



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227 51
79



PADECIMIENTOS INDIFFERENCIADOS DEL TEJIDO CONECTIVO Y SINDROMES DE SOBREPOSICION
Análisis histórico de sus correlaciones clínico-patológicas

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. MARIANA JULIETA KAPLAN SCHTEINGART

PROFESOR DEL CURSO DR. LUIS F. USCANGA
REVISOR DE TESIS DR. ALBERTO PALACIOS - BOIX

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

MEXICO, D. F. JUN 28 DE 1995

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente al Dr. Alberto Palacios su apoyo, entusiasmo, paciencia y valiosa enseñanza.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Antonio Villa por su supervisión, consejos y orientación para la realización de esta tesis.

No menos fuerte y sincero es mi agradecimiento a los Dres. Leonardo Viniegra, David Kershenovich, Alberto Lifshitz y José Halabe por sus consejos y estímulos a lo largo de la carrera de Medicina y por dirigirme hacia el camino de la Medicina Interna.

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS	33
FIGURAS Y TABLAS	39
ANEXOS	56

"Cinco colores mezclados vuelven a la gente ciega"

Proverbio chino

INTRODUCCION.-

Las enfermedades del tejido conectivo comprenden una variedad clínica que va desde trastornos autoinmunes leves, de poca trascendencia patológica, hasta condiciones que amenazan la vida del paciente. Se pueden dividir en aquellas cuyo daño se limita a pocos órganos o bien las que no respetan barreras de estroma y se manifiestan en forma generalizada. Además, en cuanto a su modo de presentación, pueden ser progresivas o caracterizarse por exacerbaciones y remisiones.

A pesar de los avances tecnológicos y del desarrollo reciente de la biología molecular, aún no entendemos plenamente la etiología y los mecanismos patogénicos de todas las enfermedades reumáticas. Por lo pronto, su diagnóstico depende de patrones de síntomas y signos que se engloban en criterios clínicos aceptados internacionalmente. Sin embargo, la literatura parece indicar que estos padecimientos representan diferentes expresiones de procesos patogénicos similares, probablemente relacionados a factores etiológicos comunes. Mas aún, los signos y síntomas iniciales, el curso clínico y el desenlace final pueden variar en cada paciente.

El problema se complica al tomar en cuenta que una enfermedad reumática sugerida inicialmente puede virar a otra análoga. Esto resulta en un espectro continuo de hallazgos clínicos entre los padecimientos del tejido conectivo.

Como cabe esperar, las enfermedades reumáticas autoinmunes generalizadas comparten diversas manifestaciones clínicas (tales como artritis, fenómeno de Raynaud, xerosis de mucosas, miopatía inflamatoria, compromiso pulmonar, etc.). Así, estos hallazgos clínicos comunes entre cada entidad reumática "definida", hacen que en la práctica los padecimientos se traslapen y

den curso a un abordaje terapéutico poco específico.

El síndrome de sobreposición se acepta como la coexistencia, secuencial o recurrente, de dos o más enfermedades definidas del tejido conectivo. Las opciones y las circunstancias varían entre los sujetos afectados, pero se considera que existe un cierto riesgo genético para que esta coincidencia ocurra.

Es bien conocida la agregación de enfermedades autoinmunes entre familiares. Es decir, 15 a 20% de los parientes clínicamente sanos de enfermos con padecimientos reumáticos tienen alteraciones inmunológicas como hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes o trastornos de inmunorregulación de linfocitos T in vitro. Estas observaciones irían a favor de que, más que representar meros epifenómenos, las alteraciones en la regulación inmune tienen un papel fundamental en la patogenia de las enfermedades reumáticas (5,31,32,59,76,92).

La presencia de sobreposiciones frecuentes plantea también la posibilidad de que una enfermedad autoinmune promueva el desarrollo de una segunda. Esto es, la liberación de diversos autoanticuerpos en un paciente con lupus y la producción crónica de autoantígenos podría influir en el desarrollo de esclerodermia o polimiositis, en un huésped con cierta predisposición genética.

Dentro de este espectro continuo mencionado destacan dos entidades: los padecimientos indiferenciados del tejido conectivo y los síndromes de sobreposición. Cabe destacar, sin embargo, aquellas que no reúnen criterios para definirlos y que podrían oscilar, al menos temporalmente, entre las que nos ocupan.

I.- PADECIMIENTOS INDIFERENCIADOS DEL TEJIDO CONECTIVO (PITC)

Bajo este rubro se agrupan un conjunto heterogéneo de síndromes que conjugan manifestaciones clínicas y de laboratorio poco definidas, y por ello insuficientes, para integrar un diagnóstico reumatológico específico. En ocasiones, más por inferencia que por certeza diagnóstica, se les ha catalogado dentro de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) o de los Síndromes de Sobreposición (SP) (2,48,56,66,67).

Usualmente, por tratarse de un tejido muy disperso en el organismo, los datos de afección del tejido conectivo no son lo suficientemente constantes o conspicuos para adjudicarles un peso patológico. Se requiere de un período estrecho de seguimiento para detectar características clínicas y paraclínicas que permitan acceder a un diagnóstico de presunción o probabilidad y sugerir un pronóstico. Hasta ahora, no se han diseñado estudios rigurosos en individuos con PITC que permitan predecir el desarrollo de ciertas manifestaciones clínicas orientadoras de una enfermedad más o menos agresiva.

En un estudio multicéntrico de PITC (definido para fines de dicha investigación como padecimiento o síntoma relevante de menos de 1 año de evolución)(2,22,24), se observó que estos pacientes presentaban una alta frecuencia de daño cutáneo, vascular, articular y gastrointestinal. Asimismo, que tuvieron menor afección pulmonar, cardíaca, muscular y hematológica, y una baja frecuencia de compromiso renal o neurológico. Menos del 15% llenaron criterios aceptados para esclerosis generalizada progresiva (EGP) y, no obstante, tras 5 años de seguimiento, el 40% de todas las muertes ocurrieron entre aquellos que se definieron como EGP (22,55,). Por otra parte, en un meta-análisis realizado por Silman se encontró que la mortalidad en los enfermos con EGP se incrementó de manera constante con el paso del tiempo. La extensión de la esclerosis cutánea parece ser la mejor guía para el pronóstico (85).

Numerosos reportes de la literatura coinciden en que el fenómeno de Raynaud es el primer síntoma en 70 % de los enfermos con EGP y puede

preceder a la enfermedad manifiesta por muchos años (15,41,44,45,46,53,57). Lo mismo parece ocurrir en pacientes con EMTC y de manera menos ostensible en lupus eritematoso generalizado (LEG). Este fenómeno se presenta hasta en un 10 % de la población general, resultado de diversos estímulos, tanto mecánicos como químicos. Es aún más frecuente en mujeres jóvenes, la mayoría de las cuales nunca desarrollan una enfermedad reumática (15,53,57). Es pertinente señalar que en individuos con fenómeno de Raynaud aislado, sin datos clínicos de enfermedad generalizada, se han encontrado alteraciones subclínicas como disminución en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (35 %), hipomotilidad esofágica (10%), compromiso en la depuración renal (5 %), esclerodactilia (20 %) o alguna forma de malestar musculoesquelético en 50%. El daño funcional de los pulmones, esófago y riñones es asintomático en la mayoría de los casos (1,45,46,53,57). Se ha encontrado también asociación entre la gravedad del fenómeno (evaluado por pletismografía) y el número de órganos afectados(99)

Otros estudios (41,46,48) han revelado que todos los enfermos con fenómeno de Raynaud y algún otro dato clínico de PIRC tenían daño cutáneo (casi siempre esclerodactilia). Además un 39% presentaban hipomotilidad esofágica, 14% tenían daño pulmonar, 27 % anomalías musculoesqueléticas poco definidas, y ninguno de ellos cursó con daño renal. Desde otra perspectiva, entre 24 y 40 % de los pacientes que inician con fenómeno de Raynaud, desarrollan eventualmente otros síntomas de enfermedad reumática, en su mayoría datos que apuntan a EGP. La prevalencia de lesión a otros órganos depende, en parte, de los métodos utilizados para su detección en etapas subclínicas (19,44,46,57).

En suma, los factores que parecen predecir la progresión de fenómeno de Raynaud a una entidad bien definida son: a) mayor edad al inicio; b) enfermedad de Raynaud muy grave; c) presencia de anticuerpos antinucleares durante la presentación; d) alteraciones en el lecho capilar ungueal por microscopía (24,41,45,47,97). En contraste, se ha observado que los pacientes con EGP que no tienen fenómeno de Raynaud tienen peor pronóstico que los que sí lo tienen.

La causa de este último punto se desconoce.

Un tema aún controvertido es por cuánto tiempo los enfermos con fenómeno de Raynaud aislado deben ser evaluados para catalogarlos como portadores de fenómeno primario. El estudio original de Allen y Brown (6) menciona como límite 2 años.

Un estudio desarrollado por Priollet y colaboradores (74) encontró que después de un período promedio de seguimiento de 4.7 años, ninguno de los enfermos con fenómeno de Raynaud evolucionó a una forma secundaria. Sin embargo, los enfermos con EGP en la forma cutánea limitada pueden manifestar este fenómeno aislado durante años, antes de evolucionar a cambios más evidentes de esclerosis (45,46,47,53).

II.- LUPUS INCOMPLETO.-

Esta entidad se ha descrito en enfermos con hallazgos clínicos o inmunológicos sugerentes de LEG, pero cuyo curso es insidioso o bien que presentan un número de síntomas o signos a lo largo de su evolución que no alcanzan a llenar los criterios del ACR de esta enfermedad (5,10,33,34,37). Se han empleado múltiples términos para designar a este padecimiento: lupus limítrofe, incipiente, latente, incompleto, posible o probable (58,70). El lupus "latente" parece representar a un subgrupo caracterizado por manifestaciones "leves" o sencillamente a una fase temprana y poco sintomática. Se postula que los casos que no reúnen los criterios de LEG y no evolucionan a las formas más floridas tienen en común un buen pronóstico y se pueden manejar de manera conservadora (37,70). Además, se han documentado otros pacientes con LEG que no tienen anticuerpos antinucleares en suero (por ello llamados seronegativos), cuya prevalencia es de 0.14 a 0.5%. Parece ser, sin embargo, que muchos casos de lupus seronegativo para anti-DNA se presentan con Anti-Ro y/o Anti-La, ambos asociados a lupus cutáneo subagudo (16).

Para fines de nuestro trabajo, se anticipa que los individuos con PITC, independientemente de los síntomas que dieron origen a su cuadro, evolucionarán en 5 años de cualquiera de las siguientes formas :

- a) el padecimiento permanecerá indiferenciado;
- b) evolucionarán gradualmente a una entidad específica;
- c) constituirán manifestaciones incipientes de otra entidad clínica, no reumática; y finalmente,
- d) desaparecerá su sintomatología (remisión espontánea).

III.- SINDROMES DE SOBREPOSICION.-

Para identificar un síndrome de sobreposición es necesario identificar una constelación de hallazgos distintivos que constituyen un verdadero síndrome donde coexistan dos o más enfermedades. Esto puede hacerse mediante las características clínicas y la detección de algunos autoanticuerpos, que traduzcan de manera complementaria la coincidencia de dos entidades no definidas enteramente. Ello hace que además de las sobreposiciones clínicas se hayan descrito las de predominio serológico (66,67,96).

A continuación se describen algunas características reportadas en la literatura de los síndromes de sobreposición:

1) **Esclerodermia-Lupus Eritematoso generalizado.-** Parece ser una asociación poco común. Un estudio realizado en la Clínica Mayo mostró dicha conjunción en 2 de 727 enfermos con esclerodermia (91). Estudios posteriores también han encontrado la asociación de manera poco usual (que oscila entre 0.5 y 22 % de las EGP) (11,29,51,). Se han reportado casos de niños con esclerodermia lineal que desarrollan lupus en la edad adulta (59). La incidencia de células LE en enfermos con EGP se ha reportado de alrededor del 4% (29). Sin embargo, las manifestaciones clínicas compatibles con LEG suelen ser, en general, bastante menos comunes. Los autoanticuerpos presentes frecuentemente en pacientes con EGP (anti-topoisomerasa y anticentrómero) y los que ayudan al diagnóstico de LEG (anti-DNA de doble cadena y anti-Sm) no coinciden en el mismo suero en títulos significativos (57). Sin embargo, podría existir un vínculo común a través de los anticuerpos UI RNP de 70kDa (96).

La asociación de EGP con manifestaciones netamente viscerales (scleroderma sine scleroderma) y LEG es probable. La prevalencia de daño orgánico sugerente de EGP en ausencia de cambios dérmicos, en pacientes con LEG, se ha reportado en base a trastornos de la motilidad esofágica (10-25 %) y fibrosis pulmonar (1-6 %), aunque cabe aclarar que en el primer caso se trata de estudios manométricos o radiológicos sin confirmación histológica de proliferación fibroblástica (11). La enfermedad intersticial pulmonar en lupus ocurre en un subgrupo con hallazgos de sobreposición de EGP, en presencia de anti U1 RNP o anti U1 RNA. Este último autoanticuerpo se ha asociado con exacerbaciones de la enfermedad en casos de sobreposiciones de LEG con otras enfermedades reumáticas (43). El daño microvascular es el denominador más común en las alteraciones en dedos y pulmones. De hecho, se ha reportado que los enfermos con lupus y daño en la función pulmonar presentan una mayor prevalencia de hallazgos clínicos de EGP, en comparación con quienes tienen función respiratoria normal (38). Los casos de sobreposiciones de esclerodermia con otras enfermedades reumáticas suelen tener una supervivencia a 10 años mayor que los de esclerodermia cutánea difusa y esclerodermia cutánea limitada (72 % vs 56 % y 69 % respectivamente) (55).

2) Miositis asociada a otras enfermedades del tejido conectivo .- En el caso de las miopatías inflamatorias, el término de sobreposición se usa para describir la asociación - que ocurre hasta en 20 % de los casos- , con otras enfermedades del tejido conectivo (LEG, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia y EMTC)(23,27,50,73,75). Este subgrupo constituye el tipo V en la clasificación de Bohan y Peter (17,18). Bajo el análisis de estos autores, el grupo V ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los diferentes tipos de miopatía(después de la polimiositis y la dermatomiositis clásicas). Se caracteriza por enfermos más jóvenes y con predominio marcado del sexo femenino. Las alteraciones en la biopsia muscular suelen ser más leves que en la dermatopolimiositis clásica. Bohan y Peter encontraron que la EGP fue la asociación más común (36 %, designada esclerodermatomiositis), seguida de

LEG (28%) y AR (13%). El 47% de sus enfermos tuvo fenómeno de Raynaud y el 44% esclerodactilia, signos muy poco frecuentes cuando se trata de casos idiopáticos sin otras asociaciones. Como dato de interés, los autores no encontraron que la miositis asociada con otras enfermedades reumáticas ensombreciera el pronóstico en comparación con la polimiositis o la dermatomiositis (I y II) de su clasificación (17,18,62).

4 Dos casos merecen comentario aparte:

a) Asociación de esclerodermia con miositis.- Antes de 1942 se consideraba a la polimiositis y a la esclerodermia como expresiones clínicas variadas del mismo proceso inmunopatológico (de ahí el epíteto esclerodermatomiositis) (21,69,87). Sin embargo, se ha demostrado que la sobreposición de ambas entidades puede ocurrir en presencia de algunos autoanticuerpos distintivos: anti-Ku (100), anti-PM-Scl(79) y anti-U2-RNP (96)

Los enfermos con esta sobreposición suelen tener anticuerpos antinucleares específicos contra complejos proteína-nucleolo, mismos que se denominan PM-Scl. La presencia de anticuerpos contra estos complejos se ha documentado en 10% de las dermatopolimiositis y el 50 % de estos casos presentan hallazgos de esclerodermia. Sin embargo, este autoanticuerpo se presenta también en enfermos con EGP sin datos de miositis. El complejo Ku es un grupo de proteínas nucleares con componentes de 70 y 80 KDa que se ligan a los segmentos de DNA internucleosomal. El anti-Ku se ha documentado en un 10% de los pacientes con dermatomiositis aunque la incidencia parece ser mayor en los enfermos de origen oriental. En el caso del anticuerpo contra U2-RNP, casi todos los sujetos que lo presentan tienen esclerodermatomiositis. En estos casos, resulta llamativo que la miositis y la alveolitis con fibrosis son menos intensas y tienden a responder mejor al tratamiento a base de esteroides e inmunosupresores (27,65,82). Aún queda por elucidar el motivo de la heterogeneidad serológica de los síndromes de sobreposición de esclerodermia y polimiositis. Una posibilidad es que los autoanticuerpos PM-Scl, Ku y anti-U2-RNP tengan asociaciones distintivas fuertes de clase II del sistema de histocompatibilidad. El PM-Scl se relaciona a

HLA-DR3; el anti-Ku a HLA-DQ1 y el anti-U2 RNP a HLA-DR4 (49).

Probablemente, si se demuestra que los anticuerpos específicos de miositis tienen una fuerte asociación con algunas sobreposiciones distintivas, esto ayudará a definir los mecanismos de dichas combinaciones sindrómicas.

Así, la alta asociación de esclerodermatomiositis con una serie de autoanticuerpos a antígenos nucleares definidos puede reflejar un agente desencadenante que tendría un locus nuclear de interacción, en donde la respuesta autoinmune estaría dictada fuertemente por restricciones de la clase II del HLA.

b) Síndrome Antisintetasa. - Las tRNA sintetetasas son una serie de enzimas citoplásmicas que participan en la síntesis proteica al añadir aminoácidos específicos codificados por RNA de transferencia, durante el ensamblaje de polipéptidos intracelulares (9). Un número de tales enzimas se ha descrito como autoantígenos reconocidos por el suero de pacientes con manifestaciones autoinmunes conspicuas (27). La más común es la histidil tRNA sintetasa, referida originalmente como el antígeno Jo-1. Este se encuentra en 20-30 % de los casos de polimiositis, pero es mucho menos frecuente en la dermatomiositis. El cuadro clínico que caracteriza a los enfermos que reconocen esta estructura nuclear se presenta con fenómeno de Raynaud asociado a polimiositis grave y de inicio a edades tempranas, una alta incidencia de artritis no erosiva, enfermedad pulmonar intersticial (hasta en 50 % de los casos de anti-Jo-1) y fiebre (27,42, 73,101). La mayoría de los casos se han vinculado a susceptibilidad inmunogenética con los marcadores HLA-DR3 y HLA-DRw52. El papel patogénico de las antisintetetasas aún está sujeto a discusión (13,42,101).

3) Esclerosis generalizada progresiva - artritis reumatoide. - Esta es una asociación particularmente rara. Sin embargo, cabe señalar que hasta un 60% de los individuos con esclerodermia pueden manifestar dolor articular con cierto grado de afección tendinosa que sugiere sinovitis (7,60,80,98) y en algunas series se ha encontrado positividad a factor reumatoide en estos enfermos (7,60). La destrucción articular es poco frecuente; las radiografías pueden mostrar disminución del espacio articular y erosiones discretas sobretodo vinculadas a los

sitios de inserción tendinosa. Aunque la sinovitis similar a AR es poco común, puede ser la primera manifestación de enfermedad cutánea difusa. Es probable que si aplicamos criterios estrictos de exclusión para EMTC en estos casos, los reportes que dan cuenta de esta asociación podrían cuestionarse (7,98).

4) Artritis reumatoide- lupus eritematoso generalizado.- La asociación parece ser poco común y ha sido denominada también "Rhupus" (20,26,30,71). Se estima que la prevalencia es aproximadamente de 0.09 %; esta cifra es menor a la esperada por la mera ocurrencia al azar de ambas enfermedades en el mismo individuo (70). Aún no queda claro si los enfermos con "Rhupus" representan una entidad clínica e inmunológica distintiva, sobre todo si tomamos en cuenta que la prevalencia de AR en la población general es relativamente alta. El predominio mujer:hombre en Rhupus es más marcado que en los casos de LEG y AR clásicos (aproximadamente 7:1). En la literatura se reporta que los enfermos con esta asociación tienen de 3 a 6 criterios del American College of Rheumatology (ACR) para cada enfermedad. La poliartritis se presenta de manera menos frecuente que en pacientes con AR clásica; sin embargo, en las diferentes series publicadas, todos los enfermos con Rhupus tenían evidencia radiológica de erosiones articulares. Los hallazgos serológicos de autoinmunidad de ambas enfermedades se presentan de manera concurrente en estos enfermos (factor reumatoide y anti-DNA de doble cadena) e incluso se observa hipocomplementemia. En general, se plantea que los enfermos con este tipo de sobreposición tienen una evolución benévola y, por lo tanto, reciben tratamiento poco agresivo. El "Rhupus" parece asociarse a los antígenos DR2 y DR3 del sistema de histocompatibilidad (30,71).

5) Síndrome de Sjögren secundario (SS).- El SS se ha asociado con todas las entidades reumáticas descritas previamente (32). La presentación conjunta con AR es frecuente. Los enfermos con LEG tienen síntomas y signos de SS de manera poco usual; sin embargo, presentan un perfil de autoanticuerpos similar al del SS primario. El 29 % de los pacientes con EGP tiene SS secundario; de estos, el 53 % tiene anti-Ro o anti-La. La mortalidad parece aumentar por dicha

asociación y se ha reportado una mayor incidencia de crioglobulinemia (28,89). Los enfermos con EMTC tienen sialectasias de manera aún más frecuente que en otras enfermedades del tejido conectivo.

Los anticuerpos anti-U1RNP se detectan frecuentemente en el suero de enfermos con SS primario. Se ha observado que los enfermos con SS primario y autoanticuerpos negativos tienen disfunción de glándulas salivales y síntomas extraglandulares leves; los que tienen anti-Ro, asociado o no a anti-La, presentan daño glandular importante, así como alteraciones serológicas y hematológicas. Los pacientes que sólo tienen anti-U1RNP se presentan con afección salival leve, enfermedad de inicio tardío y presencia de fenómeno de Raynaud y fibrosis pulmonar. Finalmente, los enfermos con anti-Ro asociado a anti-U1RNP se manifiestan con hallazgos clínicos similares al LEG (90,96).

Cuando se detectan anticuerpos anti-La, los enfermos tienen síndrome de Sjögren con manifestaciones sistémicas prominentes. La mayoría de estos hallazgos extraglandulares son similares a los de LEG (alta frecuencia de artritis, exantemas, leucopenia, trombocitopenia y Raynaud). Una característica del síndrome de sobreposición asociado a anti-La es la presencia de un exantema purpúrico asociado a hipergammaglobulinemia y una frecuencia relativamente baja de nefritis, en comparación con los casos clásicos de LEG. (90,96)

6) Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.- La EMTC como padecimiento independiente fue propuesto en 1973 por Sharp y colaboradores (82). Se define como un síndrome de sobreposición que comparte hallazgos de LEG, EGP y dermatomiositis. Se caracteriza por títulos altos de anticuerpos a antígenos extrañbles del núcleo (ENAs) (3,12,84). Algunos autores la consideran un síndrome independiente (3,4,12,40,76), mientras que otros creen que es un subgrupo de LEG o una fase transicional en el desarrollo de una enfermedad reumática declarada (sobre todo EGP) (14,68,76,80,95). Desde que se describió por primera vez, se ha discutido la existencia de la EMTC como entidad independiente. Algunos autores aducen que, en un porcentaje no despreciable, los pacientes con esta enfermedad desarrollan EGP con el paso del tiempo (67,68).

Se ha descrito que más del 50 % de los enfermos con EMTC tienen hallazgos de esclerodermia a los 5 años del diagnóstico. Otros autores sugieren que la enfermedad mixta es un lupus modificado de manera favorable por la presencia de anti-RNP (78).

A favor de la existencia de la EMTC como entidad propia y distintiva (sobre todo de LEG) están : a) anomalías en la inmunorregulación que difieren de las encontradas en otras enfermedades; b) títulos altos de anti RNP, usualmente en ausencia de otros anticuerpos; c) depuración normal de complejos inmunes en la mayoría de los enfermos con EMTC en comparación con LEG; d) asociación inmunogenética de EMTC con HLA DR4 y DR2 que la distingue de LEG (HLA-DR3 y DR4) y de EGP (HLA-DR2 y DR5); e) mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar y una vasculopatía proliferativa distintiva ; f) reactividad fuerte de los anticuerpos U1 RNP de 70 kDa en EMTC, lo cual es poco usual en LEG. Estudios genéticos han mostrado que los enfermos con anticuerpos contra el componente de 70-kDa comparten un epítoto común dentro de sus moléculas DR en la región captadora del antígeno. Esto puede significar que existe un antígeno particular involucrado en la inducción de estos anticuerpos, lo cual podría ser relevante en la etiopatogenia de la enfermedad asociada, (39, 49,60,61,62,67,96).

En un estudio prospectivo realizado en Argentina, se analizaron 27 pacientes con síndromes de sobreposición únicamente desde el punto de vista clínico, para determinar si la presencia de antiRNP identificaba a un grupo distintivo de enfermos. Aunque sus resultados sugirieron que dicho autoanticuerpo no permitía detectar a un subgrupo particular de sobreposiciones, estos enfermos tendieron a cumplir mayor número de criterios de más enfermedades autoinmunes. Se ha documentado que la producción de autoanticuerpos puede cambiar de anti-RNP a antiSm o viceversa, incluso con modificaciones en el cuadro clínico. De ahí la importancia de hacer exámenes inmunológicos seriados y de no catalogar de manera terminante a un individuo en base a una sola determinación de laboratorio (54).

OBJETIVO GENERAL.- El presente estudio pretendió hacer un análisis de integración y seguimiento de 1 cohorte de pacientes con padecimiento indiferenciado del tejido conectivo y síndromes de sobreposición, de manera retrospectiva, para valorar la evolución de los mismos, sus características demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas, así como establecer un pronóstico en base a las manifestaciones iniciales de la enfermedad, intentando determinar predictores de daño sistémico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.-

1.- Análisis clínico, epidemiológico y serológico de enfermos con datos de padecimientos del tejido conectivo sugerentes pero no diagnósticos (PITC) (que no alcanzaran a cumplir criterios para una entidad reumática bien definida).

2.- Análisis clínico, epidemiológico y serológico de pacientes que cumplieran criterios para más de 1 enfermedad reumática bien definida, o que los cumplieran para una sólo enfermedad pero tuvieran datos clínicos que sugirieran la presencia de otra.

3.- Intentar determinar predictores de daño sistémico y el efecto del tratamiento en la evolución del padecimiento.

4.- Determinar las características clínicas de pacientes con PITC que evolucionan a un trastorno reumático definido.

5.- Establecer pronóstico en enfermos con PITC y síndromes de sobreposición y su relación con comorbilidad .

MATERIAL Y METODOS.-

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", institución de enseñanza y atención de tercer nivel, considerado como centro de referencia de enfermedades reumáticas. El estudio se basó en la reconstrucción histórica, integración y seguimiento de una cohorte de pacientes con síndromes de sobreposición o PITC .

La investigación se inició en julio de 1992. La fecha de corte se basó en la última consulta o último internamiento que hubiera tenido cada paciente, o, como

fecha arbitraria, el 31 de diciembre de 1994. El tiempo total de seguimiento se consideró a partir del primer síntoma sugerente de enfermedad autoinmune que hubiera presentado cada paciente.

Selección de pacientes.- Los enfermos fueron captados de las siguientes formas:

- a) enfermos hospitalizados que cumplieran los criterios de inclusión descritos más adelante;
- b) pacientes que asistieran a la consulta externa de Reumatología o al servicio de urgencias y que cumplieran los mismos criterios;
- c) búsqueda de número de expediente, en la libreta de la consulta externa de Reumatología, de pacientes que estuvieran catalogados como síndrome de sobreposición, duda diagnóstica, padecimiento indiferenciado del tejido conectivo o datos poco claros (Raynaud, poliartralgias, etc).

Criterios de inclusión.-

- a) Pacientes con datos clínicos de una enfermedad del tejido conectivo, pero que no cumplieron los criterios establecidos para una enfermedad reumática.
- b) Pacientes que cumplieran criterios para más de una enfermedad reumática o que los cumplieran para sólo una pero tuvieran datos clínicos de otras.

Criterios de exclusión.-

- a) Pacientes que cumplieran criterios bien definidos (Alarcon-Segovia, Villarreal) para Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.
- b) Pacientes con formas incidentales o diferenciadas de sobreposición (v.gr. artritis reumatoide y poliarteritis nodosa, artritis reumatoide y gota, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante).
- c) Pacientes que se perdieran al seguimiento o que no tuvieran en el expediente datos relevantes para el análisis.
- d) Pacientes con seguimiento clínico menor a un año.

En base a los números de expediente captados se procedió a la revisión de los mismos ,completando un cuestionario diseñado para fines de la investigación (Anexo 1). En dicho cuestionario se tomaron en cuenta características demográficas y epidemiológicas (sexo, edad, antecedentes laborales, gineco-obstétricos, enfermedades previas, exposición a tóxicos, etc.); cuadro clínico con evolución cronológica, asociación del tratamiento con el cuadro clínico y la evolución del primero en el tiempo , fechas de cambios diagnósticos y de aparición de los diferentes síntomas y signos y, finalmente, si el paciente cumplía o no criterios aceptados para las siguientes enfermedades reumáticas :

a) lupus eritematoso generalizado; b) artritis reumatoide; c) esclerosis generalizada progresiva; d) dermatopolimiositis; e) enfermedad mixta del tejido conectivo.

En los casos en donde fue posible, se hizo un nuevo interrogatorio y exploración física al enfermo y se tomó suero para estudios sucesivos.

Para los diagnósticos de enfermedades reumáticas definidas se utilizaron los siguientes criterios:

- a) LEG.- Criterios del ACR de 1982 (88)**
- b) Artritis Reumatoide.- Criterios del ACR de 1987 (8)**
- c) Esclerosis generalizada progresiva.- Criterios del ACR de 1980 (63)**
- d) EMTC.- Criterios de Alarcon-Segovia (3)**
- e) Dermatopolimiositis.- Segun Bohan y Peter (17)**
- f) Síndrome de Sjögren.- Fox et al (32)**

Para los casos de PITC tomamos como referencia los siguientes datos, principalmente: **a) Fenómeno de Raynaud; b) Poliartitis de origen por determinar; c) o combinación de por lo menos otros 3 criterios que no pudieran catalogarse en un padecimiento definido: (v.gr. mialgias, exantemas, serositis, afección neurológica, alteraciones pulmonares, velocidad de sedimentación globular acelerada, daño renal, etc) (2)**

Se hizo una revisión extensa de aparatos y sistemas, análisis de la exploración física y evaluación de articulaciones afectadas . Además, se revisó

la evolución de ciertos exámenes paraclínicos: citología hemática examen general de orina, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática, creatinfosfoquinasa, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipina, prueba de Coombs, captación de DNA, ENAs, anti-Ro y anti-La, anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa 1. Se valoraron resultados de electromiografía, biopsias muscular o de piel, telerradiografía de tórax, pruebas de función respiratoria, electrocardiograma, esofagograma, manometría esofágica, prueba de Schirmer y otros estudios de gabinete disponibles para el análisis.

Dado que se consideró, en base a las notas del expediente, que muchos casos cambiaron de diagnóstico presuntivo a través del tiempo, se hizo un análisis independiente del diagnóstico (investigadores 1 y 2). Para ello se tomó en consideración: a) la secuencia sintomática; b) el perfil paraclínico; c) el curso clínico en cuanto al tiempo de evolución; d) la suma de criterios diagnósticos en retrospectiva y, e) el efecto, duración e intensidad del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.- El análisis estadístico de la información fue llevado a cabo en tres etapas. En la primera se elaboró una descripción de la serie completa de pacientes a través de medidas de tendencia central y dispersión. En la segunda etapa, con la finalidad de seleccionar las manifestaciones clínicas que pudieran "caracterizar" a las cinco enfermedades reumáticas en estudio, se realizó un análisis de conglomerados (**cluster analysis**).

Para cada padecimiento se consideraron cinco o seis manifestaciones clínicas, seleccionadas de acuerdo con su relevancia en el establecimiento del diagnóstico de cada enfermedad en particular. Cada una de estas manifestaciones clínicas fue ponderada, asignándose un mayor valor numérico a aquellas que tuvieron más peso para alcanzar el diagnóstico. Esta ponderación se basó en los artículos originales donde se establecen los criterios aceptados para cada enfermedad (3,8,17,63,87). Se tomaron en cuenta los valores predictivos de signos y síntomas reportados en dichos artículos. La ponderación mencionada se detalla en la **Tabla 1**.

Posteriormente, a través del análisis de conglomerados se identificó a cuatro "clusters" de nueve preseleccionados, que agruparon al 84 % de la serie. Estas formas de sobreposición se escogieron en relación a los sistemas o aparatos afectados, la tendencia sindrómica, la forma de presentación y el pronóstico funcional al tiempo de corte. En la tercera etapa de análisis, se evaluó la probabilidad de pertenecer a un "cluster" determinado, en base a cada una de las manifestaciones clínicas consideradas. Dicha probabilidad fue expresada en términos de razón de momios, obtenida a través de análisis de regresión logística no condicional, tanto univariado como multivariado. Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS y EGRET. En el inciso de resultados se detallan las características de los 4 "clusters" seleccionados .

RESULTADOS.-

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA.- Se estudiaron inicialmente 108 pacientes. De estos se eliminaron 29 que cumplan criterios para EMTC y 3 por cumplir criterios para AR a enfermedad de Wegener, a poliarteritis nodosa y a espondilitis anquilosante, respectivamente. Además se eliminaron 2 enfermos que se perdieron durante el seguimiento. Finalmente se incluyeron 74 pacientes.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS (Tabla 2) .- El 95.9 % de la población estudiada correspondió a mujeres (71 casos) y el 4.1 % a hombres (3 casos). La relación mujer:hombre fue de 23.6%.

a) Antecedentes familiares (Tabla 3).- Un 23 % de los casos tuvo familiares con antecedentes de enfermedades del tejido conectivo, ya sea localizadas (morfea, psoriasis) o generalizadas (AR, EGP, LEG). La colagenopatía más frecuente en los familiares fue la artritis reumatoide.

b) Antecedentes laborales y tóxicos (Tabla 2).- Un enfermo con esclerodermia había estado expuesto a solventes de manera crónica. Sólo se detectó un caso de inyección de modelantes en una enferma con sobreposición de lupus y escleroderma.

c) **Antecedentes gineco-obstétricos.**- El 21.4 % de las mujeres se encontraba en la menopausia cuando iniciaron los primeros síntomas de la enfermedad autoinmune y un 14 % tenía antecedente de ingesta previa de hormonales. El 15.3 % de las mujeres había tenido abortos espontáneos en el primer o segundo trimestre del embarazo (de 1 a 3 abortos) y un 9.6 % tenía antecedentes de problemas médicos durante el embarazo (preeclampsia-eclampsia, etc). En 6 casos (8.4%) los síntomas de enfermedad autoinmune se habían iniciado durante el embarazo o en el puerperio inmediato. No se reportó exacerbación del padecimiento reumático en relación a gestaciones o a embarazos.

d) **Otras enfermedades.**- El 17.6 % de los individuos estudiados tenía además otras enfermedades no reumáticas (diabetes mellitus, bocio multinodular, tuberculosis pulmonar, atopias, hipertensión arterial sistémica, neurodermatitis, intolerancia a la lactosa, galactorrea y enfermedad ácido péptica). No se observó predominio de alguna de estas enfermedades en los casos estudiados.

CARACTERISTICAS CLINICAS.-

Los datos clínicos más frecuentes en la población estudiada fueron el daño articular , sobre todo el tipo descrito por Jaccoud, seguido de compromiso vascular isquémico, cuando se analizó el dato como fenómeno de Raynaud. El 28 % de los enfermos tuvo como primer síntoma de enfermedad autoinmune dicho fenómeno ,mientras que el 23 % inició el cuadro clínico con una poliartritis erosiva similar a AR. Otros signos y síntomas se presentaron como primer dato clínico en menores proporciones (Tabla 4). De los enfermos con fenómeno de Raynaud que evolucionaron a una enfermedad reumática franca, el 95% lo hizo en un período menor a 3 años y el 90% en un intervalo menor a 1 año.

El 79.7% de los individuos del estudio tuvieron afección cutánea, principalmente esclerodactilia (31.1%) y esclerosis proximal (20.3%), eritema malar (29.7%) y fotosensibilidad (19%). El 13.5 % se agrupó como otras dermatosis , grupo que incluyó eritema nodoso, eritema multiforme, Gottron, etc. Cabe destacar que el 45.5 % de pacientes con datos clínicos de esclerodermia no tuvieron biopsia de piel para la confirmación del diagnóstico.

Un 43.2 % de la población estudiada tuvo afección cardiopulmonar, principalmente fibrosis pulmonar, serositis e hipertensión arterial pulmonar. Ningún enfermo tuvo neumonitis.

El involucro a órganos de los sentidos y el daño gastrointestinal se presentaron en el 32.4 % de los enfermos en cada caso. El daño muscular estuvo presente en 31.1 % de los individuos estudiados y fue principalmente una miopatía inflamatoria.

Las manifestaciones hematológicas, renales y neurológicas fueron menos frecuentes (21.6, 15 y 14.9% respectivamente). En el 8.1 % de los sujetos no fue posible determinar, en retrospectiva, el tipo de daño renal que presentaban al corte diagnóstico. Este se catalogó en el rubro de alteraciones inespecíficas (albuminuria, hematuria, cilindruria, etc.). Sólo se presentó un caso de toxicidad renal, secundario a D-Penicilamina, en una paciente con sobreposición de lupus y esclerodermia. Un 5.6 % de los enfermos tuvo diagnóstico de glomerulonefritis lúpica. En cuanto a la afección neurológica, no se observaron casos de psicosis o mielitis transversa. Las manifestaciones observadas fueron cuadros sincopales (8%), neuropatías diversas (8%), convulsiones (6.8%), síndrome del tunel del carpo (6.8 %), isquemia cerebral transitoria (ICT) (2.8%) y mononeuritis multiplex (2.8%).

DAÑO INMUNOLOGICO .-

Los hallazgos de laboratorio sugerentes de daño inmunológico se presentaron en 64.3 % de los casos (49 pacientes) y se detallan en la Tabla 5. En algún momento de su evolución, 22 pacientes (30%) tuvieron factor reumatoide positivo a títulos iguales o superiores a 1:320. Por inmunofluorescencia indirecta, predominió el patrón moteado grueso (49 % de los enfermos), aunque éste no se observó en títulos consistentes y no fue significativo una vez que se segregaron los enfermos mediante "clusters". Fue llamativo que más de una quinta parte de los pacientes tuvieron anticuerpos para DNA de doble cadena determinados por *Chritidia lucilae* o método de Farr. Un hallazgo infrecuente fueron las células LE (16.3%). Los autoanticuerpos anti topoisomerasa 1, anti-Ro y anti-La no se

realizaron en la mayoría de los pacientes, por lo que no fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico.

TRATAMIENTO.- (Figura 1)

El 81.1 % de los enfermos recibió tratamiento en algún momento de su enfermedad (60 pacientes). Además de los mencionados en la tabla, otros tratamientos administrados fueron: colchicina (en 3 casos), dos casos de esplenectomía por afección hematológica autoinmune refractaria y 6-Mercaptopurina en un caso.

Del 18.9 % que no recibió tratamiento, el 92.8 % tenía PIRC y 1 caso tenía esclerodermia. En general, los pacientes fueron tratados por la sintomatología más que por el diagnóstico de certeza y nos fue imposible encontrar algún tipo de uniformidad en la terapéutica empleada basados en el diagnóstico establecido. Estas variaciones se debieron, también, a que algunos pacientes fueron tratados por distintos reumatólogos a lo largo de su enfermedad. Los enfermos con datos sugerentes de EGP fueron tratados con D-Penicilamina, colchicina, ketotifeno y, en casos aislados, esteroides a dosis variables. De los 4 casos de Rhus de nuestra serie, 3 fueron tratados con AINES y 1 con cloroquina y prednisona a dosis altas. Por otra parte, los enfermos con sobreposición de lupus y esclerodermia tendieron a ser tratados más por las manifestaciones propias de LEG que de EGP (esteroides, AINES y azatioprina). Los enfermos con PIRC fueron tratados exclusivamente por el tipo de manifestaciones presentadas.

TIPO DE ASOCIACIONES (figuras 2 y 3).-

El porcentaje de enfermos que cumplieron criterios para una enfermedad reumática definida fueron: 39.2 % para EGP; 24.3 % para LEG, 23 % para AR; 18.9 % para dermatopolimiositis. Sólo un enfermo cumplió criterios para EMTC; se decidió incluir porque cumplía criterios para 4 enfermedades reumáticas y tenía un peso muy fuerte para el diagnóstico de LEG.

El 37.8 % de los enfermos tuvo criterios para más de un padecimiento reumático (32.4 % para dos, 4.1% para tres y 1.4 % para cuatro). El 32.4 % de

los pacientes no cumplió criterios para ninguna enfermedad definida. Aunque el 29.7 % llenó criterios para una sola, todos estos casos tuvieron datos compatibles con otros padecimientos reumáticos. El 6.66 % de los pacientes estudiados tuvo síndrome de Sjögren secundario. En el 8.9 % de los casos hubo otros diagnósticos autoinmunes asociados (ooforitis autoinmune e hipotiroidismo autoinmune en un caso cada una, vitiligo en 3 casos y vasculitis y anticuerpos antifosfolípido en 8 y 9 pacientes respectivamente).

EVOLUCION.- La edad promedio en que se hizo el primer diagnóstico fue de 33.4 \pm 13.6 años y el tiempo promedio entre el primer síntoma y el establecimiento del primer diagnóstico fue de 3.4 \pm 5.6 (con un rango de 0 a 24.3 años). El tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el establecimiento del diagnóstico de certeza fue de 6.6 \pm 8.07 (0-29.4 años). La edad promedio en la que los enfermos iniciaron los síntomas del padecimiento fue de 29.3 años \pm 14 , con un rango muy amplio (6.1-75.9). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad al corte fue de 11.34 \pm 8.9 años (1.44-36.02). Ningún enfermo falleció durante el seguimiento.

ANALISIS ESTADISTICO (Tablas 6 a 14).-

Los 4 "clusters" identificados mediante el análisis se catalogaron de la siguiente manera: a) grupo 1.- padecimientos indiferenciados del tejido conectivo b) grupo 4.- sobreposición de artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado; c) grupo 5.- enfermos con EGP o con sobreposición de EGP y PMDM, o enfermos con EGP y datos que pertenecieran a otras enfermedades reumáticas; d) grupo 7.- sobreposición de lupus con datos clínicos de otras colagenopatías, exceptuando el Rhupus (80).

El grupo 1 consistió en 25 mujeres que no cumplieron criterios para ninguna enfermedad reumática y fueron catalogados, por lo tanto, como padecimientos indiferenciados del tejido conectivo. Doce de estos pacientes podrían catalogarse como "lupus incompleto" (70), en vista de que tuvieron 2-3 criterios de lupus , asociados o no a fenómeno de Raynaud u otros datos de EGP o polimiositis. Ocho pacientes tuvieron fenómeno de Raynaud aislado o asociado

con manifestaciones poco definidas de enfermedad reumática (oligoartritis, exantemas, telangiectasias, hipertensión arterial pulmonar, etc). Los 5 casos restantes consistieron en enfermos con distintos datos de afección autoinmune (vasculitis, poliartritis, esclerodermia localizada asociada a oligoartritis, etc).

El grupo 4 consistió en 9 pacientes, todos mujeres, que cumplieron los criterios tanto para AR como para LEG y a aquellos que, aunque no tuvieran la totalidad de criterios requeridos para lupus, presentaran datos clínicos sugerentes de "Rhupus". Todos los enfermos agrupados en este "cluster" cumplieron los criterios del ACR para artritis reumatoide. Un paciente tuvo nódulos reumatoides. Entre los datos clínicos asociados se encontraron fenómeno de Raynaud, serositis, úlceras orales, leucolinfopenia, fotosensibilidad, neuropatía por vasculitis y marcadores serológicos de LEG (antiDNA de doble cadena, anti-sm, células LE). Dos pacientes tuvieron afección renal caracterizada por albuminuria y cilindruria intermitentes y nunca requirieron de manejo inmunosupresor durante su evolución.

El grupo 5 consistió en 15 enfermos (14 mujeres y 1 hombre) que en todos los casos cumplieron criterios para EGP, aislada o asociada a otras enfermedades reumáticas (dermatomiositis, artritis reumatoide). Los datos clínicos asociados a los propios de esclerodermia fueron, principalmente: artritis tipo Jaccoud, serositis, miopatía inflamatoria proximal, vasculitis, úlceras orales, serositis y fotosensibilidad. Todos los enfermos con esclerodermatomiositis tuvieron compromiso cutáneo visceral de EGP y requirieron de manejo con esteroides de manera prolongada para tratar a la miositis. En este subgrupo de enfermos, todos los casos tuvieron determinaciones de ENAs con resultados negativos. Las 3 enfermas con sobreposición de AR y EGP se presentaron con una artritis erosiva con factor reumatoide positivo a títulos altos y con afección cutánea y visceral de esclerodermia. En los 3 casos se presentó síndrome de Sjögren secundario.

El grupo 7 consistió en 13 mujeres con lupus crítematoso generalizado y datos clínicos de otras enfermedades reumáticas, exceptuando la artritis reumatoide. Cabe mencionar que, en los casos de sobreposición de EGP con LEG,

las manifestaciones de la primera tendieron a ser de afección predominantemente visceral (hipomotilidad esofágica, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar, malabsorción, etc.). De hecho, la esclerosis proximal resultó ser un factor protector para adquirir este tipo de sobreposiciones. Las características clínicas más frecuentes en este "cluster" fueron: poliartritis no deformante, fenómeno de Raynaud, fiebre, manifestaciones cutáneas de lupus, serositis, glomerulonefritis, miopatía inflamatoria, alteraciones serológicas de LEG y síndrome de Sjögren secundario.

En las Tablas 7 a 14 se enumeran las características clínicas y paraclínicas que resultaron ser estadísticamente significativas como factores protectores o de riesgo para pertenecer a cada uno de los "clusters" mencionados. En el Anexo 2 se incluyen fotografías de radiografías de manos de algunos pacientes estudiados con sobreposiciones distintivas.

DISCUSION.-

En el presente estudio se pretendió realizar un análisis de reconstrucción histórica mediante la integración y seguimiento de una cohorte de pacientes con padecimientos indiferenciados del tejido conectivo (PITC) y síndromes de sobreposición. El propósito inicial fue el de conocer las características demográficas, clínicas y paraclínicas de este grupo de pacientes, en contraste con enfermos con padecimientos reumáticos diferenciados. Para ello, se obtuvieron los expedientes clínicos de todos aquellos enfermos hospitalizados o vistos en la consulta externa de Reumatología del INNSZ en un período de seguimiento promedio de 11.4 ± 8.9 años. Se seleccionaron aquellos enfermos que reunían criterios para más de una enfermedad reumática, aquellos que a lo largo de su evolución no concretaron un diagnóstico definido y los que, a pesar de cumplir criterios para una enfermedad, reunían características de otros padecimientos reumáticos que podrían considerarse atípicas. Se excluyeron distintivamente los enfermos que al revisar el expediente fueron catalogados como EMTC o aquellos en quienes su coincidencia patológica hace pensar en una asociación incidental (AR con espondilitis o con vasculitis diferenciada) y que, a nuestro juicio, no constituyen un continuum de manifestaciones autoinmunes.

Dado que el grupo seleccionado así sigue siendo notablemente heterogéneo, y en el afán de integrar elementos clínicos e inmunológicos de concordancia para fines pronósticos, decidimos partir de un análisis de cluster (grupos afines) donde se agrupan pacientes que reúnen características similares. Mediante este análisis (81) es posible discriminar los datos que son prominentes en una muestra estadística y que permite asociar más de un grupo análogo de acuerdo a los criterios asentados en la literatura.

Asimismo, se analizó la influencia que el tratamiento pudo tener en la evolución de los síntomas autoinmunes y documentar predictores de daño sistémico. De inicio se detectó que la prevalencia de este tipo de padecimientos en la población femenina fue veintitres veces más frecuente que en los hombres,

proporción aún mayor que para otras enfermedades reumáticas. Asimismo, se confirmó la baja incidencia de alteraciones renales y neurológicas, así como el daño muscular intermedio, según lo reportado en un estudio previo (2). Es importante destacar que no se observó ningún caso de psicosis o mielitis, aún en los casos de sobreposiciones de lupus con otras enfermedades reumáticas, y que la frecuencia de glomerulonefritis "lúpica" fue relativamente baja. En nuestra serie hubo una menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que la reportada en el mismo estudio y mayor prevalencia de daño cardiopulmonar. Esto quizá se debe a que la población que estudiamos incluía enfermos con síndromes de sobreposición además de los casos indiferenciados.

Es interesante destacar la fuerte asociación familiar de enfermedades autoinmunes en enfermos con este tipo de padecimientos reumáticos. Hubiera sido interesante tener resultados del análisis inmunogenético de esta población.

Mediante el análisis multivariado, aplicado por regresión logística a los "clusters" seleccionados, pudimos demostrar que la presencia de artritis simétrica, esclerosis proximal y miopatía inflamatoria son factores que predicen la evolución a un trastorno autoinmune bien definido. Es poco probable que los enfermos con estos síntomas, al cabo de una evolución prolongada, se definan como padecimientos indiferenciados del tejido conectivo y que tiendan, en cambio, a sumar criterios que los conducen a un padecimiento más distintivo. En este estudio confirmamos, además, que los pacientes con fenómeno de Raynaud que evolucionan a una enfermedad autoinmune franca, lo hacen en un período breve de tiempo. Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario de evolución prolongada (mayor a los 3-4 años), suelen permanecer como PITC en más del 90% de los casos.

Los pacientes que al momento del corte presentaron la asociación de trombofilia y daño articular erosivo, confirmado desde el punto de vista radiológico, tienen mayor riesgo de desarrollar asociación de lupus con artritis reumatoide. Asimismo, y confirmando resultados previos de distintos trabajos de investigación, encontramos que en este subgrupo particular de pacientes

suelen coexistir marcadores inmunológicos propios de ambas enfermedades (factor reumatoide a títulos significativos, anticuerpos antinucleares y anti-DNA de doble cadena) (Tabla 9).

En comparación, los pacientes con esclerodermia y asociación de ésta con otras enfermedades autoinmunes suelen tener como datos de riesgo para definirse hacia dicha enfermedad, la presencia de acrosclerosis e hipomotilidad esofágica. En este último grupo, la afección articular parece ser un factor protector, a pesar de que en la literatura se ha reportado que el daño no erosivo ocurre en un porcentaje no despreciable de casos (60). No obstante, en los trabajos referidos, no se tomó en cuenta la discriminación con EMTC que fue un punto de partida de nuestro estudio. Los 3 casos que analizamos de esclerodermia asociada a artritis erosiva seropositiva tuvieron, sin embargo, determinación de ENAs con resultados negativos. Hubiera sido interesante poder realizar determinación de anti-PM-Scl, anti-Ku y anti-Jo-1 con la finalidad de analizar si la población que nosotros estudiamos con esclerodermatomiositis y otras sobreposiciones, se comportaba de manera similar a la ya descrita en otras investigaciones.

En nuestra muestra, la presencia de manifestaciones de LEG asociadas a otras alteraciones del tejido conectivo (artritis simétrica, miositis) que indican una sobreposición, consisten en general en datos clínicos menores (cutáneos y articulares) (Tablas 13 y 14) que no entrañan morbilidad grave. Es decir, que las manifestaciones de lupus en síndromes de sobreposición, pese a ser distintivas, no parecen significar factores de riesgo pronóstico o sujetos de tratamiento agresivo. Esto explica porqué el tratamiento en general fue de moderado a leve en este grupo de enfermos. Por otro lado, confirmamos que la sobreposición de lupus con esclerodermia se da básicamente en relación a la coexistencia de manifestaciones viscerales de esta última con datos mucocutáneos o articulares de LEG. Esta observación no sorprende, dado que es más probable la asociación de esclerodermia sine esclerodermia con lupus que un trastorno con conjunta anomalías cutáneas tanto fibrosantes como inflamatorias (11).

Al analizar por regresión logística el daño inmunológico, se hizo evidente

que los enfermos que en algún momento de su evolución presentan autoanticuerpos de cualquier especificidad (anti-DNA, anti-centrómero, anti-Scl 70 o factor reumatoide), suelen evolucionar a trastornos reumáticos bien definidos o al establecimiento de síndromes de sobreposición. Esto iría en apoyo de algunos trabajos publicados (47) en donde se ha observado que la presencia de daño inmunológico en pacientes con PIRC, en etapas iniciales, predice la evolución a una enfermedad autoinmune franca. Sin embargo, nuevamente, la presencia de alteraciones inmunológicas no ensombreció el pronóstico de los enfermos que estudiamos, al menos durante el tiempo de seguimiento superior a 10 años.

Por otro lado, en LEG no se ha encontrado que la presencia de ciertos autoanticuerpos tenga impacto en la sobrevida (39). Esto parece confirmarse en nuestro estudio donde, independientemente de la presencia de ciertos marcadores serológicos de autoinmunidad, no hubo ningún deceso. Cabe destacar que los métodos utilizados para los diferentes estudios inmunológicos y de laboratorio en general pudieron haber variado a lo largo del tiempo, sobre todo en el caso de enfermos con evoluciones prolongadas. En un sentido crítico, este aspecto puede cuestionar la sensibilidad de las alteraciones inmunológicas detectadas.

En el caso de los enfermos con PIRC, habría sido deseable realizar capilaroscopia basal e incluso seguimientos con este procedimiento para poder observar si la afección vascular microscópica correlaciona con ciertos elementos diagnósticos, o si determina la progresión a daño sistémico definido, como se ha reportado en las otras series ya mencionadas (45,57).

Cuando se revisan trabajos que toman en cuenta los criterios de EMTC (83,84) para discriminar sobreposiciones clínicas, destacan el edema de manos, los anticuerpos a antígenos extraíbles del núcleo (ENAs) y coexistencia de manifestaciones de miositis, esclerodermia y artritis. En nuestra muestra, no encontramos por análisis multivariado o univariado que alguna de estas manifestaciones de EMTC confiriera valor pronóstico o diagnóstico para los enfermos. Este análisis tangencial es necesario para ratificar que la muestra se

constituyó con enfermos para los que se consideraron los datos de EMTC como criterio de exclusión.

En los pacientes con LEG, la incidencia de hospitalización reportada tiende a ser muy alta (56.3 % de la cohorte estudiada en la Universidad de Johns Hopkins) (72). Aunque el 35 % de las hospitalizaciones suelen ser por actividad de la enfermedad, un porcentaje no despreciable se hospitaliza por complicaciones del tratamiento (enfermedad arterial coronaria, infecciones, necrosis avascular ósea, otras complicaciones de manejo inmunosupresor, etc.) (52,94). Esto puede explicar que la menor agresividad en el tratamiento de enfermos con PITC y síndromes de sobreposición, pudo dictar el menor índice de hospitalización y ,probablemente, menos morbimortalidad en general que la esperada en enfermedades diferenciadas del tejido conectivo .

Las condiciones comórbidas relacionadas a la enfermedad autoinmune o a su tratamiento son importantes causas de mortalidad en diferentes series. Se describen fundamentalmente tromboembolia pulmonar, hemorragia de tubo digestivo, accidente vascular cerebral, infarto agudo al miocardio y otras que representan riesgos pronósticos y de gravedad asociados (35,52,72,86). Además, a medida que se ha logrado una mejor sobrevida con el tratamiento inmunosupresor de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, los médicos nos confrontamos con complicaciones mórbidas a largo plazo, secundarias a la mayor duración de la enfermedad de base y al tratamiento (35,36,93). Sin embargo, el panorama de la muestra analizada en este sentido es alentador. Los pacientes con PITC y síndromes de sobreposición en el Instituto han tendido a tratarse de acuerdo a la magnitud de sus manifestaciones clínicas, con cierta independencia de su serología, y con ello, se han limitado importantemente los riesgos de comorbilidad vinculados al tratamiento agresivo. En suma, esto supone que, si bien es deseable precisar un diagnóstico reumatológico en todos los casos a la brevedad posible, en aquellos enfermos cuyo curso clínico no permite diferenciarlos, el tratamiento debe ser prudente y atendido a la gravedad o levedad de sus manifestaciones.

De los 25 enfermos analizados que tuvieron Padecimiento Indiferenciado del Tejido Conectivo, pudimos constatar que esta enfermedad puede permanecer como tal durante períodos muy prolongados de tiempo, sin que aparezcan cambios clínicos o serológicos tendientes a evolucionar hacia otra enfermedad autoinmune. Así, los PITC parecen constituir un grupo estable de manifestaciones reumáticas oscilantes o variables, de curso benigno y sin incapacidad grave concomitante. Prueba de ello es que este grupo de enfermos fue seguido durante un tiempo promedio de 11.8 años, sin que en consultas sucesivas se pudiera definir un padecimiento reumático claro. A la luz del curso benigno detectado en nuestro análisis histórico, tal falta de definición diagnóstica puede no resultar desventajosa. Se requieren estudios prospectivos en pacientes con manifestaciones indiferenciadas del tejido conectivo para ratificar esta consideración.

Las limitaciones que tuvimos pueden estar relacionadas de manera inherente al tipo de estudio realizado. Un estudio de seguimiento de 1 cohorte pudo haber disminuído la objetividad en cuanto a los datos recabados y a la exploración física realizada. Asimismo, el hecho de que las anotaciones en la historia clínica hayan estado hechas por diferentes reumatólogos ,disminuye la fuerza que algunas observaciones pudieran tener para fines de la correlación estadística. En general, al recabar la información, tomamos los datos del expediente que fueran más consistentes y constantes a lo largo de la evolución clínica. Estudios prospectivos posteriores nos permitirán reafirmar o descartar algunos de los resultados obtenidos. Creemos, sin embargo, que estos hallazgos pueden ser de utilidad para establecer predictores de la evolución y el pronóstico de los pacientes con enfermedades autoinmunes, sobre todo en etapas tempranas del padecimiento. Estos predictores son además accesibles y fáciles de obtener y podrán ayudar a descartar desde etapas iniciales, la necesidad de realizar estudios diagnósticos elaborados y costosos. Además, la posibilidad de hacer un seguimiento histórico de hasta varias décadas, aporta información valiosa en cuanto a la evolución clínica, serológica y pronóstica de este tipo particular de enfermos.

CONCLUSIONES.-

La importancia de conocer la historia natural de este espectro de enfermedades, signos y síntomas reumáticos es de gran relevancia para planear un esquema racional de tratamiento y proveer al paciente de una estimación aproximada y lo más exacta posible de su pronóstico. Son así necesarios estudios prospectivos a largo plazo en enfermos con PITC y síndromes de sobreposición, que incluyan un seguimiento serológico periódico para determinar su evolución y establecer el valor real de ciertos autoanticuerpos, en particular, los dirigidos contra ribonucleoproteínas.

Los enfermos con datos iniciales definidos de enfermedad autoinmune (miopatía inflamatoria, poliartritis y esclerosis proximal) o con evidencia serológica de daño inmune parecen tender a evolucionar, en la mayor parte de los casos, a una enfermedad reumática bien definida y es poco probable que permanezcan como portadores de PITC.

Los pacientes con lupus y sobreposición de alguna otra enfermedad reumática suelen tener manifestaciones "benignas" de LEG (predominantemente articulares y mucocutáneas) y, en general, son tratados de manera conservadora. Parecen tener una evolución menos grave y la presencia de alteraciones neurológicas, que ensombrecen el pronóstico en enfermos con LEG, es prácticamente nula.

El hallazgo de hipomotilidad esofágica asociada a arosclerosis indica la tendencia a evolucionar a EGP. La presencia de daño articular inflamatorio parece repercutir como factor protector para el desarrollo de esta entidad.

Las implicaciones a largo plazo de hacer un diagnóstico definitivo de una enfermedad del tejido conectivo, antes de que se cumplan todos los criterios requeridos, debe de tomarse en cuenta debido a que el enfermo puede no desarrollar el padecimiento y ser sujeto de repercusiones económicas, psicológicas y sociales. Creemos que en ello estriba la importancia de no estigmatizar a un sujeto por una constelación limitada de síntomas. Abordar a estas enfermedades

como un contínuo de alteraciones inmunológicas, expresadas de manera distinta, nos permitirá a futuro conocer más sobre la etiopatogenia de estos cambios, así como tratar a los enfermos de manera más racional.

Estudios adicionales que delineen la asociación de autoanticuerpos con moléculas HLA ofrecerán quizá, la posibilidad de identificar marcadores de susceptibilidad genética que deslinden mejor la heterogeneidad clínica de estas enfermedades del tejido conectivo.

Con estos datos podemos concluir que el síndrome de sobreposición y el padecimiento indiferenciado del tejido conectivo agrupan a una serie de manifestaciones reumáticas multisistémicas y cambiantes que pueden ser precedidas parcialmente por su aparición temporal o su secuencia y que, en general, tienen buen pronóstico si son detectadas oportunamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aalbers R, Groen H, Postma DS et al. Pulmonary function in patients presenting with Raynaud's Phenomenon without an Underlying Connective Tissue Disease. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1989; 16:36-41
- 2.- Alarcón GS, William GV, Singer JZ, et al: Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991;189, 1332-9.
- 3.- Alarcón-Segovia D, Cardiel MH: Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease, study of 593 patients. *J Rheumatol* 1988;16:328-34.
- 4.- Alarcón-Segovia D: Mixed connective tissue disease- a decade of growing pains. *J Rheumatol* 1981;8:535-40.
- 5.- Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Lupus subsets: relationship to genetic and environmental factors. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10:18-24.
- 6.-Allen FV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932;183:187-200.
- 7.- Armstrong RD, Gibson T: Scleroderma and erosive polyarthritis: a disease entity. *Ann Rheum Dis* 1982;41: 141- 6.
- 8.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31: 315-24.
- 9.- Arnett FC, Hirsch TJ, Bian WB et al. Jo-1 antibody system in myositis: relationship to clinical features and HLA. *J Rheumatol* 1981;8:921.
- 10.- Asherson RA, Cervera R, Lahita RG: Latent, incomplete, or lupus at all? *J Rheumatol* 1991;18:1783-6.
- 11.- Asherson RA, Angus H, Matthews JA, et al. The Progressive Systemic Sclerosis Lupus Overlap; An unusual clinical progression. *Ann Rheum Dis* 1991;59:123-7.
- 12.- Bennett R, O'Connell D. Mixed connective tissue disease. A clinicopathological study of 20 cases. *Sem Arthritis Rheum* 1980; 10: 25-52.
- 13.- Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, et al: Anti-Jo-1 antibody: A marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J* 1984; 289:151-2.
- 14.- Black C, Isenberg DA. Mixed Connective Tissue Disease- Goodbye to all that. *Br J Rheumatol* 1992;31:695-700.
- 15.- Blunt RJ, Porter JM: Raynaud syndrome. *Semin Arthr Rheum* 1981; 4:10-21
- 16.- Bohan A: Seronegative systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1979;6:534-40.
- 17.- Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- 18.- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer assisted analysis

- of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977;56:255-87.
- 19.- Borg EJ, Piersma-Wichers G, Smit AJ, Kallenberg CGM, Wouda AA. Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Sem Arthr Rheum* 1994;24:40-7.
- 20.- Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittingham SF. Coexistence of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: clinical, serological and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:173-6.
- 21.- Brock WG: Dermatomyositis and diffuse scleroderma. Differential diagnosis and report of cases. *Arch Dermatol Syphil* 1934;30:227-40.
- 22.- Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and Prognostic Indicators in early Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Ann Intern Med* 1993;118:602-9.
- 23.- Bunch TW, O'Duffy JF, McLeod RA. Deforming arthritis of the hands in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1976;19:243-7.
- 24.- Clegg DO, Williams J, Singer JZ et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with Early Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 1991;18:1340-3.
- 25.- Clements PJ, Furst DE, Campion DS et al: Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum* 1978;21:62-71.
- 26.- Cohen MG, Webb J. Concurrence of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:853-8.
- 27.- Dalakkas LA, Leff RL, Fraser DP, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991;70:360-74.
- 28.- Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Stavropoulos ED, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;15:965-8.
- 29.- Dubois EL, Chadon S, Friou GJ, et al: Progressive systemic sclerosis and localized scleroderma with positive LE cell test and systemic manifestations compatible with SLE. *Medicine* 1971;50: 199-222.
- 30.- Fischmann AS, Abeles M, Zanetti M, Weinstein A, Rothfield N. The coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8:405-15.
- 31.- Flores RH, Stevens MB, Arnett FC. Familial occurrence of progressive systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:321-3.
- 32.- Fox RL, Robinson CA, Curd JG, et al: Sjögren's Syndrome: Proposed criteria for classification. *Arthr Rheum* 1986;29:577-85.
- 33.- Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD: Latent lupus. *J Rheumatol* 1989: 16:475-8.
- 34.- Ginsburg WW, Conn DL, Bunch TW, Mc Duffie FC. Comparison of clinical and serologic markers in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome. A review of 247 patients. *J Rheumatol* 1983;10:235-41.
- 35.- Ginzler E, Berg A. Mortality in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*

1987 (suppl 13); 14:218-22

36.- Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;(supl 13); 14:223-6.

37.- Greer JM, Panush RS: Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1989;149:2473-6.

38.- Groen K., Ter Borg EJ, Postma DS, Wouda BA, Van der mark TW y Kallenberg CGM. Pulmonary Function in systemic lupus erythematosus related to distinct clinical, serological and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992;93:619-27.

39.- Gulko P, Reveille J, Koopman W, Burgard S, Bartolucci A, Alarcon G. Survival impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:224-7.

40.- Hämeenkorpri R., Ruuska P, Forsberg S., Tiilikainen A, Makitalo, R. y Hakala M.: More evidence of distinctive features of mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1992;7: 63-8

41.- Harper FE, Maricq HR, Turner RE, et al. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; 72:883:

42.- Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, et al. Antibody to Jo-1 in polymyositis-dermatomyositis. Association with interstitial pulmonary disease, *J Rheumatol* 1984;11:663-5.

43.- Hoet RM, Koornneef I; de Rooij DJ, van de Putte LB, Van Venrooij WJ. Changes in anti-UI RNA antibody levels correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Arthr Rheum* 1992;35: 1202-10,

44.- Horwitz O: Raynaud's disease and scleroderma. *JAMA* 1979; 241: 1794.

45.- Kallenberg CGM. Connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon alone. *Ann Rheum Dis* 1991;50:666-7.

46.- Kallenberg CGM. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin N Am* 1990;16:11-30.

47.- Kallenberg CGM, Wouda AA, Hoet MIT, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-41.

48.- Kallenberg GCM: Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4:837-42.

49.- Kanfoka H, Hsu K-C, Takeda Y, Sharp GC, Hoffman RW. Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70kD autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:83-94.

50.- Keil H: Dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. A clinical report of transitional cases with consideration of lead a possible etiologic factor. *Arch Intern Med* 1940;60:109-39.

- 51.- Klemperer P, Pollack A, Baehr G : Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942;119:331-2
- 52.- Klippel J. Systemic lupus erythematosus. Treatment related complications superimposed on chronic disease. *JAMA* 1990;263:1812-5.
- 53.- Lally EV. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin in Rheumatol* 1992;4:825-36.
- 54.- Lazaro MA, Maldonado JA, Catoggio LJ, Babini SM, Messina OD, Garcia-Morta O: Clinical and serological characteristics of patients with overlap syndrome: Is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine (Baltimore)* 1989;68:58-65.
- 55.- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- 56.- Le Roy C, Maricq HR, Kahaleh MB: Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthr Rheum* 1989; 23: 341-3.
- 57.- LeRoy EC. Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndromes, and other fibrosing conditions. *Curr Opin in Rheumatol* 1993;4:821-4.
- 58.- Lom-Orta H, Alarcón-Segovia D, Diaz-Jouanen E: Systemic lupus erythematosus. Differences between patients who do and who do not fulfill classification criteria at the time of diagnosis, *J Rheumatol* 1980; 7 :831-7.
- 59.- Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus with other autoimmune diseases: The kaleidoscope of autoimmunity. *Semin Arthr Rheum* 1994;24:105-13.
- 60.- Lovel CR, Jayson MIV. Joint involvement in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1989;8:154-66.
- 61.- Lundberg D, Hedfors E: Clinical course of patients with Anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991. 1511-9.
- 62.- Lundberg J, Nennesmo J, Hedfors E: A clinical, serological and histopathological study of myositis patients with and without Anti'RNP antibodies. *Semin Arthr Rheum* 1992;22:127-38.
- 63.- Maddison PJ. Antinuclear antibodies in the relatives and spouses of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1986;4;61-70.
- 64.- Masi AT, Rodman GP, Madsgen TA, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) *Arthr Rheum* 1980;23:581-90.
- 65.- Mimori T: Scleroderma- polymyositis overlap syndrome. *Int J Dermatol* 1987;26: 419-25.
- 66.- Moutsopoulos HM, Talal N. Connective tissue diseases: One disease or many? *Lupus* 1994;3:5-10
- 67.- Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue disease. *Am J Med Sci* 1993;305:114-9.
- 68.- Nimelstein SH, Brody S, McShane D, et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine* 1980;59:239.
- 69.- Nixon JA: Scleroderma and myositis. *Lancet* 1907;1:79-81.
- 70.- Panush, R.S., Greer J.M. y Morshedjian K.K.: What is Lupus? What is not Lupus? *Rheum Dis Clin of North America* 1993;19 :223-34

- 71.- Panush RS, Edwards NG, Longley S, et al: "Rheupus syndrome. Arch Intern Med 1988;148:1633-6.
- 72.- Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. J Rheumatol 1992;19:1559-65
- 73.- Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, et al. Current concepts in the Idiopathic inflammatory myopathies. Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. Ann Intern Med 1989;111:143-57.
- 74.- Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon: lon-term followup study of 73 cases. Am J Med 1987;83:494-8.
- 75.- Ramirez GR, Asherson RA, Khamashta MA, Cervera R, Cruz DD, Hughes GRV. Adult-onset polymyositis-dermatomyositis: description of 25 patients with emphasis on treatment. Sem Arthr Rheum 1990; 20: 114-20.
- 76.- Ramos Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernandez-Ortiz, J: Articular manifestations of mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum 1979; 22:43-51.
- 77.- Ramos Niembro F. Alarcón Segovia D. Familial aspects of mixed connective tissue disease. Occurrence of systemic lupus erythematosus in another member in two families and aggregation of MCTD in another family. J Rheumatol 1978;5: 473-80.
- 78.- Rechlin M. Problems in differentiating SLE and Mixed Connective Tissue Disease. N Engl J Med 1976;295:1194-5.
- 79.- Reimer G, Scheer U, Peters JM et al. Immunolocalization and partial characterization of a nucleolar autoantigen (Pm-Scl) associated with polymyositis scleroderma overlap syndrome. J Immunol 1986;137-42.
- 80.- Schumacher HR, Jr. Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). A light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid. Am J Clin pathol 1973;60:593-600.
- 81.- Sellick K, Littlejohn WX, Over R. Identifying subclasses of patients with rheumatoid arthritis through cluster analysis. J Rheumatol 1990;17:1613-9.
- 82.- Seville RH: Scleroderma dermatomyositis (with electron mycrographs) Br J Dermatol 1952;64: 467-70.
- 83.- Sharp GC, Irwin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972;52: 148-59.
- 84.- Sharp GC, Anderssen PC. Current concepts in the classification of connective tissue disease overlap syndromes and Mixed Connective Tissue Disease. Am Acad Dermatol 1980;2:269-79.
- 85.- Silman AJ. Scleroderma and survival. Ann Rheum Dis 1991;50:267-9.
- 86.- Studenski S, Allen N, Caldwell D, Rice J, Polisson R. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. Arthritis and Rheum 1987;30:1326-31.

- 87.- Tabott JH, Gall EA, Consolazio WV, et al: Dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis. *Arch Intern Med* 1939;63:476-99.
- 88.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982;25: 1271-7.
- 89.- Thaddeus A, Osial J, Whiteside TL, Buckingham RB et al. Clinical and Serological Study of Sjogren's Syndrome in patients with Progressive Systemic Sclerosis. *Arthr Rheum* 1983;26:111-8.
- 90.- Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T et al. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjogren's Syndrome. *Rheumatol* 22:1-9.
- 91.- Tuffanelli DL, Winkelman RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
- 92.- Valentine G, Improta RDG, Resse M. Antinuclear antibodies in first-degree relatives of patients with polymyositis-dermatomyositis: analysis of the relationship with HLA haplotypes. *Br J Rheumatol* 1991;30:425-32.
- 93.- Urowitz M, Gladman D. Late mortality in SLE. The price we pay for control. *J Rheumatol* 1980;7:412-6.
- 94.- Urowitz M. Is "aggressive" therapy necessary for systemic lupus erythematosus? *Rheum Dis Clin N Am* 1993;19:263-70.
- 95.- Van den Hoogen F, Sprock P, Boostma H et al. Long term follow up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol* 1994;13
- 96.- Venable PJW. Overlap Syndromes. En: Klippel JH. *Rheumatology PA Dig* 1994
- 97.- Weiner ES, Hildebrandt S, Sencgal JL et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and antitopoisomerase I antibodies in Raynaud's disease: a prospective study. *Arthr Rheum* 1991;34:68-77.
- 98.- Wild W, Beetham WP: Erosive arthropaty in systemic scleroderma. *JAMA* 1975;232:511-12.
- 99.- Wouda AA. Raynaud's phenomenon. Photoelectric plethysmography of the fingers of persons with and without Raynaud's phenomenon during cooling and warming up. *Acta med Scand* 1977;201:519.
- 100.- Yaneva M, Arnett FC. Antibodies against Ku protein in sera from patients with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1989;76:366-72
- 101.- Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, et al. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthr Rheum* 1983;26:604-11.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

PESO ESPECIFICO ASIGNADO A CADA VARIABLE

CRITERIO	VALOR	CRITERIO	VALOR
ESCLERODERMIA		LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO	
*Esclerosis proximal	5	*Lupus discorde	6
*Esclerodactilia	4	*Afeccion SNC	5
*Fibrosis pulmonar	3	*Eritema malar	4
*Alteraciones esofagicas	2	*Fotosensibilidad	3
*Raynaud	1	*Ulceras orales	2
ARTRITIS REUMATOIDE		*Afeccion renal	1
*Artritis simetrica	5	DERMATOMIOSITIS	
* + de 3 articulaciones	4	*Biopsia muscular	5
*Dano radiologico	3	*Electromiografia	4
*Factor Reumatode +	2	*Enzimas elevadas	3
*Nodulos reumatoides	1	*Debilidad muscular	2
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo		*Exantema cutaneo	1
*AntiRNP > 1:1600	6		
*Artritis	5		
*Edema de manos	4		
*Raynaud	3		
*Acrosclerosis	2		
*Miositis	1		

TABLA 2.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

RELACION MUJER:HOMBRE **23.6 (71:3)**

	N (%)
EXPOSICION A TOXICOS	1 (1.4)
INYECCION DE MODELANTES	1 (1.4)
TABAQUISMO	13 (17.6)
ALCOHOLISMO	5 (6.8)
MENOPAUSIA	15 (21.4)
ADMINISTRACION DE ESTROGENOS	10 (14.0)
ABORTOS ESPONTANEOS	11 (15.3)
EMBARAZOS PROBLEMA	7 (9.6)
OTRAS ENFERMEDADES	13 (17.6)

N= 74

TABLA 3.

ANTECEDENTES FAMILIARES

CASO	FAMILIAR	# FAMILIARES AFECTADOS
UCTD	AR	1
UCTD	AR	1
UCTD	AR	1
UCTD	MORFEA	1
EGP	LEG	1
EGP	LEG	1
RHUPUS	AR	1
RHUPUS	AR	2
EGP+DM	AR	1
EGP+DM	AR	1
EGP+DM	ARTRITIS PSORIASICA	1
AR+DM	AR	1
AR+EGP	EGP	1
AR+EGP	AR	1
EGP+LEG	EGP	1
RHUPUS+EGP	AR	2

N=74

TABLA 4

CARACTERISTICAS CLINICAS I

DATO CLINICO	n (%)	DATO CLINICO	n (%)
DANO ARTICULAR	60 (81.1)	DANO CUTANEO	59 (79.7)
• TIPO JACCOUD	27 (36.5)	• ESCLERODACTILIA	23 (31.1)
• SIMILAR A AR	17 (23.0)	• ERITEMA MALAR	22 (29.7)
• SOLO ARTRALGIAS	17 (23.0)	• ESCLEROSIS PROXIMAL	15 (20.3)
• DAÑO TENDINOSO	1 (1.4)	• FOTOSENSIBILIDAD	14 (19.0)
		• TELANGIECTASIAS	12 (16.2)
DANO CARDIOPULMONAR	32 (43.2)	• EXANTEMAS	6 (8.1)
• FIBROSIS PULMONAR	18 (24.7)	• LUPUS DISCOIDE	2 (2.7)
• SEROSITIS	15 (20.3)	• ESCLERODERMIA LIMITADA	1 (1.4)
• HAP	8 (11.1)	• CALCINOSIS	10 (13.5)
• MIOCARDITIS	3 (4.1)	DANO MUSCULAR	23 (31.1)
• ISQUEMIA MIOCARDICA	3 (4.1)	• MIOSITIS	20 (27.0)
• CONDUCCION	2 (2.7)	• DESGASTE SECUNDARIO	3 (4.1)
DANO VASCULAR	57 (77.0)	• DM CLASICA	2 (2.7)
• RAYNAUD	51 (68.9)		
• VASCULITIS	15 (20.3)		

N=74

TABLA 4 (CONT)**CARACTERISTICAS CLINICAS**

DATO CLINICO	n (%)	DATO CLINICO	n (%)
DANO RENAL	11 (15.0)	DANO GI	24 (32.4)
•GMN LUPICA	4 (5.6)	•ESOFAGICO	20 (27.0)
•TOXICIDAD	1 (1.4)	•MALABSORCION	5 (6.8)
•SEDIMENTO ANORMAL	6 (8.0)	•HCA	2 (2.8)
DANO HEMATOLOGICO	16 (21.6)	DANO NEUROLOGICO	11 (14.9)
•LEUCOLINFOPENIA	7 (9.5)	•CONVULSIONES	5 (6.8)
•TROMBOCITOSIS	6 (8.1)	•ICT	2 (2.8)
•HEMOLISIS	3 (4.1)		
•TROMBOCITOPENIA	2 (2.7)		
O.SENTIDOS	24 (32.4)		
•SICCA	20 (27.8)		
•ULCERAS ORALES	5 (6.8)		
•UVEITIS	2 (2.7)		

N=74

HCA=hepatitis cronica activa; ICT=isquemia cerebral transitoria

TABLA 5

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

	n(%)
GLOBAL	47 (64.3)
FR >1:320	22 (30)
ANTI dsDNA	17 (22.5)
Acs. ANTICENTROMERO	15 (20)
CELS LE +	12 (16.3)
ANTI RNP >80%	9 (12.7)
ENA Indeterminado	2 (3.2)

N= 74

FIGURA 1. TRATAMIENTO

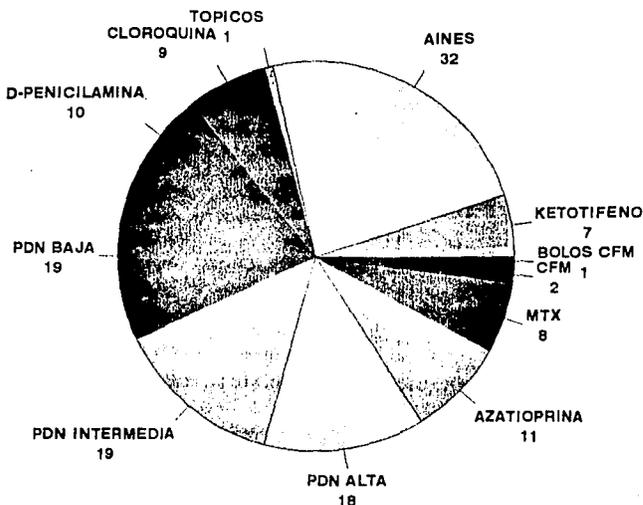
No. DE PACIENTES QUE LO UTILIZARON

TRATAMIENTO	%	#
GLOBAL	81.1	60
AINES	43.2	32
KETOTIFENO	9.5	7
TOPICOS	1.4	1
CLOROQUINA	12.2	9
D-PENICILAMINA	13.5	10
PDN BAJA	25.7	19
PDN INTERMEDIA	25.7	19
PDN ALTA	24.3	18
AZATIOPRINA	14.9	11
METOTREXATE	10.8	8
CFM	3.7	2
BOLOS CFM	1.4	1
OTROS	8.0	6

N=74

FIGURA 1. TRATAMIENTO

No. DE PACIENTES QUE LO UTILIZARON



La suma total excede 74, dado que un paciente pudo recibir mas de un tratamiento
 MTX=Metotrexate, CFM=Ciclofosfamida, PDN=Prednisona

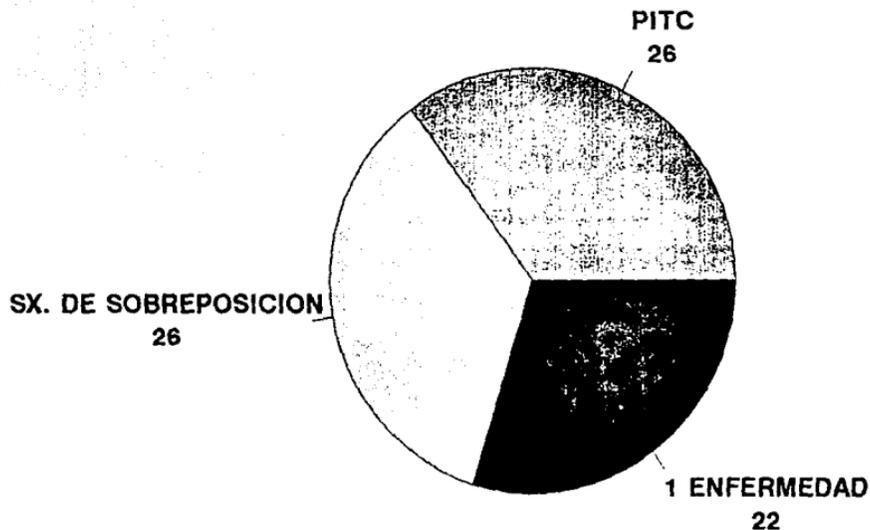
FIGURA 1. TRATAMIENTO

% DE ENFERMOS QUE LO UTILIZARON

TRATAMIENTO	%	#
GLOBAL	81.1	60
AINES	43.2	32
KETOTIFENO	9.5	7
TOPICOS	1.4	1
COLORQUINA	12.2	9
D-PENICILAMINA	13.5	10
PDN BAJA	25.7	19
PDN INTERMEDIA	25.7	19
PDN ALTA	24.3	18
AZATIOPRINA	14.9	11
METOTREXATE	10.8	8
CFM	3.7	2
BOLOS CFM	1.4	1
OTROS	8.0	6

N=74

FIGURA 2

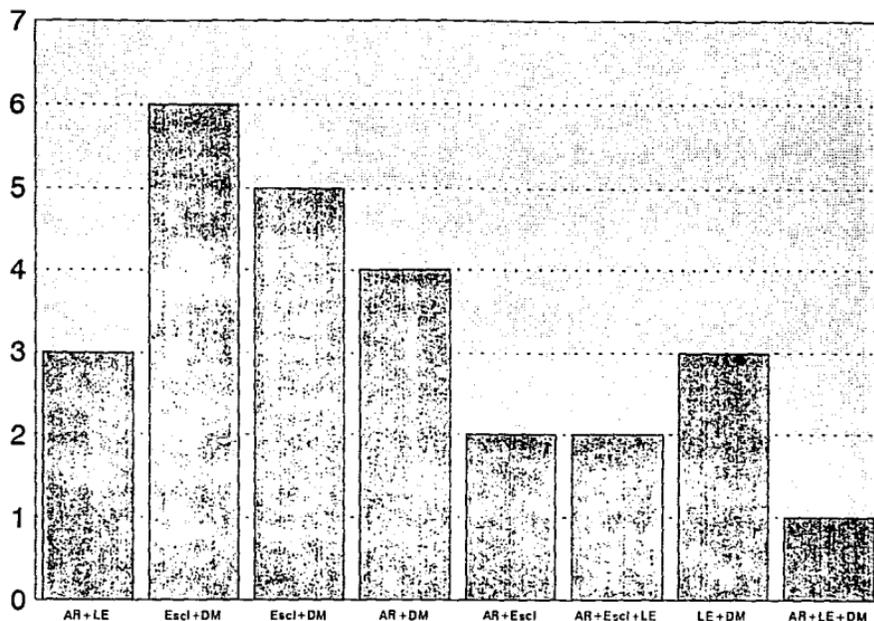


CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

PITC=padecimiento indiferenciado del tejido conectivo

1 ENFERMEDAD= padecimiento reumatico definido asociado con datos de otra colagenopatia

FIGURA 3. SINDROME DE SOBREPOSICION ASOCIACIONES PREDOMINANTES



Escl=esclerodermia, AR=artritis reumatoide, LE=lupus eritematoso,DM=dermatomiositis

TABLA 6

CARACTERISTICAS DE LOS "CLUSTERS" SELECCIONADOS *

# de CLUSTER	# de PACIENTES	CARACTERISTICAS	OBSERVACIONES ^
1	25	PITC	Enfermos que no cumplen criterios para ninguna enfermedad reumática definida
4	9	AR+LEG	Todos del sexo femenino, en quienes coexisten marcadores serológicos de ambas enfermedades
5	15	EGP Y OTRAS	Incluye pacientes con EGP aislada o con esta enfermedad y la combinación con otras
7	13	LUPUS Y OTROS DATOS	Engloba enfermos con sobreposiciones de LEG y otras enfermedades reumáticas excluyendo AR. Daño predominantemente articular y cutáneo

* Los "clusters" engloban al 84% de los enfermos estudiados

^ Para mayores datos referirse al texto

TABLA 7

PADECIMIENTO INDIFERENCIADO DEL TEJIDO CONECTIVO

DATO CLINICO	^ RAZON MOMIOS	IC 95%	VALOR DE P
ARTRITIS SIMETRICA	0.126	(.042 -.38)	0.0003
DANO INMUNOLOGICO	0.190	(.066 -.55)	0.002
DANO ARTICULAR	0.133	(.036 -.49)	0.002
ARTRITIS EN MANOS	0.189	(.065 -.54)	0.002
ESCLEROSIS PROXIMAL	0.131	(.035 -.49)	0.002
ESCLERODACTILIA	0.198	(.052 -.75)	0.017
MIOSITIS	0.150	(.031 -.71)	0.017
LESIONES CUTANEAS*	0.248	(.076 -.81)	0.020
DANO GI	0.276	(.082 -.93)	0.037
DANO PULMONAR	0.197	(.041 -.94)	0.042
DANO ESOFAGICO	0.257	(.067 -.98)	0.047

^ Un valor de Razon de Momios > 1 indica datos a favor de PITC mientras que un valor > 1 aumenta el riesgo para dicho padecimiento.

** Incluye Eritema malar, fotosensibilidad y diversos exantemas no prototipicos*

TABLA 8 .PADECIMIENTO INDIFERENCIADO DEL TEJIDO CONECTIVO
ANALISIS MULTIVARIADO

DATOS CLINICOS	^ RAZON MOMIOS	IC 95%	valor de P
ARTRITIS SIMETRICA	0.014	(.001 -.16)	0.0006
ESCLEROSIS PROXIMAL	0.018	(.001 -.23)	0.002
DEBILIDAD MUSCULAR	0.052	(.003 -.77)	0.032

^ Un valor de Razon de Momios > 1 indica datos a favor de adquirir PIRC mientras que un valor < 1 disminuye el riesgo para adquirir dicho padecimiento

TABLA 9

ARTRITIS REUMATOIDE + LUPUS

*DATO CLINICO	^ RAZON MOMIOS	IC 95 %	Valor de P
DANO RADIOLOGICO	27.5	(4.5-167.8)	0.0003
TROMBOCITOSIS	10.3	(1.7- 62.9)	0.011
+ 3 ARTICULACIONES	15.6	(1.8-133.1)	0.012
EDEMA DE MANOS	12.0	(1.4-101.7)	0.022
ARTRITIS EROSIVA	5.5	(1.3- 23.7)	0.021
Acs. ANTINUCLEARES	4.9	(1.1- 21.7)	0.037
FACTOR REUMATOIDE +	4.5	(1.05-18.9)	0.042

* Para precisiones respecto de los datos señalados referirse al texto

^ Un valor de razon de momios > 1 indica datos a favor del Sx. de sobreposicion mientras que un valor < 1 disminuye tal riesgo

TABLA 10. ARTRITIS REUMATOIDE + LUPUS*

ANALISIS MULTIVARIADO

DATOS CLINICOS	RAZON MOMIOS	IC 95 %	Valor de P
DANO ARTICULAR	41.3	(4.2- 405.9)	0.001
TROMBOCITOSIS	22.9	(1.5- 434.8)	0.023

**ibidem tabla 9*

TABLA 11

ESCLERODERMIA Y OTRAS*

DATO CLINICO	^ RAZON MOMIOS	IC 95%	Valor de P
PIEL DURA	17.44	(4.2- 72.5)	0.0001
DANO GI	15.65	(3.8- 64.5)	0.0001
AFECCION ESOFAGICA	15.27	(3.9- 58.7)	0.0001
ESCLEROSIS PROXIMAL	13.24	(3.5- 50.3)	0.0001
ACROSCLEROSIS	9.11	(2.3- 36.3)	0.0017
FIBROSIS PULMONAR	5.48	(1.6- 18.6)	0.0063
BIOPSIA DE PIEL	14.37	(1.4-142.4)	0.0227
CALCINOSIS	7.12	(1.0- 47.4)	0.0422
MIOPATIA	3.09	(1.0- 10.8)	0.0430
ARTRITIS SIMETRICA	0.22	(.06- .7)	0.0172

*El grupo consiste predominantemente en Esclerodermatomiositis y EGP con datos de otra colagenopatía

^ Un valor de razon de momios >1 indica datos a favor de Sx de Sobreposicion mientras que un valor < 1 disminuye el riesgo de dicha asociacion.

TABLA 12 ESCLERODERMIA Y OTRAS*

ANALISIS MULTIVARIADO

DATOS CLINICOS	RAZON MOMIOS	IC 95%	valor de P
DANO ESOFAGICO	7.70	(1.8-33.2)	0.006
ACROSCLEROSIS	6.11	(1.2-29.9)	0.025
RIGIDEZ MATUTINA	0.19	(0.03-1.2)	0.07

**Ibidem pie tabla 11*

TABLA 13

LEG ASOCIADO A OTRAS MANIFESTACIONES *

DATO CLINICO	^ RAZON MOMIOS	IC 95%	VALOR DE P
JACCOUD	9.08	(1.8- 44.7)	0.0066
ERITEMA MALAR	3.6	(0.9- 13.5)	0.009
FOTOSENSIBILIDAD	4.9	(1.3- 18.1)	0.016
ULCERAS ORALES	5.4	(1.5- 19.06)	0.05
ESCLEROSIS PROXIMAL	0.10	(0.01- 0.85)	0.035

**El grupo incluye pacientes que reúnen criterios para LEG, excepto los llamados Rhupus (Tablas 13,14)*

^ Un valor de razon de momios >1 indica un dato a favor de sx. de sobreposicion mientras que un valor < 1 disminuye el riesgo de dicha asociacion

TABLA 14.LEG ASOCIADO A OTRAS MANIFESTACIONES*
ANALISIS MULTIVARIADO

DATOS CLINICOS	RAZON MOMIOS	IC 95 %	VALOR DE P
JACCOUD	48.2	(3.2- 726.7)	0.005
FOTOSENSIBILIDAD	79.5	(4.0-1581)	0.004
ESCLEROSIS PROXIMAL	0.0026	(.000037-.179)	0.006

**Ibidem pie tabla 13*

PADECIMIENTOS INDIFERENCIADOS DEL TEJIDO CONECTIVO
CUESTIONARIO DE PACIENTES

A). FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE _____

1. SEXO (1= FEM, 2= MASC 9=NSA) _____

2. F.d.N.

 día mes año

5. EDAD años

6. Ingreso al INNSZ

9. REGISTRO

Teléfonos

B). ANTECEDENTES FAMILIARES (0 = NO, 1 = SI, 9 = NSA)

10. Niega antecedentes de E.T.C.

11. E.T.C. localizada u órgano-especifica

12. E.T.C. generalizada (colagenopatía _____)

C). ANTECEDENTES PERSONALES (0 = NO, 1 = SI, 9 = NSA)

13. EXP. A TOXICOS (solventes, resinas, etc.)

14. ANT. LABORALES _____

15. MENOPAUSIA

 16. Fecha (mes/año)

18. USO DE ESTROGENOS

 19. Fecha de inicio (mes/año)

Tipo (especificar) _____

21. ABORTOS ESPONTANEOS #

22. EMBARAZOS PROBLEMA

Especificar _____

23. TABAQUISMO

 24. # cigarrillos / día

 25. No. años fumando

26. USO CRONICO DE FARMACOS

especificar _____

FALLA DE ORIGEN

27. ALCOHOLISMO

28. No. años bebiendo

29. USO DE HORMONALES (anticonceptivos)

30. tiempo de uso (meses)

31. INYECCION MODELANTES

32. Fecha última aplicación

Tipo _____ 35. Dosis total estimada mL

Sitios de aplicación _____

36. Prótesis o implantes mamarios

Tipo _____

D). OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES

37. (0 = NO, 1 = SI, 9 = NSA)

Especificar _____

E). DATOS DE EXCLUSION DIAGNOSTICA

101. DAÑO ARTICULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102. Similar a Artritis Reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
103. Tipo Jaccoud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
104. Afección tendinosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
105. Sólo artralгия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
106. Predominante degenerativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
107. AFECCION CARDIOPULMONAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
108. Serositis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
109. Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
110. Neumonitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
111. Fibrosis pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
112. Trastornos de conducción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
113. Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
114. Hipertensión arterial pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
115. LESIONES CUTANEAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
116. Exantemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
117. Eritemas fijos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
118. Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119. Lupus discoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
120. Telangiectasias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121. Esclerodermia limitada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122. Esclerodactilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123. Esclerosis proximal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124. Otras inflamatorias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FALLA DE ORIGEN

170. OTRAS

Especificar

F).TRATAMIENTO. (0 = NO, 1 = SI 9=NHD).

200.

201. AINES

202. Ketotifeno

203. Tópico (protector solar, lubricante)

FECHA DE INICIO

FECHA DE SUSPENSION

204. Clq

207. Clq

210. Clq

213. Dpenl

216. Dpenl

219. Dpenl

222. PDN baja

225. PDN baja

228. PDN baja

231. PDN baja

234. PDN baja

237. PDN Inter

240. PDN Inter

243. PDN Inter

246. PDN Inter

249. PDN alta

252. PDN alta

255. PDN alta

258. PDN alta

261. PDN alta

264. AZA

267. AZA

270. AZA

273. MTX

276. MTX

279. MTX

282. CFM oral

285. CFM oral

288. AZA+CFM vo

291. AZA+CFM vo

FALLA DE ORIGEN

H. CRITERIOS DE ENFERMEDAD REUMATICA DEFINIDA (0 = NO, 1 = SI, 9=NHD)

400. Suma de datos para LEG	#			
401. Poliartritis no erosiva	<input type="checkbox"/>			
402. Eritema malar	<input type="checkbox"/>			
403. Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>			
404. Ulceras orales	<input type="checkbox"/>			
405. Lesiones discoides	<input type="checkbox"/>			
406. Daño neurológico	<input type="checkbox"/>			
407. Serositis	<input type="checkbox"/>			
408. Afección renal	<input type="checkbox"/>			
409. Daño hematológico	<input type="checkbox"/>			
410. Antinucleares	<input type="checkbox"/>			
411. Daño inmunológico	<input type="checkbox"/>			
412. Cumple CRITERIOS	<input type="checkbox"/>			
500. Suma de datos para AR	#			
501. Rigidez matutina	<input type="checkbox"/>			
502. Afección > 3 gpos.	<input type="checkbox"/>			
503. Artritis en manos	<input type="checkbox"/>			
504. Artritis simétrica	<input type="checkbox"/>			
505. Nódulos reumatoides	<input type="checkbox"/>			
506. Factor reumatóide	<input type="checkbox"/>			
507. Radiológico	<input type="checkbox"/>			
508. Más de 6 semanas	<input type="checkbox"/>			
509. 2-5 vistas por médico	<input type="checkbox"/>			
510. Cumple CRITERIOS	<input type="checkbox"/>			
600. Suma de datos para EGP	#			
601. Endurecimiento piel	<input type="checkbox"/>			
602. Raynaud	<input type="checkbox"/>			
603. Esclerosis proximal	<input type="checkbox"/>			
604. Calcinosis	<input type="checkbox"/>			
605. Afección esofágica	<input type="checkbox"/>			
606. Compromiso pulmonar	<input type="checkbox"/>			
607. Telangiectasias	<input type="checkbox"/>			
608. Scl-70 o centrómero	<input type="checkbox"/>			
609. Biopsia con fibrosis	<input type="checkbox"/>			
610. Cumple CRITERIOS	<input type="checkbox"/>			
700. Suma de datos para DM/PM	#			
701. Debilidad muscular	<input type="checkbox"/>			
702. Evidencia histológica	<input type="checkbox"/>			
703. Evidencia enzimática	<input type="checkbox"/>			
704. Electromiografía	<input type="checkbox"/>			
705. Pápulas de Gottron	<input type="checkbox"/>			
706. Heliotropo	<input type="checkbox"/>			
707. Cumple CRITERIOS	<input type="checkbox"/>			

FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

CASOS DE SINDROMES DE SOBREPOSICION

FOTOGRAFIA 1.- Radiografía de manos de paciente con síndrome de sobreposición de AR y LEG de 14 años de evolución. Nótese las subluxaciones y el daño carpiano.

FOTOGRAFIA 2.- Radiografía de manos que muestra erosiones marginales en articulaciones metacarpofalángicas en un caso de "Rhubus" de corta evolución.

FOTOGRAFIA 3.- Resorción de penachos óseos en ortijos acompañada de erosiones marginales (Radiografía de pie de un caso de sobreposición de AR y esclerodermia).

FOTOGRAFIA 1

FOTOGRAFIA 2

FOTOGRAFIA 3