

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **67**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2004**

Artículo:

Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Médica del Hospital General de México, 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



Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión

José Arturo Zambrano Gordo,* Carlos Alfredo Rangel Clara,*
Virginia Novelo Retana,** Erasmo Martínez-Cordero*

RESUMEN

La presencia de manifestaciones pulmonares constituye un hallazgo frecuente en lupus eritematoso generalizado. El compromiso en muy diferentes sitios, como las vías aéreas superiores, pleura, vasos y parénquima pulmonar, así como en los músculos respiratorios, explica en parte la heterogeneidad y amplitud de las alteraciones torácicas que han sido descritas en esta patología autoinmune. Por lo anterior, el diagnóstico diferencial respecto al tipo de lesión pulmonar es esencial durante el estudio clínico de pacientes con lupus eritematoso generalizado que presentan sintomatología respiratoria. En particular, es fundamental definir si las manifestaciones torácicas forman parte esencial del espectro clínico de esta entidad autoinmune, o si los pacientes presentan anomalías respiratorias independientes del lupus, como procesos infecciosos de diferente etiología, neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial, entre otros cambios. Además, de la patología pulmonar que es inherente a los mecanismos fisiopatológicos del lupus eritematoso generalizado, suelen presentarse otras alteraciones pulmonares que son frecuentes y surgen generalmente como consecuencia de las complicaciones de esta enfermedad autoinmune. La insuficiencia renal, diversos trastornos cardíacos, o las complicaciones por tratamiento inmunosupresor, entre otras opciones, pueden producir manifestaciones respiratorias muy diversas, como la neumonitis urémica, hipertensión pulmonar, tromboembolia, hemorragia pulmonar o fibrosis intersticial. El objetivo de este trabajo es enfatizar a través del reporte de un caso clínico la importancia de las manifestaciones pulmonares del lupus eritematoso generalizado, especialmente respecto al diagnóstico diferencial. También destaca la necesidad de contar con el apoyo de distintas especialidades y un equipo multidisciplinario durante el estudio de la patología pulmonar en enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Autoinmunidad, pulmón, vías aéreas, patología respiratoria, lesión pulmonar, manifestaciones torácicas.

ABSTRACT

Pulmonary manifestations are frequent findings in systemic lupus erythematosus. The broad distribution of organ involvement which include the presence of several pleural, vascular and interstitial abnormalities may explain, at least in part, the diversity and heterogeneous appearance of lung disease in this autoimmune disorder. An accurate differential diagnosis by the clinician is essential to distinguish specific lung abnormalities during the study of this multisystemic disease. In particular, it is important to distinguish the respiratory changes that are related to the physiopathological mechanism of systemic lupus erythematosus from other abnormalities in which the autoimmune process did not play a significant role, like infectious disease of different etiology as well as hypersensitivity lung disease and interstitial pneumonitis. In addition to those lung complaints directly related to systemic lupus erythematosus, several reports emphasize the frequent appearance of respiratory abnormalities secondary to renal failure, heart disease and immunosuppressive treatment. Indeed, acute pneumonitis, pulmonary hypertension, thromboembolic disease, as well as lung hemorrhage and fibrosis may occur during the evolution of systemic lupus erythematosus, particularly in those patients who have severe complications. The aim of this review is emphasize though a case report, the relevance to establish a differential diagnosis of lung disease in systemic lupus erythematosus. It also pointed out that a well-organized multidisciplinary approach is important for studying the pulmonary manifestations in autoimmune multisystemic disorders.

Key words: Autoimmunity, lung disease, respiratory abnormalities, pulmonary disorders, and thorax.

* Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Secretaría de Salud (SS).

** Unidad de Neumología, Hospital General de México, SS.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es uno de los prototipos de los trastornos autoinmunes que afecta el organismo en forma amplia y diversa. En la literatura internacional se señala una incidencia anual que varía entre 6.4 y 7.6 casos por 100,000 habitantes y en algunos estudios se ha estimado una prevalencia de un caso por cada 700 habitantes. La enfermedad tiene predilección por la raza negra, afectando principalmente a las mujeres con una relación de 4:1, hasta extremos de 9 a 15:1 y predomina entre los 15 a 40 años de edad.^{1,2}

Las pacientes con LEG pueden presentar gran variación en sus manifestaciones clínicas y pueden existir casos prácticamente asintomáticos mostrando únicamente alteraciones serológicas, o el compromiso de uno o varios órganos en forma aislada. Sin embargo, parece ser que la forma más común de presentación es aquella con manifestaciones generalizadas.

Los cambios clínicos más frecuentes del LEG son las alteraciones mucocutáneas, articulares, el fenómeno de Raynaud y los cambios hematológicos, pero las de mayor importancia en cuanto al pronóstico general son el daño renal y las alteraciones neurológicas, cardíacas y pulmonares.³⁻⁸

Los estudios de laboratorio son esenciales en el estudio del LEG, ya que algunos cambios permiten distinguir a esta enfermedad, especialmente durante las fases de exacerbación, cuando se puede apreciar anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia. La proteinuria con hematuria y la presencia de cilindros pueden ser evidencias de daño renal. Diversas pruebas inmunológicas han permitido distinguir al LEG de otras patologías autoinmunes. Los anticuerpos antinucleares (AAN) ocupan un lugar importante dentro de las estrategias de estudio. La presencia de reactividad inmunológica contra componentes nucleares puede encontrarse en el 95% de los pacientes. La especificidad de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm y los anticuerpos antifosfolípidos, así como el descenso de complemento han sido datos importantes para el diagnóstico y seguimiento. Otros estudios como el VDRL y el FR se encuentran alterados en menor porcentaje y forman parte de las alteraciones inmunológicas que no parecen constituir marcadores específicos de la enfermedad.

Manifestaciones pulmonares

En el LEG, las alteraciones respiratorias son comunes y se ha estimado que la frecuencia de estas complicaciones supera a cualquier otra enfermedad del tejido conectivo, ya que se presentan hasta en la mitad de los casos.

En los pacientes afectados de LEG pueden encontrarse alteraciones en cualquier nivel del sistema respiratorio, incluyendo la vía aérea superior, pleura, parénquima pulmonar, árbol vascular y músculos respiratorios. Además, estas alteraciones pueden ser primarias o estar relacionadas con los mecanismos fisiopatogénicos del LEG, o aparecer como consecuencias de las complicaciones de la enfermedad. En ambos casos, las manifestaciones respiratorias pueden ser muy variadas y heterogéneas, lo que implica la necesidad de tener una noción clara de los datos clínicos, radiológicos, funcionales e histopatológicos más relevantes que pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial.

Con objeto de ejemplificar la gran heterogeneidad de alteraciones respiratorias que puede ocurrir en esta patología, hemos incluido en la primera parte de este trabajo el reporte de un caso con LEG, quien fue motivo de estudio especializado y multidisciplinario a través de su evolución. La segunda parte tiene el fin de precisar los datos más relevantes de las manifestaciones pulmonares con base en una revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino de 50 años de edad. Su padre padeció artritis reumatoide y una de sus hermanas diabetes mellitus insulínica. Fue operada de histerectomía y safenectomía entre los 42 y 44 años de edad y recibió transfusión de hemoderivados, sin especificar cuáles. De sus antecedentes obstétricos destacaron siete embarazos, cinco partos, una cesárea y un aborto. Hace 10 años se le diagnosticó diabetes mellitus no insulínica, por lo que ha recibido glibenclamida.

Inicia su padecimiento hace siete años al presentar fenómeno de Raynaud; un año después poliartritis bilateral y simétrica con predominio en grandes y pequeñas articulaciones, con duración de hasta dos semanas y evolución intermitente. Su último cuadro clínico de inflamación articular fue un mes previo a su ingreso. Presentó nodulaciones en superficies extensoras de los codos, no dolorosas de 1 cm de diámetro con desaparición espontánea. Desde hace

cuatro años hiperemia conjuntival, disminución de la secreción lagrimal y sensación de cuerpo extraño, lo cual fue catalogado como queratoconjuntivitis seca. Además, presentó xerostomía, pérdida de piezas dentarias y crecimiento asimétrico e intermitente de las glándulas parótidas en forma bilateral con dolor a la palpación. En los últimos dos a tres años inició con varios cuadros de tos en accesos, productiva con expectoración verdosa ocasional, disnea progresiva a medianos esfuerzos, fiebre no cuantificada, así como disfagia a sólidos. Cursó con astenia, adinamia y pérdida ponderal de 10 kg en los últimos ocho meses.

La exploración física reveló: escleróticas de tonalidad azul; hipertrofia de las glándulas parótidas. Cavidad oral con disminución de la secreción salival, lengua geográfica y papilas atróficas. En tórax se auscultó disminución de los ruidos respiratorios en áreas infraescapular derecha e izquierda, con estertores crepitantes. En el área precordial y abdomen no se encontraron alteraciones. Se detectó dolor a la palpación y discreto engrosamiento sinovial en codos y segundas articulaciones metacarpofalángicas en ambos miembros torácicos. Se apreció ausencia de falange distal del tercer dedo izquierdo, acortamiento de la segunda falange distal derecha, afilamiento e hipotermia en la segunda falange distal izquierda, así como cicatrices retráctiles en pulpejos de segundo y tercer dedos de la mano derecha. Los estudios de laboratorio revelaron elevación de las proteínas totales (9.12 g/dL), globulinas (5.7 g/dL); disminución de albúmina (3.46 g/dL) y de la relación albúmina/globulina (0.6 g/dL). En la biometría hemática se encontró leucopenia (3.7 / μ L), linfocitosis (25.1 / μ L), monocitosis (4.7 / μ L) y granulocitosis (70.2 / μ L). Los cambios en la cuenta diferencial no fueron persistentes y al revisar la literatura⁹ se encontró que la linfocitosis pudo deberse al proceso autoinmune. No fue necesario realizar otro tipo de estudios y no se observaron alteraciones en la fórmula roja. El examen general de orina no mostró anormalidades. El estudio radiológico de tórax en esta fase del estudio reveló imágenes compatibles con un proceso intersticial pulmonar (*Figura 1A*). La tomografía de alta resolución reveló imágenes compatibles con neumonitis y bronquiectasias (*Figura 1B*). Las pruebas funcionales respiratorias mostraron un patrón restrictivo moderado (CV 68%, VEF1/CVF 90% y ligera reducción de la FEF 25-75).

Al realizar la detección de anticuerpos antinucleares se encontró que los anticuerpos anti-DNA nativo por inmunofluorescencia fueron positivos a una dilu-

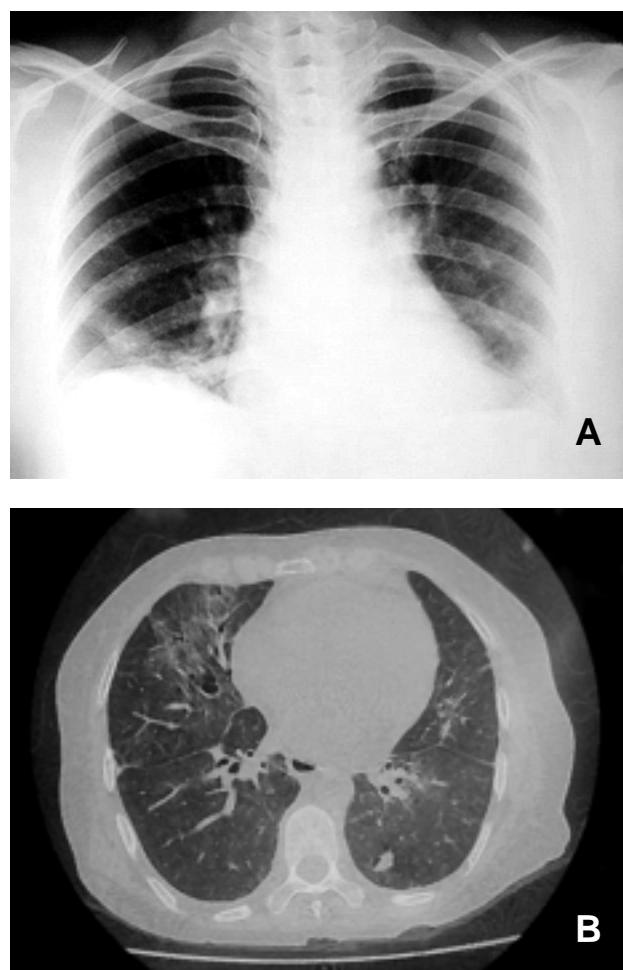


Figura 1. A: Telerradiografía de tórax al inicio del padecimiento en la cual se aprecia infiltrado intersticial en ambos campos, con predominio del lado izquierdo. B: Tomografía de alta resolución que muestra imagen en vidrio despolido en parches de predominio en lóbulo superior izquierdo e infiltrado reticular, bronquiectasias por retracción y bulas en el lóbulo medio e inferior derechos.

ción de 1:160. Los anticuerpos anti-Sm estuvieron presentes (1:40). Los anticuerpos anti-RNPn, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) y anti-desoxirribonucleoproteína (DNP) resultaron negativos. Con lo anterior se realizó el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG) y síndrome de Sjögren secundario. En la biopsia de pulmón se observó engrosamiento focal de los septos e infiltrado inflamatorio plasmocitario importante, compatibles con una neumopatía lúpica y bronquiolitis folicular. La reacción de fluorescencia en el tejido pulmonar resultó positiva con un patrón lineal, detectando anticuerpos contra IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, C1q, C3 y C4 en la membrana celular.

También fueron positivas las marcas para las poblaciones CD8, CD45, Leu 22, UHCL-L, PAN B, K y L por inmunofluorescencia. La biopsia de músculo presentó discretos cambios de atrofia y vasculitis linfocítica focal. La reacción de inmunofluorescencia en la biopsia de piel detectó anticuerpos contra IgG, IgA, IgM y C3 en la unión dermoepidérmica y pared de los vasos de pequeño calibre. La gammagrafía de glándulas salivales con Tc 99 reveló hipofunción de glándulas salivales compatibles con síndrome de Sjögren y la biopsia de las glándulas salivales accesorias mostró sialoadenitis crónica. La paciente recibió prednisona 50 mg/día y después de dos meses se observó mejoría tanto de las manifestaciones de lupus como de la sintomatología pulmonar. Se indicó isoniácida a fin de prevenir el posible desarrollo de tuberculosis. Durante la evaluación posterior fue necesario su ingreso en dos ocasiones durante los siguientes dos años como consecuencia de cuadros de neumonías que fueron catalogadas como comunitarias y que se acompañaron de derrame pleural izquierdo. Además tuvo dos eventos de tromboflebitis de miembro pélvico izquierdo. Durante este tiempo, la dosis de prednisona se redujo gradualmente hasta 10 mg/día. Cuatro años después de su ingreso inicial, la telerradiografía de tórax presentó mayor grado de lesión pulmonar compatible con proceso intersticial pulmonar, con incremento del infiltrado reticular que afectaba ambos hemitórax, con predominio del lado izquierdo. Durante una de las estancias se reportó un filtrado glomerular de 53.6% con un volumen de 2,900 mL, pero no se logró documentar el tipo de lesión renal mediante biopsia. Durante cuatro años, la paciente presentó descontrol metabólico de la diabetes (glucemia de 140-265 mg/dL) que condicionó gran afección a su estado general con pérdida ponderal de 10 kg. En su última cita no se encontraron datos de actividad de lupus, pero presentaba tos seca ocasional, disnea de medianos y pequeños esfuerzos, así como palpitaciones. La exploración reveló disminución de los ruidos respiratorios en ambas regiones infraescapulares. La paciente no regresó a la consulta y debido a esto no logramos estudiar su evolución clínica, ni considerar la posibilidad de indicar citotóxicos.

PLEURITIS Y DERRAME PLEURAL

El compromiso pleural se ha reportado en un tercio de los casos con LEG y se presenta con mucho mayor frecuencia que en cualquier otra forma de enfermedad del tejido conectivo.^{10,11} Con mucha frecuen-

cia, la pleuritis cursa con manifestaciones clínicas; sin embargo, pueden presentarse casos asintomáticos, en quienes se puede detectar compromiso pulmonar mediante el estudio radiológico. Se ha observado que la inflamación de la pleura es más frecuente en hombres que en mujeres¹⁰ y es más común encontrar alteraciones pleuríticas en pacientes de raza negra que en los de raza blanca.¹²

Una observación interesante es que en alrededor de un 5% de los pacientes con LEG la pleuritis puede ser la primera forma de presentación de la enfermedad. Sin embargo, es frecuente que estos cambios se presenten en pacientes con lupus claramente establecido.¹³ La pleuritis puede ocurrir con o sin derrame; es comúnmente bilateral¹⁴ y puede ser de presentación única o recurrente. El dolor pleural y la fiebre son los datos clínicos más relevantes en este tipo de patología; sin embargo, también son comunes la tos y la disnea.¹⁵ Aunque radiológicamente pueden no existir anormalidades, por lo general se encuentran derrames pequeños, en ocasiones moderados y rara vez masivos¹⁶ (Figura 2). Los derrames son, con mucha frecuencia, bilaterales, pero pueden ser unilaterales sin predilección por algún hemitórax y por lo común se asocian a derrame pericárdico. La mayoría de los derrames pleurales suelen resolverse en forma espontánea en pocas semanas; sin embargo, se ha reportado que estos cambios pueden persistir por más tiempo en un pequeño número de casos.

El líquido pleural es generalmente un exudado seroso o serosanguinolento y sus características al estudio de laboratorio son útiles en el diagnósti-

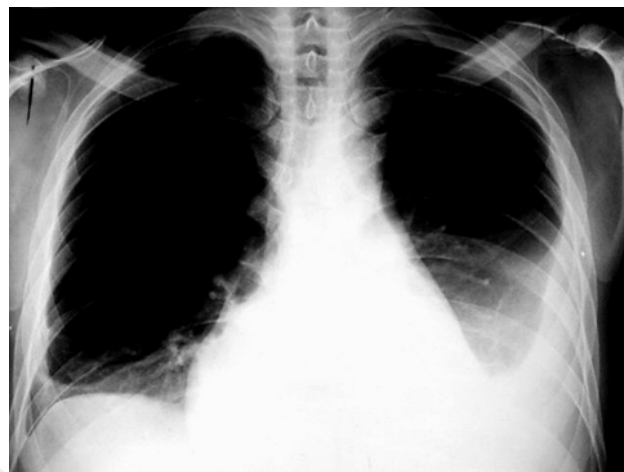


Figura 2. Radiografía de tórax con imagen de derrame pleural bilateral de predominio izquierdo.

co diferencial, en particular cuando se intenta distinguir del derrame que ocurre en artritis reumatoide.^{17,18} Por lo común se encuentra una cuenta celular baja, con predominio de polimorfonucleares o mononucleares, dependiendo del tiempo de evolución.⁸ Los niveles de glucosa habitualmente superan 70 mg/dL,¹⁶ el pH no es menor de 7.2 y la deshidrogenasa láctica (DHL) usualmente es menor de 500 UI/L.¹⁸ Puede encontrarse la presencia de factor reumatoide en el líquido pleural de pacientes con lupus; sin embargo, no parece ser de utilidad en el diagnóstico. La detección de AAN en el líquido pleural^{15,19} es una prueba que se ha utilizado con frecuencia para establecer el diagnóstico de pleuritis lúpica. La mayoría de los pacientes con esta patología tienen títulos de AAN de 1:320 o mayores. La presencia de células LE en el líquido pleural puede ser específica y útil para el diagnóstico de pleuritis lúpica; sin embargo, en diversos reportes, se encuentra variabilidad en cuanto a su sensibilidad.^{15,17}

Histopatológicamente, la pleuritis es indistinguible de otros procesos inflamatorios crónicos, excepto por algunas ocasiones en que se pueden encontrar depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las células del revestimiento pleural, cuando son detectados por inmunofluorescencia.²⁰ Además, suelen encontrarse infiltrados linfocitarios y de células plasmáticas, algunas veces en forma de folículos germinales.²¹ En ocasiones puede advertirse la presencia de vasculitis, afectando los pequeños vasos pleurales. El estudio histopatológico de la pleura suele demostrar que ha habido inflamación recurrente en diversas ocasiones durante la evolución del LEG.²¹

La presencia de derrame pleural y la fibrosis en esta localización no necesariamente está relacionada a los mecanismos fisiopatogénicos del LEG, sino que en ocasiones pueden ser debidas a eventos secundarios o complicaciones de la enfermedad, como los procesos infecciosos.

El compromiso pleural tiene buena respuesta al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides o con dosis bajas de estos últimos.^{6,11} Raramente se requiere de una pleurotomía cerrada. La esclerosis pleural con tetraciclina o con talco se ha utilizado en casos refractarios al tratamiento antiinflamatorio.²²

NEUMONITIS

La neumonitis es una manifestación bien reconocida en pacientes con lupus aunque se describe como poco común. Puede ocurrir en forma aguda

o subaguda y es una causa frecuente de disnea, taquipnea cianosis, fiebre alta y taquicardia⁴ y algunas veces está acompañada de hemoptisis. Es importante diferenciarla de un proceso infeccioso o bien estudiar si coincide con esta complicación. Mediante el estudio radiológico se encuentran infiltrados acinares basales o patrones difusos de consolidación con predominio en las bases^{11,23}, uni o bilaterales. La gasometría puede mostrar hipoxemia e hipocapnia y en casos graves puede ocurrir insuficiencia respiratoria²³. El diagnóstico diferencial debe realizarse con procesos infecciosos y edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico. Debido a que las infecciones son una de las causas más comunes de infiltrados pulmonares en pacientes con LEG, es obligatoria una evaluación cuidadosa respecto a este tipo de patología durante el estudio clínico.

Algunos pacientes con neumonitis mejoran al tratamiento con dosis altas de esteroides (1 a 2 mg/kg al día de prednisona)^{24,25} y/o citotóxicos, pudiendo presentar infiltrados residuales al estudio radiológico, o cambios funcionales restrictivos. Aquellos pacientes que no responden a la terapia con esteroides pueden progresar a insuficiencia respiratoria grave^{23,26}. En ocasiones la intensidad y persistencia del proceso inflamatorio puede explicar el desarrollo de fibrosis intersticial²⁷⁻³⁵.

El sustrato anatomopatológico de la neumonitis está constituido por una alveolitis (inflamación de la pared alveolar), así como por necrosis, hemorragia alveolar, neumonitis intersticial y trombosis arteriolar, acompañadas generalmente de edema intersticial³⁶. Todos estos cambios pueden coexistir con la formación de membranas hialinas y también se ha descrito la presencia de hiperplasia alveolar de neumocitos tipo II³⁻⁷.

Aunque la fisiopatogenia no se ha definido del todo, se ha documentado el depósito de anticuerpos anti-DNA, y depósitos granulares de IgG y C3 en parénquima pulmonar en pacientes con neumonitis y hemorragia pulmonar, lo cual apoya la hipótesis de una lesión mediada por complejos inmunes. Alternativamente, estos pacientes pueden constituir un grupo en el que predomina una actividad lúpica intensa con repercusión pulmonar importante y una producción exaltada de autoanticuerpos.

La neumonitis urémica, secundaria a la insuficiencia renal por nefropatía lúpica, es otra entidad que puede estar presente en estos pacientes, y cuyo diagnóstico diferencial puede ser difícil de establecer en algunos casos. Además, las alteracio-

nes intersticiales debidas directamente al padecimiento deben ser diferenciadas de otras condiciones asociadas al LEG^{1-3,6,11}, como las infecciones oportunistas, las repercusiones debidas a insuficiencia cardíaca congestiva, el edema pulmonar no cardiogénico, y los émbolos pulmonares múltiples. Al realizar algunos estudios de laboratorio en el diagnóstico diferencial de estas formas de patología pulmonar se ha encontrado que la embolia pulmonar y la hipertensión pulmonar pueden estar asociados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.

HEMORRAGIA PULMONAR

Otra manifestación poco común aunque grave del LEG es la hemorragia pulmonar masiva. Ésta es una causa frecuente de alta mortandad, a pesar del tratamiento agresivo con citotóxicos y plasmaféresis.¹⁻³ Aunque la hemorragia alveolar no parece ser frecuente de acuerdo a varios reportes, la mayoría de ellos coinciden en que puede ser de curso fatal.³³ Esta complicación ocurre en aproximadamente el 2% de los pacientes con lupus, siendo rápidamente progresiva al grado de que el paciente puede morir en sólo dos días de haber iniciado los síntomas.³⁷

Los síntomas clínicos son inespecíficos y suelen ser de aparición brusca. La presencia súbita de tos, disnea, algunas veces con fiebre y hemoptisis, además de un descenso de la hemoglobina pueden caracterizar a algunos pacientes. Los hallazgos radiológicos incluyen infiltrados acinares bilaterales difusos de predominio axial. También es muy común observar imágenes de consolidación del espacio aéreo pulmonar (*Figura 3*). Una vez que la hemorragia cesa, las alteraciones radiológicas tienden a desaparecer en dos a cuatro días. Además, suele haber hipoxemia grave que requiera de apoyo ventilatorio.^{34,37}

La broncoscopia es usualmente indicada a fin de definir el sitio del sangrado y para excluir una infección agregada. El lavado bronquioalveolar por lo general es sanguinolento durante el episodio agudo y pueden evidenciarse macrófagos que contengan hemosiderina.

Los hallazgos histológicos en la hemorragia pulmonar son considerados inespecíficos e incluyen infiltrados intersticiales de polimorfonucleares, membrana hialina, necrosis alveolar, edema, trombosis microvascular y proliferación de la capa íntima vascular. Además, en la hemorragia alveolar

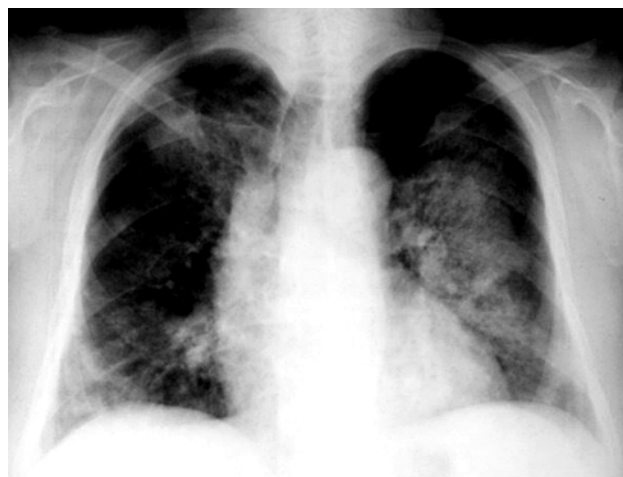


Figura 3. Telerradiografía de tórax que muestra opacidades acinares en ambos campos pulmonares. Observe la distribución de predominio central en el lado izquierdo muy sugerente de hemorragia pulmonar

se ha encontrado que hay inflamación de los capilares; sin embargo, ésta no es característica del lupus, ya que se ha encontrado en algunas otras patologías, entre ellas el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.³⁴

Al igual que en la neumonitis, los complejos inmunes podrían explicar la presencia de hemorragia pulmonar ya que se han reportado algunos casos con anticuerpos anti-DNA positivos. Por otra parte, estudios con inmunofluorescencia han documentado depósitos de IgG y C3 en los neumocitos, así como en el intersticio y células endoteliales de algunos casos de hemorragia alveolar en pacientes con lupus.³⁶

La patogénesis de la hemorragia alveolar en el lupus aún es poco clara y es posible que intervengan de varios factores que promueven este tipo de lesión pulmonar. Los cambios provocados por complejos inmunes,²⁵ vasculitis y daño alveolar difuso ocasionado por las infecciones pueden representar un papel importante en la generación de hemorragia pulmonar.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

A diferencia de otras enfermedades del tejido conectivo, la enfermedad intersticial crónica en el LEG no parece ser frecuente. De acuerdo con algunos autores, este tipo de patología se detecta clínicamente entre un 4 y 10% de los casos.⁴ Sin embargo, el estudio funcional ha mostrado que la

frecuencia de alteraciones funcionales restrictivas y las alteraciones en la difusión del monóxido de carbono se elevan al 50%. La tomografía axial computarizada de alta resolución muestra ciertas alteraciones que sugieren compromiso intersticial, aun en pacientes asintomáticos.

Las manifestaciones clínicas compatibles con esta lesión generalmente se manifiestan en semanas o meses y son indistinguibles de otras causas de fibrosis o procesos intersticiales crónicos.³³ El término neumonía intersticial no específica fue propuesta para los casos en los que los criterios histopatológicos no pueden incluirlos en otras categorías. Esta neumonía presenta un infiltrado intersticial de células inflamatorias con o sin fibrosis y no tiene características histológicas específicas como otras formas de neumonía intersticial; dentro de esta clase se agrupan las neumopatías de origen inmunológico.^{4,38} Entre los datos más importantes se encuentran: aparición gradual de tos no productiva, dolor torácico y dificultad respiratoria o disnea durante la actividad física.

En cuanto a la fisiopatogenia, no hay datos concluyentes. Los anticuerpos anti-Sm³⁰ y anti SS-A(Ro)³¹ se han relacionado con alteraciones en sistema nervioso central y, en algunos casos, con neumopatía. Algunos estudios previos y nuestras propias observaciones han mostrado una asociación de anticuerpos anti-DNA y anti-Sm con trastornos respiratorios.³⁰⁻³² Datos recientes apoyan la asociación de los anticuerpos anti-Sm y antinucleoproteína con trastornos pulmonares de tipo restrictivo.

La hipertensión pulmonar²⁷ consecutiva se puede explicar por la hipoxemia y remodelación de la arquitectura pulmonar, con los consecuentes cambios histológicos: fibrosis de la capa íntima en arterias pequeñas o de mediano calibre e hipertrofia concéntrica de las capas media e íntima de las arteriolas. Otros hallazgos incluyen necrosis fibrinoide y vasculitis, asociadas con el engrosamiento de la capa íntima.

INFECCIÓN PULMONAR

La infección pulmonar es una complicación importante en los pacientes con LEG y es una causa frecuente de morbi-mortalidad.¹⁻³ Asimismo, el proceso infeccioso es la forma más común de patología pulmonar en lupus.

Los pacientes con LEG son susceptibles a patógenos usuales y a patógenos oportunistas. Las bac-

terias, virus, hongos y protozoarios son microorganismos que pueden causar infección pulmonar. Los patógenos oportunistas que con mayor frecuencia se han aislado en LEG incluyen *M. tuberculosis*, *Pneumocystis carini*,⁴ citomegalovirus, nocardia, criptococos y aspergillus, entre otros.

Dentro de las causas que favorecen la neumonía infecciosa se encuentran los trastornos inmunológicos asociados al lupus y al incremento a la susceptibilidad a las infecciones por el uso de corticosteroides e inmunosupresores en el tratamiento.¹⁻³ Además, los macrófagos alveolares tienen una respuesta disminuida contra bacterias.

Las manifestaciones clínicas son muy similares a aquellas observadas en la neumonitis no infecciosa, destacando entre ellas fiebre, dolor torácico y tos. Se debe tener especial atención en aquellos pacientes que están recibiendo terapia con corticosteroides o con algún otro inmunosupresor como la ciclofosfamida, y particularmente en aquellos enfermos quienes durante su evolución presentan imágenes de infiltrado pulmonar sin una explicación aparente.

Los hallazgos radiológicos incluyen infiltrados pulmonares, consolidaciones únicas o múltiples, nódulos, e incluso pueden encontrarse cavitaciones, todo lo cual es generalmente indistinguible de lo que ocurre en pacientes sin lupus (*Figura 4*). Además de los estudios radiológicos se deben realizar pruebas sanguíneas, estudios de esputo y, en ocasiones, se puede utilizar la broncoscopia o la biop-



Figura 4. Telerradiografía de tórax que revela condensación parahiliar y basal izquierda, compatible con una neumonía lobar.

sia pulmonar. Debido a la elevada mortalidad de pacientes con LEG e infección,^{6,11} es esencial tener una conducta suficientemente orientada tanto en el proceso de diagnóstico como en el tratamiento. Por esto, se sugiere la utilización de antibióticos de amplio espectro hasta definir la etiología de los procesos infecciosos.

OTRAS MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

En el LEG se ha descrito también la presencia de otras manifestaciones pulmonares que deben ser mencionadas a pesar de que algunas son poco frecuentes. Entre las más interesantes están la hipoxemia aguda reversible, bronquiolititis obliterante, falla en los músculos respiratorios, hipertensión pulmonar, tromboembolia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y distintas alteraciones en la vía aérea superior. Algunas de ellas parecen estar relacionados con los mecanismos fisiopatogénicos del LEG y otras pueden aparecer como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad. En muchas ocasiones es necesario un estudio multidisciplinario para definir apropiadamente el diagnóstico. La hipertensión pulmonar, así como la disfunción diafragmática, que en ocasiones se encuentra acompañada de atelectasias basales y fibrosis, son poco comunes en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- McCarty DJ. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.
- Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
- Dickey BF, Myers AR. Pulmonary manifestations of collagen-vascular diseases. In: Fishman AP. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1988. pp. 645-666.
- Epler GR. Pulmonary manifestations of connective tissue disease. En Cohen AS. *Rheumatology and Immunology*. In: Dietschy JM. *The science and practice of clinical medicine*. New York: Grune and Stratton, 1979; 164-167.
- Turner-Warwick M. *Immunology of the lung*. London: Edward Arnold, 1978.
- Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 677-721.
- Hunninghake GW, Fauci A. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Resp Dis* 1979; 119: 471-503.
- Sahan SA. Immunologic disease of the pleura. *Clin Chest Med* 1985; 6: 83-102.
- Ho Ch, Chian YM, Chong LL, Lin HY, Huang TS. Development of chronic lymphocytic leukaemia in a case of Sjögren's syndrome with systemic lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 1985; 35: 246-248.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Hughes GR. European working party on systemic lupus erythematosus: a 10 year report. *Lupus* 2001; 10 (12): 892-4
- Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 677-721.
- Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 1990; 150: 849-853.
- Fishback N, Koss MN. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 368-375.
- Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159-193.
- Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718.
- Kaine JL. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated with talc poudrage. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 61-64.
- Carr DT, Lillington GA, Mayne JG. Pleural-fluid glucose in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1970; 45: 409-412.
- Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-768.
- Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-871.
- Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y, Lyons H, Marino CM, Rashford AA et al. Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 553-557.
- Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imag* 1992; 7:1-18.
- Murin S, Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19: 641-665.
- Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: Ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 52-59.
- Urman JD, Rothfield NF. Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus. Survival studies. *JAMA* 1977; 238: 2272-2276.
- Churg A, Franklin W, Chan KL, Kopp E, Carrington CB. Pulmonary hemorrhage and immune-complex deposition in the lung. Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 388-391.
- Matthay RA, Hudson LD, Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 1973; 63: 117-120.
- Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 130-147.
- Brasington RD, Furst DE. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 269-276.
- Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rosenman J, Frankel O. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus

- erythematosus. Clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest* 1985; 88: 129-229.
30. Beaufils M, Kouki F, Mignon F, Camus JP, Morel-Maroger L, Richet G. Clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983; 74: 201-205.
 31. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus. A new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 545-548.
 32. Martínez-Cordero E, Martínez-Miranda E, Negrete-García MC, Padilla A. AntidsDNA and Sm autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum* 1992; 11: 341-345.
 33. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1990; 20: 48-56.
 34. Howe HS, Boey ML, Fong KY, Feng PH. Pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction, and the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 869-872.
 35. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 71: 791-797.
 36. Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, Kato N, Horiguchi T, Ishii M et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979; 91: 30-34.
 37. Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol* 1985; 12: 558.
 38. Katzenstein AA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.

Dirección para correspondencia:

Dr. Erasmo Martínez-Cordero
Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias, SS
Unidad de Investigación
Calzada de Tlalpan 4502
Col. Sección XVI
14080 México D.F. México
Tel: 56 66 45 39, ext. 243
e-mail: EMARTINEZ@correo.unam.mx