



Revisión

Hechos y controversias en la enfermedad mixta del tejido conectivo

Julia Martínez-Barrio^{a,b,c,*}, Lara Valor^{a,b} y F. Javier López-Longo^{a,b,c}

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Biomédica Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de mayo de 2017

Aceptado el 26 de junio de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Seronegativo

Anti-U1-RNP

R E S U M E N

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad reumática autoinmunitaria sistémica (ERAS) caracterizada por la asociación de manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica cutánea (ESC) y polimiositis-dermatomiositis en presencia de títulos elevados de anticuerpos anti-U1-RNP en el suero de los pacientes. Sus principales síntomas son la poliartritis, el edema de manos, el fenómeno de Raynaud, la esclerodactilia, la miositis y la hipomotilidad esofágica.

Actualmente, la mayoría de los autores acepta que la EMTC es una entidad independiente, pero algunos mantienen que estos pacientes podrían presentar una ERAS, definida en su fase precoz como LES o ESC, o ser, en realidad, un síndrome de solapamiento de la ERAS.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Facts and controversies in mixed connective tissue disease

A B S T R A C T

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a systemic autoimmune rheumatic disease (SARD) characterised by the combination of clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), cutaneous systemic sclerosis (SSc) and polymyositis-dermatomyositis, in the presence of elevated titers of anti-U1-RNP antibodies. Main symptoms of the disease are polyarthritis, hand oedema, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, myositis and oesophageal hypomobility.

Although widely discussed, most authors today accept MCTD as an independent entity. Others, however, suggest that these patients may belong to subgroups or early stages of certain definite connective diseases, such as SLE or SSc, or are, in fact, SARD overlap syndromes.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) fue descrita por primera vez por Sharp et al. en el año 1972^{1,2}. Es una entidad clínica caracterizada por una combinación de síntomas y signos de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia (ESC) y polimiositis-dermatomiositis (PDM), con anticuerpos dirigidos contra la U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). Posteriormente, se comprobó que estos pacientes pueden presentar además manifestaciones propias de la artritis reumatoide (AR)³. Según las primeras descripciones de la enfermedad, los pacientes con EMTC se caracterizaban por tener una excelente respuesta al tratamiento con glucocorticoides y un pronóstico favorable^{1,4}.

En los últimos años, los estudios poblacionales muestran que la incidencia y la prevalencia de la EMTC son bajas; es una enfermedad rara. Ungprasert et al.⁵ estudiaron la población de Olmsted County, Minnesota, entre los años 1985 y 2014. Identificaron 50 casos incidentes con una edad media de aparición de 48,1 años y predominio en mujeres (84%). La tasa de incidencia anual en esta serie fue de 1,9 por 100.000 individuos. En Noruega, Gunnarsson et al.⁶ describen un relación mujer/varón de 3,3 y una edad media de inicio de la enfermedad más baja, de 37,9 años. La prevalencia en 2008 se situó en 3,8 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia anual de 2,1 casos por cada millón de habitantes. No se conoce la prevalencia y la incidencia local en España.

Su etiología es desconocida. El desarrollo de la enfermedad se debe, probablemente, a la interacción entre factores genéticos y ambientales (fig. 1). Los genes del complejo mayor de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliamartinezbarrio@gmail.com (J. Martínez-Barrio).

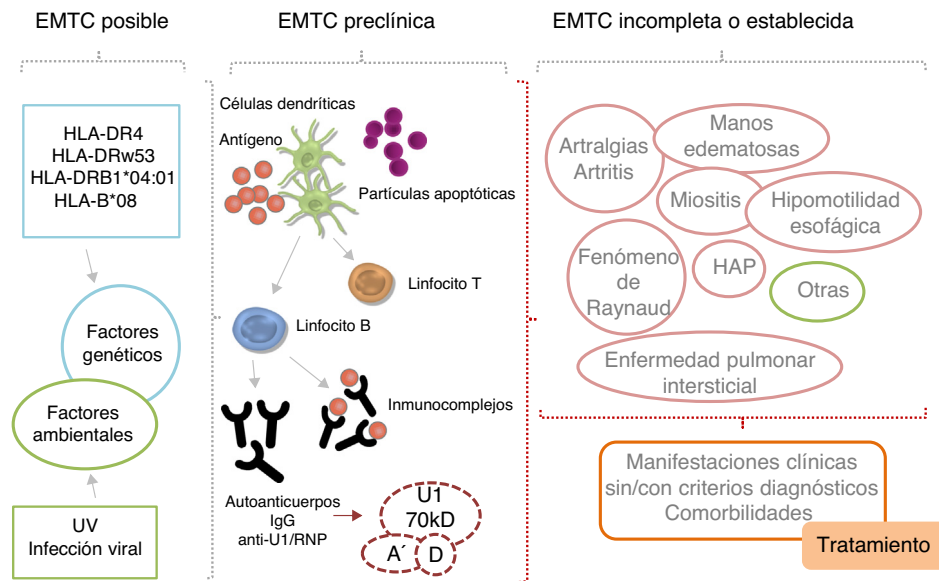


Figura 1. La etiología de la EMTC es desconocida y el desarrollo de la enfermedad se debe posiblemente a la interacción entre factores genéticos y ambientales. La respuesta inmune se dirige fundamentalmente contra los polipéptidos A y C de la fracción de 70 kD de la ribonucleoproteína U1 (U1/RNP). HAP: hipertensión arterial pulmonar; UV: ultravioleta.

histocompatibilidad (HLA) tienen un papel importante en la presentación de los antígenos al sistema inmunológico. Clásicamente, se han relacionado los genotipos HLA-DR4 y HLA-DRw53 con la EMTC y anticuerpos anti-U1-70 kD⁷, pero estudios recientes evidencian una asociación fuerte con el HLA-DRB1*04:01 y B*08^{8,9}. Por tanto, la EMTC es genéticamente diferente del LES, cuya predisposición se encuentra asociada al HLA-DR2 y HLA-DR3, HLA-DRB1, HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*1501; la ESC, asociada al HLA-DR5/11, HLA-DR3 y DR2 o HLA-DQA1*0501; o la polimiositis (PM), asociada al HLA-DR3, HLA-B*0801 y DRB1*0301¹⁰⁻¹². Este genotipo diferente afianza la noción de la EMTC como una entidad distinta dentro de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias sistémicas (ERAS).

Manifestaciones clínicas

Fenómeno de Raynaud: Se caracteriza por episodios vasoespásticos reversibles, que se manifiestan típicamente con palidez, cianosis y posterior hiperemia por reperfusión en los dedos de las manos y los pies. Es el síntoma inicial en hasta un 50% de los pacientes y puede preceder al resto de las manifestaciones clínicas en meses o años⁵. Hasta un 30% de los pacientes con EMTC presenta en el momento del diagnóstico el patrón capilaroscópico típico de ESC con la presencia de megacapilares y microhemorragias (patrón temprano) o un aumento de estas características asociado a pérdida de capilares (patrón activo) o neoangiogénesis, fibrosis y desertificación (patrón tardío)¹³.

Artralgias/artritis: Se asocian habitualmente con rigidez matutina y suelen ser simétricas y poliarticulares. Afectan de forma preferente a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos y los pies. En la mayoría de los casos no es una artritis deformante, pero hasta un tercio de los pacientes presentan una artritis erosiva similar a la AR¹⁴.

Manos edematosas: La piel aparece engrosada por el depósito de colágeno y edema de forma similar a la que se observa en fases edematosas de la ESC. Es un síntoma inicial en un 16% de los pacientes⁵.

Manifestaciones pulmonares: Las más frecuentes son la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La EPI se concentra habitualmente en las bases pulmonares y las zonas periféricas¹⁵. Los hallazgos más frecuentes en la

tomografía axial computarizada de alta resolución son opacidades reticulares intralobulillares, imágenes de vidrio deslustrado y opacidades lineales compatibles con una neumonía intersticial no específica¹⁶. Entre un 14 y un 60% de los pacientes con EMTC presentan HAP^{16,17}, con hipertrofia medial, proliferación de la íntima y lesiones plexiformes similares a las encontradas en la HAP secundaria a ESC. La HAP es una de las principales causas de muerte¹⁸. Otras manifestaciones pulmonares son el tromboembolismo pulmonar, la hemorragia alveolar, la disfunción diafragmática y la vasculitis¹⁹.

Hipomotilidad esofágica: El síntoma más frecuente es la disfagia por enfermedad secundaria a reflujo gastroesofágico y aparece en pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas con la ESC. Se observa una disfunción de los esfínteres esofágicos superior e inferior, con disminución de la presión y de la amplitud del peristaltismo en los dos tercios distales del esófago²⁰. También se han descrito, aunque de forma menos frecuente, vasculitis mesentérica, perforación de colon, enteropatía perdedora de proteínas, pancreatitis aguda, hemoperitoneo, diarrea y hepatitis crónica²¹.

Otras manifestaciones clínicas en la EMTC son esclerodactilia, miositis de predominio proximal, serositis, afección cardíaca y del sistema nervioso central o periférico (neuropatía del trigémino, cefaleas, hipoacusia neurosensorial)^{14,22}. Las manifestaciones renales son poco frecuentes en el contexto de la enfermedad^{14,23}.

Szodoray et al., en una serie de 201 pacientes, han descrito 3 fenotipos de enfermedad con diferencias en su pronóstico¹⁸:

- Manifestaciones vasculares. Mayor incidencia de HAP, fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis* y trombosis, con anticuerpos anti-células endoteliales y antifosfolípidicos.
- Manifestaciones de ESC y PDM. Mayor frecuencia de EPI, dismotilidad esofágica, miositis y depósito de inmunocomplejos.
- Manifestaciones articulares. Artritis erosiva y *anti-citrullinated peptide antibodies* (ACPA, «anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico»), similar a lo encontrado en la AR.

Pruebas de laboratorio

En la EMTC es frecuente encontrar anemia inflamatoria crónica de bajo grado o leucopenia, y a veces trombocitopenia y anemia hemolítica. Serológicamente, el primer indicio para el diagnóstico

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8762579>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8762579>

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