

Correspondencia

Dr. Marcelo Fernández Casares
Arenales 1258. CABA.
Fax: 4815-1160
e-mail: mfercasar@intramed.net.ar

Recibido: 23/04/2010**Aceptado:** 28/06/2010

Compromiso intersticial pulmonar en la artritis reumatoidea

Autores Marcelo Fernández Casares¹, Alejandra González¹, Hugo Leczycki², Marcelo Zamboni³¹Sección Neumonología, Hospital A.Posadas.²Sección Reumatología, Hospital A.Posadas.³Servicio de Tomografía Computada, Hospital A.Posadas.

Resumen

Objetivos Detectar en pacientes con Artritis Reumatoidea (RA) la presencia de enfermedad pulmonar intersticial asociada (RA-ILD), analizando los factores de riesgo reportados por la literatura y sus repercusiones clínico-funcionales.

Material y métodos Se estudiaron prospectivamente pacientes con el diagnóstico de RA buscando la presencia de RA-ILD por Tomografía Computada de Alta Resolución (TACAR). Se realizó en los mismos evaluación neumonológica y reumatológica, estudios funcionales respiratorios y se indagaron los factores de riesgo que se consideran asociados al desarrollo de RA-ILD. Se compararon los grupos con o sin ILD asociada.

Resultados Se reclutaron treinta y seis pacientes de los cuales en 11 se detectó compromiso intersticial (30.5%). Ni los síntomas respiratorios ni los factores de riesgo asociados mostraron presencia significativa en el grupo con ILD. El grupo con RA-ILD mostró alteraciones funcionales significativas respecto al grupo sin ILD en la Difusión de CO (DLCO) y en la caída de Saturación de O₂ (Sat. O₂) en el test de marcha de 6 minutos (6MWT). Tres de los once pacientes con ILD (27%) no tuvieron alteraciones clínicas ni funcionales.

Discusión La RA-ILD detectada por TACAR no se asoció significativamente a ninguno de los factores de riesgo reportados. En concordancia con lo descrito en la literatura, vemos que el espectro de nuestro grupo de pacientes con RA-ILD detectada por TACAR puede ir desde serias manifestaciones respiratorias que aumentan la morbimortalidad de la RA hasta aquellos sin manifestaciones clínico-funcionales (RA-ILD "preclínica"). El significado y la evolución de este último grupo no se conoce.

Palabras clave > artritis, reumatoidea, enfermedad pulmonar, intersticio

Abstract

Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis

Objectives To determine in patients with rheumatoid arthritis (RA) the prevalence of associated interstitial lung disease (RA-ILD), its risk factors and clinical-functional manifestations.

Materials and methods Patients with diagnosis of RA were prospectively studied searching for interstitial involvement on high resolution computerized tomography (HRCT). The research methods included pulmonary and rheumatoid evaluations, pulmonary function tests and identification of risk factors considered to be associated to the development of ILD. Groups of RA patients with and without ILD were compared.

Results Among 36 RA patients included in the study, pulmonary interstitial involvement was detected in 11 (30.5%). Neither respiratory symptoms nor risk factors had a significant presence in the group of patients with ILD in comparison with the group of patients without ILD. However, the RA-ILD group showed significant functional alterations, as evidenced in the test of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and the drop of the oxygen saturation in the 6 minute walk test. Three of the 11 RA-ILD patients (27%) did not have clinical or functional alterations.

Discussion RA-ILD detected on HRCT was not significantly associated to any of the risk factors reported. In agreement with the published literature, the clinical spectrum of the group of patients with RA-ILD involvement on HRCT varied from serious respiratory manifestations that increase RA morbidity and mortality to lack of clinical and functional manifestations ("preclinical" RA-ILD). The significance and prognosis of ILD involvement in this last group is unknown.

Key words > Arthritis, Rheumatoid, Lung Diseases, Interstitial

Introducción

La artritis reumatoidea (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 1-2% de la población general¹. Cerca del 50% de los pacientes con RA tienen algún tipo de manifestaciones extrarticulares², entre ellas el compromiso respiratorio, que es la 2ª causa de muerte (18%) después de las infecciones³.

Una gran variedad de alteraciones en el aparato respiratorio puede asociarse con la RA, siendo la patología intersticial pulmonar (RA-ILD) la más frecuente y de mayor morbimortalidad⁴.

Varios factores de riesgo han sido descriptos para el desarrollo de RA-ILD como el tabaquismo, sexo masculino, factor reumatoideo y mayor severidad y duración de la RA⁵⁻¹⁰. Sin embargo, otros autores han puesto en duda dichas asociaciones¹¹.

La RA-ILD puede manifestarse en diversas formas primordialmente como Neumonía Interticial Usual (UIP) o Neumonía Intersticial no Específica (NSIP)⁴.

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de RA-ILD por TACAR en una población de pacientes con diagnóstico de RA controlados en nuestro hospital, los factores de riesgo reportados de esta complicación y su repercusión clínico-funcional.

Material y Métodos

Entre marzo de 2007 y mayo de 2009 se evaluaron en forma prospectiva los pacientes enviados por la Sección Reumatología con el diagnóstico de RA según el criterio del American College of Rheumatology¹² que no tuvieran evaluación o seguimiento previo por Neumonología.

Se realizó en los mismos una evaluación clínica y reumatológica, Espirometría, Difusión de CO, Oximetría basal, Test de marcha de 6 minutos (6 MWT) y Tomografía Computada con cortes de Alta Resolución (TACAR).

En la evaluación clínica se pesquisaron enfermedades respiratorias previas, los síntomas actuales, los factores considerados de riesgo para el desarrollo de (RA-ILD) según la literatura médica tales como sexo masculino, tabaquismo, años de evolución y severidad de la enfermedad, Factor Reumatoideo y la medicación antirreumática recibida.

Fueron excluidos los pacientes con alguna otra causa de inmunodepresión, embarazadas y aquellos en quienes no pudo descartarse algún proceso infeccioso en curso.

La evaluación reumatológica se realizó con los test HAQ 20 (Health Assessment Questionnaire) y DAS28 (Disease Activity Score) que miden el grado de discapacidad y la actividad inflamatoria de la AR respectivamente¹³.

Las mediciones espirométricas se realizaron con el espirómetro Sensor Medic V Max 200 con las tablas de predicción de la ERS de 1993¹⁴. La Difusión se realizó con el método de dilución con Monóxido de Carbono (DLCO).

El test de 6 minutos (6MWT) se realizó según las guías publicadas por la American Thoracic Society en 2002¹⁵.

La TACAR de tórax fue efectuada sin contraste endovenoso, con el paciente en posición prona en inspiración y espiración profunda, usando 10 y 2-mm de colimación a intervalos de 10mm (Picker Premier Xtra de 4ª generación).

Las TACAR fueron evaluadas por un radiólogo experimentado sin conocer los detalles clínicos. Las imágenes en TACAR interpretadas como sugestivas de ILD incluyeron engrosamiento de las líneas septales y no sep-tales, reticulación, “panal de abejas”, bronquiectasias de tracción y “vidrio esmerilado”¹⁶⁻¹⁹.

Las variables cuantitativas analizadas tenían distribución normal. Por lo tanto, se utilizó test de t apareado para la comparación de medias y test de chi cuadrado o Fisher para variables no cuantitativas.

Resultados

En el período determinado fueron enviados de Reumatología 63 pacientes. De ese total fueron excluidos 27 por no cumplir los requisitos necesarios o no completar los estudios, quedando 36 pacientes que son la población en estudio, de los cuales 5 eran hombres y 31 mujeres. La edad varió entre 25 y 76 años, con un promedio de 55.3 años. El tiempo de evolución de la RA osciló entre 3 y 30 años.

El compromiso intersticial detectado por TACAR se observó en 11 de los 36 pacientes (30.5%). Entre los hallazgos tomográficos, hubo 2 pacientes con imágenes compatibles con UIP. Los otros

9 mostraron imágenes de vidrio esmerilado en 2 casos, fibrosis bibasal en 1 y alteraciones reticulares en 6 casos (de los cuales en 1 se diagnosticó NSIP por biopsia pulmonar).

Ocho pacientes tenían patología pulmonar obstructiva previa: 5 en el grupo sin ILD y 3 en el grupo con ILD. Siete de estos pacientes no eran fumadores y tenían diagnóstico o clínica compatible con asma. El restante era fumador con enfisema en la TACAR. Ningún paciente desarrolló obstrucción luego del diagnóstico de AR.

El síntoma referido por 18 de los 36 pacientes fue la disnea en distinto grado; no hubo diferencias significativas en su presencia entre el grupo con ILD y el grupo sin ILD.

Entre los factores de riesgo analizados no hubo diferencias significativas entre los pacientes con compromiso intersticial de los que no lo tenían (Tabla 1). Tampoco los medicamentos antirreumáticos potencialmente capaces de producir ILD, -Methotrexate y Leflunomida fueron los habitualmente usados por la Sección Reumatología- mostraron ser un factor de riesgo significativo para ILD (Tabla 1).

Con respecto a las alteraciones clínico-funcionales, podemos observar que los pacientes con ILD tuvieron significativa caída en la DLCO y en la saturación de O₂ en el 6MWT respecto al grupo control (Tabla 2).

Cabe destacar que 3 de los 11 pacientes con RA-ILD en la TACAR (27%) no manifestaron síntomas ni tuvieron alteraciones funcionales en la espirometría, en la difusión de CO ni en el 6MWT.

Discusión

La enfermedad intersticial pulmonar asociada a la artritis reumatoidea (RA-ILD) puede ser una causa de sustancial morbimortalidad en los pacientes afectados. Su prevalencia varía ampliamente según el método usado para su detección (Rx de tórax, TACAR o tests de función pulmonar) y la población en estudio^{4, 18, 19}.

En la mayoría de los casos la afectación articular precede al compromiso pulmonar, aunque puede aparecer simultáneamente, e incluso después²⁰. Los hallazgos patológicos en las neumonías intersticiales asociadas a las enfermedades del colágeno (CTD) son similares a las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (IIP).

Tabla 1. Comparación de los "Factores de Riesgo" entre los grupos sin y con ILD

	ILD NO	ILD SI	p
Edad	58(11)	56(11)	0.6
Evolución AR	13(9.5)	10(6)	0.6
FR +	17/25	9/11	0.5
Tabaco	8/25	4/11	0.3
Uso metotrexate	14/25	3/11	0.01
Uso leflunamida	9/25	4/11	0.1
HAQ 20	1.07	0.98	0.7
DAS 28	5.04	5.08	0.9

Tabla 2. Repercusión Clínico-Funcional entre los grupos sin y con ILD

	ILD NO	ILD SI	p
Síntomas	10/25	8/11	0.07
FVC alterada	2/25	4/11	0.08
DLCO alterado	1/25	5/11	0.006
Desaturación	2/25	5/11	0.02

La American Thoracic Society y la European Respiratory Society publicaron hace unos años una clasificación de las IIP que se mantiene en vigencia y las separa en siete entidades: Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF, cuyo sustrato anatómico-patológico es la Neumonía Intersticial Usual [UIP]); Neumonía Intersticial no Específica (NSIP); Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial (BR-ILD); Neumonía Intersticial Descamativa (DIP); Neumonía Organizada Criptogénica (COP); Neumonía Intersticial Aguda (IAP) y Neumonía Intersticial Linfocítica (LIP)²¹.

En la RA la intersticiopatía descrita con más frecuencia es la UIP, al contrario de otras CTD en que la NSIP aparece como la predominante⁴⁻⁸. COP y LIP también han sido descriptas⁹⁻¹⁰.

Los síntomas más comunes son la disnea y la tos seca. No son específicos de RA-ILD, ya que pueden estar presentes en otras afecciones pulmonares relacionadas o no con la RA.

La Rx de tórax no es sensible para RA-ILD con reportes de su incidencia entre 1-5%². Entre los tests de función pulmonar puede verse en la espirometría una caída de la Capacidad Vital Forzada (FVC) con un cociente VEF1/FVC conserva-

do, indicando un defecto restrictivo entre un 5–15%. La reducción de la DLCO se observa en más del 50% de los pacientes con RA. Este test, aunque no específico de RA-ILD, es el más sensible como indicador de compromiso intersticial en la TACAR¹⁷.

La TACAR es altamente sensible para detectar la presencia de RA-ILD y ha sido reportada anormal desde un 5% hasta un 80% en los pacientes con RA con sospecha clínica de compromiso intersticial¹⁰.

Se ha demostrado una excelente correlación entre la histopatología hallada en la biopsia pulmonar y el patrón de la TACAR en la IPF. Dicha correlación parece también ser muy buena en la RA-ILD, aunque no ha sido tan rigurosamente estudiada en estos casos⁵.

Las alteraciones tomográficas en la ILD pueden ir desde leves a moderados cambios, intersticiales con o sin “vidrio esmerilado”, y con la arquitectura pulmonar relativamente preservada como en la NSIP¹⁰, hasta gruesos cambios fibróticos con imágenes en “panal de abejas” compatibles con UIP.

Mientras algunos estudios han reportado varios factores de riesgo para RA-ILD⁵⁻⁷⁻²², como el tabaquismo, sexo masculino, mayor tiempo y deterioro de la RA y Factor Reumatoideo, otros no han mostrado asociación significativa con dichos factores^{17, 23, 24}, tal como hemos observado en nuestro trabajo.

Es ampliamente conocida la Neumonitis por Methotrexate (NM), afección predominantemente intersticial con formas de presentación aguda y subaguda. La mitad de los pacientes con RA que sufren esta complicación tienen patología previa de ILD- RA que se exacerba con la administración de methotrexate. Que en nuestro trabajo haya aparecido como un posible “factor protector de ILD” podría deberse al conocimiento del equipo de reumatólogos de su potencial daño en una RA-ILD previa, omitiéndola en tales casos.

Por estar reportados casos de neumonitis intersticial asociada²⁵ se evaluó también la Leflunomida, droga usada en algunos casos en nuestro Hospital. No encontramos tampoco con este agente asociación significativa con RA-ILD.

Aunque la presencia de RA-ILD está asociada habitualmente con síntomas y alteraciones funcionales respiratorias con progresión de la enfermedad, hay varios reportes que describen el com-

promiso intersticial en la TACAR sin repercusión clínico-funcional (RA-ILD “preclínica”)⁵⁻²⁴. La prevalencia y la evolución de la ILD “preclínica” en pacientes con RA no es conocida. En nuestra serie 3 de los 11 pacientes con RA-ILD presentaban estas características⁵.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. El número de pacientes recolectado es escaso. Puede cuestionarse que el lavado broncoalveolar (BAL) no se realizó de rutina en nuestros pacientes con RA-ILD sino sólo en algunos casos para descartar infección respiratoria. Pensamos que el BAL es menos útil en la RA que en otras CTDs²⁶ ya que la presencia de neutrófilos no se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad ni con los hallazgos tomográficos. Los pacientes con RA sin compromiso respiratorio pueden tener linfocitosis en el BAL²⁶. Sólo en uno de ellos se realizó biopsia quirúrgica, que fue concordante con la TACAR (NSIP). Es discutida sin embargo la indicación de biopsia en los pacientes con ILD asociada a CTD cuando la TACAR es concordante con el cuadro clínico. No obstante, nuestros hallazgos se añaden a la diversidad de conclusiones que existen en la literatura sobre varios aspectos de la RA-ILD, como la influencia de los llamados “factores de riesgo”, y a las distintas modalidades evolutivas de la misma.

Los futuros trabajos deben definir mejor la evolución natural de la RA-ILD según los distintos patrones mostrados por la TACAR y necesariamente confirmados por la histopatología. Esto es esencial para el desarrollo de ensayos de tratamientos bien diseñados.

Bibliografía

1. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005; 60: 715-34.
2. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 897-900.
3. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 33-6.
4. Kim EJ, Collard HR and King TE Jr. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2009; 136: 1397-1405.
5. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 528-35.
6. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-arti-

- cular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 722-7.
7. Goh NL. Connective Tissue Disease and the Lung. *Clin Pulm Med* 2009; 16: 309-14.
 8. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1711-9.
 9. Brown K. Rheumatoid Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 443-8.
 10. Nannini C, Ryu JH and Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 340-6.
 11. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006, 12: 346-53.
 12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 13. Felson DT, Anderson J, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid Arthritisclinicaltrials. *ArthritisRheum* 1993;36: 729-40.
 14. Quanjer PH, Trammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
 15. ATS statement: Guidelines for the Six- Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
 16. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-22.
 17. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622-7.
 18. Morrison SC, Mody GM, Benatar SR et al . The lungs in rheumatoid arthritis: a clinical, radiographic and pulmonary function study. *S Afr Med J* 1996; 86: 829-33.
 19. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47: 501-20.
 20. Lee HK, Kim DS, Yoo B. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2005; 127: 2019-27.
 21. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2002; 165: 277-304.
 22. Woodhead F, Wells A, Desai S. Pulmonary Complications of Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29: 149-64.
 23. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 429-35.
 24. Gochuico B, Avila NA, Chow, CK et al. Progressive Pre-clinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168: 159-66.
 25. Takeishi MJ, Akiba H, Adachi D. et al Leflunomide induced acute interstitial pneumonia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1160.
 26. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004; 14: 272-80.