

Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo y vasculitis

A. García Cuesta, R. Carmona García, R. Menor Almagro

Las enfermedades del tejido conectivo son un amplio grupo de patologías de naturaleza autoinmune que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas. Uno de los más frecuentemente afectados es el aparato respiratorio. La manifestación pulmonar más prevalente es la neumopatía intersticial⁽¹⁾. Además, las infecciones debidas al estado de inmunodepresión de los pacientes y las reacciones adversas a los fármacos son otras de las principales causas de afectación.

La importancia de las nuevas técnicas diagnósticas que incluyen estudios inmunológicos, radiológicos, fibrobroncoscopia y pruebas funcionales respiratorias, han ayudado a la clasificación, diagnóstico, tratamiento precoz y establecimiento del pronóstico de estas enfermedades (Tablas 1, 2 y 3)⁽²⁾.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por artritis simétrica y afectación sistémica. De predominio femenino (3:1), su prevalencia en España es del 0,5%, con una incidencia máxima entre los 30 y los 50 años⁽³⁾. Entre sus manifestaciones extraarticulares, la lesión pulmonar afecta al 5% de los pacientes y es una causa importante de mortalidad, alcanzando hasta el 18% de los casos⁽⁴⁾.

Afectación pleural

Suele ser bilateral y asintomática, y es más frecuente en hombres con factor reumatoide (FR) positivo (95% de los casos). Puede desarrollarse hasta en un 20% en algún momento de la evolución de la enfer-

medad, y en la mitad de los casos se presenta próxima al diagnóstico. En ocasiones se relaciona con el brote articular y puede asociarse con otra afectación pulmonar, principalmente nódulos reumatoides o enfermedad intersticial. La clínica se caracteriza por dolor pleurítico, fiebre y disnea variable. El derrame es un exudado de predominio mononuclear, con cifras elevadas de LDH, y bajas de glucosa, con pH < 7,3. Su curso clínico es variable, pudiendo desaparecer entre 4 semanas y 3 meses, o evolucionar a neumotórax o fibrotórax con atrapamiento pulmonar que precise cirugía⁽⁴⁻⁵⁾.

Afectación parenquimatosa

Nódulos pulmonares

Pueden detectarse hasta en el 22% de los casos por TACAR y aumenta su frecuencia en pacientes de larga evolución, fumadores y con nódulos subcutáneos. Con frecuencia son asintomáticos, pero pueden producir tos y, aunque su complicación es rara, pueden cavitarse dando lugar a hemoptisis, neumotorax o infecciones. Su tamaño y número es variable, y se localizan con mayor frecuencia en lóbulos superiores y a nivel subpleural. El síndrome de Caplan o neumoconiosis de la AR se da en pacientes con exposición a polvo de carbón, amianto o sílice. En este caso los nódulos son de distribución periférica y pueden cavitarse o calcificarse⁽⁴⁻⁶⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial

Es la afectación pulmonar más frecuente. Puede preceder a la AR entre el 10 y el 25% de los casos,

TABLA 1. Pruebas diagnósticas y tratamiento de las principales afectaciones pulmonares en enfermedades del tejido conectivo.

Afectación pulmonar	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Pleuritis/derrame pleural	Análítica básica, inmunidad, pulsioximetría, toracocentesis. Biopsia en AR. Rx tórax: normal o derrame pleural.	Leve: AINES. No respuesta 24-48 h o moderado: prednisona 0,5-1 mg/kg/día Corticorresistencia: añadir metotrexato o azatioprina. Casos recidivantes: colchicina 1 m/8-12, horas principalmente en LES.
Neumonía lúpica aguda	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. FBC con BAL y biopsia en mala evolución. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. TACAR: infiltrados en vidrio deslustrado y zonas de engrosamiento reticular en panal de predominio inferior	Prednisona 1 mg/kg/día + pulsos de ciclofosfamida + antibioterapia. Graves: iniciar con metilprednisolona bolos i.v. (500-1.000 mg). Valorar soporte ventilatorio.
Hemorragia alveolar difusa	Análítica: anemia, ↑VSG, ↑PCR + alteración función renal, inmunidad, gasometría. FBC con BAL (hematíes o macrófagos con hemosiderina), biopsia en caso de duda. Pulsioximetría. PFR (aumento difusión CO). Rx tórax 2 planos. TACAR: infiltrados alveolares parcheados difusos.	Metilprednisolona bolos i.v. (500-1.000 mg), continuar con prednisona 1-2 mg/kg/día + ciclofosfamida + antibioterapia. No respuesta: plasmaféresis + Ig i.v. Soporte cardiovascular y UCI si precisa.
EPID/fibrosis pulmonar	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. De forma ambulatoria si no precisa ingreso: TACAR: infiltrado intersticial difuso, PFR, FBC con BAL y biopsia si mala evolución.	Prednisona 1 mg/kg/día oral con reducción progresiva + azatioprina 2-3 mg/kg/día (iniciar 25-50 mg día, dosis máxima 150)/ciclofosfamida 2 mg/kg/día. En LES prednisona + CFD. Valorar trasplante pulmonar.
Nódulos reumatoides y síndrome de Caplan	Análítica básica, Rx tórax 2 planos, TACAR: periférico/subpleurales predominio lóbulos superiores, pueden cavitarse o calcificarse.	Evitar exposición desencadenante. Tratar las complicaciones. Generalmente buen pronóstico.
Hipertensión pulmonar	Análítica: básica, NT-proBNP y BMP activos, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos (crecimiento AD y VD), EKG. De forma ambulatoria si no precisa ingreso: ecocardiografía, cateterismo derecho, TACAR: dilatación arterial pulmonar central o atenuación de vasculatura periférica, PFR, FBC con BAL y biopsia si mala evolución.	Tratar enfermedad desencadenante. Vasodilatadores + ACO/diuréticos/IECAs. Control de las arritmias. Prostanoides: epoprostenol, iloprost, treprostinil. Antagonista receptor endotelina-1: bosentán, sitaxsentán, ambrisentán. Inhibidores fosfodiesterasa-5: sildenafil, tadalafil. Plantear trasplante.
Tromboembolismo pulmonar	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos, EKG, ecocardiograma, AngioTAC pulmonar, eco doppler de MMII.	HBPM dosis terapéuticas 5-7 días (episodio agudo). En caso de portador de AFF, mantener INR 2-3 con ACO de forma indefinida. Filtro de la cava si contraindicación ACO, y embolectomía en TEP inestable.
Hiperreactividad bronquial	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. PFR (normal/patrón obstructivo, prueba BD+ y prueba PBI +).	Broncodilatadores, corticoides inhalados
Broquiolitis obliterante	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. PFR (patrón obstructivo y atrapamiento aéreo), TACAR con engrosamiento paredes bronquiales, enfisema centrolobulillar y bronquiectasia. Si precisa FBC y biopsia pulmonar.	Broncodilatadores, corticoides inhalados, prednisona 0,5-1 mg/kg/día v.o. + ciclofosfamida i.v. Trasplante pulmonar.

TABLA 1. (Continuación) Pruebas diagnósticas y tratamiento de las principales afectaciones pulmonares en enfermedades del tejido conectivo.		
Afectación pulmonar	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Bronquiectasias	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos. Cultivo de esputos. PFR (patrón obstructivo, puede haber atrapamiento aéreo), TACAR.	Broncodilatadores + corticoides inhalados si hiperreactividad bronquial. Fisioterapia respiratoria. Antibioterapia según cultivo 10 días (14-21 si <i>Pseudomonas</i>) v.o. o i.v.
Síndrome del pulmón encogido	Análítica: básica, inmunidad, gasometría. Pulsioximetría. Rx tórax 2 planos con aumento hemidiafragma, atelectasias, ↓ volúmenes pulmonares. PFR (patrón restrictivo y difusión normal), a valorar angioTAC.	Prednisona 0,5-1 mg/kg/día + inmunosupresores + β-adrenérgicos liberación retardada (salmeterol o formoterol).
Granulomatosis de Wegener (GW), PAM, síndrome de Churg-Strauss (SCS)	Análítica: básica, IFI y ELISA: c-ANCA/PR3 (predominio GW), p-ANCA/MPO (PAM, SCS). Rx tórax, fibrobroncoscopia, BAL y biopsia (pulmonar abierta si nódulos o masas periféricas), PFR. TACAR: patrón alveolo intersticial (hemorragia alveolar), fibrosis pulmonar fase evolucionada en PAM y GW. Nódulos o infiltrados pulmonares no migratorios en GW y migratorios en SCS.	Localizada: prednisona 1 mg/kg/día, metotrexato 0,3/kg/día hasta 25 mg generalizada: prednisona + pulsos CFD 15 mg/kg cada 2-3 semanas y luego mensual hasta remisión (mínimo 6). Mantenimiento: cotrimoxazol + prednisona + metotrexato (12 meses tras remisión) o azatioprina (18 meses tras CFD). Refractoriedad: rituximab, MFM.

TABLA 2. Patrones histológicos y radiológicos (TACAR) observados en las enfermedades reumatológicas.		
Patrón histológico	Patrón radiológico	Enfermedad reumatológica
Neumonía intersticial usual	Panal de abeja, bronquiectasias por tracción, engrosamiento de septos interlobulillares	Artritis reumatoide, ES, LES
Neumonía intersticial no específica	Vidrio deslustrado, engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias por tracción	ES, artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis
Neumonía organizada	Infiltrados periféricos	Artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis
Neumonía intersticial linfocítica	Vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, engrosamiento de septos interlobulillares, quistes	Síndrome de Sjögren
Bronquiolitis obliterante	Patrón en mosaico	Artritis rematoide
Daño alveolar difuso	Vidrio deslustrado, infiltrados alveolares	LES, polimiositis-dermatomiositis
Hemorragia alveolar	Infiltrados alveolares	LES, polimiositis-dermatomiositis

LES: lupus eritematoso sistémico; ES: esclerosis sistémica.

TABLA 3. Autoinmunidad en las enfermedades del tejido conectivo.	
Artritis reumatoide	Factor reumatoide +
LES	ANA+, anti DNA y anti Sm
Esclerodermia	Anti Scl 70
EMTC	Anti RNP U
Síndrome de Sjögren	Anti Ro (SSA), anti La (SSB)
Polimiositis	Anti Jo-1 y antirribonucleoproteínas

y presentarse en su inicio en un 10-20%. Su prevalencia clínica es del 7% y en autopsias del 35%. Su mayor prevalencia se da en hombres, edad tardía al diagnóstico, gravedad de la enfermedad, presencia de nódulos reumatoideos y FR. La sintomatología más frecuente es la tos seca y disnea progresiva de esfuerzo⁽⁶⁾. La radiografía, poco sensible en estadios iniciales, muestra patrón reticular, de predominio basal, con engrosamientos septales e imágenes en panal de abeja. El patrón histológico más frecuente es la NIU⁽⁷⁾.

Enfermedad de la vía aérea

Bronquiolitis obliterante

Es una complicación poco frecuente pero grave. Consiste en la obstrucción aguda o subaguda bronquiolar de predominio linfocítico, resistente a terapia broncodilatadora y elevada mortalidad. La asociación de infiltrado inflamatorio en los alveolos contiguos constituye la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), con mejor respuesta al tratamiento.

Bronquiectasias

Son de elevada prevalencia, aunque variable según las series. Pueden cursar de forma asintomática, si bien sus complicaciones causan infecciones de repetición, broncorrea, hemoptisis, hiperreactividad bronquial y disnea⁽⁸⁾.

Otras

La vasculitis como complicación en la AR es poco frecuente y se asocia mayor severidad y actividad de la enfermedad. La hemorragia alveolar difusa puede ser debida a vasculitis de pequeño vaso. Por último, la afectación de la articulación cricoartenoide con estridor inspiratorio y la hiperreactividad bronquial son otras entidades características de esta enfermedad reumatológica.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad del tejido conectivo con mayor afectación pulmonar. Estudios sobre los factores de riesgo de la lesión pulmonar en estos casos han encontrado asociación a niveles bajos de complemento, elevados niveles de anti-DNA, fases de actividad y larga duración de la enfermedad⁽⁹⁾.

Afectación pleural

Es la complicación pulmonar más frecuente (50% en algún momento de su evolución y 93% en autopsias) y está típicamente asociada al derrame pericárdico. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 5-10% de los casos, y de distribución bilateral en más de la mitad de los pacientes. Su clínica habitual es disnea, dolor pleural, tos y fiebre. El líquido pleural muestra LDH elevado y disminución del complemento, pudiendo hallarse anticuerpos antinucleares (ANA) y células LES. La evolución espontánea tiende a la resolución y su respuesta al tratamiento es buena^(4,9).

Afectación parenquimatosa

Neumonitis lúpica aguda

Es de baja prevalencia (entre 1-12%), con mayor frecuencia en los primeros cinco años del diagnóstico y en el postparto. Clínicamente presenta tos, fiebre, disnea y en ocasiones expectoración herrumbrosa. Las pruebas de imagen ofrecen infiltrados bilaterales de predominio en bases, vidrio deslustrado y zonas de engrosamiento reticular con patrón en panel. Puede evolucionar a una neumonitis intersticial crónica con alteración ventilatoria restrictiva y elevada mortalidad^(4,6,9).

Neumonitis intersticial crónica

Es poco frecuente (3-9% de los casos), aunque de forma subclínica se puede observar hasta en un tercio de los pacientes. Su presentación es similar a la de las neumonitis idiopáticas, con disnea, tos seca y crepitantes. En las pruebas de imagen se observan infiltrados en vidrio deslustrado, patrón reticular y panalización. Puede asociarse a anticuerpos anti-Ro⁽⁸⁾.

Hemorragia alveolar difusa

Es una complicación rara (2-5,4%) y de mal pronóstico, con una mortalidad de hasta el 92%. Cursa con sintomatología similar a la neumonitis lúpica, con mayor frecuencia de hemoptisis. Se asocia a anticuerpos antifosfolípidos y frecuente a alteración renal, junto a rápida anemia y elevación de reactantes de fase aguda⁽¹⁰⁾.

Afectación pulmonar vascular

Hipertensión pulmonar

Es una complicación grave del LES con una prevalencia del 0,5-14%. No se relaciona con la gravedad de la enfermedad y puede ser una forma de presentación inicial del LES. Su patogénesis se asocia con el daño endotelial, de probable causa autoinmune, que precisa estudio del síndrome antifosfolípido ante la presencia del tromboembolismo pulmonar. Aunque su clínica puede ser silente en el inicio, lo que dificulta el diagnóstico precoz, se presenta principalmente con disnea progresiva asociada a astenia y edema pulmonar, dolor torácico y tos seca, o manifestaciones distales con fenómeno de Raynaud^(4,11).

Hipoxemia aguda reversible

Se refiere a un episodio de insuficiencia respiratoria de instauración aguda, que se da con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados. Las pruebas de imagen no muestran anormalidad, y su respuesta al tratamiento de prednisona (0,5-1 mg/kg/día) o metilprednisolona es favorable^(4,8).

Afectación de la pared

Síndrome del pulmón encogido: en una complicación poco frecuente del LES (0,9-7%). Predomina en mujeres con LES grave, de larga evolución y refractarios al tratamiento. Se presenta con disnea, alteración de los músculos respiratorios con elevación diafragmática, atelectasias y disminución de los volúmenes pulmonares. Generalmente tiene buen pronóstico a largo plazo^(4,9,12).

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo de etiología desconocida caracterizada por alteración microvascular y proliferación de fibroblastos, con el consiguiente depósito de colágeno en los tejidos. La afectación pulmonar presenta una prevalencia cercana al 70%, supone la segunda manifestación orgánica tras las digestivas y es la principal causa de muerte⁽¹³⁾.

Afectación parenquimatosa

Enfermedad pulmonar intersticial: se presenta en el 40% de los pacientes con ES y entre los factores de riesgo se ha considerado el sexo masculino, raza negra, corta evolución de la ES, presencia de anticuerpo anti-Scl70, afectación cardíaca o articular, reducción temprana de la capacidad vital forzada y elevada VSG. Su curso es variable y su evolución a fibrosis depende de las poblaciones estudiadas y técnicas empleadas en su diagnóstico, pudiendo oscilar entre el 25 y 90%. A pesar de que la afectación pulmonar suele ser precoz, la sintomatología aparece de manera más tardía en forma de disnea, astenia y tos seca, de ahí la importancia de su detección temprana. La fibrosis del lecho vascular pulmonar puede causar hipertensión pulmonar^(6,13,14).

Afectación vascular

Hipertensión pulmonar (HTP)

La ES es la enfermedad del tejido conectivo con mayor asociación a HTP, y su prevalencia oscila entre

el 7 y 50%. Existe predominio del sexo femenino y es considerada como una complicación tardía de la ES (puede aparecer de 9 a 14 años tras el diagnóstico). Clínicamente cursa con disnea rápidamente progresiva en ausencia de afectación parenquimatosa. Representa una importante causa de mortalidad, con una supervivencia del 50% a los 12 meses del diagnóstico^(4,6,13,14).

Otros

Neumonías asociadas a reflujo gastroesofágico y aumento de la incidencia de carcinoma broncoalveolar son otras de sus complicaciones menos frecuentes.

POLIOMISITIS-DERMATOMIOSITIS

Ambas entidades son miopatías inflamatorias idiopáticas secundarias a lesión autoinmune en la musculatura estriada. Predominan en mujeres y se caracterizan por debilidad muscular proximal. Tienen signos y síntomas similares con la excepción de que en la dermatomiositis aparecen manifestaciones cutáneas típicas (exantema heliotropo y pápulas de Gottron).

Más del 50% de los pacientes presentan manifestaciones pulmonares. Las más frecuentes son la neumonía aspirativa, la hipoventilación y la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)⁽¹⁵⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se trata de una causa frecuente de morbilidad en estos pacientes que oscila entre un 20-78% según el método diagnóstico empleado⁽¹⁶⁾. Existen tres cursos evolutivos posibles: una forma aguda que cursa con daño alveolar difuso, una forma progresiva crónica que suele cursar con un patrón de NINE sin panalización, y formas subclínicas asintomáticas. Los anticuerpos antisintetasa son un factor predictivo de desarrollo de enfermedad intersticial, sobre todo el anti Jo-1. Su tratamiento se basa en corticoterapia y en ocasiones inmunosupresores (ciclosporina y azatioprina)⁽¹⁷⁾.

Otros

Neumonías por aspiración

Hasta el 50% de los pacientes tiene disfagia y la neumonía aspirativa puede aparecer hasta en el 17% de los casos. También son frecuentes las infecciones oportunistas (*Pneumocystis jiroveci* y *Candida albicans*).

Hipoventilación y fallo respiratorio por debilidad muscular

Es más frecuente en la dermatomiositis que en la polimiositis. Los valores espirométricos que pueden predecir el fallo ventilatorio son una presión inspiratoria y espiratoria menor del 30% del teórico, y una FVC menor del 55%⁽¹⁷⁾. La afectación pleural y la hipertensión arterial pulmonar son poco frecuentes en estos pacientes⁽¹⁸⁾.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Se trata de un enfermedad sistémica, crónica y autoinmune, caracterizada por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas con la consiguiente sequedad de mucosas. El síndrome de Sjögren (SS) puede ser primario o secundario a otras conectivopatías. Según las series, la afectación pulmonar sintomática en el SS oscila entre el 9 y el 24% de los casos durante el curso de su enfermedad. Sin embargo, estudios en pacientes asintomáticos muestran afectación pulmonar hasta en el 75% de los casos⁽¹⁸⁾.

Afectación de la vía aérea

La afectación de vías altas consiste en síntomas relacionados con la sequedad glandular, principalmente costras nasales, epistaxis, disfonía y xerofalmia. Respecto a las vías bajas, la dificultad para eliminar secreciones ocasiona la aparición de xerotrquea, atelectasias, bronquiectasias y neumonías de repetición.

La bronquiolitis folicular es una de las manifestaciones más comunes aunque de curso y pronóstico generalmente bueno. También se ha descrito una asociación del SS primario con EPOC e hiperreactividad bronquial.

Afectación parenquimatosa

Enfermedad pulmonar intersticial: es la forma de afectación más frecuente, generalmente con patrón histológico de NINE. El desarrollo de quistes y la fibrosis pulmonar son hallazgos irreversibles relacionados con peor pronóstico^(6,7,18,19).

Otros

Trastornos linfoproliferativos, como neumonía intersticial linfocítica, linfoma, pseudolinfoma y granulomatosis linfoide. La hipertensión pulmonar y el derrame pleural son infrecuentes en el SS primario, por

lo que si aparecen, hay que sospechar SS secundario a otra enfermedad sistémica.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor varía en función de pruebas diagnósticas como el lavado broncoalveolar (BAL) y la TAC. Así, el predominio de linfocitos sobre los neutrófilos en el BAL (con descenso del cociente CD4/CD8) y la existencia de áreas de vidrio deslustrado en la TAC indicarán buena respuesta a terapia. El pronóstico depende de la presencia o ausencia de fibrosis, la cual no responde a glucocorticoides ni inmunosupresores.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Representa un síndrome de solapamiento de enfermedades como LES, esclerodermia y polimiositis, y se caracteriza por edema de manos, artritis simétrica, fenómeno de Raynaud yacroesclerosis junto a la presencia del anticuerpo antirribonucleoproteína.

La afectación pleuropulmonar se da en más del 85% de los pacientes, con neumopatía intersticial hasta en el 65% de los casos, la mayoría asintomática. El predominio histológico es el patrón de NINE y puede evolucionar a fibrosis en el 26% de los casos. Es típico el descenso de la difusión de CO en las pruebas funcionales respiratorias^(4,15).

La hipertensión pulmonar aparece en un 14-24% de los casos, sin embargo es la principal causa de muerte en los pacientes con EMTC, por lo que se recomienda cribado anual a estos pacientes mediante ecocardiografía transtorácica. El tratamiento específico de la HTP en la EMTC es similar al de la esclerosis sistémica (ES). Se valorarán combinación de inmunosupresores (corticoides y ciclofosfamida), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), anticoagulación y tratamiento del fallo cardiaco si se produjera^(15,20).

VASCULITIS

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se definen por la presencia de leucocitos en las paredes de los vasos sanguíneos. La pérdida de la integridad de los vasos puede conducir al sangrado y compromiso de su luz, dando lugar a isquemia tisular y necrosis.

Los vasos afectados varían en tamaño y ubicación en asociación con el tipo de vasculitis. La etiopatogenia exacta de estas enfermedades es desconocida en

muchos casos, pudiendo ocurrir como un proceso primario o ser secundarias a otras enfermedades subyacentes. La clasificación más utilizada es la del Consenso de Chapel Hill, y su posterior revisión del 2012 donde se crearon nomenclaturas más descriptivas (Tabla 4)⁽²¹⁾.

Las vasculitis son enfermedades a menudo graves que requieren un diagnóstico preciso y un tratamiento precoz. La participación de órganos afectados puede ocurrir de forma aislada o sistémica y algunas de ellas afectan al pulmón de forma constante.

Poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener)

Es una vasculitis sistémica con inflamación granulomatosa necrosante clasificada dentro de las vasculitis de vasos de pequeño calibre. De etiología desconocida, afecta principalmente a las vías respiratorias superiores e inferiores y a los glomérulos renales. De baja prevalencia (190/millón habitantes), afecta fundamentalmente a adultos (máxima incidencia mayores 65 años), con ligero predominio en hombres⁽⁶⁾.

Dentro de las manifestaciones respiratorias, las más comunes son las que afectan a las vías respiratorias superiores (fosas nasales, senos paranasales y oídos): rinosinusitis crónica, secreciones purulentas y sanguinolentas nasales, epifora, mucocelos paranasales, otitis media serosa, deformidad y obstrucción de tabique nasal, "deformación en silla de montar". Las manifestaciones clínicas de las vías respiratorias inferiores incluyen tos, hemoptisis, disnea, estridor y dolor pleurítico. Varían en función de si existe enfermedad traqueobronquial, nódulos parenquimatosos pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial o hemorragia alveolar. En más de la mitad de los casos aparecen nódulos pulmonares múltiples, con tendencia a la cavitación y predominio en campos pulmonares inferiores^(6,15,22).

El diagnóstico se basa en una combinación de manifestaciones clínicas, pruebas analíticas, pruebas de función pulmonar, radiología, fibrobroncoscopia y biopsia del tejido afecto. Dentro de las pruebas analíticas, la más importante es la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA), principalmente PR3-ANCA, útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad. También pueden aparecer leucocitosis, trombocitosis, anemia, elevación de VSG y de PCR⁽²³⁾. Dentro de las pruebas radiológicas, la TC puede revelar lesiones no visibles en la radiología simple, detectando

TABLA 4. Clasificación de las vasculitis.

Vasculitis de vasos grandes

- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de células gigantes

Vasculitis de vasos de mediano calibre

- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vasos de pequeño calibre

- Vasculitis asociadas a ANCA:
 - Poliangeítis microscópica
 - Poliangeítis granulomatosa (Wegener)
 - Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)
- Mediadas por complejos inmunes:
 - Enfermedad mediada por anticuerpo anti-MBG
 - Vasculitis crioglobulinémica esencial
 - Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
 - Vasculitis anti-C1q

Vasculitis de vasos de tamaño variable

- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Cogan

Vasculitis que afectan a un solo órgano

- Vasculitis primaria del sistema nervioso central
- Angeítis leucocitoclástica cutánea
- Aortitis
- Arteritis cutánea

Vasculitis asociada a enfermedad sistémica

- Vasculitis lúpica
- Vasculitis sarcioidea
- Vasculitis reumatoide

Vasculitis asociada a ciertas etiologías:

- Relacionadas con virus de hepatitis C
- Relacionadas con virus de hepatitis B
- Aortitis asociadas a sífilis
- Vasculitis relacionadas con drogas
- Vasculitis relacionadas con neoplasias

cavitación de nódulos, opacidades alveolares y lesiones estenóticas. El diagnóstico definitivo lo dará la biopsia nasal, cutánea, renal o pulmonar. Sin embargo, los pacientes deben ser tratados empíricamente ante alta sospecha de vasculitis con analítica compatible.

El tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y las complicaciones asociadas. Desde el punto de vista terapéutico inicial diferenciamos dos grupos:

- Enfermedad leve (sin afectación grave de órganos vitales): se sugiere un régimen de glucocorticoides en combinación con metotrexato. En caso de

TABLA 5. Criterios diagnósticos de la ARA (*American College of Rheumatology*) para la enfermedad de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss.**Granulomatosis de Wegener**

1. Inflamación nasal u oral: desarrollo de úlceras dolorosas o no dolorosas o secreción nasal purulenta o hemática
 2. Radiografía de tórax alterada: presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavitaciones en la radiografía de tórax
 3. Sedimento urinario alterado: microhematuria (> 5 hematíes/campo) o cilindros hemáticos
 4. Inflamación granulomatosa: cambios histológicos de inflamación granulomatosa en la pared vascular (arteria o arteriola) o en áreas perivascuales o extravasculares
- Deben estar presentes al menos 2 de los 4 criterios, y presenta una sensibilidad del 8,2% y especificidad el 92%.

Enfermedad de Churg-Strauss

1. Enfermedad de Churg-Strauss
 2. Asma: antecedentes de disnea o sibilantes difusos con la espiración
 3. Eosinofilia: eosinofilia en sangre periférica $> 10\%$
 4. Mononeuropatía o polineuropatía: desarrollo de mononeuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía (típicamente de distribución en guante de calcetín) atribuible a la vasculitis sistémica
 5. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios: infiltrados en la radiografía de tórax (excluyendo los infiltrados fijos) atribuibles a la vasculitis sistémica:
 6. Alteración de los senos paranasales: antecedentes de dolor o hipersensibilidad de los senos paranasales de tipo agudo o crónico, u opacificación radiográfica de los senos paranasales
 7. Eosinófilos extravasculares: acúmulos de eosinófilos en áreas extravasculares en biopsia que incluyan arterias, arteriolas o vénulas
- Deben estar presentes al menos 4 de los 6 criterios, y presenta una sensibilidad del 85% y especificidad el 99,7%.

ineficacia o de enfermedad progresiva deben ser tratados con ciclofosfamida.

- Enfermedad moderada y grave: existen diversas pautas de tratamiento inmunosupresor inicial en estos pacientes. En general, se recomienda un régimen que consiste en glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida (oral o intravenosa). Los pacientes seleccionados con enfermedad grave pueden beneficiarse de la adición de la plasmaféresis.

En la fase de mantenimiento a menudo se suelen usar modalidades de tratamiento menos tóxicas, siendo las más utilizadas azatioprina (2 mg/kg/día en la mayoría de los pacientes) o metotrexato (dosis 0,3 mg/kg/semana, en incremento progresivo de 2,5 mg/semana hasta máximo de 25 mg una vez por semana).

En caso de enfermedad refractaria o efectos secundarios a corticoterapia o a inmunosupresores habituales, pueden ser de utilidad el rituximab (375 mg/m²/semana 4 semanas o dos dosis de 1 g en 15 días) o el micofenolato de mofetilo (2 g/día), además de leflunomida, globulina antitumoral o anti-TNF^(8,24).

El tratamiento de las complicaciones asociadas incluye el uso de antibióticos (tópicos en el caso de lesiones nasales), dilataciones de la vía aérea con o sin colocación de *stent* para las estenosis traqueales y/o bronquiales, e incluso la cirugía reconstructiva

que puede proporcionar una vía aérea funcional al paciente.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PAM) es considerada por muchos autores dentro del cuadro clínico de la poliangeítis granulomatosa. Clínicamente se diferencia en que esta última afecta con menos frecuencia a la vía aérea superior y que puede afectar al riñón de forma exclusiva. Dentro de las pruebas analíticas se asocia también a ANCA pero con patrón perinuclear (p-ANCA). El tratamiento en ambos casos suele ser similar, dependiendo de la afectación orgánica.

Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)

Está clasificada dentro de las vasculitis de vasos de mediano y pequeño calibre. Se caracteriza por la presencia de asma, rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica. La afectación orgánica más frecuente es el pulmón, seguida de la lesión cutánea, aunque también puede darse afectación sistémica.

La edad media de diagnóstico se sitúa cercana a los 40 años, con ligero predominio en el varón. La etiopatogenia exacta es desconocida, aunque algunos factores genéticos pueden predisponer a su aparición. Varios medicamentos se han relacionado con exis-

TABLA 6. Principales afectaciones pulmonares debidas a efectos secundarios de los fármacos.

Fármaco	Efecto secundario
AINES	Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico
Antimicrobianos	Nitrofurantoína, ampicilina, minociclina, pentamidina en aerosol
Metotrexato	Neumonía por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico
Leflunomida	Infecciones respiratorias
Sulfasalazina	Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante
Sales de oro	Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante
Azatioprina	Neumonitis, fibrosis pulmonar
Ciclofosfamida	Neumonitis, fibrosis pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico
Ciclosporina	Linfoma, tumores sólidos
D-penicilamina	Neumonitis, bronquiolitis obliterante, hemorragia alveolar
Tacrolimus	Disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural
Etanercept	Neumonitis, fibrosis pulmonar, bronquitis, infecciones vías respiratorias superiores
Infliximab	Infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, disnea. Poco frecuente: edema pulmonar, broncoespasmo, derrame pleural, neumonitis y fibrosis pulmonar
Adalimumab	Infecciones respiratorias, tos, disnea, asma. Poco frecuentes: TEP, enfermedad pulmonar intersticial, EPOC, neumonitis, derrame pleural, fibrosis pulmonar
Certolizumab	Infecciones respiratorias y tuberculosis como complicaciones graves más frecuentes
Golimumab	Infecciones respiratorias
Rituximab	Disnea, tos, bronquitis, neumonía, broncoespasmo
Anakinra	Neumonía
Tocilizumab	Infecciones respiratorias superiores y neumonía. Poco frecuente incluso uso en su tratamiento en AR: neumopatía intersticial
Abatacept	Ligero riesgo de infecciones más elevado y grave en AR y EPOC. Disminución a la respuesta a la vacunas de <i>Haemofilus influenza</i> y neumococo
Belimumab	Infecciones respiratorias altas

tencia de esta vasculitis, como son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, glucocorticoides inhalados y omalizumab. Sin embargo, parece que la asociación es más probable debido al desenmascaramiento de la enfermedad subyacente^(15,25).

Clínicamente se desarrolla en tres fases secuenciales, no siempre distinguibles:

- Fase prodrómica: caracterizada por la enfermedad atópica, rinitis alérgica y asma.
- Fase eosinofílica: eosinofilia en sangre periférica y la infiltración eosinofílica de múltiples órganos, especialmente los pulmones y el tracto gastrointestinal.
- Fase vasculítica: síntomas y signos constitucionales inespecíficos como la pérdida de peso, malestar general, astenia y fiebre.

El diagnóstico se basa en la clínica, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y en la anatomía patológica. En las pruebas de laboratorio destaca además de la eosinofilia periférica la presencia de ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA)⁽²³⁾. Las manifestaciones radiológicas son diversas, pudiendo aparecer infiltrados parcheados cambiantes, nódulos no cavitados o derrame pleural. Los criterios diagnósticos más utilizados son los criterios de Lanham de la *American College of Rheumatology* (Tabla 5).

El tratamiento primario son los glucocorticoides que se asociarán a inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) en los casos de enfermedad avanzada o refractaria al tratamiento. Se inicia con prednisona a una dosis de 0,5-1,5 mg/kg/día. La dosis más alta se emplea en casos graves, como insuficiencia respiratoria

inminente, afectación cardíaca, glomerulonefritis y neuropatía. Una vez controlada la clínica se procede, según la tolerancia, a la disminución de dosis gradual durante aproximadamente 12 a 18 meses⁽⁸⁾. El uso de agentes biológicos como rituximab o mepolizumab parecen ser una prometedora alternativa terapéutica^(8,26). El pronóstico de la enfermedad ha mejorado significativamente desde el uso generalizado de la corticoterapia y agentes inmunosupresores para pacientes con enfermedad más grave, con tasas de supervivencia de más del 70-90% a los 5 años⁽²⁷⁾.

VASCULITIS ASOCIADA A SARCOIDOSIS

En raras ocasiones, la vasculitis que implica pequeñas, medianas o grandes arterias se produce como consecuencia de la sarcoidosis, considerada como variante de la sarcoidosis clásica. Hay muchas similitudes con la granulomatosis de Wegener, presentando ambas enfermedades granulomatosas manifestaciones comunes como la afectación del tracto respiratorio superior e inferior. Sin embargo, es importante diferenciar entre estas dos entidades, debido al tratamiento e implicaciones pronósticas. La ausencia de cANCA será determinante en este diagnóstico diferencial. En las pruebas radiológicas se pueden apreciar nódulos pulmonares múltiples con o sin cavitación, así como adenopatías hiliares y derrame pleural. El curso de esta enfermedad es benigno, remitiendo a veces de forma espontánea, aunque en ocasiones hay que utilizar glucocorticoides orales (prednisona a dosis de 40 a 60 mg/día), con buen pronóstico en la mayoría de los casos⁽²⁸⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS

Aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) presentan reacciones adversas que obligan a suspender la terapia en más de la mitad de los casos. En las reacciones adversas de los fármacos a nivel pulmonar deberemos tener especial precaución en fumadores y en diagnosticados de EPOC, debido al broncospasmo y a la asociación a neoplasias (Tabla 6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. Arch Bronconeumol. 2010; 46(Supl 5): 1-21.

2. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. J Thorac Imaging. 2009; 24: 299-309.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, the EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 88-95.
4. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 249-60.
5. Komarla A, Yu GH, Shahane A. Pleural effusion, pneumothorax, and lung entrapment in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2015; 21: 211-5.
6. Duró Pujol, et al. Reumatología clínica, 1ª edición. Barcelona: Elsevier; 2010.
7. Ysamat Marfáa R, Benito Ysamata A, Espejo Pérez S, Blanco Negredo M, Roldán Molina R. Patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. Radiología. 2013; 55: 107-17.
8. Aragonés Manzanares R, Jiménez Núñez FG. Urgencias y cuidados críticos en reumatología, 1ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
9. Alamoudi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. Respirology. 2015; 20: 474-80.
10. Pérez Acevez E, Pérez Cristóbal M, Espinola Reyna G, Ariza Andraca R, Xibille Fridmann D, Barile Fabris L. Disfunción respiratoria crónica por hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso crónico y vasculitis primaria. Reumatol Clin. 2013; 9: 263-8.
11. Xia YK, Tu SH, Hu YH, Wang Y, Chen Z, Day HT, Ross K. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. Rheumatol Int. 2013; 33: 1211-7.
12. Gheita TA, Azkalany GS, El-Fishawy HS, Nour Eldin AM. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus patients; clinical characteristics, disease activity and damage. Int J Rheum Dis. 2011; 14: 361-8.
13. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? Eur Respir Rev. 2015; 24: 411-9.
14. Silva Fernández L, Muñoz Carreño P, Sanz Sanz JL, Andreu Sánchez JL. Neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2006; 7: 151-64.
15. Rua-Figueroa I, et al. Manual de la SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, 1ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014.
16. Hallowell R, Ascherman D, Danoff S. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. Semin Respir Crit Care Med. 2014; 35: 239-48.
17. Gómez L, Bonilla G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 249-60.
18. Ruano C, et al. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. Curr Probl Diagn Radiol. 2015; 44: 47-59.

19. Stojan G, et al. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 354-60.
20. Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26: 61-72.
21. Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrairo F, et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012; 65: 1-11.
22. Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Bernal-Blanco JM, Cervantes-Ramírez D, Martínez-Martínez R, et al. Manifestaciones pulmonares de la granulomatosis con poliangeitis. *Reumatol Clin.* 2014; 10: 288-29.
23. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Rangel Velázquez S, Sánchez Rodríguez V, Ramos Ríos MA, Fuentes Smith LE. Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo: positividad y correlación clínica. *Reumatol Clin.* 2015; 11: 17-21.
24. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 634-43.
25. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65: 132-8.
26. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Rúoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmune Rev.* 2015; 14: 341-8.
27. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1011-7.
28. Liu Y, Li S, Cao J, Wang YX, Bi YL, Xu ZJ, Huang H. Concurrence of sarcoidosis and Takayasu aortitis. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128: 851-2.
29. Pérez-Zafra B, Descalzo MA, Carmona L y Grupo de Estudio BIOBADASER. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF. Análisis de un registro de terapias biológicas. *Reumatol Clin.* 2008; 4: 90-5.