

# BOALĂ MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV ȘI CALCINOZĂ DISTROFICĂ GENERALIZATĂ

Maria-Magdalena Tamas, Laura Damian, Anca Lupșe, Nadia Radics,  
Cristina Pamfil, Simona Rednic

*Clinica de Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca*

## PREZENTAREA CAZULUI

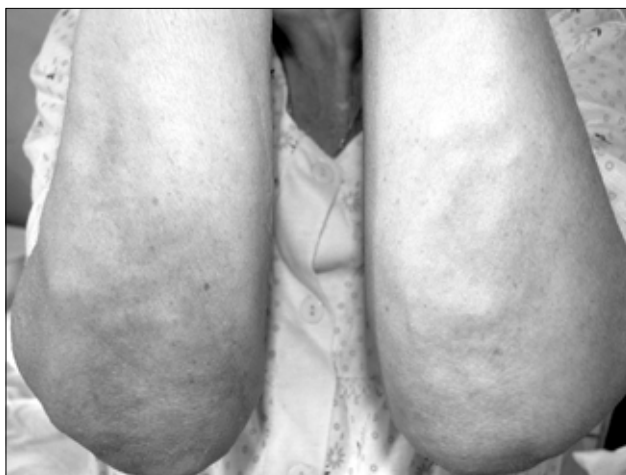
Prezentăm cazul pacientei B.I., în vârstă de 57 de ani, pensionară, provenind din mediul rural, care s-a internat pentru dispnee la eforturi mici, durere precordială, poliartralgi, astenie fizică. Din antecedente reținem o pierdere de sarcină (moarte intrauterină) în trimestrul al II-lea.

Boala a debutat în anul 2006 cu poliartralgi cu caracter inflamator, fiind interesate în special articulațiile mici ale mâinilor, simetric, edeme ale mâinilor (*puffy hands*), fenomen Raynaud, mialgii generalizate, astenie fizică, scădere ponderală. S-a ridicat la acel moment suspiciunea unei boli de țesut conjunctiv și s-a instituit tratament cortizonic. Nu deținem date suplimentare din istoric, pacienta nu are documente, iar anamneza este dificilă. A urmat terapie cortizonică în doze mici, însă complianța terapeutică redusă a dus la agravarea progresivă a suferinței și internare în Clinica de Reumatologie Cluj în ianuarie 2008. Acuzele au fost multiple, dintre cele semnificative menționăm dispnee la eforturi mici, inspiratorie, dureri precordiale cu caracter anginos, palpitații cu ritm rapid, artralgi inflamatorii radiocarpian (RC), metacarpofalangian (MCF) bilateral, tumefiere RC dreaptă, tulburări de vedere, cefalee, mialgii, astenie fizică importantă, scădere ponderală.

La examenul obiectiv am constatat o stare generală alterată, paloare tegumentară, fenomen Raynaud al mâinilor, leziuni atroifice și ulcero-necrotice ale degetelor mâinilor (figura 1), calcifieri diseminate, dimensiuni până la 4 cm, predominant pe fața externă a antebrățelor (figura 2) și fața posterioară a copaselor, edeme gambiere moderate, sensibilitate la palparea articulațiilor RC, MCF, tumefiere RC dreaptă, tegumente supraiacente calde, discret eritematoase, raluri subcrepitante bazal bilateral, zgomot II întărit în focarul pulmonar; TA = 175-95 mmHg, ușoară hepatomegalie de stază. Datele referitoare la celelalte aparate și



**Figura 1**  
*Leziuni atroifice și ulcero-necrotice ale degetelor*



**Figura 2**  
*Calcificări subcutanate la nivelul antebrățelor*

sisteme au fost în limite normale. Interpretarea clinică a fost a unei paciente a cărei suferință a debutat relativ recent și care se prezintă cu tabloul unei boli active, cu afectare cardiopulmonară, la care se adaugă o monoartrită acută și prezența calcificărilor diseminate subcutanate.

Biologic s-a constatat prezența unui sindrom inflamator cu VSH = 47 mm/1 h și proteina C-reactivă = 4,8 mg/l, trombocite = 146000/mmc, hiperuricemie

= 8,9 mg/dl, prelungirea APTT la 39 de secunde, echivalent de anticoagulant lupic. Perturbările imune depistate au constat în prezența factorului reumatoid de 256 ui/ml, prezența anticorpilor antinucleari = 1/1280, cu aspect pătat, anticorpi anti-RNP = 106 ui/ml (VN < 15) și valori scăzute ale fracțiunii complementului C4 = 4 mg%, restul fiind în limite normale.

Pe traseul EKG se observă modificări de ischemie subepicardică în teritoriul anterior și inferior, precum și tulburări de conducere intraventriculară de tip boală de ramură dreaptă. Radiografia toracică descrie modificări ale interstițiului pulmonar și stază venoasă. Radiografia comparativă de mâini decelează prezența calcificărilor în țesuturile moi, dar și calcificări intra-articulare la nivel RC drept. Ecografia abdominală decelează hepatomegalie globală, dilatare de venă splenică și vene suprahepatice, precum și diminuarea colabării în inspir a venei cave inferioare. Ecografia cardiacă decelează hipertensiune pulmonară medie cu valori de 50 mmHg și mișcare paradoxală a septului interventricular. La capilaroscopie se observă anse capilare dilatate, unele cu aspect megacapilar, dar și rare capilare ramificate. Ecografia de părți moi decelează prezența calcificărilor subcutanate (figura 3). Probele funcționale respiratorii depistează o disfuncție ventilatorie restrictivă moderată.

Datele clinice și paraclinice menționate conturează diagnosticul de boală mixtă de țesut conjunctiv (BMTC) și sindrom antifosfolipidic (SAPL) secundar prin prezența anticoagulantului lupic. Anticorpii anticardioliipinici (ACL) au fost negativi la o primă determinare. Caracterele monoartritei acute, coroborate cu hiperuricemia și răspunsul prompt la tratament fac probabil un diagnostic de artrită microcristalină. Lipsa afectării renale pune în discuție etiologia metabolică a

hiperuricemiei, mai degrabă decât cea secundară unei tubulopatii, cu atât mai mult cu cât există un context dismetabolic în acest caz. Prezența calcificărilor subcutanate ridică suspiciunea de calcinoză idiopatică sau calcinoză universală, prezența calcificărilor fiind vizualizată și ecografic.

Decompensarea cardiacă globală depistată clinic a fost susținută de explorările efectuate, însă hepatomegalia a ridicat și alte probleme de diagnostic diferențial, care s-au exclus prin absența markerilor hepatitici virali sau a anticorpilor specifici cirozei biliare primitive. Dispneea este interpretată în contextul bolii cardiace, dar și al afectării interstițiale pulmonare secundare BMTC, obiectivată prin PFR. Ar fi fost extrem de utilă determinarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară, la fel ca și tomografia computerizată de înaltă rezoluție, care nu s-au putut efectua. Pe de altă parte, dispneea progresivă de efort, fatigabilitatea, durerile anginoase, zgomotul II întărit în focarul pulmonarei, distensia jugularelor, edemele completează tabloul hipertensiunii pulmonare (HTP). Caracterul durerii precordiale descrise de pacientă, împreună cu modificările EKG pot susține diagnosticul de boală cardiacă ischemică, manifestări întâlnite și în HTP, SAPL sau în miocarditele secundare. Calcificări vasculare posibil existente în formele de calcinoză diseminată pot determina, pe de altă parte, fenomene ischemice cardiace. Consultul dermatologic efectuat a sugerat diagnosticul de vasculită de vase mici, iar valoare scăzută a complementului vine în sprijinul acestuia. Biopsia este cea care poate face însă diferența între prezența inflamației vasculare a trombilor arterioali și/sau venoși. Tulburările de vedere ar putea face parte din tabloul unei vasculite retiniene, dar pot fi puse și pe seama valorilor tensiunale mai mari sau ca fiind un simptom în cadrul sindromului antifosfolipidic, precum cefaleea cu caracter migrenos. Consultul oftalmologic a infirmat modificări vasculitice oculare.

Pe baza datelor clinice și paraclinice am stabilit diagnosticul de: *boală mixtă de țesut conjunctiv activă clinico-biologic, sindrom antifosfolipidic secundar (anticoagulant lupic), vasculită secundară probabilă, cardiopatie ischemică – angină pectorală de efort stabilă, insuficiență cardiacă congestivă NYHA II, hipertensiune arterială esențială grad II grup de risc B, artrită microcristalină, calcinoză distrofică generalizată.*

Tratamentul a urmărit afectarea musculo-scheletală, vasculară, pulmonară din BMTC, tratamentul SAPL, al bolii ischemice cardiace și al artritei acute.



**Figura 3**

Aspectul ecografic de calcinoză cutanată

Tratamentul conservator este indicat pentru afectarea vasculară periferică și anume evitarea frigului, a fumatului, de asemenea dietă hiposodată și hipolipidică. Medicația instituită a fost cea imunosupresoare cu *pulse*-terapie de ciclofosamidă 10 mg/kgc și metilprednisolon 500 mg, considerată necesară pentru afectarea pulmonară interstițială și posibilă vasculită secundară. Blocanții de calciu de tipul Diltiazem s-au administrat ca terapie de primă linie pentru hipertensiunea pulmonară și afectarea vasculară periferică. De asemenea, terapia anticoagulantă orală cu Sintrom a fost administrată pacientei sub controlul INR cu menținerea valorilor acestuia între 2-3. Vasodilatatoare de tipul nitraților, inhibitorii de enzimă de conversie au fost administrate în doze progresiv crescânde. Colchicina în schema terapeutică uzuală a avut un impact pozitiv rapid în remiterea artritei RC drepte.

Pe parcursul internării s-au constatat ameliorarea stării generale, a artralgiilor, mialgiilor, dispneei, fenomenului Raynaud, pacienta nu a mai avut durere anginoasă, iar sindromul inflamator biologic s-a remis. După o lună, bolnava a revenit în clinică pentru următorul *pulse*. Nu a urmat însă tratamentul prescris la domiciliu, simptomatologia a reapărut, iar reinstituirea medicației are din nou un efect favorabil. La a treia vizită există o ameliorare semnificativă atât clinică, cât și biologică, este practic fără ulceratii cutanate, fără fenomen Raynaud, fără artrite, simptomele generale lipsesc, persistă dispneea la efort, dar episoadele de durere anginoasă nu s-au mai repetat. Se observă reducerea în dimensiuni și dispariția unor calcificări subcutanate, considerând pozitiv efectul terapiei.

## DISCUȚIA CAZULUI

Este cunoscut faptul că există mai multe seturi de criterii de clasificare pentru BMTC, dintre care 3 sunt mai frecvent folosite: criteriile Sharp, Alarcon-Segovia și Kasukawa (1). Acestea îmbină semne și simptome din lupus eritematos sistemic (LES), miozite (DM/PM), sclerodermie sistemică (SS) și poliartrită reumatoidă (PR), dar și criteriul serologic și anume prezența anticorpilor anti-U1-RNP (2). Anti-U1-RNP reprezintă condiția *sine qua non* pentru diagnosticul de BMTC (3, 4). Ceea ce nu este suficient de clar însă, este rolul patogenetic al acestora, nefiind exclusă posibilitatea ca ei să reprezinte doar un epifenomen.

Studiile de până acum arată că la 5 ani, 55% dintre pacienții diagnosticați inițial cu BMTC îndeplinesc criteriile pentru o altă boală de țesut conjunctiv (SS, LES, PR, *overlap syndrome*, PM), fiind astfel necesară

monitorizarea îndeaproape a diverselor manifestări clinice (5). În cazul acestei paciente, afectarea simetrică a articulațiilor mâinilor și prezența factorului reumatoid în titru mare ar putea ridica suspiciunea unei afectări de tip reumatoid, fiind utilă în acest sens determinarea anticorpilor anti peptid ciclic citrulinat (PCC), știut fiind faptul că FR poate fi prezent, chiar și în titru mare, în alte afecțiuni. Mialgiile și astenia pacientei pot ridica suspiciunea unei polimiozite, chiar dacă enzimele musculare au fost în limite normale, existând cazuri de PM/DM fără creșteri enzimatică. Ar putea intra în discuție și miopatia cortizonică, însă bolnava a luat puțin timp doze mici de corticoterapie. Una dintre cele mai frecvente evoluții a BMTC o constituie SS. Bolnava nu prezenta nici indurare tegumentară, nici afectare digestivă, însă afectarea cardiacă ar putea face parte mai degrabă din tabloul acestei afecțiuni, fiind mai rară în BMTC. De asemenea, prezența modificărilor la capilaroscopie și HTP se corelează mai mult cu SS. Lipsa manifestărilor renale și nervos centrale, lipsa serozitei, a anomaliiilor semnificative hematologice, fac mai puțin probabilă evoluția spre LES.

HTP este o manifestare severă a bolilor de țesut conjunctiv și asociată cu un prognostic prost în aceste situații, fiind cauza principală de mortalitate la pacienții cu BMTC (6). Testul de screening folosit în depistarea acesteia este ecografia doppler transtoracică, iar unii clinicieni recomandă anual această explorare pentru bolile de țesut conjunctiv. Există însă limitări ale acestei metode (rezultate fals pozitive, subestimarea valorilor reale). Teste adiționale, cum ar fi determinarea pro-BNP (*brain natriuretic peptide*) (7) sau capacitatea de difuziune a oxidului de carbon prin membrana alveolo-capilar (*DLCO*), ar fi utile în această situație. Este cunoscut faptul că *DLCO* scăzut, fără modificări concomitente de restricție respiratorie, este identificat ca fiind cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a HTP în SS. Nu se știe însă dacă acest lucru rămâne valabil pentru BMTC. *Six minute walking test* este o metodă validată pentru a identifica severitatea la pacienții cu HTP, dar și ca metodă de evaluare a răspunsului la tratament.

Cateterismul cordului drept este considerat a fi standardul de aur pentru diagnosticul de HTP. Aceasta este definită ca presiunea arterială pulmonară medie = 25 mmHg. De asemenea, prin cateterizarea cordului drept se poate testa vasoreactivitatea circulației pulmonare, folosind ca vasodilatator monoxidul de azot. În situația în care reacția este pozitivă, tratamentul cu blocanți de calciu are o bună eficiență (8, 9).

**Tabelul 1**  
Clasificarea calcinozelor cutanate

Tipul calcinozei	Localizare	Cauze	
<b>Distrofică</b>	Localizată sau generalizată	Localizată	Post traumatic
			Post infecțios (cisticercoză, histoplasmoză, criptococoză etc.)
			Vene varicoase
			Tumori benigne și maligne
			Mușcăături insecte
		Generalizată	Boli țesut conjunctiv (DM, LES, SS/CREST)
		Paniculite	
		Boli congenitale de țesut conjunctiv	
<b>Metastatică</b>	Generalizată, în jurul articulațiilor mari; frecvent, calcificări viscerale	Hiperparatiroidism primar/secundar	
		Sarcoidoză	
		Boala Paget	
		Hipervitaminoză D	
		Hipercalcemia paraneoplazică	
		Insuficiență renală cronică	
<b>Idiopatică</b>	Localizată sau generalizată	Calcinoză tumorală (de obicei, familială, în jurul articulațiilor mari, creștere progresivă)	
		Post transplant (mai frecvent renal)	
		Calcinoză circumscrișă și calcinoză universală (asociate cu traumatism, uneori cu sclerodermie)	
<b>Iatrogenă</b>	Localizată, mai rar difuză	Administrare parenterală calciu/fosfor Sindrom de liză tumorală etc.	

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (*HRCT*) reprezintă metoda de elecție în diagnosticul bolii interstițiale pulmonare din sclerodermia sistemică, fiind utilă și în diagnosticul alveolitei fibrozante și arătând gradul de severitate al afectării interstițiale. De asemenea, există o corelare directă între *HRCT* și procentul de neutrofile/eozinofile depistate prin lavajul bronho-alveolar.

Este importantă excluderea altor cauze de HTP – pe lângă bolile interstițiale pulmonare despre care am amintit – boala tromboembolică, aceasta din urmă fiind relevantă, dacă luăm în considerare frecvența mare a anticorpilor antifosfolipidici în BMTC. Există însă studii care demonstrează că prezența APL nu se corelează cu tromboembolismul în BMTC (10).

Se știe că tratamentul cu ciclofosamidă este în special indicat în cazurile de alveolită activă sau boală interstițială pulmonară (11, 12). În cazul unui procent crescut de neutrofile sau eozinofile în lavatul bronșic sau aspectului în „sticlă mată” pe *HRCT* este necesar un tratament agresiv; de asemenea, afectarea miocardică severă din BMTC necesită pulse-terapie cu corticosteroizi și, datorită frecvenței mare a recurențelor, se asociază terapii imunosupresoare (azatioprină, ciclofosamidă). În tratamentul HTP ar fi de folos prostacilinele, inhibitorii de fosfodiesteraza-5 (5-PDE) de tipul sildenafil sau antagoniștii de receptori ai endotelinei – Bosentan (13). Un studiu recent a arătat că anumiți pacienți cu HTP secundară în BMTC au răspuns bine la terapia cu ciclofosamidă și metilprednisolon. Prezența ulcerărilor digitale necesită, de

asemenea, analogi de prostacilină – Iloprost – cunoscut că induce nu doar vasodilatația, ci inhibă și agregarea plachetară și modulează expresia moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale. S-a dovedit o scădere semnificativă a atacurilor în urma acestei terapii (14). Administrarea antagoniștilor de receptori de endotelină a fost dovedită în studii randomizate a avea efect profilactic în apariția ulcerărilor digitale (15). Antagoniștii receptorilor de angiotensină de tipul losartanilor pot avea un efect similar cu cel al blocanților de calciu. Inhibitorii de 5-PDE au rol în scăderea frecvenței și duratei fenomenului Raynaud (16).

Calcinoza cutanată constituie depozite cutanate de calciu, insolubile, sub diferite forme (hidroxiapatită, fosfat amorf de calciu). Există patru tipuri majore ale acestei entități: metastatică, tumorală, iatrogenă, idiopatică (*calcinosis cutis circumscripta*, *calcinosis universalis*, calcinoză tumorală, calcinoză asociată transplantului) (tabelul 1) (17). Factori fizici, chimici și metabolici sunt implicați în etiopatogenie. Probleme apar, în special, în cazul apariției durerii, limitării de mobilitate, compresiunilor, ulcerărilor, infecțiilor sau calcificărilor vasculare (18). Diagnosticul este în principal clinic, prin teste de laborator se poate demonstra prezența unor afecțiuni concomitente, confirmarea calcificărilor se poate face atât radiografic, ecografic, cât și scintigrafic sau prin tomografie computerizată/rezonanță magnetică nucleară. Tratamentul în aceste cazuri poate fi încercat cu corticosteroizi intralezional, colchicină, anticoagulante orale, bisfosonați, indicația de intervenție chirurgicală

impunându-se în caz de durere, infecții, ulceratii, limitare funcțională; recurența post operatorie este însă semnificativă (17).

Factorul de prognostic nefavorabil în acest caz este în primul rând HTP. Lipsa afectării renale și nervos centrale fac ca BMTC să fie considerată a avea un prognostic mai bun decât LES sau SS. Infecțiile care pot surveni atât datorită bolii de bază, calcinozei, dar și imunosupresiei trebuie luate în considerație și pot

reprezenta factori de gravitate și evoluție nefavorabilă. Complicațiile iatrogene date de medicația imunosupresoare sunt binecunoscute și trebuie luate în considerare – osteoporoză, osteonecroză aseptică, infecțiile, miopatia, diabetul zaharat. Cazul este particular prin multitudinea diagnosticelor diferențiale posibile, prin prezența complicațiilor și coafecțiunilor necesar a fi identificate, precum și prin evoluția favorabilă în pofida unei terapii complexe, dar cu accesibilitate limitată.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B** – Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* 1996, **23**: 2055-2062.
2. **Smolen JS, Steiner G** – Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthr Rheum*, 1998, **41**: 768-777.
3. **Lundberg I, Hedfors E** – Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol*, 1991, **18**: 1511-1519.
4. **van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM** – Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol*, 1994, **33**: 1117-1120.
5. **Venables PJ** – Mixed connective tissue disease. *Lupus*, 2006, **15**: 132-137.
6. **Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL** – Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003, **123**: 344-350.
7. **Allanore Y, Borderie D, Meune C** – N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthr Rheum*, 2003, **48**: 3503-3508.
8. **Burdet MA, Hoffman RW, Deutscher SL** – Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthr Rheum* 1999, **42**: 899-909.
9. **Galie N, Torbicki A, Barst R** – Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004, **25**: 2243-2278.
10. **Komatireddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW** – Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*, 1997, **24**: 319-322.
11. **Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G** – Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2006, **130**:182-189.
12. **Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ** – Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006, **354**: 2655-2666.
13. **Distler O, Pignone A** – Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases: From diagnosis to treatment. *Rheumatology*, 2006, **45**: 22-25.
14. **Milio G, Corrado E, Genova C** – Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology*, 2006, **45**: 999-1004.
15. **Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M** – Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthr Rheum*, 2004, **50**: 3985-3993.
16. **Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M** – Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*, 2005, **112**: 2980-2985.
17. **Nunley JR, Jones LME, Calcinosis Cutis**, www.emedicine.com.
18. **Yun SJ, Lee JB, Kim SJ** – Calcinosis cutis universalis with joint contractures complicating juvenile dermatomyositis. *Dermatology*, 2006, **212**: :401-403.

## În actualitate

### Ultrasonoterapia și osteoporoză

Un grup de 74 de femei după menopauză, cu acuze musculoscheletale, au fost împărțite în două grupuri: unul supus ultrasonoterapiei (N = 36) și celălalt la care nu s-a utilizat nici un mijloc de tratament

fizical (N = 38). Nici una dintre femeii nu făcuse tratament anti-osteoporotic. Determinările densității minerale osoase la sedii de elecție și zonale nu au înregistrat diferențe între grupuri. Concluzia autorilor este că

ultrasunetele aplicate în scop terapeutic nu influențează masa osoasă, ci chiar ar putea avea un efect benefic în prevenirea osteoporozei prin facilitarea mobilizării.

*Sursa: Ozdemir F, Zeteric, Murat S, Evolutivn of the efficacy of therapeutic ultrasound on bone mineral density in post menopausal period, Rheumatol Int 2008, 28: 361-364*