



# Enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica progresiva

Ana C Zamora,<sup>1,2,3</sup> Cecilia Marmai,<sup>2,4</sup> Paul J Wolters,<sup>2</sup> Miguel Gaxiola,<sup>5</sup> Carmen Navarro<sup>6</sup>

**RESUMEN.** La escleroderma tiene una prevalencia de 242 casos por millón en los Estados Unidos. Uno de los órganos más afectados es el pulmón, siendo las manifestaciones más frecuentes la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad intersticial progresa a ser severa en cerca del 15% y hoy en día es la primera causa de muerte en pacientes con escleroderma, con una sobrevida media de 6.5 años después del diagnóstico. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar enfermedad intersticial son aquellos con el tipo escleroderma difusa y con anticuerpos anti-SCL-70 positivos. En esta revisión, se discuten las manifestaciones radiográficas y patológicas de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma, la utilidad de las pruebas de función pulmonar y del lavado bronquioloalveolar para identificar la presencia de fibrosis y la decisión de a quiénes tratar. Aunque no del todo efectivos, ciclofosfamida o micofenolato ofrecen buena alternativa de tratamiento.

**Palabras clave:** Escleroderma, enfermedad pulmonar intersticial (EIP), hipertensión arterial pulmonar (HAP), anticuerpos anti-SCL-70, ciclofosfamida, micofenolato.

**ABSTRACT.** Scleroderma has a prevalence of 242 cases per million population in the United States. One of the most commonly involved organs is the lung, where the most common manifestations are interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension. ILD progresses to severe restriction in nearly 15% of patients and it is a leading cause of death with a median survival of 6.5 years following diagnosis. Patients at greatest risk for developing ILD are those with diffuse cutaneous scleroderma and those with anti-SCL-70 antibodies. In this review, we discuss the radiographic and pathologic manifestations of scleroderma-associated ILD, the utility of pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage to screen for presence of disease and in the decision of who to treat. While not proven, treatment with either cyclophosphamide or mycophenolate mofetil may be effective.

**Key words:** Scleroderma, interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), anti-SCL-70 antibodies, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Hospital General de San Francisco.

<sup>2</sup> División de Neumología y Terapia Intensiva de la Universidad de California, San Francisco, San Francisco, CA.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina, División de Neumología y Terapia Intensiva. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, NL, México.

<sup>4</sup> Departamento de Terapia Intensiva, Sección de Medicina Respiratoria, Universidad de Florencia, Italia.

<sup>5</sup> Investigador en Ciencias Médicas, Laboratorio de Morfología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

<sup>6</sup> Reumatóloga, Subdirectora de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

## Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Ana C Zamora Martínez

1001 Potrero Avenue

San Francisco Hospital General

Room 5K1 Box 0862, San Francisco, Ca 94110.

Teléfono: (415) 206-3512 Fax: (415) 695-1551

E-mail: azamora@ucsf.edu y zamoramtz@yahoo.com

## DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La escleroderma, también conocida como esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad sistémica de causa desconocida que además de afectar la piel, involucra otros órganos de la economía como riñón, pulmón, corazón y aparato gastrointestinal. La palabra "escleroderma" proviene del Griego "skleros" que significa "duro" + "derma" que significa "piel" = piel dura; característica principal en la piel de estos pacientes a consecuencia de la acumulación de tejido conectivo (Figura 1). La ESP afecta 20 nuevos pacientes por millón por año y tiene una prevalencia estimada de 242 casos por millón en la población estadounidense.<sup>1</sup>

Se presenta con más frecuencia entre los 45 y 64 años y como en casi todas las colagenopatías, ESP es más común en mujeres que en hombres (radio 6-8:1), sin em-



**Figura 1.** Calcinosis en segundo y tercer dígitos de ambas manos en una paciente con ESP.

bargo, cuando afecta al sexo masculino tiende a hacerlo de manera difusa (radio 3:1).<sup>2</sup>

**Clasificación:** La escleroderma se divide en sistémica y localizada, en función de la existencia o no de afectación orgánica, existiendo además los denominados síndromes afines (*Cuadro 1*). Dentro de la forma sistémica existen 2 subtipos diferentes: Un subtipo es llamado “escleroderma difusa” caracterizado por un engrosamiento distal y proximal de las extremidades, así como cara y tronco. Estos pacientes son más propensos a desarrollar de manera temprana afección renal o pulmonar de tipo intersticial. El otro subtipo es llamado “escleroderma limitada” caracterizado por un engrosamiento de la piel que afecta la cara y porción distal de las extremidades, es decir distal al codo y a la rodilla; este subtipo se asocia al síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, sclerodactilia y telangiectasias) estos pacientes tienden a desarrollar con más frecuencia hipertensión pulmonar (*Figura 2*). En los síndromes afines cabe mencionar el llamado “escleroderma sin escleroderma”, que se caracteriza por afectar órganos viscerales sin tocar la piel (sin escleroderma). El pronóstico varía dependiendo del órgano afectado.<sup>3</sup>

## AFECCIÓN PULMONAR

El pulmón es el segundo órgano de la economía más afectado en la ESP, sólo superado por el esófago. Las principales manifestaciones pulmonares en la ESP son: enfermedad pulmonar intersticial, también conocida como fibrosis pulmonar, alveolitis fibrosante o neumopatía intersticial difusa (NID) y la hipertensión pulmonar (HAP), esta última puede presentarse asociada a la forma CREST de la escleroderma o bien ser secundaria a un estadio avanzado de una NID.<sup>4-6</sup> Otras manifestaciones pulmonares menos comunes son: enfermedad pleural, neumonía por aspiración, bronquiectasias y cáncer<sup>7</sup> (*Cuadro 2*).

## Cuadro 1. Clasificación de la escleroderma.

<b>Escleroderma localizada</b>
Morfea
Morfea en placas
Morfea generalizada
Lineal
<b>Escleroderma sistémica</b>
Limitada
Difusa
<b>Otras formas clínicas de escleroderma</b>
Esclerodema sin escleroderma
Escleromixedema
Fascitis eosinofílica
Escleroderma de Buschke

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

En contraste con otras enfermedades del tejido conectivo, como ya se dijo, la enfermedad intersticial es la manifestación pulmonar más común en escleroderma.<sup>8</sup> La prevalencia de la enfermedad intersticial en pacientes con ESP varía desde un 70% hasta un 90%, dependiendo del método utilizado para llegar al diagnóstico, que puede ser por pruebas de función pulmonar (PFP) o tomografía de alta resolución (TCAR).<sup>9</sup> Puede ocurrir en las 2 formas de la escleroderma (limitada o difusa), sin embargo, es más frecuente en pacientes con enfermedad difusa y que tienen serologías positivas (anticuerpos antinucleares con un patrón nucleolar –ANA- o antitopoisomerasa -Scl-70-).<sup>7,9</sup>

Típicamente aparece temprano en el curso de la enfermedad y si no se trata tiende a progresar.<sup>9,10</sup> Gracias a los inhibidores de la enzima convertidora y la subsecuente disminución en la mortalidad por crisis renal, hoy por hoy, la enfermedad pulmonar intersticial se considera la principal causa de muerte en pacientes con ESP.<sup>11</sup> Si la NID es severa presenta una sobrevida media de 78 meses después del diagnóstico.<sup>12</sup>

## PATOGÉNESIS

La patogénesis de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma es compleja y hasta el momento no del todo clara; involucra citocinas, factores de crecimiento, células T y B activadas, macrófagos alveolares y fibroblastos todos juntos promoviendo un micro-ambiente inflamatorio y pro-fibrótico.

La susceptibilidad genética asociada al complejo principal de histocompatibilidad desempeña un papel muy importante, esta asociación con ciertos alelos del HLA están relacionados con la presencia de auto-anticuerpos, de tal forma que HLA DQB1\*0301, DQB1\*0501 se asocia a la presencia de anticuerpos anticentrómero<sup>13,14</sup> y la pre-

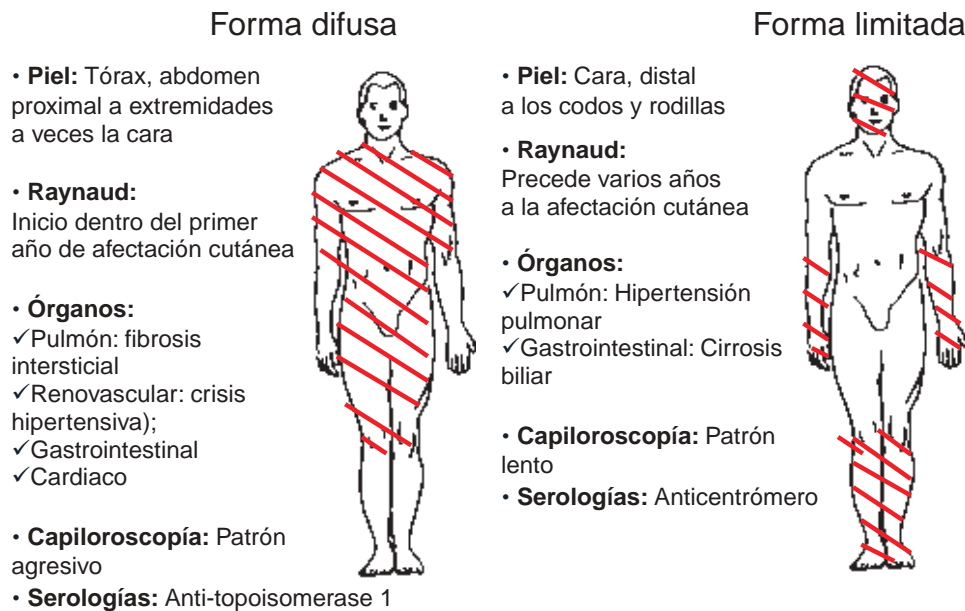


Figura 2. Forma difusa y forma limitada.

**Cuadro 2.** Manifestaciones pulmonares de la ESP.

<b>Vía aérea</b>	Limitación al flujo aéreo Bronquiolitis folicular
<b>Parénquima pulmonar</b>	Enfermedad pulmonar intersticial <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Neumonía intersticial tipo no específica (NSIP)</li> <li>b) Neumonía intersticial tipo usual (UIP)</li> <li>c) Daño alveolar difuso</li> </ul> Neumonitis por aspiración
<b>Pleura</b>	Derrame pleural Neumotórax espontáneo
<b>Vascular</b>	Hipertensión arterial pulmonar
<b>Otros</b>	Carcinoma broncogénico "scar cáncer"

sencia de HLA DQB1\*0301, DQB1\*0601 con anticuerpos anti-topoisomerasa.<sup>15,16</sup> La presencia de HLA DR3/DRw52a se ha asociado con el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes con ESP.<sup>17</sup> La presencia de polimorfismos del gen de la fibronectina se ha asociado al desarrollo de fibrosis pulmonar en escleroderma.<sup>18</sup>

En los individuos con la susceptibilidad genética y probablemente con la exposición de ciertos factores hormonales o ambientales se puede desarrollar una respuesta inmune anormal, en el caso de ESP hay expansión clonal de linfocitos Th2 con la producción de citocinas anti-inflamatorias y pro-fibróticas.<sup>19,20</sup> Los linfocitos T CD8+ muestran sobrerregulación de genes de la familia de TGF-beta.

La respuesta inmune de los linfocitos B es muy característica de las diferentes formas clínicas de la enfermedad, de tal forma que la producción de anticuerpos anti-topoisomerasa-1 se presenta en la forma difusa de la escleroderma y tiene fuerte asociación con el desarrollo de fibrosis pulmonar, estos anticuerpos tienen actividad anti-fibroblastos, reaccionando contra antígenos de la superficie celular, induciéndolos a presentar un fenotipo pro-inflamatorio y pro-adhesivo. La presencia de anticuerpos con actividad anti-fibroblasto se asocia con mayor restricción de las pruebas funcionales y difusión de monóxido de carbono < de 60%.<sup>21-23</sup> Los anticuerpos contra proteínas centroméricas o RNP Th/to se presentan en la forma limitada de ESP y se asocian con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar.

La homeostasis del tejido conectivo depende de un delicado equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular (MEC). La degradación de la MEC es regulada principalmente por las metaloproteinasas (MMP). Nishihija encontró niveles altos de anti-MMP3 en pacientes con escleroderma, comparados con controles (pacientes con lupus y dermatomiositis) y éstos correlacionaban con el grado de fibrosis de la piel, los autores sugieren que estos anti-MMP-3 pueden contribuir al desarrollo de fibrosis pulmonar al interferir con el ciclo síntesis/degradación de la MEC.<sup>24</sup>

Los cambios vasculares son eventos muy tempranos en el curso de la enfermedad, existen alteraciones tanto de la vasoconstricción como en la vasodilatación. Endotelina-1 está incrementado en forma significativa en pacientes con ESP y es una proteína mediadora de vasoconstricción y de fibrosis, puede modificar el metabolismo

de la matriz extracelular y favorecer la transformación de fibroblasto a miofibroblastos que son característicos de la fibrosis pulmonar.<sup>25</sup>

Las células endoteliales activadas incrementan la producción de diversas moléculas de adhesión, factores fibrinolíticos y pro-coagulantes, sustancias vasoactivas y proteínas de matriz extracelular.<sup>26</sup>

Finalmente, se desarrolla un estado de fibrogénesis en donde los fibroblastos pulmonares son totalmente anormales, produciendo factores de crecimiento, entre los que destacan aquéllos de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) que es crucial en la iniciación y propagación de la respuesta fibrótica entre otras actividades.<sup>19</sup> Los miofibroblastos incrementan su expresión de genes de matriz extracelular incluidas colágenas tipo I y III, fibronectina y fibrilinas por vías independientes de la activación de TGF-beta, lo cual en conjunto conllevan al estadio terminal de fibrosis.<sup>19</sup>

## DIAGNÓSTICO

**Cuadro clínico y exploración física:** La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista respiratorio, así que hay que hacer un interrogatorio dirigido, buscando signos y síntomas de intersticiopatías para detectarlas de manera temprana. Al igual que todas las neumopatías intersticiales el síntoma más común es la disnea, primero al ejercicio y en etapas más avanzadas al reposo. La tos característicamente es no productiva. Es raro que el paciente se queje de dolor torácico, hemoptisis o fiebre. A la exploración física del tórax se pueden encontrar estertores crepitantes al final de la inspiración tipo velcro.<sup>27</sup>

En la exploración de las extremidades es relevante mencionar la ausencia de hipocratismo digital o dedos en palillo de tambor; la hipótesis más aceptada es que debido al vasoespasmo y por consecuencia a la reducción del flujo sanguíneo digital, los factores de crecimiento endotelial (que juegan un papel importante en la patogénesis del hipocratismo) no son eficazmente liberados.

Lo más típico es que los síntomas cutáneos precedan a los síntomas pulmonares, sin embargo, se han reportado casos en que el paciente debuta con una enfermedad pulmonar tipo intersticial.

## SEROLOGÍA

Los pacientes con ESP presentan anticuerpos antinucleares positivos en el 90-100% de los casos y no tienen correlación con la presencia o severidad del daño pulmonar. Sin embargo, los anticuerpos específicos que caracterizan a la enfermedad tienen fuerte asociación con las manifestaciones pulmonares y definen subgrupos clíni-

cos de enfermos. Por ejemplo, los anticuerpos anti-topoisomerasa I (antes conocidos como anti-Scl-70), están presentes en el 40% de los pacientes que tienen la forma difusa de la ESP y se asocian con el desarrollo de alveolitis fibrosante. Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero, presentes en el 60% de los casos con la forma cutánea limitada, muestran una fuerte asociación con el desarrollo de HAP. Generalmente los anticuerpos anti-topoisomerasa 1 y anticentrómero son excluyentes entre sí. Recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-células endoteliales en pacientes con ESP y fibrosis pulmonar, aunque el papel patogénico de estos anticuerpos no se ha esclarecido.<sup>28-30</sup> En la forma "Escleroderma sin escleroderma" los pacientes tienen característicamente fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, anticuerpos antinucleares positivos y cambios en la capilaroscopia, lo que permite diferenciarlos de la fibrosis pulmonar idiopática, el diagnóstico en estos casos se realiza por la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa-1.<sup>31</sup>

## PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR (PFP)

La anomalía fisiológica más común encontrada, como en todas las NID's, es de tipo restrictivo con disminución en la difusión de monóxido de carbono (Dlco). Este último es un indicador muy sensible que puede estar alterado en ausencia de anomalías tomográficas.<sup>32</sup> Además, el Dlco correlaciona de manera directa con el grado de extensión de la enfermedad intersticial<sup>33</sup> y en muchos casos precede a la caída de la capacidad vital forzada (CVF).

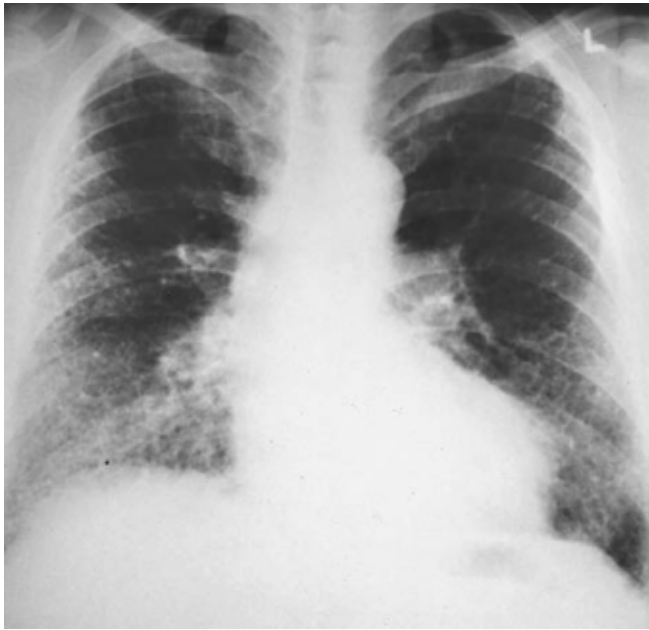
## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

**Radiografía simple:** La radiografía simple de tórax puede aparecer normal, independientemente de que las PFP presenten alguna alteración. La probabilidad de llegar a un diagnóstico "exacto" por radiografía de tórax de enfermedad intersticial no es bueno, es de alrededor de un 25%.<sup>34</sup> Dependiendo de lo avanzado de la enfermedad intersticial, los hallazgos varían, desde observar vidrio despoluido basal bilateral en la fase temprana hasta infiltrado reticular o panal de abeja de predominio basal asociado con volúmenes pulmonares pequeños, indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en etapas avanzadas (*Figura 3*).

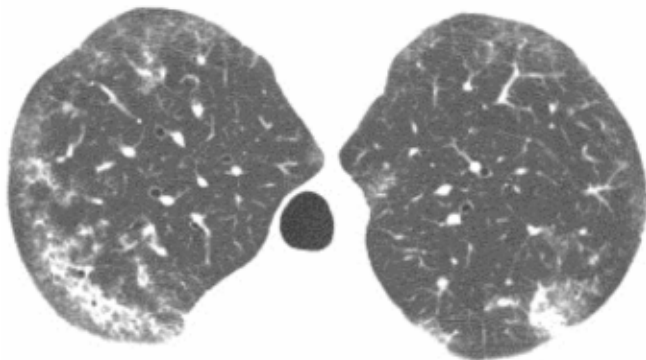
**Tomografía de alta resolución (TCAR):** Hoy en día la TCAR ha desplazado a la radiografía simple de tórax en el diagnóstico eficaz de la enfermedad intersticial. En los estadios tempranos el único hallazgo a encontrar es discreto vidrio despoluido de predominio basal y subpleural, por eso, es muy importante solicitar la tomografía en pro-

no y supino, y así hacer la diferencia entre REAL vidrio despulido *versus* parénquima pulmonar comprimido. Si es REAL la afección parenquimatosa, los hallazgos en prono persistirán, por el contrario, si sólo se trata de parénquima pulmonar comprimido el corte en prono se verá normal (Figura 4).<sup>34,35</sup>

La apariencia tomográfica por lo general, refleja el patrón histológico que presente el paciente. Los patrones



**Figura 3.** Paciente masculino de 54 años con diagnóstico de escleroderma, se aprecia infiltrado intersticial reticular bilateral, predominio basal con volúmenes pulmonares pequeños. Imposible distinguirlo de una FPI.



**Figura 4** TCAR en prono se puede apreciar que los infiltrados reticulares persisten inclusive prono. Se trata de una paciente con diagnóstico de escleroderma y fibrosis pulmonar tipo NSIP. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF.

histológicos más frecuentes son neumonía intersticial no específica (NSIP) de tipo celular o fibrótico, con o sin áreas de neumonía organizada (OP) y el patrón tipo neumonía intersticial usual (UIP) (Cuadro 2).

Patrón tipo UIP (Figura 5A) es casi indistinguible de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) —que también tienen el patrón histológico de UIP—; los hallazgos incluyen panal de abeja (60%), infiltrados reticulares y engrosamiento septal (45%). Clásicamente el panal de abeja se caracteriza por tener quistes pequeños irregulares, de predominio basal y subpleural y de localización posterior. A diferencia de la FPI, en las collagenopatías, (y escleroderma no es la excepción) el panal de abeja también se puede encontrar anterior y afectar lóbulos superiores (Figura 6). Otra clave para diferenciarlo de la FPI es ver el patrón UIP en una mujer y asociado a una dilatación esofágica. El vidrio despulido puede estar presente en este patrón pero es infrecuente. El patrón UIP asociado a escleroderma tiene un mejor pronóstico a largo plazo comparado con el patrón UIP asociado a FPI.<sup>36</sup>

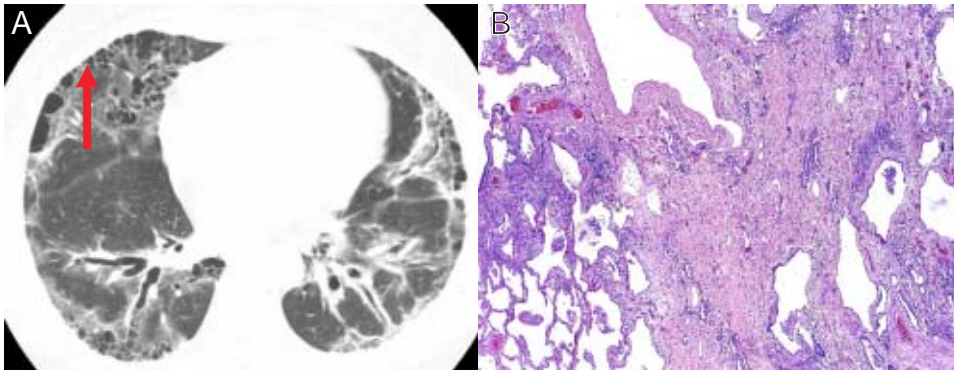
**Patrón tipo NSIP.** Es el patrón más frecuente en la escleroderma.<sup>37-39</sup> Al igual que su contraparte histológica, puede ser de tipo celular o fibrótico. Cuando es de predominio celular los hallazgos típicos son áreas bilaterales difusas o en parche de vidrio despulido con o sin áreas de consolidación (OP), estas últimas tienden a ser basales (Figura 7A). Cuando la NSIP progresa al tipo fibrótico, a los hallazgos previos se agregan opacidades irregulares reticulares basales bilaterales con bronquiectasias por tracción que característicamente tienden a respetar el área subpleural, o sea, no llegar a la periferia (Figuras 8 y 9A). Encontrar panal de abeja es raro, aun en el tipo fibrótico, en caso de verlo, hay que pensar que se trata de un patrón tipo UIP.

La presencia de vidrio despulido frecuentemente correlaciona con la presencia de enfermedad reversible o “inflamación”<sup>40</sup> a menos que se encuentre coexistiendo con bronquiectasias por tracción y la presencia de infiltrado reticular y de panal de abeja correlaciona con enfermedad irreversible o fibrosis<sup>41,42</sup> (Figuras 5B, 6B, 7B y 9B).

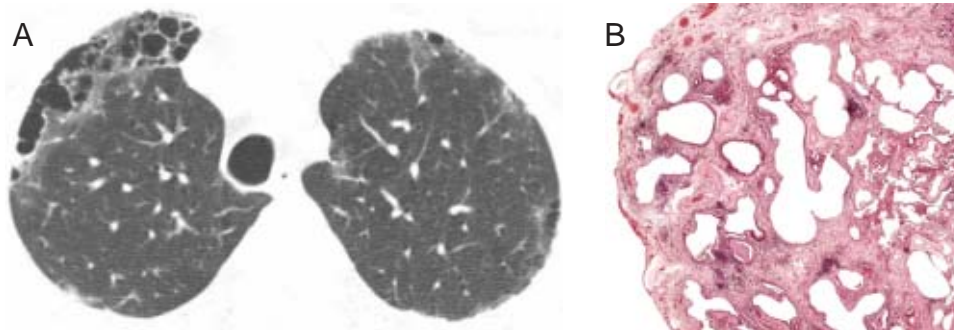
Otros hallazgos tomográficos frecuentes en pacientes con escleroderma incluyen engrosamiento pleural (30%) y dilatación esofágica (40-80%).

### LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR (LBA)

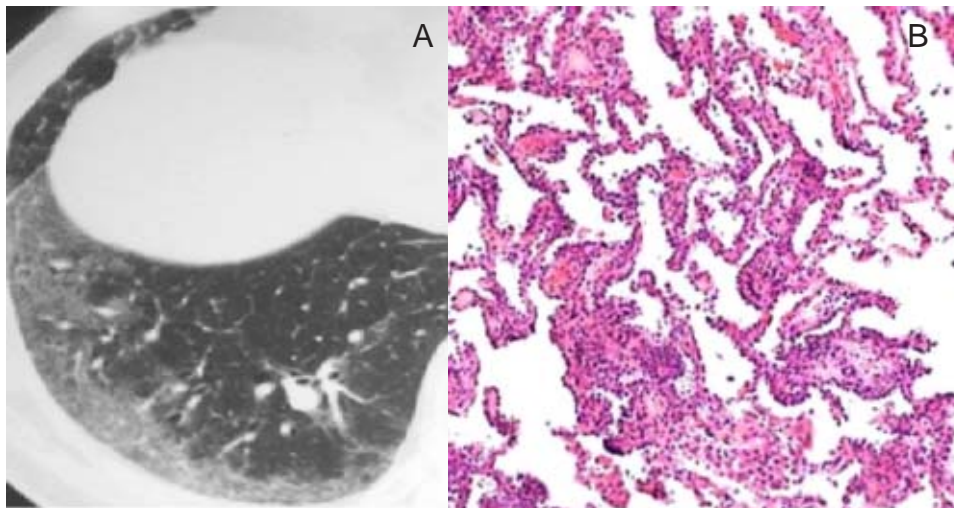
La cuenta celular diferencial en el LBA se utiliza para evaluar “actividad” de la enfermedad intersticial denominada “alveolitis”. Alveolitis se define como un LBA hiper celular a expensas de un aumento de > 3% en los neutrófilos y de > 2 % en los eosinófilos.<sup>43</sup> Los pacientes con ESP y alveolitis tienen peor pronóstico comparados con



**Figura 5.** Escleroderma y patrón UIP. A. TCAR Patrón UIP en paciente con escleroderma: Nótese los infiltrados reticulares basales periféricos y la presencia de “panal de abeja” basal y subpleural posterior. En pacientes con colagenopatías tienden a tener también panal anterior a diferencia de la FPI. Se observan también imágenes reticulares difusas. B. Corte histopatológico donde se observa la presencia de parénquima normal alternando con densa fibrosis. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF. Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.



**Figura 6.** Escleroderma y patrón UIP. A. TCAR. Nótese la presencia del panal de abeja anterior y superior en una paciente con escleroderma. B. Corte histopatológico que muestra pérdida de la arquitectura normal con fibrosis avanzada que engruesa notablemente los septos alveolares y la formación de quistes compatibles con la imagen radiológica del panal de abeja. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.



**Figura 7.** Escleroderma y patrón NSIP celular. A. TCAR Etapa temprana de una NSIP, se aprecian imágenes de vidrio despolido bilaterales de predominio basal. B. Correlaciona histopatológicamente con la forma celular NSIP, donde se aprecia el pulmón afectado de manera uniforme y engrosamiento de los septos por infiltrado mononuclear. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF y Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

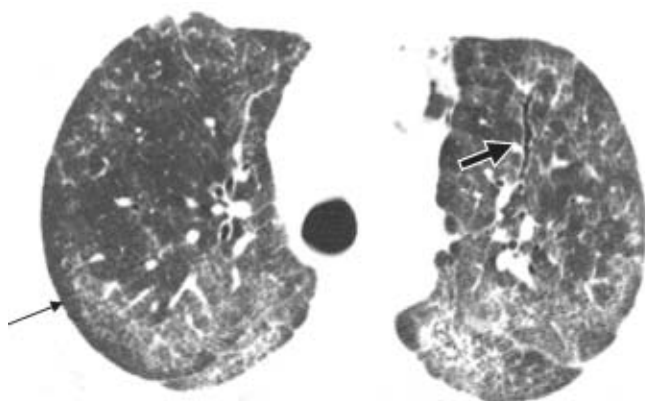
aquellos sin alveolitis; en el estudio de White<sup>10</sup> encontraron que los pacientes con escleroderma y alveolitis sin tratamiento mostraron a los 13 meses de seguimiento una caída de -7.1% en la CVF y de -9.6% en el Dlco comparados con aquellos pacientes sin alveolitis. Estu-

dios han demostrado que los pacientes con escleroderma y alveolitis de predominio neutrofílico tienen más disnea, mayores reducciones en los volúmenes pulmonares y en el Dlco y mayor extensión de la enfermedad correlacionada por tomografía, comparados con aquellos sin al-

veolitis.<sup>44-46</sup> Por otra parte, Bourous encontró en 57 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar tipo NSIP, que la presencia de eosinofilia en el LBA se asociaba con un aumento en la mortalidad independiente de tratamiento.<sup>37</sup>

En conclusión, y a opinión de expertos,<sup>47</sup> un lavado de predominio neutrofílico nos habla de una enfermedad más extensa, mientras que un lavado de predominio eosinofílico nos habla de una enfermedad más progresiva.

Por estas razones, cuando tenemos un paciente con escleroderma, disnea y una tomografía dudosa o no concluyente para enfermedad intersticial, el LBA es de mucha ayuda para diagnosticar alveolitis e iniciar tratamiento temprano. Más aún, el LBA es importante para descartar infecciones o malignidad.



**Figura 8.** TCAR Escleroderma y patrón NSIP. Se aprecian áreas en parche de vidrio despulido que respetan la periferia (flecha delgada). Característico del patrón NSIP. Nótese que en algunas áreas, el vidrio despulido se asocia a bronquiectasias por tracción (flecha gruesa) que nos hablan de fibrosis más que de inflamación. Correlaciona histopatológicamente cuando la forma celular de NSIP convive con la forma fibrótica. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF

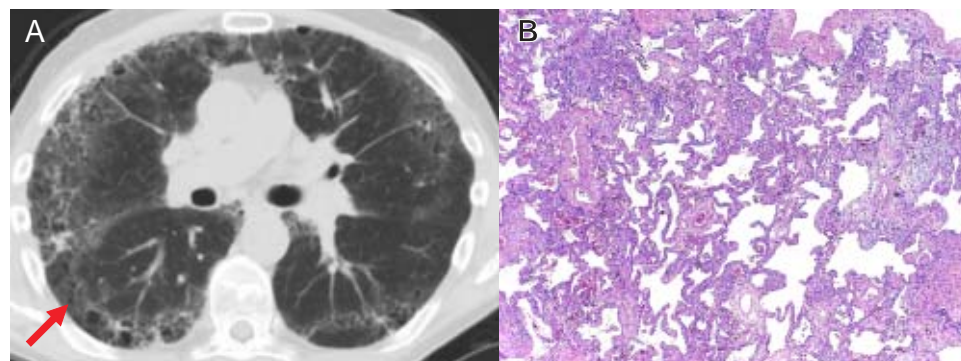
## BIOPSIA PULMONAR

Los dos patrones histológicos encontrados son NSIP (celular o fibrótico) y UIP. El patrón NSIP comprende un amplio espectro de afección desde leve inflamación de la pared alveolar hasta fibrosis. El tipo *NSIP celular* se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio crónico en el intersticio pulmonar compuesto por linfocitos y células plasmáticas, donde la fibrosis está ausente, siendo típica del estadio temprano (*Figura 7B*). El tipo *NSIP fibrótico*, cuando la NID ha avanzado, se caracteriza por la presencia de paredes alveolares que están engrosadas a consecuencia tanto de infiltrado inflamatorio como de fibrosis. En los dos patrones el pulmón se encuentra afectado de manera homogénea y uniforme. Se afecta el intersticio que rodea a las vías aéreas, vasos sanguíneos, septos interlobulares y pleura. Se pueden encontrar también focos de neumonía organizada (OP) antes conocida como BOOP. No se encuentran focos de fibroblastos y es raro el panal de abeja<sup>48</sup> (*Figura 9B*).

Mientras que el patrón UIP se caracteriza por involucro periférico y lesiones heterogéneas en diferentes tiempos de evolución que alterna con áreas de pulmón normal. Los focos de fibroblastos son la clave de este patrón y hay áreas de fibrosis y panal de abeja. La inflamación es leve a moderada y consiste en linfocitos y células plasmáticas así como hiperplasia de neumocitos tipo II (*Figura 5B*). Las áreas de panal de abeja están compuestas por espacios quísticos-fibróticos delineados por epitelio bronquiolar y llenos de mucina<sup>48</sup> (*Figura 6B*).

El patrón histológico más frecuente encontrado en la escleroderma es el de NSIP.<sup>37,39</sup> En estas 2 grandes series NSIP fue encontrado en 78% de 80 pacientes y 68% de 19 pacientes. El tipo fibrótico es el que predomina sobre el celular (76% versus 24%). El patrón de tipo UIP es más raro y fue encontrado en 8% y 26% respectivamente.

Aunque en este estudio japonés, Fujita y cols<sup>38</sup> encontraron que de 9 pacientes, 5 (56%) tenían patrón NSIP y



**Figura 9.** Escleroderma y patrón NSIP fibrótico. A. TCAR donde se aprecia infiltrado reticular basal y bronquiectasias por tracción que tienden a "respetar la periferia" (flecha) característico del patrón NSIP. B. NSIP fibrótica. Corte histopatológico que muestra fibrosis intersticial difusa compatible con las imágenes reticulares. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF y Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

4 (44%) tenían patrón tipo UIP, la larga prevalencia de UIP en este estudio tiene varios sesgos, ya que el número de pacientes en la cohorte es pequeño ( $n = 9$ ) y por que los pacientes se encontraban en estadio final. Ellos también encontraron, como se dijo anteriormente, alta correlación del patrón UIP con el panal de abeja por tomografía.

Aunque la FPI histológicamente presenta el mismo patrón (UIP) las diferencias pronósticas difieren de manera abismal, teniendo menos mortalidad a 5 años en el grupo de la UIP asociada a escleroderma (70% *versus* 16%).<sup>33,36</sup>

En el estudio de Bouros<sup>37</sup> se analizaron 80 pacientes con escleroderma, la sobrevida a 5 años entre pacientes con patrón tipo NSIP (celular o fibrótica) *versus* patrón UIP no tuvo diferencias desde el punto de vista estadístico (91% *versus* 82%).

Ya que no hay diferencias en la sobrevida entre los distintos patrones histopatológicos y porque no tienen impacto en la decisión de recomendar un tratamiento, la biopsia pulmonar no se recomienda de manera rutinaria en pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma continúa siendo un reto debido a que no hay un tratamiento 100% efectivo y libre de serios efectos colaterales.<sup>49</sup> Los glucocorticoides a altas dosis ponen al paciente en riesgo de desarrollar crisis renal, por lo que no están indicados en escleroderma como monoterapia. Se recomiendan en uso concomitante con otro inmunosupresor y a dosis de no más de 15 mg/día.<sup>50,51</sup>

## AGENTES INMUNOSUPRESORES

### *Ciclofosfamida*

La terapia con ciclofosfamida intravenosa se ha usado en algunos estudios no controlados, ya sea sola o con pequeñas dosis de prednisona,<sup>52-55</sup> mostrando cambios no estadísticamente significativos en la CVF. Los efectos colaterales reportados han sido: náusea, leucopenia, infecciones y cistitis hemorrágica.

Es el agente que por décadas ha sido más utilizado. Recientemente el grupo del Dr. Tashkin ("scleroderma lung study") publicó su experiencia con ciclofosfamida oral (2 mg/kg/d) en un estudio multicéntrico placebo controlado en 158 pacientes. Después de 12 meses de seguimiento la diferencia de la CVF entre ciclofosfamida y placebo fue de 2.53% favoreciendo ciclofosfamida. Cabe mencionar que 33% en el grupo de la ciclofosfamida no terminaron el tratamiento a consecuencia de efectos colaterales como hematuria, leucopenia, neutropenia y neu-

monía.<sup>56</sup> Por lo tanto, aunque modestamente efectiva, no es bien tolerada y a opinión de algunos expertos<sup>57</sup> no debe de ser considerada el estándar de oro para tratamiento.

### *Azatioprina*

Dheda y colaboradores<sup>58</sup> reportaron 11 pacientes tratados con azatioprina, con seguimiento de un año. De los 8 pacientes que finalizaron el tratamiento, 5 mostraron mejoría (definida como un cambio favorable mayor del 10% en la CVF y/o  $> 15\%$  en el DLco) y 3 permanecieron estables. Sin embargo, 3 pacientes discontinuaron el tratamiento a consecuencia de serios efectos colaterales (carcinoma de lengua y tuberculosis). Lo que sugiere que aunque podría ser efectiva no es bien tolerada. Nadashekovich y colaboradores<sup>59</sup> compararon 60 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar, tratándolos con ciclofosfamida (2 mg/kg/d) o azatioprina. (2.5 mg/kg/d) por 18 meses. Ciclofosfamida fue superior a azatioprina, mostrando estabilización en la CVF y en el DLco, pero los pacientes en el grupo de la ciclofosfamida mostraron más efectos colaterales.

### *Micofenolato mofetil (MMF)*

La experiencia más vasta con este agente es en pacientes postrasplante por su mecanismo de acción que es principalmente inhibir a los linfocitos. Y últimamente ha sido el foco de atención en busca de nuevas alternativas para este padecimiento. Recientemente un estudio piloto por Lioussis y colaboradores<sup>60</sup> mostró la estabilización en las PFP específicamente la CVF de 5 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después de 6 meses de tratamiento con MMF, sin embargo, el seguimiento fue muy corto para sacar alguna conclusión definitiva. Poco después Swigris y colaboradores<sup>61</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 28 pacientes con diferentes colagenopatías y fibrosis pulmonar, todos tratados con MMF, 9 de ellos tenían escleroderma. Los valores de CVF, capacidad pulmonar total y DLco se mantuvieron estables después de 12 meses de seguimiento. La mayoría de esos pacientes habían fallado a tratamiento previo con terapia inmunosupresora y además estaban recibiendo prednisona en conjunto con MMF, por lo que es difícil precisar que los resultados observados sean atribuibles sólo al MMF.

Zamora y colaboradores<sup>62</sup> revisaron en un estudio retrospectivo 17 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar tratados con MMF, 12 de ellos con alveolitis comprobada por BAL. Todos los pacientes recibieron MMF como primer tratamiento y no tenían terapia concomitante. Después de 12 meses de terapia 4 sujetos (24% mejoraron, 12 (70%) permanecieron estables y 1 (6%) empeoró.



En los 3 estudios la dosis utilizada fue de 2 g por día, en ninguno de los estudios se discontinuó la terapia debido a efectos colaterales. Se necesita un estudio prospectivo, placebo controlado para sacar conclusiones de esta prometedora terapia.

## TRASPLANTE PULMONAR

No hay mucho escrito en la literatura respecto al trasplante pulmonar en pacientes con escleroderma. Rosas y colaboradores<sup>63</sup> revisaron de manera retrospectiva el desenlace de 9 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después del trasplante. Al comparar este grupo contra FPI encontraron no diferencias en la incidencia anual de rechazo agudo, creatinina postrasplante o infecciones (virales, bacterianas u hongos). La sobrevida a 4 años fue ligeramente mejor en el grupo de escleroderma pero no estadísticamente significativa (76% vs 69%).

Massad y colaboradores<sup>64</sup> en un estudio retrospectivo y multicéntrico revisaron 47 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después del trasplante. Veintisiete pacientes fueron sometidos a trasplante unilateral y 20 a trasplante bilateral. La sobrevida por Kaplan-Meier a 1 y 3 años fue de 67.5% y 45.9% respectivamente. No encontraron diferencia al comparar con otros pacientes que recibieron el trasplante pulmonar por otras etiologías.

Por lo anterior, podemos concluir que es una buena opción en pacientes que no responden a los esquemas terapéuticos mencionados previamente.

## REFERENCIAS

1. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. Aug 2003; 48(8): 2246-2255.
2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2002; 81(2): 139-153.
3. Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol* 2005; 26(11): 596-602.
4. Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86(4): 394-399.
5. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(4): 515-524.
6. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 184-191.
7. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(1): 40-46.
8. Freemer M aTKJ. in Chapter 21. *Connective Tissue Diseases*. . *Interstitial Lung Diseases Fourth Edition*. 2003; Schwarz & King (Eds). p. 535.
9. Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J* 2004; 34(11): 626-638.
10. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-954.
11. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113(5): 352-357.
12. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34(4): 403-413.
13. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol* 1995; 42(1): 35-42.
14. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, et al. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1992; 89(4): 1208-1213.
15. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1993; 92(3): 1296-1301.
16. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase I antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol* 1994; 40(2): 101-110.
17. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338(8768): 661-662.
18. Avila JJ, Lympny PA, Pantelidis P, et al. Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20(1): 106-112.
19. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005; 26(11): 587-595.
20. Rottoli P, Magi B, Perari MG, et al. Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005; 5(5): 1423-1430.
21. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, et al. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 963-973.
22. Henault J, Tremblay M, Clement I, et al. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3265-3274.

23. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4): 709-735.
24. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138(2): 357-363.
25. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(6): 737-745.
26. Hummers LK. Microvascular damage in systemic sclerosis: detection and monitoring with biomarkers. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8(2): 131-137.
27. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. The lung scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1967; 42(11): 754-766.
28. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity* 2005; 38(1): 65-72.
29. Senecal JL, Henault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1643-1649.
30. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 35-42.
31. Vano Sanchis D AGG, Yglesias PJ. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 382-383.
32. Wilson RJ, Rodnan GP, Robin ED. An Early Pulmonary Physiologic Abnormality in Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). *Am J Med* 1964; 36: 361-369.
33. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5): 1657-1664.
34. Webb WR. in Chapter14. Collagen-vascular Diseases. "Thoracic Imaging" Webb&Higgins (eds). 2005: 429.
35. Franquet T. Cap 9. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Tórax, pulmón, pleura y mediastino (Cardoso& Criales&Moncada) eds. 1999: 12.
36. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-1590.
37. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1581-1586.
38. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3): 281-283.
39. Kim DS, Yoo B, Lee JS, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19(2): 121-127.
40. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189(3): 693-698.
41. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221(3): 600-605.
42. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47(9): 738-742.
43. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(5 Pt 2): S169-202.
44. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 400-406.
45. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88(5): 470-476.
46. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1474-1482.
47. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(6): 748-755.
48. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277-304.
49. Valentini G. [Therapy of systemic sclerosis]. *Reumatismo* 2004; 56(1): 1-8.
50. Kohno K, Katayama T, Majima K, et al. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clin Nephrol* 2000; 53(6): 479-482.
51. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9): 1613-1619.
52. Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 455-461.
53. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 731-736.
54. Ostojic P, Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2006: 1-3.
55. 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.
56. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655-2666.
57. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2707-2709.

58. Dheda K, Lalloo UG, Cassim B, et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 306-309.
59. 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.
60. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006.
61. 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.
62. AC Zamora PW, HR Collard, MK Konolly, BM Elicker, WR Webb, N Tchao, LL Koth, TE King, Jr., JA Golden. Mycophenolate Mofetil in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease. Presented as Abstract in ATS. 2006.
63. Rosas V, Conte JV, Yang SC, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000; 5(3): 38-43.
64. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005; 29(11): 1510-1515.

