

Reunión Clínica Interhospitales

25 de junio de 2008

Unidad de Reumatología, Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Paula Pozo L.,¹ Maeva Navia D., Lorena Castro S.²

¹Becada de Reumatología, ²Becadas de Medicina Interna, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Universidad de Chile, Campus Centro

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente de 18 años, catalogado inicialmente como LES, con presencia de Ac antiRNP(+) y otras características que hacían planteable la posibilidad de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), quien evoluciona con cuadro de hipertensión arterial severa, llegando a emergencia hipertensiva, en relación a dos episodios de crisis convulsiva tónico-clónicas, no presentando deterioro de función renal. Su cuadro hipertensivo se manejó con uso de inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) logrando normalización de cifras tensionales y desaparición de síntomas neurológicos, sin otros parámetros de enfermedad activa, lo que hizo pensar en la posibilidad de un cuadro similar a la crisis renal esclerodérmica, pero en el contexto de esta paciente con probable EMTC. Apoyaría lo anterior el hecho de la excelente evolución sin necesidad de aumentar la terapia esteroideal, ni de asociar otro inmunosupresor en ese momento.

Palabras clave. EMTC, crisis renal, Ac. antiRNP.

Summary

We present the case of a 18-year-old woman, initially diagnosed with SLE. Laboratory exams were positive for anti RNP antibodies. This and some other characteristics led to the diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD). She evolved into severe arterial hypertension, reaching hypertensive emergency related to two episodes of convulsive tonic-clonic crisis, without kidney failure. Her hypertension was managed with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), achieving normal tension parameters and disappearance of the neurologic symptoms, without other parameters of active disease, which made us think of a clinical case similar to scleroderma renal crisis, but in the context of this patient with probable MCTD. This is sustained by the fact that the evolution was excellent without the need to increase steroidal therapy, nor to associate another immune suppressor at that time.

Key words. MCTD, kidney crisis, Ac. anti-RNP.

RESUMEN CASO CLÍNICO

T. A. G., 17 años, Femenino

Fecha nacimiento: 30/03/1990

Paciente con antecedentes de LES diagnosticado en noviembre de 2007 en el extrasistema, sobre la base de cuadro de artralgiyas generalizadas de un año de evolución y compromiso del estado general

Otros antecedentes:

Hospitalizaciones (-), Cirugía (-), Alergias (-)
Úlceras orales (-), Fotosensibilidad (-),
Fenómeno de Raynaud (+), Xeroftalmia y xerostomía (+)
Mesomorfa.

Exámenes al momento del diagnóstico:

Leucocitos 4.860, linfocitos 30%, Hcto. 39%, plaquetas normales.

VHS 35, ANA 1/10.240 moteado (12/11/2007)

Ac anti DNA negativo

C3 y C4 bajos (75 y 6, respectivamente)

ENA (+), RNP 56,7; otros anticuerpos de ENA. Negativos (negativo < 8)

FR (+) 208, PCR 52,8

Eco abdominal: normal, VHB-VHC: negativos.

En tratamiento con prednisona 30 mg/día e hidroxiquina 200 mg/día desde noviembre de 2007, en diciembre de ese año disminuye la dosis a 20 mg por indicación del médico tratante.

HOSPITALIZACIÓN 26/12/07 AL 03/01/08

Destaca alza de :

- CK 276 a 358 (N hasta 170)
- aumento de transaminasas (GOT 55 [VN < 30] y GPT 87 [VN < 35])
- Hemograma: leucocitosis 10.000 (linfo15%, resto normal)
- VHS 41



Figura 1. Aspecto edematoso de manos compatible con EMTC.



Figura 2. Coloración violácea distal de dedos compatible con Raynaud.

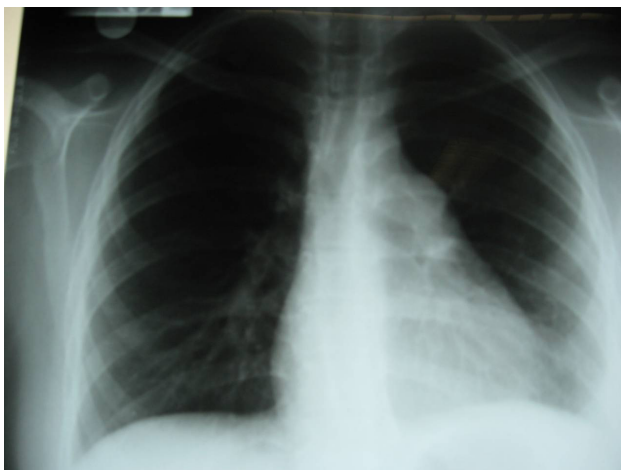


Figura 3. RX tórax AP que muestra velamiento de seno costo-frénico izquierdo.

- PCR 110 (VN < 5)
- C3 bajo 85 (VN 90-180)
- Creat 0,7 / BUN 21
- Ex. de orina: proteína 0,1 g/lit, hematíes (-), cilindros (-)
- Proteinuria 24 horas: 152 mg/24 horas (diuresis 1.100 ml)
- Test de Coombs Directo +
- VHC y VHB negativo.

- Evaluada por Reumatología, llaman la atención el fenómeno de Raynaud y manos de aspecto “infiltrado” (Figuras 1 y 2)
- Exámenes: Ac. antimitocondriales, antimúsculo liso y anti DNA negativos.
- Biopsia de labio (31/12/07): sialoadenitis crónica linfocitaria en un foco con al menos 50 linfocitos, compatible con síndrome de Sjögren.
- Rx tórax: Derrame pleural izquierdo marginal (Figura 3).
- Ecocardiograma 27/12/07: Endocardio valvular normal, función sistólica VI normal (FE 71%), cavidades derechas normales, pericardio normal.

Es dada de alta con los diagnósticos: enfermedad mixta del tejido conectivo y síndrome de Sjögren. Se le indican:

Prednisona 25 mg /día, en disminución progresiva, Hidroxicloroquina 200 mg /día, Calcio + vitamina D 1 al día, Omeprazol 20 mg c/12 hrs.

SEGUNDA HOSPITALIZACIÓN 14/04/08 AL 13/05/08

Motivo: enviada al Servicio de Urgencia por el médico tratante por cuadro de una semana de evolución de dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea sin sangre, mialgias y cifras tensionales elevadas.

Se practica eco abdominal: normal.

Al ingreso llama la atención: presión arterial 180/120 mmHg, que prácticamente no se modifica con uso de captopril 12,5 mg sublingual.

Exámenes

Hemograma: leucocitos 17.500, 78% granulocitos, Hcto 51,5%, Hb 16,6, plaquetas 89.000, BUN 35 / Creat. 0,95 CK 511 / LDH 635.

Evoluciona con cifras tensionales elevadas durante la hospitalización, alcanzando valores de Pr arterial diastólica de 140 mmHg.

El 16/04/08 sufre episodio convulsivo, inicialmente focal, con posterior crisis generalizada tonicoclónica y estado postictal. Cifras tensionales 170/120. Se repite episodio convulsivo a las dos horas.

Se traslada a UCI para mejor monitorización.

Se inicia tratamiento con captopril en dosis de 25 mg c/8 hrs, con lo que disminuyen las cifras tensionales el primer día de tratamiento, con recuperación de la conciencia y progresiva mejoría del estado general. Se decide no agregar prednisona ni metilprednisolona para mejor manejo de su cuadro convulsivo, pese a existir la duda respecto a su causa, ya que una de las posibilidades era que se tratara de un compromiso del SNC por LES.

Se indica: evaluación con TAC y RNM para descartar otras causas de su cuadro convulsivo, estudio de síndrome antifosfolípidos y manejo de PA con IECA. No aumentar corticoides.

TAC de cerebro con y sin contraste: se descarta hemorragia intracerebral, sin imágenes focales.

Exámenes

ECG: Bloqueo incompleto rama derecha, eje a derecha, crecimiento AD

- BUN 35 / Creat. 0,9
- C3 y C4: 106 y 23
- Ac anticardiolipinas IgG e IgM: negativos (9,8 y 6,3 vn: < 10 U. GPL o MPL)
- Punción lumbar: transparente, incoloro, proteínas 64,4 mg/dl (vn 15-50), glucosa 38, recuento celular 2, eritrocitos 2, Gram y cultivo: negativo
- Anti Proteína P Ribosomal en LCR: 6,4 (vn 0-25 U/ml) 18/04/08
- Orina y urocultivo compatibles con pielonefritis aguda por E. coli BLEE +. Se inicia ciprofloxacino, pero debido a rash alérgico se cambia a amikacina
- VDRL negativo
- Eco renal: riñones de tamaño normal, parénquima de grosor y ecogenicidad conservados, adecuada diferenciación corticomedular

Fondo de ojo: normal

EEG: normal

- Ecocardiograma 29/04/08: AD de 18,2 cm², reflujo tricuspídeo leve, PASP estimada de 60 mmHg. FE 57,9% (Teich). Sin derrame pericárdico. Conclusión: función sistólica VI normal, disfunción diastólica G1, AD levemente aumentada, hipertensión pulmonar moderada
- Ecocardiograma basal y post sildenafil: 07/05/08.
Pr. arteria pulmonar basal: 55 mmHg; GC: 5 lts
Sildenafil 50 mg. Vo.
Pr. arteria Pulmonar baja a 45 mmHg, GC sin cambios
- TAC de tórax de alta resolución (05/05/08): parénquima pulmonar normal, prominencia del tronco y ramas principales de la arteria pulmonar
- Espirometría: normal
- Test de difusión pulmonar: normal

Diagnósticos al alta

- Enfermedad mixta del tejido conectivo. EMTC
- Crisis hipertensiva y emergencia HTA recuperada
- ¿Crisis renal?
- Síndrome convulsivo 2ª HTA severa
- HTP
- ITU alta tratada
- Sd. de Sjögren

Dada de alta en tratamiento con:

Enalapril 10 mg /12 horas, Nifedipino 20 mg /12 horas, Prednisona 5 mg /día, Hidroxicloroquina 200 mg /día, Sildenafilafil 25 mg /8 horas.

COMENTARIO

El diagnóstico de EMTC se planteó en esta paciente sobre la base de:

Presencia de Ac. anti RNP(+)

Antecedentes de sinovitis

CK total elevada

Raynaud

Edema de manos.

En ese contexto, con una paciente de 18 años, con hipertensión arterial de reciente comienzo, se planteó la hipótesis de que el cuadro convulsivo podía ser secundario a una crisis hipertensiva y ésta, secundaria a una crisis renal incipiente; aunque la paciente no presentaba disminución de la función renal, por lo que sólo se trató con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.^(1, 2, 3) Se decidió inicialmente no agregar tratamiento con corticoides en dosis altas y observar la respuesta a la terapia antihipertensiva. La respuesta a esta medicación fue excelente y la paciente evolucionó satisfactoriamente.

Control ambulatorio

• Estable, normotensa y asintomática

• Laboratorio 26/05/08

Leuco: 8.900 HTO: 38,7% Plt: 251000

Fórmula normal

VHS: 36

Crea:1,08 BUN:20 CK total:117 PCR:12 C3:106 C4:17

Orina completa proteínas 0,7 g/l

hematíes 4-6 /campo

leucocitos 1-5 /campo

Proteinuria 24 hrs.: 113,6 mg /24

Se realiza cateterismo cardiaco de cavidades derechas que confirma hipertensión pulmonar severa con valores de pº arteria pulmonar de 70 mmHg.

En la actualidad se encuentra en tratamiento con: nifedipino 10 mg c/12, sildenafil 50 mg c/8, hidroxyclorequina 200 mg /día y bolos mensuales de ciclofosfamida,^(4, 5) manteniéndose en buenas condiciones.

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE LA ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Es un síndrome de sobreposición caracterizado por la combinación de características clínicas de lupus, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis y la presencia de altos títulos de Ac U1RNP. En 1972 Sharp y colaboradores publican una serie de pacientes con Ac U1RNP y con características diferentes a otras enfermedades del tejido conectivo.⁽⁶⁾

El concepto de la EMTC ha dependido del entendimiento del Ag frente al cual se dirige el Ac. y de la evolución clínica de la enfermedad.

El estudio de Ag nucleares extractables fue mejorando con la hemaglutinación que incorpora tratamiento enzimático de la mezcla antigénica, lo que separa la fracción ribonucleasa-sensible (ARN-asa) de los ENA. Frente a esta fracción están dirigidos los Ac en EMTC

Se vio que el suero de LES reaccionaba con el componente ribonucleasa resistente, lo cual posteriormente se definió como Ag Sm

El componente RNA-asa sensible se definió como **proteína nuclear ribonuclear o RNP**

Con inmunoprecipitación se vio que Sm y RNP eran ribonucleoproteínas

El **Ag RNP** reside en polipéptidos unidos al complejo U1 (uridine rich), mientras Sm estaba en U1, U2, U4, U5, U6, por esto el Ag cambió su nombre a U1RNP

Es importante el hallazgo negativo de anti Sm y de anti DNA, ya que de ser positivos indican la posibilidad más clara de LES y serían exclusión de EMTC.

Los hallazgos sugieren que Ac U1RNP tienen dos mecanismos de acción:

1. Capacidad de unión a células endoteliales, activación de éstas y daño, lo que involucra al Ac directamente en la patogénesis de la enfermedad vascular, Raynaud, edema de manos, esclerodactilia, HT pulmonar, posiblemente, enf. intersticial y dismotilidad esofágica
2. Formando complejos inmunes pueden activar complemento, inducir miositis, artritis no erosiva

Epidemiología

- Prevalencia de EMTC desconocida
- En la mayoría de los estudios el N° de pacientes es alrededor de cuatro veces menos que LES, sugiriendo prevalencia de 10/100.000

- Mujer: hombre = 9:1 (16:1)⁽⁶⁾
- Asociación con exposición ocupacional al cloruro de vinilo
- Se ha descrito asociación con DR 4, lo que da cuenta de la presencia de artritis erosiva en algunos pacientes

Clínica⁽⁷⁾

- Por ser overlap carece de cualquier característica distintiva
- Raynaud es muy común asociado con edema de manos, lo cual es muy relacionado a EMTC, pero también se observa en esclerodermia temprana, fascetitis eosinofílica y en síndrome de overlap asociado a Ac anti-tRNA sintetasa
- Artritis y artralgiás van de una sinovitis similar a LES a una enfermedad erosiva típica de AR, incluso artritis mutilans. Puede haber FR + en 70%
- Miositis, alveolitis fibrosante e HT pulmonar, todas potencialmente fatales
- En piel, esclerodactilia y esclerodermia habitualmente limitada, calcinosis, telangiectasias, fotosensibilidad, rash malar, rash de dermatomiositis
- Derrame pleural y pericárdico
- Dismotilidad esofágica, reflujo, disfagia
- Sjögren en 50% de los pacientes
- Neuralgia del trigémino en 25% de los casos

Criterios EMTC ⁽⁸⁾
<p>Criterios Alarcón-Segovia EMTC</p> <p>Criterio serológico</p> <p>Anti-RNP 1: 1.600 o mayor (hemaglutinación)</p>
<p>Criterio clínico (al menos 3 de 5)</p> <p>Edema de manos</p> <p>Sinovitis</p> <p>Miositis</p> <p>Raynaud</p> <p>Acroesclerosis</p>

- Compromiso cardiológico
20% tiene anomalías al ECG, incluyendo cambios de hipertrofia ventricular derecha, crecimiento AD y defectos de conducción intraventricular
Pericarditis es la manifestación clínica más común
Causa principal de muerte es la HT pulmonar, causada por proliferación de la íntima e hipertrofia de la media de arteriolas pulmonares
Prevalencia determinada por ECO se ha estimado en 13%
- Compromiso pulmonar
Mayoría asintomático, pero puede ocurrir disnea, dolor torácico y tos. Dolor pleurítico intermitente puede aparecer durante las reactivaciones

Alteraciones RX incluyen cambios intersticiales, derrames pleurales, infiltrados neumónicos, engrosamiento pleural

- Compromiso renal

La ausencia de enfermedad renal severa es marcador de EMTc

Algún grado de compromiso renal ocurre en el 10% a 25% de los pacientes

Lo más común es una nefropatía membranosa; sin embargo, crisis hipertensivas similares al riñón de esclerodermia también se han reportado.

Pronóstico

- Se pensaba que tenía buen pronóstico y baja frecuencia de enfermedad renal y cerebral comparado con LES
- Seguimiento muestra que es peor que LES, siendo la mayoría de las muertes por HT pulmonar
- Renal: puede ser compromiso por nefritis membranosa o menos común vasculopatía característica de esclerodermia llevando a HT maligna.

Consideraciones terapéuticas⁽²⁾

- No hay mucha evidencia acerca del manejo
- Controversia acerca de corticoides: compromisos relacionados a depósitos de complejos inmunes responden bien, pero no el compromiso vascular, siendo poco común pero catastrófica la inducción de crisis renal esclerodermia-like.
- Otros inmunomoduladores incluyen cloroquina, MTX, azatioprina y micofenolato

- Ciclofosfamida puede salvar la vida en enfermedad pulmonar severa o miocarditis
- Ig. e.v. es útil en casos severos de enfermedad de SNC, compromiso de piel severo y fasciitis
- En dos casos los anti-TNF han controlado la artritis, pero han llevado a enfermedad lupus-like.
- Agentes terapéuticos usados en esclerodermia. Bloqueadores de calcio y prostaglandinas
- HT pulmonar se puede tratar como en esclerodermia con prostaciclina, trepostinil, bosentan o sildenafil, pero potencialmente combinado con inmunosupresor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Celikbilek M, Elsurur R, Afsar B, Ozdemir HB, Sezer S, Ozdemir NF. Mixed connective tissue disease: a case with scleroderma renal crisis following abortion. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1545-1547.
2. Andersen GN, Vasko J. Scleroderma renal crisis and concurrent isolated pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and overlap syndrome: report of two cases. *Clin Rheumatol* (2002) 21:164-169.
3. Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, Tsukada S, Matsushita M, Kohno S, Kanzaku T, Saeki Y. *Internal Medicine* Vol. 40, No. 12 (December 2001) Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Intern Med* 2001 (Dec); 40(12):1250-3.
4. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008 (Feb); 58(2):521-31.
5. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases- associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-189.
6. PJW Venables, *Lupus* 2006; 15:132-137.
7. Kelley. *Tratado de Reumatología*, 7ª edición año 2005.
8. M. Aringer and J. S. Smolen. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21(6):1037-1049.