

## **Título: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo**

### **Autores:**

DraC. Araceli Chico Capote, Especialista de 2º Grado en Reumatología, Máster en Artroscopia. Profesora e Investigadora Titular.

DrC. Miguel Estévez del Toro, Especialista de 2º Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular.

Dra. Yeniset Sánchez Bruzón. Especialista de 1er. Grado en Reumatología. Instructora.

Dra. Nelsa Casas Figueredo, Especialista de 2º Grado en Reumatología. Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar.

Dra. Ana Arguelles Zayas, Especialista de 2º Grado en Reumatología. Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Asistente.

**Servicio de Reumatología**  
**Email: [jreuma@hha.sld.cu](mailto:jreuma@hha.sld.cu)**

### **Introducción**

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una entidad distinta en la que los pacientes presentan rasgos clínicos sugestivos de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia(ES), polimiositis (PM)/ dermatomiositis (DM), artritis reumatoide (AR) y que tienen títulos altos de anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP).

### **Objetivos**

- Conocer los criterios diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad, así como su manejo.
- Realizar un diagnóstico temprano para instaurar un tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida, en los pacientes con enfermedad mixta del

tejido conectivo (EMTC).

- Tener una consulta con un personal multidisciplinario especializado y entrenado, para el diagnóstico, tratamiento y manejo de la EMTC.

## **Desarrollo**

### **Criterios diagnósticos**

#### **A. Serológicos**

1. Anti-RNP por hemaglutinación, valores > 1:1.600

#### **B. Clínicos**

1. Edema en manos
2. Sinovitis
3. Miositis
4. Fenómeno de Raynaud
5. Acroesclerosis

### **Se requiere, para el diagnóstico, el criterio serológico más al menos 3 criterios clínicos que incluyan sinovitis o miositis**

La enfermedad puede comenzar con cualquier tipo de manifestaciones clínicas de LES, ES, PM/DM o AR .Las características más comunes son la poliartritis, fenómeno de raynaud, esclerodactilia, manos inflamadas, trastornos musculares e hipomotilidad esofágica. La alopecia, rash malar, linfadenopatía o daño renal son menos comunes pero pueden estar presentes. Síntomas constitucionales no específicos como fiebre, fatiga, artralgias o mialgias también son comunes en los pacientes .El fenómeno de raynaud, la hipomotilidad esofágica y la artropatía son las manifestaciones clínicas más

frecuentes junto a la clásica presencia de edema en las manos que da el aspecto característico de «dedos en salchicha».

### **Piel y Vascular.**

El fenómeno de raynaud es una de las manifestaciones clínicas más consistentes, aparece en casi el 75-90% de los pacientes y pudiera preceder a otras síntomas y signos en meses o años y se correlaciona con una enfermedad vascular en los vasos de mediano y pequeño tamaño, el 70% de los pacientes desarrollan manos hinchadas y con aspecto de salchichas de los dedos, un rash semejante a una dermatomiositis, ulceración urogenital y síndrome sicca han sido reportados, el rash cutáneo similar a lupus eritematoso, ulceraciones orales y fotosensibilidad pudieran estar presentes. El aspecto histológico de la piel de las manos hace recordar los hallazgos vistos en la ES.

### **Músculo-esquelético**

La afectación articular varía desde artralgiyas mínimas, artritis en las pequeñas y grandes articulaciones con erosiones típicas de AR hasta una artritis mutilante, las poliartralgias como un síntoma temprano y común en la enfermedad ocurre en casi el 60% de los pacientes y pudiera hacerse acompañar por deformidades articulares con cambios en las radiografías, además pequeños nódulos peritendinosos en los antebrazos han sido reportados.. Entre el 80% y el 90% de los pacientes desarrollan cierta afectación muscular. Los músculos proximales son los más frecuentemente afectados con elevación de enzimas musculares, la miositis suele presentarse

de forma aguda, con fiebre y asociarse a actividad o de forma insidiosa y persistente.

## **Digestivo**

La afectación gastrointestinal está presente en (66-74%) y a menudo representa un aspecto principal de imbricación con la esclerosis sistémica. La disfunción esofágica es la manifestación más prevalente, de inicio es subclínica y se comporta asintomática, la disfagia es el síntoma más común. La hipomotilidad esofágica y el reflujo ocurren frecuentemente. Otras manifestaciones gastrointestinales que han sido descritas son la vasculitis mesentérica, diarrea, hemoperitoneo, pancreatitis aguda, hepatitis crónica.

## **Pulmón**

La afectación pulmonar puede observarse en el 85% de los pacientes. Aunque varias alteraciones han sido descritas como es el caso de la fibrosis, enfermedad intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HTP), la mayoría de ellas tienen un curso asintomático. En estudios prospectivos, se ha observado que la HTP y los fallos cardíacos congestivos, así como las infecciones son las causas más comunes de muerte en esos pacientes.

Otras manifestaciones clínicas incluyen derrame pleural, infiltrados neumónicos, engrosamiento pleural. También se han reportado casos de neumonía intersticial aguda y hemorragia pulmonar.

## **Cardiovascular**

La enfermedad cardíaca varía entre el 11% y el 85% en dependencia del método utilizado para detectar la afectación. La manifestación más frecuente es la pericarditis (10-29%), la cual es por lo general benigna. La miocarditis, los trastornos de conducción y los prolapsos valvulares han sido descritos. La vasculopatía por lo general es similar a la ES y se caracteriza por una proliferación de la íntima y una hipertrofia medial que afecta a los vasos pequeños y medianos.

## **Riñón**

La afectación renal se ha observado en aproximadamente el 25% de los pacientes y a menudo es asintomática. La enfermedad renal es rara y la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP pudiera ser protectora contra el desarrollo de una glomerulonefritis proliferativa difusa, pero puede estar presente, la nefritis membranosa y mesangial son las más comunes. La nefropatía intersticial o la enfermedad vascular renal es menos frecuente. Otros pacientes pudieran también desarrollar una hipertensión acelerada, insuficiencia renal aguda y una anemia hemolítica microangiopática con hallazgos similares de histopatología a aquellos de la crisis renal-esclerodermia.

## **Neurológico**

La manifestación más común del sistema nervioso periférico es la neuropatía del trigémino, la cual pudiera ser la primera manifestación de la enfermedad. La cefalea y las neuropatías periféricas han sido también reportadas pero la

mayoría probablemente se relacione con un origen vascular. En cuanto al sistema nervioso central, algunos pacientes pueden desarrollar una meningitis aséptica con aumento de las concentraciones de interferón-gamma , interleucina-6 y mayores titulaciones de anticuerpos anti-U1-RNP en el líquido cefalorraquídeo(LCR) que en el suero. Las titulaciones de los anticuerpos anti-U1-RNP en el LCR se correlacionan con la actividad nosológica. Otras manifestaciones reportadas son el neurolupus, hemorragia intracraneal, mielitis transversa, neuritis óptica y vasculitis retiniana.

### **Manifestaciones hematológicas**

Las manifestaciones más frecuentes son: leucopenia, anemia de enfermedad crónica, hipergamaglobulinemia y prueba de Coombs positiva sin hemólisis. Otras menos comunes incluyen la trombocitopenia, la púrpura trombocitopénica trombótica y la aplasia de los eritrocitos. Aunque no son específicas de la EMTC, la anemia y la leucopenia tienden a correlacionarse con actividad clínica y por lo general mejoran con las terapias empleadas para tratar otras manifestaciones orgánicas.

### **Otros síntomas.**

Fiebre, fatiga, alopecia,

### **Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias**

Hemoquímica, reactantes de fase aguda, Electroforesis de proteínas, Anticuerpos antinucleares y especificidades (anti-RNP, anti-centrómero, anti Scl-70, anti PM-Scl, anti-Sm, anti-DNA), gasometría arterial, Orinas (Addis 2h, proteinuria de 24h)

Rx de tórax, articular y digestivo

Manometría esofágica

Prueba funcional respiratoria (PFR), ( espirometría y capacidad de difusión de monóxido de carbono) (DCLO)

ECG y Ecocardiograma

Tomografía computarizada (TC) de pulmón

Biopsia de piel sana expuesta al sol (banda lúpica)

### **Recomendaciones terapéuticas**

Los pacientes diagnosticados con EMTC de un inicio fueron descritos como portadores de un buen pronóstico respondiendo en gran medida a la corticoterapia. Sin embargo, estudios posteriores a largo plazo han revelado que no todos los pacientes tienen un curso clínico benigno y que no todas las manifestaciones clínicas responden a los esteroides. Algunos pacientes pudieran tener una enfermedad auto-limitada, mientras que otros pudieran desarrollar una severa afectación significativa de los órganos con manifestaciones que amenazan la vida. Desafortunadamente, no se han hecho ensayos clínicos controlados, por lo que la clave del tratamiento depende mucho de las terapias convencionales que se emplean para tratar manifestaciones clínicas similares en otras enfermedades reumáticas .En cualquier caso, la terapia debe individualizarse para cada paciente, discutir los órganos específicos afectados y la gravedad de la actividad nosológica subyacente.

## **Síntomas generales**

La fiebre, fatiga, por lo general responden a los anti-inflamatorios no esteroides (AINES), cloroquina, dosis bajas de prednisona (ver protocolo de AR). Cuando un paciente debuta con fiebre, debe incluirse una búsqueda cuidadosa de infección oculta o neoplasia.

## **Tratamiento modificador**

**Neumopatía intersticial (alveolitis).** Ciclofosfamida (bbo1gr) 750 mg a 1 g/m<sup>2</sup> en pulsos mensual x 6 meses y cada 2 meses hasta completar un año de tratamiento + prednisona (10 a 15mg). Evaluar terminado el año de tratamiento, si hay mejoría clínica y de los complementarios (PFR, TC) continuar con Azatioprina (2mg x kg x día) por 1 o 2 años.

## **Otros tratamientos**

### **●Vasculopatía digital (fenómeno de Raynaud)**

Medidas básicas: evitar la exposición al frío y utilizar guantes, abstenerse al tabaco y el café.

Nifedipino (tabletas 30 mg): 30 a 60 mg diarios o amlodipina (Amlibon) (tab. 5 o 10mg): hasta 10 mg diarios

### **●Fenómeno de Raynaud grave.**

Ilprost (amp0, 5ng) intravenoso (0,5 a 2ng/kg/min) durante 6 horas al día, (máximo de 4 semanas).

### **●Úlceras digitales:**

Ilprost (igual dosis fenómeno de Raynaud),



bosentán dosis de 62,5mg a 125mg por 4 0 8 semanas para prevenir la recurrencia de las úlceras.

Antibióticos es en caso de infección sobreañadida.

### ● **Crisis Isquémica aguda**

Realizar Ultrasonido Doppler. Si existe enfermedad oclusiva tiene indicación de tratamiento quirúrgico.

Los pacientes con isquemia aguda sin enfermedad oclusiva se indican:

Reposo y un ambiente cálido, eliminar cualquier estímulo estresante

Analgésicos por vía parenteral a dosis necesaria

Aspirina 125 mg o (Alupirina 81 mg) 1tab diaria

Nifedipino (60mg o Amlodipino (10mg) dosis máxima

Iloprost intravenoso (igual dosis al de tratamiento de fenómeno de Raynaud) .

No usar opiáceos para el dolor, utilizar la Simpatectomía digital mediante la inyección de lidocaína o bupivacaina como analgésico y vasodilatador( en valoración con la Clínica del dolor), se realizan inyecciones repetidas hasta encontrar alivio de no ser posible, entonces Simpatectomía Quirúrgica.

●**Hipertensión Pulmonar** (en coordinación con Cardiología y Cirugía Cardiovascular).

Tratamiento combinado: (Iloprost- Bosentán) o (Sildenafil (viagra tab 50 y 100mg) de 100 a150mg / diarios-Bosentán de 62,5 a 125mg por 4 semanas y evaluar)

Oxígeno suplementario

Anticálcicos: Nifedipino hasta 120-240mg O diltiacen (tab 80mg)240-720 mg O amlodipino 20mg. Anticoagulación. (Warfarina tabletas 2 y 5 mg) lograr un INR e/ 2 y 3

### ● Tracto gastrointestinal

Reflujo gastrointestinal. Esofagitis y disfagia

Tratamiento higiénico dietético. Evitar comidas antes de acostarse, elevar la cabecera de la cama, Ingerir la comida en pequeñas cantidades (papilla) y frecuente, evitar ropas ajustadas, Suspender tabaco, chocolate y grasas.

Tratamiento medicamentoso

Omeprazol (Fordex Tab. 20 mg) de 20 a 80 mg diarios + Metoclopramida (Clodoxin) tab 10mg o Domperidona (Agilan Tab, 10 mg) 1 Tab. 30 minutos antes de D, A, C y al acostarse, ●

Cimetidina (Tab. 200 mg) 1 Tab. en D, A, C y al acostarse + Metoclopramida o Domperidona Tab, 1 Tab. 30 minutos antes de D, A, C y al acostarse + sucralfato 1g o alusil. 1 Tab después de D, A, C y al acostarse, ●

Ranitidina Tab. 150 mg (Enteral tab50mg) 150mg cada 12 horas + Metoclopramida o Domperidona Tab, 10 mg 1 Tab. 30 minutos antes de D, A, C y al acostarse + sucralfato (Ulciran1g) o alusil. 1 Tab después de D, A, C y al acostarse.

### ● Sistema músculo-esquelético

Artralgias, artritis, mialgias, tendonitis: AINES (ver protocolo Artritis reumatoide) (si no hay mejoría) Corticoides (prednisona 10 mg diario), más tratamiento

fisiátrico Miositis:(Prednisona a 1 mg / Kg /día) por 4 0 6 semanas, Metrotexato (15 a 25 mg x semana) si no hay buena respuesta a los corticoides o asociados a estos para mejorar la respuesta.(Ver protocolo de miopatía inflamatoria idiopática).

### **Enfermedad neurológica**

En general, para tratar la afectación del sistema nervioso, se emplean corticosteroides en una dosis oral baja o alta o regímenes de pulsos de alta dosis de acuerdo con la gravedad del posible daño. Los esfuerzos terapéuticos por tratar estas manifestaciones entran dentro de tres categorías: prevención del accidente cerebrovascular, inmunosupresión y tratamiento sintomático si fuese necesario. La neuropatía del trigémino y las neuropatías periféricas responden menos al tratamiento; sin embargo, los intentos con un tratamiento sintomático tradicional intensivo son recomendados. Neuro lupus, mielitis transversa, neuritis óptica( Ver protocolo de LES)

### **Deterioro renal**

Como ya se mencionó, el deterioro renal puede ser asintomático y aunque el síndrome nefrótico puede desarrollarse, éste pudiera responder a la terapia con corticosteroides. Aproximadamente el 70% de los episodios nefróticos desaparecieron o mejoraron significativamente con un bajo porcentaje de progresión hacia el fallo renal. Si un paciente presenta una crisis renal semejante a ES, el tratamiento con IECA, así como prostaciclina e.v. (Epoprostenol) son indicados. Se calcula que mejoren las lesiones microvasculares sin precipitar hipotensión y deben administrarse al comienzo

de la crisis renal hipertensiva. La hemodiálisis a corto plazo puede comenzarse si fuese necesario y una diálisis peritoneal continua a menudo funciona bien si una sustitución renal a largo plazo fuese necesaria.

## INDICADORES

<b>Indicadores de estructura</b>		<b>Estándar</b>
Recursos humanos	% de reumatólogo y personal auxiliar entrenado en el protocolo	>95%
Recursos materiales	% de aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	>95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	>95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	>95%
Recursos organizativos	% de pacientes con planillas para la recogida de datos (PRD) del PA	100%
	% de pacientes con PRD incluida en la base de datos	100%
<b>Indicadores de procesos</b>		<b>Estándar</b>
% de pacientes con EMTC que son clasificados adecuadamente según el PA		>90%
% de pacientes con EMTC que cumplirán períodos evaluativos según PA (trimestral pacientes con enfermedad intensa; semestral con enfermedad leve)		>90%
% de pacientes con EMTC que cumplan las sugerencias terapéuticas, según PA		>90%
% de pacientes EMTC activos que recibirán tratamiento modificador de la enfermedad (neumonía intersticial)		>90%
% de garantizar el número programado de 2 operaciones / semana		≥95%
% de pacientes que son pesquisados, mediante ecocardiograma, la hipertensión pulmonar		>90%
<b>Indicadores de resultados</b>		<b>Estándar</b>

% de pacientes EMTC con respuesta satisfactoria al tratamiento	>70%
% de pacientes EMTC con tasa supervivencia a los 10 años de evolución	>70%
% de pacientes con hipertensión pulmonar y tratamiento con Sildenafil que tienen buena respuesta	>70%

## Bibliografía

Acosta Colmán MI, Avila Pedretti G, Acosta ME, Simeón AznarCP, Fonollosa Pláb V y Villardel Torrés M (2012) ¿Podemos predecir la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia? Reumatol Clin. 8(5):259–262.

Alarcón-Segovia D, Villareal M. (1987).Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier;p. 33–40.

Carreira, PE (2010) Esclerosis Sistémica y alteraciones musculoesqueléticas En :Vera Lastra OL y Sergio A Jiménez , Esclerosis Sistémica, Elsevier , Mexico , cap 23pp 363-74.

Herrick A (2008). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular periférica en la esclerodermia. Rheum Dis Clin N Am 34 89–113.

Kasukawa, R, Tojo, T, Miyawaki, S. (1987).Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies, Kasukawa, R, Sharp, G, (Eds), Elsevier, Amsterdam. pp. 41-7.

Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. (2011) Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases ;70:32–8.

Mosca M, Tani C, Talarico R, Bombardieri S. (2011) Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews;10:256–8.

Nascimento IS, Bonfá E, de Carvalho JF, Saad CG, Vendramini MB, Teixeira MJ, et al. (2010). Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Rheumatology*; 16: 205–8.

Nazzareno G, Palazzini M, Leci E, Manes A (2010). Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*; 63(6):708-24.

Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. (2012) Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 26 61–72.

Rifkin SI, Gutta H, Nair R, McFarren C, Wheeler D.E. (2011) Collapsing glomerulopathy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clinical Nephrology*; 75:S1.32–6

Saavedra Salinas, MA y Sandra M Carrillo Vázquez (2010) Esclerosis Sistémica: abordaje diagnóstico y evaluación de la actividad En : Vera Lastra OL y Sergio A Jiménez, *Esclerosis Sistémica*, Elsevier, Mexico, cap 12pp 197-210.

Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR.(1972) Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *American Journal of Medicine*;52:148–59.

Varga, J. (2010). Pronóstico y tratamiento de la neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica (esclerodermia) *UpToDate*.

Vera Lastra, OL (2010) Esclerosis Sistémica y alteraciones esofagogastrointestinales En: Vera Lastra OL y Sergio A Jiménez, *Esclerosis Sistémica*, Elsevier, Mexico, cap 17pp 267-82.

