

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO

Asunción Perpiñá Ferri, Nuria Abad Santamaría, Vicente Guadaño Salvadores

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo representan un grupo de enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, en las que pueden estar implicados distintos órganos y sistemas, entre ellos el aparato respiratorio a distintos niveles: vías aéreas, parénquima pulmonar, vasos pulmonares, pleura y tejido músculo-esquelético del tórax.

La afectación pulmonar en la patología del tejido conectivo complica su manejo y en muchos casos empeora su evolución, siendo causa importante de morbilidad y mortalidad. En ocasiones los síntomas respiratorios son la primera manifestación de la enfermedad, dificultando su diagnóstico. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es fundamental en la evolución de este tipo de patología. Se estima que aproximadamente en el 15% de pacientes que presentan EPID subyace una enfermedad del tejido conectivo (ETC)⁽¹⁾.

Aunque la mayoría de las colagenosis pueden asociarse con fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide y la esclerodermia son los dos procesos que con mayor frecuencia la presentan⁽²⁾. La fibrosis pulmonar asociada con colagenosis presenta generalmente un curso clínico más benigno que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En los estudios con tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) la fibrosis pulmonar que se observa en pacientes con colagenosis puede ser indistinguible de la FPI, aunque en ocasiones presenta algunas diferencias⁽³⁾:

- El patrón reticular fino predomina sobre la panalización.

- La panalización es menos frecuente que en la FPI.
- El vidrio deslustrado es un hallazgo frecuente.
- La afectación pleural puede estar presente en las colagenosis, pero no existe en la FPI, excepto cuando se asocia otro proceso como fallo cardíaco o tromboembolismo pulmonar.

La TCAR es una técnica de imagen no invasiva que permite también detectar las áreas de mayor afectación pulmonar y seleccionar el lugar y tipo de biopsia para establecer el diagnóstico histológico definitivo.

Las ETC más relevantes son: Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerosis Sistémica (ES), Polimiositis/Dermatomiositis (PM/DM), Síndrome de Sjögren (SS) y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica de causa desconocida y evolución crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones, pero con frecuentes manifestaciones extraarticulares (nódulos subcutáneos, ulceraciones cutáneas, afectación oftálmica, neuropatías, pericarditis, síndrome de Felty) y diversas pleuropulmonares (pleuritis, fibrosis pulmonar, nódulos necrobióticos, síndrome de Caplan o pneumoconiosis reumatoidea, bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, afectación de la pared torácica y diafragma). Su prevalencia se sitúa alrededor del 1% y es más frecuente entre los 40 y 70 años.

Epidemiología

La frecuencia de fibrosis pulmonar (FP) varía según las series publicadas. En el reciente registro español de AR, la enfermedad pulmonar intersticial tiene una prevalencia del 3,7 % cuando se evalúa sólo la radiografía de tórax y hasta el 80 % si se evalúan los hallazgos histológicos de biopsia pulmonar⁽⁴⁾. Estudios prospectivos recientes utilizando la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) sitúan estas cifras en el 19 %⁽⁵⁾. Por otra parte, la FP asociada a AR es más frecuente en hombres de mediana edad, con enfermedad seropositiva y, en casi el 90 % de los casos, la enfermedad articular precede a las manifestaciones pulmonares. Sin embargo, hay estudios que confirman la existencia de FP clínica en el 14 % de los pacientes con AR de menos de dos años de evolución, y subclínica hasta en el 44 %⁽⁶⁾.

El principal factor de riesgo que se puede prevenir es el hábito tabáquico. En un estudio realizado en 336 pacientes con AR, aquellos fumadores > 25 paquetes/año tenían mayor probabilidad de afectación radiológica por una EPID (*odds ratio* de 3,76; 95 % CI: 1,59-8,88)⁽⁷⁾.

Presentación clínica

La EPID ocasiona síntomas de forma tardía en el curso de la AR, sobre todo cuando la fibrosis está ya instaurada, aunque están descritos casos de evolución rápidamente fatal. La clínica más frecuente es inespecífica, con disnea progresiva y tos no productiva. Otras manifestaciones menos frecuentes son la fiebre y el dolor torácico. El examen físico puede ser normal en fases iniciales y después suele mostrar crepitantes en la mayoría de los casos y acropaquias en la mitad de ellos. Suelen coexistir nódulos subcutáneos y altos títulos de factor reumatoide (FR) o anticuerpos antinucleares (ANA) circulantes. Por último, los signos de hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria son comunes en las fases avanzadas.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se basa en la combinación de la presentación clínica, pruebas funciona-

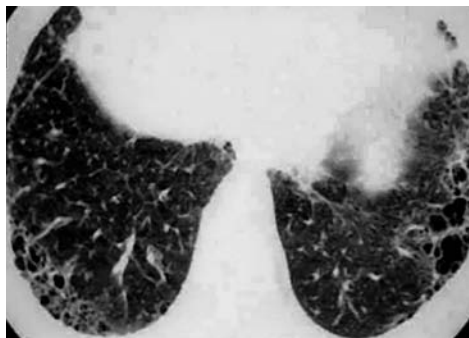


FIGURA 1. Artritis reumatoide. Engrosamiento septal y panal en bases de predominio subpleural.

les respiratorias, hallazgos radiológicos y, en algunos casos, la biopsia pulmonar. La broncoscopia y el lavado broncoalveolar (BAL) son útiles en la exclusión de otras enfermedades intersticiales, pero no son necesarias en todos los pacientes con sospecha de EPID-AR.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) están alteradas incluso en estadios subclínicos, inicialmente con disminución de la DLCO y, posteriormente, con patrón restrictivo en grados variables. Se considera, por tanto, una herramienta muy importante en el seguimiento de estos pacientes. Ya en fases avanzadas se observa desaturación con el ejercicio e hipoxemia en reposo.

Los hallazgos radiológicos son similares a la neumonía intersticial usual (NIU), incluyendo engrosamiento de septos interlobulillares, opacidades irregulares reticulares, vidrio deslustrado, panalización, bronquiectasias por tracción y bronquioloectasias (Fig. 1). La afectación predomina en bases y presenta una distribución periférica, subpleural⁽⁸⁾. A medida que la enfermedad progresa, se desarrolla panalización y existe disminución del volumen pulmonar.

El BAL es una técnica útil para descartar procesos infecciosos o enfermedad inducida por fármacos⁽⁹⁾ y muestra alteraciones incluso en los pacientes asintomáticos en los que se detecta una linfocitosis. Este hallazgo parece asociarse a un mejor pronóstico dada la natu-

TABLA 1. Histopatología más frecuente de las EPID en relación con las enfermedades reumáticas*

Neumonía intersticial no específica	ES, PM/DM, AR, LES, SS, EMTC
Neumonía intersticial usual	AR, ES, PM/DM, SS
Neumonía organizada criptogenética	PM/DM, AR, ES, LES, SS
Neumonía intersticial linfocítica	SS, LES, AR, EMTC
Neumonía intersticial descamativa	LES, AR, ES
Neumonía intersticial aguda	LES, ES, PM/DM, AR, EMTC

*EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; PM/DM: polimiositis/dermatomiositis; AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; ES: esclerosis sistémica; SS: síndrome de Sjögren, EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. *La clasificación se establece de mayor a menor frecuencia tanto en las lesiones histopatológicas como en las enfermedades reumáticas.*

raleza subclínica de la enfermedad pulmonar. Por el contrario, en los pacientes con sintomatología se observa un recuento global celular aumentado, un predominio de los neutrófilos, y a veces de los eosinófilos, lo que conllevaría un peor pronóstico. Se han detectado también incrementos en la producción de factor de necrosis tumoral alfa, anión superóxido, fibronectina y actividad colagenasa. Sin embargo, no son datos patognomónicos y no ayudan a predecir la respuesta al tratamiento ni el pronóstico.

La TCAR ha reemplazado a la biopsia pulmonar en un alto número de casos, aunque el diagnóstico patológico será necesario sobre todo en los patrones con una distribución atípica. La biopsia transbronquial resulta, por lo general, inadecuada para un diagnóstico fidedigno. La biopsia pulmonar, bien mediante videotoroscopia o toracotomía, se ha de considerar teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y el impacto de los resultados sobre el tratamiento del mismo, por lo que habitualmente no se realiza de forma rutinaria.

Hallazgos histopatológicos

Las formas histopatológicas más frecuentes son la NIU y la neumonía intersticial no específica (NINE) (Tabla 1). Los pacientes con NIU-AR suelen ser más jóvenes que los que

desarrollan NIU idiopática. Aunque los hallazgos anatomopatológicos son muy similares, se describen actualmente algunos elementos clave para su distinción en los casos de EPID-AR bien documentada, como son la concurrencia de reacciones inflamatorias en fase aguda, subaguda y crónica en una misma muestra de biopsia y la presencia de una hiperplasia folicular que puede encontrarse en la vecindad de las vías aéreas terminales, en las zonas de consolidación parenquimatosa secundaria a fibrosis y, de forma más característica, afectando a la pleura⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

La decisión de tratar se ve influenciada por la edad del paciente, la severidad y rapidez de progresión de la enfermedad y la comorbilidad asociada (p.ej.: osteoporosis). Por ello, es útil observar si existe deterioro de la función pulmonar en un período aproximado de uno a tres meses. De este modo, el tratamiento debe considerarse en los pacientes jóvenes sintomáticos con empeoramiento de las PFR, aquellos pacientes con evidencia de actividad inflamatoria por TCAR, predominio de linfocitos en el BAL o un patrón histopatológico diferente a la NIU.

Tradicionalmente, los corticoides se han empleado en el tratamiento de la EPID-AR independientemente del patrón histopatológico.

gico subyacente, ya que se obvia la biopsia pulmonar por la potencial morbilidad de esta cirugía y por la creencia de que el conocimiento de la lesión histológica específica no va a cambiar sustancialmente la actitud terapéutica. Los estudios realizados para evaluar su efecto son retrospectivos, no controlados o series de casos clínicos y, aunque en ellos se ha documentado una mejoría de los síntomas, la tolerancia al ejercicio, los hallazgos radiológicos y la función pulmonar, se desconocen los pacientes portadores de una lesión distinta de una NIU⁽¹¹⁾.

La experiencia con otras terapias es limitada. La ciclofosfamida, ciclosporina⁽¹²⁾, azatioprina⁽¹³⁾ e hidroxicloquina se han empleado como alternativas en los pacientes con EPID-AR refractarios a la terapia con corticoides o asociadas a éstos. Por otro lado, estudios preliminares con el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab), agente aprobado en el manejo de las enfermedades reumatológicas, demostrarían su utilidad en el tratamiento de las EPID asociadas a estos procesos⁽¹⁴⁾. No hay estudios controlados con seguimiento a largo plazo que aporten una evidencia clínica sobre cuál es el mejor tratamiento, por lo que se recomienda el mismo que para la FPI. Éste se basa en que la interrupción del proceso inflamatorio disminuye el grado de fibrosis, pero ninguna terapia la altera o revierte de forma inequívoca. Aún así, se acepta el uso de corticoides con o sin inmunosupresores, como azatioprina o ciclofosfamida⁽¹⁵⁾. El metotrexato se ha asociado en algunos casos al desarrollo de una neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar y predisposición a la infección por *P. carinii* independientemente del uso de corticoides. En la práctica se prefiere evitar su uso o utilizarlo a dosis bajas, ya que es imposible diferenciar su toxicidad pulmonar de la progresión de la EPID⁽¹⁶⁾.

El trasplante unipulmonar podría constituir una opción en las fases más avanzadas de la EPID-AR, aunque no se dispone de estudios que avalen sus resultados. Dado que el pronóstico parece más benigno comparado con la FPI, es más difícil llegar a plantearse esta terapia. No obstante, a raíz de la nueva clasi-

ficación de las neumonías intersticiales idiopáticas, varios centros han analizado las características anatomopatológicas de las EPID asociadas a colagenosis y se ha observado que muchos casos catalogados como NIU eran en realidad NINE, lo cual podría explicar el mejor pronóstico de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico es un trastorno autoinmune multisistémico cuya incidencia y prevalencia varían geográficamente, pero la mayor frecuencia en mujeres se confirma en todos los estudios. El Colegio Americano de Reumatología establece once criterios diagnósticos (Tabla 2) de los cuales el paciente ha de presentar cuatro para poder confirmar la enfermedad.

Alrededor del 90 % de los pacientes con LES presentan ANA positivos. Algunos casos que son ANA negativos se positivizan a lo largo de la enfermedad.

La afectación torácica es más frecuente en el LES que en otras conectivopatías y la mayoría de los pacientes con LES desarrollan patología pulmonar o pleural durante el curso de su enfermedad. La enfermedad pulmonar en el LES se conoce desde que la describiera Osler en el año 1904 y aparece hasta en un 60 % de los pacientes en algún momento de su evolución clínica⁽¹⁸⁾. Estas cifras aumentan hasta un 90 % en pacientes asintomáticos bajo el punto de vista respiratorio, incluidos en un muestreo con estudio funcional, técnicas de imagen y exámenes histológicos⁽¹⁹⁾. Aunque la sepsis y la afectación renal son las causas más comunes de muerte, la patología pulmonar es una manifestación predominante de la enfermedad y, en muchos casos, el indicador del pronóstico. En la tabla 3 se muestra la diferente patología respiratoria en el LES. En este capítulo trataremos exclusivamente sobre la alteración pulmonar intersticial.

Neumonitis lúpica aguda (NLA)

Es un proceso de presentación aguda, febril, de etiología no infecciosa, poco fre-

TABLA 2. Criterios diagnósticos del LES

- Exantema malar
- Lupus discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis
- Serositis
- Afección renal
- Afección neurológica
- Alteraciones hematológicas
- Alteraciones inmunológicas
- Anticuerpos antinucleares positivos

TABLA 3. Patología respiratoria en el LES

- Pleuritis con o sin derrame
- Neumonitis lúpica aguda
- Neumonitis intersticial crónica
- Hemorragia pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Tromboembolia pulmonar
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Hipoxemia aguda reversible
- Enfermedad neuromuscular

cuento, que aparece en el 4 % de los pacientes con LES, pero la prevalencia exacta es difícil de determinar porque los datos aportados en la literatura son casos aislados o series cortas. En alrededor del 50 % de pacientes con LES que desarrollan NLA, la complicación pulmonar es el primer síntoma de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

Los síntomas iniciales son inespecíficos: disnea, fiebre, tos, cianosis, dolor torácico pleurítico y, en ocasiones, hemoptisis. Aunque puede ser la primera manifestación de la enfermedad, también aparece durante una exacerbación y se asocia a enfermedad multisistémica incluyendo nefritis, artritis, serositis y hallazgos serológicos del LES. La gasometría arterial basal (GAB) objetiva hipoxemia e hipercapnia. En ocasiones hay un rápido deterioro clínico que progresa a fallo respiratorio agudo requiriendo ventilación mecánica. Su presentación clínica puede ser idéntica a la de la hemorragia pulmonar. Algunos autores consideran que ambas forman parte de un espectro de enfermedades pulmonares en el LES que resultan de una agresión a la unidad alveolo-capilar⁽²⁰⁾. También puede ser difícil de diferenciar de un cuadro infeccioso, lo que es vital para indicar el tratamiento adecuado.

Los hallazgos histopatológicos no son diagnósticos ni patognomónicos. Incluyen daño

alveolar difuso, necrosis, infiltrado inflamatorio intersticial linfocitario, hemorragia, edema y membranas hialinas. Con microscopía electrónica e inmunofluorescencia se han objetivado depósitos de IgG, C3, anticuerpos y antígeno ADN en los septos alveolares lo que sugiere que pueden jugar un papel en la patogénesis.

La radiología muestra generalmente afectación alveolar bilateral, más frecuente en bases pulmonares. Se asocia derrame pleural en el 50 % de los pacientes⁽²¹⁾. Estos hallazgos son inespecíficos y pueden ser indistinguibles de otras causas de infiltrados pulmonares en pacientes con LES, como infección, edema o hemorragia.

El diagnóstico diferencial de la NLA es amplio e incluye infección, hemorragia alveolar, embolismo pulmonar o aspiración. La realización de fibrobroncoscopia y BAL puede descartar el origen infeccioso. Diferenciar entre NLA y hemorragia alveolar es difícil. Si el paciente puede cooperar se debe realizar un test de difusión, donde un aumento de DLCO es sugestivo de hemorragia alveolar. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar a través de videotoroscopia para excluir otras etiologías. Es frecuente que en la práctica se llegue al diagnóstico por exclusión después de no haber podido comprobar una etiología infecciosa o tromboembólica.

No existen estudios controlados en el tratamiento de la NLA. Las recomendaciones actuales están basadas en la experiencia clínica de los autores^(19,21). La terapia inicial de un paciente con LES que comienza de forma aguda con fiebre, tos e infiltrados pulmonares debe incluir antibióticos de amplio espectro hasta que se excluya el origen infeccioso. Las altas dosis de corticoides son la base del tratamiento: prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día o en pacientes en situación crítica bolos IV de metilprednisolona, 1 g/día durante tres días consecutivos. En pacientes con escasa respuesta pueden utilizarse inmunosupresores como la ciclofosfamida, inmunoglobulinas IV o plasmaféresis.

El pronóstico es muy malo, con una mortalidad de alrededor del 50 % a pesar de un tratamiento agresivo. Los factores que contribuyen a una mala evolución son: infección intercurrente, aspiración, disfunción diafragmática, fallo renal y cardiaco. Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar enfermedad pulmonar intersticial crónica.

Enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPID-LES)

Su aparición puede ser precedida de un episodio de NLA o desarrollarse independientemente. Es menos frecuente en pacientes con LES que en AR o esclerodermia.

La prevalencia de la EPID-LES aumenta con la duración de la enfermedad, llegando a ser de un 9 % en pacientes evolucionados, aunque puede ser mayor en enfermedad subclínica⁽²¹⁾. Es más común en hombres y posiblemente en aquellos pacientes con anticuerpos anti-Ro positivos.

Su presentación clínica y radiológica puede ser indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, el curso de la enfermedad que complica el LES es menos severo. El comienzo de la disnea es insidioso y se acompaña de tos seca y dolor pleurítico. Entre los signos clínicos se escuchan crepitantes secos bibasales en la auscultación pulmonar. Funcionalmente la capacidad vital (CV) y la

capacidad pulmonar total (CPT) se encuentran disminuidas con descenso de la difusión.

Anatomopatológicamente sus hallazgos son inespecíficos y puede seguir el patrón de NIU o NINE⁽¹⁹⁾. En fases tempranas puede ser evidente una alveolitis con células inflamatorias activadas.

En el LBA podemos objetivar, además de las células inflamatorias, inmunocomplejos. La presencia de más de un 10% de neutrófilos en el LBA es sugestiva de EPID-LES, aunque este hallazgo puede observarse en otras enfermedades de tejido conectivo o en la fibrosis pulmonar idiopática. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar si el diagnóstico es dudoso a pesar de la realización previa de otras pruebas menos invasivas.

La afectación en la radiografía simple de tórax es mucho menor que en la TCAR, el 3 % y el 30 %, respectivamente. Se identifican alteraciones en la TCAR incluso en pacientes sin síntomas respiratorios y con pruebas funcionales respiratorias normales^(22,23). Se afecta sobre todo la periferia de los lóbulos inferiores, con engrosamiento septal interlobulillar, engrosamiento intersticial intralobulillar, pequeñas áreas de consolidación redondeadas, opacidades en vidrio deslustrado, áreas de panalización y distorsión de la arquitectura pulmonar⁽²¹⁾. Los hallazgos en TCAR de la enfermedad intersticial pulmonar crónica asociada a LES pueden ser indistinguibles de la NIU, pero la evolución es habitualmente menos grave que en ésta⁽²⁴⁾.

Aunque no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de los esteroides y otros agentes usados en el tratamiento se recomienda su uso en fases tempranas cuando se demuestre alveolitis, pudiendo mejorar o estabilizar el proceso. Si no existe respuesta a los corticoides pueden emplearse inmunosupresores como la ciclofosfamida.

Hemorragia pulmonar

La hemorragia pulmonar (HP) es una complicación poco frecuente y se suele asociar a actividad del LES en otros órganos como la nefri-

tis lúpica. Puede variar desde leve a masiva y su mortalidad llega a ser del 50% (20). En general aparece en pacientes con varios años de evolución de la enfermedad, aunque en ocasiones es la primera manifestación de la misma.

La aparición de anemia, consolidación del espacio aéreo y hemoptisis nos orientaría hacia el diagnóstico de HP. Aun sin la existencia de hemoptisis, esta patología debe ser considerada en pacientes con inicio brusco de la sintomatología acompañado de disnea y marcado descenso del hematocrito.

Los hallazgos anatomopatológicos son inespecíficos, observándose hemorragia intraalveolar y capilaritis con alteración de los pequeños vasos por un mecanismo inmune. Se han detectado depósitos de inmunocomplejos, IgG o C3 en las paredes alveolares que parecen tener importancia en los mecanismos patogénicos de la enfermedad (19,20).

En el estudio radiológico se identifica afectación alveolar bilateral, parcheada, mal definida, de predominio en bases pulmonares. Cuando cesa la hemorragia, la radiología mejora en 2-4 días, a diferencia de los procesos infecciosos que requieren más tiempo. En la TCAR pueden observarse, además de consolidación pulmonar, áreas con densidad en vidrio deslustrado (20).

Es fundamental realizar un diagnóstico temprano mediante fibrobroncoscopia y LBA, donde se detectan macrófagos cargados de hemosiderina y los cultivos negativos. Si fuera posible realizar test de difusión el aumento de DLCO sería de utilidad para diferenciar de la NLA.

El tratamiento de la HP no está bien definido. Se iniciará con altas dosis de esteroides sistémicos asociados a ciclofosfamida intravenosa, medidas de soporte como ventilación mecánica e incluso plasmaféresis (1). Es preciso incluir tratamiento antibiótico hasta descartar la etiología infecciosa.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Es una conectivopatía en la que, además de la piel, se afectan órganos internos como

el aparato digestivo, pulmón, corazón, riñón, la sinovial y los vasos sanguíneos. La lesión primaria estaría en el endotelio vascular e induciría la activación del sistema inmune, liberación de mediadores, proliferación de fibroblastos, síntesis y depósito de colágeno y daño orgánico.

Existen tres formas clínicas de esclerosis sistémica (ES): limitada, difusa y *sine* esclerodermia. La afectación esofágica es la más frecuente, aunque se ha hallado evidencia de enfermedad pulmonar en el 70% de los pacientes con ES. Dentro de las manifestaciones pulmonares destacan la enfermedad intersticial difusa y la hipertensión arterial pulmonar. Otras manifestaciones menos frecuentes son: derrame pleural, neumonía aspirativa, neumotórax espontáneo, bronquiectasias, neumonitis secundaria a toxicidad por fármacos y cáncer pulmonar sobre todo en aquellos pacientes que cursan con afectación difusa de la piel.

Presentación clínica

La EPID-ES aparece en más del 70% según las series necrópsicas y se asocia con fenómeno de Raynaud severo, úlceras digitales y afectación tendinosa (25). Las formas iniciales de EPID-ES son frecuentemente asintomáticas. Los síntomas más comunes son astenia, disnea en relación con el ejercicio y tos seca. El examen físico pone de manifiesto crepitantes bibasales tipo "velcro" al final de la inspiración. En un 15% de los pacientes que tienen afectación cutánea difusa se ha descrito una rápida evolución a una enfermedad restrictiva severa por lo que será importante la monitorización mediante PFR.

Marcadores serológicos

Los anticuerpos antitopoisomerasa/Scl-70, anti U3-RNP y anti Th/To pueden identificar a aquellos pacientes con ES con riesgo de desarrollar EPID, mientras que los anticuerpos anticentrómero parecen tener un efecto protector (26). Por otro lado, se ha descrito que un alto nivel en plasma de homocisteína puede

considerarse como un marcador de la severidad de la afectación pulmonar, aunque es difícil evaluar si dicho incremento se debe a factores nutricionales, inflamatorios o vasculares debidos al fenómeno de Raynaud más que a la enfermedad pulmonar *per se*⁽²⁷⁾.

Pruebas diagnósticas

Las PFR pueden estar alteradas incluso en ausencia de síntomas respiratorios y de afectación en la radiografía de tórax. En la espirometría y pletismografía puede observarse un defecto restrictivo con descenso de los volúmenes pulmonares, aunque valores normales no descartan una EPID incipiente. En los pacientes con ES en los que se objetiva una CVF normal en el debut de su enfermedad, se ha descrito un menor riesgo de progresión a formas de EPID severa, aunque el parámetro que mejor se correlaciona con el grado de afectación por EPID y que tiene una implicación pronóstica es la DLCO. Una reducción de la DLCO asociada a un patrón restrictivo y descenso de volúmenes pulmonares es altamente sugestiva de EPID-ES y en relación con espirometría y pletismografía normales habría que pensar en una enfermedad vascular pulmonar.

Las alteraciones iniciales suelen ser sutiles en la Rx convencional y consisten en un reticulado fino que se identifica más fácilmente con la progresión de la enfermedad. Las radiografías seriadas realizadas durante un periodo de 2-3 años pueden mostrar pérdida de volumen pulmonar y empeoramiento de la afectación intersticial. En la TCAR existen con frecuencia alteraciones por neumonitis y fibrosis en pacientes con Rx normales o dudosas. Los hallazgos predominan en los lóbulos inferiores, con distribución periférica y posterior e incluyen micronódulos parenquimatosos subpleurales, patrón reticular intralobulillar, líneas subpleurales, áreas de atenuación de la densidad en vidrio deslustrado y panalización (Fig. 2), que es menos frecuente que en otras conectivopatías y que en FPI^(1, 24). En los pacientes con ES que presentan alteraciones del inters-



FIGURA 2. Esclerodermia. Afectación intersticial en LM y LID con micromódulos y líneas curvas subpleurales.

ticio pulmonar en la TCAR es frecuente la existencia de adenopatías mediastínicas (diámetro del eje corto mayor de 10 mm), que no se identifican si no existe patología intersticial pulmonar⁽²⁸⁾.

Hay que considerar también en estos pacientes que alteraciones pulmonares como condensación unifocal o multifocal o afectación en vidrio deslustrado, especialmente en lóbulos inferiores, pueden estar en relación con neumonía por aspiración debido a trastornos de la motilidad esofágica⁽¹⁰⁾. La afectación pleural es menos frecuente en ES que en otras conectivopatías y habitualmente se asocia con enfermedad pulmonar.

El hallazgo de alveolitis en los pacientes con ES, es decir, de neutrofilia o eosinofilia en el BAL se ha utilizado con frecuencia como indicador pronóstico y terapéutico con agentes citotóxicos. En el primero, identificando a los pacientes con riesgo de deterioro de la función pulmonar y en el segundo a aquellos que responderían mejor al tratamiento con ciclofosfamida. No obstante, la detección de alveolitis no se trata de un requisito para el desarrollo de una enfermedad pulmonar progresiva, ya que una sustancial proporción de pacientes sin ella sufre igualmente un deterioro. Existe actualmente una gran disparidad en la interpretación de los niveles elevados de neutrófilos y eosinófilos en el BAL en cuanto

a su implicación pronóstica, por lo que no se consideran de utilidad al menos como predictores de la evolución de la función pulmonar⁽²⁹⁾.

Hallazgos histopatológicos

Las lesiones histológicas tempranas en ES incluyen infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocelular de las paredes alveolares, fibrosis intersticial y aumento de macrófagos. El patrón histopatológico más frecuente es la neumonía intersticial no específica (NINE) que puede manifestarse con predominio de la inflamación (forma celular) o de la fibrosis (fibrótica). Algunos investigadores consideran la primera una fase temprana en la evolución hacia la forma fibrótica. Aunque la NINE pueda contener un alto grado de fibrosis la afectación es usualmente uniforme y es rara la existencia de focos fibroblásticos y de patrón en panel. En una minoría de pacientes se ha descrito una NIU, en la que la afectación deja de tener uniformidad para presentarse con zonas de fibrosis densa alternando con focos fibroblásticos, inflamación, pulmón normal y patrón en panel. Algunos autores han sugerido que la severidad de la enfermedad en su presentación es más determinante que el patrón histopatológico, aunque los estudios realizados son retrospectivos y con un número muy reducido de biopsias pulmonares realizadas⁽³⁰⁾.

Tratamiento

Los mejores candidatos para plantear una terapia son aquellos pacientes con síntomas respiratorios, función pulmonar alterada y/o progresivo deterioro, evidencia de inflamación alveolar o intersticial activa por TCAR y ausencia de contraindicación para el manejo de inmunosupresores. La decisión de tratar puede resultar difícil toda vez que debe individualizarse y sopesar los beneficios que suelen ser modestos, y la toxicidad que puede ser severa. Son escasos los datos de que se disponen dado que resulta muy complicada la realización de estudios randomizados y controlados en pacientes con una sintomatolo-

gía tan heterogénea, y distintos grados de afectación y de progresión de su enfermedad.

De forma general, se recomienda la iniciación del tratamiento con bajas dosis de glucocorticoides (equivalente a ≤ 10 mg/día de prednisona) y ciclofosfamida oral (dosis de 1 mg/kg/día según tolerancia) o intravenosa en forma de bolo (dosis de 600 mg/m²/mes). Se ha demostrado así un menor descenso en la CVF y la CPT junto con una discreta mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida de los pacientes. Aunque la administración oral de ciclofosfamida es la que ha proporcionado mejores resultados, se emplea habitualmente la forma intravenosa ya que resulta menos tóxica. El tratamiento se prolonga durante al menos seis meses, tras los que se debe realizar un control de síntomas, PFR y TCAR. Sólo debe continuarse el tratamiento si ha existido mejoría y cuando ésta alcance un *plateau* se planteará una reducción de la terapia⁽³¹⁾.

También se discute la dosis de glucocorticoides a emplear, de tal manera que un estudio observacional concluye que los pacientes tratados con altas dosis asociadas a ciclofosfamida intravenosa obtendrían más beneficios sobre la función pulmonar y la inflamación por TCAR frente a los sometidos a bajas dosis. No obstante, en la mayor parte de los estudios en los que se han demostrado buenos resultados con esta terapia se han empleado los corticoides a dosis bajas y, por tanto, han de considerarse el punto de referencia hasta que se realicen más investigaciones al respecto⁽³²⁾.

Por otro lado, los pacientes sometidos a tratamiento con ciclofosfamida tienen un alto riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se recomienda tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg) tres días en semana. Igualmente, se deben monitorizar los niveles de glóbulos blancos, la orina y la función renal por el riesgo de leucopenia y cistitis hemorrágica.

La azatioprina es una alternativa a la ciclofosfamida en aquellos pacientes con contraindicación para su uso o falta de respuesta

a la misma, aunque es menos efectiva. Se debe asociar también a los glucocorticoides y se emplea a una dosis de 2,5 mg/kg/día hasta un máximo de 150 mg/día.

El trasplante pulmonar se ha de considerar en los pacientes con EPID-ES severa sin respuesta a la intervención farmacológica. Una cuidadosa selección puede hacer que estos pacientes tengan la misma morbilidad y mortalidad tras el trasplante que los sometidos a él por una FPI.

En fase de investigación se encuentran el mofetil micofenolato (MMF), el imatinib y el trasplante de médula ósea.

POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS

La PM/DM es una miopatía inflamatoria idiopática que ha de presentar cinco criterios clínicos para su diagnóstico: 1) debilidad de los músculos de las cinturas escapular y pelviana con o sin compromiso de los músculos respiratorios; 2) signos de necrosis y regeneración muscular en la biopsia; 3) elevación de enzimas musculares; 4) alteraciones electromiográficas; y 5) erupción cutánea típica.

La afectación pulmonar en esta patología es bastante frecuente en una u otra forma. Alrededor del 45% de los pacientes con DM/PM presentan alguna de las siguientes complicaciones pulmonares: enfermedad intersticial pulmonar, hipoventilación e insuficiencia respiratoria por debilidad de los músculos respiratorios, neumonía por aspiración y toxicidad por drogas.

Presentación clínica de la EPID en PM/DM

Es una complicación grave de la PM/DM ya que representa una de las primeras causas de mortalidad y es un criterio de gravedad de la enfermedad. Su prevalencia varía mucho según las comunicaciones desde el 5 al 65%. En el 50% de los casos precede a la aparición de la enfermedad, incluso en años. Los pacientes refieren disnea y tos no productiva con crepitantes secos inspiratorios bibasales. Su forma de presentación puede ser: aguda (25%) con fiebre y rápida progresión clínica y radio-

lógica con fallo respiratorio, insidiosa (60%), con progresión lenta durante años, o subclínica (15%), estando los pacientes asintomáticos bajo el punto de vista respiratorio⁽³³⁾. La severidad de la enfermedad intersticial no está relacionada con la de la miositis o la elevación de las enzimas musculares. En los pacientes sintomáticos el pronóstico dependerá de la alteración pulmonar, siendo mayor la supervivencia en los pacientes sin enfermedad intersticial pulmonar.

Relación con marcadores serológicos

Los pacientes con PM/DM tienen con frecuencia anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos. El grupo de los antisintetasa (anticuerpos contra las aminoacil-RNAt sintetasa) tienen una relación muy estrecha con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial. El 80% de los pacientes con PM/DM que los presentan desarrollan esta complicación. De ellos el más común es el anti-Jo-1, que se encuentra en alrededor de un 20% de los pacientes con PM/DM. Otros anticuerpos antisintetasa son anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ y anti-OJ⁽³⁴⁾. Se denomina "síndrome antisintetasa" el que presenta los siguientes hallazgos: síntomas constitucionales como fiebre, fenómeno de Raynaud, manos "de mecánico", artritis y enfermedad pulmonar intersticial. Son pacientes con anticuerpos antisintetasa aunque no siempre presentan el síndrome completo y clínicamente pueden estar afectados con un cuadro menos intenso de miositis.

Hallazgos histológicos

Para el diagnóstico de enfermedad intersticial en la PM/DM no es preciso, en general, confirmación histológica. Pero la biopsia permite objetivar el tipo de lesión pulmonar que, además, nos ayudaría para el pronóstico. Los hallazgos histológicos son similares a los encontrados en otras enfermedades del tejido conectivo con patología intersticial difusa. Generalmente la histología es de neumonitis intersticial no específica, aunque también han sido descritas neumonía intersticial usual, bronquioli-

tis obliterante con neumonía organizada y daño alveolar difuso⁽¹⁰⁾.

Otros métodos diagnósticos

Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo con importante descenso de la capacidad de difusión.

La fibrobroncoscopia y el LBA pueden ayudar e descartar otras causas de infiltrado intersticial sobre todo de origen infeccioso. La biopsia transbronquial no suele ser suficiente para confirmar la histología.

Los hallazgos radiológicos incluyen neumonía por aspiración secundaria a debilidad de los músculos faríngeos (50 % de pacientes) y fibrosis intersticial sin derrame pleural, similar a FPI en el 5-30 %. También puede asociarse una neumonía organizada, que se manifiesta como consolidación del espacio aéreo⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Tratamiento

El tratamiento de primera elección son los corticoides a dosis de 1 g/kg/día. Se mantienen hasta la remisión de los síntomas, con descenso progresivo hasta lograr la mínima dosis de mantenimiento. Los pacientes que mejor responden son los que presentan en la biopsia pulmonar neumonía organizada o infiltrado celular, los más jóvenes y los que tienen cifras más elevadas de CK⁽²⁴⁾.

Los inmunosupresores como ciclofosfamida se utilizan en pacientes con un inicio fulminante, rápida progresión de la enfermedad pulmonar o con mala respuesta a los corticoides^(1,33).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Se trata de un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente salivales y lagrimales, provocando xerostomía y queratoconjuntivitis seca. No obstante, puede extenderse también a la piel, pulmón, corazón, riñón, sistema neurológico y hematopoyético. Puede presentarse como forma primaria que afecta sobre todo a mujeres

de entre 50 y 70 años, o secundaria asociándose a otros procesos autoinmunes tales como AR, LES y ES.

Desde el punto de vista respiratorio, puede existir una infiltración linfocítica y atrofia de las glándulas mucosas traqueobronquiales u ocasionar una EPID, pleuritis o vasculitis pulmonar. La enfermedad intersticial es más frecuente en la forma de SS primaria y en los pacientes que tienen afectación glandular y extraglandular y más severa en la SS secundaria. En torno a un 25% de los pacientes con SS desarrollan una EPID aunque su prevalencia exacta no se ha podido establecer.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea y tos seca, y en la exploración física es habitual la auscultación de crepitanes “velcro” bibasales al final de la inspiración. Los pacientes asintomáticos pueden padecer un proceso SS subclínico cuya identificación sólo sea posible mediante PFR o TCAR. Por otro lado, no se han podido identificar marcadores serológicos de la afectación pulmonar.

Las PFR evidencian un patrón restrictivo con descenso de la DLCO más común en la forma primaria, un defecto obstructivo en la forma secundaria e inflamación de la pequeña vía aérea en los pacientes con afectación traqueal (xerotràquea) por el SS.

El hallazgo radiológico más frecuente es la afectación intersticial pulmonar, que se observa en 10-14% de pacientes en Rx y 34% en TCAR, con características similares a otras conectivopatías. Existe una asociación con la neumonía intersticial linfocitaria (NIL), que se manifiesta como un patrón reticulonodular de predominio en lóbulos inferiores o como extensas áreas de afectación en vidrio deslustrado y múltiples quistes de paredes finas^(58,59). Se ha descrito también mayor incidencia de linfoma, que debe sospecharse cuando los pacientes con SS presentan adenopatías mediastínicas o masa pulmonar⁽²⁴⁾.

La biopsia pulmonar puede revelar un amplio espectro histopatológico. La NINE, la neumonía organizada criptogenética (NOC) y la NIU, son más frecuentes en la SS asociada

a otras enfermedades reumatológicas. Pero lo más característico es la infiltración linfocítica en forma de bronquiolitis folicular, NIL, hiperplasia nodular linfoide (pseudolinfoma) o linfoma. En algunos casos se han descrito granulomas no necrotizantes en las proximidades de los alvéolos lo que sugeriría la concurrencia de una sarcoidosis.

Es probable que la prevalencia de NIL sea mayor que la documentada, ya que se detecta alveolitis linfocitaria, de linfocitos T CD8, en muestras de BAL de muchos pacientes y una reducción de la actividad *natural killer* secundaria a un defecto en la producción de interleukina-2⁽⁴⁰⁾.

En los pacientes con NIL, se ha descrito una tasa de respuestas al tratamiento con glucocorticoides de aproximadamente un 70 % y en el 20-30 % de los casos la enfermedad evoluciona a una fibrosis pulmonar. En aquellos pacientes sintomáticos y con evidencia de deterioro funcional se propone, por tanto, iniciar tratamiento con corticosteroides a las mismas dosis que las establecidas para la NINE y asociar terapia inmunosupresora (azatioprina) en casos de ausencia de respuesta a éstos, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI. Esta estrategia está basada, no obstante, en estudios no controlados y retrospectivos, por lo que no deja de tener un fundamento empírico⁽⁴¹⁾.

ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONECTIVO

La EMTC se define como una enfermedad sistémica autoinmune que presenta síntomas de PM/DM, ES y LES. Están presentes en todos los casos títulos elevados de anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína. Puede estar afectado casi cualquier órgano, sin embargo sugiere la presencia de EMTC: aparición de fenómeno de Raynaud, ausencia de enfermedad severa renal o del sistema nervioso central, artritis e inicio insidioso de hipertensión pulmonar no relacionada con fibrosis pulmonar.

La enfermedad pulmonar afecta al 80 % de los pacientes y puede presentarse fundamen-



FIGURA 3. EMTC. Afectación periférica en vidrio deslustrado en LM y área de panalización en LID.

talmente como EPID e hipertensión pulmonar, pero también como tromboembolismo pulmonar, hemorragia alveolar, disfunción diafragmática y neumonía por aspiración.

La EPID aparece en el 30-50 % de los pacientes y suele ser subclínica. Los síntomas que deben ponernos alerta son disnea y tos seca. Se objetiva un descenso de la DLCO, siendo ésta la técnica más sensible para predecir la presencia de enfermedad intersticial.

Los hallazgos radiológicos son similares a otras conectivopatías, con afectación intersticial que se manifiesta en la TCAR por engrosamiento septal, áreas de vidrio deslustrado y densidades lineales no-septales, con distribución periférica y en bases (Fig. 3). Pueden existir áreas de consolidación por neumonía por aspiración o hemorragia pulmonar difusa⁽⁴²⁾.

El tratamiento se realiza con corticoides, con respuesta en algunos casos de más del 50 %, y en los pacientes no respondedores se puede añadir ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25 (3): 549-59.
2. Franquet T. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiol Clin of North Am.* 2001; 39(6): 1171-87.
3. Webb WR, et al. Diseases characterized primarily by linear and reticular opacities. En: *High-Resolution CT of the lung.* 3ª ed. Phila-

- delphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 193-257.
4. Carmona L, González-Álvarez I, Balsa A, Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (9): 897-900.
 5. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 517-21.
 6. Gabbay E, Tarala R, Obert W. Interstitial lung disease recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 528-35.
 7. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1711-9.
 8. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology.* 1994; 193: 375-84.
 9. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H. Lymphocyte subsets in lung tissues of non-specific interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders: correlation with CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage. *Lung.* 2000; 178: 361-70.
 10. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary Pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 369-78.
 11. Vasallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16 (3): 186-91.
 12. Alegre J, Terán J, Álvarez B. Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1594-6.
 13. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest.* 1977; 72: 521-4.
 14. Vasallo R, Matteson E, Thomas CF. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest.* 2002; 22 (3): 1093-6.
 15. Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2001; 17: 163-7.
 16. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low dose-oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology.* 2002; 41: 262-7.
 17. Rajasekaran A, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (9): 1022-5.
 18. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000; 55 (2): 159-66.
 19. Memet B, Ginzler EM. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 441-50.
 20. Kim JK, et al. Thoracic Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical, Pathologic and Radiologic Findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24 (1): 9-18.
 21. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6 (5): 424-9.
 22. Fenlon HM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR AM J Roentgenol.* 1996; 166: 301-7.
 23. Bankier AA, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Radiology.* 1995; 196: 835-40.
 24. Fraser RS, et al. Enfermedades del tejido conectivo. En: *Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax.* Madrid: Panamericana; 2002. p. 1400-67.
 25. Wiedemann HP, Mathay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular disease. En: Mathay RA, ed. *Clinics in chest medicine. Pulmonary manifestations of systemic disease.* Filadelfia: Wb Saunders; 1989. p. 677-722.
 26. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35-42.
 27. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D. Homocysteine plasma concentration is related to severity of lung impairment in scleroderma. *J Rheumatol.* 2003; 30: 298-304.
 28. Remy-Jardin M, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: Sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499.
 29. Costabel U, Guzmán J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine.* 2007; 28 (5): 514-24.

30. Bours D, Wells AU, Nicholson AG. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1581-6.
31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J. Cyclophosphamide *versus* placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2655-68.
32. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutaopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 298-304.
33. Marie I, Dominique S. Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites. *Press Med.* 2006; 35 (4): 683-95.
34. Villalobos S, et al. Síndrome antisintetasa y afectación pulmonar intersticial. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38 (10): 495-8.
35. Ikezoe J, Johkoh T, Nohno N, et al. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Journal of Thoracic Imaging.* 1996; 11: 250-9.
36. Mino M, Noma S, Taguchi Y, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *American Journal Roentgenology.* 1997; 169: 83-7.
37. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lunberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 297-301.
38. Franquet T, et al. Primary Sjögren`s syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *American Journal Roentgenology.* 1997; 169: 655.
39. Meyer CA, et al. Inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in a patient with Sjögren`s syndrome and cystic lung disease. *American Journal Roentgenology.* 1997; 168: 101.
40. Fernández E, Cervera A, Roselló E. Fibrosis pulmonar en colagenosis. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias. Volumen II.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 591-8.
41. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 580-600.
42. Bodolay E, Szekanez Z, Dévényi K, Galuska L, Csípo I, Vègh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Rheumatology.* 2005; 44: 656-61.