

ASSOCIACIÓ CATALANA DE MEDICINA INTERNA

CONNECTIVOPATIA MIXTA *

V. FONOLLOSA, J. BOSCH, F. GARCÍA BRAGADO,
M. VILARDELL, N. MAGRIÑÁ

INTRODUCCIÓ. — El 1972 Gordon C. SHARP féu esment sobre un grup de pacients que reunien unes característiques clíniques i serològiques determinades, les quals englobà sota la denominació de Connectivopatia mixta (a l'original *Mixed Connective Tissue Disease*), entitat de pronòstic molt favorable sempre que s'efectuï el diagnòstic el més aviat possible.

Fa poc hem tingut una pacient que reunia els criteris necessaris per a incloure-la dins d'aquest grup; com que és la primera vegada que un cas com aquest es diagnostica al nostre centre i és el tercer cas publicat a la literatura nacional, creiem interessant de presentar-lo al mateix temps que fem una revisió de la literatura.

HISTÒRIA CLÍNICA. — Dona de 70 anys.

Antecedents: Fisiològics: Sense interès. Patològics: Appendicectomia als 30 anys (1938); Abscés mamari esquerre als 56 anys (1964). Colecistectomia als 64 anys (1972) per dispèpsia biliar i còlics hepàtics de repetició.

Malaltia actual: Els signes i els símptomes que va presentar la malalta des de l'inici de la malaltia foren sempre progressius i, a la vegada, acumulatius.

Febrer 1977 (als 69 anys): És en aquesta data quan la pacient comença a notar tumefacció progressiva a les mans, els peus, la cara i les parpelles; així mateix, s'objectiva una febre ocasional, astènia, dispnea de grans esforços i augmenta de pes.

Maig 1977: Presenta un episodi autolimitat que dura 15 dies, sota la forma d'envermelliment ocular, visió borrosa i sensació ocular pesant.

Juliol 1977: Al quadre exposat s'hi sumen artràlgies de petites i grans articulacions, juntament amb una impotència funcional.

Octubre 1977: Amb la progressió de la simptomatologia apuntada, és el mes d'octubre quan comença a presentar una marcada feblesa muscular, i se li accentua la tumefacció de les extremitats, la cara i les parpelles.

A causa de tots aquests símptomes consulta un facultatiu, el qual, després de practicar-li diverses exploracions, la cataloga com a portadora d'una

* Primer Premi Farreras Valentí.

artritis reumatoide seronegativa, i li fa un tractament amb sals d'or i anti-inflamatoris. Posteriorment, a tot aquest quadre s'hi afegeix un Raynaud bilateral i la malalta comença a notar disfàgia per als sòlids.

Desembre 1977: La pacient comença a patir restrenyiment, que en principi és atribuït a la medicació. Aquest restrenyiment va acompanyat d'un dolor abdominal de tipus còlic, el qual millora amb la defecació.

Davant la manca de millora que experimenta la pacient amb el tractament prescrit, la visita un altre facultatiu, a qui li crida l'atenció una dubtosa palpació de massa a la fossa ilíaca dreta. Les exploracions que li són practicades aleshores (que inclouen una radiografia del tòrax, una altra de l'abdomen simple i una tercera del trànsit esòfago-gastro-duodenal, etc.) són completament normals.

La pacient és enviada al nostre centre per a estudiar amb els diagnòstics una sospita de:

Artritis reumatoide seronegativa.

Tumoració abdominal.

Exploració física:

- Obesitat.
- Artràlgies espontànies i provocades a les articulacions de les mans; art. tíbio-tarsiana i mediotarsiana.
- La palpació de les masses musculars és dolorosa.
- Edemes maleolars i dors de mans (apareixen com a infiltrades).
- Hi ha una disminució generalitzada de la força muscular.
- Hepatomegàlia d'1,5 cm.
- Fossa ilíaca dreta empastada que semblava causada més per la infiltració cutània que presentava la pacient que no pas a una possible massa abdominal, malgrat que, amb la palpació efectuada, aquest segon aspecte no el podem descartar amb seguretat.
- Exploració ginecològica: normal.
- Exploració oftalmològica: normal.

Exploració analítica:

- V. S. G. de 118 mm. a la primera hora.
- Hematòcrit: 37 %.
- GOT: 78 U/ml.
- GPT: 88 U/ml.
- Fosfatases alcalines: 332 mU/ml.
- LDH: 584 mU/ml.
- CPK: 398 mU/ml.
- Globulina-gamma: 3,2 gr. % (proteïnes totals: 8 gr.).
- Àcid úric: 10,7 mg/100 ml.
- Funció renal: normal.

Radiologia:

- Rx de tòrax, simple d'abdomen, pielografies i ènema opaca: completament normals.
- Trànsit esòfago-gastro-duodeno-intestinal: la pacient mostrà una hipomotilitat esofàgica, així com un diverticle en el terç mitjà de l'esòfag i una petita hèrnia de hiat. La resta del tracte digestiu fou normal, i no es visualitzà imatges compressives ni que fossin ocupadores d'espai.

Altres exploracions:

- E. C. G.: va demostrar un discret trastorn difús de la repolarització.
- Electromiograma: revelà un trastorn miopàtic difús compatible amb polimiositis.
- Gammagrafia hepàtica: posava de manifest una distribució homogènia del traçador.
- Proves funcionals respiratòries: trastorn ventilatori restrictiu amb una disminució marcada de la capacitat de difusió pulmonar.

Histologia:

- Biòpsia de pell: marcada collagenització de la dermis.
- Biòpsia de múscul: les fibres presentaven una discreta disrupció dels seus elements amb la infiltració per grups de limfòcits i algunes cèl·lules plasmàtiques. També s'observaven alguns polimorfonuclears. Aquestes troballes eren compatibles amb polimiositis.
- Biòpsia de glàndula salivar menor: s'informà com a normal.
- Biòpsia hepàtica: demostrà una esteatosi hepàtica.

Exàmens immunoserològics:

- Serologia reumàtica:
 - Làtex: positiu ++.
 - Waaler Rose: positiu, superior a 1/64.
- Complement:
 - C₃ 36 (valor normal 50-80).
 - C₄ 11,5 (valor normal 19-25).
- Examen d'anticossos antiteixit:
 - Anticossos antinuclears: positiu a títol 1:1.600 aspecte clapat per immunofluorescència.
 - Anticossos anti-ENA (extractable nuclear antigen)
 - positiu: 1:40.960
 - es va demostrar per immunodifusió que anaven adreçats contra una ribonucleoproteïna nuclear (RNP), RNasa sensible.

COMENTARI. — La connectivopatia mixta és una malaltia que clínicament es manifesta per la combinació de signes de lupus eritematós sistèmic, esclerodèrmia i dermato-polimiositis. Serològicament cursa amb títols elevats d'anticossos hemaglutinants enfront d'un antígen nuclear que es pot extreure (ENA), que és sensible a la ribonucleasa (RNasa) i ha estat identificat com una ribonucleoproteïna nuclear (RNP).

Evolució històrica: Fins que el 1972 GORDON C. SHARP i cols. publiquen la sèrie de 25 casos intentant de donar una identitat pròpia a la connectivopatia mixta,¹ hi ha una evolució històrica prèvia respecte a les dues característiques fonamentals que presenta la malaltia: la clínica i la serològica.

TUFFANELLI publica el 1961 una sèrie de pacients en els quals es combinen trets clínics de més d'una connectivopatia.² D'ANGELO, DU-BOIS i CLARK descriuen casos semblants.^{3, 4, 5} Més tard, de forma simultània, els coneixements serològics es desenvolupen a partir del primer

treball de HOLLMN, fet el 1965, en el qual caracteritza un antigen que es pot extreure del nucli,⁶ l'especificitat i composició del qual són precisades, posteriorment, per altres investigadors.^{1,7} Durant vuit anys SHARP controla malalts afectes d'un variat espectre de connectivopaties, i s'interessa per un grup en el qual els símptomes suggereixen l'existència de diverses connectivopaties de manera simultània (lupus eritematós sistèmic i polimiositis) i que en el sèrum contenen un títol alt d'anticossos antinuclears; per fixació del complement aquest títol persisteix elevat tant en els períodes d'activitat com en els de remissió, en contrast amb alguns pacients amb lupus eritematós sistèmic, en els quals la determinació d'anticossos antinuclears és negativa durant la remissió clínica. Es desenvolupa aleshores un mètode d'hemaglutinació per a la detecció d'anticossos anti-DNA natiu i desnaturalitzat, així com per a un antigen nuclear que es pugui extreure. Amb l'ús d'aquest test d'hemaglutinació es determina que tots aquests pacients tenen uns títols molt alts d'anticossos anti-antigen nuclear susceptible d'extracció (ENA), i l'absència generalment d'anticossos anti-DNA. Del paralelisme d'aquestes troballes serològiques i l'experiència clínica acumulada sorgeix, el 1972, la primera comunicació, en la qual GORDON C. SHARP i colls. afirmen que estan davant d'una nova entitat: la connectivopatia mixta (CM).

DIAGNÒSTIC CLÍNIC^{1,8,9} (taula I). — La instauració de les manifestacions clíniques de la CM pot ésser simultània o, més sovint, progressiva, de forma que és habitual l'inici unisimptomàtic o oligosimptomàtic, la qual cosa indueix moltes vegades a errors diagnòstics. El quadre pot quedar fins i tot plenament desenvolupat un cop instaurat el tractament.

La CM incideix predominantment en les dones, i l'edat en què es presenta oscil·la entre els 9 i els 80 anys, amb una mitjana de 37 anys.

El quadre clínic desenvolupat per aquests pacients consisteix generalment en:

- Poliartràlgies i/o poliartritis.
- Infiltració cutània, principalment localitzada a les mans (els dits prenen un aspecte de «salsitxes».
- Fenomen de Raynaud.
- Hipomotilitat esofàgica.
- Miopatia inflamatòria.

Les diverses particularitats que ofereix aquest quadre són:

Afectació articular: L'afectació articular és comuna en quasi tots els pacients en forma d'artràlgies/artritis, i en la majoria dels casos no és deformant. Tanmateix, alguns malalts han presentat canvis suggestius d'artritis reumatoide (que inclou nòduls subcutanis i desviació cubital), tot i que són excepcionals.

TAULA I. — *Característiques clíniques de 100 pacients amb anticossos hemaglutinants a ENA RNasa sensible (segons SHARP i colls.)*⁸

<i>Característiques</i>	<i>Freqüència (%)</i>
Poliartràlgies/poliartritis	95
Fenomen de Raynaud	85
Motilitat esofàgica disminuïda	67
Capacitat pulmonar disminuïda	67
Mans inflades	66
Miositis	63
Limfadenopatia	39
Borradura	38
Canvis esclerodermiformes	33
Febre	33
Serositis	27
Esplenomegàlia	19
Hepatomegàlia	15
Anormalitats neurològiques	10
Hipertrofia salivar, xerostomia i/o queratoconjuntivitis sica	7
Tiroïditis de Hashimoto	6
Malaltia renal definitiva	5
Malaltia renal possible	5

Afectació cutània: Les mans apareixen infiltrades (inflades) i la pell esdevé tensa i engruixida; aquest aspecte és causat tant per un augment del teixit connectiu com per un considerable edema; amb aquesta afectació els dits de les mans agafen l'aspecte de «salsitxes», tan típic d'aquesta malaltia.

Els canvis esclerodermiformes són algunes vegades molt extensos, però només rarament apareix molt difusament afectada la pell, ja que les alteracions es localitzen predominantment a les mans. Les telangiectàsies són freqüents, però els canvis necròtics i ulceratius són infreqüents. Alguns pacients tenen una borradura eritematosa semblant a la que podem veure en el LES. D'altres mostren zones atròfiques eritematoses sobre els nusos dels dits i una coloració violada de les parpelles, que s'assemblen a les troballes que veiem en la dermatomiositis.

A les sèries on s'ha practicat la biòpsia de pell, els canvis histològics trobats són compatibles amb l'esclerodèrmia.

Fenomen de Raynaud: Aquest fenomen tendeix a passar al començament de la malaltia i fins i tot precedeix uns anys abans de l'aparició

d'altres característiques clíniques que conformen el quadre de la CM.

Trastorns digestius: Al voltant dels dos terços de pacients, als quals s'ha practicat esofagograma i/o estudis manomètrics esofàgics, han demostrat: disminució de la motilitat, semblant a la que veiem en l'esclerodèrmia. Disturbis significatius de la motilitat es poden demostrar generalment abans de l'aparició d'algun símptoma de disfunció esofàgica.

Trastorns pulmonars: Ha estat notada una reducció de la capacitat de difusió pulmonar (sovint sense que apareguin símptomes) en aproximadament dos terços dels pacients, mentre que el patró restrictiu arriba aproximadament a la meitat dels pacients. De tant en tant l'afectació pulmonar és el problema clínic predominant i cursa amb dispnea d'esforç i/o hipertensió arterial pulmonar. Alguns pacients tenen canvis radiològics típics de fibrosi intersticial.

Afectació muscular: Generalment queden afectats els grups musculars proximals. Presenten una debilitat muscular important, miàlgies i dolor a la pressió. Tant la biòpsia muscular —en la qual s'aprecia una marcada inflamació per infiltrats limfocitaris— com l'electromiograma revelen dades suggestives de polimiositis.

La resta de simptomatologia sembla que té menys protagonisme, tot i que sobre aquest aspecte cal esmentar una sèrie de puntualitzacions:

Limfadenopatia: Quan la limfadenopatia hi és present és sovint prominent. Si apareix en estadis inicials i sense cap altra característica típica de la malaltia pot suggerir un diagnòstic erroni de limfoma.

Serositis: Poden tenir lloc pleuritis i pericarditis. L'afectació pericàrdica pot ser la forma d'inici de la CM i prolongar-se durant un temps llarg; els pacients són catalogats com a portadors d'una pericarditis viral fins que desenvolupen el quadre florit.

Alteracions neurològiques: Aquestes alteracions incideixen amb poca freqüència, diferentment d'altres connectivopaties, però quan hi són presents es constata una marcada preferència pel territori del trigemin.

Hepatoesplenomegàlia: És de grau moderat i poc freqüent. Les alteracions serioses de la funció hepàtica són rares.

Afectació renal: Les descripcions inicials de l'espectre clínic de la CM indicaven que l'afectació renal era infreqüent. SHARP, en la seva darrera sèrie, la col·loca en el 5 %. Les biòpsies que SHARP practicà van demostrar: canvis membrano-proliferatius en dos pacients, nefritis membranosa difusa en un, glomerulonefritis focal moderada en un, hiper cellularitat mesangial en tres, canvis vasculars en un pacient hipertens i hiper cellularitat glomerular, dipòsit focal membranós amb proliferació i obliteració d'artèries marcades (troballes que podem veure tant en el LES com en l'esclerodèrmia) en un.

Pel que fa a BENNETT i SPARGO,¹⁰ en una comunicació recent, practiquen una biòpsia renal en quatre de vint pacients amb CM, i demostren dipòsits d'immunocomplexos en totes; la histologia en tres pacients corresponia a glomerulonefritis membranosa; dos pacients no presentaven clínica. Aquests autors suggereixen que l'afectació renal en la CM pot ésser més freqüent del que s'havia indicat i xifren la incidència en el 20 %.

Febre: Apareix en un terç dels pacients.

Hipertròfia salivar, xerostomia i/o conjuntivitis sica, tiroïditis de Hashimoto i/o anticossos antitiroglobulina: Aquestes afeccions es poden presentar també dins el quadre clínic de la CM, però la seva incidència és poc manifesta.

DIAGNÒSTIC ANALÍTIC.^{1, 8, 9, 17, 20} — *Analítica general:* Són troballes comunes:

- VSG accelerada.
- Anèmia, leucopènia i trombopènia moderades, tot i que s'ha descrit algun cas de severa anèmia hemolítica Coombs positiva.
- Enzims musculars elevats.
- Hipergammaglobulinèmia.

Característiques serològiques: Títols d'anticossos anti-ENA alts.

Els pacients amb CM tenen una característica serològica constant, que és l'alt títol (1:1.000 - 1:10.000.000) d'anticossos aglutinants a un antigen nuclear que es pot extreure, en *buffer* isotònic de nuclis aïllats, i que ha estat denominat antigen nuclear d'extracció (ENA). Aquests títols persisteixen tant en la remissió com en la fase activa de la malaltia. S'ha referit a la literatura, com a casos excepcionals, un cas de reacció inicial negativa que va mostrar una elevació del títol un cop iniciat el tractament corticoïde i en un altre pacient es va objectivar una desaparició dels títols que fou associada en dues ocasions amb una exacerbació de la malaltia.^{1, 8, 9}

Estudis d'immunodifusió han revelat que l'ENA estaria constituït per dos antigens diferents, un de sensible a l'acció de la ribonucleasa i tripsina, que ha estat identificat com una ribonucleoproteïna nuclear (RNP) i un altre de resistent a la ribonucleasa, de naturalesa proteica i que ha estat denominat antigen Sm (Sm, perquè el primer pacient al qual li fou descrit es deia Smith). D'altres treballs han revelat, a més, que alguns sèrums que contenen anticossos hemaglutinants per a l'ENA produeixen immunoprecipitats, que són diferents dels sistemes RNP i Sm.^{9, 17}

En pacients amb CM els anticossos anti-ENA van adreçats invariablement contra el component RNP i no pas contra l'antigen Sm.

— *Alts títols d'anticossos antinuclears que mostren un patró clapejat per immunofluorescència.*

Els pacients amb CM tenen alts títols d'anticossos antinuclears amb patró *Clapejat* per immunofluorescència. El títol d'anticossos antinuclears en la CM oscil·la entre 1:160 - 1:2.560, amb una incidència més gran a 1:320. Tant els anticossos anti-RNP com els anti-Sm, se'ls considera inductors d'un patró clapejat per immunofluorescència; això no obstant, el tractament amb ribonucleasa de la secció hística elimina el patró degut als anticossos anti-RNP, mentre que queda invariable si els anticossos són anti-Sm.²⁰

En els pacients afectes de CM el patró clapat és degut a la presència d'anticossos anti-RNP i per tant s'elimina amb ribonucleasa. Tot i que en alguns pacients afectes de CM s'han demostrat altres tipus de patrons per immunofluorescència, aquests patrons sempre apareixen a dilucions baixes i esdevenen clapats amb dilucions més altes (taula III).

— *Baixa incidència d'anticossos anti-DNA natiu.*^{1, 8}

La freqüència d'aquesta troballa es xifra només en el 12 % i desapareix quan la malaltia es troba en remissió.

— *DNA lliure circulant.*^{1, 8}

TAULA II. — *Anticossos antinuclears en diferents malalties.*

(Segons FRIESM, J. F., i HOLMAN, H. R., *Systemic lupus erythematosus: A Clinical analysis*, vol. VI, 1975.)²¹

	LES	AR	ESCLE	CM	MIOS	ARTE- RITIS
Núm.	662	201	91	57	30	70
Tests positius (%)	95	52	55	95	40	33
Títol del test						
Mitjana	298	142	338	508	173	50
Menor o = 1:40	34	72	46	7	50	90
Títol 1:80	17	8	9	5	10	10
Títol 1:160	19	10	18	14	10	0
Títol 1:320	20	6	13	48	17	0
Major o = 1:640	10	4	14	26	13	0
Patró de fluorescència						
Difús (%)	64	73	29	10	27	51
Clapat (%)	30	22	58	86	17	33
Nucleolar (%)	3	5	13	4	56	16
Perifèric (%)	3	0	0	0	0	0

LES: Lupus eritematós sistèmic; AR: artritis reumatoide; ESCLE: Esclerodèrmia; CM: Connectivopatia mixta; MIOS: Miositis.

El DNA lliure circulant es constata en el 40 % de pacients afectes de CM. Un informe recent suggereix que aquest DNA lliure en la circulació és un fenomen relativament freqüent i pot seguir a una varietat de causes de lesió cel·lular, incloent-hi la lisi de limfòcits associada a teràpia corticoide. És doncs preceptiu tenir en compte aquesta dada, ja que pacients amb CM i tractats amb corticoides presenten DNA lliure circulant, cosa que pot suggerir la presència d'un X *LES-like*.

— *Cèl·lules L. E.*^{1, 8}

El factor reumatoïdal té lloc en el 50 % dels pacients amb CM.

— *Complement sèric.*^{1, 8}

SHARP, en la seva primera sèrie, refereix que el complement és normal o elevat en el 100 % dels casos. L'activitat total hemolítica del complement per a C1, C2 i C4 i determinacions per immunodifusió de C3, fetes tant en període de remissió com d'activitat, mostren nivells normals o elevats de complement. En sèries més extenses, publicades no fa gaire, el mateix SHARP xifra la hipocomplementèmia en el 4 %.⁸

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL.^{1, 8, 9, 11, 12, 16, 18} — *Clínic i de laboratori:* El diagnòstic clínic i de laboratori cal realitzar-lo fonamentalment amb les tres entitats que, superposades, constitueixen les troballes clíniques de la CM.

LES: la CM es diferencia per: ^{1, 8}

- Canvis cutanis esclerodermiformes.
- Baixa freqüència de malaltia renal.
- Especificitat d'anticossos anti-ENA (absència de Sm).
- Poca freqüència d'anticossos anti-DNA natiu.
- Nivell normal del complement.

Esclerodèrmia: ^{1, 8}

- Trets clínics addicionals.^{1, 8}
- Especificitat d'anticossos anti-ENA.^{11, 13}

Els anticossos anti-ENA apareixen al voltant de la meitat de pacients amb LES, i es troben més rarament en pacients amb polimiositis, artritis reumatoide, esclerodèrmia i altres malalties reumàtiques (taula III).^{9, 16, 18} Els anticossos anti-ENA trobats en el LES van adreçats indistintament contra els dos complements Sm i RNP. Tanmateix, la incidència que s'hi troba és diferent. Així: anticossos anti-Sm són trobats en el 24 % de LES; en no haver identificat aquests anticossos en altres malalties se'ls ha volgut donar una categoria de marcadors immunològics específics de LES. Els anti-RNP són constatats en el 46 %, però aquests pacients es poden diferenciar dels afectes de CM perquè el títol que apareix en el LES és sempre baix.¹²

TAULA III. — *Malalties que poden cursar amb títols d'anticossos anti-ENA superiors a 1:200.*

	<i>RNasa resistent</i>	<i>RNasa sensible</i>
CM		+
LES	+	+
LES induït per drogues		±
Esclerodèrmia	+	+
Dermatomiositis	+	+
Sd. Sjögren		+
Sds. «Overlaps»	+	+
Vasculitis		+
Artritis reumatoide	+	+
Osteoartritis	+	+

Una dada de publicació recent posa de manifest que entre els components de l'ENA se n'ha diferenciat un de nou, que ha estat anomenat PM-1 i al qual se l'ha volgut catalogar com a marcador específic de la dermatomiositis; ^{11, 13} aquesta troballa, si s'arriba a confirmar en més treballs, resultaria interessant com a dada diferencial entre les diferents connectivopaties.

Estudis que han relacionat característiques clíniques entre pacients amb anticossos anti-ENA al component RNasa sensible i amb anti-ENA al component RNasa resistent,⁹ demostren com a trets diferenciadors una incidència més gran en els primers de:

Fenomen de Raynaud,
Mans inflades,
Canvis esclerodermiformes,
Miositis,

que contrasta amb els pacients que tenen anticossos al component RNasa resistent, en els quals s'ha demostrat una freqüència més gran de:

Febre, borradura,
Malaltia renal possible i definitiva,
Afectació neurològica.

Amb la resta de característiques clíniques no s'han trobat diferències valorables (taula IV).

TAULA IV. — *Característiques clíniques de 100 pacients amb anticossos al component RNasa sensible de l'ENA i 27 pacients amb anticossos al component RNasa resistent de l'ENA (segons SHARP i colls.).⁹*

<i>Característiques</i>	<i>% RNasa sensible</i>	<i>% RNasa resistent</i>
Fenomen de Raynaud	85	22
Mans inflades	66	15
Canvis esclerodermiformes	33	7
Miositis	63	22
Borradura	38	70
Febre	33	63
Alteracions neurològiques	10	33
Malaltia renal definitiva	5	37
Malaltia renal possible	5	15
Serositis	27	46
Artritis/artràlgia	95	89
Motilitat esofàgica disminuïda	67	50
Capacitat pulmonar disminuïda	67	46
Limfadenopatia	39	48
Esplenomegàlia	19	23
Hepatomegàlia	15	15
Hipertròfia salivar, xerostomia o queratoconjuntivitis sica,	7	4
Tiroiditis de Hashimoto	6	0

TRACTAMENT. — *Corticoides*: Prednisona a una dosi d'1 mg. per quilo de pes i dia, amb reducció paulatina de la dosi, valorant l'efecte terapèutic. Alguns pacients amb una resposta pobre als corticoides i que depenen d'unes dosis altes poden realitzar un tractament associant drogues citostàtiques.

EVOLUCIÓ. — La malaltia pot cursar amb exacerbacions periòdiques, però el que cal destacar més pel que fa a l'evolució és el relatiu bon pronòstic que presenta. Aquesta característica està lligada fonamentalment a dues causes:

— Baixa incidència de malaltia renal: Aquesta característica ha servit perquè diversos autors especuessin, de forma hipotètica, sobre la relació d'aquesta troballa i un paper protector de l'ENA. SHARP i colls.¹ suggereixen que l'ENA seria capaç d'inhibir la reacció DNA-anti-DNA, impeding el seu dipòsit a nivell renal; de fet, a escala experimental comprova que en els ratolins NZB/NZW hi ha una miti-

gació de les alteracions renals a aquells als quals se'ls havia induït una malaltia autoimmune, després de l'administració d'ENA. HAMBURGER i colls.¹⁴ han demostrat que l'ENA s'uneix al DNA natiu, i d'aquesta manera impedeix la formació de complexos antiDNA-DNA. MORRIS i colls.¹⁵ en estudis similars, conclouen que l'ENA no impediria la formació d'immunocomplexos, però sí que podria alterar-ne el volum o alguna altra característica, la qual cosa disminuiria la seva capacitat lesiva per al ronyó.

— Una bona resposta als corticoides: Sobretot si s'utilitzen al començament de la malaltia. Molts dels pacients tornen a una activitat normal o quasi normal. De totes les manifestacions clíniques de la malaltia les que responen pitjor són els trets esclerodermiformes i, tot i així, l'evolució d'aquestes manifestacions és millor que en el cas que es tractés d'una esclerodèrmia pura.¹⁹

La mortalitat es xifra en el 4 %⁸ amb una durada mitjana de la malaltia de sis anys (entre sis mesos i vint-i-dos anys). Les morts que s'han produït han estat per causa de: infart cerebral, infart de miocardi i complicació renal.

Donades doncs les característiques pronòstiques d'aquesta malaltia, creiem que davant la presència de dades suggestives, clíniques o serològiques, el diagnòstic cal que sigui perseguit amb la màxima diligència possible.

BIBLIOGRAFIA

1. SHARP, G. C., IRVIN, W. S., TAN, E. M., GOULD, R. G., HOLMAN, H. R.: Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Amer. J. Med.*, núm. 52, p. 148, 1972.
2. TUFFANELLI, D. L., WINKELMANN, R. K.: Systemic scleroderma. *Arch. Derm.*, núm. 84, p. 359, 1961.
3. D'ANGELO, W. A., FRIES, J. F., MASI, A. T., SHULMAN, L. E.: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Amer. J. Med.*, núm. 46, p. 428, 1969.
4. DUBOIS, E. L., CHANDOR, S., FRIOU, G. J., BISCHEL, M.: Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine*, núm. 50, p. 199, 1971.
5. CLARK, J. A., WINKELMANN, R. K., WARD, L. E.: Serologic alterations in scleroderma and sclerodermatomyositis. *Mayo Clinic Proc.*, núm. 46, p. 104, 1971.
6. HOLMAN, H. R.: Partial purification and characterization of an extractable nuclear antigen with reacts with SLE sera. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, núm. 124, p. 800, 1965.
7. MATTIOLI, M., REICHLIN, M.: Characterization of a soluble nuclear ribonucleoprotein antigen reactive with SLE sera. *J. Immunol.*, núm. 107, p. 281, 1971.
8. SHARP, G. V.: Mixed connective tissue disease. *Bull. rheum. Dis.*, núm. 25, p. 828, 1975.
9. SHARP, G. C., IRVIN, W. S., MAY, C. M., HOLMAN, H. R., McDUFFLE, F. C., HESS, E. V., SCHMID, F. R.: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm Antigens with mixed connective-tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *New. Engl. J. Med.*, núm. 295, p. 1.149, 1976.
10. BENNETT, M., SPARGO, B. H.: Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Amer. J. Med.*, núm. 63, p. 534, 1977.

11. REICHLIN, M., MATTIOLI, M.: Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, núm. 5, p. 12, 1976.
12. KURATA, N., TAN, E. N.: Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthr. and Rheum.*, núm. 19, p. 574, 1976.
13. WOLFE, J. F., ADELSTEIN, E., SHARP, G. C.: Antinuclear antibody wit distinct specificity for polymyositis. *J. Clin. Invest.*, núm. 58, p. 176, 1977.
14. HAMBURGER, M., FRIEDLANDER, L., BARLAND, P.: Interactions of extractable nuclear antigen (ENA) and double stranded DNA. *Arth. and Rheum.*, núm. 17, p. 469, 1974.
15. MORRIS, A. D., LITTLETON, C., CORMAN, L. C., ESTERLY, J., SHARP, G. C.: Extractable nuclear antigen effect on the DNA anti-DNA reaction and NZB/NZW mouse nephritis. *J. Clin. Invest.*, núm. 55, p. 903, 1975.
16. PARKER, M. D., DURHAM, N. C.: Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and mixed connective tissue disease. *J. Lab. Clin. Med.*, núm. 82, p. 769, 1973.
17. LEIBFARTH, J. H., PERSELLIN, R. H.: Characteristics of patients with serum antibodies to extractable nuclear antigens. *Arth. and Rheum.*, núm. 19, p. 851, 1976.
18. NOTMAN, D., KURATA, N., TAN, E. M.: Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann. Intern.*, ed., núm. 83, p. 464, 1975.
19. SHARP, G. C.: Mixed connective tissue disease-overlap syndromes. *Clin. Rheum. Dis.*, núm. 1, p. 561, 1975.
20. NORTHWAY, J. D., TAN, E. M.: Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immunofluorescence. *Clin. Immunol. Immunopath.*, número 1, p. 140, 1972.
21. FRIES, J. F., HOLMAN, H. R.: Systemic lupus erythematosus: A clinical analysis, vol. VI, 1975.