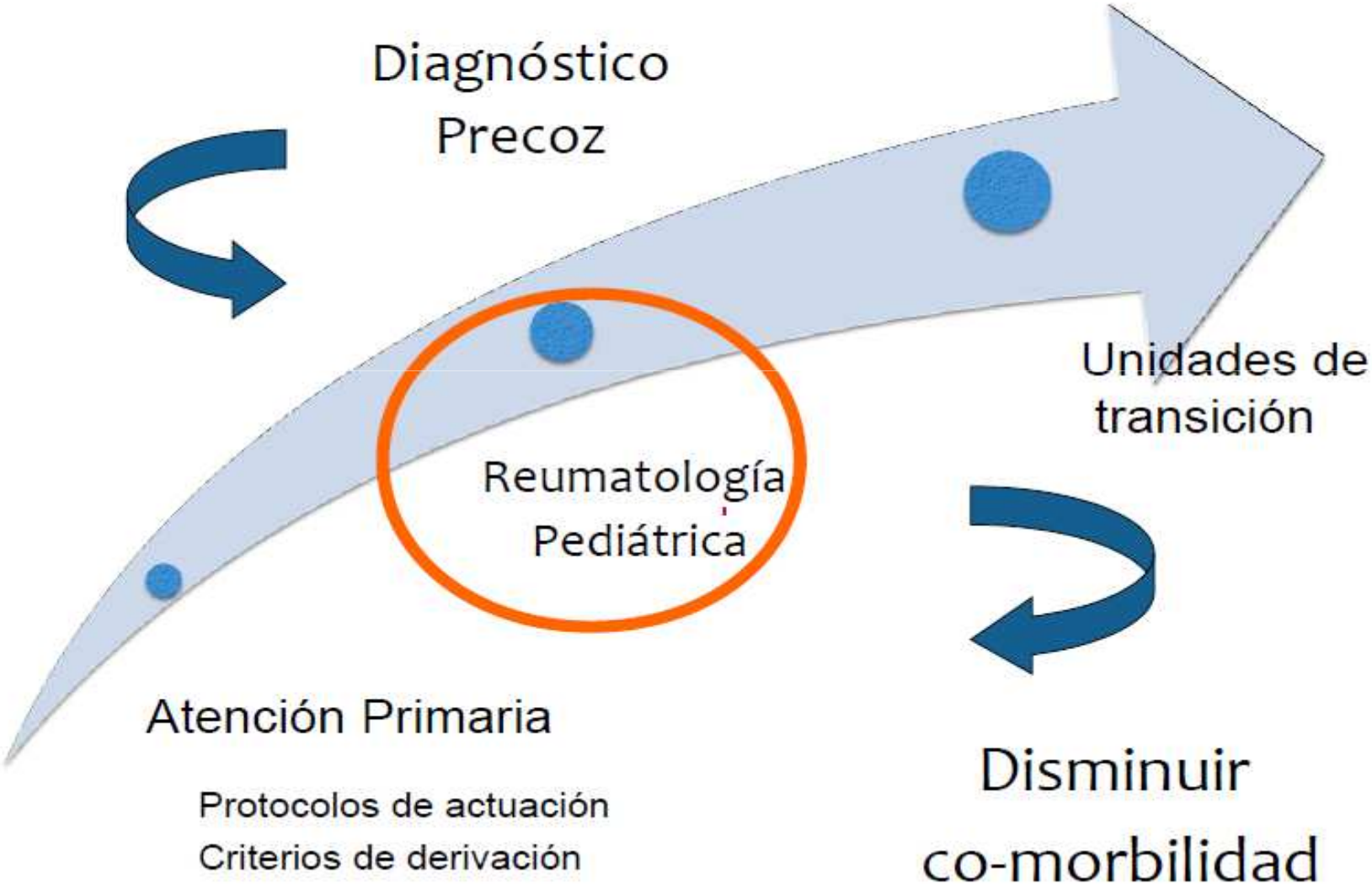
Enfermedades Autoinmunes

Enfermedades Autoinflamatorias

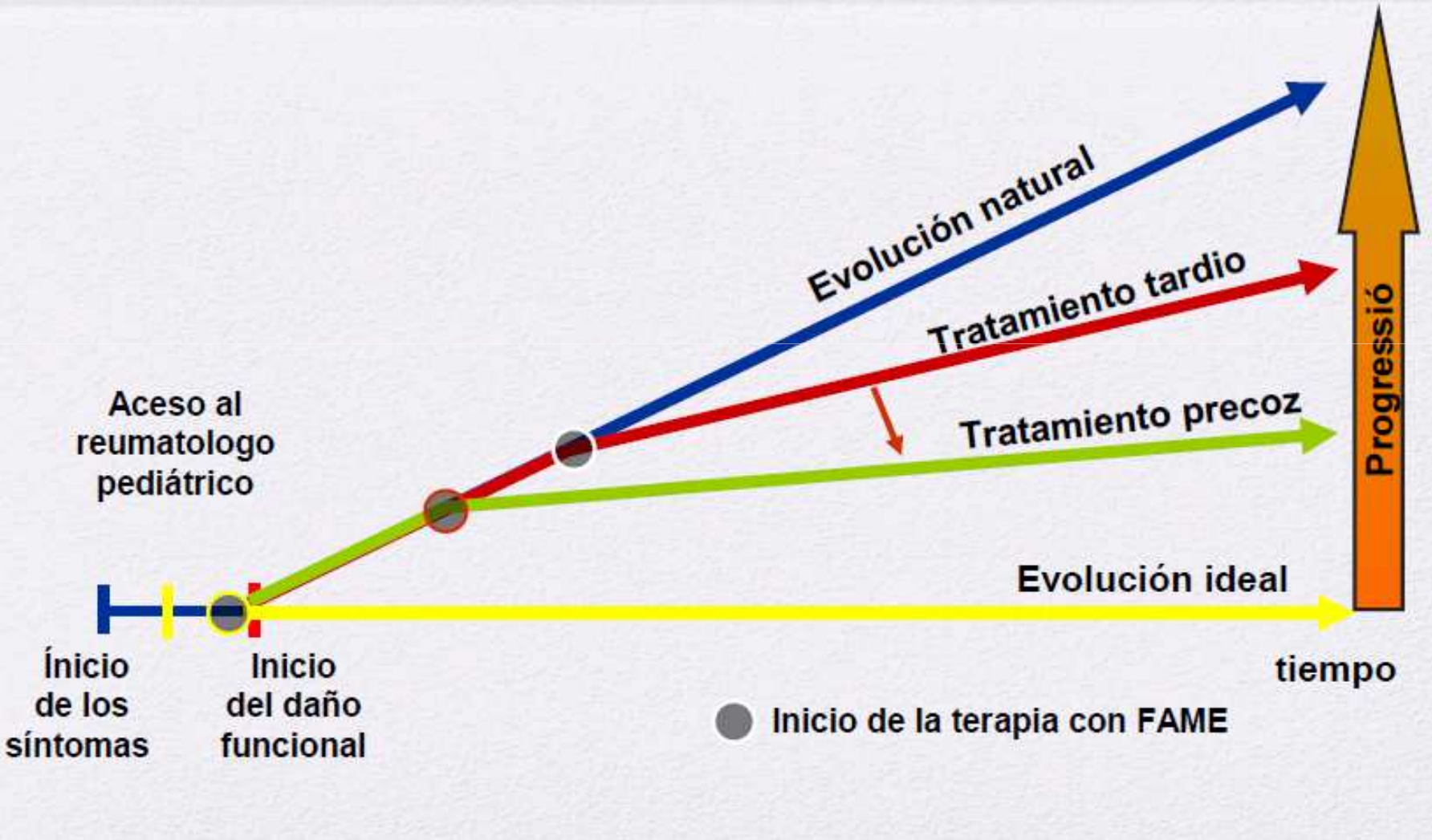
- Desordenes secundarios a **mutaciones en genes involucrados en la respuesta inmune innata** en ausencia de auto anticuerpos o ag específicos T cells.
- Se caracterizan por **fiebre periódica** separados por **intervalos** (duración variable) asintomáticos.

Annu Rev Immunol 2009

Pasos a considerar



Posibilidades terapéuticas.
VENTANA DE OPORTUNIDAD EN AIJ.



ASPECTOS GENERALES RP

- Síntomas **musculo - esqueléticos**

  →***Motivo de consulta más frecuente***

- Condiciones **– específicas** (> dificultad dx)

  →***Valoración clínica: esencial para el dx***

- Síntomas articulares pueden ocurrir en **otras enfermedades** de naturaleza no reumática (D/D)

  →Conocer ***otras patologías que puedan simularlas***

Enfermedades Reumáticas. Sospecha

- **Síntomas ME→** MC fte en pediatría

✓ 15 % de los niños en edad escolar
✓ 5% dolor crónico (>3 m)

- **Síntomas constitucionales→** enfermedad sistémica

Dx es CLINICO → 1er. paso

- INTERROGATORIO
- EXAMEN FISICO

Pruebas de laboratorio →NO definen per se el dx.

Manifestaciones músculo esqueléticas. **Artritis.**

Tumefacción o
dolor + limitación articular

- Infecciosa
- Inflamatoria
- Infiltrativa
- Metabólica

Manifestación más fte de ETC

- ✓ Única
- ✓ Predominante
- ✓ Desapercibida (escasa repercusión clínica)

Cuando focalizar en el examen ME?

✓ **Sospecha de enfermedad inflamatoria articular**

- **Falta de dolor NO excluye artritis** (adaptación).

Investigar:

- **Rigidez** (luego de períodos de reposo/ matinal).
- **Alteración en la funcionalidad** (juegos de mano, escritura, pérdida de hitos)
- **Deterioro del comportamiento** (irritabilidad, insomnio)

CONSEJOS UTILES EN LA EVALUACIÓN ME.

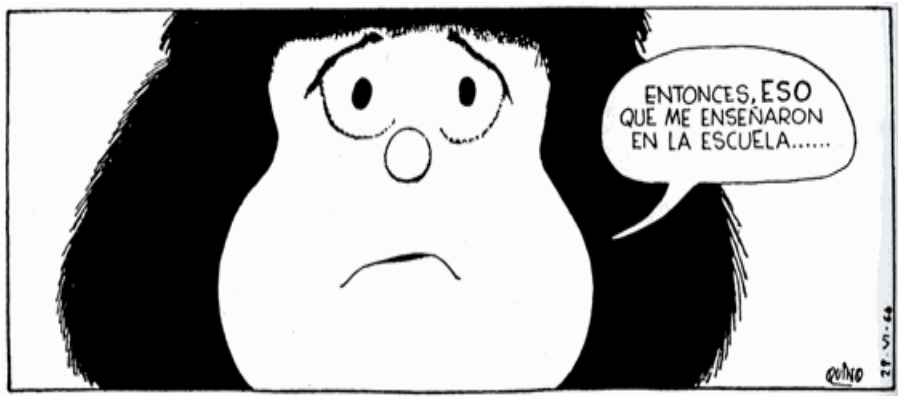
- Buscar pistas **no verbales** de discomfort (expresión facial ej).
- Examen completo de todas las articulaciones

  → el compromiso **puede no surgir en el relato**.
- **Buscar asimetría** (masa muscular, inflamación articular, RMA)

  → siempre sugiere patología.
- **Perdida de masa muscular**→ indicativo de cronicidad
- **Discrepancia de MI – escoliosis**.
- **Considerar patrones clínicos**

Diagnóstico en enf Reumáticas
Reconocer patrones de enf. es clave

- El problema es del ap. **locomotor o de otro sistema** ?
- Es la condición **articular o peri-articular** ?
- **Es mecánica o inflamatoria** ?
- Afecta estructuras **apendiculares ,axiales ,ambas** ?



Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)*

Artritis de origen desconocido (habiendo excluido otras causas), que comienza antes de los 16 años de edad y persiste por al menos 6 semanas.

* **AIJ** (ILAR 01) ***sustituye los términos anteriores*** de:

Artritis Reumatoide Juvenil- ***ARJ (USA)*** y de Artritis Crónica Juvenil - ***ACJ (Europa)***

Artritis idiopática juvenil (AIJ)*.

Definición.

- ✓ ***Artritis*** de una/más articulaciones
- ✓ ***Sin causa etiológica*** conocida (Idiopática)
- ✓ ***Edad*** < 16 años (juvenil)
- ✓ ***> 6 semanas*** de evolución (crónica)
- ✓ El ***subtipo se establece durante los 1ros. 6 meses*** →

  agrupada en diferentes formas s/inicio

* Edmonton ´01

AIJ (Edmonton´01)

International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001

Subtipos clínicos s/forma de comienzo – 1ros. 6 meses

- ✓ Sistémica
- ✓ Oligoarticular persistente / extendida
- ✓ Poliarticular FR +
- ✓ Poliarticular FR –
- ✓ Artritis psoriásica
- ✓ Artritis relacionada con entesitis (ERA)
- ✓ Otras artritis

Cumplen criterios para más de una/ No cumplen criterios para ninguna

J Rheumatol 2004;31: 390–392

AIJ “temprana”

Los niños con AIJ manifiestan los síntomas según su edad y desarrollo madurativo

Es importante revisar cualquier cambio en las actividades apropiadas para su edad.

La **contractura en flexión, la debilidad y la atrofia muscular** pueden desarrollarse tempranamente.

Rheum Dis Clin N Am 38 (2012) 355–372

Patrón de afectación articular **temprano**

Cualquier articulación puede estar comprometida en forma **temprana**, tener presente:

- Columna cervical
- Cartílago cricoaritenoideo (“tortícolis”)
- ATM → Asimetría de la apertura oral con negativa a masticar
- **Micrognatia es un sello distintivo de la AIJ de inicio temprano** (50% de los pctes con inicio de la enfermedad < 4 años)
- Marcha anormal x discrepancia en la longitud de MI

Rheum Dis Clin N Am (2012)
J Rheumatol (1998)

Patrón de afectación articular **temprano**

- **Pequeñas y grandes articulaciones**
  Cervical y temporomandibular
  → AIJ poliarticular
- **Grandes articulaciones MMII**
  →AIJ oligoarticular y ERA
  50% única articulación afectada de inicio (rodilla)
- **Cadera**
  → es rara su afectación temprana, excepto ERA.
  ERA en articulaciones periféricas con afectación axial posterior ≠ adulto.

Rheum Dis Clin N Am 38 (2012) 355–372

Efectos de la enfermedad activa temprana

- **Alteraciones localizadas del crecimiento** (10 – 48 %)

→ Sobrecrecimiento del sitio inflamado (hiperemia y maduración acelerada del crecimiento)

→ Alteración crecimiento (cierre prematuro de la epífisis): discrepancias en la longitud de las piernas y micrognatia

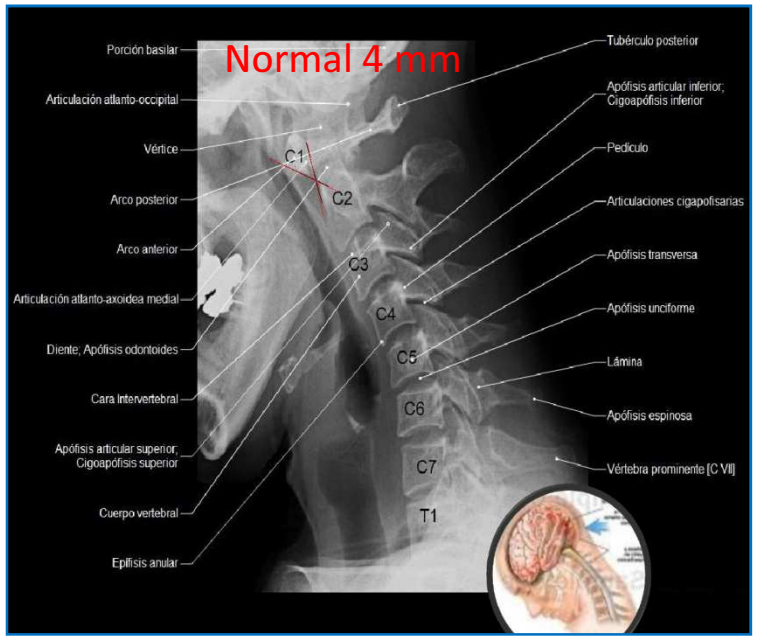
- **Osteopenia periarticular** es el cambio radiográfico más común.

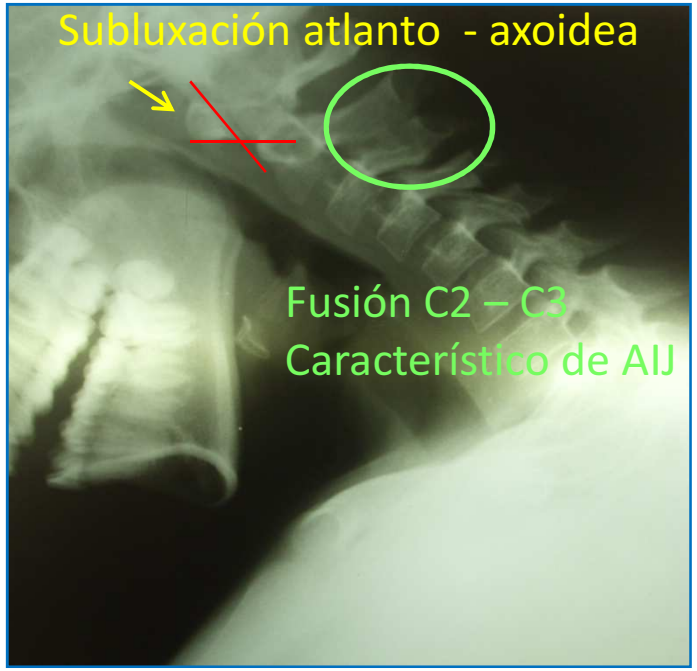
Elsevier 2010

AIJ oligoarticular.

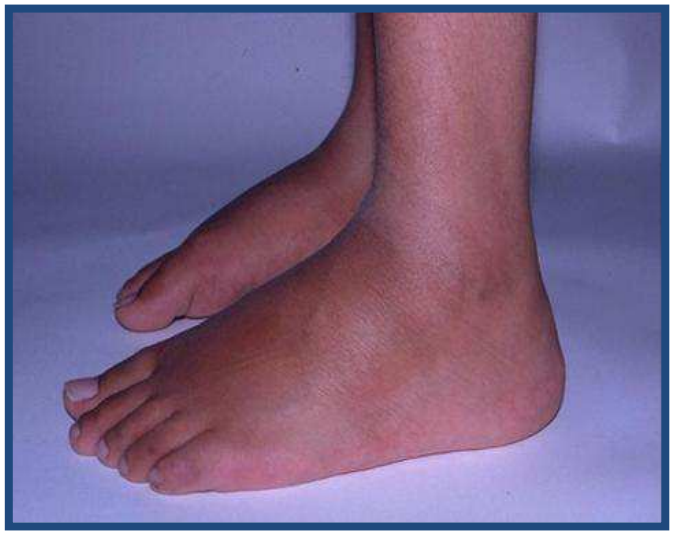
HNRG

AIJ poliarticular.





AIJ subtipo ERA.



Patrón de afectación articular **temprano**

- IF distal → A Psoriática (50% con lesiones cutáneas)

Patrón de afectación articular **temprano**

- La AIJS difiere más de los otros subtipos (características autoinflamatorias)

→ Fiebre típicamente cotidiana

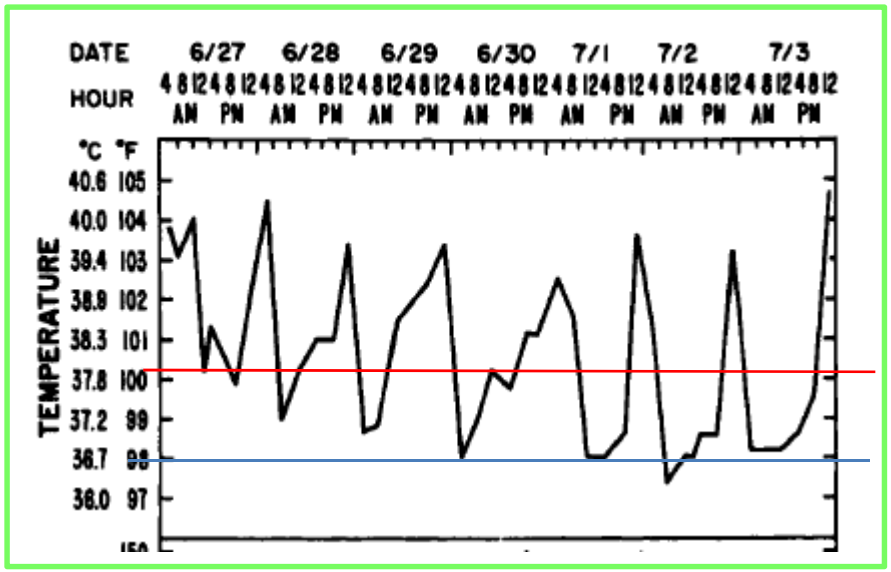
→ Sinovitis 88% de los pacientes de inicio

(aunque pueden no desarrollarlo hasta meses después).

→ **Síndrome de activación macrofágica (SAM)**

Rheum Dis Clin N Am (2012)
J Rheumatol (2008)
J Pediatr (2005)

AIJ sistémica.



Síndrome activación macrofágica (SAM)

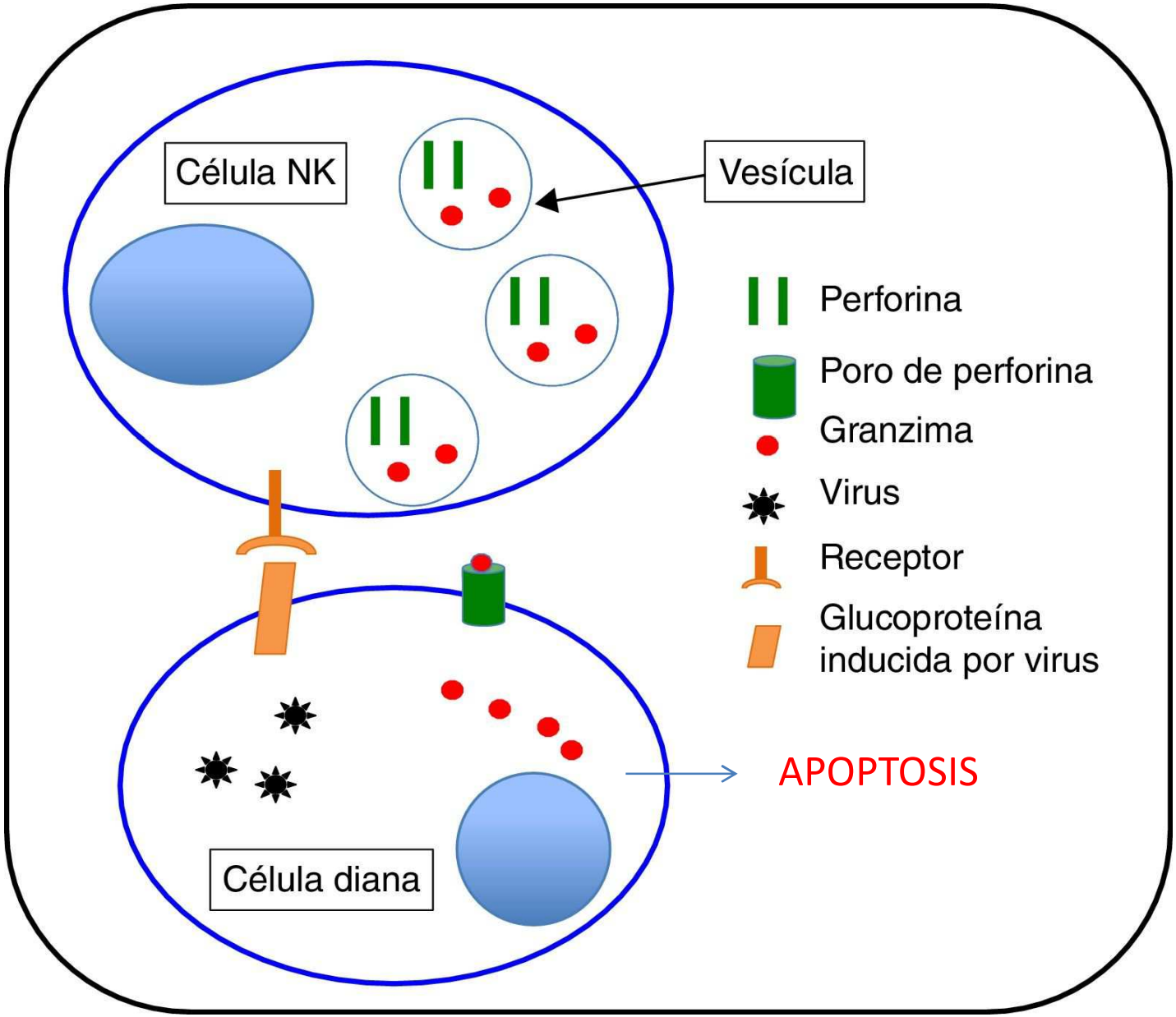
- ***Complicación potencialmente fatal*** de los desórdenes inflamatorios sistémicos.
- ***> AIJ sistémica (AIJS) y Still del adulto***

  → **Prevalencia** ***10 % (30 -40 % subclínica)***
- **Mortalidad 30 % (8%** con diagnóstico/ tto oportuno)*
- ***Linfohistiocitosis hemofagocitica (LHH)*** ***<u>secundaria o reactiva</u>***

  → inducida por propia actividad (52 %), infecciones (34%) o cambios en el tratamiento (4%).

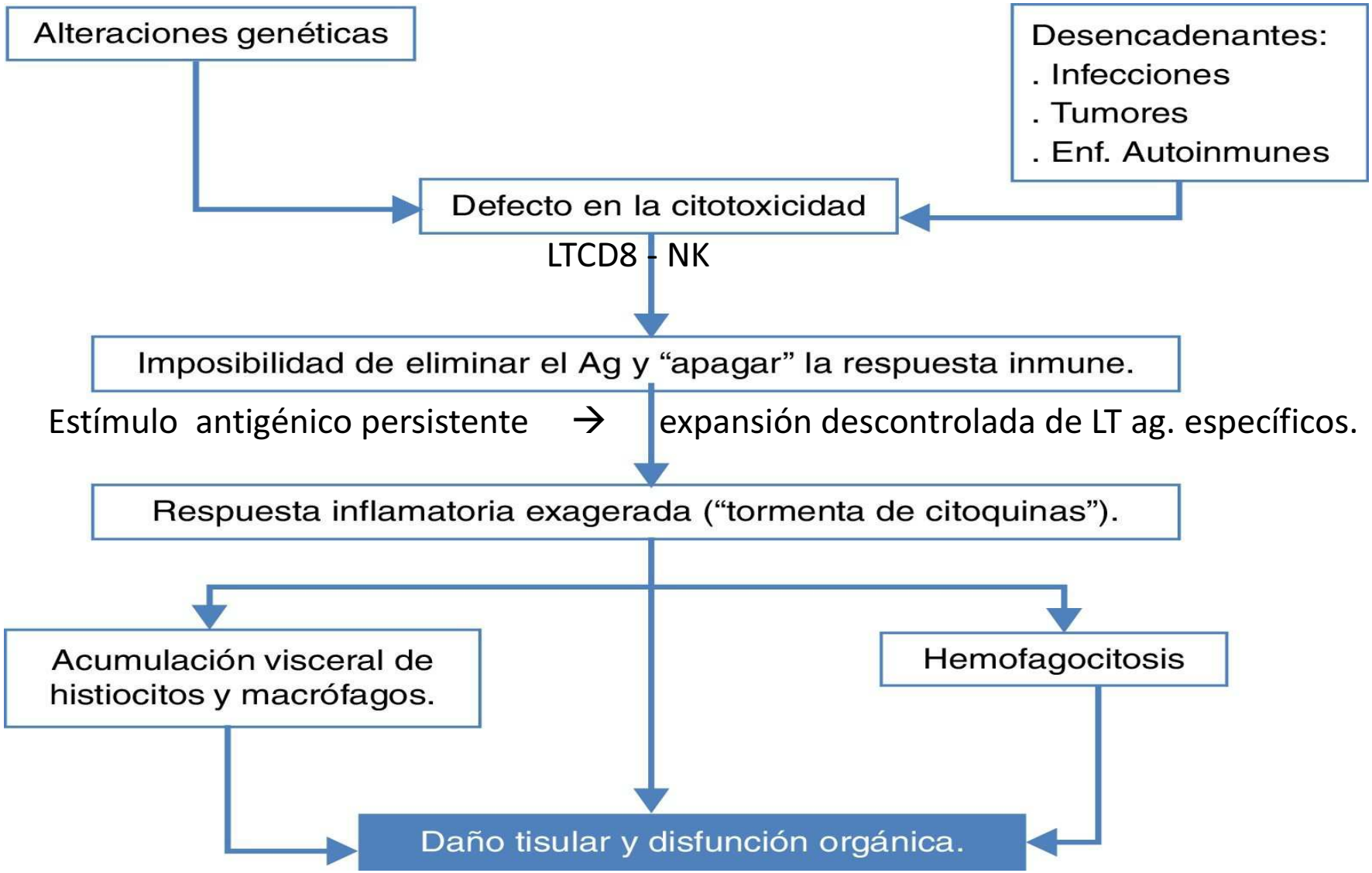
* Minoia et al. 2014/ 2015

Citólisis mediada por gránulos: Sistema Inmunocompetente



Síndrome de activación macrofágica.

FISIOPATOGENIA LHH



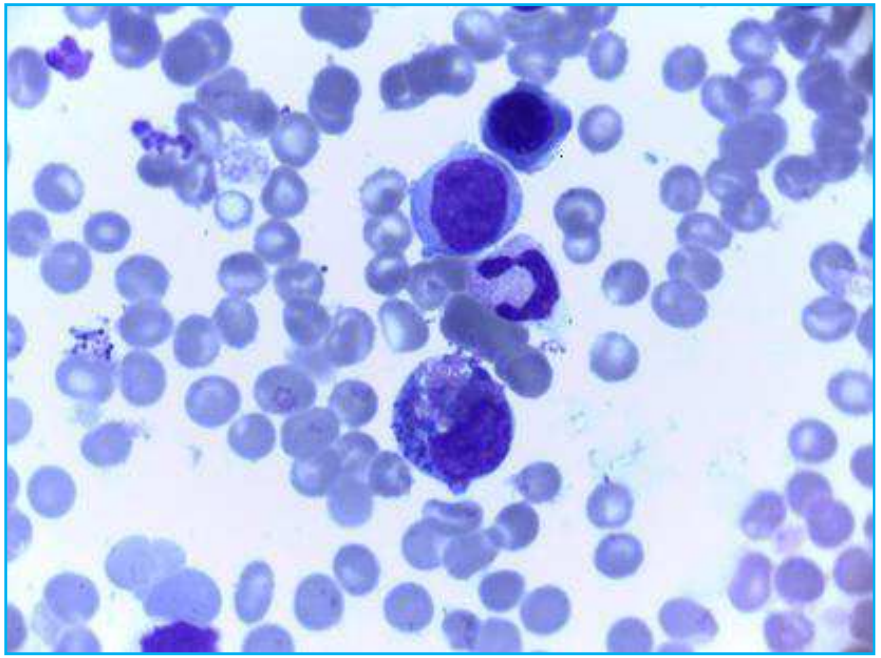
Síndrome de activación macrofágica.

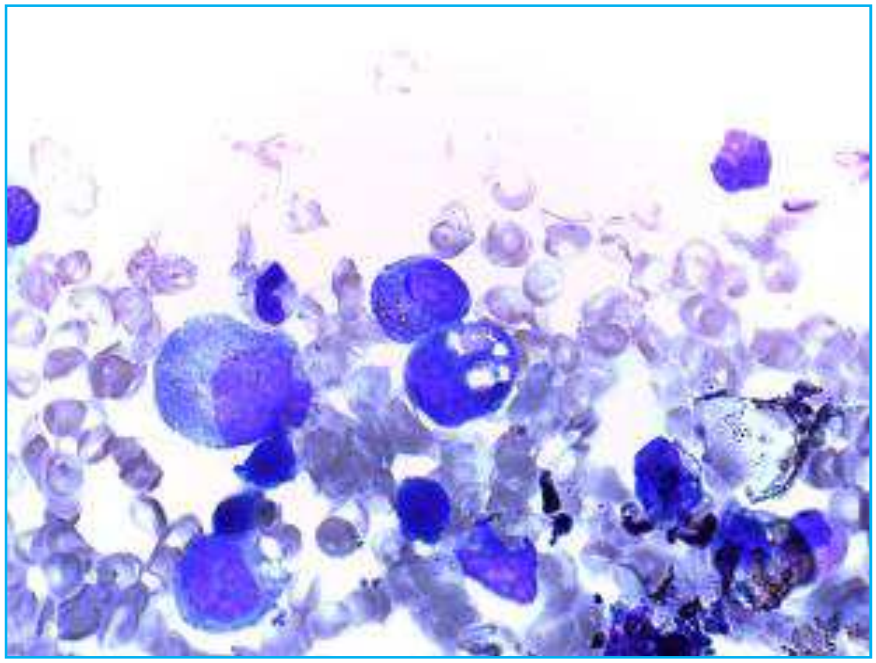
MANIFESTACIONES CLINICAS
FIEBRE
HEPATOESPLENOMEGALIA LINFADENOPATÍAS
EDEMAS
HEMORRAGIAS
TRASTORNOS NEUROLOGICOS
ICTERICIA
RASH

LABORATORIO
CITOPENIAS
AUMENTO ENZIMAS HEPATICAS
COAGULOPATÍA
CAIDA DE VSG
HIPERTRIGLICERIDEMIA
HIPONATREMIA HIPOALBUMINEMIA
HIPERFERRITINEMIA

Síndrome de activación macrofágica.

HISTOPATOLOGÍA
HEMOFAGOCITOSIS MACROFAGICA EN MO





Síndrome de activación macrofágica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAM EN AIJ SISTÉMICA

*Ravelli et al 2005**

1. Criterios de laboratorio:
   - Disminución del recuento de plaquetas (≤ 262 x 10^9/L)
   - Aumento de GPT (>59 UI/l)
   - Disminución de los leucocitos (≤4,00 x 10^9/l)
   - Hipofibrinogenemia (≤2,5 g/l)
2. Criterios clínicos:
   - Disfunción del SNC (irritabilidad, desorientación, cefalea, convulsiones, coma)
   - Hemorragias (púrpura, sangrado gingival...)
   - Hepatomegalia (≥3 cm por debajo del reborde costal)
3. Criterio histopatológico
   - Evidencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea

Reglas diagnósticas:

- Se requieren dos criterios de laboratorio o un criterio clínico y uno de laboratorio
- El aspirado de MO para demostrar hemofagocitosis, solo en casos dudosos

* J Pediatr. 2005;146:598-604.

Síndrome de activación macrofágica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAM EN AIJ SISTÉMICA

*Ravelli et al 2005**

- Los criterios diagnosticos preliminares de SAM en AIJs fueron publicados en 2005

→ Experiencia de 1 centro

→ ***No están validados***.

- El ***criterio clínico mas útil como clasificatorio*** que diagnóstico

→ aparición tardía en el curso del SAM.

Síndrome de activación macrofágica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAM EN AIJ SISTÉMICA

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

RAVELLI ET AL

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
DOI 10.1002/ART.39332
© 2016, American College of Rheumatology

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAM EN AIJ SISTÉMICA

Consenso Internacional 2016

- 1er paso → identificar los datos mas útiles mediante una encuesta Delphi
- **Criterios elegidos**

Laboratorio

Hiperferritinemia	**Leucopenia**
Trombocitopenia	Descenso de VSG
Hemofagocitosis en MO	Hipertrigliceridemia
Aumento enzimas hepáticas	Hipofibrinogenemia

Clínica

Fiebre persistente > 38 º

- 2do paso → Aplicar los criterios a pctes con AIJs y SAM, con AIJs activa sin SAM y otros con infecciones sistémicas (discriminan SAM de otras situaciones?)

2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Paciente febril con AIJ sistémica conocida/probable se clasifica con SAM si cumple los siguientes criterios:

Ferritina > 684 ng/ml

más 2 de los siguientes:

- ***Plaquetas ≤ 181000***
- ***Aspartato aminotrasferasa (GOT) > 48un/L***
- ***Triglicéridos > 156 mg/dl***
- ***Fibrinógeno ≤ 360 md/dl***

Las anormalidades de laboratorio no deben explicarse por otras causas

Síndrome de activación macrofágica.

DIFERENCIAS CLINICAS AIJ ACTIVA - SAM

	AIJ SISTEMICA	SAM
FIEBRE	ALTA, INTERMITENTE	ALTA, CONTINUA
LINFADENOPATÍAS	++	+
HEPATOESPLENOMEGALIA	+	+
DISFUNCIÓN HEPÁTICA	-	+++
PIEL	**RASH EVANESCENTE**	**RASH PETEQUIAL RASH FIJO**
SNC	-	**IRRITABILIDAD, SOMNOLENCIA, ESTUPOR, COMA**
CID	-	**+**

Curr Opin Rheum 2007; 19: 477 - 481

Síndrome de activación macrofágica.

DIFERENCIAS LABORATORIO AIJ ACTIVA - SAM

	AIJ SISTEMICA	SAM
LEUCOCITOS	LEUCOCITOSIS	LEUCOPENIA
PLAQUETAS	HIPERPLAQUETOSIS	PLAQUETOPENIA
HB	ANEMIA	ANEMIA
VSG	↑↑	↓
BILIRRUBINA	NORMAL	↑
ENZIMAS HEPÁTICAS	↑	↑↑↑
FERRITINA	↑	↑↑↑
FIBRINÓGENO	N o ↑	↓↓
PROTROMBINA/ KPTT	N	↓ / PROLONGADO
ALBUMINA	N o ↓	↓↓
MIELOGRAMA	-	HEMOFAGOCITOSIS

Curr Opin Rheum 2007; 19: 477 - 481

Predictores tempranos: curso agresivo

- Compromiso articular **bilateral simétrico**
- **Poliartritis al inicio**
- **Edad temprana** de inicio
- Enfermedad **severa / extensa** al inicio
- Artritis de **columna cervical**
- Radiografías con **erosiones o pinzamientos**
- Afectación temprana **cadera, muñeca y tobillo** (1er año).
- **FR positivo**
- **Trombocitosis** a los 6 meses de aparición y / o persistencia de características **sistémicas / extraarticulares** en la AIJs.

Flato. J Rheum 2003 - Esbjornsson. Clin Exp Rheumatol. 2015

Marcadores de laboratorio
AIJ "temprana"

- La AIJ es la enfermedad más común pero el **grupo más heterogéneo de las enfermedades reumáticas en la infancia.**
- Se carece de biomarcadores bien estudiados y publicados para dx y/o monitoreo en AIJ (≠ AR).
- Los **subgrupos de artritis exigen identificar biomarcadores específicos** de cada uno para diagnóstico / monitoreo y tto.
- El valor diagnóstico / pronóstico del biomarcador podría variar según el subgrupo de AIJ y el tipo de huéspedes.

Patwardhan A (July 13, 2019)

Marcadores de laboratorio
AIJ "temprana"

- **Osteopontina sérica elevada** al inicio en no respondedores MTX (vs respondedores)

→ señal para introducción temprana del agente biológico *.

- **S100A12 elevada en AIJs** (pro inflamatoria)

→ Marcador de actividad y recaída de la enfermedad

→ D/D infecciones sistémicas severas/leucemia**.

- Complejos **MRP-8 / MRP-14** (secretados por macrófagos activos)

→ AIJS elevados significativamente vs controles, otras ETC, infecciones sistémicas y leucemia***.

→ Marcador de respuesta a MTX.

* J Rheumatol 2009
** Arthritis Rheum 2008
*** Arthritis Rheum 2009

Imágenes AIJ "temprana"

- **RMI** cambios tempranos pueden observarse previos a la manifestación clínica → **proliferación sinovial irregular**

- **Ecografía doppler articular** → permite detectar **sinovitis mostrando hipervascularización (activa)**. NO puede detectar edema óseo.

Arthritis Care Res 2011

- Lograr la **inactividad dentro de los primeros 6 meses** → influye (+) pronóstico a largo plazo.

Arthritis Care Res 2009

Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil

Lupus eritematoso sistémico.
Formas de presentación.

ENFERMEDAD AGUDA
(Curso fatal)

↔

INSIDIOSA
(Larga historia de manifestaciones intermitentes)

Manifestaciones clínicas
Daño orgánico

} dependen de ***edad de inicio, sexo y raza***

Manifestaciones iniciales

- ***90 %*** ***Sint /constitucionales***
- 20 – 82 % Comp. Renal
- 20 – 74 % Comp. Musculo esquelético
- 22 – 74 % Rash malar
- 15 – 45 % Linfadenopatías
- 15 – 74 % Visceromegalias

Lupus eritematoso sistémico.
Formas de presentación.

- ***Enfermedad heterogénea*** → gran variabilidad clínica y serológica.
- Subdivisión de los pacientes en "***grupos más homogéneos***"

raza/ sexo/ edad al dx/ perfil de autoac

→ factores modificadores de curso y pronóstico

→ se asocian a manifestaciones clínicas particulares

- ***Comportamiento clínico y pronóstico diferente*** entre

→ hombres y mujeres

→ los diagnosticados *antes de los 18 años (LES juvenil)*, entre los18 y los 50 y después de los 50 años (LES de inicio tardío)

→ en las diferentes razas

Lupus eritematoso sistémico.
Formas de presentación según género.

- <u>Manifestaciones iniciales en hombres lúpicos</u>

  Estudio Gladel * (n= 123 hombres/ 1214 pcts → 10 %)

	Hombres %	Mujeres %	Valor de P
Síntomas generales	56,1	42,2	0,004
Fiebre	42,3	27	0,001
Pérdida de peso	23,6	11,8	0,001
Convulsiones	0,8	4,5	< 0,05
Anticardiolipina IgG	68,2	49	0,0176
Hipocomplementemia C3	61,3	48,1	0,0260
Prednisolona	85	77,5	0,049
Antimaláricos	66,7	75,6	0,037

* García y cols´05

Lupus eritematoso sistémico.
Formas de presentación según edad.

- Manifestaciones iniciales según la edad. * (n= 179)

Manifestaciones	LES JUVENIL (< 18 a) 27.3 % M:H = 6:1	LES ADULTO (>18) 82.7% M : H = 9.8 :1	OR
Vasculitis cutánea	**44.8 %**	27.6 %	2.12
Lupus Discoideo	**26.5 %**	13.8 %	2.24
Nefropatía	**67.3 %**	48.4 %	2.19
Neuropsiquiátrico	**36.7 %**	20 %	2.32
Nefropatía	**18.3 %**	7.6 %	2.7
Artritis	22.4 %	**39.2 %**	4

* Carreño y cols

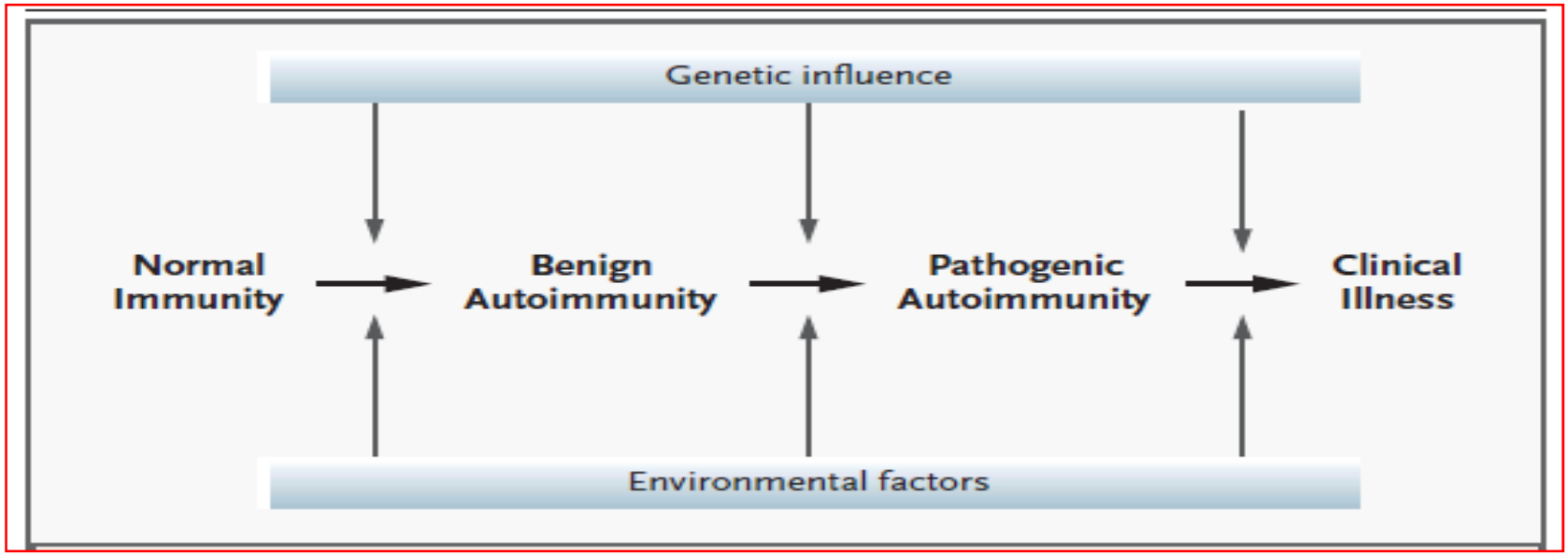
Lupus eritematoso sistémico.
Formas de presentación según edad.

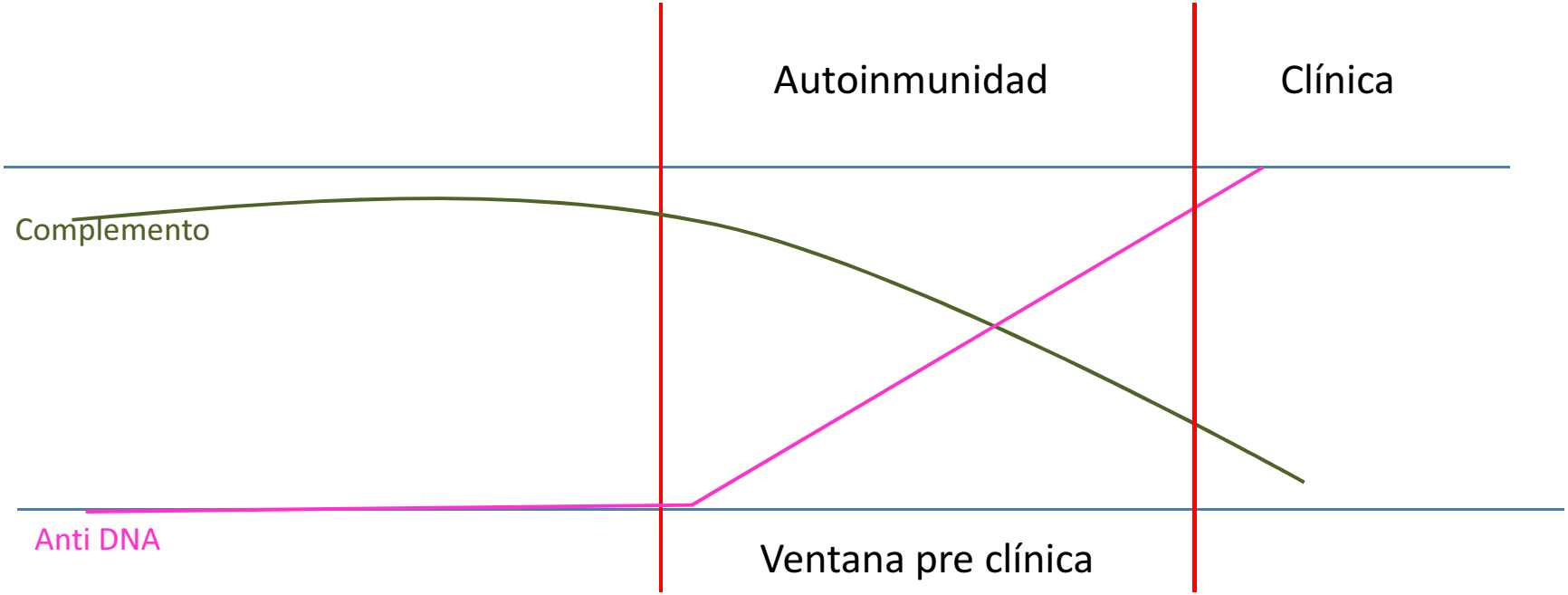
- Estudio Gladel *.

	LES JUVENIL (< 18 a) 18.9 % - M:H = 9:1	LES ADULTO (>18) 81.1%
Edad al diagnóstico	15. 3 años (13 – 16.7)	29 (23 – 37.5)
Actividad Lúpica (SLEDAI)	>	<
Daño acumulado (SDI)	<	>
Manifestaciones más ftes.	Fiebre Ulceras orales Corea/ Enf cerebro vascular Eritema malar Anemia ACL IgM	Mialgias Neuropatías craneales Creat > 1.5

Subgrupo LES de inicio juvenil → 92.2 % dx 10 – 18 años

* Ramírez y cols ´08


Genetic influence
Normal Immunity
Benign Autoimmunity
Pathogenic Autoimmunity
Clinical Illness
Environmental factors


Autoinmunidad
Clínica
Complemento
Anti DNA
Ventana pre clínica

Lupus eritematoso sistémico juvenil. Formas de presentación.

- Manifestaciones clínicas iniciales * (n=95)

Hallazgos Clínicos	Pacientes (n)	%
Musculo esqueléticos	74	**78**
Sínt. constitucionales	55	**58**
Síndrome febril	54	**57**
Cutáneas típicas	48	50
Nefritis	43	45
Hematológicas	39	41
Cardiopulmonares	24	25
Compromiso SNC	15	16

* Meiorin y col. HNRG´01.

Enfermedades reumáticas. ABORDAJE.

- El diagnóstico de las ETC → **CLINICO**
- La manifestación principal es la **artritis** → NO excluyente
- Descartar **otros procesos** con similar presentación (infecciosos, infiltrativos y tumorales)
- Ninguna alteración de laboratorio define en si misma el Dx

→ Definir pronóstico

→ Evaluar actividad inflamatoria de la enf/ rta al ttO.

Enfermedades reumáticas. RECORDAR

Cada una de las ***condiciones responsables*** de las manifestaciones ME en un niño tienen:

- Un conjunto típico de síntomas
  - **Diagnóstico clínico / Descartar otros procesos simuladores**
- Un grupo de edad característico en el que pueden producirse
  - **Conocer la edad típica en la que ciertas enfermedades tienden a ocurrir**
- Otros hallazgos habituales que contribuyen al dx
  - **Re plantear el dx cuando las manifestaciones se apartan de lo esperado**

Muchas Gracias