



Introducción

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), descrita en 1972 por Sharp y col., constituye una entidad que presenta características comunes con diferentes enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico (LES), ESP, polimiositis/dermatomiositis (PM/DM) y, en menor medida, artritis reumatoidea (AR), junto a la presencia de altos títulos de anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (anti-RNP).

A través de los años, algunos estudios promovieron el concepto de EMTC como una entidad individual, con diferentes criterios de clasificación propuestos para la enfermedad. La mayoría de las propuestas toma como condición esencial la presencia de altos títulos de anti-RNP U1. Sin embargo, el concepto de EMTC ha sido controvertido debido a diferentes aspectos:

- La dificultad de distinguir dicha enfermedad de otras colagenopatías.
- Muchos pacientes que presentan anticuerpos anti-RNP cumplen criterios de otras enfermedades como LES o ESP durante el curso de la enfermedad.

A nivel genético, la EMTC ha sido asociada con alelos HLA clase II, lo que difiere del LES, el síndrome de Sjögren (SSJ) o PM/DM. Los alelos más hallados en EMTC son HLA-DR4, DR1 y menos frecuentemente DR2. La prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres en la tercera década de la vida (80% a 90%).

Manifestaciones Clínicas

La EMTC puede presentar diversas manifestaciones de otras colagenopatías, tanto al inicio de la enfermedad como durante su curso. La forma más frecuente de inicio es el fenómeno de Raynaud, junto a la presencia de manos con edema tipo *puffy*, poliartritis y debilidad muscular. También son frecuentes la astenia, las mialgias, la esclerodactilia, el compromiso esofágico, el *rash* fotosensible y el compromiso pulmonar. Otras manifestaciones menos frecuentes son síndrome febril, fatiga, alopecia, linfadenopatías o daño renal.

Manifestaciones Cutáneas

Es una de las más frecuentes, evidenciándose fenómeno de Raynaud en cerca del 75% a 90% de los pacientes. Se correlaciona con la enfermedad vascular de medianos vasos. Hasta el 70% evolucionan con edema de manos y dedos en salchicha (tipo *puffy*). Se han reportado lesiones simil-DM, al igual que *rash* fotosensible, úlceras urogenitales, complejo *sicca*, eritema nodoso y alopecia. También se han informado casos de vasculitis hipocomplementémica asociada y calcificaciones subcutáneas en sitios de apoyo. La esclerodactilia es una manifestación tardía de la enfermedad.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	18/06	03/07



Manifestaciones Osteoartromusculares

El compromiso suele ser poliarticular e incluye desde artralgiás, artritis no erosiva de pequeñas o grandes articulaciones, hasta compromiso articular erosivo, incluso mutilante. Hasta el 70% de los pacientes presenta factor reumatoideo (FR) positivo, el cual se asocia con enfermedad erosiva. En el 40% de los pacientes se observan nódulos peritendinosos en tendones flexores de antebrazos y extensores de manos. También se ha descrito artropatía de Jaccoud.

A nivel muscular, entre el 80% y 90% de los pacientes evoluciona con algún tipo de compromiso; el más frecuente es la debilidad muscular proximal con elevación de creatina quinasa (CPK), que suele ser más leve que en la PM, si bien no presenta ninguna característica distintiva con respecto al compromiso hallado. En el electromiograma se puede hallar compromiso miopático típicamente inflamatorio, aunque en algunos casos se observa compromiso focal. En cuanto a la biopsia muscular, suele ser más similar a la DM que a la PM.

Manifestaciones Pulmonares

Se observan hasta en el 85% de los pacientes, la mayoría de los cuales presentan un curso asintomático. Las más frecuentes son fibrosis pulmonar, enfermedad intersticial e hipertensión pulmonar (HTP), la cual se describe, según las series, entre el 10% a 45% de los enfermos. La forma más frecuente es la primaria, por compromiso arterial y arteriolar. En estudios prospectivos se halló que la HTP y la insuficiencia cardíaca, al igual que las infecciones, son la mayor causa de mortalidad en estos pacientes. En el estudio REVEAL, se encontró que, en pacientes con EMTC e HTP, la supervivencia a 1 año era menor que en LES, ESP o AR con HTP. El hallazgo de descenso de la difusión de monóxido de carbono con capacidad vital normal es sugestivo de HTP. A nivel radiológico se pueden observar cambios intersticiales, derrame pleural, infiltrados alveolares y engrosamiento pleural. La tomografía computarizada, al igual que en otras colagenopatías, aumenta la sensibilidad de estos hallazgos. En menor medida han sido informados casos de neumonía intersticial aguda, disfunción diafragmática, vasculitis y hemorragia pulmonar.

La frecuencia del compromiso pulmonar impone realizar un examen funcional respiratorio con prueba de difusión de monóxido y ecocardiograma Doppler cada 6 a 12 meses para detección temprana de alteraciones pulmonares e HTP. El ecocardiograma Doppler demostró presentar buena correlación con el cateterismo.



Manifestaciones Cardiovasculares

El compromiso varía del 11% al 85% de los pacientes, dependiendo del método utilizado para la detección. La manifestación más frecuente es la pericarditis (10% a 29%), usualmente leve. La miocarditis, los trastornos de la conducción y el prolapso mitral también han sido descritos. La vasculopatía es similar al ESP, caracterizada por proliferación intimal e hipertrofia medial que afecta vasos de pequeño y mediano calibre. En pacientes con HTP se observa característicamente hipertrofia ventricular derecha y alteraciones de la conducción con falla cardíaca derecha en las formas evolucionadas. En las formas juveniles el compromiso cardíaco se observa con mayor frecuencia. Se ha demostrado que el compromiso cardiovascular presenta correlación inversa con los niveles de vitamina D.

Manifestaciones Gastrointestinales

Compromete el 66% a 74% de los pacientes; la disfunción esofágica es la manifestación más prevalente. Se observa reflujo gastroesofágico, dispepsia y disfagia, aunque las alteraciones manométricas son menos graves que en ESP. Otras manifestaciones descritas son vasculitis mesentérica, perforación colónica, pancreatitis aguda, hemoperitoneo, diarrea y hepatitis crónica activa, entre otras.

Manifestaciones Renales

Es otra de las complicaciones más graves en EMTC. Se observa en aproximadamente el 25% de los pacientes y es generalmente asintomática, siendo más frecuente en las formas juveniles (40%). Las variantes más descritas de enfermedad glomerular son la glomerulonefritis membranosa y mesangial. La presencia de anticuerpos anti-RNP U1 serían protectores sobre el desarrollo de glomerulonefritis proliferativa difusa. Otras manifestaciones son hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda y anemia hemolítica microangiopática, similar a la crisis renal esclerodérmica.

Manifestaciones Neurológicas

Parecen ser más frecuentes de lo considerado previamente. La más común es la neuralgia del trigémino, que puede ser temprana en el curso de la enfermedad. Otras manifestaciones incluyen cefalea crónica, neuropatías periféricas, meningitis aséptica (por vasculitis o secundaria a fármacos como el ibuprofeno) y otras menos frecuentes (hemorragia intracraneal, mielitis transversa, síndrome de la cola de caballo, neuropatía óptica, psicosis y vasculitis retiniana).

Manifestaciones Hematológicas

Son frecuentes la anemia de trastornos crónicos, la linfopenia y la leucopenia (50% a 70%). Asimismo, se describen linfadenopatías como hallazgo inicial en la enfermedad (raramente pseudolinfoma). Otros hallazgos incluyen anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica autoinmune y trombótica, y anemia aplásica con menor frecuencia. La complementemia en estos pacientes, a diferencia del LES, suele ser normal o elevada.

Laboratorio Inmunológico

- Factores antinuclear (FAN) positivo (90%), mayormente con patrón nuclear moteado.
- FR positivo (70%)
- Los anticuerpos anti-DNA y anti-Sm son negativos, siendo positivos en el 15% de los casos de superposición.
- Altos títulos de anticuerpos anti-RNP U1: son anticuerpos, preferentemente del isotipo IgG contra U1snRNP. La técnica más usada para su detección es la hemaglutinación indirecta (HAI), con alta sensibilidad pero baja especificidad que puede incrementarse mediante doble inmunodifusión pasiva o contraelectroforesis. Los títulos no influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Imágenes

- Radiológicamente a nivel articular pueden presentarse poliartritis erosivas símil AR o compromiso no erosivo. Otros hallazgos son las calcificaciones musculares o del tejido celular subcutáneo, acrosteólisis o necrosis aséptica ósea.
- El patrón pulmonar es variable, siendo más frecuente el compromiso intersticial o signos de HTP.

Criterios de Clasificación

Sharp (1972)

- Criterios mayores: miositis severa, compromiso pulmonar, fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica, edema de manos, ENA $>1/10000$ con altos niveles de anti-U1 RNP ($> 1/4000$) y anti-Sm negativo.
- Criterios menores: alopecia, leucopenia, anemia, pleuritis, pericarditis, artritis, neuralgia del trigémino, exantema malar, trombocitopenia, miositis leve e historia de edema de manos.
 - Definido: 4 criterios mayores con anti-U1 RNP positivos y anti-Sm negativos.
 - Probable: 3 criterios mayores y 2 menores más anti-U1-RNP positivos.
 - Posible: 3 criterios mayores sin evidencia serológica de enfermedad.

Alarcón-Segovia (1987)

- Criterio serológico: positividad para anti-RNPU1 con títulos mayores de 1:1600
- Criterios clínicos: edema de manos, fenómeno de Raynaud, acroesclerosis, sinovitis y miositis.
 - Definido: serológico + 3 clínicos (si edema de manos o Raynaud, requiere otro)

Kasukawa (1987)

- 1- Síntomas comunes: edema de manos y Raynaud
- 2- Positividad para anti-RNPU1
- 3- Positividad en uno o más hallazgos en 2 de las tres categorías siguientes:
 - **Síntomas tipo LES:** poliartritis, linfadenopatía, eritema facial, pericarditis o pleuritis, leucopenia o trombocitopenia.
 - **Síntomas tipo ESP:** esclerodactilia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, hipomotilidad esofágica.
 - **Síntomas tipo PM:** debilidad muscular, incremento de los niveles séricos de CPK y patrón miogénico en la electromiografía.
 - Definido: puntos 1 + 2 + 3

Pronóstico

Varía según el compromiso. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes presentan formas leves con largos períodos de remisión y desaparición de anticuerpos anti-RNP. Otro tercio de los enfermos evolucionan con daño orgánico progresivo que requiere tratamiento agresivo. La manifestación clínica más grave y que ensombrece el pronóstico, es la HTP, contribuyendo a la muerte prematura en estos pacientes, si bien su curso no siempre es progresivo y depende de la detección precoz o tardía. Se debe considerar la evaluación al menos anual mediante radiografía de tórax, ecocardiograma Doppler, pruebas de función pulmonar y seriada esofagoduodenal.

Tratamiento

Es de suma importancia para el tratamiento de estos pacientes una evaluación sistemática frecuente, para definir nuevas manifestaciones de la enfermedad y proveer un tratamiento adecuado.

La terapia varía según el tipo de compromiso. Los esteroides y drogas de segunda línea (antimaláricos, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida), al igual que los vasodilatadores, son frecuentemente utilizados en estos pacientes con diversos grados de eficacia. Se pueden considerar otros agentes tales como mofetil micofenolato o ciclosporina cuando los fármacos convencionales no han sido eficaces. En cuanto a las drogas biológicas, sólo hay escasos informes de casos en el tratamiento de trombocitopenia autoinmune (1 caso)



y Raynaud grave (2 casos) en EMTC con rituximab, con buena respuesta. Con respecto a los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, se ha advertido el desarrollo de síndrome símil-LES en 2 pacientes (1 tratado con etanercept y 1 con infliximab), mientras que otro enfermo tratado con infliximab evolucionó con linfoma de células B. En todos los casos la droga biológica había sido indicada por compromiso articular grave.

Para la **enfermedad articular**, las drogas más utilizadas son los antimaláricos, al igual que el metotrexato, teniendo en cuenta la presencia eventual de compromiso pulmonar y el tipo de compromiso articular. En relación con la **miopatía**, se indican altas dosis de esteroides, asociadas ante la falta de respuesta con productos de segunda línea (metotrexato o azatioprina).

En pacientes con síndrome de **Raynaud** se indican bloqueantes cálcicos, pentoxifilina o sildenafil. El bosentán, al igual que en ESP, podría evitar la aparición de nuevas úlceras isquémicas. Es importante reforzar las medidas no farmacológicas como cesación tabáquica y medidas de cuidado de frío.

En relación con el **compromiso pulmonar**, el tratamiento de la HTP incluye bloqueantes cálcicos, bloqueantes de la fosfodiesterasa, oxigenoterapia, diuréticos, anticoagulación y bosentán. Este último logró modificar el curso tanto de la HTP primaria como secundaria. En los casos de asociación de HTP con anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico ó anti-beta2-GPI, puede ser indicación la anticoagulación temprana. El iloprost es efectivo pero no está disponible en nuestro país. En cuanto al compromiso alveolar, el tratamiento no difiere del indicado en otras colagenopatías (esteroides a altas dosis y fármacos de segunda línea, siendo la de elección la ciclofosfamida).

Cuando se presenta **enfermedad cardiovascular**, la pericarditis suele responder a antiinflamatorios no esteroides o dosis variables de esteroides, dependiendo de la gravedad. La miocarditis requiere el uso de altas dosis de esteroides junto con terapia convencional para insuficiencia cardíaca si está presente. Además, estos pacientes suelen requerir inmunosupresores asociados. La vasculitis hipocomplementémica usualmente responde a antimaláricos y esteroides.

En aquellos individuos con **compromiso gastrointestinal**, el tratamiento es similar al de la ESP (primera línea: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂ y modificaciones en el estilo de vida).



Bibliografía

1. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(1):61-72.
2. Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csipo I, Barath S, Paragh G, et al. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:317–24.
3. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, Tamas MM, Pasali_c 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.
5. Haroon M, O'Gradaigh D, Foley-Nolan D. A case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:718–9. [abstract]
6. Rudolph SE, Kouba M, Hrdlicka P. Severe corticoid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome). Treatment with rituximab. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Sep;134(36):1734-8. [abstract]
7. Richez C, Blanco P, Dumoulin C, Schaefferbeke T. Lupus erythematosus manifestations exacerbated by etanercept therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):273. [abstract]
8. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2725-7.