



Casos clínicos

Enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoidea: informe de un caso

Interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: a case report

Fernando Racca Velásquez

Médico especialista en clínica médica, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

Sandra Benítez Arce, Médica, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

César Tordoya, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

Zaith de Jesús Saurith Daza, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

Vidal Tumiri Lezcano, Médica, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

José Sabalza Castilla, Médico, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

Fernando García, Kinesiólogo, Clínica Privada Independencia, Munro, Argentina

Abstract

Rheumatoid arthritis is one of the most prevalent connective tissue diseases worldwide, and it usually affects the diarthrodial joints symmetrically. Sometimes this disease can be associated with manifestations in other body organs, with the consequent increase in morbidity and mortality. The lung is usually one of the most affected organs, so it is vitally important to determine the interstitial involvement given the high associated mortality. It can even present as the first manifestation of the disease or as a case of severe respiratory failure, so it is of utmost importance to consider it within the differential diagnoses, since a delay in its diagnosis, and therefore in the correct treatment, can cause the death of the patient. We present the case of a 66-year-old patient with a history of rheumatoid arthritis, heart failure, and mitral valve replacement, on treatment with dicoumarol, who is currently hospitalized in a medical clinic for functional class III dyspnea, with presumptive diagnoses of pneumonia and alveolar hemorrhage that evolved with the requirement for invasive mechanical ventilation. Due to the characteristics of the images, the absence of leukocytosis, neutrophilia, and bacteriological isolation in cultures, infectious pathology was ruled out. Since no blood was found in the airway by fiberoptic bronchoscopy, the diagnosis of interstitial lung disease was made. Treatment with corticosteroids was started with a favorable response, so she was weaned from the ventilator without complications, on the fifth day after starting treatment.

Keywords: antifibrotic agents, anti-cyclic citrullinated peptide antibody, interstitial lung disease, progressive pulmonary fibrosis, rheumatoid arthritis

Resumen

La artritis reumatoidea es una de las enfermedades del tejido conectivo más prevalentes a nivel mundial, y suele afectar especialmente en forma simétrica las articulaciones diartrodiales; en algunas ocasiones puede asociarse con manifestaciones en otros órganos de la economía, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad. El pulmón suele ser uno de los órganos más comprometidos, por lo que es de vital importancia determinar el compromiso intersticial dada la alta mortalidad asociada. Puede incluso presentarse como primera manifestación de la enfermedad o como un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, por lo que es de suma importancia considerarlo dentro de los diagnósticos diferenciales, dado que un retraso en su diagnóstico, y por tanto en el tratamiento correcto, puede ocasionar la muerte del paciente. Presentamos el caso de una paciente de 66 años, con antecedentes de artritis reumatoidea, insuficiencia cardíaca y reemplazo valvular mitral, en tratamiento con dicumarínicos, que se encuentra cursando una internación en clínica médica por disnea clase funcional III, con diagnósticos presuntivos de neumonía y hemorragia alveolar que evolucionó con requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Debido a las características de las imágenes, la ausencia de leucocitosis, neutrofilia y aislamiento bacteriológico en cultivos, se descartó patología infecciosa, y al no comprobarse presencia de sangre en la vía aérea mediante fibrobroncoscopia, se planteó el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial y se inició el tratamiento con corticosteroides con respuesta favorable, por lo que se la desvinculó del ventilador sin complicaciones, al quinto día de iniciado el tratamiento..

Palabras clave: agentes antifibróticos, anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico, artritis reumatoidea, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar progresiva

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siic.info/dato/casiic.php/174504

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

 <https://dx.doi.org/10.21840/siic/174504>

■ Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una de las enfermedades del tejido conectivo más prevalentes a nivel mundial^{1,2} y

afecta predominantemente a las articulaciones diartrodiales en forma simétrica. Su etiología sigue siendo incierta y se han involucrado en la génesis de esta enfermedad a variaciones genómicas, expresión génica, traducción de proteínas y modificaciones postraduccionales.³ El factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 6 desempeñan importantes funciones en la patogénesis y el mantenimiento de la inflamación; por su parte, la presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados se asocia con enfermedad más agresiva. La AR puede vincularse con manifestaciones sistémicas, lo que ocasiona mayor gravedad y peor pronóstico.⁴⁻⁶ El pulmón suele ser uno de los órganos más afectados, hecho que se presenta hasta en el 58% de los pacientes, y en el cual puede verse comprometido el tejido

intersticial, la pleura, las vías aéreas superior e inferior e, incluso, las estructuras vasculares.⁷ En pacientes con AR, se ha descrito como causa más común de muerte a la enfermedad cardiovascular, adjudicándoseles a estos individuos el doble de riesgo de sufrir un infarto de miocardio, en comparación con la población general, y hasta un 50% más de riesgo de mortalidad cardiovascular; la enfermedad respiratoria, por su parte, es la segunda causa de muerte en hasta el 40% de los casos.⁸ Con respecto a la afectación pulmonar, es de vital importancia reconocer el compromiso intersticial, dado que puede presentarse como la primera manifestación de la enfermedad, con gran morbilidad y alta mortalidad, dado que representa una de las principales causas de muerte.⁹ Se ha estimado una supervivencia que puede oscilar entre 3 y 7 años luego del diagnóstico.¹⁰⁻¹³ Asimismo, la afectación del sistema nervioso puede deberse a vasculitis de pequeños vasos y asociarse con enfermedad de Alzheimer y con demencia vascular; las alteraciones gastrointestinales y renales primarias son raras y suelen vincularse con el tratamiento farmacológico.⁸

■ Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 66 años, con antecedentes de insuficiencia cardíaca y reemplazo de válvula mitral en tratamiento crónico con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y dicumarínicos; se encuentra internada en clínica médica, con diagnósticos presuntivos de neumonía o hemorragia alveolar (tomografía computarizada [TC] de tórax con infiltrados mixtos bilaterales); con tratamiento antibiótico empírico (previa toma de muestras para cultivos), que evolucionó con desaturación arterial de oxígeno y signos de agotamiento muscular, por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos con requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Debido a las características de los estudios por imágenes (Figuras 1 y 2), los datos de laboratorio (ausencia de leucocitosis, neutrofilia o de ambos), la negatividad de los cultivos (hemocultivos, urocultivo y lavado broncoalveolar) y la ausencia de sangre en el lavado broncoalveolar se interpretó como enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada con AR, por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa (0.5 g/día durante tres días) y se continuó con prednisona 1 mg/kg/día por vía enteral; la evolución fue favorable, por lo que la paciente fue desvinculada del ventilador, sin complicaciones (Figura 3)



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.



Figura 2. Tomografía computarizada de tórax al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

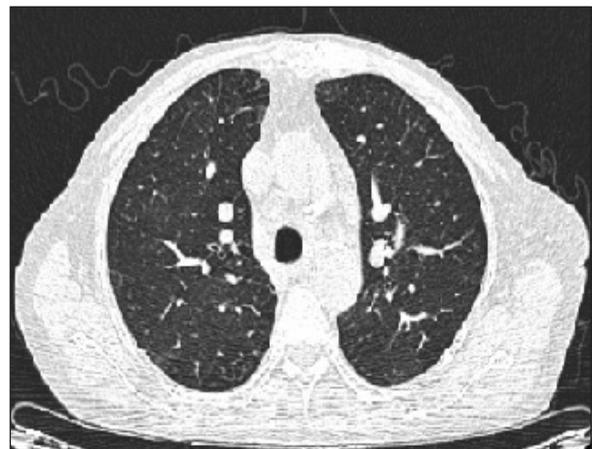


Figura 3. Tomografía computarizada de tórax previa al alta.

■ Discusión

La AR es una de las enfermedades crónicas de origen autoinmune más frecuentes, de mayor incidencia en el sexo femenino y en la edad media de la vida, aunque puede presentarse en cualquier grupo etario. Su prevalencia oscila entre el 0.5% y el 1%, comprometiendo inicialmente y en forma simétrica las articulaciones diartrodiales, con la consiguiente discapacidad debido a las deformidades secundarias a un estado inflamatorio persistente. Debido a la alta morbilidad que puede ocasionar esta entidad, es de suma importancia arribar a un diagnóstico temprano y conocer las potenciales complicaciones a fin de detectarlas precozmente y tratarlas en consecuencia. Uno de los órganos extra articulares más afectados en la AR son los pulmones, por lo que es de suma importancia conocer las formas en las cuales puede presentarse, entre las que se destacan la afectación del parénquima, la pleura y los vasos sanguíneos; puede también presentar manifestaciones secundarias derivadas del tratamiento o de la predisposición a otras enfermedades, como cáncer, tromboembolismo e infecciones.

En los hombres, la afectación pulmonar es más frecuente que en las mujeres (9.8% vs. 6.8%), especialmente en mayores de 60 años. El consumo de tabaco se ha determinado como el principal factor ambiental asociado con EPI y AR, posiblemente relacionado con la inflamación de la mucosa pulmonar, lo que favorece la desaminación de la arginina a citrulina y, posteriormente, el desencadenamiento de alteraciones en la tolerancia inmunitaria.¹⁴

La EPI puede asociarse con la AR hasta en el 50% de los casos,¹⁵ los que puede determinar drásticamente la evolución de la enfermedad, con una mediana de supervivencia de 7.8 años; esto se relaciona con muerte prematura en el 7% al 13% de los fallecimientos. Sin embargo, la afectación pulmonar puede ser la primera manifestación de la AR hasta en el 10% al 30% de los pacientes.^{16,17}

El compromiso intersticial pulmonar se ha vinculado con factores genéticos, demográficos, ambientales e inmunológicos, los cuales incluso pueden interactuar entre sí; se han asociado también algunas variantes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-B54, HLA-DQB1*0601, HLA-B40 y HLA-DR4) con mayor respuesta inmunitaria hacia las proteínas citrulinadas a nivel pulmonar, lo que configura un importante factor de predisposición genética para la aparición de EPI vinculada con la AR.¹⁸

Los valores elevados del factor reumatoideo y de los anticuerpos contra péptidos citrulinados se han asociado con mayor compromiso intersticial. Se han descrito anticuerpos contra proteínas carbamyladas (anti-CarP) en hasta el 45% de los pacientes con AR, lo que se ha vinculado con mayor progresión articular y anticuerpos contra péptidos citrulinados negativos. Se han descrito valores elevados de anti-CarP en individuos fumadores y de edad avanzada, por lo que podría tener un papel en la aparición de la EPI en pacientes con AR.¹⁹

El diagnóstico de esta entidad se basa en la TC de alta resolución y las pruebas funcionales respiratorias, entre las que la difusión de monóxido de carbono se considera la más sensible para determinar la progresión y la gravedad de la enfermedad.

Los desencadenantes de un agravamiento de la EPI en pacientes con AR podrían incluir infecciones, estrés mecánico, microaspiración y tratamiento con inmunosupresores biológicos (rituximab, tocilizumab, etanercept) o no biológicos (metotrexato, leflunamida, hidroxiquina, sulfasalazina).²⁰

Como tratamiento de primera línea se ha indicado el uso de corticoides en combinación con inmunosupresores y algunos agentes biológicos, como metotrexato, mientras que el rituximab se considera dentro de la segunda línea. Sin embargo, la terapia biológica puede agravar el compromiso pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar difusa. Asimismo, se ha descrito un inhibidor de la enzima quinasa Janus como opción terapéutica para pacientes con actividad moderada o alta de la enfermedad con contraindicación al uso de fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad, y para aquellos refractarios al tratamiento.²¹ Por otro lado, y debido a la similitud entre la enfermedad pulmonar idiopática y la EPI asociada con la AR, se ha postulado el uso de agentes antifibróticos para tratar el proceso fibrótico, reducir la progresión de la enfermedad pulmonar y mejorar los resultados; además, dados los componentes inflamatorios y fibróticos de esta entidad, la asociación de tratamiento antifibrótico e inmunosupresor podría mejorar la evolución de los pacientes.²²

Los nódulos reumatoides pulmonares son una manifestación rara de la AR, que pueden aparecer, evolucionar o retrogradar, sin tener relación con la evolución de la enfermedad. Se los encuentra con mayor frecuencia en

pacientes de sexo masculino, fumadores, con factor reumatoideo positivo y con nódulos subcutáneos; suelen ser asintomáticos y, por lo general, no requieren tratamiento. Clásicamente se los describe como redondeados, múltiples y raramente solitarios, localizados de manera preferente en los lóbulos superiores y medio; hasta el 50% pueden cavitarse y asociarse con derrame pleural, neumotórax o hidroneumotórax,²³ y pueden coexistir con otras alteraciones pulmonares, como la EPI.⁷

El derrame pleural es otra de las complicaciones vinculada con la AR; se observa hasta en el 5% de los pacientes, se presenta principalmente en el sexo masculino, con títulos altos de factor reumatoideo, HLA-B8 y Dw3; suelen ser asintomáticos y manifestarse como un exudado inespecífico, por lo que, ante un derrame pleural inexplicado, debe estudiarse la citología del líquido.

La hipertensión pulmonar se presenta en el 20% de los pacientes con AR,²⁴ y es infrecuente que sea desencadenada por vasculopatía de pequeños vasos; puede estar asociada con hipoxemia, con enfermedad tromboembólica venosa secundaria a la enfermedad inflamatoria o con ambas; se ha descrito también un discreto aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica.

Las alteraciones a nivel de la vía aérea superior son más frecuentes en mujeres y en pacientes con AR de larga evolución; asimismo, puede presentarse artritis cricoaritenoides, nódulos reumatoides en cuerdas vocales, vasculitis que afecta a los nervios laríngeo recurrente o vago con la consiguiente obstrucción secundaria a parálisis de cuerdas vocales, artritis de la articulación cricoaritenoides que cursa inicialmente con afectación de la movilidad y, posteriormente, anquilosis o luxación articular con parálisis de cuerda vocal y obstrucción laríngea en fase tardía. A nivel de la vía aérea inferior pueden manifestarse con bronquiectasias hasta en el 30% de los pacientes con AR, y suelen asociarse con enfermedad de la vía aérea pequeña; con bronquiolititis obliterante, más frecuente en mujeres, que ocasiona un estrechamiento concéntrico de la luz de los bronquiolos membranosos, lo cual se manifiesta con disnea progresiva y obstrucción irreversible del flujo aéreo y suele relacionarse con engrosamiento de las paredes bronquiales y bronquiectasias discretas; o con bronquiolititis folicular, infrecuente y caracterizada por la presencia de folículos linfoides hiperplásicos bronquiales y peribronquiales.

La AR aumenta el riesgo de neoplasias o puede presentarse como un síndrome paraneoplásico, con una importante predisposición a la aparición de cáncer de pulmón y otras neoplasias como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.²⁵

■ Conclusión

Si bien la AR es una enfermedad relativamente frecuente y asociada, en muchas oportunidades, con afectación de otros órganos de la economía, entre los cuales el pulmón es uno de los más comprometidos. Por ello, es de crucial importancia tener en consideración esta asociación en pacientes con AR que manifiesten cualquier alteración del aparato respiratorio, dado que un tratamiento oportuno y adecuado puede cambiar significativamente la evolución de la enfermedad.

Bibliografía

1. Brito Y, Glassberg M, Ascherman D. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 19(12):79, 2017.
2. Farquhar H, Vassallo R, Edwards A, Matteson E. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 40:194-207, 2019.
3. Song X, Lin Q. Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 37(8):1257-1265, 2017.
4. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373(9664):659-672, 2009.
5. Díaz-González F, Hernández-Hernández M. Rheumatoid arthritis *Med Clin (Barc)* 161(12):533-542, 2023.
6. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 70(4):212-224, 2018.
7. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 7915340, 2017.
8. Figus FA, Piga M, Azzolini, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis H: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* 20(4):102776, 2021.
9. Esposito A, Chu S, Madan R, Doyle T, Dellaripa P. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 40:545-560, 2019.
10. Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 49(8):1483-1489, 2010.
11. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 62(6):1583-1591, 2010.
12. Kawano-Dourado L, Doyle T, Bonfiglioli K, Sawamura M, Nakagawa R, Arimura F, et al. Baseline characteristics and progression of a spectrum of interstitial lung abnormalities and disease in rheumatoid arthritis. *Chest* 158(4):1546-1554, 2020.
13. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, Swigris L. Rheumatoid arthritis - interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol* 46(4):360-369, 2019.
14. Sparks JA, Karlson EW. The roles of cigarette smoking and the lung in the transitions between phases of preclinical rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 18(3):15, 2016.
15. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology* 58:2031-2038, 2019.
16. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis associated lung disease. *Eur Respir Rev* 24:1-16, 2015.
17. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: A perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 7:247-267, 2015.
18. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: An overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol* 40(4):1211-1220, 2021.
19. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivel V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: Evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 79(5):587-594, 2020.
20. Luppi F, Sebastiani M, Salvarini C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 18(2):85-96, 2022.
21. Saldarriaga-Rivera LM, López-Villegas VJ. Inhibidor de Janus quinasas como opción terapéutica en artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada: reporte de 4 casos. *Rev Colomb Reumatol* 26(2):137-139, 2019.
22. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarini C, Sebastiani M. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lights and shadows. *J Clin Med* 9(4):1082, 2020.
23. Jolles H, Moseley PL, Peterson MW. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. A diagnostic dilemma. *Chest* 96(5):1022-1025, 1989.
24. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jaïs X, Cottin V, Launay D, et al. Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. *Respiration* 95(4):244-250, 2018.
25. Simon TA, Thompson A, Hochberg KK, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 17(1):212, 2015.

Información relevante

Enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoidea: informe de un caso

Respecto del autor

Fernando Racca Velásquez. Médico (1990). Jefe de Terapia intensiva de la Clínica Privada Independencia desde 2007. Especialista en Clínica Médica (Ministerio de Salud - Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires, 1995). Especialista Consultor en Terapia Intensiva (Universidad de Buenos Aires - Colegio Médico de la provincia de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, 2003). Máster en Enfermedad cardiovascular (Universidad de Barcelona - Sociedad Española de Medicina Interna, 2014).

Respecto al caso clínico

La artritis reumatoidea es una enfermedad relativamente frecuente y asociada, en muchas oportunidades, con afectación de otros órganos, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad. Entre dichos órganos, el pulmón es uno de los más comprometidos, por lo que es de crucial importancia tener en consideración esta asociación en pacientes que manifiesten algún trastorno del aparato respiratorio, dado que un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado pueden cambiar significativamente la evolución de la enfermedad.

El autor pregunta

La artritis reumatoidea es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, de mayor incidencia en mujeres, y que suele desencadenarse en la edad media de vida. Compromete principalmente a las articulaciones diartrodiales y puede asociarse con enfermedades de otros órganos y, por lo tanto, aumentar la morbilidad y la mortalidad.

¿Cuál de las siguientes es la causa más común de muerte en pacientes con artritis reumatoidea?

- A Pulmonar.
- B Cardiovascular.
- C Accidente cerebrovascular.
- D Sepsis.
- E Tromboembolismo pulmonar.

Corrobore su respuesta: <https://www.siicsalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/174504>

Palabras clave

agentes antifibróticos, anticuerpo antipeptido citrulinado cíclico, artritis reumatoidea, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar progresiva

Keywords

antifibrotic agents, anti-cyclic citrullinated peptide antibody, rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, progressive pulmonary fibrosis

Lista de abreviaturas y siglas

HLA, antígeno leucocitario humano; AR, artritis reumatoidea; EPI, enfermedad pulmonar intersticial

Cómo citar

Racca Velásquez F, Benítez Arce S, Tordoya C, Saurith Daza ZJ, Tumiri Lezcano V, Sabalza Castilla J, García F. Enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoidea: informe de un caso. *Salud i Ciencia* 26(1):30-34, May 2024.

How to cite

Racca Velásquez F, Benítez Arce S, Tordoya C, Saurith Daza ZJ, Tumiri Lezcano V, Sabalza Castilla J, García F. Interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: a case report. Salud i Ciencia 26(1):30-34, May 2024.

Orientación

Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas

