

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Juan José Bethencourt Baute⁽¹⁾, Lorena Expósito Pérez⁽¹⁾, Sagrario Bustabad Reyes⁽²⁾

⁽¹⁾FEA Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Canarias

⁽²⁾Jefa del Servicio Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Canarias

Bethencourt Baute JJ, Expósito Pérez L, Bustabad Reyes S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:195-200.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La enfermedad mixta del tejido conectivo de inicio infantil es una enfermedad poco frecuente dentro de la Reumatología Pediátrica. Incluye características clínicas de artritis idiopática juvenil, polimiositis/dermatomiositis juvenil, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica, siendo sus manifestaciones más frecuentes el fenómeno de Raynaud, dactilitis, artritis, miositis y enfermedad pulmonar intersticial asociado a presencia de anticuerpos anti-RNP. La identificación y diagnóstico precoz de estos pacientes es primordial para evitar las morbilidades asociadas a la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad mixta del tejido conectivo; Pediatría.

Mixed connective tissue disease

ABSTRACT

Paediatric mixed connective tissue disease is a rare disease in the field of paediatric rheumatology. It combines clinical features of juvenile idiopathic arthritis, polymyositis/juvenile dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis, the most frequent of which are Raynaud's syndrome, puffy fingers, arthritis, myositis and interstitial lung disease associated with the presence of anti-RNP antibodies. Early identification and diagnosis of these patients is essential to prevent the morbidity associated with this disease.

Key words: mixed connective tissue disease; Paediatrics.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) pediátrica es una enfermedad autoinmune sistémica, considerada por algunos autores como un síndrome de solapamiento con características clínicas de artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (SSc) y dermatomiositis/polimiositis juvenil (DMJ/PMJ) asociado a la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP¹.

2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación propuestos han sido evaluados en adultos y no para el inicio pediátrico de la EMTC. Se han propuesto cuatro criterios de clasificación diferentes (**Tabla 1**), teniendo todos como característica común el requerir la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP como marcador serológico de la EMTC².

Capelli *et al.* sugieren que los criterios de Kasukawa son más sensibles que los de Alarcón-Segovia y que los de Sharp (75, 73 y 42%, respectivamente) para clasificar a los pacientes a lo largo del tiempo. Los criterios de Khan no fueron evaluados en este estudio³.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la EMTC en la edad pediátrica es desconocida. Diferentes estudios proponen una frecuencia en torno a 0,1-0,5%, sin predisposición según la raza. La edad media al inicio de la enfermedad es de 11 años (rango 2-16 años), con un predominio

del sexo femenino 6:1. Solamente el 23% de los pacientes con EMTC inician la enfermedad en la edad pediátrica⁴.

4. ETIOPATOGÉNESIS

La etiología de la EMTC, al igual que de otras enfermedades autoinmunes no está clara. Se debe a una activación crónica inmune tras la exposición a un agente ambiental en pacientes genéticamente predispuestos.

En adultos con EMTC, se han asociado con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, HLA DR4, -DR1 y -DR2⁴. Se ha publicado una nueva asociación con HLA-B8. HLA-B18 y DRB1*03:01 se han asociado con fibrosis pulmonar en EMTC^{4,5}.

Tanto el sistema inmune innato como el adaptativo están implicados en el desarrollo de la EMTC. Existe evidencia de la modificación de autoantígenos, activación de la inmunidad innata y la reactivación de células B y T con anticuerpos anti U1-RNP en la patogénesis de la EMTC⁶.

La hipertensión arterial pulmonar podría estar provocada por activación de células endoteliales inducidas por anticuerpos anti-U1-RNP⁷. Se detectó la presencia de anti-Ro52 y anti-Ro60 en el 50% de los pacientes con EMTC con fibrosis pulmonar y solo en el 19% de los que no presentaban fibrosis pulmonar⁸.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con EMTC pediátrica son las poliartrosis o poliartralgias, el fenómeno de Raynaud,

Tabla 1. Criterios de clasificación propuestos para la EMTC¹³

Sharp	Alarcón-Segovia	Kasukawa	Kahn
<p>Criterio Mayor</p> <p>a. Miositis grave</p> <p>b. Afectación pulmonar: DLCO <70% o hipertensión pulmonar o lesión vascular proliferativa en la biopsia</p> <p>c. Fenómeno de Raynaud</p> <p>d. Esclerodactilia y edemas en manos</p> <p>e. Anti-ENA ≥1:10 000 con anti-RNP+ y anti-Sm-</p> <p>Criterio Menor</p> <p>a. Alopecia</p> <p>b. Leucopenia <4000</p> <p>c. Anemia</p> <p>d. Pleuritis</p> <p>e. Pericarditis</p> <p>f. Artritis</p> <p>g. Neuralgia del trigémino</p> <p>h. Rash malar</p> <p>i. Trombocitopenia</p> <p>j. Miositis leve</p> <p>k. Historia de edemas en manos</p>	<p>1. Serológico</p> <p>a. Anti-RNP por hemaglutinación a títulos >1:1.600</p> <p>2. Criterios clínicos</p> <p>b. Tumefacción de manos</p> <p>c. Sinovitis</p> <p>d. Miositis biológica o histológica</p> <p>e. Fenómeno de Raynaud</p> <p>f. Acroesclerosis con o sin esclerodermia proximal</p>	<p>1. Síntomas comunes</p> <p>a. Fenómeno de Raynaud</p> <p>b. Dedos en salchicha</p> <p>2. Anticuerpos anti-RNP</p> <p>3. LES</p> <p>a. Poliartritis</p> <p>b. Adenopatías</p> <p>c. Rash malar</p> <p>d. Leucopenia o trombocitopenia</p> <p>4. SSc</p> <p>a. Esclerodactilia</p> <p>b. Fibrosis pulmonar o patrón restrictivo en las PFR con disminución de la DLCO</p> <p>c. Hipomotilidad o dilatación esofágica</p> <p>5. PM</p> <p>a. Debilidad muscular</p> <p>b. Elevación de enzimas musculares</p> <p>c. Patrón miopático en EMG</p>	<p>1. Serológico</p> <p>a. Títulos altos de anti-RNP correspondientes a ANA patrón moteado >1:1200</p> <p>2. Clínico</p> <p>a. Fenómeno de Raynaud</p> <p>b. Sinovitis</p> <p>c. Miositis</p> <p>d. Dedos en salchicha</p>
Diagnóstico			
<p>EMTC segura</p> <p>4 criterios mayores sin anti-Sm y con anti-U1-RNP >1:4000</p> <p>EMTC probable</p> <p>3 criterios mayores sin anti-Sm, o 2 criterios mayores y un criterio menor, anti-U1-RNP >1:1000</p>	<p>EMTC</p> <p>Si cumple el criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos son identificados (si a, d y e están presentes, b o c deben estar presentes también)</p>	<p>EMTC</p> <p>Si presenta al menos 1 síntoma común, anti-RNP y la presencia de al menos 1 signo de al menos 2 conectivopatías: LES, SSc, PM</p>	<p>EMTC</p> <p>Si cumple el criterio serológico y fenómeno de Raynaud y al menos 2 de los 3 signos: sinovitis, miositis y dedos en salchicha</p>

DLCO: capacidad de difusión de CO₂; **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PFR:** pruebas de función respiratoria; **PM:** polimiositis; **SSc:** esclerosis sistémica.

miositis, esclerodactilia, edemas en manos y dedos, y los debidos a alteraciones de la motilidad esofágica (Tabla 2).

La afectación cutánea (fotosensibilidad, rash malar, telangiectasias e hiper- o hipopigmentación) y la serositis pueden estar presentes en un tercio de los pacientes. La enfermedad muscular y las alteraciones de la motilidad esofágica, siendo dos de las manifestaciones más frecuentes, son característicamente leves al inicio de la enfermedad. El reflujo gastroesofágico es la manifestación más frecuente debido a las alteraciones de la motilidad esofágica¹.

En la edad pediátrica, la alteración de la función pulmonar es frecuente aun en ausencia de síntomas respiratorios. En un estudio trasversal en 11 niños con EMTC, se encontró que la capacidad aeróbica y la fuerza muscular

proximal estaban significativamente disminuidas en ausencia de afectación respiratoria. La enfermedad pulmonar intersticial clínicamente significativa es menos prevalente de lo que inicialmente se pensaba⁹.

La enfermedad renal se presenta con menor frecuencia que en el LES pediátrico, sin embargo, es más frecuente y más grave que en adultos con EMTC. La hipertensión arterial pulmonar raramente se observa en la EMTC de inicio infantil en comparación de la de inicio en el adulto¹⁰.

6. DATOS DE LABORATORIO

Serológicamente están presentes títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) junto a anticuerpos anti-U1-RNP. Un número significativo de pacientes (70%) presentan factor reumatoide positivo, pudiendo constituir un marcador pronóstico y de actividad de la enfermedad (*odds ratio* [OR]: 6,0, intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,3 a 27,5). Otros anticuerpos que se encuentran con frecuencia en estos pacientes son los anticuerpos anti-Smith (Sm) (10%), anti-DNAc (20%), anti-Ro (13%) y anti-La (14%)¹⁰.

La presencia de títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP son el requisito previo para la aplicación de los criterios de clasificación. Además, la presencia de ANA con patrón moteado es un hallazgo casi universal tanto en la EMTC en la edad pediátrica como en el adulto. Los anticuerpos anti-RNP pueden negativizarse en la edad adulta en casos de remisión clínica.

Otros hallazgos de laboratorio característicos se detallan en la Tabla 3¹⁰.

Tabla 2. Características clínicas de la EMTC pediátrica

Características clínicas		%
Fatiga, malestar	++++	
Rash	+++	33%
Fiebre	+++	56%
Fenómeno de Raynaud	++++	85%
Artralgias/artritis	++++	93%
Úlceras orales	+	
Mialgia/miositis	++++	61%
Citopenias	++	
Enfermedad neurológica	+	
Glomerulonefritis	+/-	
Enfermedad pulmonar	++	
Morbilidad y complicaciones	33% remisión a los 16 años 5% mortalidad (infecciones, enfermedad pulmonar, HTA)	

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3. Características de laboratorio durante la evolución de la EMTC pediátrico

Datos de Laboratorio	Tasas de frecuencia (%)
Anticuerpos anti-RNP	100
ANA	98 (97-100)
ANA (patrón moteado)	100
Factor reumatoide	57 (14-81)
Anticuerpos anti-DNAc	37 (21-44)
Anticuerpos anti-Sm	11 (0-17)
Plaquetas <100 000/mm ³	10 (6-21)
Leucocitos <4000/mm ³	27 (21-30)
C3/C4 disminuido	10-30
Elevación de enzimas musculares	44 (24-68)

ANA: anticuerpos antinucleares; **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo.

7. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la EMTC de inicio infantil. La mayoría de los niños responde bien a dosis bajas de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos e hidroxiclo-roquina. Cuando la manifestación inicial es la artritis o la miositis, el metotrexato puede ser de utilidad¹⁰, pudiendo utilizarse los antiTNF alfa o el tocilizumab en casos refractarios¹¹.

Los antagonistas del calcio se usan en el manejo del fenómeno de Raynaud. Como en otras enfermedades del tejido conectivo, en presencia de miositis grave o afectación visceral se requieren dosis altas de corticoides; la ciclofosfamida se ha utilizado en casos de afectación pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar. En adultos se han utilizado con éxito los análogos de las prostaciclina o los antagonistas de los receptores de la endotelina para el manejo de la hipertensión pulmonar, pudiendo ser también de utilidad en la edad pediátrica.

El rituximab se ha empleado con éxito en casos de trombopenia refractaria¹.

8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los artículos publicados hasta la fecha de seguimiento en la EMTC de inicio infantil, difieren en los criterios de clasificación utilizados, la duración del seguimiento o la descripción de las cohortes, esto añadido a la falta de índices de actividad y de daño, dificultan las comparaciones entre las cohortes.

Se han propuesto unos criterios de actividad para la EMTC, en pacientes adultos, en los que se incluyen manifestaciones mayores (vasculitis cutánea, disminución de la función pulmonar, manifestaciones del sistema nervioso central [SNC], proteinuria o cilindros urinarios), manifestaciones menores (artritis, rash, diarrea, miositis leve, pérdida de peso) y alteraciones de laboratorio (linfopenia, trombocitopenia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, elevación de IgG). En el algoritmo propuesto por los autores se define a un paciente con enfermedad activa cuando presenta dos manifestaciones mayores, o una mayor y dos menores, o tres menores y alteraciones de laboratorio¹².

BIBLIOGRAFÍA

- Berard RA, Laxer RM. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 May;18(5):28.
- 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 Dec;23(12):2055-62.
3. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas M-M, 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 Feb;41(4):589-98.
 4. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Aug;31(3):411-20, v.
 5. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg Ø. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015 Mar;54(3):528-35.
 6. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2008 Jul;128(1):8-17.
 7. Bodolay E, Csipo I, Gál I, Sipka S, Gyimesi E, Szekanecz Z, *et al.* Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Aug;22(4):409-15.
 8. Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiserer S, Lund MB, Garen T, *et al.* Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016 Jan;55(1):103-8.
 9. Van der Net J, Wissink B, van Royen A, Helders PJM, Takken T. Aerobic capacity and muscle strength in juvenile-onset mixed connective tissue disease (MCTD). *Scand J Rheumatol.* 2010;39(5):387-92.
 10. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R, *et al.* Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Aug;31(3):483-96, vii.
 11. Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, Larbre JP, Lega J-C, Fabien N, *et al.* Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD Open.* 2016;2(2):e000271.
 12. Lage LV, Caleiro MTC, Carvalho JF. Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2010 Feb;19(2):223-4.
 13. Petty, RE, Lindsley, CB, Laxer, RM. *The Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7.^ª ed. Elsevier: 2015. p. 419-20.