



Enfermedad mixta del tejido conjuntivo o síndrome de Sharp

A. Lescoat, P. Jégo, A. Perdriger

La enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), aún denominada síndrome de Sharp, fue descrita por primera vez a principios de la década de 1970. Esta enfermedad sistémica asocia un cortejo de síntomas que se observan en otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el síndrome de Raynaud, las artralgias o los episodios agudos de miositis, pero se distingue por la presencia de una concentración elevada de anticuerpos antinucleares dirigidos contra un grupo de ribonucleoproteínas, las U1-RNP. La expresión clínica e inmunológica de la EMTC suele ser estable, pero puede evolucionar hacia otras enfermedad del tejido conjuntivo, como la esclerodermia sistémica o el lupus eritematoso sistémico (LES). Aunque las primeras descripciones indicaban un pronóstico favorable, los avances sobre los conocimientos de la enfermedad han puesto de manifiesto la existencia de afectaciones viscerales graves, como la hipertensión pulmonar (HTP), o la neumopatía intersticial fibrosante, responsables de una mortalidad elevada. Las infecciones secundarias a la inmunosupresión iatrogénica o relacionadas con la propia enfermedad también son uno de los principales factores de mortalidad. No existe ningún tratamiento específico del síndrome de Sharp. La estrategia terapéutica se basa en la presencia de trastornos viscerales graves, en particular pulmonares. La detección sistemática de estos trastornos ha permitido la instauración de tratamientos dirigidos precoces. Por ejemplo, los vasodilatadores (como los antagonistas de los receptores de la endotelina o los análogos de la prostaciclina) son un avance en el tratamiento de la HTP de los pacientes que presentan una EMTC. Los inmunomoduladores también tienen un lugar en el tratamiento del síndrome de Sharp. Aunque las afectaciones articulares o musculares suelen responder bien a la corticoterapia, algunas afectaciones viscerales requieren en ocasiones el uso de ciclofosfamida, como sucede, por ejemplo, en las neumopatías intersticiales rápidamente evolutivas. Los retos que aún quedan por resolver son el diagnóstico de la enfermedad en un estadio inicial y la detección sistemática más precoz de las afectaciones viscerales.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Enfermedad mixta del tejido conjuntivo; Síndrome de Sharp; anticuerpos anti-U1-RNP; Síndrome de Raynaud; Hipertensión pulmonar; Miositis; Síndrome de cabalgamiento; *overlap* síndrome

Plan

| | | | |
|---|---|--|----|
| ■ Introducción | 2 | ■ Diagnósticos diferenciales, formas de transición y entidades nosológicas limítrofes | 7 |
| ■ Reseña histórica y criterios de clasificación | 2 | ■ Enfermedades asociadas | 8 |
| ■ Descripción clínica | 3 | ■ Factores pronósticos | 8 |
| Epidemiología | 3 | ■ Fisiopatología | 8 |
| Manifestaciones clínicas | 3 | Factores genéticos | 8 |
| ■ Gestación y enfermedad mixta del tejido conjuntivo | 6 | Factores ambientales | 8 |
| ■ Manifestaciones biológicas | 6 | Papel patógeno directo de los autoanticuerpos | 8 |
| Autoanticuerpos | 6 | ■ Tratamientos | 8 |
| Características de laboratorio inespecíficas | 7 | Consideraciones generales | 8 |
| | | Medidas terapéuticas específicas | 9 |
| | | ■ Conclusión | 10 |

Cuadro 1.

Criterios de clasificación de la EMTC (adaptada de [4,5]).

| Criterios de Sharp (1987) | Criterios de Kasukawa (1987) | Criterios de Alarcón-Segovia (1987) | Criterios de Kahn (1991) |
|--|--|---|--|
| <p>A. Criterios mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Miositis grave 2. Afectación pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> -DLCO < 70% -HTP -lesiones histológicas vasculares proliferativas 3. Síndrome de Raynaud o hipomotilidad esofágica 4. Tumefacción de las manos o esclerodactilia 5. Anticuerpos anti-ENA ≥ 1/10.000 con anti-RNP positivos y anti-Sm negativos <p>B. Criterios menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alopecia 2. Leucopenia 3. Anemia 4. Pleuritis 5. Pericarditis 6. Artritis 7. Neuralgia del trigémino 8. Exantema malar 9. Trombocitopenia 10. Miositis moderada 11. Antecedente de tumefacción de la mano | <p>A. Síntomas comunes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raynaud 2. Tumefacción de los dedos <p>B. Anticuerpos anti-RNP</p> <p>C. Síntomas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De LES: <ul style="list-style-type: none"> -poliartritis -adenopatías -exantema malar -pericarditis o pleuritis -leucopenia o trombocitopenia 2. De ES <ul style="list-style-type: none"> -esclerodactilia -fibrosis pulmonar o síntoma restrictivo o disminución de la DLCO -hipomotilidad o dilatación esofágica 3. De PM <ul style="list-style-type: none"> -debilidad muscular -elevación de las enzimas musculares -trazado miógeno en el EMG | <p>A. Criterios serológicos:</p> <p>anticuerpos anti-RNP > 1/6.000</p> <p>B. Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumefacción de las manos 2. Sinovitis 3. Miositis demostrada (por pruebas de laboratorio o histología) 4. Síndrome de Raynaud 5. Acroesclerosis, con o sin esclerodermia proximal | <p>A. Criterio serológico:</p> <p>presencia de títulos elevados de anticuerpos anti-RNP, correspondientes a anticuerpos antinucleares de aspecto moteado, > 1/2.000</p> <p>B. Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Raynaud 2. Sinovitis 3. Miositis 4. Tumefacción de los dedos |
| <p>EMTC cierta si 4 criterios mayores</p> <p>Ausencia de anti-Sm</p> <p>Anti-RNP ≥ 1/4.000</p> <p>EMTC probable si 3 criterios mayores y anti-RNP ≥ 1/1.000 o 2 criterios mayores y un criterio menor y anti-RNP > 1/1.000 o</p> | <p>EMTC si presencia de al menos uno de los dos síntomas comunes y anti-RNP + presencia de al menos un signo de al menos dos enfermedades del tejido conjuntivo: LES, ES o PM</p> | <p>EMTC si criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos (pero si 1, 4 y 5 están presentes, uno de los dos criterios restantes [2 o 3] debe estar presente).</p> | <p>EMTC si criterio serológico y síndrome de Raynaud y al menos 2 de los 3 signos restantes</p> |

EMTC: enfermedad mixta del tejido conjuntivo; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; HTP: hipertensión pulmonar; anti-ENA: anti-antígeno nuclear extraíble; anti-RNP: anti-ribonucleoproteínas; LES: lupus eritematoso sistémico; EMG: electromiograma; ES: esclerodermia sistémica; PM: polimiositis.

■ Introducción

El concepto de enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) fue propuesto por primera vez a comienzos de la década de 1970 por Sharp. Desde entonces, la existencia de esta entidad se ha puesto en entredicho, debido a una definición que en ocasiones se ha considerado imprecisa, que incluye características comunes a otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia sistémica (ES), la polimiositis/dermatomiositis (PM/DM) o la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, los avances de los últimos 40 años en el conocimiento de la EMTC han permitido caracterizar mejor esta entidad.

■ Reseña histórica y criterios de clasificación

En 1972, Sharp y su equipo aislaron una serie de 25 pacientes que presentaban una asociación variable de características clínicas sugestivas de ES, de LES, de PM y, en algunos de ellos, de AR [1]. Los autores propusieron entonces la existencia de una nueva entidad clinicobiológica denominada enfermedad mixta del tejido conjuntivo, que varios años después recibió también el nombre de síndrome de Sharp. Desde el punto de vista de las pruebas de laboratorio, este síndrome se caracteriza por un título elevado de anticuerpos antinucleares de fluorescencia moteada, con una especificidad dirigida contra un conjunto de antígenos ribonucleoproteicos de pequeño

tamaño (*small nuclear ribonucleoprotein* [sn-RNP]) y se distingue del LES por la ausencia de anticuerpos anti-Sm [1-3]. La EMTC descrita inicialmente se asocia a una respuesta excelente a la corticoterapia y a un pronóstico más bien favorable, con pocas afectaciones viscerales graves. A continuación, se propusieron varios criterios de clasificación para identificar mejor a los pacientes que presentaban esta nueva entidad (Cuadro 1). Los criterios más específicos son los de Alarcón-Segovia y los de Kahn [4-9].

Aunque en la actualidad se admite como una entidad nosológica bien definida en el seno de las enfermedades sistémicas, la propia existencia de la EMTC como entidad clínica distinta ha suscitado muchas controversias desde su primera descripción [10]. La dificultad de distinguir clínicamente la EMTC del LES, de la ES o de la AR en la fase inicial, así como la ausencia de especificidad estricta de los anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (anti-RNP), que también se observan en el LES y la existencia de formas de transición de un síndrome de Sharp hacia un LES o una ES, han hecho que durante mucho tiempo se pusiese en entredicho el concepto de EMTC. Sin embargo, el estudio de los alelos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de clase II demuestra perfiles diferentes entre LES, ES y EMTC, en la que se observa una asociación con los alelos HLA-DR4, DR1 y, en menor medida, DR2 [11,12]. Asimismo, aunque los anticuerpos anti-sn-RNP no son específicos de la EMTC, los dirigidos contra el antígeno U1-70 K (anticuerpos anti-U1-RNP) se observan en cerca del 90% de las EMTC, frente al 20-50% de los LES con positividad de anti-RNP, lo que sugiere también la existencia de perfiles serológicos que distinguen ambas enfermedades [13].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3349130>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3349130>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)