

## ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONECTIVO Y EMBARAZO Mixed connective tissue disease and pregnancy

Juan P. Matzumura Kasano<sup>1</sup>, Enriqueta Shimabukuro Teruya<sup>2</sup>, Hugo Gutiérrez Crespo<sup>3</sup>

### Resumen

La enfermedad mixta de tejido conectivo inicialmente fue descrita por Sharp en el año 1972 como un síndrome con manifestaciones clínicas de lupus, esclerodermia y polimiositis, presencia elevada de anticuerpos antinucleares sensibles a la acción de la enzima ribonucleoproteína.

La gestación es considerada una entidad fisiológica de evaluación normal en pacientes que cursan con un embarazo y enfermedad mixta de tejido conectivo. No se altera el tratamiento para las manifestaciones locales de esta enfermedad. Estas pacientes tienen un riesgo incrementado de presentar abortos, parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino, muerte fetal y riesgo de lupus neonatal.

El caso describe la asociación de embarazo y enfermedad mixta de tejido conectivo con sus diferentes manifestaciones antes de cursar un embarazo, cuando el historial obstétrico se ve afectado por los antecedentes. Posteriormente se asocia con una artrosis de cadera, por lo cual se decide realizar una cesárea, la cual culmina con una histerectomía producto de una atonía uterina y anemia severa.

**Palabras clave:** Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, embarazo

### Abstract

The mixed connective tissue disease was primary described by Sharp in 1972, like a syndrome with clinical manifestation of lupus, scleroderma, polymyositis and antibody antinuclear sensitive to the action of the ribonucleoprotein enzyme.

The pregnancy is considered a normal physiological situation in patients who are pregnant and have mixed connective tissue diseases. The treatment does not change for the local manifestations of the disease. These patients have increased their risk in having abortion, early labor, intrauterine growth retardation, fetal death, and increased risk of neonatal lupus.

The case describes the association of pregnancy and mixed connective tissue disease with its different forms before filing a pregnancy, when the obstetric history is affected by the background and subsequently is associated with osteoarthritis of the hip. In conclusion we decided to perform a caesarean section, which ends in a hysterectomy, that came from the fact of uterine atony and severe anemia.

**Key Word:** Mixed connective tissue disease, pregnancy

(1) Médico Ginecólogo Obstetra. Jefe de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del Policlínico Peruano Japonés. Docente Asociado de la Universidad de San Martín de Porres. Facultad de Obstetricia y Enfermería.

(2) Médico Ginecóloga Obstetra del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Policlínico Peruano Japonés y Clínica Centenario Peruano Japonesa.

(3) Obstetra. Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del Policlínico Peruano Japonés.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente las manifestaciones producidas por la enfermedad mixta de tejido conectivo obligan a muchos pacientes a acudir a consulta ambulatoria y en algunos casos a los servicios de urgencias médicas<sup>1</sup>. Aproximadamente un 22% de los casos solo tiene una manifestación inicial, pero con un diagnóstico incierto o no diagnosticado, lo cual dificulta de alguna manera su tratamiento correcto y adecuado<sup>2,3</sup>.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Sharp et al<sup>2</sup> el año 1972 al observar a un grupo de pacientes con rasgos clínicos de lupus, esclerodermia y polimiositis

que presentaban un indicador inmunológico característico: la presencia de valores muy elevados de anticuerpos antinucleares y sensibles a la acción de la enzima ribonucleasa, lo que sugería una especificidad antigénica frente a una ribonucleoproteína nuclear (RNP)<sup>4</sup>.

La enfermedad mixta de tejido conectivo posee diversos síntomas de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoidea juvenil, síndrome de Sjogren, miositis, dermatomiositis); por ello, diversos clínicos emplean criterios de diagnóstico como los criterios de Sharp<sup>4,5</sup>.

Las enfermedades autoinmunes están causadas por una alteración en la respuesta inmunológica. Debido a que no se piensa en ellas, el diagnóstico no se hace con la frecuencia que en realidad tienen, pero es cierto que son más comunes en mujeres, principalmente en edad reproductiva y, por lo tanto, pueden presentarse durante el embarazo.

Una gestación es considerada una entidad clínica fisiológica de evaluación normal. Cuando el embarazo se asocia con alguna patología que compromete la salud materno-fetal, conlleva la denominación de "embarazo de alto riesgo"<sup>6</sup>. Esta asociación puede presentarse antes y durante el embarazo o durante el parto y/o puerperio.

El embarazo en pacientes con enfermedad mixta de tejido conectivo no altera el tratamiento de las manifestaciones locales de la enfermedad. La mayoría de los embarazos se producen antes de la aparición inicial de la enfermedad<sup>7,8</sup>. Estas pacientes tienen mayor riesgo de presentar abortos, parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino, hipertensión arterial, muerte fetal intraútero, inclusive el riesgo de lupus neonatal.

En nuestro país existen pocos trabajos nacionales sobre la enfermedad mixta del tejido conectivo y embarazo; por ello surge nuestra inquietud investigadora por presentar el presente caso clínico con el objetivo de conocer mejor el comportamiento de esta enfermedad y sus repercusiones en la salud materno fetal, que permitan ser útiles en futuras investigaciones<sup>9</sup>.

### Presentación del caso

6 setiembre de 2006: paciente de 43 años acude a consulta externa por presentar amenorrea secundaria; refiere fecha de última menstruación en mayo del 2006. Los antecedentes obstétricos están comprendidos por G3, un aborto y dos partos eutócicos. La paciente refiere tratamiento actual para enfermedad mixta de tejido conectivo y/o colagenopatía.

Al revisar el historial clínico de la paciente se encuentran los siguientes diagnósticos previos procedentes del Servicio de Reumatología y Neumología: enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial difusa, respectivamente. Asimismo un informe radiológico de columna-dorso lumbar: escoliosis en "S" itálica dorsal dextrocóncava y lumbar

dextroconvexa con rotación de los cuerpos vertebrales sobre su eje. Densidad ósea disminuida de aspecto osteoporótico.

Al realizar el examen físico se encuentra una altura uterina de 16 cm, frecuencia cardíaca fetal de 160 latidos por minutos. Al examen vaginal se evidencia presencia de flujo grumoso, por lo cual se decide solicitar ecografía y exámenes auxiliares.

**20 de setiembre de 2006:** paciente acude a la consulta externa con los siguientes resultados:

PCR = 16mg/l

RA TEST = 128

Anticuerpos antinucleares (positivo)

Hemoglobina = 6,9 grms%

Plaquetas = 439,000 m3

E.coli = 80,000 UFC/ml

Ecografía Obstétrica: gestación única de 20 Semanas (9 set. 06)

Diagnóstico: Gestación de 20 semanas + anemia + infección de tracto urinario

Se proporciona tratamiento con Cefuroxime 500 mg c/12 horas por 7 días.

Por lo cual se solicita interconsulta a hematológica.

Ecografía obstétrica: 24-10-06. Número de examen G4: Gestación única de 25 semanas.

Evolución del embarazo:

**30 de noviembre de 2006:** con diagnóstico de gestación de 30 semanas. Peso= 50.600 kg, PA= 150/90 ml hg, Hb= 6,4 gms%, AU= 28 cms, FCF= 136 latidos por minuto, presencia de movimientos fetales; paciente solo refiere síntomas de prurito vulvar y polaquiuria. Se requiere una evaluación actualizada de reumatología, la cual concluye con los siguientes diagnósticos: Lupus eritematoso sistémico + esclerodermia + enfermedad mixta de tejido conectivo + anemia severa.

**21 diciembre de 2006:** acude a consulta por presentar dolor en cadera y presencia de moco oscuro por vía vaginal. Al examen físico: PA: 120/80 ml Hg. Peso: 52,400 kg. FCF= 140x'. Se sugiere a la paciente reposo absoluto y control semanal.

**26 diciembre de 2006:** 09:30 horas: acude a Servicio de Emergencia de la Clínica Centenario Peruano Japonesa por presentar contracciones uterinas y con presencia de pérdida sanguínea hace 6 horas aproximadamente. Al realizar el examen se encuentran FCF 142x', feto

longitudinal cefálico, con dinámica uterina c/15-10'(++); al examen vaginal: cérvix cerrado posterior y presencia de flujo amarillento. Se procede a hospitalizar a la paciente con diagnóstico de gestación de 35 -36 semanas-amenaza de parto pretérmino y con el siguiente tratamiento: dextrosa 5%, AD 1000cc + 60 mg/ml de clorhidrato de isoxsuprina. Se solicita hemoglobina, cuyos resultados son: hemoglobina: 6,0 grm% y recuento de plaquetas: 317.600 /mm<sup>3</sup>, Grupo sanguíneo: O+.

A las 10:20 horas se recomienda interconsulta con Cardiología y Medicina Intensiva con la finalidad de reevaluar el caso; culminado la misma se decide programar cesárea de emergencia con solicitud de transfusión sanguínea.

13:25 horas: se ingresa a sala de operaciones con diagnóstico preoperatorio: gestación de 34-

35 semanas / parto prematuro / distocia ósea (artrosis de cadera), Figura 1.

**Hallazgos:** recién nacido vivo de sexo masculino, llanto inmediato; posteriormente se evidencia presencia de quistes paratubáricos bilaterales y atonía uterina que no cede a oxitócicos ni ergotámicos; por lo cual se procede a realizar histerectomía convencional + SOB, además de soporte transfuncional de 3 PG. Culminado el acto operatorio se traslada a Unidad de Cuidados Intermedios.

Evolución mediata afebril, hemodinámicamente estable; cursa adecuado control analgésico y HTA que fue controlada con medicación condicional; transcurridas 12 horas de evolución favorable se transfiere a su habitación con evolución favorable.

**Día 29 de diciembre:** luego de evaluación médica se indica alta a la paciente y recién nacido con indicaciones y control semanal.

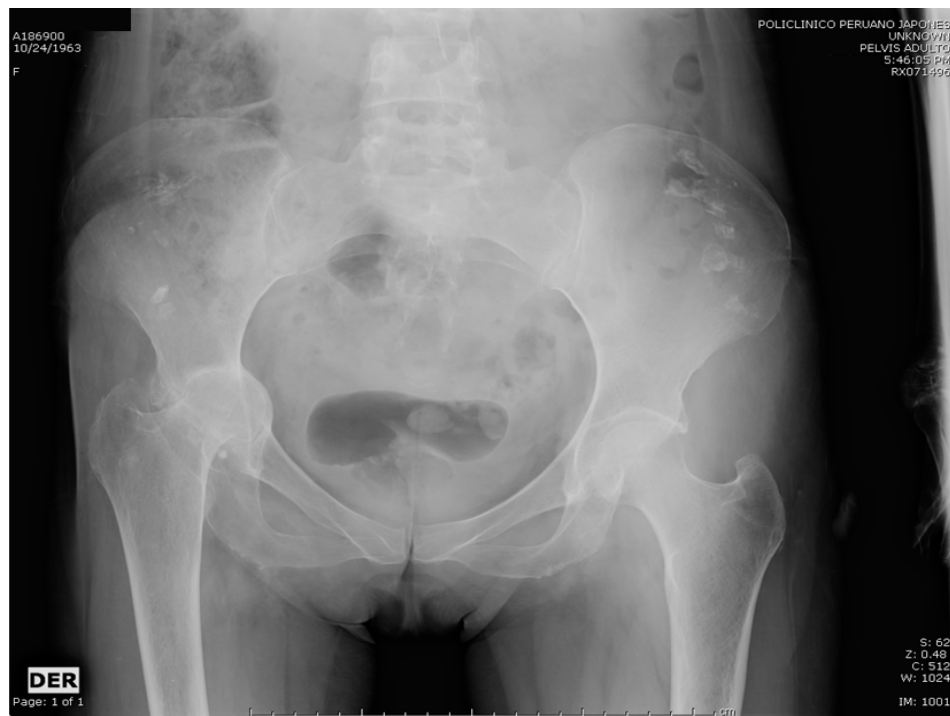


Figura 1. Imagen radiológica. Artrosis de cadera.

## DISCUSIÓN

La enfermedad mixta de tejido conectivo se definió inicialmente como una asociación de aspectos clínicos típicos de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica(ES) y polimiositis(PM)<sup>2</sup>, los cuales

tienen una característica determinada por la presencia del fenómeno de Reynaud, edema de manos, sinovitis, acrosclerosis y miositis, conjuntamente con la detección de anticuerpos antirribonúcleo proteína (RNP). Según los datos epidemiológicos, afecta mayoritariamente a las mujeres entre los 40 a 50 años de vida<sup>6, 10</sup>.

Algunas investigaciones mencionan criterios de diagnóstico para realizar un mejor abordaje de la enfermedad mixta del tejido conectivo:

a. Serológicos:

Título positivo de anticuerpos anti U1- RNP ( $\geq 1,600$ ).

b. Clínicos:

Edema de manos.

Sinovitis.

Miositis.

Fenómeno de Raynaud.

Acrosclerosis.

Los estudios iniciales deberían incluir: radiografía de tórax, esófago-gástrica para evaluar la motilidad esofágica y eco cardiografía, con el fin de evaluar la función valvular y miocárdica y obtener un promedio de la presión arterial pulmonar<sup>8,11</sup>.

Existe una consideración especial por la poliartritis como una característica prominente que posee sintomatología leve, pero que puede ser deformante y erosiva. Puede asociarse a una erupción cutánea, con descamación de dedos; asimismo puede existir compromiso importante a nivel de la articulación temporomandibular<sup>9</sup>. A nivel cardiológico pueden observarse anomalías pericárdicas, como el engrosamiento o derrame pericárdico sin evidencia hemodinámica significativa.

La mayoría de las pacientes obstétricas que tiene una patología asociada como la enfermedad mixta de tejido conectivo, tiene mayor riesgo de pérdida fetal no atribuible a los autoanticuerpos. Asimismo existe riesgo de lupus neonatal, muerte fetal y prematuridad, debiendo evaluarse la función hematológica, renal, y si dispone de ultrasonido doppler con la finalidad de monitorear una adecuada circulación útero placentaria en forma mensual<sup>12</sup>. A ello se incorpora una vigilancia fetal a partir de las 34 semanas.

El caso descrito no presentó riesgo de amenaza de aborto durante las primeras semanas de embarazo; sin embargo, la paciente cursó con anemia y trabajo de parto pretérmino, propio de la enfermedad mixta de tejido conectivo antes descrita.

La amenaza de parto prematuro fue indicación para hospitalizar a la paciente, y por otra parte, la evaluación fetal no evidenció patología alguna en el feto y el recién nacido, según refieren algunos autores. Con respecto a

las complicaciones renales, estas no tuvieron una manifestación importante durante el desarrollo del embarazo.

La paciente, según su historia obstétrica, tuvo, previamente al inicio de la enfermedad, gestaciones normales con parto vaginales; luego desarrolló artrosis de cadera con limitación funcional, que constituyó un factor para cesárea. La histerectomía en el presente caso fue necesaria realizarla en virtud a la presencia repentina de una atonía uterina en relación con multiparidad, tocolíticos y por presencia de anemia severa durante el desarrollo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp Oc, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies*. 1987: 33-40.
2. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J M* 1972; 52: 148-59.
3. Harper FE, Marico HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; 72: 883-8.
4. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of four diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *J Rheumatol* 1996; 23 (12): 2055-62.
5. M. García-Carrasco M. Ramos-Casals M. Navarro O. Trejo. Enfermedad mixta del tejido conectivo, síndromes indiferenciados y síndromes de superposición. *JANO*. 1999; 56(1293): 80-85.
6. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):411-20.
7. Vianna MA, Borges CT, Borba EF, Caleiro MT, Bonfa E, Marie SK. Myositis in mixed connective tissue disease. A unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(4): 923-934.
8. Hoffman R W, Sharp GC, Deutscher S. Analysis of anti-U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 38:1837, 1995 Anti-U1.
9. Nimelstein SH, Brod y S, McShane D, Holman H. Mixed Connective Tissue Disease: subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine*. 1980; 59(4):239-249.
10. Mahler M, Stinton LM, Fritzer MJ. Improved serological differentiation between systemic lupu

erythematosus and mixed connective tissue disease by use of an SmD3 peptide-based immunoassay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2005; 12(1): 107-113.

11. Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin Nam*. 2005; 31; 97-508.

12. Cecere F, Persellin R. The interaction of pregnancy and the rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis*. 1981; 7: 747-68.

### **Correspondencia**

Juan Matzumura Kasano

Correo electrónico:

matzumura@yahoo.com

Presentado para su publicación: 12/12/09

Aceptado para su publicación: 23/02/10