



Esclerosis sistémica sin esclerodermia con neumonitis intersticial e hipertensión pulmonar

FG Arévalo Martínez*

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, caracterizada clínicamente por engrosamiento y fibrosis de la piel (esclerodermia) y por afectar órganos internos, predominantemente corazón, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal. La ES sin esclerodermia es una variante de la ES que se caracteriza por afección a órganos internos, alteraciones vasculares y serológicas y ausencia de fibrosis en piel.¹ La etiología y patogénesis es desconocida, presenta anomalías vasculares, inmunológicas y de la colágena. Histológicamente se caracteriza por acúmulo de un exceso de colágeno y otros constituyentes de la matriz extracelular incluyendo glucosaminoglicanos y fibronectina.^{2,3} La morbilidad y mortalidad de la ES está directamente relacionada a la extensión y severidad de la afección visceral. El tratamiento de la ES va a depender de las manifestaciones clínicas.⁴⁻²⁰

OBJETIVO

Presentar un caso clínico de una paciente con ES sin esclerodermia con neumonitis intersticial e hipertensión pulmonar.

* Médico Reumatólogo, Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia:

FG Arévalo Martínez

Correo electrónico: arevaloguillermo@hotmail.com

Aceptado: 9-06-2010.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Femenino de 68 años de edad, originaria del DF, quien acude a su primera consulta en julio del 2008; no refiere antecedentes heredo-familiares de importancia, con el antecedente personal patológico de habersele diagnosticado hace 1 año EPOC por exposición a humo de tabaco, tratada con O₂ y broncodilatadores; su padecimiento actual inicia hace 1 año, caracterizado por presentar fatiga, fenómeno de Raynaud, artralgias, mialgias, rigidez matinal mínima, sin referir datos de inflamación articular, tos seca, disnea progresiva, edema leve en piernas de predominio vespertino; al examen físico con FC 102 x minuto, FR 20 por minuto, temperatura y presión arterial normales, cuello con ingurgitación yugular, cardiopulmonar con taquicardia, reforzamiento de segundo ruido cardíaco, soplo diastólico tricuspídeo leve, estertores secos de predominio en ambas bases pulmonares, miembros superiores (manos) con nodos de Heberden y Bouchard, frialdad en dedos, con retardo al llenado capilar y pequeñas úlceras en pulpejo de los dedos, sin datos de esclerodactilia ni engrosamiento cutáneo en ningún sitio, sin datos de inflamación articular, codos y hombros sin alteraciones, abdomen blando y depresible, con ruidos intestinales normales, sin visceromegalias, miembros inferiores con motilidad y fuerza muscular normal, con crepitación de rodillas, sin datos de sinovitis. Se solicitan estudios de laboratorio y radiológicos reportando como datos relevantes elevación de VSG 35 mmHg,²⁰ anticuerpos antinucleares positivos 1:230 patrón nucleolar, anticuerpos anticentrómero positivos 8 (referencia 1), se solicitó además C3, C4, anti-DNA doble cadena, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La, Factor reumatoide, Anti-Scl70, anti-RNP U1 reportados como normales; rayos X de tórax con infiltrados intersticial reticular de predominio en lóbulos inferiores (*Figura 1*); TAC de pulmón de alta resolución encontrando cardiomegalia a expensas de cavidades derechas, prominencia de ambas arterias pulmonares, imagen en vidrio despulido y fibrosis pulmonar de predominio en periferia y en lóbulos inferiores (*Figura 2*); ante la sospecha



Figura 1. Se aprecia infiltrado intersticial reticular de predominio basal izquierdo.

de hipertensión pulmonar se solicitó ecocardiograma que reporta insuficiencia tricuspídea ligera e hipertensión arterial pulmonar severa mayor de 58 mmHg; se realizaron pruebas de función respiratoria que evidencian patrón pulmonar restrictivo moderado. No se realizó prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono por no tener acceso a este estudio. Con base en el cuadro clínico, los estudios inmunológicos positivos, los hallazgos radiológicos y ecocardiográficos se diagnosticó esclerosis sistémica sin esclerodermia, con neumopatía intersticial e hipertensión arterial pulmonar, tratándose inicialmente por cuadro de neumonitis intersticial con pulsos de metilprednisolona IV 1 g cada 24 h por 3 días y posteriormente ciclofosfamida intravenosa (CFM IV) en pulsos de 1 g por dosis por 6 meses, que ha sido de mayor utilidad en estos casos, aunque su beneficio es limitado, continuando posteriormente a la aplicación de pulsos de metilprednisolona con prednisona a dosis de 50 mg cada 24 h, con dosis de reducción gradual, con vigilancia estricta de la presión arterial y de pruebas de función renal ante el riesgo de desarrollar una crisis renal, iniciándose D-penicilamina 300 mg cada 8 h y azatioprina 100 mg cada 24 h, pentoxifilina 400 mg cada 12 h, aspirina protect cada 24 h, indicándose calcioantagonista diltiazem a dosis de 240 mg cada 24 h por cuadro de hipertensión pulmonar, con lo que se logra una mejoría en relación a fenómeno de Raynaud y de úlceras digitales, mejoría clínica



Figura 2. Se aprecia infiltrado intersticial y fibrosis de predominio en la periferia y basal bilateral.

de síntomas cardiopulmonares, mejoría radiológica en relación a neumonitis, no así de cuadro de fibrosis de lóbulos inferiores y mejoría en cuanto a parámetros de pruebas de función pulmonar y de la hipertensión pulmonar de 58 a 38 mm de Hg, esta última valorada por ecocardiograma. Después de 7 meses de evolución favorable, la paciente recayó, presentando nuevamente cuadro de neumonitis intersticial que ameritó pulsos de metilprednisolona IV por 3 días, suspendiéndose azatioprina e iniciándose micofenolato mofetil 500 mg cada 8 h, con lo que se logra una mejoría significativa de cuadro de neumonitis intersticial, permaneciendo estable con dicho tratamiento, el cual se ha mantenido hasta el momento actual.

COMENTARIOS

El engrosamiento y la fibrosis cutánea es el cuadro clínico distintivo de la esclerosis sistémica, variando desde formas limitadas a difusas. Usualmente la afección cutánea precede a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La ES sin esclerodermia es una variante de la ES que se caracteriza por ausencia de fibrosis en piel, alteraciones vasculares periféricas, anormalidades inmunológicas y compromiso sistémico. El diagnóstico en este subtipo de ES se retrasa por la ausencia de compromiso cutáneo. En pacientes con compromiso pulmonar (fibrosis), este *per se* y la hipertensión pulmonar, son las principales causas de morbilidad y mortalidad. El tratamiento de la fibrosis pulmonar asociado a esclerodermia continúa siendo un reto, ya que no hay un tratamiento 100% eficaz. Se han

utilizado diversos agentes antifibróticos (D-penicilamina) e inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina) con resultados favorables en algunos pacientes, aunque su beneficio es a lo mucho limitado. Además de los calcioantagonistas, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar se pueden considerar prostaciclina, sildenafil y antagonistas de la endotelina, especialmente en ausencia de fibrosis, aunque actualmente se utilizan en pacientes con hipertensión arterial secundaria. En nuestro caso, el paciente tuvo una respuesta inicial favorable a la neumonitis intersticial con metilprednisolona y CFM IV y posteriormente D-penicilamina y azatioprina, pero tuvo una recaída que respondió nuevamente a pulsos de metilprednisolona y a micofenolato mofetil. El micofenolato mofetil ha demostrado ser un tratamiento eficaz en la enfermedad pulmonar intersticial difusa. El diagnóstico y tratamiento temprano de este tipo de ES y de la hipertensión pulmonar puede permitir una regresión y evitar una progresión de la enfermedad y disminuir la morbilidad. Deberá sospecharse la ES sin esclerodermia en un paciente con manifestaciones vasculares periféricas, con signos y síntomas cardiovasculares y corroborarse el mismo en base a estudios inmunológicos y de gabinete.

REFERENCIAS

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202.
2. Fleischmajer R, Damiano V, Nedwich A. Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1972; 105: 59.
3. Haynes DC, Gershwin ME. The immunopathology of progressive systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 11: 331.
4. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470.
5. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodman GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma) a retrospective analysis. *Ann Int Med* 1982; 97: 652-659.
6. Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta Med Indones* 2008; 40(2): 109-12.
7. Amjad S, Maranian P, Clements PJ, Wonk WK, Postlethwaite AE, Khanna PP. Course of the modified Rodnan score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double blind, randomized controlled trials. Investigators of the D-penicillamine, human recombinant relaxin, and oral bovine type I collagen clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009; 60(8): 2490-8.
8. Alarcon-Segovia D. Progressive systemic sclerosis: management. Part IV. Colchicine. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 294-302.
9. Ostojic P, Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 1-3.
10. Valentini G, Paone C, La Montagna G et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(1): 35-38.
11. Dheda K, Laloo UC, Cassim B et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 306-309.
12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 205-212.
13. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006.
14. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130(1): 30-36.
15. Barst RJ, Gibbs J, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl): S78-84.
16. Zierer A, Voeller RK, Melby SJ, Steendijk P, Moon MR. Impact of calcium-channel blockers on right heart function in a controlled model of chronic pulmonary hypertension. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 20(3): 253-9.
17. Rigau D, Agosti A. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria con fármacos con efecto vasodilatador. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(5): 194-6.
18. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, Tousoulis D, Fragiadaki KG, Katsichti P et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with sclerosis systemic. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1985-93.
19. Sott LJ. Sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2007; 7: 61-70.
20. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.