



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

REPORTES DE CASOS

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo: Un reporte de caso

Rafaela Iglesias¹, Maria Isabel Lima dos Santos², Aline Coelho Moreira da Fraga³

Palabras clave:

enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, masculino, niño.

Resumen

Los autores relatan un caso de Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo (DMTC) en un niño, 13 años, sexo masculino, con altos títulos de anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína asociados a manifestaciones clínicas comunes a Esclerosis Sistémica y Lupus Eritematoso Sistémico. A pesar del uso de corticoterapia venosa, antibióticos de amplio espectro, vasodilatadores y anti-hipertensivos, el paciente ha evolucionado con complicación progresiva y óbito. La enfermedad mixta del tejido conjuntivo es rara en la infancia y principalmente en el sexo masculino. Los pediatras deben sospechar de DMTC en niños con enfermedad multisistémica sin causa aparente, dado que el diagnóstico precoz y el tratamiento son fundamentales en la reducción de la morbilidad de la enfermedad.

¹ Pediatra - Residente em Neonatologia. Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. Universidade Federal do Espírito Santo.

² Nefrologista Pediátrica do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes/Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM/UFES).

³ Reumatologista Pediátrica - Reumatologista Pediátrica do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG).

Dirección:

Rafaela Iglesias.

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes/Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM/UFES). Rua Hamilton Almeida Guimarães, nº 245, Morada de Camburi, Vitória - ES. Brasil. CEP: 29062-525.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune sistémica con altos títulos de anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína (RNP)^{1,2,3} asociados a manifestaciones clínicas comunes a más de una colagenosis, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Polimiositis (PM), Esclerosis Sistémica (ES) y Dermatomiositis (DM)⁴⁻⁷. La coexistencia de esas patologías en un mismo individuo es raramente relatada, principalmente en niños. En la mayoría de los casos de EMTC, encontramos el LES formando parte de su espectro⁸.

El objetivo de este artículo es relatar el caso de un niño, sexo masculino, con Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo diagnosticada debido señales y síntomas compatibles con Esclerosis Sistémica y Lupus Eritematoso Sistémico.

REPORTE DE CASO

D.S.V., sexo masculino, 13 años, con diagnóstico previo de esclerosis sistémica con aproximadamente 11,5 años de edad debido a presencia de esclerosis cutánea en la parte distal de los miembros superiores e inferiores, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, microstomia, artritis de rodillas, hipertensión arterial. Ha utilizado corticoterapia oral y captopril durante un año en otro Estado, con término en octubre de 2010, y enseguida interrumpido tratamiento por mejora clínica.

En julio de 2011, ha sido internado con cuadro de fiebre, neumonía con derrame pleural, artritis de rodillas e interfalángicas proximales, vasculitis cutánea (Figura 1) y fenómeno de Raynaud importante (Figura 2). En este momento se encontraba hace 6 meses sin uso de medicaciones o acompañamiento médico.



Figura 1. Vasculitis cutánea.

Ha evolucionado rápidamente para empeoramiento clínico, con poliserositis (derrame pleural, pericárdico y ascitis), hipertensión arterial, diarrea, convulsión, lesión renal aguda multifactorial no dialítica con recuperación total de la función renal y no caracterizada crisis renal esclerodérmica, insuficiencia cardíaca, enfermedad del reflujo gastroesofágico.



Figura 2. Fenômeno de Raynaud.

Exámenes indicaban anticuerpo antinuclear (FAN) 1:640 estándar nuclear puntillado grosso, anti-Smith (anti-Sm) 1:400 (valor de referencia < 1:50), anti-RNP 1:409.600 (valor de referencia < 1:50), anticardiolipina IgM 16,1 MPL (indeterminado: 12,5-19)/IgG 14,6 GPL (negativo: < 15), anemia hemolítica, linfopenia, proteinuria no nefrótica 740 mg/24h, tomografía (TC) de tórax de alta resolución con fibrosis pulmonar, TC de cráneo con vasculitis, espirometría con estándar obstructivo grave, ecocardiograma con proceso agudo pancardiaco - pericarditis, endocarditis y miocarditis, sin descripción de hipertensión pulmonar.

Utilizó el captopril, enalapril, losartan, cedilanide, omeplazol, bromoprida, metilprednisolona (2mg/kg/día) 17 días, oxacilina 9 días, gentamicina 5 días, cefepime 12 días, meropenem 17 días, vancomicina 14 días y anfotericina B 11 días.

Paciente fue gradualmente empeorando, a pesar del uso de las medicaciones arriba. Estuvo internado por 48 días, siendo 36 en UTI pediátrica, necesitando ventilación mecánica por 14 días, uso de drogas vasoactivas, drenaje de tórax y politransfusión de concentrado de hemáties.

Óbito el 31 de agosto de 2011, presentando como *causa mortis sepsis*.

DISCUSIÓN

La EMTC presenta etiología desconocida⁹, es rara entre niños^{8,10} y según la base de datos de la reumatología pediátrica de los EE.UU., constituye el 0,3-0,6% de los pacientes reumatológicos, datos no disponibles en Brasil^{4,5,10}.

De acuerdo con la investigación diagnóstica, el cuadro presentado sugiere EMTC, compuesta por altos títulos de anti-RNP y señales y síntomas de esclerosis sistémica (esclerosis cutánea distal de los miembros, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, insuficiencia cardíaca, artritis, hipertensión, fibrosis pulmonar¹¹, FAN positivo, DRGE) y LES (poliartritis, serositis, anemia hemolítica, linfopenia, convulsión, proteinuria, FAN y anti-SM positivos).

La definición de EMTC no es estandarizada universalmente^{4,12}, pues existen varios criterios de clasificación para la enfermedad (Tabla 1). Sólo el criterio de Sharp considera que el autoanticuerpo anti-SM debe ser obligatoriamente negativo, lo que invalidaría nuestro diagnóstico final. Por lo tanto, considerando la clasificación de Alarconsegovia y de Kasukawa, que son las más utilizadas en pediatría^{4,5,10,13}, clasificamos al paciente como portador de DMTC.

La EMTC es más común entre las mujeres que en los hombres^{5,8,14}. La edad media de inicio de la enfermedad suele ser de 10,7 años (variando de 6,5-14 años)¹⁰. No se conoce ninguna distribución étnica⁴.

La presentación clínica de la EMTC en la infancia puede variar de una enfermedad aguda grave imitando una sepsis, a una enfermedad de inicio insidioso con acumulación gradual de señales y síntomas durante meses a años. Se debe

Tabla 1. Criterios de clasificación de enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Sharp	Alarcon-Segovia	Kasukawa	Kahn
Criterios Mayores a) Miositis severa b) Envolvimiento pulmonar: DLCO < 70% y/o hipertensión pulmonar y/o lesión vascular proliferativa en la biopsia c) Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica d) Manos con edemas o esclerodactilia e) Anti-ENA > 1:10000 con anti-RNP + y anti-SM - Criterios Menores a) Alopecia b) Leucopenia < 4000 c) Anemia d) Pleuritis e) Pericarditis f) Artritis g) Neuralgia del trigémino h) Rash malar i) Trombocitopenia j) Miositis ligera k) Historia de edema de manos Diagnóstico de certeza EMTC 4 criterios mayores, anti-SM negativo, anti-RNP > 1: 4000 Diagnóstico probable EMTC 3 criterios mayores y anti-SM negativo, o 2 criterios mayores y un criterio menor, anti-RNP > 1:1000	1. Criterios Serológicos a) Anti-RNP con títulos de hemaglutinación > 1:1600 2. Criterios Clínicos a) Edema de manos b) Sinovitis c) Miositis evidenciada biológicamente o histológicamente d) Fenómeno de Raynaud e) Acroesclerosis con o sin esclerosis sistémica proximal Diagnóstico EMTC Criterio serológico positivo y por lo menos 3 criterios clínicos exigidos (si a, d y e estuvieron presentes, b o c son necesarios)	1. Síntomas Comunes a) Fenómeno de Raynaud b) Edema de dedos 2. Anti-RNP 3. Síntomas LES a) Poliartritis b) Adenomegalia c) Rash malar d) Pericarditis o pleuritis e) Leucopenia o trombocitopenia ES a) Esclerodactilia b) Fibrosis pulmonar o función pulmonar restrictiva o DLCO reducido c) Hipomotilidad o dilatación esofágica PM a) Debilidad muscular b) Enzimas musculares elevadas c) Señales miogénicas en la EMG Diagnóstico EMTC Presencia de por lo menos 1 de los 2 síntomas comunes, anticuerpo anti-RNP, y presencia de por lo menos 1 señal de las enfermedades del tejido conjuntivo abajo: LES, ES e PM	1. Criterios serológicos a) Altos títulos de anti-RNP correspondiente a FAN salpicado con títulos > 1:2000 2. Criterios Clínicos a) Fenómeno de Raynaud b) Sinovitis c) Miositis d) Edema de dedos Diagnóstico EMTC Criterio serológico y fenómeno de Raynaud presentes, y por lo menos 2 de 3 de los señales siguientes (sinovitis, miositis y edema de dedos)

Adaptada de la referencia 5 DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; EMG: Electromiografía.

sospechar de DMTC en niños con enfermedad multisistémica sin causa aparente⁸.

No existe tratamiento específico para EMTC^{5,6,10} y los medicamentos se destinan a los síntomas específicos de cada colagenosis involucrada⁴. Muchos pacientes reciben bloqueadores de los canales de calcio para fenómeno de Raynaud. La mayoría de los niños responde con bajas dosis de esteroides, anti-inflamatorios no-esteroidales y hidroxicloroquina^{4,5,8,15}. Una combinación de estos y de varios otros inmunosupresores son usados cuando existe involucramiento de diferentes órganos, incluyendo el metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y agentes biológicos^{4,6}.

CONCLUSIÓN

EMTC es una enfermedad rara en la infancia y principalmente en el sexo masculino. El caso descrito comprende un cuadro grave de asociación de señales y síntomas de dos colagenosis, a saber: Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica. Como había título alto de anti-RNP, el diagnóstico se consideró como EMTC. A pesar del uso de corticoterapia venosa, antibióticos de amplio espectro, vasodilatadores y anti-hipertensivos, el paciente ha evolucionado con empeoramiento progresivo y óbito. Los pediatras deben sospechar de EMTC en niños con enfermedad multisistémica sin causa aparente, pues el diagnóstico precoz y el tratamiento son fundamentales en la reducción de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol*. 2008;128(1):8-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.03.461>
2. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(5):386-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200009000-00006>
3. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(3):411-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2005.04.007>
4. Swart JF, Wulffraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(8-9):650-2.
5. Pepmueller PH, Lindsley CB, Cassidy JT. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsey CB, eds. *Cassidy: Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p.448-57.
6. Gensch K, Gudowius S, Niehues T, Kuhn A. Connective tissue diseases in childhood. *Hautarzt*. 2005;56(10):925-36. PMID: 16160808 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-005-1016-4>
7. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allnore 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;41(4):589-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.010>
8. Kumar TS, Aggarwal A. Approach to a patient with connective tissue disease. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1157-64. PMID: 20924723 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-010-0207-x>
9. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1047-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.143792>
10. Tsai YY, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29(1):53-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1276-y>
11. García-Peña P, Boixadera H, Barber I, Toran N, Lucaya J, Enríquez G. Thoracic findings of systemic diseases at high-resolution CT in children. *Radiographics*. 2011;31(2):465-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.312095160>
12. Maldonado ME, Perez M, Pignac-Kobinger J, Marx ET, Tozman EM, Greidinger EL, et al. Clinical and immunologic manifestations of mixed connective tissue disease in a Miami population compared to a Midwestern US Caucasian population. *J Rheumatol*. 2008;35(3):429-37.
13. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse*. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2055-62.
14. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3:iii3-4. PMID: 16987829 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1282>
15. Vaessen S, Hoyoux C, Kaye O, Lepage P. Mixed connective tissue disease in childhood: report of two clinical cases. *Rev Med Liege*. 2004;59(11):648-52.