

Ateneo de la sección de patología difusa y/o intersticial AAMR: Paciente de 61 años con síndrome de Sjögren y compromiso pulmonar

Correspondencia:
María Otaola
E-mail: maryotaola@hotmail.com

Autores: Gabriela Tabaj^{1,2}, Brenda Varela^{3,2}, Silvia Quadrelli^{4,2}, María Otaola^{5,2}, Juan Ignacio Enghelmayer^{2,6}, Gloria Olmedo², Valentina Di Boscio^{2,7}, Andrea Werbach^{1,2}, Glenda Ernst²

¹Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

²Sección de patología difusa y/o intersticial AAMR

³Hospital Alemán de Buenos Aires

⁴Hospital Británico de Buenos Aires

⁵Hospital Universitario Cemic

⁶Hospital de Clínicas José de San Martín

⁷Instituto de Rehabilitación Psicofísica de Buenos Aires

Presentación del caso

Dra. Tabaj: Se trata de una mujer de 61 años que consulta en junio de 2014 para evaluación de estudios en busca de una segunda opinión. Refiere diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS) en el año 2012 con compromiso ocular en tratamiento con hidroxiclороquina e hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. Consulta a neumonología por disnea de más de 6 meses de evolución hasta mMRC 2-3 y tos seca. Trae como estudios complementarios una tomografía computada de tórax de alta resolución (TCAR) (figura 1) realizada en agosto de 2013 y estudio funcional respiratorio (EFR) (tabla 1).

Dra. Quadrelli: En la TCAR se observan espacios aéreos quísticos intraparenquimatosos, de paredes finas asociados a zonas de atenuación en vidrio esmerilado en "banda". Entre las enfermedades intersticiales que se presentan con quistes en la tomografía, podemos mencionar la neumonía intersticial linfocítica (LIP) y la neumonía intersticial descamativa (DIP), esta última con mayor acentuación de vidrio esmerilado y exclusivamente en pacientes tabaquistas. Otras enfermedades que se presentan con quistes difusos son la linfangioleiomiomatosis (LAM) y la histiocitosis de células de Langerhans. De todas las mencionadas, la que impresiona corresponder mejor con este caso es la LIP.

Dra. Otaola: Llama la atención la gravedad de la alteración en las pruebas de función pulmonar (PFP). Si bien en pacientes con compromiso pulmonar y síndrome de Sjögren es muy frecuente

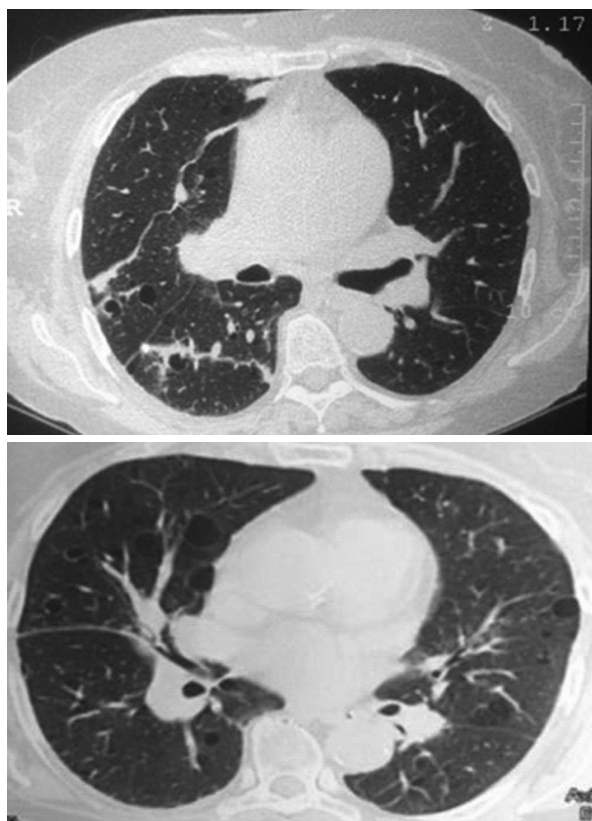


Figura 1. TCAR de agosto 2013

observar disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) así como también obstrucción o restricción, estas anomalías son, por lo general, leves^{1,2}. En cuanto a la evolución de los cambios en las PFP, los resultados han sido inconsistentes entre los distintos estudios. En este

paciente se observa una clara estabilidad al menos en el último año y medio lo cual coincide con lo publicado por Linstow y col.³ quienes observaron que en sus 27 pacientes con SS seguidos por 7 años la DLCO y flujos medios se estabilizaron o mejoraron.

Dra. Tabaj: La paciente acude a la consulta ya con el resultado de una biopsia pulmonar por cirugía videoasistida (VATS) realizada en mayo del 2014. En el informe de la anatomía patológica (AP) se describe una **bronquiolitis celular crónica**. Se le solicita un laboratorio donde se observa un FAN + 1/320 homogéneo y moteado, antiSm negativo, antiRo + antiLa +, PCR 16.8, factor reumatoideo 20, C3 y C4 normales e hipergammaglobulinemia policlonal. Ante la progresión de síntomas de la paciente y las pruebas funcionales que mostraban una severa restricción con descenso moderado de la DLCO se decide iniciar tratamiento con meprednisona 10 mg diarios, fluticasona/salmeterol 500/50 cada 12 hs y glicopirronio. Ante la sospecha de una enfermedad intersticial vinculada con su enfermedad de base (SS), al mismo tiempo

se solicita revisión de taco en consulta a la Dra. Gloria Olmedo.

Dra. Olmedo: En la anatomía patológica se observa parénquima pulmonar con estructura conservada, con un denso infiltrado linfocitario intersticial y de los septos alveolares constituido por células plasmáticas, linfocitos e histiocitos. También se observa un leve aumento de macrófagos intraalveolares. Se observan algunos folículos linfocitarios con centros germinales. Estos hallazgos son compatibles con una **neumonía intersticial linfocítica**. Por otro lado, se observan zonas de bronquiolitis celular con infiltración linfocítica de la mucosa de la pared bronquial e hiperplasia de las células secretoras (figura 2).

Dra. Tabaj: Ante el diagnóstico de **LIP en contexto de SS**, se indica meprednisona a 40 mg diarios durante un mes y descenso progresivo ("tapering"). Evoluciona con mejoría de la disnea y aumento de la capacidad vital forzada (CVF). (Tabla 2).

TABLA 1. EFR hasta abril del 2014

	16/01/12	15/01/13	29/08/13	04/04/14
FVC	1.97 (66%)	1.54 (42%)	1.76 (48%)	1.79(50%)
VEF1	1.60 (63%)	1.16 (43%)	1.15 (43%)	1.31 (49%)
%	78	75	65	73
TLC		3.45 (59%)	3.37 (57%)	3.24(55%)
RV		1.72 (77%)	1.61 (72%)	1.49 (66%)
%		49	47	46
DLCO		9.98 (49%)	8.20 (40%)	9.16(45%)
Adj		10.79 (53%)	8.98 (44%)	9.16(45%)
kCO		3.17 (92%)	2.79 (81%)	2.87 (84%)

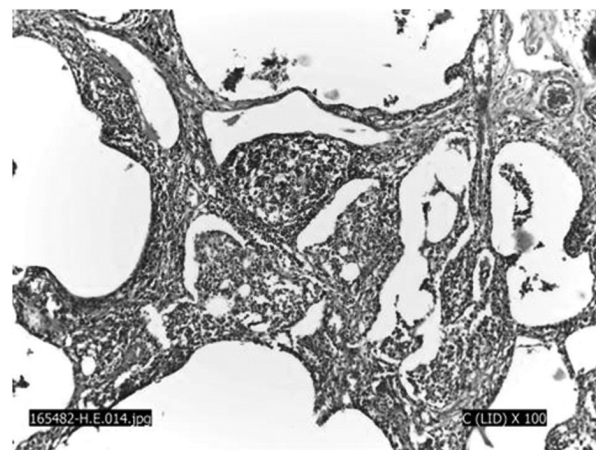


Figura 2. Anatomía patológica

TABLA 2. EFR post tratamiento

	16/01/12	15/01/13	29/08/13	04/04/14	23/07/14	15/09/14	15/10/14
FVC	1.97 (66%)	1.54 (42%)	1.76 (48%)	1.79 (50%)	2.25 (72%)	1.60 (51%)	1.95 (63%)
VEF1	1.60 (63%)	1.16 (43%)	1.15 (43%)	1.31 (49%)	1.64 (72%)	1.37 (60%)	1.44 (63%)
%	78	75	65	73	73	86	74
TLC		3.45 (59%)	3.37 (57%)	3.24 (55%)	3.51 (70%)		3.27 (65%)
RV		1.72 (77%)	1.61 (72%)	1.49 (66%)	1.30 (68%)		1.35 (71%)
%		49	47	46	36		41
DLCO		9.98 (49%)	8.20 (40%)	9.16 (45%)	10.00 (53%)		8.06 (43%)
Adj		10.79 (53%)	8.98 (44%)	9.16 (45%)	10.90 (58%)		8.78 (46%)
kCO		3.17 (92%)	2.79 (81%)	2.87 (84%)	3.21 (85%)		3.04 (81%)
6MWT						98-94%	98-96%
						176 m	

Discusión del caso

Dra. Di Boscio: El caso me parece muy interesante. Aunque previamente se consideraba a la LIP como la manifestación intersticial más frecuente en pacientes con Sjögren, ahora se conoce a raíz de diferentes publicaciones, como la serie japonesa y la serie de la Mayo Clinic, que la neumonía intersticial no específica (NSIP) es el patrón más frecuente en el SS⁴⁻⁶. Esta paciente presentaba algunos factores de riesgo para tener enfermedad intersticial por su SS, como la presencia de hiper-gammaglobulinemia y de anticuerpos **anti-Ro** y anti-La. Por TCAR impresionaba ser una LIP, lo cual es ahora coincidente con el resultado de AP.

Dr. Enghelmayer: En el primer informe de AP se describió bronquiolitis celular crónica e incluso la Dra. Olmedo, además de describir los hallazgos compatibles con LIP, informó zonas de bronquiolitis celular. En pacientes con SS aun sin obstrucción clara en las PFP o alteraciones en la TC se puede ver inflamación en la vía aérea en la biopsia. Se han descrito diferentes tipos de bronquiolitis asociadas al SS: bronquiolitis folicular, bronquiolitis crónica y bronquiolitis obliterante. En coincidencia con lo descrito en la serie del Mayo Clinic⁷, nuestra paciente tampoco muestra obstrucción en la espirometría a pesar de ser una patología centrada en la vía aérea.

Dra. Werbach: Esta paciente presenta enfermedad de la vía aérea y enfermedad intersticial concomitante. Es interesante resaltar algunos diagnósticos diferenciales de la LIP. Entre ellos se encuentran la hiperplasia linfoidea difusa (hiperplasia de la mucosa bronquial asociada a tejido linfoideo (conocido como MALT), hiperplasia linfoidea nodular, linfoma (tipo MALT o linfocítico) y algunos patrones de neumonía organizada, NSIP y neumonitis por hipersensibilidad.

Dra. Varela: Es por esta razón que tiene sentido la biopsia pulmonar en estos pacientes. Si bien el patrón tomográfico es bastante característico, hay casos de linfoma e incluso amiloidosis que se presentaron con un patrón radiográfico muy similar a la LIP. La distinción entre un linfoma no Hodgkin (LNH) y una LIP se hace a través de análisis moleculares e inmunohistoquímica. Cuando sólo se contaba con estudios histológicos de rutina era muy difícil discriminarlos y probablemente muchos casos de LIP eran LNH de bajo grado desde un inicio y por esta razón se consideraba al LIP

como una lesión premaligna. Sin embargo, ahora se sabe que la transformación de LIP a linfoma es muy poco frecuente.

Dra. Ernst: Se sabe que los pacientes que están más en riesgo de desarrollar linfoma son aquellos que tienen hipocomplementemia, crioglobulinemia, citopenia CD4+ y bajo índice CD4+/CD8+⁸. El amplio espectro de linfoproliferación que ocurre en pacientes con SS, que va desde infiltración linfoide difusa benigna a malignidad linforeticular diseminada se desarrolla como un proceso “paso a paso” en el que la policlonalidad es seguida por una monoclonalidad y eventualmente por una translocación cromosómica t(14-18).

Dra. Quadrelli: Hay muy pocos datos con respecto al pronóstico y tratamiento de estos pacientes. En una revisión reciente de Suda y col que incluía a 83 pacientes con enfermedad del tejido conectivo y enfermedad pulmonar intersticial de los cuales 17 tenía SS, sólo 1 tuvo una exacerbación aguda⁹. En la serie de Ilo y col la evolución observada en pacientes con SS y compromiso pulmonar fue benigna, con una supervivencia a 5 años del 83%⁴ y no se observaron diferencias en los pacientes que presentaban NSIP o algún otro patrón histológico.

Dra. Tabaj: En cuanto a las opciones terapéuticas, lo que se ha utilizado con mayor frecuencia para el tratamiento de la LIP son los corticoides. En el estudio de National Jewish¹⁰ se trataron 9 pacientes de los cuales uno progresó, 4 mejoraron y 4 se estabilizaron. La supervivencia media fue de 11.5 años. En la serie de Liebow y Carrington, 5 de los 10 pacientes tratados con corticoides mejoraron desde el punto de vista radiográfico¹¹. Es por esa razón que en esta paciente se eligió la metilprednisona como primer línea terapéutica y luego de 6 meses de tratamiento observamos una mejoría significativa en la CVF.

Conclusión

El SS es una enfermedad muy prevalente que afecta al 1-3% de la población general¹², principalmente a mujeres, con una relación mujer: hombre de 9: 1. Si bien se ha publicado la presencia de compromiso pulmonar en un rango muy variable (9 a 75%), cuando se toman como criterios la presencia de síntomas respiratorios y alteración funcional o radiológica, la prevalencia es de 9 a 22%¹³⁻¹⁶. Entre las manifestaciones pulmonares del SS además del compromiso intersticial se pueden

mencionar la presencia de afectación de la pequeña vía aérea (bronquiolitis) así como de la vía aérea de mayor calibre (bronquiectasias). También se han descrito casos de hemorragia alveolar, vasculitis, amiloidosis, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, disfunción diafragmática (“shrinking lung syndrome”), enfermedad granulomatosa tipo sarcoidosis, linfoma y pseudolinfoma.

Existen factores de riesgo para desarrollar enfermedad intersticial en el contexto de un SS como ser la hipergammaglobulinemia, linfopenia, FR positivo, presencia de anti-Ro y anti-La, descenso en la FVC y VEF₁, tabaquismo, sexo masculino y edad avanzada. El compromiso pulmonar puede ser intersticial o estar afectada principalmente la vía aérea. El patrón intersticial más frecuente es el de NSIP. Sin embargo, la LIP es un patrón con una fuerte asociación con el SS.

Si bien se han descrito evolución acelerada y curso agresivo, la afectación suele ser leve con buen pronóstico a largo plazo. El tratamiento utilizado en los distintos trabajos ha sido glucocorticoides como monodroga para el LIP^{11, 12} y asociado a otro inmunosupresor para NSIP^{6, 17}.

Bibliografía

- Gardiner P, Ward C, Allison A, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20(5): 831-837.
- Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88(2): 226-229.
- Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, et al. A follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990; 10(2): 47-49.
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 632-638.
- Shi JH, Liu HR, Xu WB, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration* 2009; 78(4): 377-386.
- Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130(5): 1489-1495.
- Aerni MR, Vassallo R, Myers JL, et al. Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: clinical implications in 12 patients. *Respir Med* 2008; 102(2): 307-312.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6): 796-803.
- Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009; 103(6): 846-853.
- Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 364-369.
- Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973; 57(3): 809-843.
- Peri Y, Agmon Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26(1): 105-117.
- Strimlan CV, Rosenow EC III, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70(03): 354-361.
- García Carrasco M, Ramos Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(4): 270-280.
- Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality-a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 173-179.
- Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30(10): 1317-1324.
- Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical. pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1): 794-799.