

Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo con Progresión a Esclerosis Sistémica

Luis Dulcey,¹ Jonathan Pineda,¹ José Sampayo,¹ Héctor Moreno,¹ William González,¹ Rodolfo Martheyn,¹ Ronald Vila,¹ Claire Lucas,¹ Carlos Zambrano,¹ Magaly Quiñonez,¹ Diana Villamizar.²

Recibido: 15/04/2021

Aceptado: 27/04/2021

Resumen

Introducción: La enfermedad indiferenciada del tejido conectivo es una condición de etiología desconocida que comparte características clínicas, patológicas y de laboratorio de varias colagenosis, sin cumplir los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de una enfermedad reumática específica y muchos pacientes evolucionan a condiciones definidas a lo largo del tiempo tales como Lupus, Esclerosis sistémica progresiva, Enfermedad de Sjögren entre otros. **Antecedentes:** Linfoma Hodgkin diagnosticado desde 2012 para lo cual recibió múltiples esquemas de quimioterapia. Las muestras de ganglio y médula ósea se habían enviado al laboratorio de Inmunopatología de la Universidad de Stanford y allí no se apreciaron hallazgos compatibles con enfermedad linfoproliferativa. **Enfermedad actual:** Mujer de 27 años de edad con cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por edema blando en miembros inferiores acompañado de edema palpebral matutino; concomitantemente presenta aumento de temperatura intermitente sin patrón específico y dolor osteomuscular generalizado con limitación para la deambulacion. Se ingresa. Al examen físico, regulares condiciones clínicas. En la piel se aprecia engrosamiento cutáneo importante. Se realizó biopsia cutánea y los hallazgos fueron compatibles con Esclerosis Sistémica.

Palabras Clave: Linfoma; Autoinmunidad; Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; Esclerosis sistema progresiva.

Undifferentiated disease of the connective tissue with progression to systemic sclerosis.

Luis Dulcey,¹ Jonathan Pineda,¹ José Sampayo,¹ Héctor Moreno,¹ William González,¹ Rodolfo Martheyn,¹ Ronald Vila,¹ Claire Lucas,¹ Carlos Zambrano,¹ Magaly Quiñonez,¹ Diana Villamizar.²

Abstract

Background: Undifferentiated connective tissue disease is a condition of unknown etiology that shares clinical, pathological and laboratory characteristics of several collagenopathies that do not meet the criteria of the American College of Rheumatology for the diagnosis of a specific disease; a large number of patients evolve to conditions defined over time such as Lupus, Systemic Sclerosis, Sjogren's Disease, among others. **Past history:** Hodgkin lymphoma was diagnosed since 2012 for which she received multiple chemotherapy schemes. A gland biopsy was sent to the Stanford University, as well as a bone marrow sample, and lymphoma was discarded. **Present history:** this 27-year-old female consulted for edema in lower limbs present during one month, accompanied by eyelid edema in the mornings; also fever without a specific pattern, myalgias and arthralgias. On physical examination, the skin was thickened and limb edema was present. A skin biopsy was performed, and the findings were consistent with Systemic Sclerosis. The patient is receiving cyclophosphamide and Azathioprine and leading her normal life.

- Universidad de los Andes Servicio de Medicina Interna. Mérida Venezuela.
- Universidad Industrial de Santander Medicina Física y Rehabilitación.
- Correo de autor: luismedintcol@gmail.com

Key Words: *Lymphoma; Autoimmunity, Undifferentiated connective tissue disease, Progressive Systemic Sclerosis.*

Introducción

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Kinder para EITC.¹¹

| Criterios clínicos | Criterios serológicos |
|--|--|
| 1. Fenómeno de Raynaud | 1. Anticuerpos antinucleares (ANA) |
| 2. Artralgias/Artritis | 2. Factor reumatoide (FR) |
| 3. Foto sensibilidad | 3. Anti- scl70 |
| 4. Pérdida de peso | 4. Anti ro/ss-a o la/ss-b |
| 5. Rigidez matinal | 5. Anti-jo-1 |
| 6. Xerostomía xeroftalmia (síntomas sicca) | 6. Eritrosedimentación (+doble) al doble del valor normal) |
| 7. Disfagia | 7. Proteína c reactiva elevada |
| 8. Fiebre recurrente no explicada | |
| 9. Reflujo gastroesofágico | |
| 10. Rash | |
| 11. Úlceras orales | |
| 12. Alopecia Debilidad muscular proximal | |

Presentación del Caso

Mujer de 27 años de edad con cuadro clínico de 1 mes de evolución caracterizado por edema progresivo en miembros inferiores, al inicio de aparición vespertina y luego permanente, que deja fovea acompañado de edema palpebral matutino; concomitante presenta aumento fiebre intermitente sin patrón específico dolor osteomuscular generalizado. Es ingresada por el servicio de nefrología.

Antecedentes personales: no contributorios

Examen funcional

Disnea a pequeños esfuerzos, niega dolor torácico, disfonía, así como náuseas; importante intolerancia a la vía oral. Aumento de volumen en extremidades inferiores, con parestesias. Pérdida de 8 kilos en los últimos 6 meses. Disminución del volumen urinario menor a 1000 cc en 24 horas en los últimos 7 días. Signos vitales: TA 158/92; FC 85; FR 18; Saturación de O₂: 98% fio₂ 30%.

Edema palpebral, limitación de la apertura bucal. Piel con disminución de la turgencia, aumento del grosor. Cuello móvil, tiroides: DLN, no ingurgitación yugular o soplo carotídeo, ganglio látero cervical derecho de 1 x 1 cm, no adherido a planos, no doloroso. Tórax simétrico, murmullo vesicular audible con estertores en bases. Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. Extremidades eutróficas con edema grado IV, fenómeno de Raynaud tras exposición al frío. Neurológico vigil, activa y orientada en los 3 planos. Funciones mentales superiores conservadas. Fuerza muscular V/V en los 4 miembros sensibilidad superficial y profunda conservadas. Pares craneales sin alteración.

Realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: **Tablas 2 y 3.**

Tabla 2. Química

| Creat | Urea | Prot .t | Alb | Col t | Trg | Ac úrico |
|-------|------|---------|-----------|-----------|-----|----------|
| 1.8 | 73.3 | 6.4 | 2.8 mg/dl | 138 mg/dl | 284 | 5,6 |

Tabla 3. Hematología y orina

| Hb. | Hcto. | Plt. | Gb. | Gran. | Linf. | Mon. | Eos. |
|----------|-------|---------|--------|-------|-------|------|------|
| 10 mg/dl | 30% | 150.000 | 24.000 | 68% | 30% | 2% | 0% |

Examen de Orina

Proteinuria 24 horas 2.52 gramos

Cilindros mixtos 0-1/c

Tabla 4. Estudios por imágenes

| Estudio | Resultado |
|------------------------|--|
| Rx de Tórax | -Derrame pleural escaso bilateral -áreas de fibrosis en bases. |
| Ultrasonido. Abdominal | - Hepatomegalia - pericolecistitis - enfermedad parenquimatosa renal derecha |

Se evidencian alteraciones en las series roja y blanca caracterizadas por la presencia de anemia normocítica y normocrómica, así como en la serie blanca evidenciándose una leucocitosis a expensas de los segmentados. Adicionalmente en el perfil renal existe una elevación marcada de la creatinina e hipoalbuminemia. El sedimento urinario mostró

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO CON PROGRESIÓN A ESCLEROSIS SISTÉMICA

una proteinuria con cilindros mixtos por lo que se ordenó una proteinuria en orina de 24 horas encontrándose en rango subnefrótico. La radiografía de tórax mostró un derrame pleural y áreas de fibrosis en las bases. El Ecosonograma abdominal reportó hepatomegalia y una enfermedad parenquimatosa renal derecha.

Ante los hallazgos previamente comentados se solicitó la historia anterior para revisar paraclínicos y evolución. Se revisaron las biopsias que hicieron diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa, incluyendo la enviada a la Universidad de Stanford **Imágenes 1,2 y 3.**

Por las características del cuadro clínico, se ordenan en el actual ingreso exámenes inmunológicos, **Imagen 3.**


Tomando en cuenta que todas las pruebas fueron negativas y por la presencia de lesiones cutáneas se practicó biopsia de piel. **Imagen 4.**

Imagen 1 y 2. Biopsia e Inmunohistoquímica de Ganglio linfático realizadas en 2012.

| | | | |
|------------------------------------|---------------------------|---------|--|
| BIOPSIA N°: 4050-2012 | | | |
| NOMBRE: [REDACTED] | EDAD: 22 a. | SEXO: F | |
| MATERIAL ENVIADO: Ganglio cervical | | | |
| DIAGNÓSTICO: | | | |
| MÉDICO: Dr. Luis Melina | INSTITUCIÓN: Privada | | |
| FECHA DE ENTRADA: 10/01/2012 | FECHA DE SALIDA: 08/01/12 | | |

INFORME DE BIOPSIA

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:
Se reciben fijadas en formal cuatro (04) fragmentos nodulares de tejido gris blanquecino con área pardo oscura, el fragmento de mayor tamaño mide 2x1.2cm, superficie externa irregular, lobulada; el fragmento de menor tamaño mide 0.4x0.2cm, blanco amarillento. Al corte son de consistencia semifirme, superficie de corte gris blanquecino. Se incluye toda la muestra para estudio histológico.



DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:
Los cortes histológicos del material examinado correspondiente a ganglio linfático, muestran sustitución de la arquitectura ganglionar, por neoplasia maligna de escape linfóide constituida por proliferación de linfocitos tumorales pequeños, con escaso citoplasma y bordes nucleares irregulares e hipercondensación. Dichas células se disponen en forma difusa y en áreas con tendencia a esbozar folículos.

DIAGNÓSTICO:
Biopsia de ganglio linfático-cervical:
- HALLAZGOS HISTOLÓGICOS COMPATIBLES CON LINFOMA NO HODGKIN

OBSERVACIÓN: Se sugiere realizar estudios de inmunohistoquímica para establecer diagnóstico de certeza

**PATOLOGIA MOLECULAR
INMUNOHISTOQUIMICA**
Anatomía Patológica, Biopsias

INFORME DE INMUNOHISTOQUIMICA
N°: 187-2012
Fecha: 30/01/12
Paciente: [REDACTED]
Edad: 22 años
Solicitante: Dra. Pierina Petrosino

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:
Se recibe un bloque de parafina identificado con el N° 4050-12, procedente del Laboratorio de Anatomía Patológica BIMECA, Mérida Edo. Mérida.

DESCRIPCIÓN INMUNOHISTOQUIMICA:
Mediante la técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de Antígeno Leucocitario Común (ALC), de Linfocitos T (CD45rc), Linfocitos B (CD20), CD45, CD30, CD15, EMA, Fasina y Proteína S-100. No se observó inmunoreacción para CD30 ni CD15 en las células de Hodgkin, CD20 y Fasina inmunomarcaron las células de B1a y células de Hodgkin. Con CD45 y CD45rc se vieron en linfocitos dispersos y negativos en células de B1a y de H. CD45rc mostró macrófagos y con S-100 se vieron células dendríticas. Se utilizaron controles positivos adecuados.



Diagnóstico:
Ganglio linfático cervical
LINFOMA DE HODGKIN NODULAR DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO.

DR. ANNEE RINCÓN
Médico Patólogo

DR. JORGE GARCÍA TAMAYO
Médico Patólogo

03/02/12

Centro Comercial La Paragaita, Local 13, Frente al C.C. La Paragaita, Maracaibo, Edo. Zulia TEL: 0281 742 9786

Imagen 3. Biopsia de Ganglio linfático de 2012 , laboratorio de Hemopatología de la Universidad de Stanford.

STANFORD HEMATOPATHOLOGY CONSULTANTS
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
300 PASTEUR DRIVE, ROOM H-2110, STANFORD, CALIFORNIA 94305
TEL #: (650) 725-7211 FAX #: (650) 725-7409
Susan Arwater, MD, PhD, Dina Gratzinger, MD, PhD, Jason Kurzer, MD,
Yasodha Natkunam, MD, PhD, Robert Ohgami, MD, PhD, Brent Tan, MD, PhD, Roger Wanke, MD

COMMENT: Thank you for sending this interesting case in consultation. Sections demonstrate paracortical hyperplasia of mixed T cells and histiocytes surrounding reactive germinal centers. There are focal areas with atrophic follicles with features suggestive of Castleman disease; however, there are no definitive features present. Given the moth-eaten appearance of some of the follicles, we investigated the possibility of Hodgkin disease. However, there are no large atypical "Popcorn" cells or "Reed-Sternberg" cells present. Finally, given the age of the patient and the paracortical expansion, we considered possible autoimmune or immunodeficiency states. Immunohistochemical stains provide no support for a diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome, or ALPS, which requires CD45RA staining and double positive T cells. Overall, the features in the lymph node biopsy are non-specific and reactive in nature. Likely etiologies include viral infection such as CMV or herpesvirus, post-vaccinial, or drug induced. Clinical correlation is recommended.

Drs. Gratzinger and Natkunam have review the case and agree with the above diagnosis.

Christina S. Kong, MD - Medical Director

Imagen 3. estudios inmunológicos, solo destaca elevación del componente C4 del complemento.

| | | |
|-------------------|------------------|---------------------------------|
| Fecha: 15/11/2016 | RESULTADO | |
| CH50 | 57.7 ✓ | v.n: 41.7 - 95.1 u/ml |
| C3 | 104.8 ✓ | v.n: 91.0 - 156.0 mg/dl |
| C4 | 77.0 # | v.n: 20.0 - 50.0 mg/dl |
| ANTI-DNA | 0.26 ✓ | v.n: Negativo menor a 0.9 |
| ANTI Sm | 0.14 ✓ | v.n: Negativo menor a 0.9 AU/ml |
| ANA | 0.31 ✓ | v.n: Negativo menor a 0.9 |

Imagen 4. Biopsia de piel (2016, ingreso actual)



El deterioro de la función renal continuó, por lo cual, y habiendo discutido el caso con el servicio de reumatología y hematología, se comienza Ciclofosfamida Endovenosa.

Conclusiones

Gran cantidad de pacientes con trastornos hematológicos malignos tipo Linfoma presentan manifestaciones reumatológicas y la esclerosis sistémica es una de ellas.¹³ La Esclerosis Sistémica se ha asociado de forma importante al género femenino y asociación con los HLADR1, DR•5 y DR14. Genes relacionados con quemoquinas IL8, sus receptores CXCR1 y CXR2, y sus alelos +785c y +1208t15-16. Se han descrito 2 formas: la cutánea localizada o esclerodermia y la forma difusa esta última de peor pronóstico conocida como esclerosis sistémica progresiva.¹⁷⁻¹⁸ Finalmente existiendo la duda sobre si la paciente cursó con un linfoma No Hodgkin, se envió el bloque celular del año 2012 a la Universidad de Stanford, en cuyo laboratorio de inmunopatología no encontraron hallazgos compatibles de enfermedad hematológica maligna.

Referencias

1. Infantino M, Shovman O, Pérez D, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Moscato P, Azoulay D, Gilburd B, Shoenfeld Y. Anti-DFS70 autoantibodies in undifferentiated connective tissue diseases subjects: what's on the horizon? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 3.

2. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018 Jun;23(6):600-605. doi: 10.1111/resp.13254. Epub 2018 Jan 10
3. Tong LX, Beasley J, Meehan S, Rieder E, Pomeranz M, Sicco KL, Femia A, Kim R, Franks AG Jr. Primary anetoderma with undifferentiated connective tissue disease. *Dermatol Online J*. 2017 Dec 15;23(12). pii: 13030/qt57z528kx
4. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):739-745. Epub 2017 Aug 2
5. Ananyeva LP. [Multidisciplinary problems of rheumatology and pulmonology]. *Ter Arkh*. 2017;89(5):4-9. doi: 10.17116/terarkh20178954-9.
6. Andreoli L, Tincani A. Undifferentiated connective tissue disease, fibromyalgia and the environmental factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):355-360. doi: 10.1097/BOR.0000000000000392.
7. Andreoli L, Tincani A. Undifferentiated connective tissue disease, fibromyalgia and the environmental factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):355-360. doi: 10.1097/BOR.0000000000000392.
8. Murng SHK, Thomas M. Clinical associations of the positive anti Ro52 without Ro60 autoantibodies: undifferentiated connective tissue diseases. *J Clin Pathol*. 2018 Jan;71(1):12-19. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203587
9. Alberti ML, Paulin F, Toledo HM, Fernández ME, Caro FM, Rojas-Serrano J, Mejía ME. Undifferentiated connective tissue disease and interstitial lung disease: Trying to define patterns. *Reumatol Clin*. 2018 Mar - Apr;14(2):75-80. doi: 10.1016/j.reuma.2016.10.007.
10. Alonso-Larruga A, Bustabad S, Navarro-González JA, Rodríguez-Lozano B, Franco A, Barrios Y. Isolated Ro52 Antibodies as Immunological Marker of a Mild Phenotype of Undifferentiated Connective Tissue Diseases. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:3076017. doi: 10.1155/2017/3076017.
11. Kondoh Y, Johkoh T, Fukuoka J, Arakawa H, Tanaka T, Watanabe N, Sakamoto K, Kataoka K, Kimura T, Taniguchi H. Broader criteria of undifferentiated connective tissue disease in idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med*. 2015 Mar;109(3):389-96. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.009
12. Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):208-215. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9
13. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:6230138. doi: 10.1155/2017/6230138.
14. Johnson ZI, Jones JD, Mukherjee A, Ren D, Feghali-Bostwick C, Conley YP, Yates CC. Novel classification for global gene signature model for predicting severity of systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018 Jun 20;13(6):e0199314. doi: 10.1371/journal.pone.0199314.
15. González-Serna D, Ortiz-Fernández L, Vargas S, García A, Raya E, Fernández-Gutierrez B, López-Longo FJ, Balsa A, González-Álvaro I, Narvaez J, Gómez-Vaquero C, Sabio JM, García-Portales R, González-Escribano MF, Tolosa C, Carreira P, Kiemeny L, Coenen MJH, Witte T, Schneider M, González-Gay MÁ, Martín J. Association of a rare variant of the TNFSF13B gene with susceptibility to Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep*. 2018 May 29;8(1):8195. doi: 10.1038/s41598-018-26573-4
16. Kato M, Yasuda S, Atsumi T. The role of genetics and epigenetics in rheumatic diseases: are they really a target to be aimed at? *Rheumatol Int*. 2018 Apr 5. doi: 10.1007/s00296-018-4026-0.

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO CON PROGRESIÓN A ESCLEROSIS SISTÉMICA

17. Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. Iudici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. *Patient Relat Outcome Meas*. 2017 Feb 2;8:7-13. doi: 10.2147/PROM.S117767.
18. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.0000000000011437
19. van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, Knaapen-Hans HKA, van den Hoogen FHJ, Fransen J, Vonk MC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul 10. doi: 10.1007/s10067-018-4171-6.
20. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 May 21. doi: 10.1002/art.40560.