
EDUCACION MEDICA CONTINUA

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Overlap syndrom

Drs.: Alfredo Mendoza Amatller*, Samara Gorena Antezana**

Introducción

El espectro clínico de las enfermedades del tejido conectivo es extremadamente diverso. Múltiples síntomas y signos podrían presentarse en diferentes combinaciones: en algunos casos se trata de combinaciones específicas de síntomas que frecuentemente se presentan juntos, en la mayoría de los casos en asociación con autoanticuerpos contra constituyentes nucleares bien caracterizados. Esto ha llevado a la definición de enfermedades específicas del tejido conectivo basada en la presencia de síntomas y signos particulares, en asociación con hallazgos serológicos específicos. Sin embargo, muchos pacientes con síntomas de enfermedad del tejido conectivo no satisfacen totalmente los criterios diagnósticos para una enfermedad específica: tales pacientes podrían estar en una etapa inicial de alguna de estas enfermedades y luego podrían desarrollar una específica. La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es el clásico ejemplo de un síndrome indiferenciado dentro de las enfermedades del tejido conectivo. La justificación de definir a la EMTC como una enfermedad específica del tejido conectivo está basada en parte, en la presencia de autoanticuerpos a antígenos nucleares particulares, por ejemplo UI-RNA-asociado a proteínas, UI ribonucleoproteína nuclear pequeña (UI-snRNP)

Fisiopatología

La EMTC tiene síntomas de muchas enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, miositis, dermatomiositis). A continuación se mencionan los criterios diagnósticos de la EMTC publicados por algunos autores.

Criterios de Sharp (1972)

- El diagnóstico definitivo requiere 4 criterios mayores con anti-U I RNP positivos y anti-Sm negativos.
- El diagnóstico probable requiere 3 criterios mayores y 2 menores mas la positividad de anti-U 1- RNP.
- El diagnóstico posible requiere 3 criterios mayores sin evidencia serológica de enfermedad.

Los criterios mayores son: miositis severa, compromiso pulmonar (lesiones vasculares en biopsia pulmonar), fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica, manos tumefactas o esclerodactilia y altos niveles de anti-U 1- RNP con anti-Sm negativos.

Los criterios menores son: alopecia, leucopenia «4.000 glóbulos blancos/mm³), anemia, pleuritis, pericarditis, artritis, neuralgia del trigémino, exantema malar, trombocitopenia «1 00.000/mm³), miositis leve e historia de tumefacción en las manos.

Clasificación de Alarcón-Segovia y Villareal

- El criterio serológico es la positividad de los anti-RNP con títulos mayores de 1:1600
- Los criterios clínicos son (al menos 3): edema de las manos, fenómeno de Raynaud,acroesclerosis, sinovitis y miositis.

Criterios de Kasukawa

- El diagnóstico requiere 3 de las siguientes condiciones: positividad de uno de los dos síntomas principales, positividad de anticuerpos anti-RNP y positividad en uno o más hallazgos en 2 de las tres categorías de la enfermedad. Los siguientes son hallazgos de las categorías de la enfermedad:

Pediatra - Inmuno alergólogo, Jefe de la Unidad de Urgencias Pediátricas, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga U". La Paz"- Bolivia.

** Médico Pediatra. La Paz – Bolivia

- Lupus sistémico *like*: poliartritis, linfadenopatía, eritema facial, pericarditis o pleuritis, leucopenia o trombocitopenia.
- Esclerosis sistémica progresiva *like*: esclerodactilia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, hipornotilidad esofágica.
- Polimiositis *like*: debilidad muscular, incremento de los niveles séricos de creatinina y patrón miogénico en la electromiografía.

Síntomas comunes son el fenómeno de Raynaud y la tumefacción de los dedos y manos.

Epidemiología

Se trata de una patología rara, en los Estados Unidos de Norteamérica, se estima que grandes centros reumatológicos pediátricos tienen entre 5 y 15 casos activos, no se ha reportado una distribución étnica específica; existe predominancia de casos en el sexo femenino, con una edad media de inicio de la enfermedad alrededor de los 12 años.

Clínica

La EMTC fue descrita inicialmente en 1972 por Sharp como un síndrome único con características de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis asociada con autoanticuerpos hacia U1-RNP, sin embargo la percepción clínica de la EMTC ha evolucionado considerablemente en los últimos años, por ejemplo, no todos los casos tienen un curso benigno.

La presentación más frecuente de la EMTC la constituye un niño con poliartritis, malestar general y fenómeno de Raynaud; el paciente también puede presentar los siguientes síntomas: debilidad muscular proximal, exantema (exantema púrpurico usualmente palpable), disfagia, fiebre, nódulos reumatoideos, alopecia y telangiectasias.

Si bien los signos son inespecíficos debe prestarse mayor atención a la presencia de: alopecia, dolor costal, frote pericárdico, exantema malar, exantema petequeal, tumefacción de las manos, neuropatía del trigémino,acroesclerosis, distensión epigástrica.

La poliartritis está considerada como una característica prominente de la enfermedad, generalmente es leve, pero puede también ser deformante y erosiva, puede asociarse a una erupción cutánea de coloración violácea, con descamación en dedos y codos; al igual que en la artritis reumatoide juvenil, puede existir compromiso prominente de la articulación temporomandibular, que podría llevar a una disfunción de la articulación en asociación con daño radiológico.

A nivel cardíaco pueden observarse anomalías pericárdicas, como engrosamiento o derrame pericárdico que generalmente no son hemodinámicamente significativas, también podrían observarse lesiones verrucosas a nivel de la válvula mitral semejantes a las encontradas en la endocarditis de Libman - Sacks, típica del lupus eritematoso sistémico.

Diagnóstico diferencial

La enfermedad deberá distinguirse de otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo con las que comparte algunas características clínicas y laboratoriales, sin embargo también debería considerarse a las siguientes patologías: leucemia linfoblástica aguda, síndrome nefrítico, endocarditis bacteriana, fibromialgia, síndrome de Evans, pericarditis viral, síndrome nefrótico, poliartritis nodosa, sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática.

Exámenes de laboratorio

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de EMTC debería incluir los siguientes exámenes de laboratorio:

- Hemograma completo con recuento de plaquetas y reticulocitos; si el paciente presenta una combinación de leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica (hallazgos comunes en esta enfermedad) también se debería considerar la posibilidad de leucemia.
- Electrolitos, función hepática y renal
- Colesterol y proteinograma
- Examen general de orina
 - Enzimas musculares pues la miositis podría ser descubierta mediante la creatinina (CPK), ALT y LDH.
- Reactantes de fase aguda incluyendo velocidad de sedimentación globular o proteína C-reactiva.
- Anticuerpos antinucleares, que usualmente son positivos y a títulos altos, anticuerpos anti-DNA, los cuales ocasionalmente pueden resultar positivos en pacientes con EMTC.
- El panel de autoanticuerpos incluye: anti-RNP, Smith, Ro (SSA), La (SSB), Scl-70, anti fosfolípidos, cardiolipina e histona. Por definición los anti-RNP deben ser positivos y los anti SM negativos

Características serológicas

El anticuerpo U1-snRNP está dirigido a proteínas específicamente asociadas con U1-RNA en partículas U1-RNP. Llamadas proteínas 70

- kd, A YC. La gran mayoría de los anticuerpos anti-U1-RNP reaccionan con las dos primeras.

Se ha sugerido que los anticuerpos que reaccionan con la proteína 70-kd representan un importante marcador serológico de la EMTC; sin embargo es también de hacer notar que si bien dichos anticuerpos están presentes en muchos de los pacientes con EMTC, también se encuentran en aproximadamente 50% de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Exámenes por imágenes

Los estudios iniciales deberían incluir: radiografía de tórax, serie esófago - gástrica para evaluar la motilidad esofágica y ecocardiografía para evaluar la función valvular y miocárdica así como para obtener un estimado de la presión arterial pulmonar.

Estudios más sofisticados como una tomografía computarizada de alta resolución o una resonancia magnética podrían ser necesarios para determinar la existencia de fibrosis pulmonar o trastornos a nivel cerebral respectivamente.

Tratamiento

El punto más importante en el cuidado de pacientes con EMTC es la evaluación clínica y laboratorial frecuente, con el objetivo de descubrir nuevas manifestaciones de la enfermedad y proveer una pronta atención de estas. Se debería considerar la evaluación por lo menos anual mediante ecocardiografía, pruebas de función pulmonar y esófago baritado.

Al igual que todos los pacientes que reciben terapia en base a corticoides sistémicos la dieta deberá ser baja en grasas, con suficiente calcio y con restricción de sal; Se deberá aconsejar mantener el mismo ritmo de vida y las limitaciones de la actividad normal deberán ocurrir solo en forma secundaria al compromiso serio de algún órgano.

Se deberá también aconsejar evitar la exposición al frío intenso y el abrigo acorde para disminuir los síntomas del fenómeno de Raynaud.

Una variedad de fármacos son utilizados en el tratamiento de niños con EMTC y su elección depende de las manifestaciones de la enfermedad.

Los objetivos del tratamiento son el control de las manifestaciones de la enfermedad, permitir que el niño tenga una buena calidad de vida sin exacerbaciones de la enfermedad y la prevención de un daño serie de algún órgano.

Muchos de los fármacos utilizados tienen efectos colaterales importantes, contraindicaciones e interacciones medicamentosas. Existe un alto riesgo de

infección, infertilidad y enfermedad cardiovascular futura; la herramienta más importante en el tratamiento de niños con EMTC es la reevaluación meticulosa y frecuente de los mismos.

Los **anti inflamatorios no esteroideos** son utilizados en niños quienes presentan enfermedad leve (artritis o dolor músculo-esquelético), se puede elegir entre los siguientes fármacos:

- Naproxeno: 7 - 20 mg/kg/día BID/TID
- Tolmetin: 15 - 30 mg/kg/día TID/QID
- Diclofenaco: > 12 años: 2 - 3 mg/kg/d BID

Los pacientes en quienes las manifestaciones mayores de la enfermedad son lupus, exantema y otros síntomas menores pueden ser tratados con **antimalaricos**:

- Hidroxicloroquina: 3 - 7 mg/kg d

Los **corticoides** se utilizan para tratar mnos con hipocomplementemia y niveles elevados de anticuerpo anti-DNA, niños con miositis activa o aquellos con manifestaciones significativas de escleroderna: las dosis varían con la intensidad de la actividad de la enfermedad, se puede considerar:

- Prednisona diaria: 1 mg/kg/día o dosis mayores (5 mg/kg/d) a días alternos
- Prednisona diaria: 0.5 mg/kg/d en combinación con altas dosis intermitentes de metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg/dosis) por una semana.

Los agentes inmunosupresores podrían ser útiles para pacientes con nefritis: azatioprina (13 mg/kg/día) en casos leves o ciclofosfamida con corticoides en nefritis clase III o IV. Se puede utilizar metotrexate (5 - 20 mg/m² semana) para niños con artritis no controlada por anti-inflamatorios no esteroideos y para aquellos pacientes con fibrosis, especialmente piel escleromatosa.

También se puede considerar el uso de ciclofosfamida para niños con compromiso sistémico severo de cerebro y pulmón.

Se pueden considerar otros agentes tales como mofetil o ciclosporina cuando los fármacos convencionales han fallado; otros tratamientos todavía bajo estudio incluyen terapia hormonal, agentes biológicos dirigidos a la producción de citoquinas y anticuerpos anti-DNA.

Referencias

1. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies. 1987.p.33-40.
2. Cees K. Overlapping syndromes. undifferentiated connective tissue disease, an other fibrosing conditions. Current Opinión in Rheumatology 1995; 7: 563-8.

3. Hof D, Chung K, De Rooij R, Van den Hoogen F. Autoantibodies specific for apoptotic U1-70K are superior serological markers for mixed connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2005;7:302-9.
4. Grijding EL, Foecking MF, Magee J, Wilson L, Ranatunga S, et al. A major B cell epitope present on the apoptotic but not the intact form of the U1-70-kDa ribonucleoprotein autoantigen. *J Immunol* 2004;172:709-16.
5. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S: Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp Gt', eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies*. 1987.p.41-7.
6. Mier R, Ansell B, Hall MA. Long term follow-up of children with mixed connective tissue disease. *Lupus* 1996; 5: 221-6.
7. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.