

Polimiositis y afectación pulmonar intersticial con buena respuesta a glucocorticoides y metotrexato

Nieves Hoyos^a, Álvaro Casanova^a, Silvia Sánchez^a, Claudia Valenzuela^a, Asunción García^b y Rosa María Girón^a

^aServicio de Neumología. Hospital de La Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de La Princesa. Madrid. España.

La polimiositis es una colagenopatía rara, que puede afectar al pulmón. Entre un 5 y un 30% de los pacientes con polimiositis presenta una enfermedad pulmonar intersticial en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad. El inicio suele ser insidioso en forma de disnea y tos seca. Son varias las entidades histopatológicas que se asocian a polimiositis, de las cuales la más frecuente es la neumonía intersticial no específica. El pronóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a polimiositis es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática, ya que la mayoría de los pacientes responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 60 años con síntomas de disnea y debilidad muscular, a quien se diagnosticó de polimiositis y enfermedad pulmonar intersticial difusa (posible neumonía intersticial no específica por hallazgos radiológicos), y que mostró buena respuesta al tratamiento con prednisona y metotrexato.

Palabras clave: Polimiositis. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. Neumonía intersticial no específica.

Introducción

La polimiositis es una enfermedad reumatológica rara, de etiología desconocida, con un rango de prevalencia estimado de 0,5 a 8 casos por 1.000.000. La debilidad muscular proximal constituye la manifestación clínica más frecuente y es el síntoma inicial en el 80% de los pacientes. Los criterios diagnósticos son: debilidad muscular proximal y simétrica, elevación de enzimas musculares (creatincinasa y aldolasa), alteraciones características en el electromiograma y demostración de infiltrados celulares inflamatorios y necrosis en una muestra de tejido muscular¹. Las complicaciones pulmonares aparecen en más del 46% de los pacientes con polimiositis y se asocian a una supervivencia menor¹.

Presentamos el caso de una paciente que comenzó, simultáneamente, con síntomas musculares y pulmonares, a quien se diagnosticó de polimiositis y enfermedad pulmonar intersticial, con mejoría tras tratamiento con corticoides y metotrexato.

Correspondencia: Dra. R.M. Girón.
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego León, 62. 28006 Madrid. España
Correo electrónico: med002861@nacom.es

Recibido: 26-10-2006; aceptado para su publicación: 14-11-2006.

Polymyositis and Interstitial Lung Disease With a Favorable Response to Corticosteroids and Methotrexate

Polymyositis is a rare collagen disease that can involve the lungs. Between 5% and 30% of patients with polymyositis present interstitial lung disease at diagnosis or during the course of disease. Onset is usually insidious and involves dyspnea and nonproductive cough. Several histopathological findings are associated with polymyositis and the most common is nonspecific interstitial pneumonia. The prognosis of interstitial lung disease associated with polymyositis is better than that of idiopathic pulmonary fibrosis, since most patients respond to treatment with corticosteroids and immunosuppressants.

We report the case of a 60-year-old woman with dyspnea and muscle weakness who was diagnosed with polymyositis and interstitial lung disease (radiography indicated possible nonspecific interstitial pneumonia). The patient responded well to prednisone and methotrexate.

Key words: Polymyositis. Lung diseases, interstitial. Nonspecific interstitial pneumonia.

Observación clínica

Mujer de 60 años, sin hábitos tóxicos, ama de casa y sin historia de exposición a sustancias nocivas, que presentaba como antecedentes personales: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, depresión desde los 25 años en tratamiento con antidepresivos (venlafaxina y loracepam), dermatitis atópica y fibromialgia reumática en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Acudió a consulta de neumología por cuadro de disnea de esfuerzo lentamente progresiva, de 3 años de evolución, acompañada de tos seca y episodios ocasionales de dolor torácico en ambos costados, sin hemoptisis ni fiebre. Además refería, en los últimos meses, mialgias sobre todo en músculos proximales, con dificultad para levantarse de una silla sin apoyar los brazos y para peinarse o ducharse. Asimismo presentaba artralgias en las rodillas y las manos, y enrojecimiento de los dedos con el frío, aunque sin claro fenómeno de Raynaud. En cuanto a la exploración física, destacaban crepitantes teleinspiratorios tipo velcro a la auscultación pulmonar; la auscultación cardíaca fue normal. Llamaba la atención una notable debilidad al nivel de las cinturas escapular y pélvica, con dificultad para elevar los brazos por encima de la cabeza y levantarse de una silla sin apoyar los brazos.

La radiografía de tórax convencional mostró un patrón intersticial bilateral de predominio en ambas bases pulmonares, y los datos de la gasometría arterial basal fueron los siguientes: presión arterial de oxígeno, 59 mmHg; presión arterial de anhídrido carbónico, 42,8 mmHg; saturación de oxígeno del



Fig. 1. Corte de tomografía computarizada que muestra un patrón intersticial bilateral, con engrosamiento de septos, áreas de vidrio deslustrado, reticulación y bronquiectasias por tracción de predominio en los lóbulos inferiores.

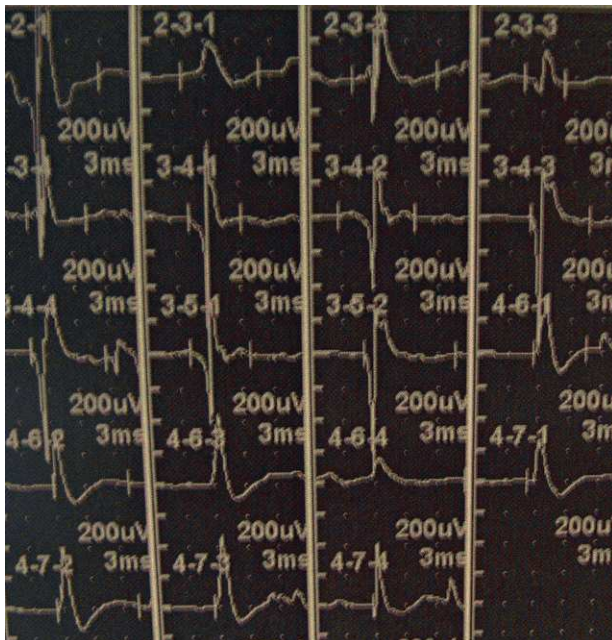


Fig. 2. Electromiograma del músculo cuádriceps que muestra un patrón miopático con ondas de baja amplitud.

90%, y gradiente alveoloarterial de oxígeno de 31,9 mmHg. Con el diagnóstico de sospecha de enfermedad pulmonar intersticial, asociada a una posible enfermedad del tejido conectivo, se decidió su ingreso para completar estudio.

En la analítica destacaban los siguientes datos: transaminasa glutámico oxalacética de 111 U/l; transaminasa glutámico pirúvica de 81 U/l; lactatodeshidrogenasa de 886 U/l; creatinina de 3.976 U/l, y creatinina-MB de 142 U/l; el resto de parámetros bioquímicos, el hemograma y la coagulación fueron normales. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares positivos a título bajo (1/80), así como anticuerpos anti-Jo1 y antimúsculo liso positivos. El resto de anticuerpos –anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm, anti-RNP, anticuerpos anticitoplásmicos antineutrófilos circulantes (con patrón citoplásmico y perinuclear)– y el factor reumatoide fueron negativos, y el proteinograma, normal.

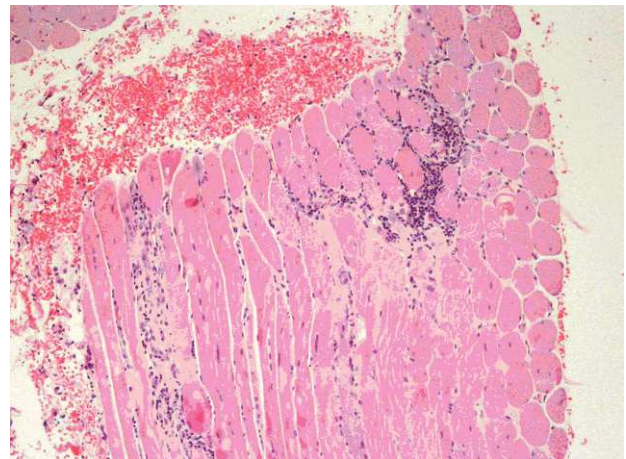


Fig. 3. Biopsia del músculo deltoideos donde se observan infiltrado inflamatorio linfocitario y necrosis de fibras musculares estriadas.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TA-CAR) de tórax mostró un patrón intersticial bilateral, con engrosamiento de septos, áreas de vidrio deslustrado, reticulación y bronquiectasias por tracción de predominio en los lóbulos inferiores, sin claras áreas de panalización (fig. 1). Las pruebas funcionales respiratorias eran las siguientes: capacidad vital forzada (FVC), 2.400 ml (84,2%); volumen espiratorio forzado en el primer segundo, 1.970 ml (81,7%); capacidad pulmonar total, 4.080 ml (80%); capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), 4,65 ml/min/mmHg (59,5%), y relación DLCO/volumen alveolar, 1,33 (87%). Se realizó una fibrobroncoscopia, sin que se apreciase lesión endobronquial. El cultivo y la citología del broncoaspirado y del lavado broncoalveolar (LBA) fueron negativos. El recuento celular del LBA sobre 400 células fue de 244 macrófagos (61%), 52 linfocitos (13%), 44 neutrófilos (11%) y 60 eosinófilos (15%). La biopsia transbronquial evidenció un fragmento de parénquima pulmonar con fibrosis e infiltrado inflamatorio intersticial, además de desestructuración del parénquima alveolar.

El electromiograma al nivel de los músculos cuádriceps y deltoideos puso en evidencia un patrón miopático (fig. 2). Finalmente se llevó a cabo una biopsia del músculo deltoideos, de donde se obtuvo tejido muscular que presentaba marcado infiltrado inflamatorio e intersticial de predominio linfocitario y necrosis, alteraciones indicativas del diagnóstico de polimiositis (fig. 3).

Con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), posible neumonía intersticial no específica (NINE) por los hallazgos radiológicos, asociada a polimiositis, se decidió iniciar tratamiento con metotrexato (25 mg semanales) y prednisona (60 mg al día). La paciente evolucionó favorablemente, con mejoría clínica, analítica y funcional respiratoria. A los 2 meses del inicio del tratamiento la creatinina era de 97 U/l; la transaminasa glutámico oxalacética, de 19 U/l, y la transaminasa glutámico pirúvica, de 40 U/l; el estudio funcional respiratorio mostraba una mejoría de un 8% de la FVC y de un 12% de la DLCO.

Discusión

Las enfermedades del tejido conectivo representan un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios que están mediados inmunológicamente y que pueden afectar a múltiples órganos, entre ellos el pulmón. Dentro de es-

tas enfermedades, la polimiositis y la dermatomiositis pueden comprometer el pulmón de diferentes formas: neumonía aspirativa o insuficiencia ventilatoria como complicación de la debilidad neuromuscular, EPID, enfermedad pulmonar secundaria a fármacos y carcinoma primario de pulmón.

La EPID se describió por primera vez como complicación de la polimiositis/dermatomiositis en 1956¹. Desde entonces dicha asociación ha quedado bien establecida. La prevalencia estimada de EPID en la polimiositis oscila entre un 5 y un 30%, según las series^{2,3}. Es 2 veces más frecuente en mujeres y la edad media de presentación es de 50 años. Hoy día la afectación pulmonar constituye la principal causa de muerte en estos pacientes³.

Aunque el espectro de manifestaciones clínicas en la polimiositis asociada a EPID es amplio, el inicio suele ser insidioso, en forma de disnea y tos seca, progresando a lo largo de semanas o meses. La exploración física pone de manifiesto estertores crepitantes bibasales. Las acropaquias son infrecuentes. El fenómeno de Raynaud está presente en el 50-60% de los pacientes con polimiositis y anticuerpos anti-Jo1 positivos. Las pruebas funcionales respiratorias suelen mostrar una reducción de la FVC, la capacidad pulmonar total y la DLCO. En cuanto al LBA hay escasas referencias en la literatura médica; predominan los neutrófilos y hay una inversión del cociente linfocitario CD4⁺/CD8⁺⁴.

Las primeras descripciones de polimiositis-EPID indicaban similitudes con la fibrosis pulmonar idiopática. Más recientemente se ha comprobado que los patrones histológicos de enfermedad intersticial asociada a polimiositis son variados⁵. Tras los cambios surgidos en los últimos años en la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas⁶, Douglas et al⁷ revisaron las biopsias pulmonares de 22 pacientes con polimiositis y EPID, y vieron que 18 (81%) presentaban NINE; otros 2, daño alveolar difuso; uno, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, y el restante, neumonía intersticial usual. Este y otros trabajos⁸⁻¹⁰ ponen de manifiesto que la NINE constituye el patrón histológico más frecuente en la polimiositis. Los hallazgos patológicos son similares a los de la NINE idiopática e incluyen: heterogeneidad de las lesiones, afectación difusa de las paredes alveolares con diferentes grados de inflamación o fibrosis, preservación de la arquitectura alveolar y ausencia de focos fibroblásticos.

La TACAR es más sensible que la radiografía de tórax convencional para la detección de EPID. Los hallazgos de la TACAR en las EPID asociadas a polimiositis incluyen: engrosamiento de septos (90%), opacidades reticulares (43-92%), opacidades en vidrio deslustrado (33-100%), micronódulos parenquimatosos (27-73%), consolidación parcheada (22-100%), bronquiectasias por tracción (0-17%) y patrón en panal de abejas (0-19%). La combinación de un patrón en vidrio deslustrado, opacidades reticulares y bronquiectasias por tracción, sin áreas de panalización, indica el patrón de NINE, como es el caso de nuestra paciente.

No existe relación entre las concentraciones de creatinina o la extensión de la enfermedad muscular y el desarrollo de EPID. La mayoría de los anticuerpos de-

tectados en los pacientes con polimiositis reconocen enzimas que intervienen en la síntesis de ARN de transferencia (ARNt). Los anticuerpos más frecuentes son los dirigidos contra la enzima histidil-ARNt sintetasa o anticuerpos anti-Jo1, que están presentes sólo en el 30% de los pacientes con polimiositis/dermatomiositis. Sin embargo, el 75-100% de los pacientes con polimiositis/dermatomiositis y anticuerpos anti-Jo1 positivos presenta enfermedad intersticial pulmonar asociada, por lo que se considera un marcador de EPID, aunque no parece tener un valor pronóstico añadido^{11,12}. En el denominado "síndrome de sintetasas" se incluyen otras miositis que presentan otros autoanticuerpos antisintetasas como treonil-ARNt sintetasa (anti-PL7), alanil-ARNt sintetasa (anti-PL12) o isoleucil-ARNt sintetasa (anti-OJ), entre otros, y también se asocian a enfermedad pulmonar intersticial.

Aunque no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EPID asociada a polimiositis, la decisión de tratar o no depende de la gravedad de la disfunción pulmonar, del tipo de EPID y de la presencia o no de contraindicación para el tratamiento con glucocorticoides o inmunodepresores. La mayoría de los autores recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides, a dosis de 0,75-1,0 mg/día de prednisona o equivalente, con reducción progresiva a lo largo del tiempo. La falta de respuesta al tratamiento esteroideo o la aparición de efectos adversos hacen necesaria la introducción de un agente citotóxico o inmunodepresor. Aunque los datos se limitan a casos aislados o series pequeñas, se han notificado respuestas favorables con ciclofosfamida (tanto por vía oral como intravenosa)^{13,14}, azatioprina^{15,16}, metotrexato, ciclosporina A¹⁷ y tacrolimus¹⁸. En el trabajo realizado por Douglas et al⁷ sobre 70 pacientes con EPID asociada a polimiositis/dermatomiositis, los fármacos inmunodepresores más utilizados fueron la azatioprina (en 25 casos) y el metotrexato (en 14)⁷. Nosotros utilizamos metotrexato por la buena experiencia previa con este fármaco en un caso similar. Los preparados comerciales de liberación retardada en administración oral, muscular o subcutánea hacen que el metotrexato sea una buena opción de tratamiento, ya que se asegura el cumplimiento y se evitan las consecuencias de una potencial sobredosificación por parte del paciente.

El pronóstico de la EPID asociada a polimiositis/dermatomiositis es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática, al igual que ocurre con el resto de colagenopatías. En el trabajo de Douglas et al⁷, la supervivencia media a los 3 y 5 años fue del 74 y el 60%, respectivamente. En cambio, en el estudio de Marie et al³ la supervivencia media fue mayor, de un 90% a los 3 años y de un 86,5% a los 5 años.

En resumen, la mayoría de los pacientes con polimiositis/dermatomiositis asociada a EPID presenta un patrón clínico, radiológico e histológico indicativo de NINE, el cual se asocia a un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento esteroideo. Aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado, la mayoría de los pacientes mejora tras la administración de corticoides e inmunodepresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mills ES, Matthews WH. Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *JAMA*. 1956;160:1467-70.
2. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Intern Med*. 1981;141:1005-10.
3. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1999;26:1336-43.
4. Kourakata H, Takada T, Suzuki E, Enomoto K, Saito I, Taguchi Y, et al. Flowcytometric analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells in polymyositis/dermatomyositis with interstitial pneumonia. *Respirology*. 1999;4:223-8.
5. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:727-33.
6. American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304.
7. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR. Polymyositis-dermatomyositis associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164: 1182-5.
8. Mino M, Noma S, Taguchi Y, Tomii K, Kohri Y, Oida K. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:83-7.
9. Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long term follow-up CT evaluation in seven patients. *Radiology*. 1999;210:333-8.
10. Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging*. 1996;11:250-9.
11. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 1983;26:604-11.
12. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J*. 1984;289:151-2.
13. Mok CC, To CH, Szeto ML. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:181-3.
14. Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, Ishizuka T, Takamizawa M, Kawakami M, et al. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern Med*. 1997;36:519-23.
15. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;92:365-9.
16. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24:45-8.
17. Chang HK, Lee DH. Successful combination therapy of cyclosporine and methotrexate for refractory polymyositis with anti-Jo-1 antibody: a case report. *J Korean Med Sci*. 2003;18:131-4.
18. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:707-10.