

# COLAGENOPATÍA Y PULMÓN

*Carlos Almonacid Sánchez*

## RESUMEN

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de origen autoinmune. Los síntomas que producen son muy variados y dependerán del órgano afectado. Las ETC pueden afectar a cualquiera de las estructuras que constituyen el sistema respiratorio, pudiendo dañar la pleura, el parénquima pulmonar, los vasos, músculos y estructuras óseas que lo constituyen. Además hay que tener en cuenta que muchas de las terapias empleadas (inmunosupresores) pueden a su vez ser causa de daño pulmonar, bien por aumento del número o la gravedad de las infecciones, o por neumonitis causada por el propio fármaco. El daño pulmonar suele implicar un aumento de la morbilidad y mortalidad de las ETC, agravando el pronóstico. Las técnicas diagnósticas y terapéuticas dependerán en cada caso, más que del tipo conectivopatía, de la estructura pulmonar afectada.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de dolencias en las que el sistema inmune juega un papel relevante. Debe existir una susceptibilidad genética del individuo que asociado a una serie de factores desencadenantes favorezcan el desarrollo de la enfermedad. Casi todos los órganos del cuerpo humano pueden verse afectados, entre ellos al pulmón. No se conoce con exactitud la incidencia ni la prevalencia de la implicación pulmonar en las diferentes enfermedades del tejido conectivo, si bien parece que la incidencia ha aumentado en las últimas series gracias a las modernas técnicas de imagen y una mayor

utilización de técnicas semi-invasivas como la fibrobroncoscopia (FBC) o invasivas como la biopsia pulmonar guiada mediante videotoracoscopia (BPVT).

En este capítulo vamos a centrarnos en los potenciales efectos a nivel pulmonar del lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerodermia (ED), síndrome de Sjögren (SS), polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), espondilitis anquilopoyética (EA) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (Tabla 1).

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar cualquier órgano. Es un trastorno frecuente, oscilando la prevalencia de 15 a 50 casos por 100.000 habitantes y la incidencia de 3 a 8 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en las mujeres con una relación de 10:1 respecto de los hombres y suele debutar entre los 20-30 años. Al igual que en el resto de entidades que vamos a mencionar en este capítulo no se conoce la etiología. Sí se sabe que existe un trastorno de la regulación del sistema inmune, con la formación de autoanticuerpos, que son los responsables de la respuesta inflamatoria local y de la lesión tisular. Debe existir una predisposición genética (asociación del LES con HLA-DR2 y HLA-DR3) influenciada a su vez por factores hormonales (hiperactividad estrogénica) y factores exógenos (radiación ultravioleta, fármacos o infecciones)<sup>(1)</sup>.

Las manifestaciones clínicas son extraordinariamente variables, tanto por la intensidad de los síntomas como por el número de órganos afectado. El diagnóstico clínico de

TABLA 1. Afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo

Patología pleural	Patología del parénquima pulmonar							Otras		Patología vascular	
	Derrame pleural	EPID	NO-BONO	Nódulos pulmonares	Bronquiectasias	Sdme. de Caplan	HAD	Pulmón encogido	Afectación diafragmática	HAP	TEP
AR	+	+	+/-	+	+	+	-	-	-	+	-
LES	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
ED	+	+	+	-	+	-	-	-	-	++	-
SS 2°	+/-	+/-	+	+	+	-	-	-	+/-	-	-
PM/DM	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
EA	-	+	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-
EMTC	+	+	+/-	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	++	-

AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritematoso sistémico. ED: esclerodermia. SS 2°: síndrome de Sjögren secundario. PM: polimiositis. DM: dermatomiositis. EA: espondilitis anquilopoyética. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. NO: neumonía organizada (también denominada BONO: bronquiolitis obliterante con neumonía organizada). HAD: hemorragia alveolar difusa. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TEP: tromboembolismo pulmonar.

TABLA 2. Autoanticuerpos en las enfermedades del tejido conectivo

	FR	ANA	Anticentromero	Anti-Scl-70	Anti-Jo	DNA-ds	Anti-Smith	Anti-Ro/SSA y La/SSB	Anti-U1-RNP y Anti-UN-70	ANCA
AR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+/-
LES	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+/-
ED	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
SS	+/-	+	+/-	-	+/-	-	-	+	-	-
PM/DM	+/-	+/-	+/-	+/-	+	-	-	-	-	-
EA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EMTC	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-

AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritematoso sistémico. ED: esclerodermia. SS 2°: síndrome de sjögren secundario. PM: polimiositis. DM: dermatomiositis. EA: espondilitis anquilopoyética. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. FR: factor reumatoide. ANA: anticuerpos antinucleares. Anti-DNA: anticuerpos antiDNA. ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo. Anti U1 RNP: anticuerpo antiribonucleoproteína.

LES se establece en base a la presencia de al menos cuatro de las siguientes manifestaciones: rash, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, nefropatía, neuropatía alteraciones hematológicas o inmunes (Tabla 2).

El LES puede afectar a cualquier estructura del sistema respiratorio, siendo el derrame pleural (50-80%) y la enfermedad intersticial difusa (25%) las manifestaciones más frecuentes. También puede causar neumonitis aguda (9,1%), daño alveolar difuso (2,1%),

hipertensión pulmonar (9%), tromboembolismo pulmonar, disfunción diafragmática con volúmenes pulmonares reducidos (síndrome del pulmón encogido o contraído) y síndrome de hipoxemia aguda reversible<sup>(2)</sup>.

### Enfermedad pleural por LES

El derrame pleural (DP) es una de las manifestaciones pulmonares más frecuentes en el LES. Tiende a ser evanescente, recidivante y con frecuencia bilateral. Suelen ser de pequeña-moderada cuantía y el análisis del líquido pleural revela un exudado con niveles aumentados de LDH, niveles de glucosa inferiores a los del suero sanguíneo (aunque no tan bajos como en la AR) y niveles bajos de proteínas y complemento. En otras ocasiones, el DP se debe a otras causas como infección del parénquima pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva y uremia. El DP por LES suele responder al tratamiento con AINEs o a esteroides a dosis altas cuando fallan los primeros<sup>(3)</sup>.

La pleuritis, definida como la inflamación de la pleura que causa dolor torácico en ausencia de derrame pleural en las pruebas de imagen, también puede manifestarse en estos pacientes. El fibrotórax por pleuritis lúpica es una complicación muy rara.

### Afectación del parénquima pulmonar

La causa más frecuente de infiltrados pulmonares en pacientes con LES suele ser de origen infeccioso, neumonías generalmente de origen bacteriano. Puede estar relacionado con la inmunosupresión por la propia enfermedad o por el tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores empleados para controlar el LES.

Enfermedad pulmonar alvéolo intersticial difusa (EPID) se ha observado hasta en un 9% de los pacientes con LES. La clínica y alteraciones funcionales son similares a las de otras neumonías intersticiales idiopáticas (NII) variando la intensidad y el pronóstico en función del tipo histológico predominante. El paciente conforme la enfermedad avanza se queja de disnea progresiva, tos seca y son típicos los crepitantes inspiratorios secos (tipo velcro) de pre-

dominio en bases a la auscultación pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar revelan un patrón restrictivo, disminución de la DLCO y desaturación de oxígeno con el ejercicio. La TCAR suele mostrar dos patrones diferentes: a) un aspecto de vidrio deslustrado que se asocia a alveolitis y en la biopsia pulmonar con un patrón de neumonía no específica (NINE), y b) un patrón reticular con panalización, de predominio en bases y distribución periférica, que suele corresponder en las biopsias pulmonares a un patrón de neumonía intersticial usual o común (NIU). El lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia transbronquial (BTB) pueden ser útiles para descartar infección, hemorragia, tumor maligno o la existencia de una enfermedad granulomatosa. El tratamiento implica el uso de un glucocorticoide a alta dosis, generalmente combinado con otro agente inmunomodulador adicional (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato mofetilo). Otros tratamientos en estudio en este tipo de pacientes son la pirfenidona y los inhibidores de la tirosín quinasa o del TGF- $\beta$ <sup>(4)</sup>.

La neumonitis lúpica es mucho menos frecuente y suele ocurrir en el 5% de los casos. Se caracteriza por fiebre, tos, pleuritis, disnea, infiltrados pulmonares en las radiografías de tórax con predominio en los lóbulos inferiores, hipoxia y DP hasta en la mitad de los casos. Se debe descartar previamente que se trate de un proceso infeccioso. El examen patológico revela una lesión de la pared alveolar aguda, con hemorragia, edema, formación de las membranas hialinas, depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los alveolos. La tomografía computadorizada de alta resolución (TCAR) muestra áreas de vidrio deslustrado (alveolitis) y algunas de fibrosis (panal de abeja). La prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) suele estar reducida. El pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad a corto plazo del 50%, en especial en aquellos con un predominio de eosinófilos y neutrófilos en el LBA o cuando se desarrolla en el posparto. Los supervivientes suelen presentar

graves secuelas. Su tratamiento se basa en la utilización de prednisona sistémica a altas dosis y si no hay respuesta se debe considerar la adición de otros inmunosupresores como la ciclofosfamida<sup>(5)</sup>.

La neumonía organizada (NO) asociada a LES, previamente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), es una entidad patológica caracterizada por la formación de tapones de tejido fibroso en los bronquiolos y conductos alveolares. Los pacientes se presentan con una tos seca, disnea, dolor torácico, fiebre e insuficiencia respiratoria. Las pruebas de imagen muestran infiltrados alveolares unilaterales o bilaterales, de distribución irregular y a menudo periféricos. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) revelan un patrón restrictivo con una DLCO baja. El diagnóstico puede confirmarse con una BTB, pero en otras ocasiones requiere una biopsia de pulmón por minitoracotomía o BPVT. El tratamiento consiste en corticoides orales a altas dosis de inicio y posterior descenso gradual. En ocasiones puede ser necesario añadir otro inmunosupresor, habitualmente ciclofosfamida<sup>(6,7)</sup>.

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es poco frecuente (1-2%). Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, hipoxia y hemoptisis. La presentación es similar a la neumonitis lúpica aguda, sin embargo, la DLCO en la HAD suele estar elevada y suele asociarse a nefritis lúpica. La radiografía de tórax suele mostrar infiltrados alveolares bilaterales. El LBA muestra un líquido sanguinolento con macrófagos cargados de hemosiderina. El diagnóstico diferencial en pacientes con esta presentación incluye broncoaspiración, infección, embolia pulmonar y vasculitis. El diagnóstico definitivo se establece sólo por biopsia. El tratamiento se basa en altas dosis de glucocorticoides asociados a otros inmunosupresores y terapias de soporte con antibióticos de amplio espectro que han mejorado el pronóstico. Otro fármaco que se está utilizando en la actualidad con buenos resultados es el rituximab; sin embargo, se trata de informes de casos aislados por

lo que se necesitarían mejores estudios que confirmasen estos hallazgos<sup>(8,9)</sup>.

### Enfermedad vascular pulmonar

La hipertensión pulmonar (HAP) es menos frecuente (1-4%) que en otras ETC como la ED o la EMTC. Los pacientes suelen referir disnea, dolor torácico, tos no productiva y en los casos más evolucionados signos de fallo cardiaco derecho (cor pulmonale) y síncope. El diagnóstico se basa en la realización de un ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT) y en ocasiones transesofágico (ETE) que detecta alteraciones compatibles con HAP, elevación de la presión arterial sistólica, alteración del TAPSE, signos de sobrecarga derecha y derrame pericárdico, y ayuda a descartar otras causas potenciales de HP. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar un cateterismo cardíaco de lado derecho, detectando una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg, una presión de enclavamiento capilar (PEP) menor de 15 mmHg y un gasto cardíaco (GC) normal o reducido. El tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar por LES o por otras ETC es similar a la de HAP idiopática, ya que todas ellas se engloban en el grupo I de la última clasificación de HP. Las terapias empleadas incluyen la administración de oxígeno, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio (si prueba vasodilatadora positiva), antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) y prostaciclina en perfusión o inhalada. El pronóstico del LES es mucho peor cuando se asocia a HAP<sup>(10)</sup>.

La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) es una causa rara de hipertensión pulmonar que se puede ver también en el LES y en otras ETC. Cursa también con hipertensión pulmonar pero histológicamente se caracteriza por afectar fundamentalmente a las venas pulmonares. La TCAR muestra un engrosamiento de los septos interlobulillares, micronódulos y áreas en vidrio deslustrado. Es muy importante diferenciar correctamente la EPVO de la HAP primaria, ya que el tratamiento vasodilatador

utilizado en la HAP primaria puede provocar un edema pulmonar en pacientes con EPVO.

La enfermedad tromboembólica suele relacionarse con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AcAPL). En el pulmón estos anticuerpos se asocian a un mayor riesgo de trastornos vasculares pulmonares, incluida la embolia pulmonar, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la hemorragia pulmonar. El tratamiento se basa en el uso de anticoagulantes, recomendándose que se mantenga este tratamiento de forma indefinida, dado el carácter crónico de la enfermedad y el riesgo asociado a una nueva recidiva<sup>(11)</sup>.

### Otras manifestaciones

El síndrome de pulmón encogido consiste en la pérdida progresiva de capacidad pulmonar evolucionando a una neumopatía restrictiva grave, posiblemente debido a una disfunción del diafragma y/o a la existencia de un dolor pleurítico intenso, aunque no se sabe con exactitud la causa de este fenómeno. Los pacientes tienen dificultad para respirar detectándose un patrón restrictivo en las PFR y en las radiografías de tórax se aprecia una pérdida de volumen pulmonar, con elevación de los diafragmas, sin evidencia de enfermedad pleural o intersticial asociada. El tratamiento consiste en glucocorticoides asociado o no a otros inmunosupresores, habiéndose descrito en algunos casos mejoría de los síntomas y de los parámetros de función pulmonar<sup>(12)</sup>.

La hipoxemia aguda reversible consiste en un episodio agudo de insuficiencia respiratoria sin infiltrados pulmonares en las pruebas de imagen ni evidencia de embolia pulmonar<sup>(1)</sup>.

El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es un trastorno grave que puede presentarse también en el LES y se asocia a una elevada mortalidad. Suele deberse a bacteriemia o sepsis por bacilos gram negativos o al tratamiento prolongado con inmunosupresores<sup>(1)</sup>.

### ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación articular cróni-

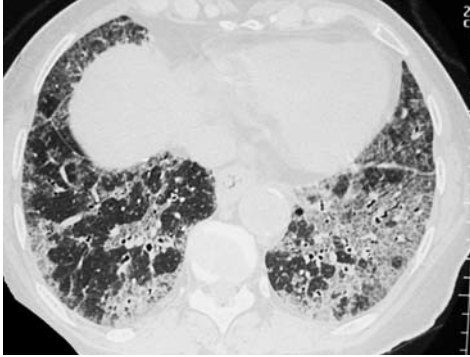
ca, simétrica, erosiva, de origen autoinmune, de curso lento y progresivo, con fases de remisión y exacerbación. Las manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares (nódulos subcutáneos, vasculitis, pericarditis, monoartritis múltiple y epiescleritis) fluctúan desde formas leves a otras más graves. El pulmón también puede verse afectado siendo la patología pleural (20-40%) y la enfermedad pulmonar intersticial (10%) las manifestaciones más comunes<sup>(13)</sup>.

### Enfermedad pleural

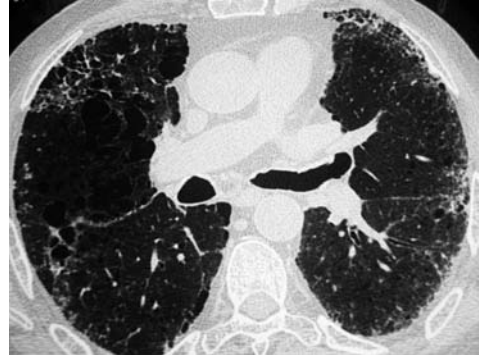
El DP, a diferencia del LES, suele ser pequeño, unilateral y asintomático. Es más frecuente en hombres con AR evolucionada y suele asociarse a la existencia de nódulos o EPID hasta en una tercera parte de los pacientes. En caso de presentar síntomas los pacientes suelen quejarse de dolor torácico, fiebre y en caso de derrames de gran cuantía, de disnea. Se trata de un exudado con niveles elevados de LDH ( $> 700$  UI/L), muy bajos de glucosa (glucosa pleura/glucosa suero  $< 0,5$ ) y de pH  $< 7,3$ . El DP debido a AR de larga evolución puede tener niveles elevados de colesterol ( $> 65$  mg/dL) dando un aspecto lechoso al líquido (pseudotórax). También puede complicarse con empiema, fístula broncopleural o pionesmótórax. El examen citológico del líquido pleural no es específico de AR y suele revelar la existencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y residuos de fondo necrótico. Por lo general no requieren tratamiento específico, ya que habitualmente se resuelven espontáneamente, si bien la resolución del derrame puede durar meses. En aquellos pacientes muy sintomáticos o con ausencia de resolución del DP se han utilizado AINES (indometacina), corticoides (orales o intrapleurales) y en casos graves de derrames refractarios, pleurodesis y decorticación si fibrotórax<sup>(14)</sup>.

### Afectación del parénquima pulmonar

Las EPID asociadas a AR son más frecuentes en hombres, con enfermedad articular grave y niveles elevados de factor reu-



**FIGURA 1.** Paciente con artritis reumatoide en el que se aprecia enfermedad pulmonar intersticial difusa con áreas de vidrio deslustrado, que puede corresponder a alveolitis activa y una potencial respuesta favorable al tratamiento. En este caso se trataba de una neumonía intersticial no específica (NINE) con predominio de inflamación.



**FIGURA 2.** Paciente con artritis reumatoide con enfermedad pulmonar intersticial difusa con patrón histológico de neumonía intersticial usual. En la TC de alta resolución se aprecia un patrón intersticial reticular con áreas de panalización, de predominio en bases y distribución periférica.

matoide (FR). Los patrones anatomopatológicos más frecuentes son de NINE (Fig. 1) o NIU (Fig. 2), aunque también se han descrito en ocasiones otros patrones compatibles con neumonía intersticial linfóide (NIL) y neumonía intersticial descamativa (NID). La forma de presentación clínica, aproximación diagnóstica y terapéutica es la misma que en las neumonías intersticiales idiopáticas. El desarrollo de una EPID asociada a AR se asocia a un aumento de la mortalidad<sup>(15)</sup>.

Al igual que en el LES, la AR se asocia a una mayor incidencia de NO (anteriormente denominada BONO). La forma de presentación, diagnóstico y tratamiento es igual al descrito en la NO asociada a LES<sup>(16)</sup>.

Los procesos infecciosos respiratorios en la AR se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad, posiblemente debido a la situación de inmunosupresión del paciente, ya sea por la propia AR o por las terapias inmunosupresoras utilizadas. Los tipos de infecciones descritas son: neumonía, bronquiectasias infectadas, empiema y nódulos infectados. La prevalencia de bronquiectasias en la AR oscila entre el 0-30% según las series y el tratamiento es similar al de otros pacientes con bronquiectasias con independencia de la AR<sup>(17)</sup>.

Los nódulos reumatoides son la única manifestación pulmonar específica de la AR. Los nódulos se suelen localizar en las zonas subpleurales y septos interlobulillares. Histológicamente son similares a los nódulos en otros sitios, con necrosis central, empalizada de células epitelioides, infiltrado de células mononucleares y vasculitis asociadas. No suelen dar síntomas salvo complicaciones y el pronóstico suele ser bueno con resolución espontánea. Las complicaciones como el DP, neumotórax, pionesumotórax, fístula broncopleurales, hemoptisis e infección, suelen ser poco frecuentes. El diagnóstico diferencial, fundamentalmente se basa en descartar malignidad<sup>(18)</sup>.

El síndrome de Caplan se da en pacientes con AR y pneumoconiosis por la exposición a polvos inorgánicos (carbón, asbestos o sílice). Se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos de predominio en bases y distribución periférica asociado a una obstrucción leve al flujo de aire. La histología muestra que estos nódulos están rodeados de células pigmentadas, pero por lo demás son idénticos a los descritos en la AR. No existe un tratamiento eficaz pero el pronóstico es bueno salvo complicaciones como la aparición de una fibrosis pulmonar masiva, aun-

que este riesgo no es mayor que en otras neu-moconiosis<sup>(19)</sup>.

La obstrucción de la vía respiratoria superior es más común en mujeres y en pacientes con AR de larga evolución. Suele deberse a anomalías de la articulación cricoaritenoides, aunque también se han descrito con menos frecuencia la existencia de nódulos en una de las cuerdas vocales o afectación del nervio laríngeo recurrente o vago. El paciente suele quejarse de disfonía, odinofagia, dolor al hablar y disnea de esfuerzo. El diagnóstico se establece mediante laringoscopia, espirometría y TC cervical. En la espirometría suele verse una alteración de las curvas flujo/volumen durante la inspiración, si bien estas alteraciones puede que no se vean hasta fases avanzadas en la que la obstrucción es grave. En ocasiones, un electromiograma (EMG) puede ser de utilidad para descartar que la causa de la obstrucción sea de origen nervioso y no articular. El tratamiento dependerá de la gravedad de la obstrucción y va desde el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en los casos más leves, a la traqueotomía en los más graves, con posterior reparación quirúrgica de la articulación cricoaritenoides<sup>(20)</sup>.

La pequeña vía aérea también puede verse afectada en la AR, si bien existe controversia sobre la prevalencia con que se ve afectada, dado el sesgo del consumo de tabaco. El esquema de tratamiento es similar al utilizado para la obstrucción del flujo aéreo en otras patologías respiratorias, utilizándose fundamentalmente broncodilatadores y corticoides inhalados en pacientes con obstrucción sintomática.

La bronquiolitis obliterante (BO) es otra complicación rara pero muy grave, ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. Se caracteriza por una obstrucción de los bronquiolos que lleva a una limitación progresiva e irreversible al flujo aéreo. La BO es más frecuente en las mujeres con FR positivo. En raras ocasiones puede preceder a los síntomas articulares. Los síntomas típicos son la disnea rápidamente progresiva y la tos seca. Las prue-

bas de función pulmonar demuestran una obstrucción al flujo aéreo, signos de atrapamiento aéreo e insuficiencia respiratoria conforme la enfermedad avanza. Las radiografías de tórax pueden ser normales o mostrar signos indirectos de atrapamiento aéreo. En la TC se puede apreciar engrosamiento de las paredes bronquiales, áreas de enfisema centrolobulillar que contrasta con otras áreas de baja atenuación (patrón en mosaico) y bronquiectasias. Las biopsias pulmonares muestran una bronquiolitis constrictiva con infiltración linfocítica. El pronóstico sigue siendo muy malo a pesar de las terapias empleadas con dosis altas de corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, anti-TNF alfa y macrólidos, pudiéndose valorar en ocasiones el trasplante de pulmón<sup>(21)</sup>.

### Otras manifestaciones

Otras asociaciones menos frecuentes son la presencia de vasculitis, enfermedad bullosa apical, neumopatía restrictiva secundaria a inmovilidad de la caja torácica, HAP y carcinoma broncogénico<sup>(13,14)</sup>.

### ESCLERODERMIA

La ED, al igual que las otras ETC, es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el engrosamiento y la adherencia de los tegumentos a los planos más profundos, dificultando su plegamiento. Además de a la piel, la ED puede afectar a otros órganos en las formas sistémicas. Se han hallado en la esclerodermia sistémica asociación con HLADR1, DR5 y DR7. Se ha encontrado una asociación entre un solo polimorfismo de nucleótido en el codón 10 del gen que codifica TGF- $\beta$ 1, presencia de anticuerpos antitopoisomerasa asociado con HLA-DRBI-II (alelo 1104) y la presencia de fibrosis pulmonar. En pacientes que desarrollan HAP se ha encontrado una asociación con anticuerpos anticentrómero, HLA DRW6 y DRW52. La ED puede manifestarse como una forma limitada (CREST) o difusa<sup>(22)</sup>.

Los pulmones son uno de los órganos que con mayor frecuencia se afectan, siendo las

EPID (30-90 %) más frecuentes en la ED difusa y la HAP (10 %) en la forma limitada. Tanto la EPID como la HAP pueden ser detectadas antes de la aparición de los síntomas, por lo que se recomienda realizar pruebas que ayuden a una detección precoz de estas complicaciones, dado que la afectación pulmonar ensombrece el pronóstico en los pacientes con ED, siendo una de las principales causa del fallecimiento de estos pacientes<sup>(22)</sup>.

### **Afectación del parénquima pulmonar**

La EPID asociada a ED se manifiesta de forma similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y conforme progresa es indistinguible de esta, aunque la evolución es más lenta y tiene un pronóstico a largo plazo mejor que el FPI. Al igual que pasaba con el LES los patrones patológicos más comunes son la NINE y la NIU, aunque también se han descrito otros patrones como NID (neumonía intersticial descaimativa). Algunos anticuerpos como la anti-topoisomerasa I (también conocido como anti-Scl-70), anti-U3 ribonucleoproteína (RNP), anti-U11/U12 RNP, anti-Th/To y anti-histona se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EPID asociada a ED, si bien estos datos son controvertidos dada la baja sensibilidad y valor predictivo de estas pruebas. Las características clínicas, funcionales, pruebas de imagen y anatomopatológicas son similares a la de otros pacientes afectados de EPID con o sin ED asociada<sup>(23,24)</sup>.

### **Enfermedad vascular pulmonar**

La HAP es la manifestación más común de enfermedad vascular pulmonar en la esclerosis sistémica, aunque también puede verse en el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Puede manifestarse de forma aislada o asociada a EPID. Al igual que pasaba con otras ETC la HAP asociada a ED es indistinguible de la HAP idiopática. La prevalencia de HAP en la ED varía entre el 7 y 50 %, dependiendo de los métodos utilizados para la detección. Niveles elevados de NT-

proBNP en pacientes con ED sistémica tuvieron una sensibilidad y especificidad de 90 por ciento para la presencia de HAP. Los síntomas, procedimientos diagnósticos y terapias empleadas son idénticas a las utilizadas en la HAP idiopática<sup>(25)</sup>.

### **Otras manifestaciones**

Los DP son poco frecuentes (menos del 10 por ciento) y por lo general asintomáticos. La neumonitis por aspiración, habitualmente por reflujo gastroesofágico, está presente en la mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica. El neumotórax espontáneo es una complicación rara y suele deberse a la rotura de una bulla. Las bronquiectasias cilíndricas suelen ser un hallazgo frecuente en la TCAR de los pacientes con ED sistémica. En raras ocasiones los fármacos empleados para el tratamiento de la ED, en especial el metotrexate, pueden causar neumonitis. El riesgo de cáncer de pulmón en los pacientes con ED es mayor en aquellos que desarrollan esclerosis sistémica cutánea difusa<sup>(22)</sup>.

### **ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, incluida en el grupo de las espondiloartropatías seronegativas, que afecta al esqueleto axial y se manifiesta por dolor de espalda y rigidez progresiva de la columna vertebral. Suele afectar a adultos jóvenes (20-30 años) de raza blanca, con predominio en los hombres y suele asociarse con el antígeno leucocitario humano HLA-B27. La prevalencia en la población general es del 1,4 %, sin embargo se incrementa aproximadamente hasta un 5 a 6 % en los sujetos que son HLA-B27 positivo. No obstante, también se ha detectado HLA-B27 en otras patologías como el síndrome de Reiter, uveítis anterior, artritis reactiva y artritis psoriásica. La investigación del HLA-B27 tiene interés para predecir los riesgos de transmisión de la enfermedad a los descendientes, no obstante este resultado hay que analizarlo en relación con



los datos clínicos y radiológicos sugestivos de estas enfermedades, ya que también se detecta hasta en el 10 % de las personas normales<sup>(26)</sup>.

La patología pulmonar más frecuente debida a EA es la neumopatía restrictiva de origen toracógeno, debido a la fusión de los cuerpos vertebrales y de las articulaciones costovertebrales. Un pequeño porcentaje de pacientes con EA de larga evolución (1-15 %) desarrollan fibrosis pulmonar en los lóbulos superiores que suele ser asintomática. La coexistencia de enfermedad fibrótica y consumo de tabaco pueden predisponer al desarrollo de neumotórax espontáneo, si bien esta patología es muy rara en los pacientes con EA<sup>(27)</sup>.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

El SS es una enfermedad crónica inflamatoria que se caracteriza por un daño y una merma en la función de las glándulas salivales y lacrimales. Se caracteriza por la presencia de la tríada de queratoconjuntivitis seca (xerofthalmia), sequedad de la boca (xerostomía) y tumefacción de las parótidas. Existen dos tipos, el primario (no asociado a otras ETC) y el secundario, que sí se asocia a otras ETC. La afectación pleuropulmonar (por ejemplo, pleuritis y vasculitis) es más común en el secundario, mientras que la EPID se asocia más al primario<sup>(28)</sup>.

Las manifestaciones pleuropulmonares incluyen traqueítis, bronquitis, EPID con patrones típicos de NINE, NIU y NIL, NO o secundaria a SS, bronquiolitis folicular linfoide, hiperplasia focal linfoide (pseudolinfoma) y linfoma no Hodgking. La EPID es la alteración pulmonar más frecuente en el SS y la TCAR suele revelar alguna anormalidad pulmonar en la mayoría de los pacientes con SS primario y secundario. Lo más frecuente es visualizar un patrón intersticial, reticular y en vidrio deslustrado de predominio en bases y subpleural. El patrón de bronquiolitis obliterante es menos frecuente que el de EPID y suele asociarse a pacientes con AR<sup>(29)</sup>.

### POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

La PM y la DM son enfermedades sistémicas autoinmunes que afectan principalmente, pero no exclusivamente, el músculo esquelético. La severidad del compromiso muscular y visceral, la asociación con neoplasias y la respuesta a los corticosteroides son los principales factores pronósticos de este grupo de entidades.

### Afectación del parénquima pulmonar

Las infecciones son la forma más común de enfermedad pulmonar en la PM y DM, posiblemente debido a debilidad de los músculos respiratorios, episodios recurrentes de broncoaspiración e inmunosupresión debido a las terapias empleadas para tratar la PM y DM<sup>(30)</sup>.

La manifestación pulmonar no infecciosa más frecuente en la PM y DM son las EPID que suelen agravar el pronóstico de estos pacientes. No obstante, dados los tratamientos empleados, debe establecerse un diagnóstico diferencial con patología pulmonar de origen infeccioso, dado el estado de inmunosupresión de estos pacientes, o neumonitis inducida por fármacos. Se desconoce con exactitud la prevalencia de las EPID en pacientes con PM y DM. Suele ser aparecer con menor frecuencia en pacientes con miositis inflamatoria asociada a tumores malignos y con mayor frecuencia en pacientes con niveles normales de CPK y anticuerpos ant-Jo-1 positivos. En función del tipo histológico, puede evolucionar de forma lenta pero progresiva o puede manifestarse como una EPID aguda y rápidamente progresiva. Se han descrito, al igual que en las otras colagenopatías, varios patrones histológicos (NINE, NIU, NO y NIA [neumonía intersticial aguda]). La forma de presentación clínica, aproximación diagnóstica y terapéutica, al igual que ocurre con el resto de colagenopatías, es la misma a la empleada en las neumonías intersticiales idiopáticas. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis. En caso de ausencia de respuesta añadir un segundo inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida). Ante la ausencia de res-

puesta a estas drogas se ha propuesto el uso de un tercer inmunosupresor (micofenolato mofetilo o tacrolimus como alternativa). Para la enfermedad refractaria a la terapia triple se ha propuesto el uso de rituximab o inmunoglobulina intravenosa, si bien existen escasas evidencias que apoyen su uso. En los pacientes en los que se empleen dos inmunosupresores se sugiere la profilaxis contra las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprima<sup>(31,32)</sup>.

### Otras manifestaciones

Otras complicaciones menos frecuentes son: a) aparición de neumonitis secundaria metotrexato o ciclofosfamida empleados en el tratamiento de la DM y PM; b) neumomediastino espontáneo habitualmente en pacientes con EPID evolucionada; y c) neumopatía restrictiva secundaria a la debilidad muscular del diafragma y de los músculos intercostales. La evaluación de la debilidad muscular respiratoria incluye pruebas de capacidad vital forzada, la capacidad vital en posición supina, la ventilación voluntaria máxima, la presión inspiratoria máxima y la presión espiratoria máxima<sup>(30)</sup>.

### ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

La EMTC es una entidad que se caracteriza por la aparición de fenómeno de Raynaud, edema de las manos, sinovitis,acroesclerosis y miositis, junto a la presencia de anticuerpos anti-U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). Son pacientes que presentan manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio solapados con otras colagenopatías (LES, SS, PM y DM). No obstante, su cuadro clínico se encuentra relativamente bien definido. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad (80%) y suele asociarse al fenotipo HLA-DR4, habiéndose descrito también casos de asociación familiar.

La mayoría de los pacientes (75%) con EMTC van a presentar afectación pulmonar. Se ha descrito afectación pleural (DP), EPID, HAP, enfermedad tromboembólica, hemorragia alveolar, disfunción diafragmática, neumonitis,

neumonías por aspiración, infecciones y vasculitis pulmonar. La HAP es la causa más común de muerte en pacientes con EMTC<sup>(33,34)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-480.
2. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):441-450.
3. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Gilles J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133(1):271-280.
4. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(5):424-429.
5. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31(1):11-20.
6. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2254-2257.
7. Krishnappriya R, Gupta R, Christopher DJ, Balamugesh T, James P. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in systemic lupus erythematosus with anti-phospholipid antibody syndrome--an unusual presentation. *Clin Respir J*. 2010;4(2):125-126.
8. Nellesen CM, Pöge U, Brensing KA, Sauerbruch T, Klehr H, Rabe C. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008;23(1):385-386.
9. Porres-Aguilar M, Mendez-Ramirez J, Eraso LH, Porres-Munoz M, Pema K. Diffuse alveolar hemorrhage as an initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(12):1485-1487.
10. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus*. 2008;17(4):274-277.
11. Ostrowski RA, Robinson JA. Antiphospholipid antibody syndrome and autoimmune disease.

- ses. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22(1):53-65, vi.
12. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009;39(1): 30-37.
  13. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e31-48.
  14. Rueth N, Andrade R, Groth S, D'Cunha J, Madhaus M. Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis: a thoracic surgeon's challenge. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):e20-21.
  15. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):372-378.
  16. Cavallasca JA, Caubet M, Helling CA, Tate GA. Cryptogenic organizing pneumonia (COP), as presentation of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;29(1):99-101.
  17. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-1405.
  18. Spina D, Ambrosio MR, Rocca BJ, Di Mari N, Onorati M, Luzzi L, et al. Rheumatoid nodule and combined pulmonary carcinoma: topographic correlations; a case report and review of the literature. *Histol Histopathol.* 2011; 26(3):351-356.
  19. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):168-172.
  20. Kolman J, Morris I. Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Can J Anaesth.* 2002; 49(7):729-732.
  21. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 2009;33(5): 1053-1061.
  22. M Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e3-e17.
  23. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2010; 104 Suppl 1:S59-69.
  24. Swartz JS, Chatterjee S, Parambil JG. Desquamative interstitial pneumonia as the initial manifestation of systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(6):284-286.
  25. Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(6):642-648.
  26. Quismorio FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12(5):342-345.
  27. Casas A, Pavia J, Maldonado D. Respiratory muscle disorders in chest wall diseases. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(8):361-366.
  28. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(4):907-920, viii.
  29. Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):459-471.
  30. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28(4):451-458.
  31. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010;138(6):1464-1474.
  32. Rios Fernández R, Callejas Rubio J, Sánchez Cano D, Sáez Moreno J, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1009-1016.
  33. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med.* 2009;103(6):854-860.
  34. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2010; 31(3):433-449.