



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

RELATO DE CASO

Doença mista do tecido conjuntivo: Um relato de caso

Mixed connective tissue disease: A case report

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

Palavras-chave:

criança,
doença mista do
tecido conjuntivo,
escleroderma sistêmico,
lúpus eritematoso
sistêmico,
masculino.

Resumo

Os autores relatam um caso de Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) em uma criança, 13 anos, sexo masculino, com altos títulos de anticorpos anti-U1 ribonucleoproteína associados a manifestações clínicas comuns a esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico. Apesar do uso de corticoterapia venosa, antibióticos de amplo espectro, vasodilatadores e anti-hipertensivos, o paciente evoluiu com piora progressiva e óbito. A doença mista do tecido conjuntivo é rara na infância e, principalmente, no sexo masculino. Os pediatras devem suspeitar de DMTC em crianças com doença multissistêmica sem causa aparente, visto que o diagnóstico precoce e o tratamento são fundamentais na redução da morbimortalidade da doença.

Keywords:

child,
lupus erythematosus,
male,
mixed connective
tissue disease,
scleroderma,
systemic,
systemic.

Abstract

The authors report a case of Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) in a child, 13 years old, male, with high titers of anti-U1 ribonucleoprotein associated with clinical manifestations common to systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Although the use of intravenous corticosteroids, broad-spectrum antibiotics, antihypertensives and vasodilators, the patient developed progressive worsening and death. Mixed connective tissue disease is rare in childhood and especially in males. Pediatricians should suspect MCTD in children with multisystem disease with no apparent cause, since early diagnosis and treatment are keys in reducing the morbidity and mortality of the disease.

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).

Endereço para correspondência:

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.

INTRODUÇÃO

A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma doença autoimune sistêmica com altos títulos de anticorpos anti-U1 ribonucleoproteína (RNP)¹⁻³ associados a manifestações clínicas comuns a mais de uma collagenose, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite (PM), esclerose sistêmica (ES) e dermatomiosite (DM)⁴⁻⁷. A coexistência dessas afecções em um mesmo indivíduo é raramente relatada, principalmente em crianças. Na maioria dos casos de DMTC, encontramos o LES fazendo parte de seu espectro⁸.

O objetivo deste artigo é relatar o caso de uma criança, sexo masculino, com DMTC diagnosticada devido a sinais e sintomas compatíveis com esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico.

RELATO DE CASO

D.S.V., sexo masculino, 13 anos, com diagnóstico prévio de esclerose sistêmica com aproximadamente 11,5 anos de idade devido à presença de esclerose cutânea na parte distal dos membros superiores e inferiores, fenômeno de Raynaud, úlceras digitais, microstomia, artrite de joelhos, hipertensão arterial. Fez uso de corticoterapia oral e captopril durante um ano em outro estado, com término em outubro de 2010, e em seguida interrompido tratamento por melhora clínica.

Em julho de 2011, foi internado com quadro de febre, pneumonia com derrame pleural, artrite de joelhos e interfalangeanas proximais, vasculite cutânea (Figura 1) e fenômeno de Raynaud importante (Figura 2). Nesse momento, encontrava-se há 6 meses sem uso de medicações ou acompanhamento médico.



Figura 1. Vasculite cutânea.

Evoluiu rapidamente para piora clínica, com poliserosite (derrame pleural, pericárdico e ascite), hipertensão arterial, diarreia, convulsão, lesão renal aguda multifatorial não dialítica



Figura 2. Fenômeno de Raynaud.

com recuperação total da função renal e não caracterizada crise renal esclerodérmica, insuficiência cardíaca, doença do refluxo gastroesofágico.

Exames apontavam anticorpo antinuclear (FAN) 1:640 padrão nuclear pontilhado grosso, anti-Smith (anti-Sm) 1:400 (valor de referência < 1:50), anti-RNP 1:409.600 (valor de referência < 1:50), anticardiolipina IgM 16,1 MPL (indeterminado: 12,5-19)/IgG 14,6 GPL (negativo: < 15), anemia hemolítica, linfopenia, proteinúria não nefrótica 740 mg/24h, tomografia (TC) de tórax de alta resolução com fibrose pulmonar, TC de crânio com vasculite, espirometria com padrão obstrutivo grave, ecocardiograma com processo agudo pancardíaco - pericardite, endocardite e miocardite, sem descrição de hipertensão pulmonar.

Fez uso de captopril, enalapril, losartan, cedilanide, omeprazol, bromoprida, metilprednisolona (2mg/kg/dia) 17 dias, oxacilina 9 dias, B 11 dias.

Paciente foi gradativamente piorando, mesmo em uso das medicações acima. Ficou internado por 48 dias, sendo 36 em UTI pediátrica, necessitando de ventilação mecânica por 14 dias, uso de drogas vasoativas, drenagem de tórax e politransusão de concentrado de hemácias.

Óbito em 31 de agosto de 2011, apresentando como *causa mortis seps*.

DISCUSSÃO

A DMTC apresenta etiologia desconhecida⁹, é rara entre crianças^{8,10} e, segundo o banco de dados da reumatologia pediátrica dos EUA, constitui 0,3%-0,6% dos pacientes reumatológicos, dados estes não disponíveis no Brasil^{4,5,10}.

De acordo com a investigação diagnóstica, o quadro apresentado sugere DMTC, composta por altos títulos de anti-RNP e sinais e sintomas de esclerose sistêmica (esclerose cutânea distal dos membros, fenômeno de Raynaud, úlceras digitais, insuficiência cardíaca, artrite, hipertensão, fibrose pulmonar¹¹, FAN positivo, DRGE) e LES (poliartrite, serosite, anemia hemolítica, linfopenia, convulsão, proteinúria, FAN e anti-SM positivos).

A definição de DMTC não é padronizada universalmente^{4,12}, visto que existem vários critérios de classificação para a doença (Tabela 1). Apenas o critério de Sharp considera que o autoanticorpo anti-SM deve ser obrigatoriamente negativo, o que invalidaria nosso diagnóstico final. Portanto, considerando a classificação de Alarcon-Segovia e de Kasukawa, que são as mais utilizadas em pediatria^{4,5,10,13}, classificamos o paciente como portador de DMTC.

A DMTC é mais comum entre as mulheres do que nos homens^{5,8,14}. A idade média de início da doença costuma ser de 10,7 anos (variando de 6,5 a 14 anos)¹⁰. Nenhuma distribuição étnica é conhecida⁴.

A apresentação clínica da DMTC na infância pode variar de uma doença aguda grave imitando uma sepse, a uma doença de início insidioso com acumulação gradual de sinais e sintomas durante meses a anos. Deve-se suspeitar

Tabela 1. Critérios de classificação de doença mista do tecido conjuntivo.

Sharp	Alarcon-Segovia	Kasukawa	Kahn
Critérios Maiores a) Miosite grave b) Envolvimento pulmonar: DLCO < 70% e/ou hipertensão pulmonar e/ou lesão vascular proliferativa na biópsia c) Fenômeno de Raynaud ou hipomotilidade esofageana d) Mãos edemaciadas ou esclerodactilia e) Anti-ENA > 1:10000 com anti-RNP + e anti-SM -	1. Critérios Sorológicos a) Anti-RNP com títulos de hemaglutinação > 1:1600	1. Sintomas Comuns a) Fenômeno de Raynaud b) Edema de dedos	1. Critérios sorológicos a) Altos títulos de anti-RNP correspondente a FAN salpicado com títulos > 1:2000
Critérios Menores a) Alopecia b) Leucopenia < 4000 c) Anemia d) Pleurite e) Pericardite f) Artrite g) Neuralgia do Trigêmeo h) Rash malar i) Trombocitopenia j) Miosite leve k) História de edema de mãos	2. Critérios Clínicos a) Edema de mãos b) Sinovite c) Miosite evidenciada biologicamente ou histologicamente d) Fenômeno de Raynaud e) Acroesclerose com ou sem esclerose sistêmica proximal	2. Anti-RNP 3. Sintomas LES a) Poliartrite b) Adenomegalia c) Rash malar d) Pericardite ou pleurite e) Leucopenia ou trombocitopenia	2. Critérios Clínicos a) Fenômeno de Raynaud b) Sinovite c) Miosite d) Edema de dedos
Diagnóstico de certeza DMTC	Diagnóstico DMTC	ES a) Esclerodactilia b) Fibrose pulmonar ou função pulmonar restritiva ou DLCO reduzido c) Hipomotilidade ou dilatação esofageana	Diagnóstico DMTC
4 critérios maiores, anti-SM negativo, anti-RNP > 1: 4000		PM a) Fraqueza muscular b) Enzimas musculares elevadas c) Sinais miogênicos na EMG	Critério sorológico e fenômeno de Raynaud presentes, e pelo menos 2 de 3 dos sinais seguintes (sinovite, miosite e edema de dedos)
Diagnóstico provável DMTC	Critério sorológico positivo e pelo menos 3 critérios clínicos preenchidos (se a, d e e estiverem presentes, b ou c são necessários)	Diagnóstico DMTC Presença de pelo menos 1 dos 2 sintomas comuns, anticorpo anti-RNP, e presença de pelo menos 1 sinal das doenças do tecido conjuntivo abaixo: LES, ES e PM	
3 critérios maiores e anti-SM negativo, ou 2 critérios maiores e um critério menor, anti-RNP > 1:1000			

Adaptada da referência 5. DLCO: Capacidade de difusão de monóxido de carbono; EMG: Eletromiografia.

de DMTC em crianças com doença multissistêmica sem causa aparente⁸.

Não há nenhum tratamento específico para a DMTC^{5,10} e a medicação destina-se aos sintomas específicos de cada collagenose envolvida⁴. Muitos pacientes recebem bloqueadores dos canais de cálcio para fenômeno de Raynaud. A maioria das crianças responde com baixas doses de esteroides, anti-inflamatórios não esteroidais e hidroxicloroquina^{4,5,8,15}. Uma combinação destes e de vários outros imunossupressores é usada quando há envolvimento de diferentes órgãos, incluindo o metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e agentes biológicos^{4,6}.

CONCLUSÃO

DMTC é uma doença rara na infância e, principalmente, no sexo masculino. O caso descrito compreende um quadro grave de associação de sinais e sintomas de duas collagenoses, a saber: lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica. Como havia título alto de anti-RNP, o diagnóstico foi dado como DMTC. Apesar do uso de corticoterapia venosa, antibióticos de amplo espectro, vasodilatadores e anti-hipertensivos, o paciente evoluiu com piora progressiva e óbito. Os pediatras devem suspeitar de DMTC em crianças com doença multissistêmica sem causa aparente, visto que o diagnóstico precoce e o tratamento são fundamentais na redução da morbimortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

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, 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;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/kei282>
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.