

# REPORTE DE CASO: MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONECTIVO EN ADOLESCENTE.

**Case Report: Systemic Manifestations of Mixed Connective Tissue Disease in teenage female.**

*Cesia Jemima Matos Pilco<sup>1</sup>, Massiel Jane Sifuentes Mota<sup>1</sup>.*

## RESUMEN

La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) es sumamente rara en la población infantil; el diagnóstico se basa en la presencia de características clínicas de lupus, esclerosis y poli-dermatomiositis asociados a la presencia de títulos altos de Anti U1 snRNP<sup>1,2</sup>. Se describe el caso de una adolescente de 14 años de edad, sin antecedentes previos que ingresa al Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja (INSNSB) por fiebre persistente, desnutrición severa, estado de postración y con derrame pericárdico; cuya biopsia de piel demostró signos de esclerosis y además tenía títulos altos de anticuerpos Anti ribonucleoproteína (Anti-RNP), demostrándose esta enfermedad. Luego de iniciar tratamiento presentó resolución del derrame, siendo dada de alta. En la EMTC las manifestaciones clínicas son muy variables, inicialmente suele ser inespecífica, sin embargo, debe sospecharse en niños con enfermedad multisistémica sin causa aparente, puesto que el diagnóstico y tratamiento precoz reducen la morbimortalidad de esta enfermedad.

**Palabras Claves:** Enfermedad Mixta del tejido conectivo, AntiRNP, manifestaciones sistémicas.

## SUMMARY

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) is extremely rare in the child population; diagnosis is based on the presence of clinical features of lupus, sclerosis and poly-dermatomyositis associated to the presence of high titers of Anti U1 snRNP<sup>1,2</sup>. We describe the case of a 14-year-old girl without previous history, who entered the INSNSB due to persistent fever, severe malnutrition, prostration and pericardial effusion; whose skin biopsy showed signs of sclerosis and also had high levels of Anti-RNP, demonstrating this disease. After starting treatment, she presented resolution of the effusion, and was discharged. Clinical manifestations in MCTD are very variable, initially it is nonspecific, however, it should be suspected in children with multisystemic disease without apparent cause, since the diagnosis and early treatment reduce the morbidity and mortality of this disease. **Keywords:** Mixed Connective Tissue Disease, AntiRNP, systemic manifestations.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) fue descrita por primera vez en el año 1972 por Gordon C. Sharp y sus colaboradores

como una conectivopatía que se caracterizaba por la combinación de manifestaciones clínicas de esclerosis sistémica (ES), polimiositis y lupus eritematoso sistémico (LES) asociadas a la presencia del entonces conocido anticuerpo anti ENA (antígenos nucleares extraíbles) (1,2,3). Actualmente se define como la presencia de títulos altos de Anti U1 snRNP (anti U1 small nuclear ribonucleoprotein particule) junto a la clínica compatible con las tres entidades mencionadas y Artritis reumatoide (AR); es considerada como un síndrome de solapamiento dentro de las enfermedades autoinmunes<sup>1,2</sup>.

La incidencia y la prevalencia de esta enfermedad en la población infanto-juvenil es desconocida, pero se estima que es 5 a 10 veces menos frecuente que LES juvenil, cuya incidencia es 2.22 casos por 100 000 niños y su prevalencia es 9.73 por 100 000 niños en Estados Unidos, así mismo, la media de edad al diagnóstico es a los 13 años y es más predominante en la mujer que en el varón, con una proporción de 9:1<sup>4</sup>. Se estima que la frecuencia varía entre 0.1 a 0.6% y que aproximadamente el 23% de los casos de EMTC debutan en la infancia<sup>3,5,6</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia de

(1) Médico Pediatra. Servicio de Hospitalización de Especialidades Pediátricas-INSNSB. Lima- Perú.

características clínicas de LES, ES, poli-dermatomiositis y AR, las cuales pueden presentarse de manera secuencial y progresiva. En la actualidad se han propuestos 4 diferentes conjuntos de criterios de clasificación, los más aceptados son los de Alarcón-Segovia y Villareal (1987) y los criterios de Khan (1991) por su alta sensibilidad (62%), especificidad (86%) y simplicidad en la población adulta<sup>3,7</sup>. En la población infantil además de los criterios de Alarcón-Segovia se utilizan los criterios de Kasukawa, que tiene una sensibilidad del 75%<sup>3,5,6</sup>.

*El objetivo de este artículo es dar a conocer las manifestaciones sistémicas de la enfermedad mixta del tejido conectivo evidenciadas en una mujer adolescente*

## REPORTE DEL CASO

Paciente mujer de 14 años, procedente de un caserío de Aucayacu-Huánuco-Perú; con historia de hospitalización en diciembre del 2016, (a los 11 años) en el Hospital de Tingo María (por 20 días), por fiebre de 39°C, decaimiento y falta de apetito; con diagnóstico sospechoso de Tuberculosis pulmonar (TBC), iniciando Esquema I, pese a no tener hallazgo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Después de un mes (enero del 2017) fue llevada al Hospital de Huánuco por persistencia de fiebre (38.5°C), con un peso de 17kg (a los 10 años: 25 kg), con sospecha de apendicitis aguda, el cual fue descartado, dándosele de alta y suspendiendo el esquema de tratamiento contra la TBC.

Al ampliar la historia clínica los padres mencionan que la adolescente presentaba alza térmica intermitente, decaimiento e inapetencia, con pérdida de peso progresivo desde su primera hospitalización, sumando la dificultad para deambular “caminaba despacio para ir a la escuela”. Luego de 6 meses presento dolor articular en manos y pies persistentemente al contacto con el agua “se le entumecían las manos y se ponían moradas”, estos síntomas tuvieron una evolución lentamente progresiva hasta conducirla a la imposibilidad de levantarse de la cama, con debilidad generalizada y dificultad al deglutir “no podía pasar los alimentos sólidos por dolor”. Ingresa por emergencia del INSN SB en brazos de su padre en estado de postración presentando T°39°C, 16 kg de peso, decaimiento, sin apetito, decidiendo su hospitalización en el Servicio de Especialidades Pediátricas con el diagnóstico inicial de desnutrición severa, deshidratación moderada, descarte de TBC y maltrato infantil.

Al Día N°1: presenta T°: 37°C, FC: 144x', FR: 44x', Peso: 16.5kg, estado de postración, muy adelgazada, con piel descamativa, lustrosa, hipercrómica, con manchas hipocrómicas y tejido celular subcutáneo ausente, extremidades con anquilosis, manos en garras, limitación para la apertura de cavidad bucal (Figura N°1, N°2, N°3); al examen de tórax y pulmones: disminución del murmullo vesicular; en abdomen: hígado 2cm debajo del reborde costal derecho; en la Rx de tórax se observa una marcada cardiomegalia que no dejaba observar campos pulmonares índice cardio-torácico=0.61. (Figura N°4)



Figura N°1: Estado de postración con anquilosis articular, rasgos de desnutrición severa.



Figura N°2: Piel con manchas hipocrómicas y descamativa.



Figura N°3: Manos en garra (Esclerodactilia)

**1era semana:** Al ingreso se catalogó posibilidad infecciosa de la fiebre, y se inició terapia antibiótica con Ceftriaxona por sospecha de neumonía bacteriana, que recibió por 14 días, juntamente se inició administración de vitaminas del complejo B, Calcio y Zinc debido a su mal estado nutricional; fue evaluada por Dermatología, que consideraba la presencia de una dermatosis carencial, así mismo Infectología sugirió ampliar estudios para descartar infección viral vs bacteriana; y Cardiología informaba la presencia de derrame pericárdico crónico por lo que no se le realizaría punción diagnóstica (figura N°5). Debido a anemia severa recibió transfusión de paquete globular. Los exámenes de laboratorio más importantes revelaron: hemoglobina=7.2g/dL, hematocrito=25.1%, leucocitos 13 970 xmm<sup>3</sup>, a predominio de neutrófilos 88%, plaquetas 1 288 000 xmm<sup>3</sup>, en el perfil bioquímico: hipoalbuminemia con inversión de la relación albúmina/globulina: 2.19/7.39, TGP=149mg/dL y TGO=52mg/dL, los cultivos resultaron negativos, el perfil de coagulación fue normal y el IgM TORCH fue negativo. Por los hallazgos clínicos y los primeros laboratorios se decidió ampliar estudios buscando marcadores autoinmunes y se obtuvo: complemento C3=34.6mg/dL, C4=9mg/dL, Factor Reumatoideo (FR)=9.4IU/ml, VSG=110mm/h, y dosaje de IgE mayor de 2500UI/ml. En la tomografía de tórax (figura N°6) se reportaba "hallazgos compatibles con adenopatías múltiples de aspecto inflamatorio/infeccioso, derrame pericárdico de 2cm de grosor, discreto infiltrado reticulonodular en lóbulo inferior derecho, derrame pleural laminar izquierda de 10mm de grosor. Líquido

libre subhepático, entre asas y moderado en pelvis. Fractura aplastamiento de cuerpos vertebrales de D5 y L4, con pérdida de altura de un 30%".

**2da semana:** Al finalizar esta semana, la paciente perdió más peso (14.6kg), no tenía apetito y Psiquiatría diagnosticó depresión; con evidencia de 2 a 3 picos febriles por día, entre 38.5°C y 39°C, por lo que Infectología recomendó realizar nuevos cultivos buscando presencia de hongos. Debido a los resultados de FR, VSG y C3, Inmunología solicitó HLA-B27 (negativo) y ANA, ANCA, Anticardiolipina; Pediatría insistía para la realizar una biopsia de piel debido a que las características dermatológicas no impresionaban una dermatosis por deficiencia de nutrientes.

**3era semana:** La paciente persistía con fiebre (38.3°C – 38.9°C) con peso de 15.1Kg, requiriendo oxígeno por cánula binasal. Se inició Vancomicina, Meropenem y Fluconazol endovenoso por imagen radiológica sugestiva de neumonía intrahospitalaria. Se mantenía la sospecha de que la persistencia de la fiebre era por una enfermedad autoinmune vs síndrome paraneoplásico, solicitándose CEA=negativo, AFP=negativo y B2 microglobulina=negativo. El ANCA=negativo, Anticardiolipina=negativo y ANA=1:10 000 patrón moteado fino. Con dichos resultados se pidió evaluación por Reumatología (Teleconsulta), que sugiere realizar el estudio de perfil ENA para afinar diagnóstico antes de sugerir alguna terapéutica; además se logró realizar la biopsia de piel y una electromiografía planificada.



Figura N°4: Radiografía de Tórax.

Marcada cardiomegalia que no dejaba observar campos pulmonares, índice cardio-torácico=0.61

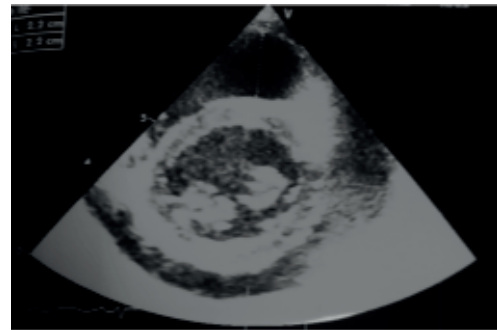


Figura N°5: Ecocardiograma

Derrame pericárdico severo, con pozo mayor de 22mm, sin colapso de cavidades derechas y con función sistólica del ventrículo izquierdo conservado.

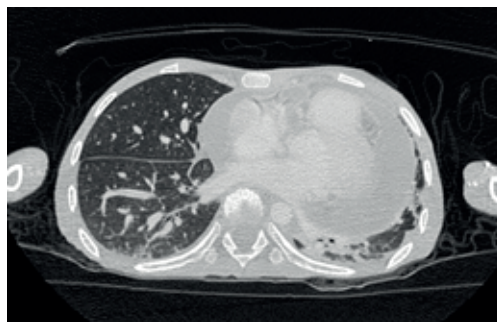


Figura N°6: TEM Tórax.

Derrame pericárdico de 2cm de grosor, discreto infiltrado reticulonodular en lóbulo inferior derecho, derrame pleural laminar izquierda de 10mm de grosor.

**4ta semana:** La curva de temperatura era intermitente con peso estacionario (15.4kg). Los resultados del Perfil ENA fueron: Anti ds-DNA: 646.3 (↑), Anti Sm: 89.9(↑), Anti RNP: 195.7 (↑), Anti RO: 92.6(↑), Anti La: 13(N), Anti scl-70: 12.3(N), Anti Histona: 7 (↑) y Anti Jo-1: 4.7(N), con un informe de proteinograma con predominio de la fracción gamma tipo monoclonal; es reevaluada por Reumatología, quien determina inicio de terapia con Prednisona 1mg/kg/día e Hidroxicloroquinina 5mg/kg/día.

**5ta semana:** Completó 14 días de tratamiento con Vancomicina, Meropenem y Fluconazol. Presentaba temperatura de 38°C una vez día, se realizó ecocardiograma de control a los 9 días de haber iniciado Prednisona e Hidroxicloroquinina, encontrándose: "Derrame pericárdico leve sin

repercusión hemodinámica (pozo mayor: 10mm)", el resultado de la biopsia de piel fue "Dermis con amplias fibras de colágeno esclerótico, compatible con esclerodermia" y la electromiografía con signos sugestivos de miopatía.

**6ta semana:** Durante la última semana de hospitalización, presentó un pico de 38°C y el resto de días 37.6°C como temperatura máxima, el peso de esta semana llegó a 17.6Kg y el ecocardiograma 20 días después de iniciar Prednisona e Hidroxicloroquinina fue informado como "ausencia de derrame pericárdico." Además, se decidió iniciar Metotrexate 10mg/sem por sugerencia de Reumatología. La paciente fue dada de alta con estabilidad hemodinámica para continuar el manejo por consultorio externo de Reumatología.

## COMENTARIO

La EMTC es de etiología desconocida, para el diagnóstico es necesario tener positivo el Anti U1-snRNP (o Anti RNP) con manifestaciones clínicas sugestivas de LES, esclerodermia, AR y/o miopatía inflamatoria. Se valoró a la paciente de acuerdo a los criterios de Alarcón-Segovia y Villareal, así como con los criterios de Kasukawa confirmándose EMTC (tabla N°1)<sup>1,3</sup>.

El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, encontrándose síntomas constitucionales y afectación por sistemas. Dentro de los primeros se describe fiebre, artralgias y mialgias; observados en este caso, especialmente la fiebre persistente. El fenómeno de Raynaud forma parte de los síntomas iniciales de la enfermedad, este signo de suma importancia fue referido por la adolescente<sup>2,8</sup>.

En cuanto a la afectación por sistemas, se conoce que puede existir daño a nivel de piel y mucosas, pulmonar, cardíaco, gastrointestinal, hematológico, renal y neurológico<sup>1,8,9</sup>. En este caso se evidenció esclerodactilia, esclerosis, derrame pleural, pericarditis, disfagia y odinofagia (referido por la paciente). En los hallazgos hematológicos según la bibliografía se menciona anemia, leucopenia y trombocitopenia<sup>7,8</sup>, la paciente presentó anemia severa no hemolítica pero sí crónica, sin afectación de la serie blanca, y contrario a lo reportado por la literatura cursaba con trombocitosis marcada, por encima de 1 000 000/mm<sup>3</sup>, que fue asumida como parte de la respuesta inflamatoria crónica. No se evidenció afectación neurológica, renal ni signos de hipertensión pulmonar.

En la paciente se encontró títulos altos de Anti RNP, criterio indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, tenía otros anticuerpos positivos (Anti ds-DNA, Anti Sm y Anti RO), los cuales se han descritos que pueden tener positividad de manera transitoria o que orientarían al predominio futuro de alguna de las patologías autoinmunes que conforman el espectro de la EMTC, especialmente LES<sup>2,9</sup>.

Es importante mencionar que la respuesta a dosis bajas de corticoides es buena, pero también se describe que el uso de algunos AINES y antipalúdicos mejoran los síntomas relacionados a artritis, mientras que en pacientes con afectación pulmonar se puede utilizar Ciclofosfamida y finalmente como última opción Metotrexate<sup>1,8</sup>. La paciente recibió Prednisona 1mg/kg/día VO y Colchicina 5mg/kg/día VO, evidenciándose caída de la curva febril luego de 5 días de iniciar la terapia (de 2 a 3 picos de 38.5°C/

día, a sólo 1 pico de 37.5 °C/día); resolución total del derrame pericárdico luego de 20 días de iniciar tratamiento y mejoría del peso (14.5Kg a 17.6Kg). Finalmente inició Metotrexate debido a la grave afectación articular (1), sin embargo, existe literatura que recomienda su uso para el manejo de síntomas iniciales de artritis y/o miositis<sup>3</sup>.

En cuanto al pronóstico, está íntimamente relacionado a la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) y/o afectación renal<sup>3,6,10</sup>, se menciona que la remisión es rara (3%), pero que hasta un 82% puede tener un pronóstico favorable y que un 77% continúa en la escuela y se inserta laboralmente<sup>3,5</sup>, no obstante, también es fundamental el diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento. En este caso, pese a no encontrarse afectación renal ni signos de HTP, el diagnóstico fue tardío puesto que ya había un estado de postración asociado a anquilosis articular, lo cual había llevado a un marcado deterioro de la calidad de vida de la paciente, al punto de llevarla a un estado de depresión marcada.

Finalmente, ésta es una enfermedad extremadamente rara en la población pediátrica. Actualmente no existen criterios diagnósticos aprobados para la población infantil por lo que se utilizan los aceptados en población adulta, lo cual hace todavía más difícil diagnosticarla, pero puede sospecharse en niños con afectación multisistémica sin una causa aparente para mejorar el pronóstico de la misma<sup>5</sup>.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** Para la elaboración del presente reporte de caso se ha garantizado mantener el anonimato de la paciente.

Tabla N°1 Criterios diagnósticos de EMTC (Adaptado)

Criterios de Alarcón-Segovia y Villareal	Criterios de Kasukawa
Criterio Serológico Anti RNP a títulos altos (≥1/1 600)	Criterio Serológico Anti RNP a títulos altos
Criterios Clínicos Sinovitis Miositis (por laboratorio o biopsia) Acroesclerosis(con/sin esclerodermia proximal) Fenómeno de Raynaud Edema de manos	Síntomas comunes Fenómeno de Raynaud Edema de manos Hallazgos mixtos Hallazgos Pseudo LES Poliartritis / Linfadenopatía / Pericarditis o Pleuritis Leucopenia (<4 000) o Trombocitopenia (<100 000). Hallazgos Pseudo ES Esclerodactilia / Fibrosis pulmonar hipomotilidad esofágica. Hallazgos Pseudo PM/DM Debilidad muscular / Enzimas musculares elevadas / Patrón miogénico en electromiografía.
Diagnóstico Criterio serológico + ≥3 criterios clínicos (01 debe ser sinovitis o miositis)	Diagnóstico Criterio serológico + 1 ó 2 criterios comunes + 2 de las 3 categorías de Hallazgos mixtos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Belmonte Miguel A, y col. Enfermedades Reumáticas Actualización SVR. Valencia. Narcea, 2013. 343 p. Cap. 13 Enfermedad mixta del tejido conectivo.  
<https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-13-Enfermedad-mixta-del-tejido-conectivo.pdf>
- Hickman Pepmueller: Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. Missouri Medicine 2016;113:2.
- Roberta A. Berard<sup>1,2</sup> & Ronald M. Laxer. Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. Curr Rheumatol Rep (2016) 18:28. DOI 10.1007/s11926-016-0576-x.
- Stacey E. Tarvin, Kathleen M. O’Neil. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. Pediatr Clin N Am 65 (2018) 711–737. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.001.
- Suarez Luz M. Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo de Inicio en la Infancia. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2017; 34(1):44-47.
- Birgit Nomeland W, Siri Opsahl H, et al. Effect on Cardiac Function of Longstanding Juvenile-onset Mixed Connective Tissue Disease: A Controlled Study. The Journal of Rheumatology 2019; DOI: 10.3899/jrheum.180526.
- J. García González, O. Olivas Vergara y J.L. Pablos Álvarez. Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de solapamiento. Medicine. 2017;12(25):1458-62.
- Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, et al. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open 2018;4:e000783. doi:10.1136/rmdopen-2018-000783.
- Tasnim Ahsan, Uzma Erum, et al. Case Series. Clinical and immunological profile in patients with mixed connective tissue disease. J Pak Med Assoc. 2018 Jun;68(6):959-962.  
<http://www.jrheum.org/content/early/2019/03/11/jrheum.180526>
- Siri Opsahl Hetlevik, Berit Flatø, Trond Mogens Aaløkken, et al. Mixed Connective Tissue Disease Pulmonary Manifestations and Progression of Lung Disease in Juvenile-onset. The Journal of Rheumatology. DOI: 10.3899/jrheum.180019.  
<http://www.jrheum.org/content/early/2018/07/25/jrheum.180019>