

Recibido: 04/06/2024.
Aceptado: 19/08/2024.

Vol. 33, Núms. 2 y 3 | Mayo-Diciembre 2024
pp 77-81

Uso de rituximab en esclerodermia panesclerosante en la infancia: reporte de caso

Rituximab use in pansclerosing scleroderma in childhood: case report

Dr. Adolfo Martín Díaz,*‡ Dra. Verónica Meléndez,*§
Dra. Carolina López,*¶ Dra. Dilcia Saucedo-Acosta,*||
Dra. Dina Raquel Álvarez-C,**** Dra. Rebecca Paredes-Bonilla‡‡

RESUMEN. La esclerodermia es una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo, se divide en sistémica y localizada. La morfea panesclerótica incapacitante de la infancia o esclerodermia panesclerosante (EP) es una variante atípica y severa de la esclerodermia localizada, generalmente conlleva un mal pronóstico. El tratamiento de la enfermedad avanzada sigue siendo un reto para el clínico. El uso de terapia biológica en esta enfermedad continúa en etapas experimentales. A continuación, se presenta un caso de paciente de once años que fue sometido a terapia con rituximab para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: esclerodermia localizada, panesclerodermia, rituximab.

ABSTRACT. Scleroderma is an autoimmune disease of the connective tissue. It is subdivided into systemic and localized scleroderma. Disabling panesclerotic morphea of childhood or pansclerosing scleroderma (PS) is a rare and severe variant of localized scleroderma, usually with a poor prognosis. The treatment of advanced disease remains a challenge for clinicians. The use of biological therapy is controversial and remains in experimental phases. Hereinafter is a case of an 11-year-old patient who underwent rituximab therapy to improve his life quality.

Keywords: localized scleroderma, panscleroderma, rituximab.

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia es una conectivopatía autoinmune que se caracteriza por un aumento en la producción de colágeno a nivel cutáneo y/o multiorgánico. Se asocia con deterioro funcional musculoesquelético, neurológico y extracutáneo.¹ Se divide en localizada (morfia) y sistémica. La clase localizada únicamente involucra la piel y estructuras subcutáneas. La esclerodermia sistémica afecta distintos órganos, entre ellos el corazón, pulmones, riñones, sistema digestivo, etcétera.² El subtipo localizado panesclerosante es el más severo y menos estudiado.

La esclerodermia panesclerosante es infrecuente, incapacitante y hasta mutilante; comienza en las extremidades y migra a otras localidades como tronco, cara u otros anexos. La fibrosis en estos casos tiende a ser rápidamente progresiva, comprometiendo dermis, tejido subcutáneo, músculo, fascia y en los peores casos, hueso. La mayoría de los casos documentados son en niños menores de catorce años.³

Citar como: Díaz AM, Meléndez V, López C, Saucedo-Acosta D, Álvarez-C DR, Paredes-Bonilla R. Uso de rituximab en esclerodermia panesclerosante en la infancia: reporte de caso. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2024; 33 (2-3): 77-81. <https://dx.doi.org/10.35366/120448>



Se desconoce la etiología exacta de la enfermedad. La predisposición genética, inmunológica, vascular y la exposición ambiental dan lugar a la injuria microvascular, activación queratinocítica y consecuentemente, a la inflamación.¹ La desregulación entre la producción de fibrosis y fibrólisis mantienen en pie la activación de fibroblastos y la transición mesénquimo-epitelial, que resulta en síntesis excesiva de matriz extracelular y depósito de colágeno.³ Dentro de los mecanismos ambientales destacados se incluyen las infecciones virales asociadas al virus de la varicela zóster, citomegalovirus y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por mencionar algunos. En menor escala se describe el uso de medicamentos, efectos adversos a vacunas, uso de pesticidas o estrés psicológico.^{4,5}

Inicialmente, las respuestas mediadas por linfocitos colaboradores TH1 y TH17 se atribuyen como responsables de los cambios de la enfermedad activa. En fases avanzadas de fibrosis y daño estructural hay protagonismo de las respuestas mediadas por linfocitos TH2.⁶

La esclerodermia localizada abarca una gama de manifestaciones y subtipos, desde los leves que únicamente tienen repercusiones cosméticas hasta los subtipos más agresivos. Existen numerosas clasificaciones que toman en cuenta aspectos clínicos y/o demográficos según la conveniencia del autor. La clasificación empleada en su mayoría es la clasificación de Padua, la cual categoriza en: circunscrita, lineal, generalizada, panesclerótica y mixta.^{7,8} Dentro de las manifestaciones cutáneas iniciales se encuentran las placas eritematosas o violáceas en piel aparentemente normal. En etapas tardías de la enfermedad, la fibrosis causa la induración característica de las lesiones, permaneciendo el color violáceo en las afueras y observándose en tonalidad blanca nacarada en

el centro. En este punto, es común encontrar alteraciones pigmentarias, sea hipo o hiperpigmentación, atrofia de la epidermis y dermis, pérdida del tejido subcutáneo y adelgazamiento progresivo de la piel.⁶ Resulta importante destacar que, pese a su componente autoinmune, generalmente no se relaciona con esclerodactilia ni con el fenómeno de Raynaud.⁹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de once años, sin antecedentes personales patológicos, con datos familiares de hipotiroidismo en la madre. Presentó infección por virus de varicela zóster, sin complicaciones. Dos meses después inició con lesiones hiperpigmentadas en la piel localizadas en el tronco, región abdominal y ambos miembros inferiores, con anquilosis bilateral de tobillos, sin ulceración al momento del ingreso al servicio de Inmunología.

Los estudios de laboratorio preliminares mostraron datos de eosinofilia sin alteraciones hematológicas adicionales. Se realizaron análisis de anticuerpos y se obtuvieron resultados negativos en: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos SCL-70, anticuerpos anti-SS-B/La y anticuerpos Anti-Smith. Inicialmente, el paciente cursó con hipergammaglobulinemia IgG de 3,041 mg/dL. En etapas iniciales, no se vieron afectados los valores del complemento sérico (C3 y C4); se descartó daño sistémico ante espirometría con función pulmonar normal y mecánica gastroduodenal no alterada en la serie esofagogastroduodenal.

Se inició tratamiento con metotrexato en dosis terapéuticas, 10 mg cada semana, y prednisona 30 mg cada día; al cabo de cuatro semanas, mostraba importante deterioro global, evidente progreso de es-



Figura 1:

Paciente completamente esclerosado antes de la terapia biológica.

clerosis total en cadera, rodillas y tobillos (*Figura 1*). El paciente presentaba contractura de manos y pies que imposibilitaba la deambulación. Al fallo terapéutico con corticosteroides, incluyendo pulsos con metilprednisolona y metotrexato, desarrolló complicaciones asociadas como síndrome de Cushing e hipertensión arterial secundaria (*Figura 2*). Debido a la evolución clínica desfavorable, se considera al paciente refractario a la terapia convencional.

Tras revisión de literatura, se decide iniciar manejo biológico con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en dosis de 375mg/m² una vez por semana por cuatro semanas. Gradualmente fue recobrando la

elasticidad de la piel y movilidad de sus articulaciones, logrando extensión y flexión de las extremidades lo que permitió la deambulación propia. Es importante destacar que durante su tratamiento biológico cursó con hipotiroidismo subclínico y con hipocomplementemia con valores de C3 de 81.29 mg/dL y C4 de 2.19 mg/dL. La IgG se mantuvo en valores altos, sin embargo disminuyó a la mitad del valor de su ingreso.

Dos años después del cuadro debutante y la inmunoterapia, no muestra alteraciones laboratoriales. El paciente ha recuperado la funcionalidad total de sus miembros, reincorporándose a sus actividades diarias sin recaídas (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

La esclerodermia panesclerosante es una enfermedad rara. La incidencia estimada es de 0.34 a 2.7 casos por cada 100,000 habitantes, de los cuales hasta 30% debutan en la primera infancia.¹ Estudios de cohorte elaborados en población pediátrica, demostraron más de 50% de prevalencia del subtipo lineal vs 1.1% del subtipo panesclerótico.¹

Los patrones clínicos presentados en la infancia difieren de aquellos con los que se debuta en la adultez. La acumulación de síntomas puede ser gradual, instaurándose en un tiempo variable de semanas hasta meses. En etapas tempranas de la enfermedad, se presentan síntomas constitucionales inespecíficos. A medida que se va prolongando la fiebre y van apareciendo úlceras orales y otros datos clínicos sugestivos de autoinmunidad se va perfilando el diagnóstico.



Figura 2:
Síndrome de Cushing secundario a corticosteroides.



Figura 3:
Dos años postaplicación de rituximab.

En 20-40% de los casos, los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas ya sea en el lugar anatómico de la lesión inicial o en zonas aledañas.² Las afecciones extracutáneas más frecuentes son las musculoesqueléticas. Una vez que la esclerodermia panesclerótica ha invadido tejidos adyacentes se observan contracturas articulares, atrofia muscular, entre otros; tal como se evidenció en el caso que presentamos.

El diagnóstico de la esclerodermia localizada es inicialmente clínico y se confirma con biopsia de piel y tejidos subcutáneos. En fase activa de la enfermedad, los reactantes de fase aguda pueden estar elevados. La presencia de anticuerpos es variable e inespecífica. El factor reumatoideo puede estar presente hasta en 30% de los casos, asociándose a mayor daño articular. Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos con mayor frecuencia (hasta 73%), los anticuerpos anticardiolipinas predominan en población adulta.^{4,9} Los estudios de imágenes sirven para descartar compromiso de tejidos profundos o para monitoreo de las lesiones ya establecidas. Existen parámetros más especializados y específicos para evaluar el compromiso cutáneo: prueba de estudio cutáneo de escleroderma localizado (LoSCAT, por sus siglas en inglés) y la escala modificada de Rodnan.⁸

El tratamiento es proporcional a la severidad de la enfermedad, compromiso de tejidos profundos y localización de las lesiones. La mayoría de los casos resultan autolimitados y mejoran con buena lubricación.³ El uso del metotrexato ha cambiado el pronóstico de los pacientes, disminuyendo las alteraciones en el crecimiento óseo y la necesidad quirúrgica. El reconocimiento de la enfermedad en fase activa es crítico para atacar y detener el proceso inflamatorio en curso. Actualmente, el metotrexato junto con corticosteroides sistémicos continúa siendo primera opción de tratamiento en pacientes con esclerodermia moderada o severa. Sin embargo, no hay una terapia universal reconocida para este tipo de pacientes.¹⁰ El Grupo *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA) presenta dos pautas de dosificación para metotrexato según estudios doble ciego analizados: metotrexato 15 mg/m²/semana (máximo 25 mg) y corticoides sistémicos 1-2 mg/kg/d durante 2-3 meses con descenso progresivo posterior o metotrexato en la misma dosis mencionada junto con metilprednisolona vía endovenosa 15-30 mg/kg, máximo 1 gramo por tres días consecutivos, que pueden repetirse mensualmente en función de la gravedad y respuesta.¹¹

El micofenolato mofetil (MMF) se utiliza como alternativa en aquellos pacientes corticodependientes o que no toleran o presentan efectos adversos al metotrexato. Un estudio retrospectivo en esclerodermia localizada en

niños demostró que su uso es seguro y eficaz en esta población. La dosis recomendada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) es de 600 mg dos veces al día para los pacientes por debajo de 1.25 m²; 750 mg dos veces al día para los pacientes entre 1.25 m² y 1.5 m² y 1,000 mg dos veces al día para los pacientes por arriba de 1.5 m².^{6,11}

Los fármacos inmunomoduladores se han dejado para casos resistentes al tratamiento convencional, como terapia experimental. El uso *off-label* de los agentes biológicos como el rituximab en pediatría continúa siendo controversial, se basa en estudios realizados en adultos, en quienes se ha observado mejoría en la función pulmonar en pacientes con afección sistémica y también en las lesiones cutáneas y su apariencia.¹² Inicialmente se aprobó para pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado. Al regular las etapas iniciales de activación y diferenciación de las células B, se ha expandido su uso a distintas neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras afecciones inmunológicas refractarias a tratamiento.¹³

El anticuerpo químérico monoclonal se ha asociado a riesgo de hipogammaglobulinemia y neutropenia por su depleción de las células B preplasmáticas al unirse al antígeno CD20. No obstante, apenas se ha encontrado un caso documentado de infección respiratoria grave tres meses después de la última dosis de rituximab.^{14,15} En este caso, el uso de rituximab tuvo éxito.

CONCLUSIONES

La terapia convencional siempre debe ser el manejo inicial en la esclerodermia. El uso de los agentes biológicos se describe principalmente en pacientes con artritis reumatoideas y nefritis lúpica, se necesitarán estudios adicionales para sustentar su uso en la esclerodermia de la infancia. Si bien no existe suficiente evidencia científica que respalde el empleo de terapia biológica, en aquellos casos refractarios al tratamiento inmunosupresor, su uso puede resultar favorable para los pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

- Vasquez-Canizares N, Li SC. Juvenile localized scleroderma: updates and differences from adult-onset disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021; 47 (4): 737-755.
- Ayala-Servin N, Duré-Martínez MA, Urizar-González CA, González M, Contreras CR. Esclerodermia cutánea localizada (Morfea): reporte de caso. *Med Clín Soc*. 2021; 5 (2): 100-105.
- Romero DB, Zegpi TMS, Castillo AC, González BS, Torres FS. Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75 (2): 166-172.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG et al. Juvenile localized scleroderma: clinical

- and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology*. 2006; 45 (5): 614-620.
5. Khamaganova I. Localized scleroderma: predisposing and triggering factors. *Open Dermatol J*. 2017; 11 (1): 1-11.
 6. Velasco-González MV, Paredes MCL, Sánchez M, de Querol S, Esteban SR, Sánchez-Sánchez E et al. Serie: Protocolos de la AEP Comité científico de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica: Serie: Protocolos AEP. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
 7. Prasad S, Zhu JL, Schollaert-Fitch K, Torok KS, Jacob HT. An evaluation of the performance of current morphea subtype classifications. *JAMA Dermatol*. 2021; 157 (4): 399.
 8. Strickler A, Gallo S, Jaramillo P, de Toro G. Morfea o esclerodermia localizada juvenil, caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87 (4): 279-283.
 9. Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED. Localized scleroderma progressing to systemic disease. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1993; 36 (3): 410-415.
 10. Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg*. 1999; 18 (3): 210-225.
 11. 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 (11): 1410-1413.
 12. Zulian F, Tirelli F. Treatment in juvenile scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22 (8): 45.
 13. Danés I, Agustí A, Vallano A, Ferrer A, López A, Cortés-Hernández J et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69 (9): 1689-1699.
 14. Rafiq N, Wood M, Leone V. Proceedings of the 24th Paediatric Rheumatology European Society Congress: Part two: Athens, Greece. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15 (Suppl 2): 65.
 15. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzzi A, Sirinian C et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology*. 2010; 49 (2): 271-280.

Correspondencia:

Adolfo Martín Díaz

Hospital María de Especialidades Pediátricas,
Tegucigalpa, Honduras.

E-mail: mdiaz@hospitalmaria.org,
adolfmart@hotmail.com