

# Artritis reumatoide y pulmón

Edilzar Gilberto González Velásquez<sup>1</sup>

**RESUMEN.** La artritis reumatoide es una enfermedad de carácter sistémico, que produce alteraciones importantes en el sistema respiratorio. Éstas pueden evidenciarse incluso antes de presentar las manifestaciones articulares de la enfermedad y pueden dar la pauta hacia el diagnóstico. El propósito de esta revisión es mostrar los avances recientes en la patogénesis, diagnóstico y el tratamiento de estas complicaciones

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, alteraciones pulmonares, patogénesis, diagnóstico.

**ABSTRACT.** Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic disease with lung involvement. Lung disease can precede the diagnosis of RA and suggest the diagnosis. The objective of this review is to show the recent advances in pathogenesis, diagnosis and treatment of these features.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, lung diseases, pathogenesis, diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria más común, afecta al 1% de la población mundial.<sup>1,2</sup> Se caracteriza tradicionalmente por alteraciones inflamatorias que predominan en el tejido articular y estructuras relacionadas. Sin embargo, muchos estudios han mostrado múltiples alteraciones extraarticulares de la enfermedad, lo cual pone en evidencia el carácter sistémico de la misma. Hasta el 50% de los pacientes con AR muestran alteraciones extraarticulares como son: serositis, neumonitis, miocarditis, alteraciones renales, hematológicas, neuropatía periférica, entre otros.<sup>3</sup>

La AR puede mostrar múltiples alteraciones pulmonares (*Cuadro 1*). Una de ellas es la enfermedad pulmonar intersticial de la cual se estima que se presenta en los pacientes con AR en una frecuencia que va desde el 1 al 58%. En el caso de las enfermedades intersticiales la gran variación en la incidencia se debe principalmente al

método de detección, aunque los criterios utilizados para el diagnóstico y la población pueden también afectar dichos reportes.<sup>4-7</sup> En el caso de la radiografía de tórax se reporta una incidencia de 1 a 5%. En las pruebas de función pulmonar (PFR), la difusión de monóxido de carbono (DLCO) parece ser el parámetro más sensible, a pesar de ello, la prevalencia de procesos restrictivos es apenas del 5-15%. La reducción de la DLCO se observa hasta en el 50% de los pacientes con AR y esta condición parece ser un marcador muy sensible de la afección a nivel intersticial en los casos de AR.<sup>8-10</sup>

En el caso de la tomografía de alta resolución de tórax (TACAR), se reporta una alta sensibilidad para la enfermedad pulmonar intersticial, ya que es anormal en más del 80% de los pacientes, pero es de llamar la atención que las anormalidades que se observan a través de TACAR no se correlacionan con la clínica, radiografía o PFR en la mayoría de los estudios.<sup>10-12</sup>

La prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) detectada mediante radiografía de tórax es sólo del 1 a 12%. Sin embargo, en el caso de las Pruebas de Función Respiratoria (PFR) incluyendo la DLCO, la prevalencia de trastornos restrictivos es del 5 al 15%, incluso en los no fumadores. Sin embargo, el utilizar métodos más sensibles como son las imágenes de TACAR la prevalencia es más alta, lo cual puede llegar a ser hasta del 80% en los casos con sospecha de EPI y AR. Entre los hallazgos más comunes encontrados en TACAR que se reportan están: Bronquiectasias (75%), nódulos pulmo-

<sup>1</sup> Residente de Neumología 1er año. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas».

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Edilzar Gilberto González Velásquez

Departamento de Enseñanza

Calzada de Tlalpan Núm. 4502, Col. Sección XVI Delegación Tlalpan, México D.F. 14080.

Correo electrónico: drgonzalezneumo@hotmail.com

nares (28%), atrapamiento aéreo (25%), vidrio despolido (28%), panalización (28%) y opacidades reticulares (63-93%).<sup>10,11,13,14</sup>

## MORTALIDAD

La mortalidad en pacientes con manifestaciones extraarticulares es más alta en comparación con aquellos pacientes con AR que no muestran estas manifestaciones. La afección pulmonar es la tercera causa de muerte (10%) después de la infección (23%) y enfermedad cardiovascular (17%). El pronóstico de los pacientes con fibrosis pulmonar es pobre, la media de sobrevida es de apenas 3.5 años y a los 5 años la tasa de supervivencia es de 39%. El riesgo de muerte en pacientes con afección pulmonar es de 2.94 para hombres y 2.37 para mujeres.<sup>9,13,14</sup>

## PATOGÉNESIS

La etiopatogenia de la EPI en pacientes con AR es aún desconocida, sin embargo se han asociado varios factores:

- **Predisposición genética:** Se ha encontrado una frecuencia aumentada de polimorfismos de HLA-B40 y HLA-B54 en pacientes con AR que tienen fibrosis pulmonar y bronquiolitis obstructiva. Se ha observado además una conexión con el sitio que codifica el inhibidor de  $\alpha$ 1-proteasa ( $\alpha$ 1-iP) con el desarrollo de enfermedad fibrótica pulmonar. Se ha encontrado HLA-DQB1\*0501 en pacientes con AR y enfermedad de vía aérea periférica al compararlos con pacientes con AR y función pulmonar normal. DQB1\*0601 se encuentra más comúnmente en pacientes con bronquiectasias con o sin AR.<sup>3,9,11</sup>
- **Alteraciones de la respuesta inmunológica:** Se ha encontrado diferencias en las poblaciones de linfocitos T que incluyen un incremento en el número de CD4+. La activación crónica de células T induce una alteración en la regulación de la expresión de CD28 y CD56. La contribución de las células B a la inflama-

ción sinovial se extiende más allá de la secreción de anticuerpos e incluye la regulación y activación de células T. Los pacientes con AR y neumonía intersticial usual (NIU) tienen un aumento significativo de células B CD20+ localizadas casi completamente en los agregados linfoides peribronquiolares. También se ha encontrado una relación de los mastocitos con la respuesta fibroproliferativa en pacientes con NID asociadas a AR.

## FORMAS DE ENFERMEDAD PULMONAR ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE

- **Enfermedad pulmonar intersticial:** Son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por daño al parénquima pulmonar con varios patrones de inflamación y fibrosis. Estas enfermedades no sólo afectan el intersticio, también producen daño al espacio aéreo adyacente, la vía aérea periférica y los vasos sanguíneos. El principal patrón histológico asociado a AR es la NIU, le siguen la neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada (NO) y daño alveolar difuso (DAD) en asociación con afección de vía aérea.<sup>9</sup> La TACAR es el estudio que mejor correlaciona con el patrón histológico y el hallazgo más común en pacientes con EPI es el vidrio despolido (*Cuadro 2*).<sup>15</sup> En general la NIU está asociada a peor pronóstico y pobre respuesta a tratamiento con esteroides. El pronóstico de los pacientes con NINE también es pobre, estos datos contradictorios se deben principalmente a que ambos procesos se diagnostican en fases avanzadas, lo cual hace difícil diferenciarlos. Sin embargo, a pesar de lo que se ha mencionado, la NIU asociada a AR tiene un mejor pronóstico que la fibrosis pulmonar idiopática.<sup>8-11,13,14,16</sup>
- **Hipertensión pulmonar:** Aislada, es una entidad muy poco frecuente. La incidencia de tensión arterial sistólica pulmonar > de 30 mmHg sugiere que la hipertensión pulmonar es alta en los pacientes con AR, generalmente asociada a EPI (26%).<sup>17</sup>
- **Enfermedad pulmonar inducida por medicamen-**

**Cuadro 1.** Manifestaciones pulmonares en la artritis reumatoide.

Estructura	Hallazgos
Pleura	Pleuritis, derrame pleural, neumotórax
Vía aérea	Artritis cricoartenoidea, bronquiectasias, bronquiolitis
Parénquima	Neumonitis intersticial, nódulos necrobióticos, síndrome de Caplan, infecciones, neumonitis inducida por drogas
Vasos sanguíneos	Vasculitis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Músculos respiratorios	Debilidad de músculos respiratorios

**tos:** Muchos de los medicamentos utilizados en AR están asociados a lesión pulmonar. La incidencia de toxicidad asociada a metotrexate es del 1-5%. Esta toxicidad es rara en dosis menores a 20 mg a la semana, sin embargo existen reportes de toxicidad en dosis tan bajas como 5 mg a la semana. En la actualidad se han reportado casos de toxicidad, principalmente neumonías intersticiales asociadas a leflunomide, incluyendo casos fatales. También recientemente se han reportado casos asociados al uso de inhibidores del FNT- $\alpha$ , infliximab, etanercept y adalimumab; aún no se ha establecido el mecanismo por el cual estos medicamentos inducen lesión pulmonar.<sup>9,18</sup>

- **Enfermedad pleural:** La afección pleural es la manifestación más común de enfermedad pulmonar en AR, su prevalencia estimada es de 5%, aunque sólo el 20% de los pacientes tienen síntomas relacionados a enfermedad pleural y se ha reportado del 40 al 75% de afección pleural en series de autopsias. En el análisis de líquido pleural podemos encontrar la presencia de niveles elevados de FR y también ácido hialurónico. El tratamiento incluye el drenaje de derrames pleurales recurrentes y sintomáticos, esteroides orales y tratamiento para la propia enfermedad.<sup>3,19</sup>
- **Nódulos reumatoideos:** Los nódulos pulmonares asociados a AR son más frecuentes en hombres que en mujeres y usualmente son asintomáticos. Se detectan en la radiografía de tórax en 0.2% de los pacientes con AR y 4% en la TACAR. El curso clínico es variable, pueden preceder las manifestaciones clínicas de AR o presentarse al mismo tiempo. Pueden incrementar su tamaño, resolver espontáneamente o aparecer nuevamente como nódulos anteriores resueltos. Es importante en pacientes con AR no olvidar que la aparición de un nódulo pulmonar no es motivo

para dejar de estudiarlo, Jolles y colaboradores reportaron una serie de 7 pacientes con AR, la mayoría no fumadores, en quienes encontró carcinomas.<sup>5-7,11,20</sup>

- **Vía aérea:** Se ha demostrado una incidencia de hasta 16% de obstrucción de vía aérea en espirometrías en pacientes con AR no fumadores. Artritis cricoartenoides y bronquiectasias son las causas más comunes de afección de vía aérea grande. Estudios con TACAR demostraron que bronquiectasias son el hallazgo más común en pacientes con AR, sin embargo éstas no suelen ser sintomáticas. Las manifestaciones pulmonares de artritis también incluyen enfermedad bronquiolar como bronquiolitis folicular y constrictiva. Estas entidades suelen verse en pacientes factor reumatoide (FR) positivo y enfermedad articular activa. Los síntomas se caracterizan por disnea y tos no productiva, la radiografía de tórax suele ser normal, sin embargo, la TACAR evidencia zonas de atrapamiento aéreo, opacidades nodulares centrolobulillares (bronquiolitis folicular y obliterante), patrón en mosaico (bronquiolitis obliterante) y engrosamiento peribronquial. Las PFR revelan un patrón obstructivo.<sup>16,21</sup>

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico se basa principalmente en imagenología, cuadro clínico, PFR y biopsia. En pacientes con EPI asociada a AR, los hallazgos de laboratorio no son específicos, son de mayor utilidad la TACAR y los hallazgos de patología.

Tradicionalmente los esteroides son la base del tratamiento de EPI asociado a AR, con o sin agentes citotóxicos e independientemente de los hallazgos histopatológicos. La experiencia de otras terapias como ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina e hidroxicloro-

**Cuadro 2.** Hallazgos radiográficos en pacientes con neumopatía intersticial difusa asociados a artritis reumatoide.

	NIU	NINE	NO	DAD
Radiografía	Opacidades reticulares periféricas basales	Opacidades reticulares	Áreas de consolidación en parches	Opacidades alveolares difusas
TACAR	Opacidades reticulares, panalización subpleural, bronquiectasias por tracción	Vidrio despolido y opacidades reticulares	Consolidados, vidrio despolido.	Consolidaciones difusas y vidrio despolido.

Abreviaturas: TACAR Tomografía computada de alta resolución, NIU Neumonía intersticial usual, NINE Neumonía intersticial no específica, NO neumonía organizada, DAD Daño alveolar difuso.

quina es limitada. Actualmente, algunos estudios han demostrado que los inhibidores de TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab y etanercept) mejoran el pronóstico de los pacientes con EPI asociada a AR, aunque, estos hallazgos no han sido uniformes. Por otro lado la terapia con Anti-CD20 podría tener algún beneficio en estos pacientes. Recientemente se reportaron casos de toxicidad pulmonar fatal asociada a rituximab y a otros agentes citotóxicos.<sup>9,22</sup>

## REFERENCIAS

1. Murphy G, Caplice N, Molloy M. Fractalkine in rheumatoid arthritis: a review to date. *Rheumatology* 2008; 1-6.
2. Zuhre T, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 57-70.
3. Nannini OL, Ryub JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20: 340-346.
4. Thomas L. The five manifestations of rheumatoid lung. *Chest* 1966; 49: 75-82.
5. Schneider P, Ehrlich GE. Pulmonary lesions in rheumatoid arthritis. *Chest* 1972; 62: 747-749.
6. Burke GW, Carrington CB. Pulmonary nodules and rheumatoid factor in the absence of arthritis. *Chest* 1977; 72: 538-540.
7. Jolles H, Moseley PL, Peterson M. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. *Chest* 1989; 96: 1022-1025.
8. Hyun-Kyung L, Dong-Soon K, et al. Histopathological pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-2027.
9. Dong-Soon K. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(5): 346-53.
10. Masanori A. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comp Tomography* 1999; 29(6): 941-48.
11. Hassan W, Keaney NP. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54; 308-310.
12. Fuld JP, et al. A Longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest* 2003; 124: 1224-1231.
13. Bernadette R, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008; 168(2): 159-166.
14. Rajasekaran B, Shovlin D. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology* 2001; 40: 1022-25.
15. Tanaka N, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232: 81-91.
16. Lahdensuo A, Mattila J, Vilppula A. Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Chest* 1984; 85: 705-708.
17. Balagopal VP. Fatal pulmonary hypertension and rheumatoid vasculitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 331-333.
18. Saravanan V. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 787-789.
19. Soderblom T, Pettersson T. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-522.
20. Karadan F. Cavitary necrobiotic nodule imitating malignant lung disease in a patient without articular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatology* 2003; 9(4):246-52.
21. Perez T, Remy-Jardin M. Airways involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1658-1665.
22. Vassall R, Matteson E. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-inhibition. *Chest* 2002; 122: 1093-1096.