



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EVALUACION DEL CURSO CLINICO DE NIÑOS MEXICANOS  
CON ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA LA  
DRA. FABIOLA BRITO GALEANA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E  
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA



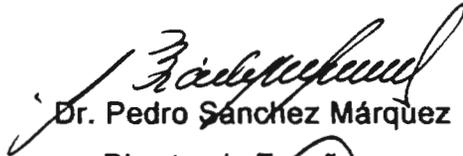
TUTOR DE TESIS: DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA



MEXICO, D. F.

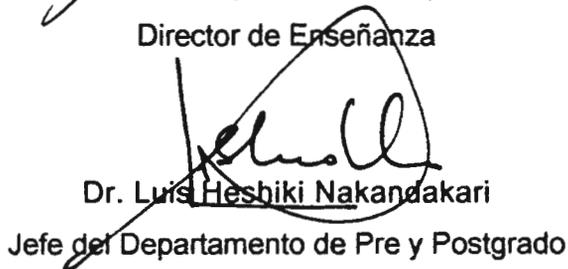
2004

EVALUACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE NIÑOS MEXICANOS  
CON ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO



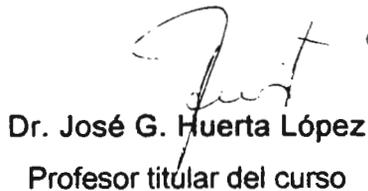
Dr. Pedro Sánchez Márquez

Director de Enseñanza



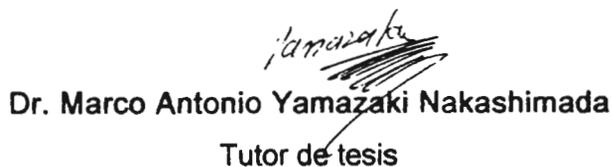
Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



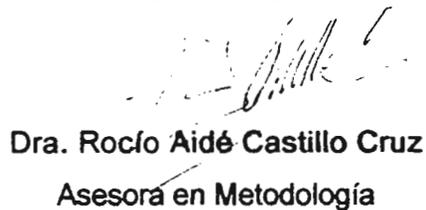
Dr. José G. Huerta López

Profesor titular del curso



Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Tutor de tesis



Dra. Rocío Aidé Castillo Cruz

Asesora en Metodología

## 1.1 TITULO

### EVALUACIÓN DEL CURSO CLINICO DE NIÑOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

1.2 Dra. Fabiola Brito Galeana, Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada, Dr. Luis Carvajal Rodríguez. Dr. Raymundo Rodríguez.

## 1.3 RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** En la literatura se comenta que la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune poco frecuente en la edad pediátrica y de difícil diagnóstico, con una presentación y evolución clínica muy variable, y que en la mayoría de los casos constituye un estadio temprano de otra enfermedad autoinmune bien definida como lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones más frecuentes son artritis, fenómeno de Raynaud, edema o esclerodermia en manos, enfermedad restrictiva pulmonar, alteraciones esofágicas con o sin disfagia, y alteraciones musculares.

### Objetivos:

- 1.1 Determinar la frecuencia de enfermedad mixta del tejido conectivo en niños mexicanos en un hospital de tercer nivel, y quienes evolucionan a otra entidad autoinmune bien definida.

1.2 Determinar el porcentaje de pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo aplicando los criterios clínicos de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp, y los criterios del Colegio Americano de Reumatología para lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia y artritis reumatoide.

1.3 Describir el estadio actual de la enfermedad de acuerdo a los posibilidades de evolución establecidas en la literatura:

Sin cambio diagnóstico (EMTC), desarrollo de otra enfermedad autoinmune (LES, esclerodermia), remisión de la enfermedad o muerte.

**Material y métodos:** Cohorte retrospectiva transversal con revisión de 83 expedientes reportados por el departamento de informática del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en los servicios de Medicina Interna e Inmunología de junio de 1988 a junio del 2000, con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, a los cuales les fueron aplicados los criterios de Kasukawa, Alarcón Segovia, y Sharp para el diagnóstico de EMTC, así como los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y artritis reumatoide para determinar el porcentaje de pacientes que evolucionan a estas entidades.

**Resultados:** De los 83 expedientes analizados en el I.N.P. con probable diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, a los que les aplicamos los criterios diagnósticos mencionados, reportamos 5 casos con probable diagnóstico de EMTC, de los cuales encontramos un solo paciente que reunió criterios diagnósticos estrictos de enfermedad mixta del tejido conectivo que evolucionó a LES a los 10 años de seguimiento, 3 pacientes

con enfermedad del tejido conectivo indiferenciada, que no reunieron los criterios diagnósticos para EMTC, dos de los cuales permanecieron sin diferenciarse durante el estudio, y un paciente evolucionó a LES bien establecido al año siguiente de su inicio, el último paciente cumplió con criterios de LES y EMTC desde el inicio de su padecimiento, considerado finalmente con diagnóstico de LES.

Conclusiones: Proponemos que la enfermedad mixta del tejido conectivo no es una entidad propia, y sugerimos el reemplazo de este término por el de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada para designar esta entidad.

## 2.0 INTRODUCCION

La enfermedad mixta del tejido conectivo es una enfermedad autoinmune rara en la edad pediátrica y de difícil diagnóstico, con una presentación y evolución clínica muy variable, y que en la mayoría de los casos podría constituir un estadio temprano de otra enfermedad autoinmune bien definida como es lupus eritematoso sistémico.

En 1972, Sharp y col. Describieron el síndrome clínico llamado enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por manifestaciones sobrepuestas de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva (ESP), polimiositis/dermatomiositis (PM/DM) y artritis reumatoide (AR), que ocurren simultáneamente o evolucionan en secuencia durante su evolución. Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en mujeres en 80% de los casos, entre los cuatro y 80 años de edad, con una media en la población pediátrica de 13.5 años. Las manifestaciones más comunes son: artritis,

fenómeno de Raynaud, edema o cambios de esclerodermia en las manos, enfermedad restrictiva pulmonar, alteraciones pulmonares y de la motilidad esofágica. El pronóstico es impredecible y muchas veces grave, por la existencia de afección multisistémica que es más frecuente en los niños. La característica serológica de esta enfermedad es la presencia de un anticuerpo (Ac) dirigido contra un antígeno (Ag) nuclear llamado ribonucleoproteína (RNP), que es una parte del extracto nuclear antigénico (ENA), el cual se encuentra en concentraciones muy elevadas en el suero de estos pacientes y da la imagen de patrón moteado a los anticuerpos antinucleares (ANA). La fracción RNP del ENA es sensible a la digestión con la enzima ribonucleasa (RNAasa). Es frecuente encontrar también en estos pacientes el factor reumatoide positivo e hipergammaglobulinemia.

## 2.1 ANTECEDENTES

Durante la primera mitad del decenio de 1950 se inició el estudio profundo de los síndromes de superposición. (o sobreposición ) Inicialmente se estudiaron los casos de artritis reumatoide (AR) que presentaron células LE (+). El término síndrome de superposición se ha aplicado a un grupo heterogéneo de enfermedades de la colágena poco comunes, que incluyen características clínicas y morfológicas, entre AR y lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia sistémica (ES) y LES, ES y polimiositis, ES y AR, y las enfermedades reumáticas que ocurren con síndrome de Sjogren. La EMTC fue definida en 1972 por Sharp y cols.

En la literatura hay pocos reportes en la edad pediátrica de la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo.

Desde que la EMTC se describió hasta el momento actual ha estado sujeta a mucho debate. En particular la cuestión de si es una entidad propia, y se ha sugerido que el concepto de EMTC puede ser reemplazado por el término de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada ya que muchos de estos pacientes posteriormente evolucionarán a esclerodermia, a artritis reumatoide juvenil o a lupus eritematoso sistémico, y algunos permanecerán bajo el mismo término como indiferenciados. El concepto de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada es más flexible y más útil que el concepto de enfermedad mixta del tejido conectivo o de síndrome de sobreposición, ambos términos han sido usados para describir a estos pacientes en diferentes clínicas. Una pregunta importante sin respuesta es si una proporción de pacientes permanecen bajo el término de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada indefinidamente o si experimentan una resolución completa de todas las características patológicas. Una alternativa es que los síndromes mixtos o de sobreposición no son enfermedades específicas, sino que estas son designaciones que describen pacientes con enfermedad del tejido conectivo indiferenciada temprana, que subsecuentemente desarrollan enfermedades bien establecidas como esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjogren. Los doctores Bennett y O'Connell's en algunas publicaciones demuestran que más del 50% de sus pacientes muestran características de esclerosis sistémica en una evaluación de 5 años después del diagnóstico apoyando la premisa de que el término de EMTC no es una entidad propia. (45,46,47, 48).

La enfermedad mixta del tejido conectivo es una enfermedad autoinmune de difícil diagnóstico por tratarse de un síndrome de sobreposición de varias enfermedades del tejido conectivo como LES, artritis reumatoide (AR),

dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), y esclerosis sistémica progresiva (ESP). Serológicamente los títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) y la positividad de las proteínas antirribonucleares, la fracción ribonucleasa de antígeno extraíble del núcleo en pacientes con esta condición sugiere que la EMTC es una entidad distinta.

Esta enfermedad es rara en niños. Apoyando el hecho de que es una entidad distinta, en 1993 Mairesse describió un autoanticuerpo constitutivo, proteína de choque térmico de 73kD encontrado en títulos muy elevado exclusivamente en pacientes con EMTC. Este autoanticuerpo fue encontrado en niveles muy bajos en pacientes con ESP y AR. El autoanticuerpo no fue encontrado en cantidades significativas en pacientes con LES o miositis. (9,10)

Sin embargo muchos autores redefinen la EMTC como un grupo de síntomas menores (fenómeno de Raynaud, miositis leve y artritis) asociado significativamente con anticuerpo anti-U1-RNP de 68kD, definiendo enfermedad de tejido conectivo indiferenciada que puede posteriormente sobreponerse con características de EMTC. Aunque hay confusión, la mejor forma de considerar la EMTC es como una enfermedad de tejido conectivo indiferenciada representada frecuentemente por fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-RNP que pueden encasillarse en una de varias enfermedades del tejido conectivo o como un síndrome de sobreposición de las principales enfermedades del tejido conectivo. La evolución de esta enfermedad requiere una valoración cuidadosa del médico y revaloraciones constantes en anticipación de cambios y para intervención temprana con manejo médico apropiado. (10,29)

La enfermedad mixta del tejido conectivo es de difícil diagnóstico dado lo pleomórfico de su presentación, es menos frecuente en niños que en adultos, y en la mayor parte de las estadísticas informadas, se encuentran agrupadas todas las edades, independientemente de cualquier causa se justifica difundir el conocimiento de esta enfermedad. (29).

Se eligieron los criterios de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp para nuestro estudio, los criterios de Kasukawa son los más recientes, internacionalmente aceptados para el diagnóstico de EMTC. No hay reportes en la literatura de su especificidad y sensibilidad diagnóstica. Sin embargo también nos apoyamos en los criterios de Sharp y de Alarcón Segovia que fueron los primeros que se implementaron para establecer el diagnóstico de EMTC, pero posteriormente Kasukawa los actualizó.

#### Criterios de Sharp (1972)

El diagnóstico confirmativo requiere de 4 criterios mayores con anti-U1RNP positivo mayor de 1:4000 y anticuerpo anti-Sm negativo. El U1 RNP es la proteína RNP específica asociada con este síndrome.

El diagnóstico probable requiere 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 criterios menores más un anti- U1 RNP mayor de 1:1000.

El diagnóstico posible requiere de 3 criterios mayores sin evidencia serológica de enfermedad o, si el anti-U1 RNP es mayor de 1:100, 2 criterios mayores o 1 mayor y 3 criterios menores.

Los criterios mayores comprenden miositis severa, afección pulmonar (con una capacidad de difusión para monóxido de carbono del 70% del valor

pulmonar normal, biopsia pulmonar con lesiones vasculares proliferativas) fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica, edema de manos o esclerodactilia, y un título muy elevado de anti-U1 RNP mayor de 1:10,000 con anticuerpo anti Sm negativo.

Los criterios menores son alopecia, leucopenia (leucocitos 40000), anemia (menor de 10gr/dl para mujeres, y menor de 12gr/dl para hombres), pleuritis, pericarditis, artritis, neuralgia del trigémino, eritema malar, trombocitopenia (menor de 100,000), miositis leve, e historia de edema de manos. (10,30)

#### Clasificación de Alarcón-Segovia

Criterio serológico: Es un anticuerpo anti-RNP positivo en un título mayor de 1:1600 o mayor.

Los criterios clínicos son al menos 3 incluyendo edema de manos, fenómeno de Raynaud (con 2 o 3 cambios de color ),acroesclerosis, sinovitis, y miositis ( evidencia de laboratorio o biopsia ). (9,10)

Criterios de Kasukawa. Son los criterios para establecer el diagnóstico de EMTC más recientes revisados por el autor que llevan su nombre y son los internacionalmente aceptados por el Colegio Americano de Reumatología. No hay reportes en la literatura de la especificidad y sensibilidad de estos, para establecer el diagnóstico de EMTC. El diagnóstico requiere las siguientes 3 condiciones: (1) Síntomas comunes positivos 1 de 2, (2) Anticuerpos anti-RNP positivos y (3) hallazgos positivos en 2 de 3 categorías de enfermedad de A, B, y C. Los siguientes son los hallazgos de enfermedad A, B, y C (10)

A.- Condiciones similares a LES (poliartritis, linfadenopatía, eritema facial, pericarditis o pleuritis, leucopenia ( menor de 4000) o trombocitopenia (menor de 100,000)

B.- Hallazgos similares a esclerosis sistémica progresiva (ESP) (esclerodactilia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, (capacidad vital menor de 80%) o capacidad de difusión reducida (menor de 70%), hipomotilidad, o dilatación esofágica .

C.- Hallazgos similares a polimiositis (debilidad muscular, nivel sérico aumentado de enzimas miogénicas como creatincinasa, patrón miogénico en la electromiografía.

Los síntomas comunes son fenómeno de Raynaud y edema de dedos o manos. (9,29)

### Frecuencia

En los Estados Unidos en una revisión de la literatura en 1997, Michels encontró 224 casos de EMTC. Muchos centros hospitalarios reumatológicos en ciudades importantes reportan 4 a 15 casos pediátricos activos, como Singen BH y cols con 14 casos (49) y Oetgen WJ y cols con 4 casos (50). En el I.N.P. se realizó un estudio publicado en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México en 1985 por los servicios de Medicina Interna e Inmunología donde se reportan 8 casos de EMTC vistos en el periodo comprendido de agosto de 1977 a junio de 1984 donde se reporta una frecuencia de 1 caso por cada 5,398 pacientes hospitalizados. (29,30) con reporte de 8 casos, todos los pacientes fueron del sexo femenino, la enfermedad se manifestó entre los 7 y los 15 años de edad (edad promedio de 12.1 años), el tiempo de evolución

previo al ingreso fue de seis meses a tres años. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron síntomas articulares en ocho, fiebre en cinco, fenómeno de Raynaud en cuatro, y edema o cambios de esclerodermia en manos en cuatro pacientes.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, el fenómeno de Raynaud fue la más frecuente, en cuatro se presentó desde el inicio de la enfermedad y en una paciente a los 2 años de evolución, siendo en dos pacientes uno de los signos más persistentes. Las lesiones de vasculitis predominaron en las manos y pies, fueron muy graves en tres de ellas, con necrosis distal de los dedos de las manos. El edema en el dorso de las manos, con apariencia asalchichonada de los dedos generalmente se encontró desde la exploración física inicial. En una paciente con cambios en la piel que sugerían esclerodermia, se realizó biopsia de piel y fue compatible con este diagnóstico. (29)

Las alteraciones de la motilidad esofágica fueron las manifestaciones más frecuentes del tubo digestivo, llamando la atención que dos pacientes asintomáticos mostraron en sus esofagogramas atonia o trastornos en su peristalsis.

En el aparato respiratorio se encontró como alteración más frecuente neumopatía obstructiva y restrictiva, demostrada mediante pruebas de función respiratoria, y datos clínicos y radiológicos compatibles con hipertensión arterial pulmonar. Las complicaciones pulmonares fueron frecuentes y contribuyeron al fallecimiento de dos casos.

La debilidad que presentaron los pacientes fue de predominio próximal, mostrando en estudios electromiográficos un patrón miopático.

Las alteraciones cardiovasculares fueron principalmente cardiomegalia, y cambios isquémicos subepicárdicos en el electrocardiograma.

En cuanto a la lesión renal, llamó la atención que un paciente presentó síndrome nefrítico grave con crisis hipertensiva de muy difícil control .

Tres pacientes presentaron crisis convulsivas, en dos fueron secundarias a encefalopatía hipertensiva y en un caso a meningitis aséptica.

Resultados de laboratorio: Todas las pacientes tuvieron anticuerpos anti-ENA positivos en títulos mayores de 1:100,000, los cuales al tratar el ENA con RNAasa se negativizaron totalmente en cuatro y en el resto disminuyeron en forma significativa. En todas las pacientes la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia fue positiva a dilución 1:10, los patrones de estos anticuerpos fueron moteados, hebra o ambos en siete de los ocho casos. Se encontraron cuatro determinaciones de anticuerpos anti-DNA positivos. Cinco pacientes tuvieron anemia, dos leucopenia y dos linfopenia.

De las ocho pacientes, siete tuvieron dos o tres diagnósticos previos antes del diagnóstico de EMTC, la mayoría realizados por médicos particulares o en otras instituciones de salud. En siete se diagnosticó artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico en cinco, fiebre reumática en tres y en una paciente dermatomiositis/polimiositis. El diagnóstico inicial que se realizó con mayor frecuencia fue ARJ, como lo señalan Singsen, O'Connell, Halla y Hench (40,41,42 ), sin embargo en otros reportes de la literatura la EMTC es un

diagnóstico inicial y la evolución en la mayoría de los casos es LES, como en el reporte que se menciona a continuación. (29)

## Evolución

Dos pacientes fallecieron durante su hospitalización, y uno probablemente en su domicilio, ya que se pidió su egreso voluntario en un estado muy grave. Las 3 pacientes tenían actividad de la enfermedad e infección agregada. Una paciente se perdió del control después de un seguimiento de 3 años con buena evolución, y las cuatro restantes, estaban en control con mejoría importante de sus síntomas recibiendo esteroide más inmunosupresor. Los datos más persistentes durante su seguimiento fueron: fenómeno de Raynaud en dos casos, deformidad articular con diferentes grados de limitación funcional en cuatro y artralgias en dos casos. Actualmente se desconoce su evolución dado que se perdieron por mayoría de edad y no se cuenta con sus expedientes o estos están microfilmados (ilegibles) en el archivo clínico para documentar su evolución hasta sus últimas consultas.

En el año 2002, Mosca, Neri, Bencivelli y Bombardieri analizaron una serie de 83 casos con enfermedad mixta del tejido conectivo indiferenciada (ETCI) con un mínimo de seguimiento de 5 años. Durante el seguimiento 18 pacientes desarrollaron lupus eritematoso sistémico y un paciente desarrolló síndrome de Sjogren, dentro de un periodo medio de 54 meses después del comienzo de la enfermedad, con un rango de 17 a 96 meses. En una paciente la evolución hacia lupus ocurrió durante el puerperio, la presencia de anticuerpos anticardiolipina y autoanticuerpos con múltiples especificidades correlacionaron en la serie de pacientes que desarrollaron LES. Se confirma a través de este estudio que la ETCI comprende un grupo heterogéneo de

enfermedades, cuya tasa de evolución a otras enfermedades autoinmunes definidas es mayor durante el primer año después del comienzo, los pacientes que permanecieron con diagnóstico de ETCI durante el seguimiento parecen correr bajo riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune definida. (18).

En el año 2000 Yao Hsu Yang publicó en Taiwán por primera vez dos casos de enfermedad mixta del tejido conectivo en la población pediátrica de acuerdo a los criterios clínicos de Kasukawa, los 2 reportes son de pacientes femeninos, atendidas en el Hospital Nacional Universitario de Taiwán en los 5 años anteriores. (43).

### Caso 1

Paciente femenino de 10 años de edad que acude con una historia de 1 mes con edema de manos y pies, posteriormente, artralgias en articulaciones de codos, muñecas, tobillos, y hombros que se exacerban por la noche se agrega un exantema eritematoso en ambos tobillos 10 meses después. Se diagnosticó artritis reumatoide juvenil, e inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, presenta datos de funcionamiento hepático alterado con TGP: 204 y TGO: 101, ambos persistieron, se agrega fatiga fácil, linfadenopatía cervical izquierda en agosto de 1994, la biopsia ganglionar reporta necrosis severa. Se agrega debilidad muscular proximal en extremidades y tronco. Los datos de laboratorio mostraron elevación de creatinina con exantema en heliotropo periorbitario. Los diagnósticos presuntivos fueron artritis reumatoide juvenil y dermatomiositis juvenil, la paciente fue tratada con gammaglobulina intravenosa a 2 gramos por kilogramo 1 vez al mes, prednisolona a 1mg/kg/día y naproxen a 10mg/kg/d, los síntomas recurrieron tres veces una vez que se suspendió el esteroide, y el régimen terapéutico fue reajustado en

noviembre de 1995 a ciclosporina 1 mg/kg/d, prednisoiona 0.5mg/kg/d, y azatioprina 1mg/kg/d. Después de 9 cursos de gammaglobulina intravenosa, los datos clínicos y de laboratorio se normalizaron. En febrero de 1997, la paciente fue readmitida para exámenes de rutina siendo normales, por lo que se da de alta. (43)

## Caso 2

Paciente de 13 años atendida en el mismo hospital, acude con una historia de pobre apetito y distensión abdominal que inicia a los 9 años de edad, linfadenopatía, artralgia migratoria, fiebre persistente. Fue tratada con ciclosporina y prednisolona, se sospechó posteriormente LES, la exploración física mostró hipertensión arterial (146/96) distensión abdominal, esclerodactilia y fenómeno de Raynaud, laboratorio: anticuerpos anti-RNP a títulos elevados, radiografía de tórax con cardiomegalia, ecocardiograma con fracción de eyección disminuida al 54%, hipertensión arterial pulmonar, pruebas de funcionamiento pulmonar con patrón restrictivo. Posteriormente presenta derrame pericardico, el esogafograma reportó disminución de peristalsis en el tercio medio del esófago. Ultrasonido renal con hidronefrosis. Se diagnóstico EMTC en los hallazgos referidos. A los 2 años de seguimiento la paciente mejoró notablemente, el tratamiento continuó con hidroxicloroquina y azatioprina encontrándose en buenas condiciones clínicas. (43)

## Morbimortalidad

La literatura describe la EMTC pediátrica de casos individuales con reporte de series pequeñas. La mortalidad es de un 0-50% a 5 años. La revisión de Michels encontró una mortalidad de 7.6%. La afección orgánica grave incluyó

un 47% de pacientes con enfermedad renal, 54% con enfermedad pulmonar restrictiva, y 29% con enfermedad gastrointestinal. Aunque raro la morbilidad debida a enfermedad cerebral, cardiomiopatía, miopericarditis e hipertensión pulmonar ha sido reportada.

**Raza:** La distribución étnica para EMTC pediátrica no ha sido reportada. La literatura sugiere que no hay protección específica o propensión basada en la raza.

**Sexo:** Predomina en el sexo femenino, lo cual es típico de enfermedades autoinmunes, no existen cifras hasta el 2003 que estimen estas relaciones.

**Edad:** El rango de edad ha sido reportado de 5-18 años, la edad media de comienzo es a los 12 años, no hay edad específica de comienzo. (5,30)

## Historia

La presentación más frecuente de EMTC es un niño con poliartritis, malestar general, y fenómeno de Raynaud. El cuadro clínico puede incluir una amplia variedad de manifestaciones como se describen a continuación. (29)

## CUADRO CLÍNICO

Piel esclerodematosa

Debilidad muscular proximal

Exantema

Exantema vasculítico (usualmente púrpurico palpable)

Disfagia

Fiebre

Nódulos reumatoideos

Linfadenopatía

Alopecia

Telangiectasia

Se debe considerar lo siguiente para establecer el diagnóstico

Alopecia

Dolor torácico pleurítico

Derrame pericardico

Artritis

Fenómeno de Raynaud (44)

Exantema malar

Exantema petequial

Debilidad muscular

Edema de manos (especialmente de la superficie dorsal)

Neuropatía del trigémino

Acroesclerosis o piel con cambios esclerodermatosos

Disfagia (20,21, 29)

El fenómeno de Raynaud ha sido descrito desde hace más de 140 años, su prevalencia en la población general es alta, en los niños predomina en el sexo femenino, generalmente comienza a los 10 años de edad. El diagnóstico y diagnóstico diferencial, en particular con entromelalgia. Es importante distinguir el fenómeno de Raynaud primario, el cual es usualmente benigno del fenómeno de Raynaud secundario a enfermedades del tejido conectivo, en este contexto la capilaroscopia es útil, así como la termografía y la respuesta de presión digital sanguínea al frío como las técnicas mas recientemente introducidas. (53)

**Causas:** Las causas específicas de EMTC permanecen indefinidas. Las investigaciones sugieren que muchos factores incluyendo los genéticos, hormonales, y el medio ambiente contribuye al desarrollo del síndrome. (10,11, 30)

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

Solicitar biometría hemática completa con plaquetas y reticulocitos, la leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica es un hallazgo común. Si el paciente tiene una combinación de estos hallazgos se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de leucemia.

I. Solicitar pruebas de funcionamiento hepático, renal y electrolitos séricos

II. Se puede detectar una hepatitis insospechada basada en las enzimas hepáticas elevadas.

III. Se puede detectar nefritis con creatinina sérica elevada y electrolitos séricos anormales

IV. Los pacientes con nefrosis pueden tener albúmina baja y colesterol elevado.

V. Análisis de orina

- Pacientes con EMTC y nefritis pueden tener proteinuria, eritrocituria y leucocituria y cilindruria

- Pacientes con síndrome nefrótico tienen proteinuria importante. (1,11,30)

VI. Enzimas musculares:

La miositis puede ser detectada por la medición de creatincinasa, aldolasa, aspartato, aminotransferasa, alanino aminotransferasa y deshidrogenasa láctica.

VII. Los reactantes de fase aguda incluyen velocidad de sedimentación globular y proteína c reactiva. (15,19)

El diagnóstico de laboratorio incluye :

- Anticuerpos antinucleares usualmente en títulos muy elevados, con patrón moteado.
- Anti DNA de doble cadena: Es usualmente negativo, pero ocasionalmente puede ser positivo en individuos con EMTC. ( 32,33)
- El panel de autoanticuerpos incluye anticuerpos contra RNP, Smith, Ro (SSA), La(SSB), Scl-70, fosfolípidos, cardiolipina, histona, complemento hemolítico total, C3, C4, inmunoglobulinas cuantitativas, y estudios tiroideos. Otros exámenes como el anti-RNP y anti-Smith (anti - Sm) pueden ser positivos o negativos dependiendo de las características individuales de cada paciente. Por definición, el anti-RNP debe ser positivo, y el anti-Sm negativo. El Anti-Sm y anticuerpos anti-RNP pueden ser medidos por difusión doble, contraelectroforesis, hemoaglutinación pasiva e inmunoensayo enzimático, la difusión doble usa antígenos crudos y la positividad es basada en la identificación de las líneas de precipitación. La prueba es muy específica pero no sensible. (34,35) La contraelectroforesis y hemoaglutinación pasiva mejoran la capacidad de distinguir entre anti-Sm de anti-RNP para modificar el extracto antigénico. El antígeno para anticuerpos anti-Sm es tratado con RNAasa, removiendo RNP de la preparación. Una disminución en el título de aproximadamente una dilución de 5 tubos de antes y después de la digestión de RNAasa es característica del suero de pacientes con EMTC. (1,33)

## Anticuerpos RNP

De todos los tipos de RNA celular, los autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes de este tipo son dirigidos a las ribonucleoproteínas pequeñas (Smp ) Este tipo constituye la porción más pequeña del RNA celular (menor del 1% del RNA total), el Smp consiste de varias moléculas que contienen RNA y una proteína asociada a lo que se debe el término de ribonucleoproteína. El componente de proteína tiene actividad enzimática y juega un papel en el procesamiento de la molécula de RNA. Anticuerpos a Smp son dirigidos contra epitopos dentro del componente de proteínas de las moléculas. (30,32)

Los anticuerpos a U1 RNP están presentes en el suero de paciente con EMTC y LES. Por definición, los anticuerpos a U1 RNP son detectados en el 100% de pacientes con EMTC y aproximadamente en 30% de pacientes con LES, estos también han sido reportados raramente en LES neonatal. La presencia de anticuerpos U1 RNP en pacientes con EMTC es para la exclusión de otros tipos de anticuerpos antinucleares. En contraste los pacientes con LES tienen anticuerpos U1 RNP usualmente tienen ANA con otras especificidades. Dado que el LES es mucho más frecuente que la EMTC, la mayoría de los pacientes con anticuerpos U1 RNP tienen LES más frecuentemente que EMTC, la presencia de estos anticuerpos es generalmente asociada con esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, baja incidencia de enfermedad renal, disfunción pulmonar, artritis y miositis. Muchos pacientes con anticuerpos U1 RNP no tienen anticuerpos Sm. Los anticuerpos a U1 RNP y Sm están indicados para confirmar el diagnóstico de EMTC y LES respectivamente. (7,9)

Los estudios iniciales de imágenes deben incluir lo siguiente:

- Radiografía de tórax.
- Estudios de deglución de bario para evaluar motilidad esofágica.
- Estudios de ecocardiografía para evaluar función miocárdica y valvular y obtener la presión de la arteria pulmonar. (establecer evidencia de miocarditis, valvulitis e hipertensión pulmonar.)
- La tomografía de alta resolución del pulmón puede ser necesario para determinar si existe fibrosis pulmonar basado en la radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar y síntomas clínicos. (9,10)

Otros estudios de imagen deben ser guiados por las manifestaciones clínicas y pueden incluir los siguientes

- Resonancia magnética cerebral.
- Ultrasonido renal y/o evaluación por medicina nuclear de función renal.
- Radiografías para evaluar artritis. (5,30)

Otros

Pruebas de funcionamiento pulmonar basales que incluyen capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. (5)

## Procedimientos

Realizar biopsia tisular para evaluar la severidad de la enfermedad. Los hallazgos histológicos son inespecíficos para distinguir entre enfermedades autoinmunes, por ejemplo la nefritis es usualmente indistinguible de nefritis lúpica. La EMTC no es estadificada. (10)

## Seguimiento de pacientes con EMTC

Evaluaciones clínica y de laboratorio frecuentes para identificar nuevas manifestaciones de la enfermedad.

Considerar un ecocardiograma anual, pruebas de función pulmonar y deglución de bario.

Un reumatólogo o inmunólogo debe ser una parte integral del equipo médico de apoyo en pacientes con EMTC. (2)

## Dieta

Se debe prescribir una dieta baja en grasas, calcio suficiente, hiposódica para los pacientes que reciben esteroides. ( 30)

## Actividad

Recomendar al paciente con EMTC mantener un estilo de vida saludable.

Las limitaciones deben ocurrir solo secundarias a afección orgánica grave que permita el desempeño de las actividades.

Sugerir a los pacientes evitar fatigarse.

Evitar la exposición significativa al frío o vestir de acuerdo para disminuir los síntomas de Raynaud. (19,30)

## TRATAMIENTO

Las intervenciones terapéuticas para niños con EMTC deben ocurrir bajo dirección o con apoyo de un médico especialista. Una gran variedad de medicamentos son usados para tratar individuos con EMTC y son elegidos dependiendo de las manifestaciones de la enfermedad. Las metas terapéuticas son controlar las manifestaciones de la enfermedad, permitiendo al niño tener una buena calidad de vida sin exacerbaciones graves de la enfermedad, y prevenir daño orgánico grave que adversamente afecta la función y la calidad de vida. Al mismo tiempo, el médico debe prevenir los efectos adversos intolerables del régimen terapéutico. Antes de iniciar un tratamiento se deben identificar los criterios diagnósticos y excluir otros diagnósticos posibles. Para aquellos pacientes que no tienen suficientes hallazgos para cumplir los criterios diagnósticos, determinar un curso de acción basado en el juicio médico y se debe asesorar al paciente proveyéndole de información de la literatura al paciente y a sus padres así como formar grupos de apoyo. ( 16,17)

Diferentes agentes terapéuticos se usan para el tratamiento de la sintomatología, dentro de los cuales el iloprost ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la isquemia digital en enfermedades del tejido conectivo pediátricas como lo reporta Zulian, 2004 En el que se reporta a iloprost con mejores resultados que los bloqueadores de los canales de calcio. (52)

Muchos de los medicamentos utilizados tienen efectos adversos graves, contraindicaciones e interacciones con medicamentos, existiendo un alto riesgo de infección, infertilidad, enfermedad cardiovascular futura. Muchos medicamentos están contraindicados durante el embarazo, se debe apoyar a las pacientes embarazadas con EMTC para consultar a un ginecoobstetra en conjunto con el reumatólogo que estén entrenados en tratar este tipo de pacientes. El papel más importante en el tratamiento de pacientes con EMTC es meticuloso y requiere de reevaluaciones frecuentes. La reevaluación incluye evaluación clínica y de laboratorio, que permitan un pronto reconocimiento y tratamiento de las nuevas manifestaciones. Como los pacientes con LES estos pacientes pueden requerir poco o ningún tratamiento o pueden requerir inmunosupresión a largo plazo. Otros tratamientos pueden ser específicos y aplicables dependiendo de si el paciente tiene otras manifestaciones de la enfermedad. Debido a la rareza de esta enfermedad, el médico encargado de tratar a estos pacientes debe tener experiencia en el tratamiento de EMTC. ( 20, 31).

El Tratamiento se debe individualizar en base a los órganos involucrados. Se han utilizado medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos e inmunosupresores. Se informa que en general la enfermedad leve (Sin afección a órganos mayores) puede ser controlada con esteroides.

### Esteroides

Generalmente se utiliza prednisona, en dosis que varían entre 0.5-2mgkd. Se ha informado que responden bien a dosis bajas de esteroides la fiebre, fatiga, mialgias, artralgiás, rigidez articular matutina, adenomegalias, edema de manos, eritema cutáneo, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y

leucopenia. Las dosis elevadas de esteroides están indicadas en el tratamiento de la nefritis, miocarditis y miositis, así como trombocitopenia y artritis severa. Bennett añadió a la lista: crisis convulsivas, meningitis aséptica y pericarditis. Algunos autores han informado que las alteraciones pulmonares se pueden estabilizar con esteroides, pero no revierten, sin embargo otros autores refieren mejoría. Los periodos de tratamiento en general varían de periodos cortos a largos hasta de 3 a 4 años en promedio, pueden ocurrir exacerbaciones cuando se suspenden los esteroides, pero su reinstalación en dosis elevadas usualmente corrige el problema. (5,38)

Bennett y Nimelstein informaron que los esteroides solos no son efectivos en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, las alteraciones esofágicas y la enfermedad pulmonar de sus pacientes, Bennett añadió también que no fueron efectivos en el tratamiento de la neuropatía trigeminal y periférica, la psicosis y la glomerulonefritis. Nimelstein señaló que en general hay una relativa falta de respuesta a las manifestaciones de la esclerosis sistémica progresiva, lo que puede explicar en parte la evolución de algunos pacientes hacia esta entidad, sin embargo Sharp refirió que en general los cambios de esclerosis en la piel y la función esofágica y pulmonar también pueden mejorar con el tratamiento esteroideo, y que únicamente no mejoran los pacientes que ya han desarrollado enfermedad pulmonar o esofágica muy sintomática con afección severa. Entre las complicaciones asociadas al tratamiento esteroideo se mencionan la necrosis aséptica de la cabeza femoral o humeral, síndrome de Cushing o manifestaciones de obesidad, estrías cutáneas, piel friable, osteoporosis, compresión de cuerpos vertebrales, fracturas, hipertensión arterial sistémico y detención del

crecimiento, infecciones, exacerbación o desarrollo de tuberculosis activa. (11,19,24).

### **Medicamentos inmunosupresores**

Se utilizan en pacientes con formas severas de EMTC, se han llegado a requerir dosis elevadas de esteroides por tiempo prolongado, en combinación con inmunosupresores. Generalmente estos medicamentos se utilizan en casos de afección a órgano blanco.

Entre los inmunosupresores más frecuentemente usados en pacientes con EMTC están la ciclofosfamida y la azatioprina. Se informó de un caso en el que se utilizó 6-mercaptopurina. En casos difíciles la respuesta del padecimiento puede no ser completa, y la toxicidad de estos medicamentos puede contribuir a complicaciones severas y algunas veces mortales dentro de las cuales se encuentra principalmente leucopenia, linfopenia tanto para ciclofosfamida como para azatioprina, para la primera esta documentada la cistitis hemorrágica y la esterilidad de predominio en el varón entre otras. (14,17,38)

### **COMPLICACIONES**

Las complicaciones de la EMTC dependen de los sistemas y órganos afectados y los efectos adversos y riesgos del tratamiento inmunosupresor, como son infecciones, enfermedad cardiovascular, y complicaciones observadas en LES, ESP y miositis. (2)

Hay complicaciones poco frecuentes que se presentan en EMTC como infección meníngea por agentes virales del tipo del herpes, existe el reporte de un caso por Bodolay, 2004 (51)

## PRONÓSTICO

El pronóstico es muy variable, inicialmente a partir de su descripción como EMTC en 1972 por Sharp se tuvo la impresión de que el diagnóstico implicaba un pronóstico favorable, con respuesta adecuada de la enfermedad al tratamiento con dosis bajas de esteroides. Sin embargo esto cambió posteriormente dado que se observó que podía coexistir con afección multiorgánica a nivel de riñón, pulmón, corazón y otros órganos inicialmente no descritos. En ocasiones la enfermedad remite solo con esteroides, pero en la mayoría de los casos se requieren tratamientos prolongados y se presentan durante su evolución remisiones y exacerbaciones que pueden ser leves o graves. Muchos pacientes persisten con manifestaciones clásicas de esclerodermia sistémica lo cual sugiere una evolución hacia esta enfermedad. (38).

Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, infarto del miocardio, hemorragia intracraneana, e infecciones. (25,26)

El pronóstico es muy similar al considerado en LES pediátrico. Las descripciones iniciales de EMTC no incluyeron enfermedad renal, y el pronóstico se pensaba que era considerablemente mejor que para muchas de las enfermedades autoinmunes, sin embargo para pacientes que cumplen los criterios de EMTC que tienen enfermedad renal y morbimortalidad

considerable de las principales manifestaciones orgánicas. El pronóstico también depende de cuales manifestaciones son las más prominentes ( Ej. miocarditis, enfermedad renal). (29,30).

## EDUCACIÓN DEL PACIENTE

El paciente y su familia deben comprender la enfermedad, la severidad potencial, y complicaciones debido a la enfermedad y la terapia. El tratamiento individual de cada paciente es difícil, especialmente para pacientes adolescentes. El médico y los padres y/o cuidadores de salud deben tratar la depresión y el no apego al tratamiento.( 28,30)

## 2.2 JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo en el I.N.P y a nivel mundial se reporta con una frecuencia de 1:5290 e inclusive se ha cuestionado su existencia. Este estudio es importante dado que se requiere establecer la evolución clínica de cada paciente y si hubo cambio de diagnóstico a otra entidad autoinmune bien definida. Nuestra impresión clínica por casos vistos en la consulta y hospitalización es que esta enfermedad en pediatría es muy rara, o es un estadio temprano de otra enfermedad autoinmune, en la mayor parte de los casos de lupus eritematoso sistémico.

## 3. OBJETIVOS GENERALES

1.- Establecer la frecuencia de enfermedad mixta del tejido conectivo aplicando en forma estricta los criterios diagnósticos de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp en niños del Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México.

#### 4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Establecer el porcentaje de pacientes con diagnóstico de EMTC que evolucionan a una entidad autoinmune bien definida como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, aplicando los criterios del Colegio Americano de Reumatología para estas entidades.

1.2 Describir el estadio actual de la enfermedad de acuerdo a los posibilidades de evolución establecidas en la literatura:

a.- Sin cambio diagnóstico (EMTC), b.- Desarrollo de otra enfermedad autoinmune (LES, ARJ), c.- Remisión de la enfermedad y d.- Muerte.

#### 5.- CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

#### 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisar los expedientes clínicos de 83 pacientes etiquetados con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo que se obtuvieron de la base de datos del servicio de informática del I.N.P que ingresaron a los servicios de Medicina Interna e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, del Sector Salud, de México D.F. en el periodo comprendido de junio 1988 a junio del 2000, dicho periodo se elige dado que a partir de este periodo el servicio de informática tiene el reporte de estos casos, puesto que los expedientes de años anteriores han sido depurados y los que se encuentran microfilmados son ilegibles, incluyéndose en el estudio los pacientes con este diagnóstico hasta el año 2000 para que nos permita seguir la evolución clínica de estos pacientes mínimo durante 3 años.

## DESCRIPCIÓN DE MATERIAL Y MÉTODOS

- 1.-Acudir al servicio de informática para la selección y obtención del registro de los pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo de 1988 al año 2000 en los servicios de Medicina Interna e Inmunología en el I.N.P. de la ciudad de México D.F.
- 2.- Requerimos realizar una revisión de los expedientes mencionados, aplicar los criterios clínicos de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp para establecer el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo en pacientes inicialmente etiquetados con este diagnóstico, así como los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para establecer el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerodermia.
- 3.- Se inicia vaciamiento de datos en las hojas de recolección diseñadas previamente con este objetivo.
- 4.- Se crea una base de datos en el sistema computacional SPSS 10.0 para la recolección y captura de todos los datos obtenidos.
- 5.- Mediante este mismo sistema se analizan todos los datos obtenidos para obtención de estadística simple descriptiva.
- 5.- Se interpretan los datos de acuerdo a resultados, y objetivos trazados.
- 6.- Se elabora el escrito final.

## 6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes atendidos en el I.N.P. en los servicios de Medicina Interna e Inmunología con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo a partir de junio de 1986 a junio del 2003.

2.- Ambos géneros.

3.- Edad de 0 a 18 años.

## 6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Pacientes que no reúnan criterios establecidos por Kasukawa etiquetados inicialmente con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo.

2.- Expedientes incompletos o extraviados.

## 6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

a.- Artritis reumatoide: (ARJ) Enfermedad crónica inflamatoria, progresiva caracterizada por poliartritis en asociación con síntomas sistémicos , la artritis es simétrica de múltiples articulaciones , frecuentemente articulaciones pequeñas de manos y pies, el comienzo insidioso es más común , se acompaña de rigidez matutina de más de 1 hora que conduce al paciente a inactividad. (37,38). Los criterios diagnósticos para ARJ revisados en 1987 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)son los siguientes:

1.- Rigidez matutina de las articulaciones que dura 1 hora.

2.- Duración del cuadro de artritis mayor a 6 semanas.

3.- Edema de tejidos blandos de 3 o más articulaciones. Simultáneamente observadas por el médico.

4.- Edema de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o articulaciones de la muñeca.

5.- Edema simétrico.

6.- Nódulos reumatoideos.

7.- La presencia de factor reumatoide.

8.- Erosiones radiográficas y/u osteopenia periarticular en manos y/o articulaciones de la muñeca.

4 de 8 criterios son requeridos para el diagnóstico de artritis reumatoide, ya sea que estas manifestaciones duren más de 6 semanas o sean observadas por el médico.

b.- **Lupus eritematoso sistémico: (LES)** Es una enfermedad autoinmune sistémica, sus manifestaciones clínicas son extremadamente diversas, es más común en la adolescencia y en el sexo femenino con una frecuencia de 9:1. Su diagnóstico se basa en los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología y son los siguientes: Eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones, serositis: Pleuritis o pericarditis, alteraciones renales: proteinuria mayor de 0.5gr/día, eritrocituria, cilindruuria, alteraciones neurológicas: Crisis convulsivas, psicosis, alteraciones hematológicas: Anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia menor de 4,000 o trombocitopenia menor de 100,000, o linfopenia menor de 1,500 cifras que deben darse en 2 o

más ocasiones, alteraciones inmunológicas: Células LE positivas, anticuerpos anti-DNA en títulos anormales, o presencia de anticuerpos anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos positivos, y anticuerpos antinucleares positivos como último criterio diagnóstico. (10,38).

c.- Polimiositis: (PM) Miopatía inflamatoria crónica, caracterizada por debilidad muscular proximal simétrica, el dolor muscular a menudo es el primer síntoma que presentan los pacientes, el eritema es la primera característica a considerar en pacientes que presentan dermatomiositis, pero la debilidad muscular usualmente se presenta meses después en este tipo de pacientes. Se puede presentar fenómeno de Raynaud, fiebre o enfermedad pulmonar, la cual se presenta como tos o disnea. Las manifestaciones gastrointestinales y cardíacas en casos severos son raras manifestaciones tempranas, el sistema nervioso central y renal casi nunca forman parte de esta patología. (37,38)

d.-Enfermedad mixta del tejido conectivo: Es una enfermedad autoinmune distinta la cual se caracteriza por hallazgos de sobreposición con varias enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, y esclerosis sistémica progresiva, las manifestaciones más comunes son : Artritis, fenómeno de Raynaud, edema o cambios de esclerodermia en las manos, enfermedad restrictiva pulmonar, alteraciones musculares y esofágicas serológicamente se caracteriza por títulos elevados de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antirribonucleares en títulos elevados generalmente arriba de 1:100,000, los cuales constituyen los criterios clínicos de Kasukawa, que se refieren por separado en los antecedentes, que no son específicos para el diagnóstico de

EMTC ya que otras entidades autoinmunes como LES pueden reunirlos.  
(29,30)

e.- Esclerodermia: Esta patología se clasifica en dos cursos clínicos diferentes.

Una forma de esclerosis sistémica cutánea limitada con afección de la piel, limitada a la cara, cuello, y extremidades distales a los codos o rodillas.

Y una forma de esclerosis sistémica cutánea difusa. Con afección de la piel del tronco, o sobre las extremidades proximales a los codos o rodillas.

Los signos y síntomas de la enfermedad son causados por fibrosis e isquemia tisular. El diagnóstico es usualmente hecho en pacientes con engrosamiento de la piel de las manos. Los criterios diagnósticos para esta entidad descritos por el Colegio Americano de Reumatología son los siguientes:

Características clínicas con afección a nivel de diversos órganos como piel, con fenómeno de Raynaud el cual se presenta hasta en el 95% de pacientes con esclerosis sistémica, el cual es transitorio, reversible, ocasionado por vasoespasmo, y se desencadena con el frío y el estrés emocional, esclerosis de manos (en garra) y cara (en pajarito), úlceras digitales, afección intestinal manifestado con reflujo gastroesofágico, dismotilidad esofágica, pseudo-obstrucción intestinal, malabsorción intestinal, y a nivel renal provocando principalmente hipertensión arterial, y a nivel pulmonar se presenta enfermedad pulmonar intersticial cuando se encuentran 3 o más de estos datos clínicos con elevación de anticuerpo anti-SCL-70, llamados anticuerpos topoisomerasa I, se realiza el diagnóstico de esclerosis sistémica

dependiendo de la afección orgánica va a ser la forma de presentación ya sea como esclerodermia o como una forma sistémica. (38)

▪ **Definición operativa**

A) Edad: Todos los grupos de edad pediátrica referidos al I.N.P. (del nacimiento a los 18 años)

B) Sexo: Femenino y masculino.

C) Fecha de nacimiento: Fecha referida por los padres como día, mes y año de nacimiento.

D) Fecha del diagnóstico: Día , mes y año en que se establece el diagnóstico de EMTC.

E) Lugar de origen: Procedencia del paciente.

F) Tratamiento previo: Medicamentos con los que estaba siendo tratado el paciente antes de su ingreso al INP:

1.- Esteroides solos.

2.- Inductor lento de la remisión más esteroides.

3.- Inmunosupresor, más esteroide.

4.- Otros.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de la serie de casos es descriptivo, se presenta en Chi cuadrada, tablas, frecuencias, porcentajes. y/o distribución con la reclasificación de pacientes para establecer si estos reunieron los criterios diagnósticos para enfermedad mixta del tejido conectivo, si los pacientes permanecieron bajo este mismo diagnóstico o si evolucionaron a otra entidad autoinmune bien definida, como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, o artritis reumatoide.

## 8.-RECURSOS

### 1.- Humanos

a.- Médico residente de Alergia e Inmunología de quinto año para la recolección y captura de datos.

### 2.- MATERIALES

a) Expedientes de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

b) Base de datos en programa computacional SPSS 10.0

c) Computadora DELL INSPIRON 3700.

9. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ENFERMEDAD MIXTA DEL  
TEJIDO CONECTIVO

NOMBRE \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO (M-1, F-2) \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE LA EMTc \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNÓSTICO ACTUAL \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL DIAGNÓSTICO ACTUAL \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO INICIAL Y EL  
DIAGNÓSTICO ACTUAL \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO INICIAL \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ACTUAL \_\_\_\_\_

Exámenes de laboratorio y hallazgos      SI

NO

Anemia		
Leucopenia		
Linfopenia		
Trombocitopenia		
Neutropenia		
ENA-6		
RNP		
SSA( Ro)		
SSB-( La)		
Jo-1		
Sc1 -70		
Sm		
Alt. PFH		
DNA		

<b>ANA</b>		
<b>CH50</b>		
<b>Inmunoglobulinas</b>		
<b>Hipomotilidad esofágica</b>		
<b>Fibrosis pulmonar</b>		
<b>Pleuritis</b>		
<b>Pericarditis</b>		
<b>Enzimas musculares (CPK)</b>		
<b>Electroencefalograma</b>		
<b>Electrocardiograma</b>		
<b>Biopsia</b>		

Signos y síntomas

SI

NO

1) Fenómeno de Raynaud		
2) Esclerodactilia		
3) Edema de manos		
4) Rash		
5) Vasculitis		
6) Disfagia		
7) Debilidad muscular		
8) Fiebre		
9) Nódulos reumatoideos		
10) Linfadenopatía		
11) Alopecia		
12) Linfangiectasia		
13) Artritis, poliartritis.		
14) Otros		

## REPORTE DE CASOS

### Caso No. 1

D.Q.A. Paciente femenino de 13 años de edad, fue vista por primera vez en abril de 1991, por presentar un cuadro de 6 años de evolución, caracterizado por pérdida de peso, astenia, adinamia, artralgias ocasionales en extremidades superiores e inferiores, xerosis y alopecia. E.F: Peso: 23kgs(P-3) Talla: 135cm (P-3), TA: 100/60, FC: 92, T: 37oC. Constitución caquética, cabello delgado se desprende con facilidad, piel seca con descamación, adenomegalia submaxilar derecha, no dolorosa, abdomen con esplenomegalia, deformidad en cuello de cisne en ambas manos, hipotrofia tenar e hipotenar.

Exámenes de laboratorio: BH (Biometría hemática) con Hb: 9.6, Hto:31, leucocitos: 5,400, neutrófilos: 68%, linfocitos: 35%, eosinófilos: 12%, plaquetas: 320,000, reticulocitos:0.4, ANA positivo difuso moteado, DNA nativo(DNAn) negativo, DNAd (DNA desnaturalizado) 1:64, anti-ENA1: 51,200, RNAsa sensible, C3:16.4, CH50 (Complemento sérico) :134, látex: 2560, crioglobulinas: 242, IgG: 3680, IgM: 483, IgA: Menor de 6, Proteína C reactiva :++++. Depuración de creatinina: 69.5ml/min. EGO: Normal, TGO: 26, TGP: 36, FA: 75, DHL: 400, CPK: 5 Pruebas de función pulmonar (PFP) con patrón restrictivo, flujos normales, electrocardiograma con trastornos difusos de la repolarización, cinética de esófago con alteraciones en la motilidad de los 2/3 inferiores, inicia tratamiento con prednisona (PDN) 1mg/kg/día, cloroquina y ciclofosfamida (CFM) 3.3mg/kg/día, (julio 1991) se observa buena evolución clínica y de laboratorio, en enero 1992 se suspende CFM por cistitis hemorrágica, inicia clorambucil 0.8mg/kg/día. En abril de 1995 presenta datos

de actividad por plaquetopenia de 85,000 y artralgias y reinicia tratamiento con PDN a 1mg/kg/día, y cloroquina 150mg/día. En octubre de 1995 presenta Hb:12.9 g/dl, leucocitos: 3,500/mm<sup>3</sup> neutrófilos: 73.5%, linfocitos: 16.9%, (592 totales) plaquetas: 97,000, ENA: 1:1240, RNAsa sensible, inicia metotrexate (MTX) 0.3mg/kg/sem. En 1996 refiere incremento de artralgias en hombros, muñecas y rodillas. En 1997 disminuyen artralgias y se suspende PDN, continúa MTX igual, y presenta RNP ++. En julio de 1999 se suspende MTX por cumplir 3 años de tratamiento, presenta sialoadenitis recurrente. En junio del 2001 se reporta pletismografía con fibrosis pulmonar (23 años de edad) tratada en INER con budesonide, bromuro de ipatropio, albuterol y colchicina 2mg, se refiere incremento de artralgias y artritis, tos productiva, se reinicia PDN. En abril 2002 inicia azatioprina por pérdida de peso, astenia, adinamia, dolor en articulación de tobillo izquierdo, plaquetas: 130,000, anti-RNP: 29, anti-ENA-6: 21, PCR:1, anti-Sm: 6.3, anti-DNA<sub>n</sub> negativo, ANCA: Negativo, anti-PR3: 6.8, anti-MPO:8.3, anticardiolipinas negativas. PFP: Patrón restrictivo.

Última consulta en junio 2002. Se reporta con tos persistente, con expectoración verdosa, ocasionalmente astenia y adinamia. Hb: 14.5, Hto:41, leucocitos:10,200, segmentados: 65%. Linfocitos: 22%, (LT: 2244), plaquetas: 162,000.

Conclusiones: Paciente que solo reúne 2 de 3 criterios de Kasukawa para diagnóstico de EMTC basado en los siguientes datos: 1.-RNP positivo, 2a.- poliartrosis + linfadenopatía + plaquetopenia, 2b.- patrón restrictivo + hipomotilidad esofágica, le falta un criterio para diagnóstico estricto de EMTC. Por otro lado los criterios de Alarcón Segovia tampoco se cumplen, por

criterios de Sharp la EMTC es un diagnóstico probable basado en los siguientes datos: Anti-RNP positivo, más los criterios mayores: fibrosis pulmonar, hipomotilidad esofágica, y los menores: alopecia, anemia y artritis.

Con respecto a los criterios de Lupus eritematoso sistémico tampoco se cumplen en ningún momento de su evolución, sin embargo todos los datos clínicos pueden presentarse en casos de LES, Por lo tanto consideramos que se trata de un caso de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada, modificada por el tratamiento.

## CASO NO. 2

G.G.M.N. Femenino de 8 años de edad, acude por primera vez en julio de 1992, con un cuadro de 10 meses de evolución, caracterizado por dificultad para deambular, pérdida de peso, disminución en la fuerza muscular generalizada, artritis en ambas manos con deformaciones iniciales. E.F. Eritema facial, hipotónica, pálida, con adenopatías cervicales, articulaciones de hombros, codos, muñecas, interfalángicas proximales, rodillas y tobillos con limitación del movimiento y aumento de volumen. El laboratorio reporta biometría hemática con Hb:13g/dl, Hto: 39%, reticulocitos: 1.0, leucocitos: 4,900/mm<sup>3</sup>, segmentados: 66%, linfocitos: 31%, plaquetas: 320,000, proteína c reactiva +++, Látex: 1:640, CH50: 295U/ml., ANA: Positivo moteado, IgG: 3,410, IgM: 176, IgA: 393, DNAn negativo, DNAd: Negativo, Anti-ENA: 1:409,600, anti-RNP: 214, sensible. PFP con patrón restrictivo leve. Se diagnóstica Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) poliarticular y necrosis ósea de cabeza femoral derecha. Se inicia manejo con PDN a 0.5mg/kg/día y metotrexate (MTX) a 0.3mg/kg/sem. Evoluciona favorablemente, asintomática a nivel articular, presenta fenómeno de Raynaud, y refiere limitación en

movimientos articulares. PFP normales en 1994, se suspende PDN, el MTX se suspende en 1995 por cumplir 3 años de tratamiento. En 1996 se incrementa rigidez de cuello, inicia cloroquina y PDN a 0.5mg/kg/día, en 1998 se estudia por talla baja, bocio y osteoporosis secundaria a esteroides Inicia tratamiento con hormonas tiroideas, en octubre del 2002 presenta plaquetopenia de 18,000, anticuerpos anticardiolipinas positivos, ANA positivos, DNAn negativo, artritis y eritema malar, se integra diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipido (SAF) inicia tratamiento con azatioprina a 2mg/kg/día, BH de control con 170,000 plaquetas. Por la mayoría de edad se envía a otra institución.

Conclusiones: El diagnóstico de EMTC se basa en 3 de 3 criterios de Kasukawa basado en los siguientes datos: 1.- Fenómeno de Raynaud, 2.- RNP positivo, RNAsa sensible, 3a.- Artritis + linfadenopatía + eritema facial, 3b.- patrón restrictivo + esclerodactilia y 3c.- debilidad muscular. El cuadro de EMTC inicia en 1992, evoluciona a LES + SAF en el 2002. Esta paciente presenta una evolución particular con un diagnóstico inicial de EMTC que evoluciona a los 10 años de seguimiento a un LES.

### CASO NO. 3

A.C.A.R. Femenino de 10 años de edad, acude por primera vez en Julio de 1987, con 3 años de evolución, caracterizado por artralgiás en articulaciones temporomandibulares, cuello, codo izquierdo, muñecas, dedos y en extremidades inferiores, con limitación progresiva en sus actividades físicas . E.F: Peso: 41kgs. (P 75), Talla: 142cm (P 50), F.C. 72, TA: 130/90, FR: 22, T: 36oc. Presenta limitación para abrir la boca, codos con limitación a la extensión, edema de manos, y de extremidades inferiores, fenómeno de

Raynaud, pulsos periféricos disminuidos, extremidades frías, exámenes de laboratorio: BH con Hb: 13.1g/dl, leucocitos: 8,500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 76%, linfocitos: 20%, plaquetas: 250,000, DNAn negativo, ANA positivo moteado, Látex: 1:640, Anti-ENA 1:328,00, RNAsa sensible, CH50: 180, EGO: Normal, Rx de rodillas con osteopenia marcada. SEGD normal, PFP normales. Tratamiento con PDN 0.5mg/kg/día, nifedipina, furosemide y cloroquina. En 1988 se observa mejoría, el fenómeno de Raynaud ha desaparecido y las artralgias son ocasionales, se suspende nifedipina, solo toma prednisona en dosis de reducción, en diciembre de 1989 presenta fenómeno de Raynaud, vasculitis y artralgias en rodilla derecha, retardo del llenado capilar, extremidades frías, pálidas. Se incrementa PDN a 0.5mg/kgd, y se reinicia nifedipina. Julio de 1990 se incrementa el fenómeno de Raynaud, manos pálidas, extremadamente frías, inicia griseofulvina. Septiembre de 1991 a los 14 años de edad se encuentra con fenómeno vascular persistente en manos (vasculitis) sin fenómeno de Raynaud, suspende griseofulvina hace 1 mes, nifedipina en caso necesario. Laboratorio: proteína c reactiva normal, látex:1:80, CH50: 268, se cita en 2 meses sin volver a presentarse a la consulta externa.

Conclusiones: El diagnóstico se basa en 2 de 3 de los criterios de Kasukawa: 1.- edema de manos + fenómeno de Raynaud, 2.- RNP positivo, RNAsa sensible, 3a.- artritis, falta 3b.- o 3c.-. para hacer diagnóstico estricto de EMTC. De acuerdo a los criterios de Sharp el diagnóstico de EMTC es probable basado en los siguientes datos: RNP elevado, más 2 criterios mayores: fenómeno de Raynaud y edema de manos, y 1 criterio menor: artritis. Los criterios de Alarcón Segovia no se cumplen en nuestra paciente.

No hubo evolución a LES hasta que se siguió en el hospital. Este caso en particular representa una enfermedad del tejido conectivo indiferenciada.

#### CASO NO. 4

G.G.X. Femenino de 13 años de edad, acude por primera vez en mayo de 1996, con un padecimiento de 1 año de evolución, caracterizado por artritis en tobillos, muñecas y cuello, pérdida de peso de 8kgs, astenia, adinamia, fiebre y un episodio transitorio de ictericia. E.F: Febril, palidez de tegumentos, adenomegalia cervical de 2cm, no dolorosa. limitación de movimientos del cuello, edema de muñecas, metacarpofalángicas y tobillos. Laboratorio muestra Hb:11.3g/dl, Hto:34%, leucocitos: 9,300/mm<sup>3</sup>, segmentados: 70%, linfocitos: 29%, plaquetas: 270,000, depuración de creatinina 76.9 ml/min/m<sup>2</sup>/SC, EGO: Normal, látex: 1:160, CH50: 160, proteína c reactiva (PCR) 2.8, ANA positivo moteado, DNAn negativo, DNAd negativo, anticardiolipinas positivas, Anti-ENA-6: 1:409,600, RNAsa sensible, Rx de tórax con patrón difuso intersticial, Rx de columna con escoliosis, Rx de manos con disminución del espacio articular, PFP: Normales, electrocardiograma con hipertrofia ventricular derecha, ecocardiograma normal, se diagnóstica EMTC + SAF , se trata con Ácido acetil salicílico a 100mg/kg/día, mejora edema y artralgias. En junio de 1996 presenta fiebre de 40oC, gingivorragia, evacuaciones melénicas, cefalea, somnolencia, irritabilidad, confusión, se encuentra estuporosa con Glasgow de 12, fondo de ojo con edema de papila, Brudzinski dudoso, hepatomegalia, Hb: 10g/dl, leucocitos: 11,500/mm<sup>3</sup>, segmentados: 76%, linfocitos: 20%, plaquetas 350,000, TP y TPT no coagulan, TGO: 792, TGP: 439, ácido láctico 21, amonio 102, ácido láctico: 21, BT 2.25, BD: 1.79, EGO: Proteinuria y

leucocituria, punción lumbar con LCR normal. TAC cráneo con leve dilatación del tercer ventrículo y edema, no se evidencia hemorragia, se descarta síndrome de Reye, se considera encefalopatía hepática, se traslada a terapia intensiva. Se considera probable vasculitis sistémica/LES, el ecocardiograma muestra insuficiencia mitral, se reporta hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, tratada con ceftriaxona, bolos de metilprednisolona, mejora en forma gradual y se da de alta el 12/06/96 con PDN a 60 mg/m<sup>2</sup>/SC/día. En septiembre de 1996 se encuentra asintomática con CH50, proteína c reactiva, y BH normales, en abril de 1997: Artralgias en manos y pies, codos y rodillas, RNAsa + /Sm +, PCR: 1.6, VSG: 44, CH50: 164, se consideran datos de actividad y se inicia inmunosupresor con MTX 10mg/m<sup>2</sup>/SC, en mayo de 1998 presenta cuadro de gastroenteritis infecciosa hospitalizada y manejada con antibióticos, ANA +++, PCR: 0.8, DNAn negativo, Anti RNP positivo, CH50: 198, VSG: 49, agosto 1998 con Anti-ENA-6 +++++, Anti Sm++++, continúa manejo sólo con PDN a 0.5mg/kg/día, ácido acetil salicílico a 3mg/kg/día, en septiembre de 1998 presenta fiebre de 2 semanas de evolución sin foco infeccioso, se trata de actividad de la enfermedad, la BHC muestra sólo leucopenia: 3,700/mm<sup>3</sup>, resto normal, no se hacen cambios al manejo. 1 año después persiste con leucopenia aislada, en enero del 2000 presenta cianosis del dedo medio y persiste con leucopenia, se agrega linfopenia, presenta fiebre de 40oc por 5 días sin foco infeccioso, última consulta: Febrero del 2001 se encuentra asintomática clínicamente, laboratorio: Hb: 12 g/dl Hto: 37, leucocitos: 7,600/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 336,000, PCR: 0.3, Anti-DNAn negativo, se suspende prednisona.

Conclusiones: Paciente que basa el diagnóstico de EMTC solo en 2 de 3 criterios de Kasukawa: 1.- RNP positivo, RNAsa sensible, 2.- artritis +

linfadenopatía. No reúne criterios diagnósticos para EMTC por criterios de Kasukawa, de Alarcón Segovia, ni de Sharp, se trata inicialmente de una enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. En 1997 presenta criterios de LES con daño neurológico, alteraciones hematológicas, anticardiolipinas positivas, y anticuerpos antinucleares positivos.

### CASO NO. 5

A.P.C. Femenino de 12 años de edad, vista por primera vez en julio de 1982, con un padecimiento de 2 años de evolución, caracterizado por artralgias, edema de manos y pies, debilidad muscular, parestesias, hiporexia, astenia, adinamia, 6 meses después artritis en codos y manos, con deformidad inicial, úlceras orales, disfagia, pérdida de peso, tratada externamente con PDN, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) antibióticos, digoxina, aldactone y sales de oro, cursando durante el tratamiento con hepatitis aguda Probablemente infecciosa, en mayo de 1982 presenta rigidez matutina de manos y cuello, imposibilidad para ejercicio, disnea de pequeños esfuerzos, edema bipalpebral, fiebre diaria de 39°C, dolor abdominal, artritis en todas las articulaciones y fenómeno de Raynaud, fue tratada en otras instituciones por diagnóstico de ARJ con PDN, cloroquina y sales de oro, sin mejoría, a la E.F. Peso: 27kgs (P-3), Talla: 132cm (P-3), FC: 132, FR:24, TA: 90/70, T: 36.7°C, palidez de tegumentos, adenomegalias cervicales de 1.5cm, nódulos reumatoideos, reforzamiento del segundo ruido reforzado, limitación funcional en las articulaciones del cuello, hombros, cadera, interfalángicas distales, con deformidad y tendencia a la anquilosis, y vasculitis en los dedos de los pies. Laboratorio con Hb: 10.8g/dl, Hto:32%, leucocitos: 5,800/mm<sup>3</sup>, segmentados 79%, linfocitos: 19%, plaquetas: 350,000, creatinina:0.7, ANA hebra gruesa,

anti-ENA: 1,200 000, tratado con RNAsa: 2560 (sensible) anti-DNAn negativo, DNAd: 1:128, anticardiolipinas no se solicitaron, látex: 1:40, CH50: 80, VSG: 57, depuración de creatinina: 69 ml/min/SC/hr, cuenta minutada: Eritrocitos: 578, leucocitos: 1,349, cilindros: 1928, Rx de cuello y manos con desmineralización ósea generalizada, Rx tórax, espirometría y gamagrama pulmonar con patrón restrictivo y obstructivo severo y datos de fibrosis pulmonar, ecocardiograma con hipertensión pulmonar severa, SEG normal, EEG: Con patrón inmaduro para la edad, se diagnóstica EMTC en agosto de 1982 se maneja con PDN a 60mg/m<sup>2</sup>/SC/día, remite la disfagia, artralgias, y vasculitis, en octubre de 1982 viaja a EUA, se hospitaliza con reactivación de la artritis, vasculitis, necrosis en interfalángicas distales, pericarditis, derrame pericardico, pleuritis, alteraciones renales, y datos de actividad de la enfermedad es trasladada a este hospital en noviembre de 1982 por encefalopatía hipertensiva, con datos de actividad, se reporta con leucopenia de 4,900, luego leucocitosis de 22,500, DNAn++, coombs directo ++, CH50: menor de 25, depuración de creatinina de 29, creatinina: 1.1, leucocituria, proteinuria y eritrocituria, presenta necrosis en dedos medio y anular de mano derecha, vasculitis en manos y pies, eritema malar con hipertensión de 190/150, ECG con sobrecarga de ventrículo derecho, isquemia subepicardica difusa se maneja con plasmaferesis, mostaza nitrogenada en 3 dosis, PDN y CFM a 3mg/kg/día, a finales de noviembre de 1982 presenta cistitis hemorrágica, se suspende CFM, inicia azatioprina a 3mg/kg/día, en marzo de 1983 presenta infección en dedo índice necrótico y se amputa, en febrero de 1986 presenta datos de actividad reingresando al hospital, persiste hipocomplementemia, ENA-6 elevado, su evolución es tórpida, es conocida por el servicio de neurología desde 1988 por un cuadro de migraña y déficit neurológico transitorios desde 1984, el cuarto ingreso fue en abril de 1990 por

hipertensión arterial severa y datos de actividad, tratada con pulsos de MPD con mejoría clínica y serológica, en julio de 1990 reingresa con un cuadro de varicela hemorrágica con Hb: 8.mg/dl leucocitos:2,700, segmentados: 78%, linfocitos: 11%, plaquetas: 30,000, biopsia renal con glomerulonefritis proliferativa intracapilar compatible con EMTC. Fallece en este internamiento.

Conclusiones: En esta paciente se basa el diagnóstico de EMTC en 3 de 3 de los siguientes criterios de Kasukawa: 1.- edema de manos y fenómeno de Raynaud, 2.- RNP positivo, RNAsa sensible, 3a.- artritis y linfadenopatía, 3.-b.- fibrosis pulmonar y patrón restrictivo, y 3c.- debilidad muscular, paciente que reúne los siguientes criterios para LES: ANA +, Alteraciones renales: leucocituria, eritrocituria y cilindruria, serositis: pericarditis y pleuritis, alteraciones neurológicas: crisis convulsivas y psicosis, alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, eritema malar y otros: hipocomplementemia. En este caso la paciente reunió criterios diagnósticos para diagnóstico de EMTC y de LES desde el inicio de su evolución. Por lo que consideramos se trata de un caso de LES más, ya que este constituye el principal diagnóstico diferencial de la EMTC.

## Resultados

De los 83 pacientes reportados por el departamento de informática etiquetados con diagnóstico de EMTC de junio de 1988 a junio del año 2000, a los cuales se les aplicaron los criterios de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp se encontró que la EMTC se presentó con una frecuencia muy baja en relación a otras enfermedades autoinmunes coincidiendo con lo que se reporta en la literatura mundial.

Reportamos y analizamos en este estudio a 5 casos de pacientes con diagnóstico probable de EMTC, cuyos resultados desglosamos mas adelante.

Reportamos una frecuencia de 1 caso de EMTC por cada 25,300 pacientes hospitalizados, que fue el único paciente con diagnóstico estricto de EMTC en este estudio.

Encontramos además 3 casos con diagnóstico probable de EMTC, que no reunieron estrictamente los criterios diagnósticos para EMTC, casos que redefinimos como enfermedad del tejido conectivo indiferenciada de acuerdo con Mosca y cols. (18), y un caso que reunió criterios de EMTC y de LES al inicio de su evolución, considerado finalmente como LES, caso que fue referido con diagnóstico de EMTC en el estudio realizado por Villaseñor-Zepeda en el INP de 1977 a 1984 publicado en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México en 1985.

El caso número 2, es el único caso de EMTC reportado en nuestro estudio por parámetros clínicos y de laboratorio según los criterios de Kasukawa, que

evolució a LES a los 10 años de seguimiento, confirmando nuestra hipótesis de que la EMTC evoluciona en la mayoría de los casos a otra entidad autoinmune.

El caso número 5 reunió los criterios diagnósticos de Kasukawa para EMTC y además cumplió criterios diagnósticos de LES desde el inicio de su evolución, caso que consideramos finalmente con diagnóstico de LES.

Los casos número 1, 3 y 4 no cumplieron los criterios de Kasukawa para diagnóstico de EMTC, pero cumplieron los criterios de Sharp o de Alarcón Segovia, considerados con diagnóstico probable de EMTC, que podrían constituir una entidad indiferenciada, los casos número 1 y 3 permanecen sin diferenciarse a 12 y 4 años de seguimiento respectivamente, y el caso número 4 evoluciona a LES al año siguiente de su inicio.

Comparamos nuestro único paciente con diagnóstico estricto de EMTC con la serie reportada en 1985 por Villaseñor-Zepeda de los servicios de Inmunología y Medicina Interna, encontrando que el único diagnóstico en nuestro paciente fue el de EMTC, y su evolución a LES en el término de 10 años, y los pacientes previamente reportados presentaron inicialmente diagnósticos de ARJ y LES entre otros y finalmente evolucionaron a EMTC.

En nuestro estudio no pudimos realizar tablas comparativas como marcaba el diseño del estudio, dado que solo reportamos 1 paciente con diagnóstico estricto de EMTC y no procedió el realizar comparaciones, como en el estudio previo.

## **Conclusiones**

**1.-**La EMTC se presentó en nuestro estudio con una frecuencia muy baja de 1: 25,300 pacientes hospitalizados en edad pediátrica, que coincide con los reportes de la literatura mundial.

**2.-**Reclasificamos 83 expedientes de pacientes con diagnóstico probable de EMTC a los cuales se les aplicaron los criterios de Kasukawa, Alarcón Segovia y Sharp, encontrando solo un paciente con diagnóstico de EMTC, sugiriendo que es una entidad de difícil diagnóstico, pobremente definida y algunas veces sobrediagnosticada, por lo que se deben aplicar los criterios diagnósticos en forma estricta.

**3.-**La Artritis Reumatoide Juvenil y el Lupus Eritematoso Sistémico constituyen los principales diagnósticos diferenciales de la EMTC dadas sus características clínicas y parámetros de laboratorio.

**4.-**La evolución clínica de la EMTC es muy variable, en nuestro estudio el único paciente con este diagnóstico evolucionó a LES a los 10 años de su seguimiento, confirmando nuestra hipótesis.

**5.-**Detectamos 3 casos (caso 1,3 y 4) de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada en los pacientes que no reunieron los criterios diagnósticos para EMTC, ni los criterios diagnósticos para enfermedades autoinmunes bien definidas al inicio de su evolución, el caso número 1 y 3 permanecieron sin diferenciarse a una enfermedad autoinmune a los 12 y 4 años de seguimiento

respectivamente, el caso número 4 evolucionó a LES al año siguiente de su inicio.

**6.-** Proponemos que el término de enfermedad del tejido conectivo indiferenciada reemplaza adecuadamente al de enfermedad mixta del tejido conectivo para referirse a esta entidad, como lo describe Mosca y cols (18) esta puede permacer sin diferenciarse por largos periodos de tiempo o puede diferenciarse a una entidad autoinmune bien definida en un tiempo variable.

**7.-** Sugerimos que la enfermedad mixta del tejido conectivo en pediatría no es una entidad propia, sino que es la etapa inicial de otras enfermedades autoinmunes bien definidas como LES.

**8.-** En la tesis de Villaseñor-Zepeda realizada en el I.N.P en 1985 el concepto era de una enfermedad autoinmune definida como LES y ARJ que evoluciona a una EMTC, en nuestro estudio observamos que a partir de una enfermedad mixta del tejido conectivo hay evolución a una patología autoinmune bien definida como LES, como corroboramos en este estudio en el que nuestro único paciente con diagnóstico de EMTC evolucionó a LES a los diez años de seguimiento, lo que sugiere que la EMTC constituye una etapa inicial de una enfermedad autoinmune bien diferenciada.

## Referencias bibliográficas

- 1.-Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Smollen JS. Clinical and Immunological aspects of autoantibodies to RA 33/hhRNP –A/B proteins link between RA, SLE and MCTD. *Molecular Biology Reproduction* 1996,23(3-4): 167-71.
- 2.-Rebollar-Gonzalez V, Torre-Delgadillo A. Cardiac conduction in mixed connective tissue disease. *Rev Invest Clin* 2001 Jul-Aug, 53(4): 330-4.
- 3.-Seishima M, Shimizu H, Oyama Z, Isogai K. Mixed connective tissue disease following interstitial cystitis. *Eur J Dermatol* 2001 Jan-Feb, 11(1):45-7.
- 4.-Horita Y, Tsunoda S, Inenaga T, Kawano Y, Ishibashi-Ueda H, Chiba Y, Takishita S. Pregnancy outcome in nephrotic syndrome with mixed connective tissue disease. *Nephron* 2001 Nov, 89(3): 354-6.
- 5.-Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Ichikado K. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease : High resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001 Apr, 16 (2): 94-8.
- 6.-Doria A, Ruffatti A, Calligaro A, Del Ross T, Ghirardello A, De Zambiasi P. Antiphospholipid antibodies in mixed connective tissue disease . *Clin Rheumatol* 1992 Mar 11(1):48-50.
- 7.-Ghirardello A, Doria A, Vesco P, Vaccaro E, Bernardi C, Catani C, Fagiolo U, Gamabari PF. Blotting patterns of IgG anti-U1 RNP antibodies in mixed connective tissue disease . *Rheumatol Int* 1996, 16 (4): 145-50.
- 8.-Komatirreddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW. antiphospholipid antibodies among positive patients with mixed connective tissue disease. *A J Rheumatol* 1997 Feb, 24 (2):319-22.
- 9.-Yamamoto AM, Amoura Z, Johannet C, Jeronimo AL, Campos H, Koutouzov S, Piette

JC, Bach JF. Quantitative radioligand assays using novo –synthesized recombinant autoantigens in connective tissue diseases: new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2000 Mar, 43 (3): 689-98.

- 10.- Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, Yokohari R, Sumiya M, Yokohari R, Tojo T, Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan . *J Rheumatol* 1996 Jun, 23 (6): 1088-94.
- 11.- Yokota S, Imagawa T, Katakura S, Itoh SI, Mitsuda T, Fujikawa S, Aihara Y. Mixed connective tissue disease in childhood : a nationwide retrospective study in Japan . *Acta Paediatr jpn* 1997 Apr, 39(2):273-6.
- 12.- Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Wamock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981 Oct, 124(4): 499-503.
- 13.- Ueda N, Minura K, Maeda H, Sugiyama T, Kado T, Kobayashi K, Fukuzaki H. Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984, 404(4):335-40.
- 14.- Graf WD, Milstein JM, Sherry DD. Stroke and Mixed connective tissue disease . *J Child Neurol* 1993 Jul, 8(3): 256-9.
- 15.- Gendi NS, Welsh HI, Van Venrooij WJ, Vancheeswaran R, Gilroy J, Black CM. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic follow of 46 patients. *Arthritis Rheum* 1995 Feb, 38(2): 259-66.
- 16.- Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. *Arthritis Rheum* 1999 May, 42(5):899-909.
- 17.- Ana Ulmer, Ina Kotter, Andreas Pfaff, Gerhard Fierlbeck, *J Am Acad Dermatol* 2002, 46: 123-7.
- 18.- Marta Mosca, Rossela Neri, Walter Bencivelli , Antonio Tavoni, Stefano Bombardieri. Undifferentiated connective tissue disease : Analysis of 83 patients with a minimum follow-up of 5 years *Rheumatol* 2002, 29: 2345-49.
- 19.- Miguel Angel Tietlephantzin, Isabel Balderas, Javier Cabiedes, Mario H Cardiel, Virginia Pascual Ramos. *ACR conferences* 2002.

- 20.- Bassot.i G, Battaglia E, Debernardi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L, Buonafede G, Puiatti P, Morelli A, Spinozzi F, Mioli PR, Emanuelli G. Esophageal dysfunction in scleroderma : relationship with disease subsets. *Arthritis and Rheumatism* 1997 (40): 2252-2259.
- 21.- Doria A, Bonavina L, Anselmino M, Ruffati A, Favaretto M, Gambari P, Peracchia A Todesco. S Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1990 , 18:685-69.
- 22.-Flick JA, Boyle JT, Tuchman DN, Athereyra BH, Doughty RA. Esophageal motor abnormalities in children and adolescents with escleroderma and mixed connective tissue disease . *Pediatrics* 1988, 82: 107-111.
- 23.-Fuller L, Huprich JE, Theisen J, Hagen JA, Crookes PF, Demeester SR, CG, Demeester TR, Peters JH. Abnormal esophageal body function : radiographic-manometric correlation . *Amer Surgeon* 1999, 65: 911-914.
- 24.-Leite LP, Johnston BT, Barret J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility the primary findings in patients with nonspecific .esophageal motility disorder *Dig Dis Sci* 1997, 42: 1859-1865.
- 25.-Johnston PW, Johnston BT, Collins JS, Love AH. Audit of the role of esophageal manometry in clinical practice .*Gut* 1993 , 34:1158-1161.
- 26.-O Brien CJ, Collins JS, Collins BJ, Mc Guigan J. Aperistaltic oesophageal disorders unmasked by severe post-fundoplication dysphagia. *Postgrad Med J* 1990,66: 1047-1049.
- 27.-Tsianos EB, Dross AA, Chiras CD, Moutsopoulos HM, Kitridou . Esophageal manometric findings in autoimmune rheumatic diseases : is scleroderma esophagus a specific entity. *Rheumatol Internat* 1987, 7: 23-27.
- 28.-Yao-Hsu Yang, Ming-Jer Tsai, Shih-Chiang Lin, Bor-Luen Chiang. *J Formos* 2000, 99:1 12-16.
- 29.-Villaseñor-Zepeda, Vidales-Bayona, Berrón-Pérez, Santana-Mondragón, Loredó-Abdala, Carvajal-Rodríguez, Durán-Chávez. Enfermedad mixta del tejido conectivo en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant Méx.* 1985 Vol. 42, No. 12. pp:725-733.
- 30.- Marisa S. Klein –Gitelman . Mixed Connective Tissue Disease . [http// www.emedicine.com](http://www.emedicine.com) 2001.

- 31.- Snowden N, Hay E, Holt PJ, Bernstein R. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies . *J Rheumatol* 1993, 20: 1256-8.
- 32.- Brigden MML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 1999, 60: 1443-50.
- 33.- Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologist by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998, 25: 1980-5
- 34.- Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The Latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991, 34: 951-60.
- 35.- Peng SL, Hardin JA, Craft J. Antinuclear antibodies. In: Kelley WN, et al, eds. *Textbook of Rheumatology. 5<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Saunders, 1997: 250-66.
- 36.- Shmerling RH, Delbanco TL. The Rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991, 91:528-34.
- 37.- G.C. Tsokos, *Principles of Molecular Rheumatology Ed. Humana Press Inc. 2000* : 311-325
- 38.- Rich R. Fleisher , Shearer T, Kotzin L, Schroeder W. *Clinical Immunology Principles and Practice Ed. Mosby 2001* Vol. I-II
- 40.- O Connell DJ, Bennett MR: Mixed connective tissue disease. Clinical and radiological aspects of 20 cases . *Br J Radiol* 1977, 50:620-625
- 41.- Halla JT, Hardin JG: Clinical features of the arthritis of mixed connective tissue disease *Arthritis Rheum* 1978, 21: 497-503.
- 42.- Hench OK, Edginton TS, Tan EM: The evolving clinical spectrum of mixed connective tissue disease . *Arthritis Rheum* 1975, 18: 404.
- 43.- Yao-Hsu Yang, Ming-Jer Tsai, Shih-Chiang Lin, Ming-Tai Lin, and Bor-Luen Chiang. Childhood Mixed Connective Tissue Disease . *J. Formos* 2000, 99:1-5
- 44.- Peter A. Nigrovic Raynaud´s phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients, *Pediatrics* 2003, Vol 29, No. 2 : 5-13.
- 45.- Le Roy EC, Maricq HR, Kahaleh, Undifferentiated connective tissue syndromes . *Arthritis and Rheumatism* 1980, 23:341-3.
- 46.- Black C, Isenberg DA, Mixed connective tissue disease-goodbye to all that. *Br J Rheum* 1992, 31:695-700.

- 47.- Van Der Hoogen FHJ, Buerbooms PS, Bootsma H, De Roois AM et al (letter). Mixed connective tissue disease –a farewell. *Br J Rheum* 1992, 32:348-349.
- 48.- Smolen JS, Steiner G. Mixed Connective Tissue Disease. To be or not to be. *Arthritis and Rheumatism* 1998, 41: 768-777.
- 49.- Singsen BH, Bernstein BH, Komreich HK. Mixed Connective Tissue Disease in childhood. *J. Pediatr* 1977, 90: 893-900.
- 50.- Oetgen WJ, Buice JA, Lawless US. Mixed Connective Tissue Disease in children. *Pediatrics*. 1981, 67: 333-337.
- 51.- Bodolay E, Dioszeghy P, Demeter J. Meningitis in mixed connective tissue complicated by herpes virus infection: Case report. *Rheumatol Int*. 2004, 18-21.
- 52.- Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology* 2004, Feb, 43(2): 229-33.
- 53.- Quartier P. Raynaud phenomenon in children. *Arch Pediatr*. 2004 Jan, 11(1):74-7.