

Enfermedad Pulmonar Intersticial como manifestación extrarticular de Artritis Reumatoide en la vejez: reporte de un caso

Carlos Adolfo Orozco-Gascón, Julio Alberto Díaz-Ramos y David Leal-Mora.

Autor para correspondencia

Díaz-Ramos Julio Alberto, Servicio de Geriátría, OPD Hospital Civil de Guadalajara Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital No.278, Guadalajara, Jalisco, MX. C.P. 44280
Tel./Fax: (33)36147748 – 36146988
Contacto al correo electrónico: julio.alberto.diaz.ramos.geriatra@gmail.com

Palabras clave: Neumopatía Intersticial, Artritis Reumatoide, Vejez
Keywords: Interstitial Lung Disease, Rheumatoid Arthritis, Elderly.



Enfermedad Pulmonar Intersticial como manifestación extrarticular de Artritis Reumatoide en la vejez: reporte de un caso

Orozco-Gascón CA, Díaz-Ramos JA, Leal-Mora D

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por una poliartritis simétrica. Su fisiopatología es esencialmente inflamatoria y autoinmune. Afecta al 1% de la población y es potencialmente discapacitante. La mitad de los pacientes con AR presentan manifestaciones extraarticulares (p ej. afección en piel y ojos, cardíaca y pulmonar). La Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a AR (EPI-AR) es una manifestación precoz de la AR y su presencia aumenta 3 veces el riesgo de mortalidad. La presentación de la EPI-AR abarca desde la inflamación subclínica hasta la fibrosis pulmonar severa. El diagnóstico acertado de la EPI-AR se dificulta por la ausencia de síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. La Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TC-AR) es un estudio sensible para la evaluación de las anomalías pulmonares observadas en la EPI. Aunque la EPI-AR es una complicación conocida de la AR, los detalles sobre la etiología y sus factores de riesgo son desconocidos. El objetivo del presente estudio fue presentar un caso clínico de EPI-AR y describir las manifestaciones clínicas en la vejez. Esta información resulta útil para la identificación de pacientes en riesgo y proporciona conocimientos fundamentales para el desarrollo de estrategias terapéuticas oportunas.

Palabras clave: Neumopatía Intersticial, Artritis Reumatoide, Vejez.

Interstitial Lung Disease as extra-articular manifestation of Rheumatoid Arthritis in elderly: a case report

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic disease characterized by symmetric polyarthritis. Its pathophysiology is essentially inflammatory and autoimmune. It affects 1% of the population and is potentially disabling. Half of the patients with RA have extra-articular manifestations (e.g. skin, eyes, cardiac and pulmonary conditions). Interstitial Lung Disease associated with RA (ILD-RA) is an early manifestation of AR, and their presence increases up to three times the risk of death. The presentation of ILD-RA ranges from subclinical inflammation to severe pulmonary fibrosis. Accurate diagnosis of the ILD-RA is hampered by the absence of symptoms in the early stages of the disease. High Resolution Computed Tomography (HR-CT) is a sensitive method for the assessment of pulmonary abnormalities in RA. Although ILD is a known complication of RA, details about the etiology and risk factors are poorly understood. The aim of this study was to present a case of ILD-RA and describe clinical manifestations in elderly. Information is beneficial for identifying patients at risk, and provides fundamental knowledge for the development of appropriate therapeutic strategies.

Key words: Interstitial Lung Disease, Rheumatoid Arthritis, Elderly.

Servicio de Geriátrica, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Jalisco, México

Autor para correspondencia

Díaz-Ramos Julio Alberto, Servicio de Geriátrica, OPD Hospital Civil de Guadalajara Unidad Hospitalaria Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital No.278, Guadalajara, Jalisco, MX. C.P. 44280
Tel./Fax: (33)36147748-36146988
Contacto al correo electrónico: julio.alberto.diaz-ramos.geriatria@gmail.com

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es un proceso autoinmune, sistémico y progresivo. Se caracteriza por una sinovitis simétrica erosiva y crónica. Presenta una incidencia creciente hasta los 85 años aproximadamente. La prevalencia en ancianos (>60 años) es del 2%.^{1,2} El 50% de los casos desarrolla Manifestaciones Extra-Articulares (MEA) como nódulos subcutáneos, neuropatía, epiescleritis y neumopatía.^{3,4} La presencia de MEA eleva la mortalidad considerablemente. El sistema respiratorio puede verse afectado en su totalidad en pacientes con AR. El daño puede ser consecuencia del proceso inflamatorio sistémico, un efecto adverso del tratamiento o parte de la co-morbilidad acompañante.² La Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Artritis Reumatoide (EPI-AR) se reporta en 30% de los casos y es considerada la tercer causa de muerte después de las infecciones y la enfermedad cardiovascular en AR.^{3,5} Debido al avance en imagenología, es posible determinar con mayor precisión la extensión, severidad y el tipo de daño pulmonar en los pacientes con EPI-AR.^{2,6,7} Sin embargo, aún quedan interrogantes sin una respuesta del todo clara: ¿cuáles son las alteraciones con mayor relevancia clínica? ¿cuál debe ser la secuencia apropiada del proceso de tamizaje y monitorización?

Se han identificado algunos factores de riesgo de EPI-AR: severidad de AR, género masculino, factor reumatoide elevado, tabaquismo y edad avanzada.^{2,3,5,7} La EPI-AR puede ser asintomática o subclínica. Los síntomas aparecen generalmente en la quinta década de vida, se caracterizan por disnea y tos no productiva, y pueden preceder a la aparición de manifestaciones articulares y al diagnóstico de AR como lo describe Horton en su presentación de casos.⁸ Con la intención de establecer el patrón y severidad de la enfermedad, el abordaje debe incluir pruebas de función pulmonar (PFP) y estudios de imagen. Las herramientas diagnósticas reportan cambios sugestivos de EPI-AR en la siguiente proporción: TC-AR (33%-80%), lavado bronquioalveolar (52%), capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO) (50%), PFP (22%), escaneo con radiomarcadores (15%) y radiografía de tórax (6%).^{2,3,9} La TC-AR detecta alteraciones tempranas como bronquiectasias (19%), atenuación linear no septal (18%), patrón en vidrio

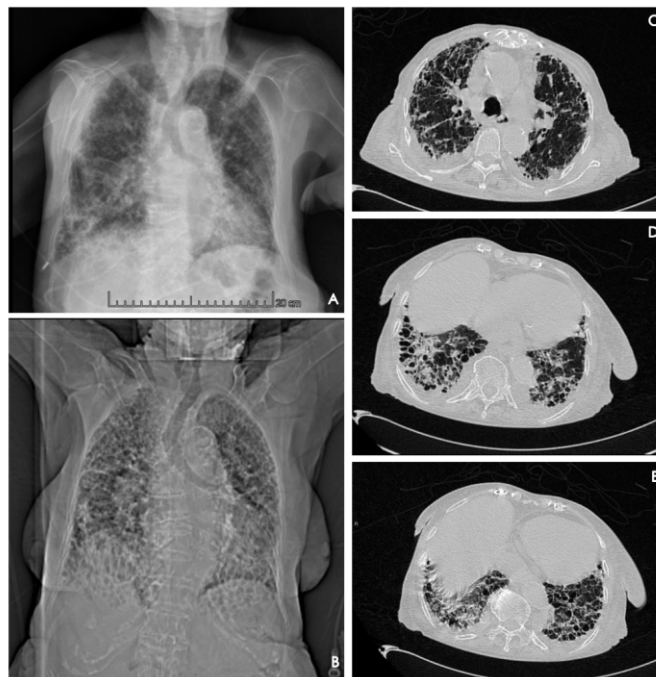


Imagen 1. Daño pulmonar demostrado en imagen. A: Radiografía Antero-posterior de Tórax. B, C, D y E: TC-AR que muestra derrame pleural bilateral, fibrosis intersticial diseminada, múltiples bronquiectasias y bulas subpleurales de predominio basal.

esmerilado (14%) y patrón en panal (10%)⁷ (Tabla 1).

Se ha propuesto que la clasificación de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) debe ser utilizada para clasificar a los pacientes EPI-AR; y que el patrón de afección radiográfica tenga un valor pronóstico.¹⁰ En relación al tratamiento, los datos obtenidos provienen de estudios epidemiológicos y en general los esquemas son similares a los utilizados en la Neumopatía Intersticial Idiopática.¹¹

Presentación de caso

Presentamos el caso de una mujer de 83 años. Negó tabaquismo y exposición a biomasa. Presentó fiebre (>38°C), disnea en reposo con tos expectorante, mialgias y artralgias 1 semana previa a la hospitalización. A su ingreso los campos pulmonares se auscultaron con hipoaereación generalizada,

Tabla 1. Clasificación clínico-patológica de EPI-AR

Subtipos	Prevalencia	Pronóstico	Caso	Patrón radiológico
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	+++	Malo	✓	Patrón reticular, en panal de abeja con o sin bronquiectasias por tracción. Predominio subpleural y basal.
Neumonía intersticial inespecífica (NII)	+++	Intermedio	✓	Imagen en vidrio esmerilado, puede haber bronquiectasias por tracción.
Neumonía organizante (NO)	+++	Bueno		Consolidación periférica en parches, subpleural y peribronquial, usualmente migratoria.
Neumonía intersticial aguda (NIA)	+	Malo		Patrón parchado en vidrio esmerilado con consolidación basal y progresión rápida.

Características y prevalencia (raro + y común +++) de los subtipos clínico-patológicos descritos en la EPI-AR. Con fines comparativos se han señalado los subtipos desarrollados en el caso reportado.

estertores pliantes diseminados y un soplo anfórico bibasal. La transmisión de vibraciones vocales se encontró disminuida y se percibió matidez en la base pulmonar derecha, con lo que se integró un cuadro clínico compatible con un Síndrome de derrame pleural. La Evaluación Geriátrica Integral (EGI) evidenció una pobre funcionalidad y pérdidas de todas las actividades instrumentadas y de algunas actividades básicas de la vida diaria ocasionadas en gran medida por la severa afección de la movilidad provocada por la AR. (Katz C, Barthel 60). La TC-AR confirmó la presencia de derrame pleural bilateral y evidenció fibrosis intersticial diseminada, múltiples bronquiectasias y bulas subpleurales de predominio basal (Imagen 1). Los resultados de laboratorio relevantes fueron: Proteína C Reactiva (PCR): 58.84 (0-10), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): 66 mm/min, Factor Reumatoide (FR): 185.41 UI/ml; leucocitos 22,400/ μ l (neutrófilos: 19,500). Se diagnosticó EPI-AR agudizada por un proceso infeccioso. La paciente fue dada de alta al término del tratamiento antibiótico y falleció en su domicilio 4 semanas después.

Discusión

Sabemos que la presencia de EPI incrementa 3 veces la mortalidad en pacientes con AR. La complicación oscila entre la inflamación subclínica y la fibrosis pulmonar terminal.¹² Diversos aspectos han sido reportados en estudios de casos y controles, descriptivos retrospectivos y en cohortes prospectivas con seguimiento a décadas.¹³⁻¹⁸ Aún así algunos datos son inconstantes. Es probable que esto se deba a las diferencias en los criterios diagnósticos usados y en los métodos de detección (p ej. la incidencia puede variar de 19 a 44%).¹⁹

A pesar de esta falta de consistencia hay información suficiente sobre algunos factores de riesgo y el pobre pronóstico de la enfermedad. En la mayoría de los estudios descriptivos la edad se confirma como un factor de riesgo para EPI y desenlaces negativos.^{19,21} Esto evidencia el hecho de que la mayor parte de los diagnósticos de EPI-AR suceden en ancianos, tal y como ocurrió en el caso reportado.

En una cohorte prospectiva la edad promedio al inicio del diagnóstico fue 65 años. El estudio demostró que la edad es un factor independiente de riesgo de EPI. Sin embargo no

encontró relación con EPI y género, nivel socioeconómico, tabaquismo, factor reumatoide, cambios radiológicos o dolor.¹⁹ Otro estudio norteamericano encontró que la severidad de EPI-AR (clasificada TC-AR) tuvo relación significativa con la edad de los pacientes ($p=.0037$). Así la edad de ocurrencia de EPI severa fue de nuevo 65 años.²⁰

En un estudio retrospectivo la presencia de EPI por TAC en pacientes con AR fue más frecuente en individuos de mayor edad (59.60 ± 9.66 vs. 50.54 ± 13.76 años, $P < 0.001$), en hombres y en AR > 2 años.²¹ Exceptuando el género como factor de riesgo (un dato inconstante en los estudios) las características reportadas por Bongartz coinciden con las del caso reportado. En el mismo estudio la edad de inicio de AR fue un factor de riesgo independiente de EPI y de daño pulmonar. Nuestro caso fue diagnosticado con AR a la edad de 30 años, lo que puede explicar -conforme a estos datos- el severo nivel de afección pulmonar encontrado. El riesgo de desarrollar EPI-AR también aumentó a mayor edad al momento del diagnóstico de AR.²¹

Esta relación positiva entre la presencia radiológica de EPI y la severidad de los síntomas respiratorios ha sido observada en otros estudios.²⁰ Las características descritas en la TC-AR del caso reportado pueden clasificarse en su mayoría como severas.

La EPI-AR no es diagnosticada de forma sistematizada y los pacientes sólo tienen radiografía de tórax si existe sintomatología o la necesidad del estudio antes de ciertas terapias (p ej. metotrexato).

Como consecuencia, la incidencia puede estar por debajo de las cifras reales, sobre todo en población envejecida. En el caso reportado ocurrió un retraso en el diagnóstico, más por falta de un abordaje sistematizado, que por la presencia de un cuadro subclínico. El diagnóstico de EPI-AR del caso fue hecho en la hospitalización narrada en el reporte. Sin embargo, creemos que este subdiagnóstico tiene más explicaciones que la simple falta de estrategias consensuadas. Debemos mencionar que los cambios ocurridos en el sistema respiratorio en la vejez pueden enmascarar (como ocurre en el resto de neumopatías) el cuadro típicamente descrito, provocando la aparición -como este caso- de una evolución más oculta que espectacular. El pulmón envejecido pierde parénquima y desarrolla cambios estructurales y fisiológicos. Es un hecho bien reconocido el que la función pulmonar declina con la edad (Cuadro 1).

El estado funcional es probablemente el predictor más importante de desenlaces de salud en pacientes ancianos. La discapacidad y pérdida de funciones (medida con la EGI) se vuelven más predictivas que diagnósticos específicos o que parámetros de laboratorio, conforme los individuos envejecen.²² En el caso que presentamos, aunado a la presencia de factores de mal pronóstico: tiempo de inicio de la AR, edad al diagnóstico de EPI, PCR elevada, lesión pulmonar severa por TC-AR, debemos agregar el Síndrome Geriátrico de pérdida de funcionalidad y discapacidad. Esto pudo haber sumado efectos deletéreos en la aparición de los desenlaces adversos ocurridos (p ej. hospitalización y muerte). Este hallazgo es consistente con la información de diversos estudios en los que se ha encontrado una relación entre la funcionalidad (capacidades físicas) y la severidad de

Cuadro 1. Cambios asociados al envejecimiento pulmonar

- Hiperinflación y aumento del espacio muerto
- FEV1 disminuida (reducción de la FVC 1)
- Fuerza muscular respiratoria disminuida
- Rigidez de la pared torácica
- Volumen residual elevado
- Pérdida de elasticidad
- Actividad del sistema nervioso central disminuida
- Disminución de la respuesta del ventilador a la hipoxia isocápica
- Reducción del área de la superficie alveolar
- Menos capilares por alveolo
- Disminución del diámetro de la vía aérea pequeña
- Alteraciones en la composición de la matriz de pulmón

Los cambios asociados al envejecimiento pulmonar no provocan síntomas en ausencia de neumopatía. Sin embargo facilitan el empeoramiento aún en periodos de estabilidad en presencia de enfermedad (p ej. EPI-AR). En casos agudos, pueden aumentar la severidad del cuadro clínico o acelerar el proceso de descompensación.

la EPI-AR. El hecho de que algunos pacientes con AR pueden no tener suficiente funcionalidad articular para desarrollar síntomas respiratorios sugiere que existe un subgrupo de pacientes con AR y una severa limitación funcional articular que podrían beneficiarse del tamizaje de EPI con pruebas de función respiratoria o TAC. Tamizaje que debería suceder antes de que el paciente presente un episodio agudo de exacerbación de la neumopatía.

Los niveles de PCR elevados también han demostrado una asociación a EPI con significancia estadística en comparación con pacientes con AR pero sin EPI.²¹ En el caso que reportamos los niveles de PCR son peculiarmente altos en contraste con el grado de respuesta inflamatoria clínica y laboratorio del paciente, probablemente se haya tratado de una elevación exclusiva a la presencia de EPI.

Por último la media de supervivencia de los pacientes con AR después de hacer el diagnóstico de EPI es menor a 3 años, muy alejada de los 10 años esperados en el mismo tipo de pacientes pero sin EPI.²¹ Nuestro paciente falleció un mes después de ser diagnosticado con EPI-AR a pesar de recibir tratamiento antibiótico y terapias farmacológicas pulmonares.

Conclusión

El caso presentado evidencia la dificultad del diagnóstico de EPI-AR. Ante el pobre pronóstico del EPI-AR y su clara asociación con la vejez es primordial mantener una alta sospecha clínica para instaurar el tratamiento oportunamente. La información presentada abona al conocimiento surgido de las interrogantes aun sin responder en esta patología.

Los datos que sugieren una conexión entre la AR y esta rara condición pulmonar son principalmente serie de casos y cohortes de centros de referencia y de investigación. La utilización de herramientas como la TC-AR, ha permitido realizar protocolos para identificar las alteraciones pleuropulmonares con relevancia clínica, las formas como debe realizarse el tamizaje y el tiempo de seguimiento de la EPI-AR.

Existe un contraste entre los datos epidemiológicos de los estudios realizados a la fecha. No es sorprendente, dada la gran variedad de definiciones y formas de detección empleadas para hacer el diagnóstico de EPI. Debido a los cambios en la disponibilidad de herramientas de diagnóstico a través del tiempo, así como la evolución de las definiciones utilizadas para caracterizar EPI, la asignación fiable de los subtipos de EPI para cada paciente de acuerdo con la clasificación más reciente (ATS/ERS) no ha resultado posible en la mayoría de las veces.^{23,24}

A pesar de que la primera descripción de lesión pulmonar en AR fue hecha en 1984, creemos que son necesarios más estudios que ayuden a explorar la historia natural de la enfermedad en la población envejecida.²⁵

Por estas razones sugerimos elevar la sospecha de EPI en cualquier paciente con AR con síntomas respiratorios o disminución en la funcionalidad. En particular cuando esto ocurra en mayores de 60 años. Además de la búsqueda intencionada de la enfermedad pulmonar aún en ausencia de síntomas severos debido a su elevada prevalencia en la vejez.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007;: p. 57-70.
- Lake FMF, Proudman SMBF. Rheumatoid Arthritis and Lung Disease: From Mechanisms to a Practical Approach. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 35(2).
- González E. Artritis reumatoide y pulmón. *Neumología y cirugía tórax*. 2008; 67(2): p. 75-78.
- Vela P. Extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Now. EMJ Rheumatol*. 2014; 1: p. 103-112.
- Hamblin M, Horton M. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Diagnostic Dilemma. *Pulmonary Medicine*. 2011.
- Youssef A, Machaly S, El-Dusoky M, El-Maghraby N. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation to pulmonary abnormalities detected by high-resolution CT and pulmonary functional testing. *Rheumatol Int*. 2012; 32(1): p. 1985-1995.
- Vij RM, Strek MEF. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *CHEST*. 2013.
- Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr*. 2004; 45(5-6): p. 429-40.
- Massey H, Darby M, Edey A. Thoracic complications of rheumatoid disease. *Clinical Radiology*. 2013;: p. 293-301.
- Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Rheumatol Clin*. 2012; 8(2): p. 68-71.
- Mohd Noor N, Mohd Shahrir M, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2009; 12(2): p. 136-44.
- Wang JX, Du CG. A Retrospective Study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in chinese patients. *Med Sci Monit*. 2015; 21: p. 708-715.
- Mc Donough J, Greaves M, Wright AR. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: p. 118-22.
- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax*. 1980; 35: p. 171-80.
- Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. 2004; 14: p. 272-80.
- Cortet B, Perez T, Roux N. Pulmonary functions tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: p. 596-600.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Plynch M, Graham DR. Predictors of progression of alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: p. 517-21.
- Gabby E, Tarala R, Will R. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Resp Crit Care*. 1997; 156(2 Pt1): p. 528-35.
- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*. 2010; 49: p. 1483-1489.
- Doyle TJ, Dellapapa P, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional Impact of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis. *Chest*. 2014; 146(1): p. 41-50.
- Bongartz T, Nannini C, Mediina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson S, Ryu JH, et al. Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum*. 2010 June; 62(6): p. 1583-1591.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development of validation prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006; 295(7): p. 801-808.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Solomon J, Murphy J, et al. Rheumatoid arthritis-Interstitial Lung Disease associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: p. 372-378.
- Dong-Soon K. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12(5): p. 346-53.
- Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *British medical journal*. 1948 Nov 6; 2(4583): p. 816-20.