

ANALES MEDICOS

Volumen **44**
Volume

Número **4**
Number

Enero-Marzo **1999**
January-March

Artículo:

Artritis reumatoide: El punto de vista pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Artritis reumatoide: El punto de vista pulmonar

Janet Dábague Guzmán*

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad que por su naturaleza sistémica afecta el pulmón. Las manifestaciones clínicas de la neumopatía reumatoide pueden ser sutiles. La prevalencia de neumopatía intersticial difusa varía, dependiendo del método diagnóstico que se utilice para su detección. La correlación clínico-serológica ayuda a sospechar y buscar intencionadamente afección pulmonar. La biopsia pulmonar debe realizarse si hay progresión lesional a pesar de un tratamiento adecuado, para descartar patología agregada y como ayuda en las decisiones terapéuticas.

Palabras clave: Artritis reumatoide, neumopatía intersticial difusa.

La artritis reumatoide es la más común de las enfermedades del tejido conjuntivo. Este padecimiento se caracteriza por inflamación articular simétrica con hiperplasia sinovial persistente que puede llevar a destrucción articular. Afecta con predilección mujeres entre los 40 y 50 años de edad. El pulmón es particularmente vulnerable en la artritis reumatoide debido a su abundante vasculatura y gran cantidad de tejido conjuntivo.¹ Las manifestaciones pleuropulmonares de la artritis reumatoide han sido estudiadas en series de pacientes controlados y no controlados. Sus formas anatomoclínicas son diversas e incluyen pleuritis, nódulos necrobióticos, infección, malignidad, neumonitis inducida por drogas, lesiones relacionadas con la ocupación, neumonía intersticial, fibrosis y enfermedad de las vías aéreas. La prevalencia de estas complicaciones varía ampliamente de serie a serie. Depende del método que se

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic disease that may affect the lung. Lung involvement may be subtle. The prevalence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis varies depending on the diagnostic methodology used for its detection. Clinical and serologic findings help to suspect, and search for, pulmonary involvement. Lung biopsy should be performed if there is disease progression despite appropriate treatment, to confirm the underlying pathology, and as an aid in therapeutic decisions.

Key words: Rheumatoid arthritis, interstitial lung disease.

utilice para su detección (clínico, radiológico, fisiológico o patológico) y de acuerdo a la población seleccionada para su estudio (moderada *versus* severa, paciente internado *versus* paciente ambulatorio). Los cambios pulmonares comparten similitudes y pueden incluso estar asociados, por lo que es necesario diferenciarlos, ya que de esto dependerá el abordaje terapéutico.²

Aunque la artritis reumatoide es más común en mujeres, la afección respiratoria es más frecuente en hombres con una relación 3:1. Los síntomas pulmonares siguen a la artritis en la mayoría de los casos (80%) y en el 20% la afección pulmonar precede a la artritis. El mayor número de neumopatías, y en particular la fibrosis, ocurre entre los 50-60 años de edad. Son predictores de daño pulmonar: tabaquismo, nódulos subcutáneos, presencia de FR y anticuerpos antinucleares elevados; presencia de crioglobulinas, radiografía de tórax anormal, y estadio avanzado de la enfermedad. El hipocratismo digital es una manifestación tardía.

La enfermedad difusa o neumopatía intersticial difusa (NID) tiene una prevalencia del 30% en la artritis reumatoide. Es una de sus principales complica-

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Secretaría de Salud.

Recibido para publicación: 01/08/99. Aceptado para publicación: 01/12/99.

Dirección para correspondencia: Dra. Janet Dábague Guzmán
Sur 132 núm. 108, Consultorio 607, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

ciones y es causa importante de morbilidad. Tiende a ser más indolente que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y tiene un peor pronóstico que los nódulos pulmonares.^{3,4} Se define como NID cuando la radiografía de tórax muestra un proceso intersticial y existe un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria. La evidencia radiológica de fibrosis va del 2 al 9% y de daño intersticial apenas alcanza el 5%. Los cambios tempranos pueden aparecer como parches de infiltrado alveolar, asimétricos,

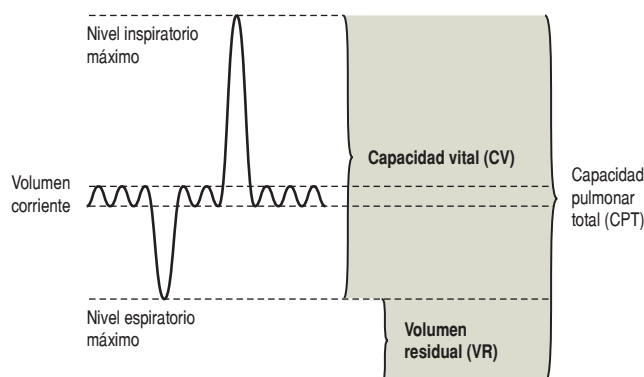


Figura 1. Capacidad pulmonar total es el volumen de aire contenido en los pulmones después de una inspiración máxima, capacidad vital es el máximo volumen de aire que se puede exhalar de los pulmones después de una inspiración máxima y volumen residual es el aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima.

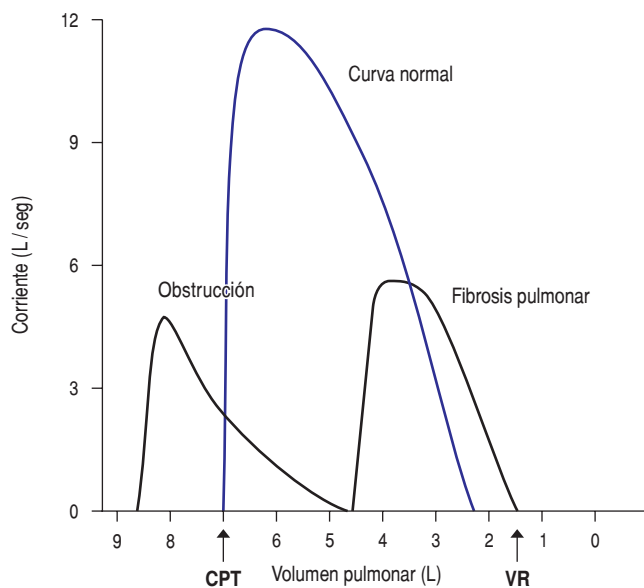


Figura 2. El volumen residual aumenta en la obstrucción de la vía aérea, disminuye en los trastornos restrictivos pulmonares.

de predominio en las bases. Cuando la enfermedad progresa hay un patrón más reticulonodular y, más tarde, el patrón se vuelve en panal de abeja, con pérdida de volúmenes pulmonares, pero esto sucede en estadios ya muy avanzados, y los hallazgos observados son indistinguibles de la FPI.⁵

En la patología intersticial, las pruebas de función respiratoria muestran alteraciones tanto en la mecánica pulmonar como en el intercambio gaseoso, siendo los grados de afección de diferente magnitud dependiendo de la severidad del daño. En relación con la mecánica pulmonar, el dato más característico es la presencia de restricción pulmonar, lo que se refiere a la disminución de la capacidad vital forzada (CVF), que es la cantidad de aire que se puede manejar en una inspiración máxima y una espiración forzada; de igual forma, también se encuentra disminuida la capacidad pulmonar total (CPT), la cual representa no sólo el aire que se maneja en CVF, sino además el volumen residual (VR) que queda en el pulmón, que en este patrón funcional también se disminuye (*Figura 1*). Por lo que en todos los trastornos pulmonares restrictivos encontramos como característica de este patrón funcional que todos los volúmenes pulmonares se reducen (*Figura 2*).

Cuando la NID afecta las vías aéreas pequeñas, se puede observar que el flujo espirado forzado 25, 50 y 75 se encuentra disminuido, observándose en la curva flujo-volumen una curva obstructiva. En estos casos, incluso cuando existe atrapamiento aéreo, el volumen residual se incrementa y la CPT se encuentra en parámetros normales; sin embargo, a pesar de una mayor cantidad de aire en los pulmones, no se detectan modificaciones en la CVF, que permanece reducida. En relación con el intercambio gaseoso, se observa que estas alteraciones dependen también del grado de afección; por lo que en etapas tempranas, la gasometría se encuentra normal en reposo, pero se demuestra una caída del oxígeno (PaO_2) con el ejercicio; conforme el daño avanza, se detecta hipoxemia en reposo la cual se agrava al ejercicio. Otra forma de demostrar las alteraciones del intercambio gaseoso, sobre todo en etapas tempranas, es a través de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), incluso ésta se ha encontrado reducida en casos de NID con radiografía de tórax normal. Se dice que existe NID definida cuando las pruebas de función respiratoria muestran disminución de por lo menos dos de los siguientes parámetros: CPT, CVF o DLCO, lo que lleva al diagnóstico de NID hasta en un 40% de acuerdo a las pruebas de función respiratoria. Sin embargo, sólo se ha encontrado decremento de la DLCO en más del 50% de los casos.⁶

Debido a la disminución de la DLCO en pacientes con radiografía de tórax normal, se ha sugerido que el proceso puede empezar como lo hace en la membrana sinovial en estadios tempranos: hay infiltración de leucocitos polimorfonucleares en el endotelio y pueden encontrarse trombos que obliteran la microvasculatura de los pulmones. En las fases crónicas, se sintetizan grandes cantidades de inmunoglobulinas, principalmente IgM e IgG. El papel preciso de estos anticuerpos en la patogénesis de la enfermedad no está claro, pero se sabe que tienen capacidad para formar complejos inmunes que activan el complemento, lo cual puede iniciar o prolongar inflamación local dentro de los pulmones y llevar a fibrosis secundaria.⁷

Si bien el tabaco es la principal causa de pruebas de función respiratoria alteradas en artritis reumatoide,⁸ se sabe que la disminución de volúmenes pulmonares en la radiografía de tórax y disminución de la DLCO traducen evidencia histológica de neumonitis intersticial y fibrosis. Cuando se complementan las pruebas de función respiratoria con la biopsia pulmonar, el porcentaje de detección de NID alcanza el 70%. En un estudio de autopsias de pacientes con artritis reumatoide se encontraron cambios histológicos de NID en 80% de los casos.³

Saag y colaboradores, en un reporte de 336 casos de artritis reumatoide (probable, posible o definida), estudiaron la frecuencia de NID de acuerdo a las anomalías detectadas en la radiografía de tórax y pruebas de función respiratoria, en ausencia de síntomas respiratorios. Detectaron que en 40 pacientes (12%) la radiografía de tórax mostraba infiltrado intersticial, 42 enfermos (12.5%) tenían disminuida la CVF y 64 (19%) disminución de la DLCO. El tabaquismo fue el factor más constante en las anomalías fisiológicas y radiológicas para desarrollar NID en artritis reumatoide.⁹ Algunas anomalías funcionales muestran evidencia de obstrucción de vías aéreas que pueden reflejar otras manifestaciones pulmonares, que incluyen bronquiectasias, bronquiolitis obliterante, obstrucción crónica de vías aéreas o artritis cricoartriteoide.¹⁰⁻¹²

La tomografía axial computarizada de alta resolución puede mejorar el rango en que la enfermedad se diagnostica; la prevalencia de NID identificada por este método va del 10 al 47%.^{13,14} Detecta la presencia, tipo y extensión de las alteraciones del parénquima, y diferencia lesiones reversibles (inflamatorias) de las potencialmente irreversibles (fibrosis). Permite ver un patrón mosaico de atenuación y perfusión. Las regiones anormales del pulmón tienen disminu-

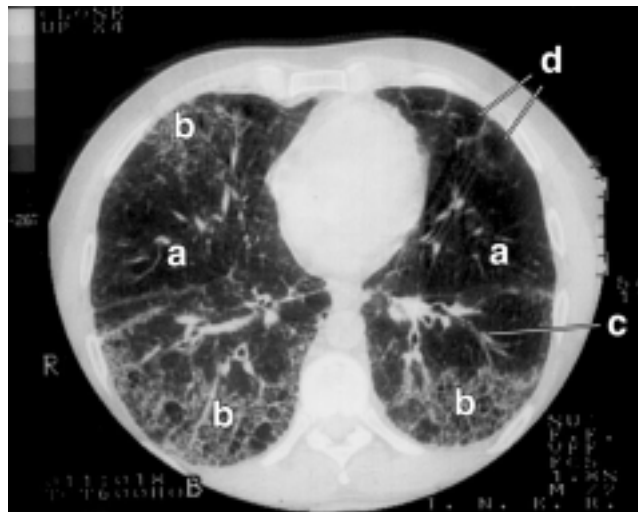


Figura 3. Tomografía axial computarizada de tórax con ventana para pulmón. Muestra imágenes en vidrio despolido en ambos hemitórax (a), fibrosis intersticial de predominio posterior, con afectación focal anterior derecha e imagen en panal de abeja (b). Engrosamiento de tabiques interlobulillares y bronquiectasias (c). Existen bulas subpleurales en la porción anterior izquierda (d).

ción de la atenuación y de la vascularidad, mientras que las áreas relativamente normales tienen aumento de la atenuación y de la vascularidad por redistribución del flujo sanguíneo; de ahí que es mucho más sensible que la radiografía simple para detectar enfermedad temprana. La presencia de imágenes en vidrio despolido puede identificar subgrupos de pacientes con histología inflamatoria aguda, que pueden responder a terapia.¹⁵

En enfermedad inicial, se observan opacidades irregulares y hay engrosamiento irregular septal interlobulillar basal.

Conforme el proceso avanza, se desarrollan imágenes reticulonodulares hasta llegar a la imagen en panal de abeja (Figura 3). La fibrosis localizada en lóbulos superiores y medios es rara; puede tener áreas de cavitación, mostrando un patrón fibrobuloso apical que puede, en ocasiones, confundirse con tuberculosis.

Afección de las vías aéreas, como bronquiolitis obliterante y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP), también ocurre en artritis reumatoide y la radiografía simple usualmente es normal. Con la tomografía axial computarizada de alta resolución se observa espacio aéreo consolidado, usualmente bilateral y en parches —de distribución periférica y peribronquial—.¹⁷ Este método puede detectar otras anomalías asociadas con artritis

reumatoide, incluyendo bronquiectasias, linfadenopatía, nódulos pulmonares y enfermedad pleural.¹⁸ Cortet y colaboradores compararon los resultados de las pruebas de función respiratoria con los de la tomografía axial computarizada de alta resolución en 68 pacientes con artritis reumatoide y observaron una asociación significativa entre afección de las vías aéreas (13.2%) y bronquiectasias, que fue el hallazgo más observado en la tomografía axial computarizada (30.5%). También detectaron nódulos pulmonares (28%) y atrapamiento de aire (25%).¹⁹

Varios estudios clínico-patológicos sugieren que la alveolitis es una manifestación temprana de enfermedad intersticial pulmonar y que puede ser responsable del desarrollo de daño irreversible en las estructuras alveolares. La manera de detectarla es con el lavado bronquioalveolar, un método de evaluación sumamente útil y relativamente no invasivo, que logra detectar anomalías hasta en el 50-60% de los pacientes a los que se les realiza.²⁰⁻²² Se sabe que el lavado bronquioalveolar es anormal si la cuenta diferencial muestra más de 10% de linfocitos, más de 5% de neutrófilos o más de 2% de eosinófilos.²³ En pacientes con evidencia clínica, radiológica y funcional de inflamación pulmonar activa, el lavado bronquioalveolar muestra una alveolitis neutrofílica e incremento en el número absoluto de macrófagos. En contraste, los pacientes sin evidencia de NID tienden a tener lavado bronquioalveolar normal, pero pueden tener alveolitis linfocíti-

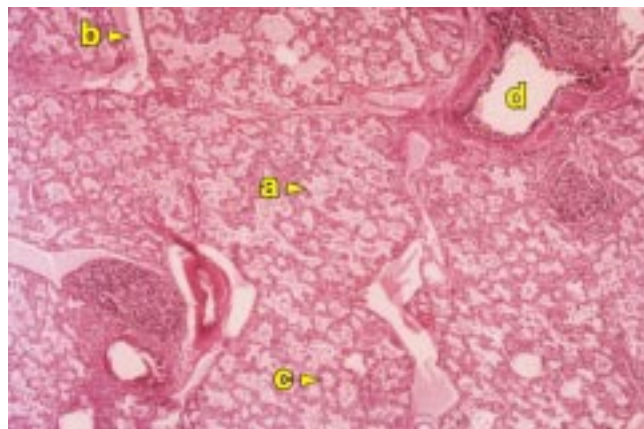


Figura 4. La imagen muestra parénquima pulmonar con espacios alveolares ocupados por líquido de edema y numerosos macrófagos (a). Los tabiques interlobulillares presentan edema intenso (b). Los tabiques interalveolares están engrosados por infiltrado linfocitario de intensidad moderada (c). Bronquiolos con ectasia luminal, infiltrado linfocitario peribronquiolar e hiperplasia leve de músculo liso. La mucosa muestra mínima hiperplasia (d). Los vasos son normales (e). (HE, 40 x). Fotografía cortesía del Dr. Javier Baquera.

ca, similar al observado en FPI, con un pronóstico más favorable y respuesta al tratamiento con esteroides; mientras que la alveolitis neutrofílica está asociada con peor pronóstico y carece de respuesta a tratamiento. Los neutrófilos correlacionan inversamente con la CPT, CVF y DLCO.²³ En casos de NID puede ayudar a hacer diagnóstico, predecir pronóstico o monitorizar la respuesta a tratamiento. Más aún, se ha especulado que el examen del líquido de lavado bronquioalveolar puede aumentar el entendimiento de la patogénesis. Se ha observado que los macrófagos alveolares recuperados de los lavados bronquioalveolares de pacientes con artritis reumatoide, con o sin NID detectable, producen un incremento en las cantidades de aniones superóxido, fibronectina, factor activador de quimiotaxis de los neutrófilos y factor de necrosis tumoral alfa, lo cual sugiere que la activación de estos macrófagos puede preceder el reclutamiento de células inflamatorias en el intersticio pulmonar.²⁴⁻²⁷ Por otro lado, en pacientes que están recibiendo tratamiento con metotrexato y aparecen síntomas respiratorios, la citología del lavado bronquioalveolar muestra infiltrado linfocítico intersticial masivo y formación de granulomas; su presencia ayuda a diferenciar la neumonitis por metotrexato de la enfermedad pulmonar reumatoide.²⁸

Gabbay y colaboradores analizaron 36 pacientes con artritis reumatoide de menos de dos años de evolución para determinar la prevalencia de NID asociada a la artropatía y encontraron que 58% tenían anomalías sugestivas de enfermedad pulmonar difusa, cuando menos en alguno de los estudios realizados: radiografía de tórax (6%), gammagrama nuclear (15%), pruebas de función respiratoria (22%), tomografía axial computarizada (33%) y lavado bronquioalveolar (52%). Sin embargo, consideraron NID clínicamente significativa ante la presencia de signos y síntomas respiratorios, anomalías radiográficas, patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria o hallazgos anormales en el lavado bronquioalveolar en 14% de sus pacientes.²⁹

Los cambios histológicos observados en NID asociada con artritis reumatoide son similares a los descritos en FPI. En estadios tempranos, predomina un infiltrado intersticial, compuesto primariamente de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Conforme la enfermedad progresa, el infiltrado se hace menos pronunciado y es reemplazado por tejido fibroso. En casos severos, puede resultar en el desarrollo de pulmón en panal de abeja; este patrón se identifica como neumonía intersticial usual y es totalmente inespecífico e indistinguible de FPI.³⁰ Son caracte-

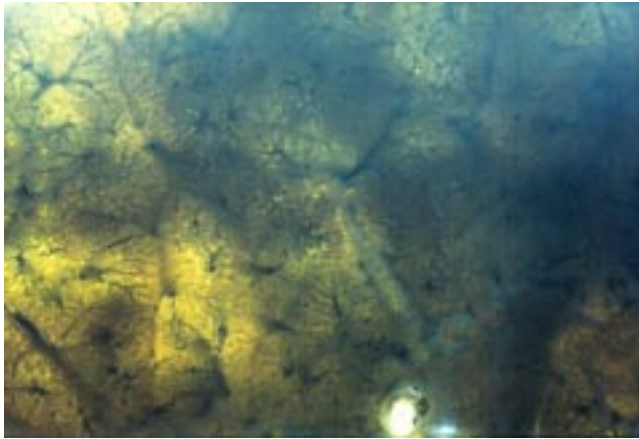


Figura 5. Parénquima pulmonar transluminado que muestra acentuación de los tabiques interlobulillares. Esta imagen corresponde con la histología de la figura 4. Fotografía cortesía del Dr. Javier Baquera.

rísticos de artritis reumatoide: infiltrado linfocítico, hiperplasia de folículos linfoides relacionada con los vasos sanguíneos y las vías aéreas (bronquiolitis folicular), así como nódulos reumatoides con centros germinales (Figura 4).

Mediante estudios de inmunofluorescencia pueden demostrarse depósitos de IgM en las paredes alveolares y arteriales. Los nódulos necrobióticos son específicos sólo de artritis reumatoide.³¹ De acuerdo a los hallazgos histológicos se puede diagnosticar NID hasta en el 80% de los casos de autopsias.³

CONCLUSIÓN

La afección pulmonar en forma difusa en artritis reumatoide puede cursar asintomática. La magnitud del daño es independiente de la intensidad de las manifestaciones articulares y, cuando se establece, el pronóstico de la enfermedad es desfavorable. Los métodos de diagnóstico no invasivos identifican neumopatía subclínica. Aunque el estudio histológico no es patognomónico, puede ayudar a identificar NID asociada a artritis reumatoide. Es poco probable que en el grupo de pacientes que inician con neumopatía, en ausencia de otros datos clínicos o serológicos, la morfología pueda establecer diagnóstico. La biopsia pulmonar se hace necesaria cuando las manifestaciones clínicas o radiológicas persisten a pesar de tratamiento adecuado, cuando aparezcan nuevos hallazgos en un paciente con afección pulmonar crónica, cuando se sospeche daño secundario a medicamentos, o cuando la etiología de uno o varios nódulos esté en duda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217-224.
2. Schiel W, Prete P. Pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Sem Arth Rheum* 1984; 13 (3): 235-243.
3. Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1980; 243: 1715-1719.
4. Wells AV, Hansell DM, du Bois RM. Interstitial lung disease in the collagen vascular diseases. *Sem Resp Med* 1993; 14 (5): 333-343.
5. King TE. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE (eds) *Interstitial lung disease*. 3th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 1998: 451-505.
6. Linstow M, Ulrik CS, Kriegbaum NJ, Backer V, Oxholm P. An 8-year follow-up study of pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994; 14 (3): 115-118.
7. Nagai S, Izumi T. Immunopathology of collagen vascular disease. *Current Opin Pulm Med* 1997; 3: 356-360.
8. Banks J, Banks C, Cheong B, Umachandran V, Smith AP, Jessop JD, Pritchard MH. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1992; 85 (307, 308): 795-806.
9. Saag K, Kolluri SH, Koehnke R, Georgou T, Rachow J, Hunninghake G, Schwartz D. Rheumatoid arthritis lung disease. *Arth Rheum* 1996; 39 (10): 1711-1719.
10. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R, Bonnaud F. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1072-1078.
11. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1531-1536.
12. Fortoul T, Cano-Valle F, Oliva E, Barrios R. Follicular bronchiolitis in association with connective tissue diseases. *Lung* 1985; 163: 305-314.
13. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-82.
14. Dawson JK, Graham DR, Kenny J, Lynch P. Accuracy of history, examination, pulmonary function tests and chest radiographs in predicting high-resolution computed tomography-diagnosed interstitial lung disease (letter). *Br J Rheum* 1997; 36 (12): 1342-3.
15. Mc Donagh J, Greves M, Wright R, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheum* 1994; 33: 118-122.
16. Primack S, Muller N. Radiologic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19 (4): 573-586.
17. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 308-310.
18. Despau J, Polio JC, Toussiro E, Dalphin JC, Wendling D. Rheumatoid arthritis and bronchiectasis. A retrospective study of fourteen cases. *Rev Du Rhum* 1996; 63 (11): 801-808.

19. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Celcembre B, Remy-Jardin M. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (10): 596-600.
20. García JGN, Parhami N, Killam D, García P, Keoch BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 450-454.
21. Tishler M, Grief J, Fireman E. Bronchoalveolar lavage: a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 547-550.
22. Kolarz G, Scherak O, Popp W. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 556-561.
23. Manganelli P, Salaffi F, Pesci A. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Semin Arth Rheum* 1997; 26 (5): 740-754.
24. Gosset P, Perez T, Lasalle P. Increased TNF-alpha secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 593-597.
25. Perez TH, Farre JM, Gosset PH. Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis: Superoxide anion, neutrophil chemotactic activity and fibronectin generation by alveolar macrophage. *Eur Respir J* 1989; 2: 7-13.
26. Tanoue L. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19 (4): 667-685.
27. Garcia J, James H, Zinkgraf S, Perlman M, Keogh B. Lower respiratory tract abnormalities in rheumatoid interstitial lung disease: Potential role of neutrophils in lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 811-817.
28. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz IA, Gutiérrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza L. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arth Rheum* 1995; 24 (4): 242-254.
29. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, Lake F. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 528-535.
30. Colby T. Pulmonary pathology in patients with system autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19 (4): 587-612.
31. Yousem S, Colby T, Carrington Ch. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-777.