

# Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar

Carmen Navarro

Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan. México DF. México.

## Resumen

La enfermedad pulmonar está presente en la mayoría de los pacientes con esclerodermia y actualmente es la principal causa de mortalidad. Dos tipos de daño predominan en estos pacientes: la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. Las dos son difíciles de diagnosticar en forma temprana; sin embargo, la búsqueda intencionada de alteraciones pulmonares mediante el uso de herramientas diagnósticas, como pruebas inmunológicas, pruebas de función respiratoria, tomografía de alta resolución, lavado bronquioloalveolar, ecocardiografía, cateterismo cardíaco o biopsia pulmonar, ayuda a detectar el grado de afección y permite instituir un tratamiento específico del órgano. Los avances en el uso de inmunomoduladores, vasodilatadores y otros fármacos emergentes ofrecen nuevas expectativas a los enfermos con esclerosis sistémica progresiva.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar intersticial. Hipertensión arterial pulmonar. Esclerosis sistémica progresiva.

## Pulmonary involvement in systemic sclerosis. Alveolitis, fibrosis and pulmonary arterial hypertension

Lung disease is present in most of the patients with systemic sclerosis and is now the most important cause of mortality. Interstitial lung disease and pulmonary hypertension are, so far, the main disorders found and both are difficult to detect at the earliest stages. However, diagnostic tools such as immunological test, lung function test, high resolution CT, bronchoalveolar lavage, echocardiography, right-side cardiac catheterization, or lung biopsy are necessary to accurately evaluate the

clinical status and allow to improve the management organ-specific *ad hoc*. Progress in immunological and vascular therapies as well as other emergence drugs offer new expectations to scleroderma patients.

**Key words:** Interstitial lung disease. Pulmonary hypertension. Progressive systemic sclerosis.

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, caracterizada por autoinmunidad, daño endotelial y fibrosis de la piel y los órganos viscerales. La enfermedad pulmonar es una manifestación muy común, actualmente es la principal causa de mortalidad, y ocurre tanto en la forma limitada como en la forma difusa de ES.

Los pacientes con esclerodermia pueden presentar principalmente 2 tipos de afecciones pulmonares: fibrosis intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque con menos frecuencia pueden cursar con neumonía por aspiración, telangiectasia endotraqueal, hemorragia alveolar, neumotórax, neumoconiosis, enfermedad pleural y neoplasias<sup>1</sup>.

## Enfermedad pulmonar intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial es la forma de afección pulmonar más frecuente en ES; en estudios post mórtem, la afección pulmonar intersticial se presenta por encima del 70-80%<sup>2</sup> y por pruebas de función respiratoria, hasta en el 40%. La presentación clínica generalmente es gradual y progresiva, aunque en muy raras ocasiones pueden presentarse síntomas pulmonares precediendo al inicio de las manifestaciones cutáneas. Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no haya cambios radiológicos o evidencia en pruebas de función respiratoria, lo cual indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación de tórax se escuchan estertores crepitantes bibasales descritos como

Correspondencia: Dra. C. Navarro.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.  
Calzada de Tlalpan 4502. Sección XVI. 14080 Tlalpan. México DF. México.  
Correo electrónico: mcnavigo@yahoo.com

secos. Con el incremento en la severidad de la fibrosis pulmonar, un paciente puede presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha con incremento del segundo ruido cardíaco o hasta con S3<sup>3</sup>. Los pacientes con ES, a diferencia de los enfermos con enfermedad pulmonar intersticial de otras etiologías, no presentan hipocratismos digitales debido a la esclerodactilia<sup>1</sup>. El dolor de tipo pleurítico y la hemoptisis son muy raros y, de hecho, cuando se presentan hay que descartar otros diagnósticos, como las neoplasias<sup>4</sup>.

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. La anomalía más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ), que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos<sup>3</sup>. En la forma difusa de la ES se observa principalmente un patrón restrictivo caracterizado por disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), la capacidad vital (VC) y/o la capacidad vital forzada (FVC) y daño en el intercambio gaseoso, con disminución de la  $DL_{CO}$ . El mayor deterioro es en los primeros 4 años de la enfermedad. La disminución de la  $DL_{CO}$  es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, e incluso es más sensible que la tomografía computarizada (TC) de alta resolución<sup>5</sup>. Una reducción de la  $DL_{CO}$  mayor del 40% está asociada con un mal pronóstico, con una supervivencia del 9% a los 5 años, mientras que una  $DL_{CO}$  mayor del 40% se relaciona con tasas de supervivencia del 75%<sup>6</sup>.

La telerradiografía de tórax tiene limitaciones en sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, debido a que un paciente puede tener síntomas y una radiografía normal, por lo que cuando se tiene cambios radiográficos, la enfermedad pulmonar puede estar muy avanzada. La mayoría de los casos con radiografías anormales muestran un patrón reticulonodular, generalmente en las bases. La TC de alta resolución (HRCT) se ha establecido como el estándar para el diagnóstico en enfermedad pulmonar intersticial. Hasta el 44% de los pacientes con radiografías de tórax normales tienen anomalías en la HRCT. Los cambios que pueden evidenciarse por HRCT en la ES son imágenes en vidrio esmerilado aislado o con opacidades reticulares, que se relacionan con alveolitis en la histología, o una imagen con patrón reticular con o sin imágenes en panal de abeja, con cambios fibróticos histológicos (fig. 1)<sup>3,7-9</sup>.

Los anticuerpos antinucleares se encuentran presentes en un 90-100% de los pacientes con ES y no tienen correlación con la presencia o la severidad de daño pulmonar. No obstante, los anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70), presentes en el 40% de los casos, se asocian con el desarrollo de alveolitis fibrosante y se presentan en pacientes que tienen la forma difusa de la ES. Por otro lado, los anticuerpos anticentrómero, presentes en un 70-80% de los casos con la forma cutánea limitada,



**Figura 1.** Tomografía de alta resolución en la que se aprecia una imagen en vidrio esmerilado, engrosamiento septal y fibrosis en las bases pulmonares.

muestran una fuerte asociación con el desarrollo de HAP. Generalmente los anticuerpos antitopoisomerasa I y anticentrómero son excluyentes entre sí. Recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos anticélulas endoteliales en pacientes con ES progresiva y fibrosis pulmonar, aunque el papel patogénico de estos anticuerpos no se ha esclarecido<sup>10-12</sup>.

Existe una forma muy rara de ES, sin cambios de esclerosis en la piel (esclerodermia sin esclerodermia). Estos pacientes tienen fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, anticuerpos antinucleares positivos y cambios en la capilaroscopia, lo que permite diferenciarlos de la fibrosis pulmonar idiopática; el diagnóstico en estos casos se realiza por la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I<sup>13</sup>.

El lavado bronquioloalveolar (LBA), aunque es un procedimiento invasivo, puede ayudar a definir la actividad de la enfermedad y también sirve como indicador pronóstico. Generalmente muestra cambios de inflamación activa, con incremento en el número de linfocitos, aun en casos sin datos clínicos de afección pulmonar (alveolitis subclínica), y como se ha descrito en otras enfermedades pulmonares, la neutrofilia se asocia con enfermedad progresiva y de mal pronóstico; varios informes muestran asociación entre los valores de la neutrofilia y la disminución de la  $DL_{CO}$ <sup>14,15</sup>.

El patrón histopatológico que se encuentra con una frecuencia de casi el 80% en una biopsia pulmonar es neumonía intersticial inespecífica (NSIP) (fig. 2); sin embargo, también algunos pacientes muestran cambios de neumonía intersticial usual (UIP) (11%) o alteraciones vasculares por HAP. En teoría, los pacientes con patrón histológico de NSIP tienen mejor pronóstico que con UIP, pues éstos tienen enfermedad pulmonar más avanzada con menores cifras de  $DL_{CO}$ ; sin embargo, en

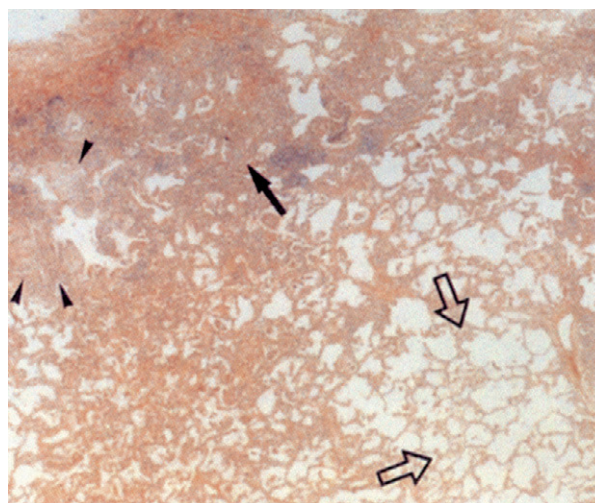
un trabajo publicado por Bouros et al<sup>5,7,9</sup>, se comunicaron tasas de supervivencia a 5 años parecidas en pacientes con cualquiera de los 2 patrones histológicos.

A pesar del avance en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y de las técnicas para diagnósticos más precoces del compromiso pulmonar intersticial, el tratamiento continúa siendo desalentador, en parte porque no hay estudios clínicos doble ciego o estudios controlados con placebo.

Los corticoides son el tratamiento de elección para algunas enfermedades pulmonares intersticiales, sobre todo las que tienen un fondo inmunitario/autoinmunitario; sin embargo, no se ha comprobado que sean de utilidad para la forma idiopática y su uso en ES debe ser discreto, pues se puede precipitar una crisis renal en estos enfermos<sup>7</sup>. No obstante, se continúa utilizando dosis bajas de esteroides orales (10 mg de prednisona) en combinación con un agente inmunodepresor.

La ciclofosfamida (CyC) es el agente más ampliamente utilizado para la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) secundaria a ES; varios estudios clínicos no controlados comunican la mejoría o estabilización de pacientes tratados con CyC intravenosa, evaluando a los enfermos mediante pruebas de función pulmonar y HRCT. Un estudio abierto comunicó el uso de CyC oral (2 mg/kg/día) durante un período de 1 año en 33 pacientes con alveolitis activa, con buena respuesta<sup>16</sup>. El mismo grupo propuso que la presencia del polimorfismo T-889C en el promotor de la interleucina (IL) 1 alfa puede influir en la respuesta a CyC oral en estos pacientes<sup>17</sup>. Recientemente Tashkin et al<sup>18</sup> publicaron un estudio clínico, doble ciego y controlado con placebo, de CyC oral (< 2 mg/kg/día) durante 1 año; los pacientes fueron evaluados durante 1 año más. Los resultados fueron que los pacientes con CyC tuvieron mejoría en la disnea, la FVC y la capacidad pulmonar total; el engrosamiento de la piel, la calidad de vida y la mejoría funcional pulmonar se mantuvieron durante 1 año más. No se comunicó mejoría en el intercambio gaseoso. Los efectos adversos fueron mayores en este grupo, pero sin diferencias significativas. Liossis et al<sup>19</sup> publicaron recientemente la respuesta de 5 pacientes en un estudio abierto con el uso de mofetil micofenolato y dosis bajas de corticoides durante 4 a 6 meses, y obtuvieron mejoría en la disnea, la tos, la FVC, el DL<sub>co</sub> y los cambios en la HRCT.

En un estudio abierto<sup>20</sup>, 8 pacientes fueron tratados durante 1 año con azatioprina (Aza); la FVC mejoró en 5 pacientes y los otros 3 permanecieron estables. El clorambucil, la ciclosporina A y la rapamicina son ejemplos de otros inmunodepresores utilizados, con los que se ha comunicado casos aislados de mejoría. El uso de agentes antifibrosantes como la colchicina o la D-penicilamina no han demostrado que sean útiles en revertir la fibrosis. Otras estrategias terapéuticas incluyen la inducción de tolerancia a colágeno tipo I, el uso de globulina antitumócica, pirfenidona, terapia biológica con rituximab o

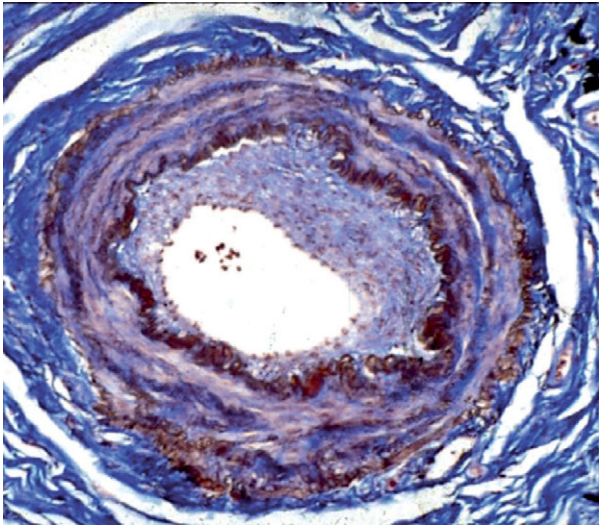


**Figura 2.** Microfotografía que muestra neumonía intersticial inespecífica en un paciente con esclerosis sistémica progresiva (x10).

bosentán, trasplante de células pluripotenciales o trasplante pulmonar<sup>21,22</sup>.

## Hipertensión arterial pulmonar

La HAP, definida como un incremento > 20 mmHg de la arteria pulmonar en reposo o > 30 mmHg al ejercicio, puede ocurrir en la ES secundaria a enfermedad intersticial pulmonar o enfermedad cardíaca. La forma aislada se presenta más frecuentemente (el 65% por histopatología) en la ES de tipo limitado como el síndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud, alteraciones de Esófago, eSclerodactilia y Telangiectasias), y se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos anticentrómero. Los síntomas más frecuentes son disnea, fatiga, en ocasiones dolor torácico o síncope. A la exploración física, se puede auscultar el segundo ruido pulmonar incrementado, y los pacientes generalmente tienen telangiectasias, fenómeno de Raynaud y úlceras cutáneas más severas, y a la capilaroscopia se puede apreciar la dilatación de asas capilares. Las pruebas de función respiratoria muestran una disminución aislada de la DL<sub>co</sub>, en la radiografía de tórax se aprecia crecimiento de la arteria pulmonar, puede haber cardiomegalia y los campos pulmonares son normales<sup>3,23</sup>. La HRCT muestra la normalidad del parénquima pulmonar, con dilatación de la arteria pulmonar. El estudio de elección es con ecocardiografía y cateterismo cardíaco. En un estudio reciente se demostró que un gradiente de la válvula tricúspide > 45 mmHg por ecocardiograma o una DL<sub>co</sub> < 55% son suficientes para hacer el diagnóstico de HAP avanzada de manera no invasiva; sin embargo, en algunos casos es necesario realizar cateterismo cardíaco<sup>24</sup>. La histología muestra hiperplasia



**Figura 3.** Microfotografía de un vaso sanguíneo del intersticio pulmonar con hiperplasia de la íntima (Masson,  $\times 40$ ).

e hipertrofia de la media y la íntima de los vasos sanguíneos (fig. 3).

La HAP se ha tratado con vasodilatadores, antagonistas del calcio, antagonistas del receptor de la angiotensina II, prazocina<sup>25</sup> y otros, con buena respuesta a corto plazo; sin embargo, no se ha demostrado eficacia a largo plazo. El iloprost (prostaciclina) intravenoso disminuye la presión media de la arteria pulmonar, pero se desconoce su eficacia a largo plazo. El epoprostenol y el bosentán actualmente están aprobados para su uso, con buenos resultados<sup>25,26</sup>. Hay algunas publicaciones sobre trasplante pulmonar con malos resultados, principalmente por complicaciones debidas al reflujo gastroesofágico.

## Bibliografía

1. Bolster M, Silver RM. Lung Disease in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Semin Respir Crit Care Med.* 1999;20:109-20.
2. Scully RE, Mark EJ, MacNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1989;320:1333-40.
3. Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7:79-97.
4. Silver RM, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:199-216.
5. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J.* 2001;18:S69-80.

6. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146-50.
7. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:748-55.
8. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol.* 2003;44:258-64.
9. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232:560-7.
10. Senecal JL, Henault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma) *J Rheumatol.* 2005;32:1643-9.
11. Streen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35-42.
12. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity.* 2005;38:65-72.
13. Vano Sanchis D, Arranz Garcia G, Yglesias PJ. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:382-3.
14. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med.* 1990;88:470-6.
15. Meloni F, Caporali R, Marone Bianco A, Paschetto E, Morosini M, Fietta AM, et al. BAL cytokine profile in different interstitial lung diseases: a focus on systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:111-8.
16. Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre [publicación electrónica antes de imprenta]. *Clin Rheumatol.* 2006;doi:10.1007/s10067-006-0254-x.
17. Beretta L, Cappiello F, Barili M, Bertolotti F, Scorza R. T-889C IL-1alpha promoter polymorphism influences the response to oral cyclophosphamide in scleroderma patients with alveolitis [publicación electrónica antes de imprenta]. *Clin Rheumatol.* 2006 Apr 25.
18. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66.
19. Lioussis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease [publicación electrónica antes de imprenta]. *Rheumatology.* 2006;45:1005-8.
20. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2004;23:306-9.
21. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology.* 2001;40:84-8.
22. Denton C, Black C. Targeted therapy comes age in scleroderma. *Trends Immunol.* 2005;26:596-602.
23. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2006;33:269-74.
24. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med.* 2004;3:339-52.
25. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoefeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis—a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol.* 2005;12:165-73.
26. Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1009-14.