

Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica da (s):

Doença mista do tecido conjuntivo e síndromes de superposição

INTRODUÇÃO

A *doença mista do tecido conjuntivo* (DMTC) foi descrita em 1972 por Sharp, e é definida como uma desordem do tecido conjuntivo, caracterizada pela presença de altos títulos de um auto-anticorpo particular, conhecido como anti-U1 ribonucleoproteína (RNP) em combinação com características clínicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES), da esclerodermia (ES, Scl) e da polimiosite (PM), na ausência de anti-Sm, anti SS-A, anti-SS-B e anti-DNA dupla hélice⁽¹⁻³⁾.

Geralmente, é necessário vários anos, até que se faça o diagnóstico de DMTC, pois é raro que todas as características clínicas ocorram simultaneamente^(1,3,4).

Na fase inicial da doença as manifestações clínicas mais frequentes são o edema difuso das mãos, artrite, fenômeno de Raynaud, miosite e esclerodactilia⁽¹⁻⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DMTC é desconhecida. Ocorre mais frequentemente em mulheres, em uma relação de 9:1, entre a segunda e terceira década de vida. Nenhum fator ambiental foi associado com a doença, embora existam relatos da doença desencadeada pela sílica e pelo vinil^(1,4).

CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Uma importante razão para se considerar a DMTC uma entidade clínica distinta é que a presença de altos títulos de anticorpos anti-U1 RNP está associado com manifestações clínicas próprias. Como exemplo, pacientes com esse anticorpo raramente desenvolvem uma glomerulonefrite proliferativa difusa, psicose ou convulsões e estas estão entre as maiores causas de morbidade e mortalidade no LES^(1,3); têm maior predisposição para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HAP) do que pacientes com LES ou ES, sendo que a HAP é a principal causa de morte na DMTC⁽¹⁻⁴⁾; apresentam valores mais altos de fator reumatóide positivo do que o LES, com maior aparecimento de artrite erosiva^(1,3).

Anna Maura Ferreira Fernandes

Médica. Aluna do Curso de Especialização (E2) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP).

Carlos Alexandre Novaes Bragaia

Médico residente (R2) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

Juliana Souza Rodriguez Freire

Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

Wiliam Habib Chahade

Diretor do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

O diagnóstico inicial da DMTC tem suas dificuldades pois, como já dito acima, raramente todas as características clínicas se apresentam, simultaneamente. Muitas vezes os pacientes começam a ser conduzidos, como LES ou ES e só tardiamente a combinação de várias características levam ao diagnóstico de DMTC^(1,3).

Vários critérios já foram propostos para o reconhecimento da DMTC. Um estudo revisou quatro dos critérios diagnósticos mais utilizados: Sharp, Alarcon-Segovia, Kasukawa e Kahn e concluiu-se que Alarcon-Segovia e Kahn são os melhores⁽³⁾.

O critério defendido por Alarcon-Segovia tem uma sensibilidade e especificidade de 63% e 86%, respectivamente e é o mais frequentemente utilizado⁽³⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS⁽¹⁻⁴⁾

Nos estágios iniciais, a maioria dos pacientes que irão desenvolver DMTC, não pode ser diferenciada das outras doenças do tecido conjuntivo clássicas, como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, dermatomiosite (DM)^(1,3).

Inicialmente as manifestações clínicas da DMTC são inespecíficas e caracterizadas por astenia, fadiga, mialgias, atralgias e febrícula. Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar quadros mais graves, como neuropa-

Quadro 1 - Critérios para diagnóstico da DMTC*(1-4)

1. Sorológicos

Anti-RNP positivo pela técnica de hemaglutinação em títulos maiores ou iguais a 1.600.

2. Clínicos

Edema de mãos
Sinovite
Miosite
Fenômeno de Raynaud
Acroesclerose

*Para o diagnóstico deve-se ter o critério sorológico, acompanhado de pelo menos um dos critérios clínicos.

tias do trigêmeo, polimiosite severa, artrite aguda, meningite asséptica, gangrena digital, abdome agudo ou febre alta.

A maior parte dos órgãos e sistemas podem ser comprometidos em algum momento no curso da DMTC.

Comprometimento cutâneo

O fenômeno de Raynaud é a manifestação mais freqüente e mais precoce⁽¹⁻⁴⁾, geralmente associado ao edema difuso dos dedos e em algumas vezes de toda a mão (Figura 1). A aparência das mãos na DMTC reflete o "overlap" (superposição) de doenças que constitui a síndrome, somando características clínicas da esclerodermia (espessamento cutâneo, esclerodactilia, calcinose), do lúpus eritematoso sistêmico (rash malar, lesão discóide) e da dermatomiosite (pápulas de Gottron)^(1,3).



Figura 1 - Edema difuso dos dedos (de Robert M. Bennet, UpToDate, 2007).

Febre

Na DMTC, febre de origem desconhecida pode ser uma manifestação inicial da doença. Pode também vir associada com miosite, meningite asséptica, serosite ou adenopatias^(1,2,4).

Manifestações articulares

Dor e rigidez articular são sintomas precoces na DMTC^(1,3). O envolvimento articular é mais freqüente e mais severo que no lúpus^(1,2). Aproximadamente 60% dos pacientes desenvolvem artrite franca, frequentemente com deformidades semelhantes às da artrite reumatóide (AR), como desvio ulnar dos dedos, dedos em "pescoço de cisne" e em "casa de botão" (Figura 2).

Fator reumatóide positivo é encontrado em 70% a 80% dos casos.

Em poucos pacientes uma forma articular destrutiva (artrite mutilante) pode se desenvolver (Figura 3).



Figura 2 - Artrite deformante da DMTC caracterizada pelo desvio ulnar dos dedos e pelos dedos em "pescoço de cisne". Essas deformidades também podem ser vistas na artrite reumatóide.



Figura 3 - Artrite destrutiva na DMTC, com dedos em "telescópio" (de Robert M. Bennet, UpToDate, 2007).

Achados musculares

Mialgia é um sintoma comum na DMTC. Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular, alterações eletroneuromiográficas e aumento sérico das enzimas musculares. É histologicamente e clinicamente idêntica a polimiosite.

Acometimento cardíaco

Quase 20% dos pacientes com DMTC apresentam alteração eletrocardiográfica, incluindo, hipertrofia ventricular esquerda, defeitos de condução intraventricular e aumento de átrio direito^(1,3).

A manifestação clínica mais comum é a pericardite, que ocorre entre 10% a 30% dos pacientes. O tamponamento cardíaco é raro.

A principal causa de morte na DMTC é, em geral, a hipertensão pulmonar (Figura 4).

A presença da hipertensão pulmonar deve ser suspeitada através da história, do exame físico, dos testes laboratoriais e caso o paciente apresente quatro ou mais das seis características a seguir^(3,4):

1. Dispnéia aos esforços;
2. Pulsação sistólica na borda esternal esquerda;
3. Hiperfonese de P2;
4. Dilatação da artéria pulmonar em radiografia de tórax;
5. Hipertrofia ventricular direita ao ECG;
6. Hipertrofia ventricular direita ao ecocardiograma.

A presença de quatro dos seis critérios acima dá uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para o diagnóstico de hipertensão pulmonar^(1,3,4).

Envolvimento pulmonar

A maioria dos pacientes com DMTC apresenta comprometimento pulmonar, geralmente assintomático nos

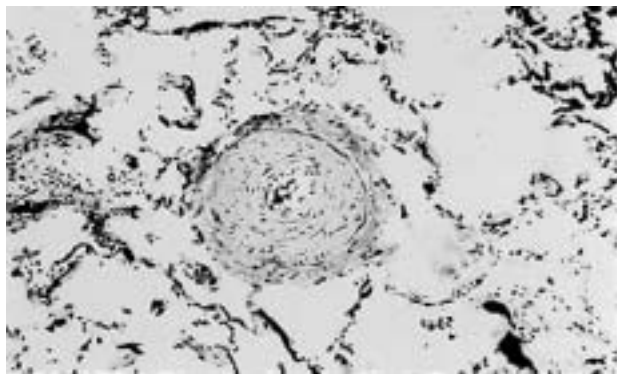


Figura 4 - A vasculopatia pulmonar na DMTC é caracterizada pela proliferação da íntima e pela hipertrofia da camada média nas arteriolas pulmonares (de Robert M. Bennet, UpToDate, 2007).

“

A tomografia de tórax (TC) de alta resolução é o método mais sensível para determinar a presença de doença pulmonar intersticial. As alterações mais frequentes na TC de tórax são o espessamento septal, opacidades em “vidro fosco e favo de mel” e estão presentes em 48% a 78% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo.

”

estágios iniciais da doença, mas podendo se apresentar com dispnéia, dor torácica e tosse.

A dor pleurítica é comum e a doença intersticial pulmonar é geralmente progressiva^(1,3).

Manifestações radiográficas de doença pulmonar incluem alterações intersticiais, derrame pleural, infiltrado pneumônico e espessamento pleural.

A tomografia de tórax (TC) de alta resolução é o método mais sensível para determinar a presença de doença pulmonar intersticial. As alterações mais frequentes na TC de tórax são o espessamento septal, opacidades em “vidro fosco e favo de mel” e estão presentes em 48% a 78% dos pacientes com DMTC.

Elementos renais

Ausência de comprometimento renal severo é o marcador da DMTC nestes órgãos. Isso é possível, por que os altos títulos de anti-U1 RNP parecem proteger os rins do desenvolvimento da glomerulonefrite proliferativa difusa grave.

Apenas 25% dos pacientes apresentam comprometimento renal e a forma mais comum é a glomerulonefrite membranosa, geralmente assintomática ou manifestando-se com síndrome nefrótica^(1,3).



Figura 5 -
Dismotilidade
esofageana
na DMTC
(Arthritis
Rheum
10:25,
1980).

Doença gastrointestinal

A alteração mais comum é a distilidade esofageana, presente em 70% dos casos e quase sempre assintomática na fase inicial da doença. As alterações na manometria são similares às encontradas na esclerodermia, com redução da peristalse no terço inferior do esôfago e redução da pressão no esfíncter esofageano inferior. (Figura 5).

Outras manifestações gastrointestinais observadas são pseudo-divertículos ao longo do cólon (Figura 6).

Dor abdominal pode acontecer, geralmente decorrente de hipomotilidade intestinal, serosite, vasculite mesentérica, pancreatite ou perfuração colônica.

Sistema nervoso central

As manifestações do SNC não são freqüentes. A mais comum manifestação é a neuropatia do trigêmeo. As cefaléias também são comuns, de provável origem vascular, com características de enxaqueca, mas também podendo ser decorrentes de meningite asséptica, apresentando nestes casos ao exame físico sinais de irritação meníngea.

Vasculopatia

A lesão vascular mais característica é a proliferação da íntima e a hipertrofia da camada média, afetando tanto pequenos como médios vasos. São alterações que se assemelham as encontradas na esclerodermia, mas que diferem daquelas do LES.



Figura 6 - Pseudodivertículos colônicos (Semin Arthritis Rheum 10: 25,1980).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DMTC é dependente da presença de altos títulos do Anti-RNP.

As alterações hematológicas mais freqüentes são leucopenia, trombocitopenia. As provas de atividade inflamatória estão elevadas, como a VHS. As imunoglobulinas séricas estão muito elevadas, com concentrações de IgG, muitas vezes, maiores de 40 g/l. O complemento está normal ou elevado. O fator reumatóide, como dito anteriormente, é positivo em 70% dos pacientes. Os anticorpos anti-Sm e anti-DNA são, em geral, negativos.

MANEJO E CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS NA DMTC

Até o momento não há cura ou tratamento específico para DMTC, sendo que as recomendações terapêuticas atuais são baseadas na terapia convencional das demais colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite/dermatomiosite (PM/DM), artrite reumatóide (AR) e esclerose sistêmica (ES)⁽¹⁾. O tratamento medicamentoso da patologia depende dos sintomas e do padrão de envolvimento orgânico, sendo que cerca de 33% dos pacientes terão doença controlada apenas com analgésicos e antiinflamatórios não hormonais. O prognóstico bom da DMTC é consenso universal na Reumatologia; no entanto, é de suma importância atenção para

possível polarização, para LES ou ES, que a doença pode assumir, com repercussões prognósticas mais sérias. Todos pacientes necessitam de longo seguimento clínico e avaliações regulares em virtude principalmente da ausência de um marcador específico de atividade de doença⁽²⁾.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), associada ou não à alveolite fibrosante, permanece como principal causa de morte desta colagenose e geralmente ocorre de maneira insidiosa sendo assintomática em seus estágios iniciais. O “screening” desta complicação, através de ecocardiogramas e de testes de função respiratória periódicos, deve ser constantemente objetivado pelo médico. Avanços recentes no tratamento da HAP levaram a uma redução da morbimortalidade desta complicação. Anticoagulação sistêmica e terapia vasodilatadora, com bloqueadores do canal de cálcio e análogos da prostaciclina, têm sido benéficos neste sentido, assim como o *bosentan*, um recente antagonista oral do receptor da endotelina, também parece oferecer benefício adicional neste arsenal terapêutico⁽¹⁾.

Muitas complicações da DMTC, como miosite, pleurite, pericardite, miocardite, geralmente são intermitentes e tendem ter boa resposta ao uso de corticóides, entretanto, manifestações como síndrome nefrótica decorrente de glomerulonefrite membranosa, fenômeno de Raynaud, artropatias deformantes,acroesclerose e neuropatias periféricas são, em geral, resistentes aos corticosteróides. Altas doses de corticóides podem ser necessárias para controle de manifestações severas como vasculite, alveolite fibrosante e miosite grave⁽³⁾.

Manifestações comuns “ES-símile” devem ser conduzidas à maneira tradicional. Fenômeno de Raynaud tem bom resultado com bloqueadores do canal de cálcio, assim como sintomas decorrentes de refluxo gastroesofágico têm melhora com inibidores de bomba de prótons e pró-cinéticos. À semelhança do LES, manifestações como artrite e dermatopatia “LES-símile” também tendem a responder ao uso de antimaláricos⁽¹⁾.

É fundamental reconhecer que muitos pacientes terão efeitos iatrogênicos decorrentes da corticoterapia prolongada, tais como miopatia, infecções oportunistas, diabetes, necrose asséptica e osteoporose⁽¹⁾. Neste contexto, o uso de fármacos imunossupressores poupadores de corticóides faz-se necessário. O citostático mais atualmente usada para esta finalidade é a ciclofosfamida, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, ou em pulsos mensais (infusões endovenosas), porém o uso racional de metotrexate, azatioprina e antimaláricos também podem ser úteis para amenizar os efeitos colaterais da corticoterapia prolongada⁽²⁾.



Muitas complicações da DMTC, como miosite, pleurite, pericardite, miocardite, geralmente são intermitentes e tendem ter boa resposta ao uso de corticóides, entretanto, manifestações como síndrome nefrótica decorrente de glomerulonefrite membranosa, fenômeno de Raynaud, artropatias deformantes,acroesclerose e neuropatias periféricas são, em geral, resistentes aos corticosteróides.



Desta forma, conclui-se que o manejo da DMTC baseia-se no conhecimento e experiência do tratamento das diversas doenças reumáticas, necessitando atenção contínua e periódica além de constante profilaxia para eventos adversos.

SÍNDROMES DE SUPERPOSIÇÃO (SOBREPOSIÇÃO)

O diagnóstico completo de uma doença depende do conhecimento de suas causas. A etiologia de todas as doenças autoimunes do tecido conjuntivo é desconhecida, e o diagnóstico depende dos sinais e sintomas que formam a base dos critérios diagnósticos aceitos internacionalmente. Embora esta abordagem permita a seleção de populações de pacientes razoavelmente homogêneas, é de valor limitado no paciente em particular e inadequado para a determinação de regimes de tratamento precisos e para avaliação prognóstica. A dificuldade diagnóstica é ainda intensificada por uma tendência de uma determinada doença emergir sobre outra.

A distinção entre as síndromes de sobreposição

Para definir uma síndrome de sobreposição é necessário identificar uma constelação de características dis-

tintas que constituem uma síndrome verdadeira. Além disso, estas características devem estar suficientemente desenvolvidas para serem reconhecidas como doenças reumáticas, tais como miosite, esclerodermia e alveolite fibrosante. Os pacientes que apresentam características incompletas (por exemplo, um paciente com fenômeno de Raynaud, artralguas e um FAN em baixos títulos) são melhor descritos como sendo portadores de uma doença indiferenciada do tecido conjuntivo⁽⁵⁾.

As síndromes de sobreposição podem ser definidas através de duas bases: a primeira se baseia nas manifestações clínicas, e a segunda, através da detecção de auto-anticorpos.

A definição das síndromes de sobreposição através das características clínicas

O fenômeno de Raynaud, a esclerodactilia e a alveolite são características comuns de inúmeras doenças autoimunes reumatológicas e não podem ser usadas isoladamente para definir uma síndrome. A combinação de características específicas de distintas entidades nosológicas num mesmo paciente, como o espessamento cutâneo proximal da pele dos dedos na esclerodermia ou as erosões articulares na artrite reumatóide (AR), é muito sugestiva de uma síndrome de sobreposição. Esta pode ser a base das descrições prévias da sobreposição AR/ES e da superposição AR/LES ou também conhecida como "rupus". Após ter-se considerado estas doenças como síndromes distintas, deve ser lembrado que a AR é uma doença comum e pode ocorrer em pacientes com esclerose sistêmica ou LES. Alguns estudos têm ressaltado uma segunda consideração a se fazer: a artrite erosiva pode, raramente, ocorrer no LES e na esclerose sistêmica⁽⁶⁾, deste modo sugere-se que as características semelhantes a AR (AR-símile) podem, em alguns pacientes, ser características da própria doença de base.

A definição das síndromes de sobreposição através de auto-anticorpos

Uma característica notável das doenças auto-imunes do tecido conjuntivo é que a grande maioria dos pacientes possui auto-anticorpos específicos ao DNA, RNA ou proteínas que se ligam a elas. A especificidade antigênica destes anticorpos tem ajudado muito na distinção das doenças reconhecidas tradicionalmente. Por exemplo, o LES está associado com alguns "marcadores", anti-DNA nativo ou de dupla hélice ou anti-Sm. Contudo, os anticorpos nem sempre respeitam a tradição: muitos coincidem nas síndromes de sobreposição. Os melhores exem-

plos conhecidos são os anticorpos que reagem principalmente com o U1-ribonucleoproteína (RNP). Estes anticorpos são encontrados em pacientes com características de sobreposição de LES, ES e polimiosite. Existem outras síndromes que podem também estar associadas com miosite e anticorpos específicos; entre elas podemos citar a síndrome rara associada a DMTC e anticorpos U2-RNP e U3-RNA, e a sobreposição polimiosite/alveolite fibrosante encontrada em pacientes com anticorpos anti-Jo-1 e outras t-RNA sintetases. A sobreposição polimiosite/esclerodermia associada com anti-Pm/Scl vem se tornando reconhecida como uma importante síndrome de sobreposição que era subdiagnosticada anteriormente.

Embora previamente não tenham sido considerados como marcadores de uma sobreposição, sabe-se agora que anticorpos anticomplexo nuclear e citoplasmático envolvidos na transcrição da polimerase III no RNA, Ro (SS-A) e La (SS-B), aparecem em pacientes com síndrome de Sjögren que também têm manifestações de LES, isto é, a sobreposição Sjögren/LES. Outros marcadores também estão sendo descritos como marcadores de superposição. Eles incluem a associação do anti-Ro com LE cutâneo subagudo e anticorpos anticardiopina com a síndrome antifosfolípide primária. É discutível se as características clínicas destas doenças sejam ou não sobreposição, se representam um grupo de doenças ou síndromes distintas.

Neste texto, discutiremos as síndromes que combinam características de doenças e que estão associadas com anticorpos específicos. Duas razões enfatizam a importância dos anticorpos: primeiro, o anticorpo promove um ponto de referência para comparar um estudo com outro, e segundo, a presença de um anticorpo em individual implica em um mecanismo etiopatogênico comum.

As tRNA-sintetases associada a síndromes de sobreposição

As tRNA-sintetases são enzimas citoplasmáticas que fazem parte de uma proteína de síntese, através da adição de aminoácidos específicos codificados pelo tRNA durante a junção dos polipeptídeos. Uma parte foi descrita como autoantígeno, sendo a histidyl-tRNA-sintetase o alvo mais comum da autoimunidade. Este antígeno, como outros antígenos celulares solúveis, foram inicialmente definidos com uma reação de precipitação obtida através de um protótipo sérico. O antígeno Jo-1 foi nomeado depois. Quando primeiramente descrito, o anti-Jo1 foi relacionado como um marcador para miosite, sendo detectado em mais de 26 pacientes com polimiosite,

e raramente na dermatomiosite. Mais tarde foi demonstrado que pacientes com anticorpos anti-Jo-1 tinham polimiosite e alveolite fibrosante; subsequentemente, outras características das doenças do tecido conjuntivo foram descritas, incluindo o fenômeno de Raynaud, artrite e um algumas características semelhantes a esclerodermia. Quando foi definitivamente demonstrado que o antígeno Jo-1 era a hystidil-tRNA sintetase, outras tRNA sintetases, incluindo a alanil e threonyl-tRNA sintetases, foram também descritas como autoantígenos menos comuns nas síndromes de sobreposição associadas com polimiosite.

Características clínicas

Vários pacientes com anticorpos anti-Jo1 são agora descritos na literatura. Verificou-se que as manifestações clínicas de pacientes com anticorpos anti-hystidil tRNA sintetase (Jo-1) eram muito similares a aquelas relacionadas com anticorpos contra outras tRNA sintetases⁽⁶⁾. As manifestações clínicas de pacientes com anticorpos anti-tRNA sintetase são muito semelhantes a aquelas que aparecem na DMTC, o que leva a dificuldade de se afirmar se um paciente com fenômeno de Raynaud, artrite, miosite e alveolite terá anticorpos anti-Jo1 ou anti-U1-RNP. Em contraste, existem diferenças entre os pacientes analisados. Os pacientes com anticorpos anti-Jo1 têm miosite e alveolite fibrosante mais frequentemente. Além disso, evidências sugerem que o prognóstico da alveolite é pior em pacientes com anticorpos anti-tRNA sintetase comparado com aqueles pacientes com anti-U1-RNP. Pacientes com anti-U1-RNP tendem a ter mais manifestações semelhantes ao LES. É importante destacar que pacientes com anticorpos anti-Jo1 podem ter artrite erosiva e deformante e acabam sendo erroneamente diagnosticados como AR.

Diagnóstico

Uma das maiores dificuldades no diagnóstico das síndromes de sobreposição associadas a anti-tRNA sintetases é a detecção de anticorpos. Visto que as enzimas envolvidas na aminoacetilação pelo tRNA são citoplasmáticas, os anticorpos antinucleares são frequentemente negativos. Isso significa que não há um teste de “screening” seguro, embora a imunofluorescência citoplasmática com uma distribuição perinuclear possa alertar a procura de anticorpos anti-Jo1 ou outros relacionados as tRNA sintetases.

Pacientes com miosite, alveolite fibrosante e artrite devem ser também testados. É importante ressaltar que muitos pacientes com anticorpos anti-Jo1 não apresentam miosite no início da doença.



Uma das maiores dificuldades no diagnóstico das síndromes de sobreposição associadas a anti-tRNA sintetases é a detecção de anticorpos. Visto que as enzimas envolvidas na aminoacetilação pelo tRNA são citoplasmáticas, os anticorpos antinucleares são frequentemente negativos. Isso significa que não há um teste de “screening” seguro, embora a imunofluorescência citoplasmática com uma distribuição perinuclear possa alertar a procura de anticorpos anti-Jo1 ou outros relacionados as tRNA sintetases.



Tratamento

O tratamento é semelhante a qualquer outra doença auto-imune multisistêmica. O prognóstico é desfavorável na presença de alveolite fibrosante e deve levar a uma intervenção precoce com corticosteróides e drogas imunossupressoras.

A Pm/Scl associada a síndrome de sobreposição

Os anticorpos anti-Pm/Scl fazem parte de um complexo de reações de precipitação originalmente chamados PM-1. Embora os anticorpos PM-1 tenham sido reconhecidos como anticorpos marcadores de polimiosite ocorrendo em 70% dos pacientes, o anti-Pm/Scl foi encontrado em cerca de 15% e foi associado com a sobreposição polimiosite/esclerodermia tendo manifestações clínicas muito similares a aquelas síndromes de sobreposição associadas com anti-tRNA⁽⁶⁾. Contudo, existem diferenças. Miosite e alveolite fibrosante são menos frequentes, menos severas e respondem melhor ao tratamento com corticosteróides e drogas imunossupresso-

ras. Mais de 90% dos pacientes são HLA-DR3 positivos. É possível que a sobreposição Pm/Scl seja tão comum quanto às síndromes tRNA sintetases, e seja subdiagnosticada em uma grande parte dos casos. Um indício da presença de anti-Pm/Scl é que as amostras séricas contêm anticorpos antinucleares revelados pela imunofluorescência, refletindo a localização nucleolar do antígeno.

Superposição lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren

O antígeno La foi descoberto em 1974 em pacientes com diagnóstico de LES, sendo que dois após era descrita a Síndrome de Sjögren associada a tal anticorpo (SS-B). O antígeno La (SS-B), tem a característica de ser núcleo-citoplasmático, ocorrendo tanto em pacientes com Síndrome de Sjögren como no LES, porém principalmente quando da superposição destas duas entidades.

Pacientes com Síndrome de Sjögren e positividade para anticorpos anti-La apresentam importantes manifestações sistêmicas. A maioria dos sintomas extraglandulares são "LES-símile", encontrando-se alta frequência de artrite, erupções cutâneas, fenômeno de Raynaud, leucopenia e trombocitopenia.

A marca característica da síndrome de superposição anti-La mediada é o rash purpúrico hipergamaglobulinêmico, encontrado em cerca de 30% dos pacientes. Acidose tubular renal desenvolve-se também em cerca de

30% dos mesmos, no entanto a frequência de nefrite é relativamente pequena quando comparado com pacientes com LES típico sem superposição.

O manejo da "síndrome seca" associada ao anti-La é sintomático, com substitutos artificiais de lágrima e saliva. O tratamento das manifestações sistêmicas fica na dependência do padrão de envolvimento orgânico. Antimaláricos são úteis para controle de artrite e alterações cutâneas, inclusive para o rash purpúrico. Alveolite fibrosante com pneumonite linfocítica e miosite ocorrem menos frequentemente que na DMTC, contudo podem necessitar de altas doses de corticoesteróides e imunossupressores. O mesmo acontece para vasculites sistêmicas que, geralmente, se apresentam sob a forma de mnoneurite mltiplex.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 17th ed, Elsevier Saunders, 2005. v.2, p.1258-1278
2. Venables PJW. Overlap syndromes. In: Rheumatology. 3th ed, Elsevier Saunders, 2003. v.2, p.1573-1579
3. Bennett RM. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. In: UptoDate, 2007
4. Mukerji B, Hardin JB. Undifferentiated mixed connective tissue diseases. Am J Med, overlapping and mixed connective tissue diseases. Am J Med Sci 1993; 305: 114-119.
5. Wild W, Betham WP. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. JAMA 1975; 232: 511-512.
6. Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. In: Clinical Primer of Rheumatology, Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 18: 213-219.