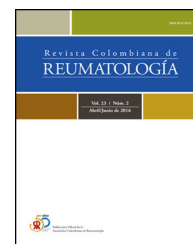




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Artritis reumatoide de inicio tardío asociada a enfermedad pulmonar intersticial



José Mauricio Ocampo-Chaparro^{a,b}, Héctor Hernández^b y Carlos A. Reyes-Ortiz^{c,*}

^a Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia

^c UTHealth, University of Texas Health Science Center at Houston, Department of Internal Medicine, Division of Geriatric and Palliative Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2016

Aceptado el 4 de octubre de 2017

On-line el 26 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Artritis reumatoide de inicio tardío
Enfermedades autoinmunes
Enfermedad pulmonar intersticial
Neumonías intersticiales

R E S U M E N

La artritis reumatoide de inicio tardío es considerada en la población mayor de 65 años, presentando diferencias a las manifestaciones clínicas y de laboratorio respecto a la artritis reumatoide en población joven, con mayor riesgo de presentar formas agresivas de la enfermedad y de comenzar con un compromiso sistémico. Se establece en este caso clínico la presencia de una probable relación entre la enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide de inicio tardío. En la mayoría de casos la afectación pulmonar se presenta posterior al compromiso articular, aunque puede aparecer simultáneamente e incluso ser la primera manifestación. Los hallazgos patológicos de las manifestaciones pulmonares asociadas con enfermedades autoinmunes son similares a las neumonías intersticiales idiopáticas. Se describe el caso de una paciente que presenta compromiso pulmonar por neumonía intersticial idiopática y posteriormente presenta dolor articular, por lo que se documentó artritis reumatoide.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Late onset rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis of late onset
Autoimmune diseases
Interstitial lung disease
Interstitial pneumonia

Rheumatoid arthritis of late onset occurs in the population over 65 years of age, presenting differences in clinical and laboratory manifestations compared to rheumatoid arthritis in younger people, with a higher risk of presenting with aggressive forms of the disease, and with systemic compromise. The presence of a probable relationship between the interstitial lung disease associated with late-onset rheumatoid arthritis is established in this case.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: careyesortiz@hotmail.com (C.A. Reyes-Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.10.003>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

In most cases pulmonary involvement occurs after the joint problems, although they may appear simultaneously, and may even be the first manifestation. Pathological findings in interstitial pneumonias associated with collagen diseases are similar to idiopathic interstitial pneumonias. A case is presented of a woman who had pulmonary involvement due to idiopathic interstitial pneumonia, and subsequently presented with joint pain with rheumatoid arthritis being documented.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide de inicio tardío (ARIT) es una enfermedad sistémica de origen autoinmune, caracterizada por comprometer articulaciones sinoviales tanto grandes como pequeñas, la cual inicia después de los 65 años de edad. Otros autores hacen referencia a la ARIT después de los 60 años¹. La prevalencia reportada de la ARIT es cercana al 2%². Clásicamente, en la artritis reumatoide (AR) se ha descrito una relación de 2 o 3 mujeres por cada hombre afectado por la enfermedad; dicha relación ha sido atribuida al papel que desempeñan las hormonas sexuales en las mujeres. En los pacientes mayores de 60 años se observa una tendencia a la relación 1:1; sin embargo, esto probablemente no solo tenga que ver con la caída estrogénica en la mujer posmenopáusica, sino también con la alteración en la concentración de hormonas androgénicas en el hombre².

La presentación clínica en la ARIT es más aguda y con un mayor compromiso en las articulaciones; se ha descrito en la literatura que el comportamiento clínico tiene un compromiso más sistémico³. Dentro de las manifestaciones extraarticulares se destaca la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada con la AR (EPI-AR). Por lo difícil de su evaluación clínica, frecuencia y gravedad, se convierte en un reto para su diagnóstico y manejo. El objetivo de este caso es presentar una paciente anciana que presenta compromiso pulmonar por neumonía intersticial no específica (NINE) y posteriormente presenta dolor articular donde se documentó AR.

Presentación del caso

Mujer de 68 años sin antecedentes patológicos, farmacológicos, tóxicos ni ocupacionales de importancia. Consulta por un cuadro de disnea asociada con tos no productiva de 9 meses de evolución sin otra sintomatología relacionada. Al examen físico presentaba tensión arterial 120/70, pulso: 80/min, frecuencia respiratoria: 24/min, temperatura 36,8 °C, saturación de oxígeno al aire ambiente de 90%, índice de masa corporal de 27 kg/m². A la auscultación pulmonar al nivel de las bases presentaba estertores tipo velcro; el resto de los sistemas orgánicos no tenía alteración. Por la presencia de disnea y hallazgo al examen físico se le realizó radiografía de tórax que mostró opacidades intersticiales reticulares de distribución en los lóbulos inferiores y subpleurales (fig. 1).

Con el hallazgo de la radiografía de tórax se procedió a solicitar una tomografía computarizada de alta resolución



Figura 1 – Radiografía de tórax que muestra opacidades intersticiales reticulares de distribución en los lóbulos inferiores y subpleurales.

que reportó nódulos centrolobulillares de distribución en los lóbulos superiores, asociado a áreas en vidrio esmerilado, engrosamiento interlobulillar con bronquiectasias por tracción sugestivos de neumonía intersticial tipo NINE (fig. 2).

Con lo anterior se solicitaron pruebas de función respiratoria que mostraron en la espirometría una capacidad vital forzada de 21 (53% del predicho), volumen espiratorio forzado dentro del primer segundo de 1,761, compatible con patrón restrictivo de carácter moderado. Capacidad de difusión de monóxido de carbono de 13,63 ml/min/mm Hg (48% del esperado), gasometría arterial al aire ambiente con PaO₂: 61,6 mm Hg, saturación de O₂: 91,8%, HCO₃ de 17,7 mm Hg. También se realizó electrocardiograma que descartó arritmias, y ecocardiograma que no mostró compromiso de la función sistólica de los ventrículos izquierdo y derecho ni valvulopatías. La presión arterial pulmonar media fue de 20 mm Hg.

Debido a los hallazgos se procedió a buscar posibles factores etiológicos que explicaran el compromiso intersticial. Se interrogó sobre exposiciones laborales, farmacológicas y tóxicas, y sobre otros síntomas sistémicos como dolor articular que la paciente negó. Se realizaron anticuerpos antinucleares, anticuerpos extraíbles del núcleo, antimusculo liso y pruebas tiroideas, siendo todas negativas. Adicionalmente, se practicaron estudios para descartar hepatitis B y C, infecciones oportunistas con ELISA para VIH, hongos, cultivo para micobacterias, siendo todos negativos, lo cual descartó una causa infecciosa.

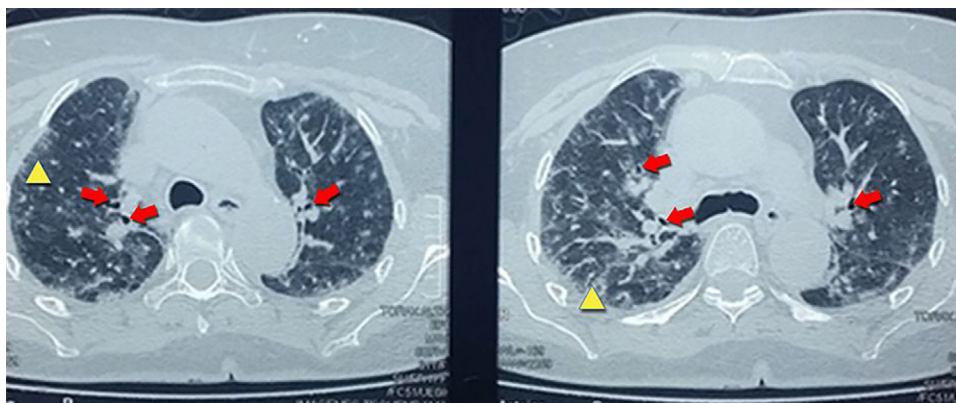


Figura 2 – Tomografía de tórax que muestra nódulos centrolobulillares de distribución en los lóbulos superiores, asociado a áreas en vidrio esmerilado (triángulo amarillo), engrosamiento interlobulillar con bronquiectasias por tracción (flechas rojas).

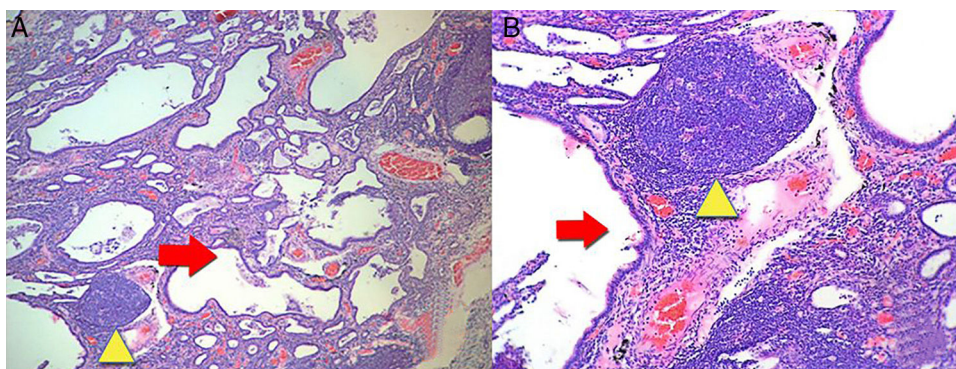


Figura 3 – A. Muestra biopsia de pulmón donde hay lesiones con patrón de neumonía intersticial de tipo usual. Lesiones irregulares, avanzadas, con presencia de una notable formación de quistes (flecha roja) y folículos linfoides en parches (triángulo amarillo). Aumento 4 ×. B. Más detalle con aumento 10 ×. Tinción hematoxilina y eosina.

Luego se procedió a realizar biopsia pulmonar que reportó fibrosis intersticial acompañada de infiltrado inflamatorio en parches, con presencia de una notable formación de folículos linfoides, características histológicas relacionadas con una NINE en estadio fibrótico (fig. 3). Con el resultado se inició manejo con N-acetilcisteína y rehabilitación pulmonar.

La paciente permaneció asintomática desde el punto de vista pulmonar durante los 2 años posteriores al diagnóstico. Después inició un cuadro de 3 meses de evolución consistente en dolor y edema al nivel de las articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, compromiso también en los hombros y las rodillas, además de la rigidez matutina de 2 horas, con conteo de articulaciones dolorosas de 6/28 e inflamadas de 3/28 que permitió determinar una evaluación de actividad clínica con un CDAI de 21. Se determinaron factor reumatoide (FR) de 50 UI/ml (corte de 1-14 UI/ml), anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados de 90 UI/ml (corte de 25 UI/ml) y proteína C reactiva 55 mg/l (corte menor de 5 mg/l). Se correlacionan estos datos clínicos con los hallazgos pulmonares y articulares y se planteó el diagnóstico de compromiso pulmonar por AR.

Se inició manejo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) a base de metotrexato (MTX)

con bajas dosis de 12,5 mg por semana; con este tratamiento se mantuvo estabilidad de la función pulmonar y control de la AR.

Discusión

La paciente cursó con una ARIT porque se inició después de los 65 años. La ARIT, a diferencia de la AR de aparición temprana, se caracteriza por tener igual prevalencia en mujeres que en hombres; la AR de aparición temprana es mayor en mujeres que en hombres, con una relación 3:1. En la ARIT el cuadro clínico es mucho más agudo, y sus principales síntomas son mayor duración de la rigidez matutina, frecuente compromiso articular proximal con aparente curso clínico benigno y manifestaciones clínicas sistémicas² que en la paciente comenzó con EPI.

La EPI abarca un espectro de lesiones fibróticas difusas y lesiones parenquimatosas inflamatorias. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la EPI más estrechamente relacionada con el envejecimiento: el inicio antes de los 50 años es poco frecuente y la incidencia de FPI aumenta con la edad⁴. Sin embargo, más allá de la asociación de FPI y el envejecimiento,

la epidemiología de otras formas de EPI en los ancianos no se conoce.

Con el envejecimiento de la población la EPI en los ancianos se encuentra cada vez más en la práctica clínica. Además, las consideraciones relacionadas con la edad tienen implicaciones para el cuidado de la EPI. En comparación con los pacientes más jóvenes, los riesgos de la biopsia pulmonar quirúrgica y de la inmunosupresión son mayores en los pacientes de edad avanzada⁵. La edad también puede tener un impacto sobre la supervivencia en la EPI. Sin embargo, no se sabe si la EPI es más agresiva en los extremos de la edad, y tampoco se conoce con exactitud la epidemiología de otros subtipos de EPI en función de la edad. En contraste se encontró, en un estudio reciente de pacientes mayores de 70 años, que la incidencia de otras formas de EPI cambia con el envejecimiento, siendo las más frecuentes EPI en el 34%, y las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo en 11%, siendo muy significativa⁶.

Una de las entidades más representativas de las enfermedades del tejido conjuntivo en el envejecimiento con compromiso pulmonar es la ARIT. Aproximadamente el 5% de las personas con AR presentan manifestaciones clínicas de compromiso pulmonar y el 18% de la mortalidad por AR se atribuye a causas pulmonares⁷. La afectación pulmonar por AR se puede dar a nivel del parénquima, la pleura, la vía aérea, los vasos sanguíneos y los músculos respiratorios.

La afectación pulmonar más frecuente por ARIT es la EPI. La presentación de EPI es similar a las neumonías intersticiales idiopáticas (NII). Los patrones histológicos de enfermedad intersticial encontrados en la AR son los mismos de las NII. Los patrones incluyen: neumonía intersticial usual, NINE, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria asociada con EPI, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica⁸. A la paciente se le documentó por biopsia una EPI con patrón histológico de NINE en fase fibrótica (fig. 3).

Los factores que se han asociado con EPI-AR son sexo masculino, tabaquismo y edad avanzada en el momento del diagnóstico de ARIT; esta última se caracteriza por tener un comienzo más agudo y con síntomas sistémicos. La presencia de anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados y FR se han relacionado con la presencia de manifestaciones extraarticulares por ARIT. Títulos altos de FR con disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono se han asociado con EPI-ARIT como lo presentaba la paciente⁹.

Los resultados de las pruebas de imagen se relacionaron con los cambios histológicos. Los hallazgos imagenológicos más frecuentes en pacientes con patrón histológico de NINE son las opacidades en vidrio deslustrado, parcheadas o difusas, bilaterales, simétricas y de predominio periférico, subpleural y en lóbulos inferiores y bronquiectasias de tracción, aunque este patrón predomina en la fase fibrótica (fig. 2). En NINE, en estadios iniciales, predomina la fase celular en la que se observa un infiltrado intersticial, compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Al avanzar la enfermedad predomina la fase fibrótica, donde el infiltrado es menor y es reemplazado por tejido fibroso (fig. 3)^{9,10}.

Aunque en general la enfermedad pulmonar aparece cuando ya está diagnosticada la AR, en algunas personas la

EPI puede ser la primera manifestación de enfermedad autoinmune, como se presentó en esta paciente; en consecuencia, siempre que se estudie un individuo con EPI se debe interrogar sobre síntomas sistémicos, sobre todo el fenómeno de Raynaud, síntomas cutáneos, síndrome seco, síntomas musculares y articulares¹, síntomas que al inicio del cuadro clínico la paciente no manifestó. La EPI puede ser la primera manifestación clínica de una enfermedad autoinmune, y se ha demostrado que los pulmones pueden ser el sitio inicial de desregulación inmune en la AR¹¹.

La confirmación de una enfermedad autoinmune subyacente en personas con EPI puede ser un reto. Se ha documentado en diferentes estudios de seguimiento de pacientes con EPI que con el tiempo hasta un 19% desarrolla una enfermedad autoinmune clasificable^{7,9}. En un estudio de casos y controles de personas diagnosticadas inicialmente con EPI se documentó luego una enfermedad autoinmune en el 4%, siendo el diagnóstico más frecuente AR. Estos individuos en su evolución mostraron poliartralgia y positividad para el factor reumatoide¹². Por esta razón la detección precoz de la AR subyacente llevaría a una pronta aplicación de terapias con FARME que podría mejorar los resultados clínicos y radiológicos.

No existe un enfoque estandarizado para la identificación de una enfermedad autoinmune subyacente en personas con EPI. La práctica actual para determinar si una enfermedad autoinmune subyacente está presente a menudo incluye una historia clínica, exploración física y pruebas de autoanticuerpos circulantes⁷. Una evaluación clínica completa de las características de enfermedad autoinmune, realización de autoanticuerpos específicos y la consideración de hallazgos radiográficos e histopatológicos son componentes importantes para documentar una enfermedad autoinmune oculta, lo que se realizó para el abordaje diagnóstico de esta paciente¹³.

El diagnóstico definitivo fue una ARIT que inició con manifestaciones pulmonares con compromiso parenquimatoso compatible con EPI-ARIT, con patrón histológico de NINE en fase fibrótica. Luego presentó manifestaciones articulares, lo cual permitió esclarecer la etiología de la enfermedad de base.

El tratamiento de la EPI-ARIT es aún empírico y depende del juicio médico en función de la sintomatología de cada persona. Por la heterogeneidad del curso de la enfermedad pulmonar no existen estudios controlados. El MTX, a pesar de ser el tratamiento de primera línea para la AR, se ha descrito que, junto con los anti TNF, debe ser evitado en individuos con EPI por el riesgo de progresión o agudización de la enfermedad pulmonar¹⁴. Por otra parte, la mayoría de los fármacos se han asociado con neumonitis aguda, incluyendo la azatioprina. Sin embargo, existen estudios que ponen en duda la asociación entre FARME y la neumonitis aguda; por ejemplo, en una cohorte de pacientes con EPI-AR se demostró que ni el MTX ni los agentes anti TNF- α se asociaron con complicaciones agudas o mayor mortalidad¹⁵. Algo semejante ocurrió en el estudio de Suissa et al.¹⁶ en uno de los análisis estratificados; el MTX fue un factor protector para desarrollar una complicación intersticial aguda en los pacientes con daño pulmonar previo RR: 0,4 (IC 95%: 0,2-0,9). Por lo tanto, en la paciente se planteó manejo con MTX a bajas dosis, porque en el contexto de la ARIT con compromiso pulmonar no es una contraindicación absoluta, además, el riesgo eventual de neumopatía

por MTX se ha presentado en menos del 5% de las series informadas¹⁵. En ese orden de ideas se opta por este medicamento teniendo en cuenta que en algunos estudios no se ha visto que tratamientos con dosis bajas de MTX produzcan empeoramiento de EPI¹⁷.

Conclusión

La ARIT es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología autoinmune multifactorial, que puede afectar cualquier estructura del sistema respiratorio. Lo más frecuente es el compromiso del parénquima pulmonar, pero también puede afectar la pleura, los vasos sanguíneos, la vía aérea y los músculos respiratorios. El compromiso pulmonar se puede presentar incluso antes de las manifestaciones articulares de la enfermedad y orientarse hacia el diagnóstico y tratamiento precoz. La EPI-ARIT es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con ARIT, y por ende es importante clasificar el tipo de compromiso intersticial. Dado el peor pronóstico que tienen los pacientes con EPI-ARIT, se debe confirmar el diagnóstico lo más pronto posible con las diferentes ayudas disponibles tanto clínicas como imagenológicas o histológicas, con el objetivo de ofrecer el tratamiento adecuado y precoz que permita evitar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y prevenir la dependencia por la enfermedad. Sin embargo, no existe un consenso para el manejo de esta enfermedad, y por esta razón se hace necesario reevaluar las recomendaciones actuales del tratamiento a través de ensayos clínicos con diseños adecuados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77:290-6.
- Gutiérrez WA, Samudio ML, Fernández-Ávila DG, Díaz MC, Gutiérrez JM. Artritis reumatoide en el anciano, revisión narrativa. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20:91-101.
- Tutuncu A, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatoid arthritis. *Clin Geriatr Med*. 2005;21:513-25.
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:810-6.
- Alcoz PE, Conti M, Brouchet L. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): Risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:325-32.
- Karen C, Patterson MD, Rupal J, Shah MD, Mary K. Porteous. Interstitial lung disease in the elderly. *Chest*. 2017;151:838-44.
- Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24:299-309.
- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:343-53.
- Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:369-78.
- Gochuico BR, Ávila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168:159-66.
- Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Brief report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2012;64:1756-61.
- Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Inui N, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: A retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2014;9:e94775.
- Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A call for clarification. *Chest*. 2010;138:251-6.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322-8.
- Clews AR, Dawson JK. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1059-60.
- Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1435-9.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study incorporating HDCT scanning and pulmonary function test. *Rheumatology*. 2002;41:262-7.