

# Derrame pleural como forma de inicio de la artritis reumatoide. Diagnóstico citológico

J. Fernández-Muixí, F. Vidal, S. Razquín\*, L. Torre y C. Richart

Servicios de Medicina Interna y \*Anatomía Patológica. Hospital de Tarragona Joan XXIII. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona.

Una paciente de 24 años, sin antecedentes de interés, presentó un derrame pleural (DP) derecho importante. El estudio bioquímico del líquido pleural mostró un exudado estéril con nivel bajo de glucosa. Los estudios complementarios no determinaron la etiología del mismo. El derrame fue drenado y la paciente fue dada de alta sin un diagnóstico específico. Nueve meses después recidivó el DP presentando las mismas características bioquímicas. El examen citológico del líquido pleural mostró la presencia de fondo necrótico amorfo y células gigantes multinucleadas. Estos 2 componentes son parte de la tríada patognomónica de los DP reumatoides, junto con los histiocitos fusiformes. Las características bioquímicas del líquido pleural sugerían el diagnóstico, y el examen citológico del mismo lo confirmó, siendo diagnosticada de DP reumatoide. Se realizó tratamiento corticoide con mejoría espectacular. Al disminuir la dosis del mismo, presentó manifestaciones articulares reumatoides. Se debe considerar a la artritis reumatoide como causa de DP inexplicado y debe buscarse el diagnóstico mediante el estudio citológico del líquido pleural.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide. Derrame pleural. Citología.

*Arch Bronconeumol* 1996; 32: 427-429

## Introducción

La enfermedad pleural es la manifestación pulmonar más común de la artritis reumatoide (AR) y se suele acompañar de manifestaciones sistémicas de AR activa<sup>1-3</sup>. En el 5-7% de los casos, la pleuritis precede al inicio de la enfermedad articular<sup>4,5</sup>, por lo que debe considerarse la AR como causa de derrame pleural inexplicado<sup>6,7</sup>. En estos casos, la citología del líquido pleural puede ser diagnóstica, al mostrar un patrón citológico patognomónico<sup>8</sup>.

Se describe una paciente que presentó un derrame pleural importante con características bioquímicas y citológicas del líquido pleural típicas reumatoides y que posteriormente desarrolló la enfermedad articular.

## Pleural effusion as the initial sign of rheumatoid arthritis. Diagnosis by cytology

A 24-year-old woman with an unremarkable history presented with a large right-sided unretractable effusion. Analysis of the pleural fluid showed a sterile exudate with a low sugar level. Complementary analyses were unable to pinpoint the etiology. The effusion was drained and the patient was released with no specific diagnosis. Nine months later the effusion recurred and the initial laboratory analyses were the same. Pleural fluid cytology revealed the presence of an amorphous necrotic background and non-small cells with multiple nuclei, two signs that constitute part of the pathognomonic triad of rheumatoid pleural effusions, the third characteristic benign fusiform histocytes. The biochemical characteristics of the pleural fluid thus suggested rheumatoid pleural effusion, and cytology confirmed the diagnosis. Corticoid therapy effected spectacular recovery, but when the dose was reduced, rheumatoid symptoms presented in the joints. Rheumatoid arthritis should be considered as a possible explanation for unexplained pleural effusion. Cytology must be used for diagnosis.

**Key words:** Rheumatoid arthritis. Pleural effusion. Cytology.

## Caso clínico

Mujer de 28 años que ingresó en el hospital en abril de 1992 por un cuadro de 6 meses de evolución de dolor torácico derecho, tos seca, disnea de moderados esfuerzos y fiebre ocasional. No tenía antecedentes de interés. El examen físico mostró una paciente con buen estado general, con febrícula (37,2 °C), sin lesiones cutáneas ni adenopatías. El examen respiratorio mostró semiología de derrame pleural derecho. Los exámenes cardíaco, abdominal, neurológico y osteoarticular fueron normales. Los principales datos de laboratorio indicaron Hb. 14 g/dl, Hto. 41%, VCM 88 fl, HCM 30,3 pg, leucocitos 8.500/μl (65 s/l E/34 L), plaquetas 216.000/μl. La VSG fue de 6 mm/h. Las funciones hepática y renal eran normales. No se detectaron células LE en sangre periférica. Los ANA, anti-ADN, los niveles de complemento y serologías para lúes fueron negativos. El factor reumatoide era 20 U/ml (látex, N < 20). La tuberculina fue negativa. La radiografía de tórax mostró importante derrame pleural derecho (fig. 1). La ecografía abdominal fue normal. Por toracocentesis se obtuvo un líquido seroso, con proteínas de 4,9 g/dl (cociente proteínas líquido pleural/plasma: 0,7), glucosa 20 mg/dl, leucocitos

Correspondencia: Dr. J. Fernández-Muixí. Servicio de Medicina Interna, Hospital de Tarragona Joan XXIII. Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona.

Recibido: 30-1-96; aceptado para su publicación: 6-2-96.

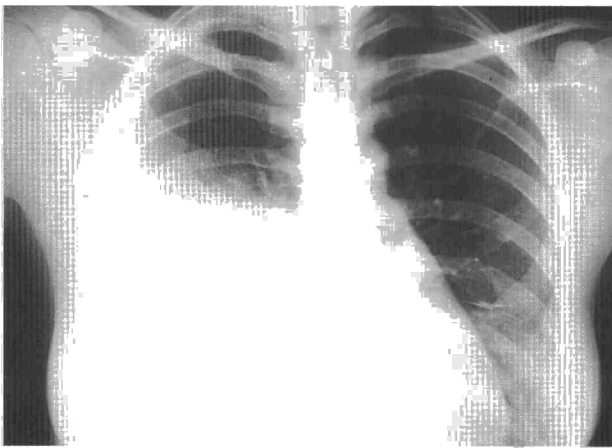
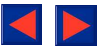


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax mostrando un importante derrame pleural derecho.

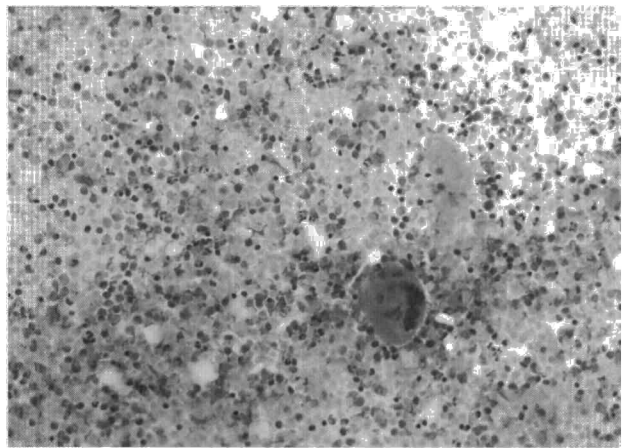


Fig. 2. Citocentrifugado de líquido pleural. Se observa fondo granular necrótico con neutrófilos y células gigantes multinucleadas. Papanicolaou,  $\times 200$ .

2.860/ $\mu$ l (polinucleares 85%), LDH 8.960 U/l (cociente LDH líquido pleural/plasma  $> 1$ ), ADA 22 U/l y pH 7,6. Los cultivos para bacterias, micobacterias y hongos resultaron negativos. El examen citológico del líquido pleural mostró infiltrado inflamatorio inespecífico, así como la biopsia pleural. El cultivo para micobacterias de la muestra pleural fue negativo. Se procedió a drenaje del líquido pleural siendo dada de alta sin diagnóstico definitivo.

En junio de 1992 inició artralgias erráticas y simétricas en pequeñas y grandes articulaciones, sin signos de artritis. En enero de 1993, estando gestante de 6 meses, recidivó el derrame pleural. La toracocentesis mostró un exudado con proteínas 5 g/dl (cociente: 1), glucosa indosificable, leucocitos 7.400 (polinucleares 70%), LDH 4.620 (cociente  $> 1$ ), ADA 40 U/l. Los cultivos de nuevo fueron negativos. El examen citológico del líquido pleural mostró fondo necrótico amorfo, células gigantes multinucleadas y neutrófilos (fig. 2). En este momento el factor reumatoide era negativo. Un ecocardiograma bidimensional fue normal. Se estableció el diagnóstico de AR posible y en abril de 1993 se inició tratamiento con prednisona (60 mg/d), desapareciendo el derrame pleural rápidamente. En mayo de 1993 tuvo un parto eutócico sin complicaciones. Se disminuyó la dosis de corticoides progresivamente, presentando entonces brotes de artritis simétricas en articulaciones metacarpofalángicas, carpo y rodilla derecha, que mejoraron con ácido acetilsalicílico. El factor reumatoide entonces fue de 160 U/ml. Posteriormente presentó criterios de AR (según ARA)<sup>9</sup>.

## Discusión

La AR es una enfermedad sistémica que puede presentar afectación pulmonar, tanto a nivel de pleura como del parénquima<sup>4</sup>. La pleuritis es la manifestación pulmonar más común<sup>1-3</sup> (20% de las AR conocidas)<sup>6</sup>. En los estudios autópsicos se objetiva inflamación pleural en el 40-70% de los casos<sup>1,2,4,6,10</sup>. El 5% de las pleuritis reumatoideas se acompañan de derrame pleural (DP)<sup>2,6,11</sup>. Éste suele ser unilateral, pequeño o moderado<sup>10</sup>. Es bilateral en el 25% de los casos<sup>5</sup>. El lado izquierdo es el lado más común en los casos unilaterales<sup>5</sup>. Raramente es masivo<sup>5,12</sup>. La paciente presentada desarrolló un im-

portante DP derecho. Los DP reumatoideos grandes y sintomáticos deben ser tratados<sup>13</sup>, después de excluir otras causas de DP.

La presencia de DP reumatoide se asocia al sexo masculino, en la quinta y sexta décadas de la vida, factor reumatoide positivo, presencia de nódulos, afectación articular grave de muchos años de evolución y presencia de otras manifestaciones sistémicas de AR<sup>3,6,14,15</sup>. Rara vez puede ser la primera manifestación de la enfermedad reumatoide<sup>3-5,7</sup>. El DP fue el inicio de la AR en la paciente, quien posteriormente desarrolló las manifestaciones articulares típicas de dicha enfermedad.

El líquido pleural reumatoide suele ser un exudado, con proteínas  $> 3,5$  g/dl y LDH  $> 1.000$  U/l, leucocitos entre 1.000 y 8.000/ $\mu$ l, pH bajo (alrededor de 7) y nivel de glucosa bajo ( $< 65$  mg/dl), frecuentemente de 0 a 15 mg/dl<sup>1-4,16,17</sup>. Una importante ayuda a los otros datos de laboratorio es la presencia de niveles elevados de adenosina desaminasa en el líquido pleural ( $> 45$  U/l)<sup>11,16,18</sup>, si se excluyen otras enfermedades como la tuberculosis, empiema y linfoma<sup>11</sup>. El complemento hemolítico total y los componentes del complemento tienden a disminuir en el líquido pleural<sup>1,2,10,16</sup> y aumentan los inmunocomplejos circulantes en el mismo<sup>10</sup>. El título de factor reumatoide en líquido pleural suele ser  $> 320$  y tiende a ser mayor que su correspondiente valor sérico<sup>1,10,14</sup>. No es específico y puede ser visto en infecciones como la tuberculosis y en DP malignos<sup>12,17</sup>. La bioquímica del líquido pleural es sólo presuntiva. La citología, en cambio, puede confirmar el diagnóstico<sup>8,19</sup>. Se ha descrito una tríada específica del DP reumatoide: histiocitos fusiformes, células gigantes multinucleadas y fondo necrótico granular<sup>4,5,8,10,20</sup>. Traduce elementos celulares exfoliados de áreas de pleuritis reumatoide<sup>8</sup>. También es típica la presencia de pocas células mesoteliales<sup>8,10</sup>, cristales de colesterol (sugieren cronicidad)<sup>8,20</sup> y células RA (granulocitos con inclusiones citoplasmáticas)<sup>8,21</sup>. Estas células RA (ragocitos) no son específicas<sup>8,10,17</sup>, ya que pueden verse en otras enfermedades (tuberculosis, neoplasias, panarteritis nodosa, esclero-

dermia, lupus eritematoso sistémico y síndrome postinfarto de miocardio)<sup>22</sup>. La tríada característica no siempre se presenta (0,3-0,4% de los derrames reumatoides)<sup>2</sup>, y en un adecuado marco clínico, una o dos características pueden ser diagnósticas<sup>5,8</sup>. La paciente presentaba un DP con bioquímica compatible, y con presencia diagnóstica de células gigantes multinucleadas y fondo necrótico granular en el examen citológico del líquido pleural. La biopsia pleural rara vez muestra los nódulos reumatoides característicos<sup>4,5,16</sup>. No suele ser necesaria y debería ser realizada por toracoscopia<sup>19</sup>, que puede mostrar una superficie de pleura parietal engrosada con numerosos gránulos de 0,5 mm de diámetro<sup>10,23</sup>. La biopsia pleural no aportó ningún dato diagnóstico positivo en la paciente, siendo sólo útil para descartar tuberculosis o neoplasia.

Concluimos que la AR puede presentar su inicio con un DP aislado, encontrándonos en estos casos ante un reto diagnóstico. Un examen citológico específico en la búsqueda de componentes de la tríada reumatoide patognomónica puede darnos el diagnóstico, evitando así procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Helters R, Galvin J, Hunninghake GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* 1991; 100: 235-238.
2. Shinto R, Prete P. Characteristic cytology in rheumatoid pleural effusion. *Am J Med* 1988; 85: 587-589.
3. Byrd SL, Case BA, Boulware DW. Pulmonary manifestations of rheumatic disease. *Postgrad Med* 1993; 93: 149-166.
4. Anderson RJ, Hansen KK. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1994; 15: 1.642-1.647.
5. Jacobs TE, Hollingsworth HM, Nash GN. Persistent bilateral effusions and fever in a 48-year-old man. *Chest* 1993; 104: 1.597-1.599.
6. Graham WR. Rheumatoid pleuritis. *South Med J* 1990; 83: 973-975.
7. Montes S, Guarda LA. Cytology of pleural effusions in rheumatoid arthritis. *Diag Cytop* 1988; 4: 71-73.
8. Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. *Acta Cytol* 1990; 34: 465-473.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
10. Joseph J, Sahn SA. Connective tissue diseases and the pleural. *Chest* 1993; 104: 262-270.
11. Nolla JM, Rozadilla A, Barbé F, Pons JMV. Derrame pleural reumatoide y adenosina deaminasa. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 478.
12. Pritikin JD, Jensen WA, Yenokida GG, Kirsch CM, Fainstat M. Respiratory failure due to a massive rheumatoid pleural effusion. *J Rheumat* 1990; 17: 673-675.
13. Chapman PT, O'Donnell JL, Moler PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumat* 1992; 19: 478-480.
14. Walker WC, Wright V. Rheumatoid pleuritis. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 467-474.
15. Jurik AG, Davidsen D, Gradual H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217-224.
16. Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ruiz I, Bejarano E, Pigrau C et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheumat Dis* 1988; 47: 394-397.
17. Pettersson T, Klockars M, Hellström PE. Clinical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37: 354-361.
18. Bonet M, Maymó J, Arnau D, Nogueroles A, Curull V, Carbonell J. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheumat Dis* 1989; 48: 789.
19. Zufferey P, Ricizka J, Gerster JC. Pleural fluid cytology as an indicator of an effusion of rheumatoid origin. *J Rheumat* 1993; 20: 1.449-1.451.
20. Engel U, Aru A, Francis D. Rheumatoid pleurisy. *Acta Path Microb Scand* 1986; 94: 53-56.
21. Mandl MAJ, Watson JI, Henderson JAM, Wang N. Pleural fluid in rheumatoid pleuritis. *Arch Intern Med* 1969; 124: 373-376.
22. Faurschou P. Decreased glucose in RA-cell-positive pleural effusion: correlation of pleural glucose, lactic dehydrogenase and protein concentration to the presence of RA-cells. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 272-277.
23. Faurschou P, Francis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 371-375.