CASOS CLINICOS

Anemia Autoinmune y Trombopenia en Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

Drs. Eduardo Talesnik G.¹, Hernán Taboada L.¹, Santiago Rivero D.² y Sergio Jacobelli G.²

Autoimmune anemia and thrombocytopenia in Mixed Connective Tissue Disease.

A six years old boy with Mixed Connective Tissue Disease is presented. Initial manifestations were Coombs positive hemolytic anemia, thrombocytopenia, Arthritis, liver and spleen enlargement.

Search for antibodies to extractable nuclear antigens (ENA) was positive for the ribonuclease sensitive component (anti-RNP).

This syndrome improved under corticosteroid therapy.

To our knowledge this is the first report of such onset of MCTD in children.

Clinical symptoms, laboratory manifestations and treatment of MCTD in children are analyzed.

La asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia es infrecuente en pediatría. Evans la describió en 1951¹ y puede ser primaria² o secundaria a cirrosis hepática, leucemia, tiroiditis de Hashimoto³, etc. En patología reumatológica se ha descrito en lupus eritematoso diseminado³⁻⁴⁻⁵, esclerodermia⁶ y existen dos referencias bibliográficas en pacientes adultos con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)⁷⁻⁸.

En 1972 Sharp⁷ describió la enfermedad mixta del tejido conectivo como un síndrome con características clínicas combinadas de lupus eritematoso diseminado, esclerodermia y polimiositis y que tiene, en el suero, títulos altos de anticuerpos contra un antígeno soluble (ENA), específicamente una ribonucleoproteína (RNP) de origen nuclear. Hasta ahora se han descrito aproximadamente cincuenta casos en pacientes pediátricos⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷.

El objetivo de este trabajo es informar del caso clínico de un paciente pediátrico portador de anemia hemolítica y trombopenia secundaria a una Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (E.M.T.C.).

CASO CLINICO

C.U.M. Edad: 6 años; varón

Consultó por primera vez a los 3 años 9 meses por fiebre de diez días de duración, falta de ánimo,

anorexia y dolor abdominal difuso. En el examen físico había hepato y esplenomegalia. Las anamnesis remota y familiar fueron negativas. Evolucionó con temperaturas febriles, de hasta 38°C, diurnas, durante una semana, posteriormente se hizo afebril y permaneció sin síntomas hasta aproximadamente los 4 años 3 meses, cuando presentó, de modo progresivo, astenia, anorexia, dolor abdominal difuso y artralgias de rodillas e interfalángicas. Se encontró el hígado 4 cms bajo el reborde costal (proyección hepática de 12 cms), bazo 3 cms bajo el reborde costal y consistencia aumentada y artritis fugaz de rodilla izquierda. Se documentó por primera vez pancitopenia. Durante los tres siguientes meses aumentaron su astenia, adinamia y anorexia, se agregó un síndrome de anemia rápidamente progresiva y aparecieron petequias y equimosis. Estuvo nuevamente febril y con artralgias difusas.

En su primera consulta tenía VHS: 79 mm/hora, hemograma, sedimento de orina, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, transaminasas, tiempo de protrombina, Radiografía de tórax, Urocultivo, coprocultivo, hemocultivos y reacción de aglutinación para salmonella typhi, y brucella normales.

A los 4 años 6 meses el estudio de laboratorio mostró hematocrito(hto): 27%, reticulocitos: 7%, anisocitosis leve, normocromía, glóbulos blancos 3.400 mm³, plaquetas 25.000 mm³, Coombs directo positivo, Fierro sérico 36 µg/dl., TIBC 262 µg/dl., saturación de transferrina 13,7%; mielograma: hiperplasia eritroide relativa. Resultaron negativas las reacciones de hemaglutinación para enfermedad de Chagas, hemaglutinación y fijación del complemento para toxoplasmosis y antígeno australiano. No se encontró sangre oculta en deposiciones (examen de Guayaco). Se obtuvo valores

¹ Departamento de Pediatría Universidad Católica de Chile. Servicio de Pediatría Hospital Sótero del Río.

² Departamento de Enfermedades Endocrinológicas, Metabólicas y Reumatológicas, Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile.

normales de hemoglobinemia, resistencia osmótica de los glóbulos rojos, electroforesis de hemoglobina y prueba de estabilidad de hemoglobina. La radiografía de huesos largos no mostró alteraciones.

Los exámenes inmunológicos (Tabla 1) realizados demostraron hipergamaglobulinemia con IgG elevada en la determinación de inmunoglobulinas séricas. El factor reumatoideo y las células de lupus resultaron negativos. C₃ estaba dentro de límites normales, sin embargo los anticuerpos antinucleares (AAN) y los anticuerpos anti ENA (Ac anti ENA) estos últimos específicos para ribonucleoproteína (RNP), detectados por hemaglutinación pasiva y tratamiento enzimático del antígeno ENA fueron positivos.

Antes de comenzar el tratamiento del paciente, una nueva prueba de Coombs directa fue positiva y un hemograma reveló un hto. de 12%, reticulocitos 10%, leucocitos 7.300 mm³ y ausencia de plaquetas en el frotis.

El tratamiento realizado se resume en la Figura 1. Inicialmente se usó prednisona en dosis de 6 mgr/kg día, fraccionada en tres dosis diarias, en coincidencia se observó rápida respuesta, consistente en disminución de visceromegalia, anemia y púrpura y normalización del hemograma, lo que indujo a reducir las dosis de prednisona progresivamente. Desde el cuarto mes de tratamiento recibe esteroides en días alternos excepto por algunos días (debido a una infección intercurrente) al promediar el sexto mes de terapia, en que se usaron diariamente. El tratamiento actual es de

Tabla 1.
Anemia Autoinmune y Trombopenia en E.M.T.C.
Exámenes inmunológicos

	C ₃ (mgr %)	A A N	Ac anti DNA	Ac anti ENA
4/XII/80 (4 a 8 m)	180	(+) 1/200 M	2%	()
12/I/81 (4 a 9 m)	100	(+) 1/200 M	5%	RNP 1/800
26/I/81 (4 a 9 m)		(+) 1/100 M	(-)	RNP 1/2048
20/V/81 (5 a 1 m)		(-)	4%	RNP 1/256
27/XI/81 (5 a 7 m)	164	(+) 1/400 M	7%	(-)
9/VIII/82 (6 a 2 m)		(+) 1/100	8%	RNP 1/400 Sm -

M = patrón de inmunofluorescencia moteado

Sm = Anticuerpos dirigidos contra una glicoproteína llamada Sm.

AAN: Anticuerpos antinucleares

DNA: Acido desoxirribonucleico

ENA: Antígeno soluble

Figura 1.
Anemia autoinmune y trombopenia en E.M.T.C.
Expresión gráfica de síntomas y signos clínicos,
evolución y tratamiento.

prednisona 5 mgrs. día por medio y aspirina 400 mgr. día por medio.

Su evolución ha sido satisfactoria, ha permanecido en buenas condiciones generales, con artralgias ocasionales, fugaces, de hombros, muñecas y tobillos. Su ritmo de crecimiento es adecuado desde que ingiere esteroides en días alternos y el examen físico es normal.

Los hemogramas de control, el sedimento de orina, depuración de creatinina y los estudios relacionados con la integridad hepática, muscular y cardíaca han sido normales.

La evolución de los exámenes inmunológicos se aprecia en la Tabla 1.

La reacción de Coombs directa ha sido permanentemente positiva.

DISCUSION

En primer término cabe destacar las dificultades para hacer el diagnóstico en este paciente por lo poco específico de sus síntomas y signos iniciales, pues sólo después de aproximadamente un año de evolución, apareció el compromiso articular el que tampoco fue muy llamativo. La asociación de este último con anemia hemolítica y trombopenia permitió sospechar una mesenquimopatía. La literatura señala que en pacientes pediátricos la E.M.T.C. se presenta con una gran variabilidad clínica¹⁵, la aparición de síntomas y signos es lenta y Singren⁹ calculó un promedio de cuatro años entre las primeras manifestaciones y el diagnóstico correcto.

Se catalogó a este paciente de E.M.T.C. por las manifestaciones clínicas y anticuerpos anti RNP en títulos significativos: estos se presentan en forma constante en la E.M.T.C. y constituyen un elemento fundamental en el reconocimiento de esta afección¹⁸⁻¹⁹. La buena evolución clínica de nuestro paciente es otro apoyo al diagnóstico planteado. Los anticuerpos anti RNP no son específicos de esta afección y suelen aparecer en alrededor del 25% de pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado confirmado, aunque en estos casos los títulos son menores y su presencia sugiere mejor pronóstico, especialmente por menor frecuencia e intensidad del compromiso renal¹⁹; el papel protector del Anticuerpo anti RNP en el desarrollo de la nefropatía lúpica no ha sido aclarado en sus mecanismos patogénicos²⁰.

La noción de E.M.T.C. como una entidad clínica diferente del resto de las enfermedades difusas del tejido conectivo ha sido discutida, aunque la opinión actual más generalizada tiende a considerarla como una enfermedad definida y distinta del resto.

En pacientes pediátricos la mortalidad calculada a 5 años de la E.M.T.C. es 20%, menor que la del lupus eritematoso diseminado que alcanza hasta 64%¹⁵.

Las características clínicas de E.M.T.C. en niños y adultos, se muestran en la Tabla 2. Lo más frecuente es poliartritis y fenómeno de Raynaud. La miositis ocurre más en niños que en adultos¹⁵.

Tabla 2.
Anemia Autoinmune y Trombopenia en E.M.T.C.
Características clínicas en pacientes
adultos y pediátricos.

	Niños Nº = 50	Adultos Nº = 184
Edad (años)		
Promedio (rango)	12.8 (4 - 21)	32.1 (22 - 80)
PORCENTAJE		
Sexo femenino	86	86
Artritis/artralgia	92	89
Fenómeno Raynaud	78	89
Enf. Pulmonar intersticial	40	38
Miositis	68	56
Cambios cutáneos tipo esclerodermia	54	32
Cardiopatía	30	10
Anomalías motilidad esofágica	34	37
Nefropatía	28	8

La presentación bajo la forma de anemia hemolítica severa, trombopenia y reacción de Coombs Positiva a diferencia con lo comunicado en adultos, no fue encontrada por los autores en la literatura pediátrica.

En pacientes adultos portadores de lupus eritematoso generalizado, la presencia de anemia hemolítica y/o trombopenia se ha asociado con mejor pronóstico y menos incidencia de nefropatía, alteraciones neuro-psiquiátricas e hipo-complementemia persistente³. La trombopenia y la anemia son de tipo inmune, ya que se han detectado anticuerpos antiplaquetarios y antieritrocíticos, estos últimos pertenecientes a las distintas clases de inmunoglobulinas, pero en los casos de anemia hemolítica clínica son principalmente de tipo IgG y capaces de fijar complemento²¹⁻²².

La respuesta al tratamiento con esteroides, tal como en nuestro caso, se describe como favorable⁷⁻¹⁵, en especial en aquellos pacientes en que predominan las manifestaciones de miositis, artritis, serositis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, anemia y leucopenia⁷. En el caso de un adulto, semejante a nuestro paciente, se describió también buena respuesta a los esteroides⁸.

RESUMEN

Se presenta un varón de seis años, portador de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Las manifestaciones iniciales fueron: anemia hemolítica Coomb positivo, trombopenia, artritis y hepatoesplenomegalia.

La búsqueda de anticuerpos dirigidos contra un antígeno soluble (ENA) dio resultados positivos contra una ribonucleoproteína (RNP) de origen nuclear.

El paciente mejoró en coincidencia con el empleo de prednisona.

No encontramos en la literatura otra comunicación de EMTC con esta forma de comienzo en niños.

Se revisa las manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio y tratamiento de la E.M.T.C. en niños.

REFERENCIAS

- ¹ Evans R.S., Takahashi K., Duane R.T., Payne R., Lie C.K. Primary Thrombocytopenia purpura and acquired hemolytic anemia. Arch Int. Med. 87: 48, 1951.
- ² Chang-Hon pui, Williams H., Wang W. Evans syndrome in childhood J. Pediatr. 97: 754, 1980.
- ³ Alger M., Alarcón-Segovia D., Rivero S. Hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura: two related subsets of Systemic Lupus Erythematosus. J. Rheum. 4: 351, 1977.
- ⁴ Favre H., Chatelanat F., Miescher P. Autoimmune hematological disease associated with infraclinical Systemic Lupus Erythematosus in four patients. Am. J. Med. 66: 91, 1979.
- ⁵ Rivero S., Alger M., Alarcón-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Arch. Intern. Med. 139: 773, 1979.

- ⁶ Ivey K.J., Hwang Y.F., Sheets R.F. Scleroderma associated with thrombopenia and Coombs (+) hemolytic anemia. *Am. J. Med.* 51: 815, 1971.
- ⁷ Sharp G.C., Irving W.S., Tan E.M., et al. Mixed connective tissue disease; and apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am. J. Med.* 52: 148, 1972.
- ⁸ Segond P., Yeni P., Jacquot J., Massias P. Severe autoimmune anemia and thrombopenia in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 21: 995, 1978.
- ⁹ Singen B., Konreich H., Koster-King K., Brink S., Bernstein B., Hanson V., Tan E. Mixed connective tissue disease in children. *Arth and Rheum* 20: 355, Suppl March 1977.
- ¹⁰ Sanders D.Y., Huntley C.C., Sharp G.C.: Mixed connective tissue disease in Child. *J. Pediatr.* 83: 642, 1973.
- ¹¹ Fraga A., Gudino J., Ramos Niembro F. Mixed connective tissue disease in childhood. *Am. J. Dis. Child.* 132: 263, 1978.
- ¹² Singen B.H., Bernstein B.H., Kornreich H.K. et al: Mixed connective tissue disease in childhood. *J. Pediatr.* 90: 893, 1977.
- ¹³ O'Connel D.J., Bennet R.M.: Mixed connective tissue disease, clinical and radiological aspects of 20 cases. *Br. J. Radiol.* 150: 620, 1977.
- ¹⁴ Detgen W.J., Boice J., Lawless O. Mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatrics* 67: 333 1981.
- ¹⁵ Singen B.H., Swanson V., Bernstein B.H., Heuser E., Hanson V., Landing B. A histologic evaluation of Mixed connective tissue disease in childhood. *Am. J. Med.* 68: 710, 1980.
- ¹⁶ Michels H., Schuchmann L. Das Sharp syndrom (MCTD) eine besondere form der kollagenose in kindesalter. *Klin Paediat* 192: 389, 1980.
- ¹⁷ Notman D.D., Kurata N., Tan E. Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic disease. *Ann. Inter. Med.* 83: 464, 1975.
- ¹⁸ Rivero S., Jacobelli S. *Rev. Med. Chile* 110: 433, 1982.
- ¹⁹ Reichlin M. Problems in differentiating SLE and mixed connective tissue disease. *N. Engl. J. Med.* 295: 1194, 1976.
- ²⁰ Schreiber A. Autoimmune hemolytic anemia. *Ped. Clin. N.A.* 27: 253, 1980.
- ²¹ Stiter D.D., Stabo J.D., Fudenberg H.H., Weith J.V. Basic and clinical Immunology, Lange 1982.