

HOSPITAL MILITAR CENTRAL "DR. CARLOS J. FINLAY". MARIANAO.
CIUDAD DE LA HABANA

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Dr. Carlos B. Alvarez, Dr. Jorge Otero, Dr. Ricardo A. Ortiz, Dr. Manuel Vales, Int. Augusto C. Cruz

Alvarez, C. B. y otros: *Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)*.

Se revisaron las historias clínicas de pacientes egresados del Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay" con el diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia y síndrome de superposición. Según los criterios de *Bennet y O'Connell* se escogieron 4 pacientes que reunían dichos criterios compatibles con enfermedad mixta del tejido conectivo. Se expresaron en tablas los hallazgos clínicos y los estudios complementarios, al considerar que el elemento unificador consistía en el carácter secuencial de los síntomas clínicos y no concurrentes.

INTRODUCCION

La clasificación de las enfermedades de causa desconocida crea diversos problemas tanto inmediatos como tardíos. En ausencia de un factor patogénico unificador, el diagnóstico dependerá del hallazgo de síntomas y signos arbitrarios en el terreno clínico apropiado.

Entre las enfermedades reumáticas, el diagnóstico definido de artritis reumatoide (AR), esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico (LES), es generalmente preciso. Sin embargo, las manifestaciones iniciales de artralgiás, toma del estado general, febrícula, etcétera, son engañosamente similares y con frecuencia precisan de un período de seguimiento cuidadoso para poder definir un diagnóstico.

En 1972 *Sharp y colaboradores* describían un síndrome de "superposición" de LED, esclerodermia y polimiositis que consideraron un síndrome reumatológico distinto al que denominaron "Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo" (EMTC), llamado por otros

“síndrome de paso” o de “superposición” por lo que se incluyen en este acápite aquellas enfermedades reumáticas que presentaban elementos clínicos de varias colagenosis al mismo tiempo.^{1,2}

En general se consideró que el diagnóstico de EMTC, implicaba un pronóstico favorable; posteriormente se han informado casos con nefropatías, por inmunocomplejos, hipertensión pulmonar fetal, etcétera.

Reichin ha sugerido que la EMTC es compatible con un LED, modificado favorablemente por la presencia de anticuerpos anti-RNP (anti-ribonúcleo proteína).

En nuestro trabajo presentamos 4 pacientes que agrupaban elementos clínicos y complementarios que los hacen clasificables dentro de la entidad.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron las historias clínicas de pacientes egresados del Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay” con el diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado (LED), esclerodermia o síndrome de superposición.

Un total de 35 historias clínicas presentaban este diagnóstico, de ellas fueron desechadas 31 por no reunir los criterios tomados para nuestro estudio (*Bennet y O’Connell*) que fueron los siguientes:

- a) Artralgia y/o artritis junto a uno o más signos de superposición.
- b) Ausencia de signos radiográficos con cambios de AR definida.
- c) Negatividad de los anticuerpos (anti-desoxinucleótido ácido) (anti-DNA) (Factor LE).

Los anticuerpos fueron determinados por el método de Farr.

Presentación de los casos Paciente

No. 1

H.R.R. Mujer blanca de 53 años. Consultada en 1978 por dolor y rigidez de las manos y muñecas de varias semanas de evolución, se comprueba al examen físico engrosamiento sinovial y limitación funcional de ambas muñecas, así como ligeros signos de flogosis; se le diagnosticó una AR y se le administró aspirina e indometacina; evolucionó favorablemente de los dolores. En 1980 es ingresada con una crisis inflamatoria poliarticular, que interesaba manos, muñecas, rodilla y codo derecho, además de un evidente fenómeno de Raynaud; la piel se constató engrosada y de difícil pellizcamiento en el dorso de dedos y manos; se indicó tratamiento con esteroides y analgésicos anti-inflamatorios. Un año después es consultada por exacerbación de la sintomatología inflamatoria articular, asociada a una alopecia frontal moderada.

Actualmente su evolución es favorable, con la inclusión de γ muran en el tratamiento en dosis de 100 mg diarios.

COMENTARIOS

El comienzo de la enfermedad fue el de una AR, posteriormente presentó elementos clínicos de una esclerodermia, y aparece al final de la evolución una alopecia asociada a la exacerbación de las manifestaciones articulares, como observamos en el LED,

Paciente No. 2

L.F.R. Mujer blanca. A los 16 años comenzó un cuadro de fenómeno de Raynaud sin otros síntomas asociados, por lo que es tratada con flebotónicos y vasodilatadores, cursa con períodos de exacerbación y remisión hasta los 30 años, en que es hospitalizada (1983) por presentar fiebre de 39 a 40°C y linfadenopatía generalizada, con signos y síntomas de poliartritis, que tomaba manos, muñecas, hombro derecho y rodillas. En el tratamiento con aspirina y esteroides en 2 semanas prácticamente desaparecen los síntomas, y se agrega con el diagnóstico de AR con tratamiento de aspirina y 7,5 mg de prednisona. Al año siguiente reingresa por cefalea intensa, constatándose cifras de tensión arterial de hasta 240/120. En el examen físico se encontró desviación cubital de ambas manos "reductible", se palpaba una punta de bazo y aparición de telangiectasias en tronco y cara. Evoluciona favorablemente con el tratamiento hipotensor, aspirina y bajas dosis de esteroides. No ha concurrido más a la consulta.

COMENTARIOS

Esta paciente comienza su enfermedad con síntomas a los 16 años, o sea, 14 años antes de un cuadro clínico sugestivo de AR. Posteriormente la presencia de hipertensión, esplenomegalia, linfadenopatía y fiebre hace sospechar un cuadro de LED.

Paciente No. 3

R.P.M. Mujer blanca de 27 años. Comienzo de la enfermedad a esa edad en 1981, y se consulta por rigidez y sensaciones parestésicas en manos, asociada a fenómeno de Raynaud; se indica tratamiento con aspirina y flebotónicos. Tres meses después se agrava su cuadro articular por una poliartritis, que comprendía manos, muñecas y hombros, asociado a sequedad de la boca. En el examen realizado se constatan signos de flogosis articular, así como piel difícil de pellizcar en el dorso de ambas manos y dedos de las mismas. Se ingresa para su estudio por lo que se le indican esteroides, indometacina y colchicina, y egresa con el diagnóstico de esclerodermia. Un año después, al valorarse en consulta se aprecia una "cojera" del miembro inferior derecho, por lo que se constata en los estudios realizados una destrucción moderada de las estructuras articulares de la coxofemoral, y se aplica tratamiento con reposo, infiltración con esteroides de la articulación, así como el uso de bastón. Actualmente, salvo la limitación de la movilidad de esa articulación, la evolución es favorable.

COMENTARIOS

Las manifestaciones iniciales de esa paciente, así como las investigaciones practicadas, fueron compatibles con una esclerodermia, posteriormente la toma articular con la destrucción articular coxofemoral, plantea una artritis reumatoidea.

Paciente No. 4

E.A.G. Mujer mestiza de 47 años. Aquejaba en 1983 artralgiyas de varios meses de evolución, que afectaban manos, columna cervical y rodillas; se consulta en esta oportunidad por exacerbación de estos síntomas asociados con inflamación articular de articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF), así como muñecas de ambas manos. En las investigaciones realizadas se precisan calcificaciones de partes blandas, en regiones de ambos codos, así como cambios radiográficos en ambas manos, compatibles con una AR probable. Se le indica tratamiento con indometacina, dosis bajas de esteroides y potaba. Dos meses después es ingresada por un cuadro convulsivo tipo gran mal, presenta el electroencefalograma (EEG) alterado y líquido cefalorraquídeo negativo; fue tratada con convulsín, esteroides a altas dosis y aspirina. Actualmente evoluciona con períodos de exacerbación de ligera a moderada de las artralgiyas y rigidez.

R.C.M. . ABRIL,
1086

COMENTARIOS

Al comienzo de las manifestaciones clínicas, se asociaron elementos de AR y esclerodermia; el cuadro convulsivo posterior hace pensar en la toma del sistema nervioso central (SNC) observada en el LED. Todos estos elementos permitieron plantear el diagnóstico de síndrome de Paso.

RESULTADOS Y DISCUSION

Al analizar la tabla 1, el sexo femenino y la raza blanca fueron los de mayor incidencia, que concuerda con otros autores consultados.^{1,2,8}

En la edad de comienzo de los primeros síntomas se destaca la paciente No. 2, en la cual las manifestaciones de fenómeno de Raynaud aparecieron 14 años antes del cuadro clínico definido; el promedio de edad de nuestra casuística fue de 35,7 años, por debajo de la 4ta y 5ta décadas, en que otros trabajos señalan la mayor incidencia de la entidad. El diagnóstico inicial, solamente fue planteado en la paciente No. 4, en la que los elementos clínicos iniciales no definían un diagnóstico; en las otras pacientes, 2 fueron diagnosticadas de AR y 1 de esclerodermia.

En la tabla 2 son señalados los elementos clínicos, por lo que se encuentra que el 100 % de los pacientes presentaban artralgiyas y artritis.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados

Paciente	Sexo	Raza	Edad de comienzo	Diagnóstico inicial
No. 1	F	B	53 años	Artrosis reumatoidea
No. 2	F	B	16 años	Artrosis reumatoidea
No. 3	F	B	27 años	Esclerodermia
No. 4	F	M	47 años	Síndrome de Paso

Tabla 2. Rasgos clínicos de los pacientes estudiados

Afección sistémica	No.	%
Artritis	4	100
Artralgiyas	4	100
Fenómeno de Raynaud	3	75
Alteraciones de piel	2	50
Alopecia	1	25
Esplenomegalia	1	25
Linfadenopatía	1	25
Convulsiones	1	25
Telangiectasias	1	25
Fiebre	1	25

El fenómeno de Raynaud en 3 pacientes asociados a los síntomas articulares, constituyeron la tríada más observada en nuestro estudio. Las alteraciones de la piel con los cambios esclerodérmicos se presentó en 2 pacientes; los otros elementos señalados fueron hallados en un paciente cada uno; es de señalar, que la miositis con sus manifestaciones clínicas y por biopsia que en otros trabajos se señalan como presentes frecuentemente en el síndrome, no fueron encontrados en nuestros pacientes; la posibilidad de haber realizado solamente biopsia de piel y no de músculo, sea la causa de este aspecto.^{3,7,8}

En relación con la artropatía, en la tabla 3 se observa que las articulaciones de las manos y muñecas (IFP, MF y carpo) estuvieron afectadas con artritis activa en los 4 pacientes, localización ésta muy frecuente en la AR; este hecho sería uno de los factores que inclinaron al diagnóstico de esta enfermedad inicialmente. Le siguen las rodillas, los codos y las articulaciones metatarsofalángicas, señaladas como de frecuente participación en la enfermedad no fueron afectadas en nuestra casuística.

La articulación coxofemoral tomada clínica y radiográficamente en el paciente No. 3, es referida con poca participación en la EMTC.

En la tabla 4 se presentan las pruebas de laboratorio realizadas; la anemia estuvo presente en todas las pacientes con un promedio de 10,3 *g/100 ml*, la eritrosedimentación con un promedio de 50 *mm*, elevada igualmente en los 4 casos y la proteína "C" reactiva, positiva en todas las pacientes, son igualmente señaladas como muy frecuentes en todas las colagenosis, al igual que en el síndrome que nos ocupa. Una leucopenia ligera en las pacientes 1 y 4, no es considerada de interés en el estudio.

Tabla 3. Distribución de la artropatía

Con artritis activa	No.	%
Articulaciones MCF y FP	4	100
Muñecas	4	100
Rodillas	4	100
Codos	2	50
Tobillos	1	25
Hombros	1	25
Coxofemoral	1	25
No afectadas		
Temporomandibulares		
Sacroilíacas		
Esternoclaviculares		
Metatarsofalángicas		
Columna vertebral		

Tabla 4. Pruebas de laboratorio

Pruebas	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
Hemoglobina (g/100 ml)*	10,2	10,6	11,0	9,7
Leucocitos*	4 500	8 600	7 500	4 000
Eritrosedimentación**	70 mm	50 mm	45 mm	60 mm
Proteína "C" reactiva	+	+	+	+
Células LE	negativa	negativa	negativa	negativa
Anticuerpos Anti-DNA	negativa	negativa	negativa	negativa
Gammaglobulina	aumento	aumento	aumento	aumento
Transaminasa oxalacética	normal	normal	normal	normal
Serología	no reactiva	no reactiva	no reactiva	no reactiva
Factor reumatoideo	+	+	negativa	negativa
Prueba de Coombs	negativa	negativa	negativa	positiva

* Se tomó la cifra más baja.

** Se tomó la cifra más alta.

Es de destacar que los anticuerpos anti-DNA, uno de los criterios para la selección inicial, fueron lógicamente todos negativos, elemento éste señalado por prácticamente todos los autores consultados como fundamental en el diagnóstico al igual que los anticuerpos anti-RNP y un patrón tipo moteado, pruebas éstas no realizadas a estos pacientes.³⁴

La transaminasa glutámico-oxalacética indicación de una miositis concomitante fue negativa en las 3 pacientes a las que se les realizó; si bien como expresamos anteriormente, la biopsia de músculo, la cual no se efectuó, sería el diagnóstico definitivo de la participación de una miositis. *Singsen y colaboradores* encontraron en sus estudios un 46 % de sus pacientes con alteración de la transaminasa glutámico-oxalacética y la creatina-fosfoquinasa (CPK) elevadas y asociadas con cambios en la biopsia de músculo, compatibles con miositis.

La serología no presentó falsas positivas, sin embargo, la prueba de Coombs directa e indirecta fue positiva en la paciente No. 4, como se observa con relativa frecuencia en los enfermos afectados del LED y es precisamente en este caso, donde se presentaron manifestaciones del SNC.

El factor reumatoideo fue positivo en algún momento de la evolución de las pacientes 1 y 2; esta es una prueba de relativo valor ya que puede estar presente en todas las colagenosis y creemos nos inclinó al diagnóstico de AR, precisamente en

estas mismas pacientes. *Norman y Fleischman* lo encuentran en el 35 % de su casuística.⁷

Finalmente la hipergammaglobulinemia se presentó en las 4 pacientes como expresión de actividad del equipo inmunológico de las pacientes.

En la tabla 5, la cardiomegalia verificada en los rayos X de la paciente No. 2, la consideramos en relación con la hipertensión arterial, y no son significativas las alteraciones pulmonares en ninguno de los casos por lo que se contrasta esto con el resultado de las pruebas funcionales respiratorias, el cual presentó alteraciones de tipo restrictiva en la paciente No. 3, y es normal en la paciente No. 4.

Aunque *Dubois* observó en 7 de sus 30 pacientes estudiados alteraciones similares, no es considerado en general una participación relevante en la EMTC.

El ECG solamente se encontró alterado en la paciente No. 2 en la cual aparecieron trazos de HVI que concomitan con la hipertensión arterial (HTA), por lo que se considera ésta la causa de dichas alteraciones y no la posible participación cardíaca de la enfermedad. *D Angelo y Frías* en un trabajo en el que presentan 20 pacientes, encontraron participación cardíaca en 9 de ellos, en los cuales se asociaban manifestaciones de esclerodermia y LED; es de destacar que este trabajo fue publicado en 1970, 2 años antes que *Sharp* estableciera el concepto de EMTC, en el cual solamente el 7,8 % de los pacientes mostraban alteraciones atribuibles a toma del corazón.

En los rayos X de manos y muñecas realizados, las erosiones marginales de las AIFP y MCF se evidenciaron en los pacientes 1, 2 y 3, en este último que concomitan con un aumento de las partes blandas; esto unido a la osteoporosis periarticular de la No. 4, concluye que en todas las pacientes del estudio se encontraron alteraciones radiográficas de estas articulaciones, lo que evidencia la importancia de estos hallazgos en el diagnóstico de la enfermedad; en la literatura consultada se considera

Tabla 5. Otras investigaciones realizadas

Pruebas	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
Rayos X de tórax	normal	cardiomegalia grado II	reforzamiento hilar	normal
Electrocardiograma	normal	HVI	normal	normal
Pruebas funcionales respiratorias	no	no	alterada	normal
Rayos X de manos y muñecas	erosión marginal	erosión marginal	erosión marginal aumento partes blandas	osteoporosis periarticular
Esofagograma	alterado	no	alterado	alterado

este hallazgo frecuente e importante, aunque al igual que todos los expuestos, no patognomónicos.

Finalmente, el esofagograma mostró alteraciones de disfunción, en el tercio distal en las pacientes 1, 3 y 4, y no es realizada esta investigación en la otra paciente. Como elemento a destacar, las manifestaciones subjetivas de disfagia no fueron recogidas en los enfermos. Otros autores se muestran en desacuerdo en relación con la participación esofágica de la entidad.⁸⁻¹⁰

Las diferencias de incidencia de las distintas manifestaciones clínicas de los enfermos, así como del resultado de las pruebas practicadas, como se ha definido en el presente estudio respecto a las enfermedades reumáticas clásicas, constituyen una prueba para considerarla como una entidad clínica distinta. Creemos que el énfasis que originalmente se ha puesto en la concurrencia de rasgos mixtos de artritis reumatoide, LED y esclerodermia, es con mayor frecuencia secuencial que concurrente, de ahí que en un momento determinado un paciente puede ser diagnosticado como cualesquiera de estas enfermedades.

Por lo antes expresado, consideramos que el seguimiento de estos pacientes, con reevaluaciones periódicas de las manifestaciones clínicas iniciales, serían de suma utilidad en el diagnóstico de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

SUMMARY

Alvarez, C. B. et al.: *Mixed connective tissue disease (MCTD)*.

Clinical histories of patients discharged from "Dr. Carlos J. Finlay" Central Army Hospital, with diagnosis of rheumatoid arthritis, disseminated lupus erythematosus, sclerodermia and superposition syndrome, were reviewed. According to *Bennet and O'Connell* criteria, four patients who gathered such criteria compatible with mixed connective tissue disease, were selected. Clinical findings and complementary studies were expressed in tables, considering that unifying element was the sequential and non-concurrent character of the clinical symptoms.

RÉSUMÉ

Alvarez, C. B. et al.: *Maladie mixte du tissu conjonctif*.

Une revue est faite des dossiers des malades renvoyés de l'Hôpital Militaire Central "Dr. Carlos J. Finlay" avec le diagnostic d'arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie et syndrome de superposition. Suivant les critères de *Bennet et O'Connell* on a choisi 4 malades qui réunissaient ces critères compatibles avec la maladie mixte du tissu conjonctif. Les trouvailles cliniques et les études complémentaires ont été montrées sur des tableaux, en tenant compte que l'élément d'unification était le caractère séquentiel des symptômes cliniques et non concurrents.

BIBLIOGRAFIA

1. *Sharp, G. C. et al.*: Mixed connective tissue disease, an apparently destruct rheumatic disease syndrome associated, with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (E.N.A.). *Am J Med* 52: 145-159, 1972.
2. *Dubois, E. L. et al.*: Progressive systemic sclerosis and localized sclerodermia with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 50: 199-222, 1972.

- 3 *Sharp, G. C. et al.*: Association of antibodies to ribonucleoprotein and SM antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med* 295: 149-154, 1976.
1. *Bennett, Ft. M.; B. H. Spargo*: Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 63: 534-541, 1977.
- 5 *Toone, E. C.; R. Irby; E. L. Pierce*: The LE cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sc* 24: 599-608, 1960.
6. *Norman, D. A.; R. M. FJeischman*: Gastrointestinal systemic esclerosis in serologic mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 21: 811-819, 1978.
7. *Bennet, R M. et al.*: Neuropsychiatric problems in systemic Lupus Erythematosys. *Br J Med* 4: 342-345, 1972.
8. *Singsen, B. H. et at.*: Mixed connective tissue disease in chilhood. *J Pediatr* 90: 893-900, 1977.
9. *Parker, C. et al.*: Mixed connective tissue disease. *Am J Med* 65: 833-842, 1978.
10. *Rao, K. V.; R. D. Berkseth; J. T. Crosson*: Immune complex nephritis in mixed connective tissue disease. *Ann Intern Med* 84-174, 1976.

Recibido: 21 de junio de 1985
Aprobado: 3 de noviembre de 1985

Dr. *Carlos B. Alvarez*
Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"
Calle 114 y 31, municipio Marianao
Ciudad de La Habana
Cuba