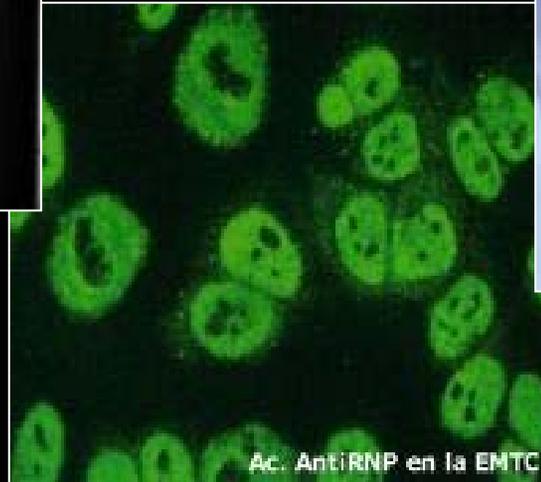
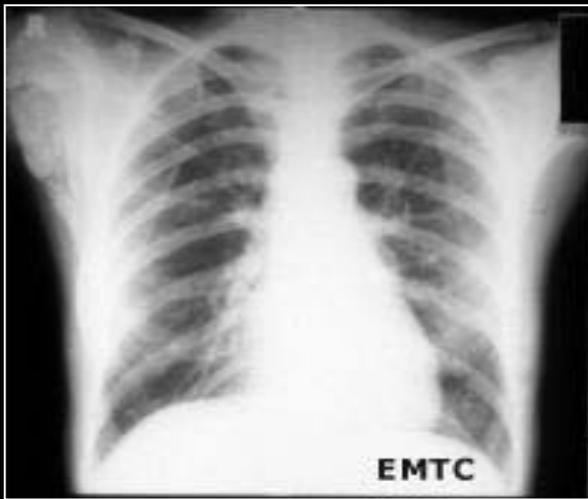


¿EXISTE LA ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO?



Dra Mónica Ruiz Pombo
Servicio de Medicina Interna
Hospital San Rafael

PACIENTE NUMERO 1

♀ 19 años.

Natural de República Dominicana.

HISTORIA CLINICA

Junio 2006: Disnea progresiva, artromialgias y fenómeno de Raynaud

Analítica general: Hto 30 Hb 10 VCM 82 VSG 102 Hipergammaglobulinemia (IgG 4126) ANA+ 1/320 (moteado) anti-RNP+ anti-Sm - CK 1935 LDH 1140 Aldolasa 600

Ecocardiograma: HTAP severa (87 mmHg)

Cateterismo cardiaco: HTAP 51mmHg

PFR: CVF, FEV 1: normal; ↓ moderado DLCO

Tac torácico: adenopatías axilares, mediastínicas y retroperitoneales inespecíficas (AP: adenitis inflamatoria)

EMG: afectación miógena con signos inflamatorios (musculatura proximal)

Capilaroscopia: patológica inespecífica (ramificaciones, dilataciones, megacapilares)

DIAGNOSTICO

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

TRATAMIENTO

BOSENTAN; SILDENAFILO; MICOFENOLATO; CORTICOIDES (METOTREXATO)

EVOLUCIÓN

Febrero 2007: Brote severo de miositis-artritis (Inmunoglobulinas IV + bolus cortis)

Julio 2007: Paciente asintomática.

Ecocardiograma: No signos de HTAP!!!

Tac tóraco-abdominal: Ausencia de adenopatías.

Febrero 2008: Urticaria-vasculitis (por biopsia)

Mayo 2009: Asintomática. Anti-RNP + anti-Sm + anti-DNA -

Cateterismo control: No signos de HTAP

TRATAMIENTO MANTENIMIENTO

MICOFENOLATO (360mg/12h) ; CORTICOIDES

PACIENTE NUMERO 2

♂ 61 años

HISTORIA CLINICA

Mayo 2007: disnea de esfuerzo, artromialgias y fenómeno de Raynaud

EF: edema de manos (ausencia de telangiectásias, microstomia o esclerodermia)
Auscultación respiratoria: crepitantes secos bibasales

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

AG: Hemograma normal. ANA + 1/640 (moteado) anti-RNP + (resto negativo)
Hipergammaglobulinemia. LDH, aldolasa: normal

TACAR torácico: Áreas en vidrio deslustrado.

PFR: Trastorno restrictivo moderado. CVF 2.6 (58%) FEV1 2.3 (70%) ↓ moderado DLCO

Ecocardiograma: Signos indirectos de HTAP (35 mmHg)

EMG: Normal

Capilaroscopia: Patológica inespecífica.

DIAGNÓSTICO

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

TRATAMIENTO

Ciclofosfamida ev; corticoides; hidroxicloroquina

EVOLUCIÓN

Enero 2009: Mejoría de la disnea y artralgias

PFR: CVF 2.9 (65%) FEV1 2.6 (80%)

TRATAMIENTO MANTENIMIENTO

Micofenolato 360mg/12 h; corticoides; hidroxicloroquina

INTRODUCCIÓN

En 1972 Sharp et al identifican pacientes con rasgos clínicos de diversas conectivopatías, asociado a un marcador inmunológico, anti-U1snRNP, definiendo la **enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC)**

Desde dicha fecha controversia sobre la existencia de la EMTC como entidad propia o bien formando parte de otras conectivopatías concretas (LES, esclerodermia, artritis reumatoide...)

En muchas ocasiones confusión de conceptos entre la EMTC, la conectivopatía indiferenciada y el síndrome de superposición (“overlap”)

Klemperer P, Pollack AP, Baehr G. Diffuse collagen disease acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. JAMA. 1942; 119:331-2.

Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA Jr, Hunder GG, Bombardieri C. American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.

Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:386-90.

~~Criteria for rheumatic diseases. Different types and~~
1994;37:454-62.

Sharp GC. Mixed connective tissue disease: a concept which stood the test of time. Lupus. 2002;11:333-9.

Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be? Arthritis Rheum. 1998;41:768-77.

Isenberg D, Black C. Naming names! Arthritis Rheum. 1999;42:191-6.

Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Hofman RH. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable

Sharp GC, Hoffman RW. Clinical, immunologic, and immunogenetic evidence that mixed connective tissue disease is a distinct entity. Arthritis Rheum. 1999;42:190-1.

ARGUMENTOS EN CONTRA DE LA EXISTENCIA DE LA EMTc COMO ENTIDAD INDEPENDIENTE

•EVOLUCIÓN EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A OTRAS CONECTIVOPATÍAS CONCRETAS

Nimelstein SH, Brody S, Mc Shane D, et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. (Medicine Baltimore)1980;59:239-48.

Gendi NS, Welsh KI, van Venrooij WJ, et al. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten years clinical and immunogenetic followup of 46 patients. Arthritis Rheum 1995;38:259-66.

•EXISTENCIA DE 3 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA EMTc

Isenberg D, Black C. Naming names! Comment on the article by Smolen and Steiner. Arthritis Rheum 1999;42:191-6.

•CONCEPTO ORIGINAL DE ENFERMEDAD CON PRONÓSTICO FAVORABLE (NO AFECTACIÓN RENAL) Y BUENA RESPUESTA CLÍNICA A BAJAS DOSIS DE CORTICOIDES

Black C, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease-goodbye to all that. Br J Rheumatol 1992;31:695-700.

EVOLUCIÓN EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A OTRAS CONECTIVOPATÍAS CONCRETAS

Autor	n	CD	Estudio	Años	Anti-RNP	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
Van den Hoogen et al	46	Sharp	Prospectivo	5	CIE	EMTC (33,75%)	EMTC (15,45%)
Lundberg et al	32	Alarcón-Segovia	Prospectivo	5	CIE	EMTC (3,9%)	EMTC (17,53%)
Burdt MA et al	47	Kasuwaka	Prospectivo	15	ELISA	EMTC (100%)	EMTC (100%)
De Rooij et al	18	Sharp	Prospectivo	3	ELISA	EMTC (100%)	EMTC (100%)
Snowden et al	26	Sharp	Retrospectivo	2	CIE	EMTC (60%)	EMTC (60%)

CD: criterios diagnósticos; CIE: contraelectroforesis; ELISA: enzoinmunoanálisis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conjuntivo; UCTD: enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; n: número de pacientes estudiados; RNP: ribonucleoproteína nuclear.

EXISTENCIA DE 3 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA EMTC

Sharp CG

A. Criterios mayores

1. Miositis, grave
2. Afección pulmonar
 - a. Disminución de la capacidad de difusión < 70%
 - b. Hipertensión pulmonar
 - c. Vasculopatía proliferativa en la biopsia pulmonar
3. Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica
4. Esclerodactilia o manos «hinchadas»
5. Anti-ENA > 1:10.000 y anti-RNP (+) y anti-Sm (-)

B. Criterios menores

1. Alopecia
2. Leucopenia
3. Anemia
4. Pleuritis
5. Pericarditis
6. Artritis
7. Neuropatía del trigémino
8. Exantema malar
9. Trombocitopenia
10. Miositis leve
11. Historia de manos «hinchadas»

Para el diagnóstico de EMTC debe cumplir 4 criterios mayores y anti-RNP (+), o 2 criterios mayores de los 3 primeros más 2 menores y anti-RNP (+). La presencia de anti-Sm (+) se considera un criterio de exclusión

Kasukawa et al

A. Síntomas comunes

1. Fenómeno de Raynaud
2. Dedos o manos «hinchados»

B. Anti-snRNP (+)

C. Miscelánea

1. Manifestaciones lúpicas
 - a. Poliartritis
 - b. Adenopatías
 - c. Eritema facial
 - d. Serositis (pleuritis o pericarditis)
 - e. Citopenias (leucopenia o trombocitopenia)
2. Manifestaciones esclerodermiformes
 - a. Esclerodactilia
 - b. Fibrosis pulmonar, restricción o disminución de la difusión
 - c. Hipomotilidad o dilatación esofágica
3. Miositis
 - a. Debilidad muscular
 - b. Elevación de las enzimas musculares (creatinfosfocinasa)
 - c. Patrón miógeno en el EMG

Para el diagnóstico se precisa como mínimo uno de los dos síntomas comunes, más positividad para anti-snRNP, más 1 o más de los síntomas de miscelánea en al menos 2 de las 3 categorías

Alarcón-Segovia et al

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

CONCEPTO ORIGINAL DE ENFERMEDAD BENIGNA

- Diferentes estudios, mortalidad entre 16-28% a los 10-12 años de evolución
- Mortalidad global es menor que en pacientes con LES o Scl; siendo la morbilidad elevada (relación a artritis, astenia y disnea de esfuerzo)
- Aproximadamente 1/3 curso benigno y entrarán en remisión, 1/3 curso agresivo, 1/3 respuesta parcial con IS requiriéndolos durante años
- Principal causa de muerte: HTAP (mejor respuesta a tratamiento que en la asociada a Scl)

Xavier Jais, David Launay, Azzedine Yaici et al. Immunosuppressive therapy in Lpus- and Mixed connective tissue disease- associated Pulmonary arterial hypertension. Arthritis & Rheumatism 2008;2:521-531

- Pacientes con manifestación de predominio Scl-like y PM-like, peor pronóstico, 67% mortalidad a los 10 años

Gendi NS, Welsh KI, van Venrooij WJ et al. HLA typeas a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten years clinical and immunogenetic followup of 46 patients. Arthritis Rheum 1995;38:259

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Rasgos clínicos sugestivos

lupus + esclerodermia + polimiositis

Presencia de marcador serológico específico

Anti-U1RNP

Predisposición genética

moléculas HLA DR4

RASGOS CLÍNICOS SUGESTIVOS

lupus + esclerodermia + polimiositis

LUPUS: menos artritis erosiva

menos prevalencia de miositis

f. de Raynaud no asociado a esclerodactilia ni edema de manos

es rara la afectación esofágica y neumonitis intersticial

SCL: manifestaciones frecuentes y comunes con EMTC

(f. de Raynaud, esclerodactilia, HTAP, neumonitis intersticial, afect. esofágica)

poco frecuente artritis severa o miositis grave

afectación esofágica más grave

peor respuesta al tratamiento con corticoides (tanto disf. esofágica, HTAP)

PM/DM: manifestaciones frecuentes: f. de Raynaud, artritis y neumonitis intersticial

artritis no erosivas

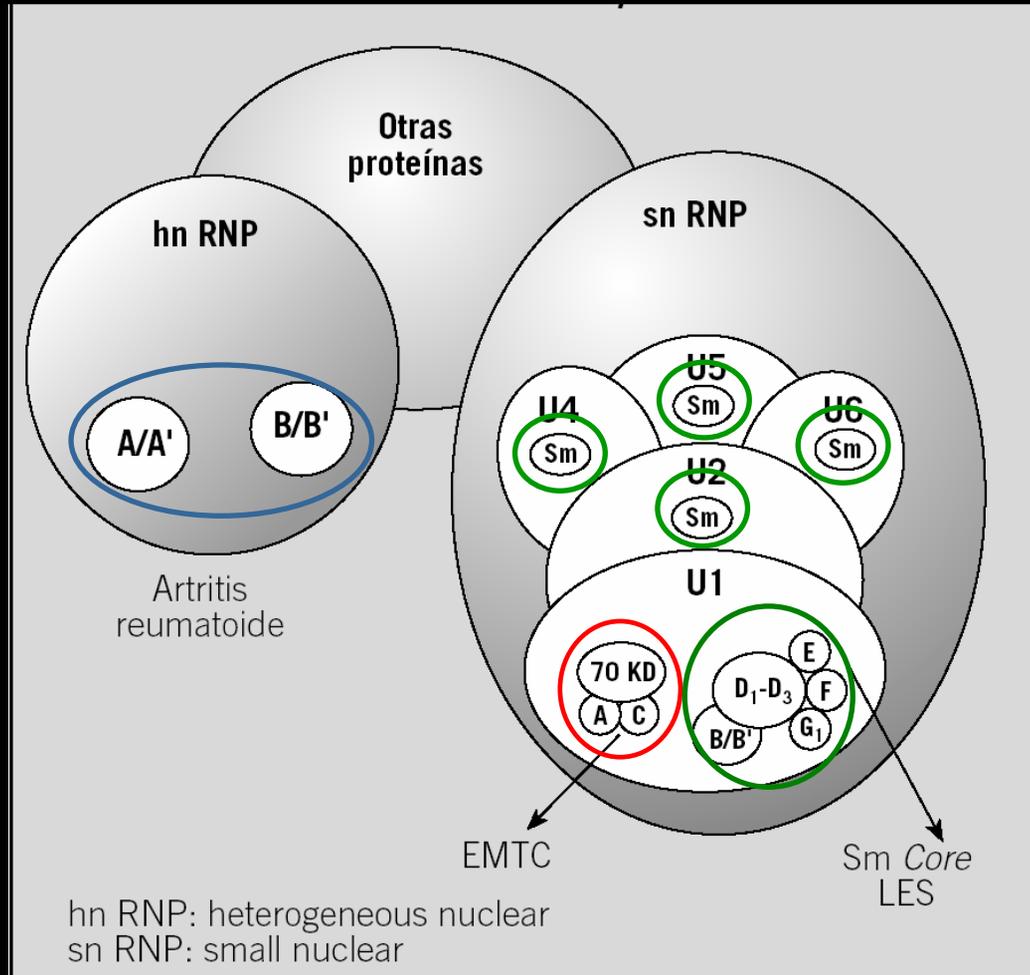
miositis suele ser grave e invalidante

cuando existe afectación esofágica, respeta el 1/3 inferior

afectación vascular y esofágica responde a diferente mecanismo patogénico

PRESENCIA DE MARCADOR SEROLÓGICO ESPECÍFICO

Anti-U1RNP



ESPLICEOSOMOPATÍAS: EMTC, LES, AR

•La respuesta inmune se dirigirá a los distintos componentes del spliceosoma según la enfermedad de la que se trate, por lo tanto el procesamiento del antígeno, importante en la amplificación de la respuesta inmune, será diferente, probablemente, en EMTC, LES y AR

•Anti-U1RNP van a los pacientes con LES y Scl pero a título predominantemente isotipo IgM

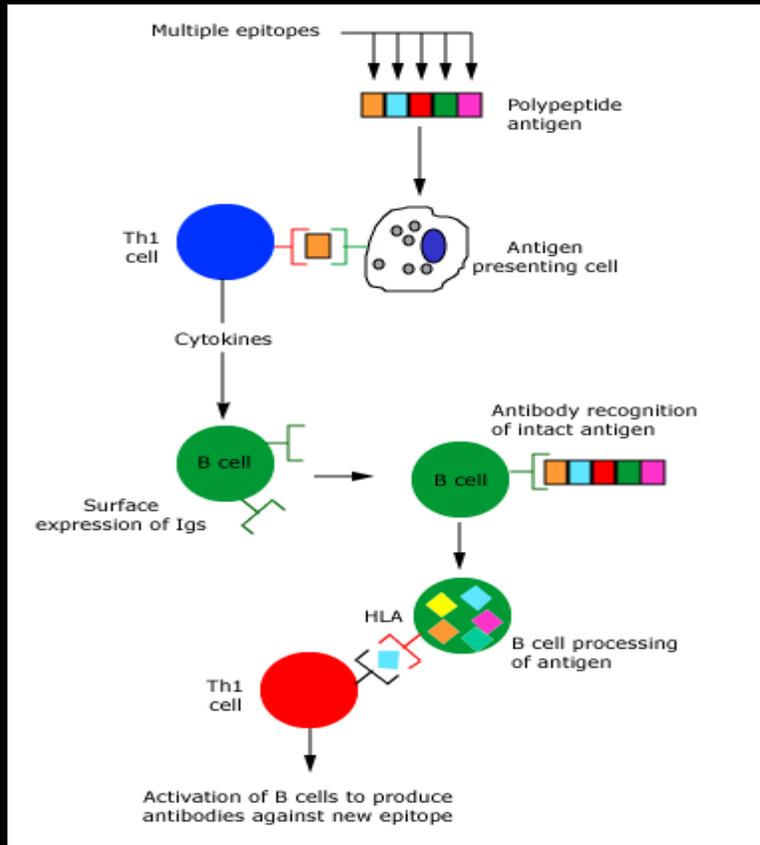
**PRESENCIA DE anti U1RNP
TITULOS ALTOS MUY
SUGESTIVO EMTC**

•Hay estudios que demuestran que pacientes con UCTD y altos títulos de anti-U1RNP desarrollarán la mayor parte de ellos EMTC

Frandsen PB, Kriegbaum NJ, Ullman S, et al. Follow-up of 151 patients with high titer U1RNP antibodies. Clin Rheumatol 1996;15:254-60

•En pacientes con EMTC rara la presencia del anti-Sm, muy específico de LES

FENÓMENO DE EXPANSIÓN DEL EPÍTOPO



- El término expansión o “spreading” se refiere a la capacidad de las células T y B de amplificar la respuesta inmune frente a diversos antígenos de la misma molécula como por ejemplo el spliceosoma.
- Fenómeno descrito en EMTC y en pacientes con LES.

•Responsable de los múltiples autoanticuerpos presentes en ambas enfermedades

Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*.1992;358:155-7 Monneaux F, Muller S. Epitope spreading in systemic lupus erythematosus. Identification of triggering peptide sequences. *Arthritis Rheum*.2002;46:14430-38

•Respuesta inmunológica en la EMTC: antiU1RNP 70 kd—A—C—resto

GreidingerEL, Hoffman RW. The appearance of U1RNP antibody specificities in sequential autoimmune human antisera follows a characteristic order that implicates the U1-70kd and B/B' proteins as predominant U1 RNP immunogens. *Arthritis Rheum*.2001;44:368-75

FENÓMENO DE CONTRACCION DEL EPÍTOPO

- La historia natural inmunológica en pacientes con EMTC permitirá la diseminación o expansión de la reactividad inmunológica frente a diversos epítomos (polipéptidos de la fracción U1snRNP), con una posterior contracción del fenómeno inmunológico, con incluso desaparición de estos anticuerpos; es la llamada “contracción del epítomo”

- Es la expresión de un inicio, curso y agotamiento de la respuesta inmune, probablemente mediada por las clonas celulares T (CD4+, Th1)

Burdtt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serological findings. *Arthritis Rheum.*1999;42:899-909

- Se ha relacionado la contracción del epítomo con la remisión de la enfermedad o mejoría clínica de la misma

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

moléculas HLA DR4

- El estudio del sistema mayor de histocompatibilidad y ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas ponen de manifiesto determinadas asociaciones.

- Cada una de las enfermedades sistémicas que participan en la EMTC se han relacionado de forma mas o menos constante con un HLA determinado, Scl-HLA-DR5, LES-HLA-DR2 y DR3, PM/DM-HLA-DR3

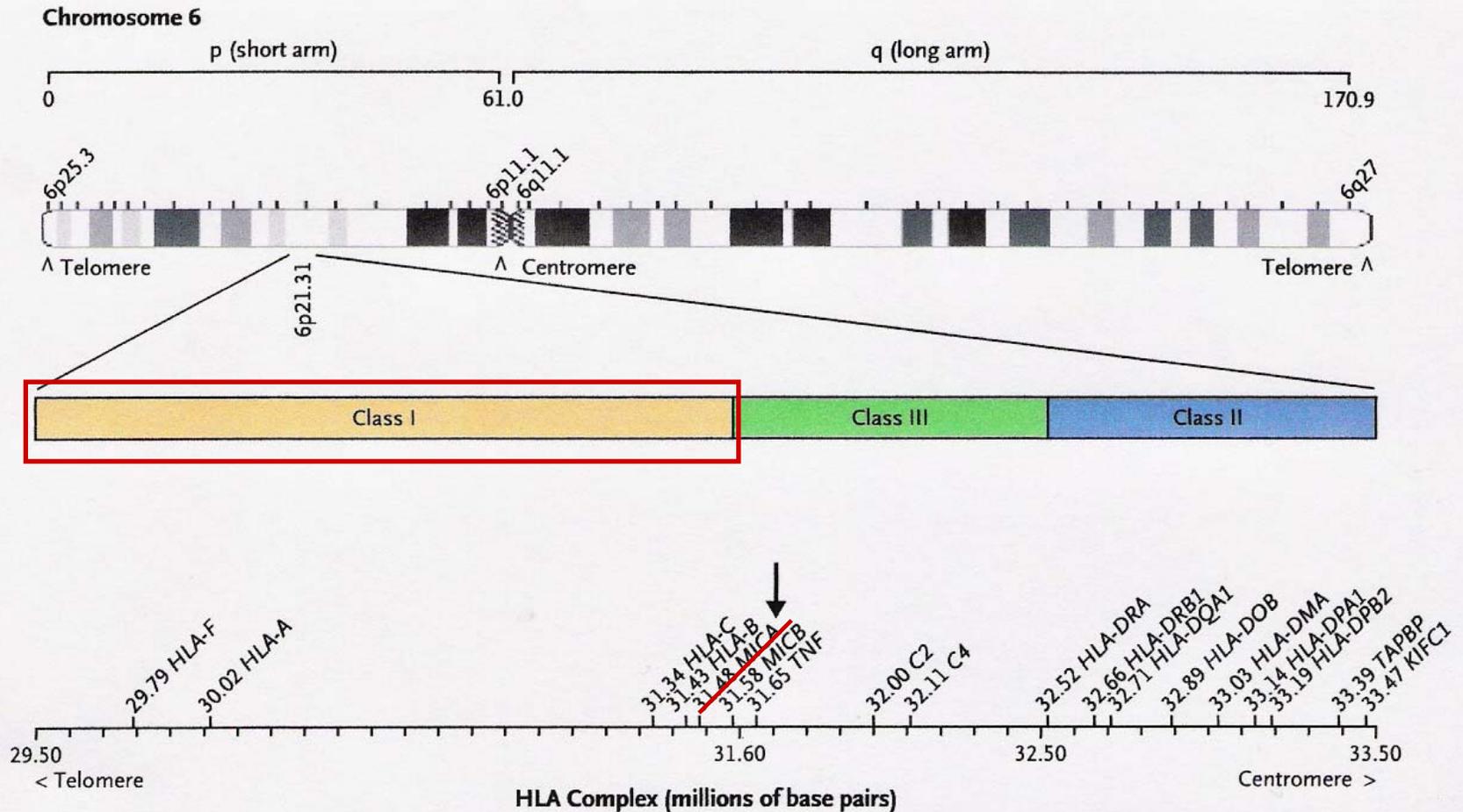
Black CM, Maddison PJ, Welsh KL, Berstein R, Woodrow JC, Pereira RS. HLA and immunoglobuline allotypes in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum.1988;31:131-4

- Numerosos estudios han revelado fuerte asociación entre la EMTC y el HLA-DR4. Apoya el concepto de enfermedad independiente.

- Estudio realizado en Suecia con 24 pac con EMTC donde se ha demostrado una susceptibilidad genética a padecer la enfermedad en aquellos pacientes con haplotipo MICA4/HLA-DRB1*04/TNF1 y genotipo MICA 5.1-5.1

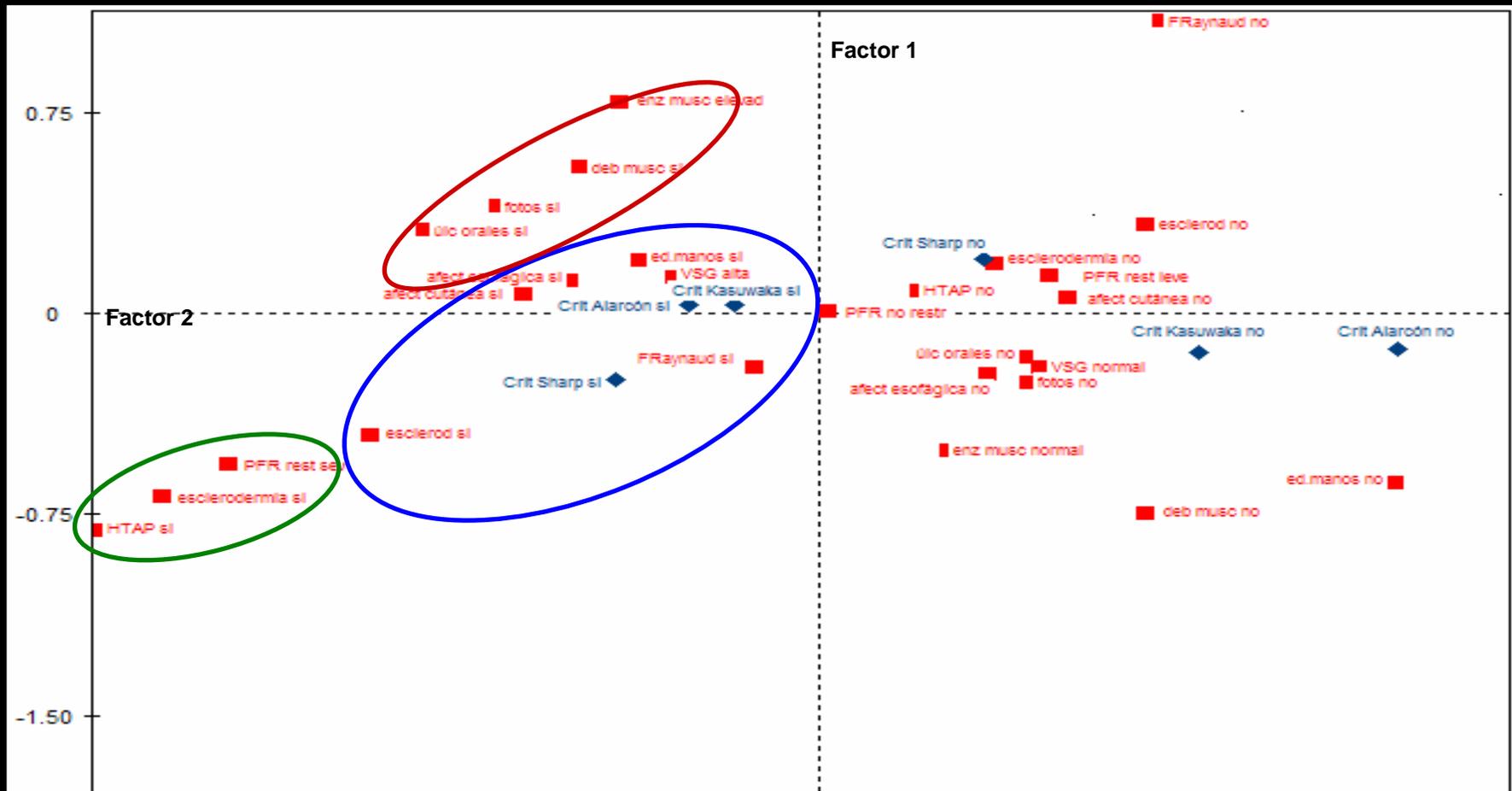
Hassan AB, Nikitina-Zaka L, Padyukov L, Karlsson G, Gupta M, undberg I, et al. MICA4/HLA-DRB1*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish Patients. Human Immunology.2003;64:290-6

ESTUDIO DEL MICA (MHC I, Chain-related gene A)



PROPUESTA DE UN NUEVO GRUPO DE CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIAS MÚLTIPLES



PROPUESTA DE GRUPO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Sharp CG
- A. Criterios mayores
1. Miositis, grave
 2. Afección pulmonar
 - a. Disminución de la capacidad de difusión < 70%
 - b. Hipertensión pulmonar
 - c. Vasculopatía proliferativa en la biopsia pulmonar
 3. Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica
 4. Esclerodactilia o manos «hinchadas»
 5. Anti-ENA > 1:10.000 y anti-RNP (+) y anti-Sm (-)
- B. Criterios menores
1. Alopecia
 2. Leucopenia
 3. Anemia
 4. Pleuritis
 5. Pericarditis
 6. Artritis
 7. Neuropatía del
 8. Exantema mala
 9. Trombocitopen
 10. Miositis leve
 11. Historia de ma
- Para el diagnóstico de (+), o 2 criterios mayor (+). La presencia de ar

- Alarcón-Segovia et al
- A. Serológicos
1. Anti-RNP por hem
- B. Clínicos
1. Edema en manos
 2. Sinovitis
 3. Miositis
 4. Fenómeno de Ray
 5. Acroesclerosis

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

- Kasukawa et al
- A. Síntomas comunes
1. Fenómeno de Raynaud
 2. Dedos o manos «hinchados»
- B. Anti-snRNP (+)
- C. Miscelánea
1. Manifestaciones lúpicas
 - a. Poliartritis
 - b. Adenopatías
 - c. Eritema facial
 - d. Serositis (pleuritis o pericarditis)
 - e. Citopenias (leucopenia o trombocitopenia)
 2. Manifestaciones esclerodermiformes
 - a. Esclerodactilia
 - b. Fibrosis pulmonar, restricción o disminución de la difusión
 - c. Hipomotilidad o dilatación esofágica
 3. Miositis
 - a. Debilidad muscular
 - b. Elevación de las enzimas musculares (creatinofosfocinasa)
 - c. Patrón miógeno en el EMG
- Para el diagnóstico se precisa como mínimo uno de los dos síntomas comunes, más positividad para anti-snRNP, más 1 o más de los síntomas de miscelánea en al menos 2 de las 3 categorías

A.- CRITERIO SEROLÓGICO: Anti-U1-RNP por inmunoprecipitación

B.- CRITERIO CLÍNICO: Fenómeno de Raynaud

Esclerodactilia

Edema de manos

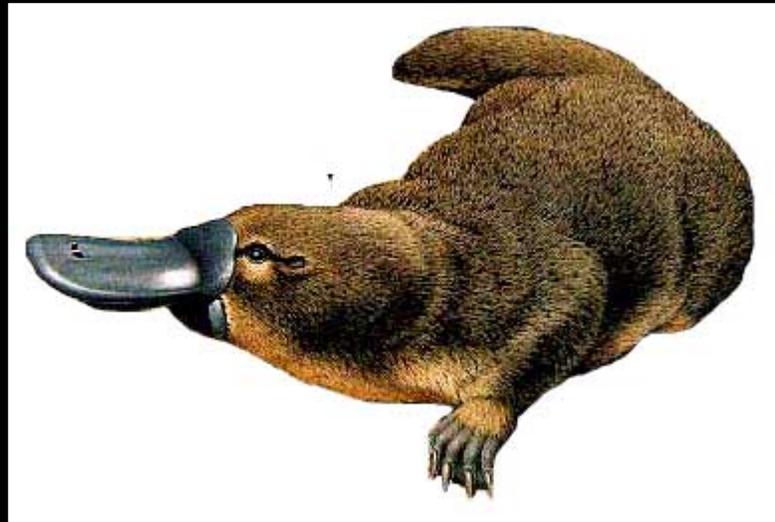
Afectación esofágica

Patrón restrictivo o disminución del DLCO

(criterio serológico + dos o más de los criterios clínicos)

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

The "Platypus Syndrome"



(Piel de topo, cola de castor, patas de rana, pico de pato, dientes, mamífero que pone huevos)