

OBSTRUCCION CRONICA AL FLUJO AEREO ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE Y SINDROME DE SJÖGREN. PROBABLE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

M. GARCIA MARRON, J.P. GARCIA MUÑOZ, F. GALLO MARIN y J.L. VIEJO BAÑUELOS

Sección de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos.

Se presenta el caso de una paciente con artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, tratada con penicilamina, que desarrolla un cuadro de obstrucción al flujo aéreo irreversible y rápidamente evolutivo, compatible con una bronquiolitis obliterante.

Chronic airflow obstruction in association with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Probable bronchiolitis obliterans

The authors describe a patient with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome who developed an irreversible and rapidly advancing airflow resistance compatible with obliterating bronchiolitis.

Arch Bronconeumol 1986; 22:37-40

Introducción

La obstrucción crónica al flujo aéreo es una de las complicaciones pleuropulmonares de la artritis reumatoide, desde la descripción inicial de esta asociación hecha por Geddes¹, y constituye en la actualidad una entidad bien definida clínica, funcional y anatomopatológicamente. Sin embargo, se han publicado un pequeño número de casos documentados, a pesar de que la incidencia de obstrucción al flujo aéreo en artritis reumatoide parece ser muy alta, pudiendo ser, en opinión de algunos autores², la manifestación pulmonar más común de la artritis reumatoide. No hemos encontrado en la literatura española ninguna referencia a este problema y creemos que ello es debido, probablemente, a una subestimación de estos pacientes, más que a su rareza.

Observación clínica

Una mujer de 38 años ingresó en nuestro hospital por disnea progresiva de 7 meses de evolución. Presentaba los siguientes problemas:

1.º Artritis reumatoide clásica

Había comenzado con sintomatología articular 3 años antes, siendo diagnosticada de artritis reumatoide clásica según los

criterios de la American Rheumatism Association, comenzando tratamiento con ibuprofen y penicilamina con buena respuesta, no habiendo presentado nuevos brotes posteriormente. A la exploración presentaba moderada limitación funcional en manos, sin signos inflamatorios agudos.

El hemograma y análisis rutinarios eran normales, con una VSG de 26. El proteinograma e inmunoglobulinas también eran normales. Látex positivo (+ +), Waaler-Rose positivo a un título de 1/1.280, ANA positivos a un título de 1/640 con patrón homogéneo, anticuerpos anti nDNA negativos, células LE positivas.

2.º Síndrome de Sjögren

Aproximadamente desde el comienzo de la sintomatología articular presentaba xerostomía e irritación conjuntival. En la exploración oftalmológica se observaba una queratitis punteada superficial fluoresceína positiva, con un test de Schirmer positivo con hiposecreción lagrimal bilateral. La biopsia de labio inferior mostró pequeños focos de infiltrado inflamatorio linfocitario, pero los grupos glandulares observados, sin embargo, estaban bien conservados.

3.º Severa obstrucción al flujo aéreo

La paciente nunca había sido fumadora habitual y no refería ninguna sintomatología respiratoria significativa hasta 7 meses antes del ingreso en que comenzó con disnea progresiva, sin crisis recortadas ni períodos asintomáticos, llegando a hacerse de reposo en los días anteriores al ingreso. No refería antecedentes de exposición a gases, ni humos tóxicos ni recordaba sintomatología de infección vírica previa al inicio del cuadro. Tampoco presentaba tos ni expectoración crónica. Previamente al ingreso en nuestra sección había sido vista por varios internistas y diagnosticada de asma bronquial.

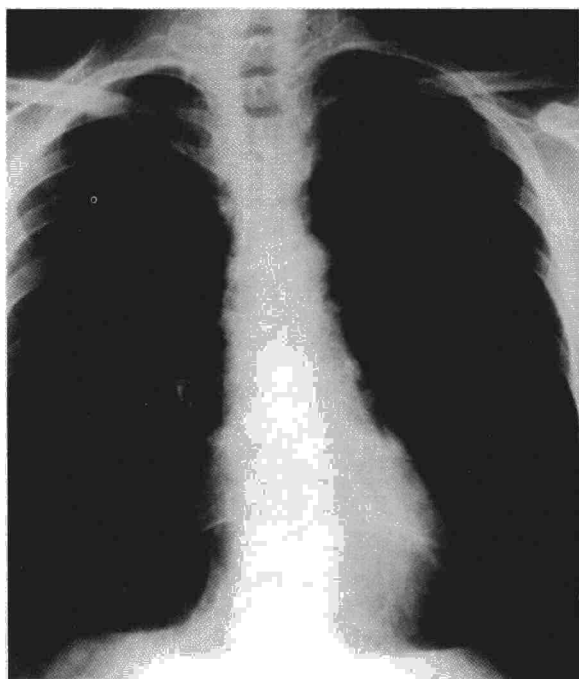


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax.

A la exploración estaba afebril, normotensa, disneica en reposo y con ligera cianosis central. A la auscultación existía una disminución del ruido respiratorio normal y era muy llamativa la presencia de abundantes crepitantes a lo largo de la inspiración y algunos durante la espiración en la mitad inferior de ambos campos pulmonares, así como la ausencia de roncus y sibilancias.

La radiografía de tórax (fig. 1) mostraba signos de hiperinsuflación sin otras alteraciones significativas. El ECG mostraba un bloqueo periférico de rama derecha. La alfa-1 antitripsina fue normal, así como la iontoforesis en sudor. Los estudios bacteriológicos de esputo no mostraron ningún dato de interés, y tampoco existía eosinofilia en esputo ni en sangre periférica. Los títulos de anticuerpos frente a virus influenza, parainfluenza, VSR, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae* y fiebre Q no mostraron evidencia de infección por dichos gérmenes.

Se realizaron estudios de función pulmonar cuyos resultados pueden verse en la tabla I. Existía una severa obstrucción con atrapamiento aéreo, estando el VR y la CPT elevados. No se evidenció reversibilidad significativa en la obstrucción a pesar de tratamiento intensivo con broncodilatadores y corticoides por vía sistémica durante más de tres semanas. La capacidad de difusión y el estudio de la compliance pulmonar fueron normales.

La gasometría arterial cuando la paciente estaba estabilizada, mostraba ligera hipoxemia y $D O_2 (A-a)$ discretamente elevada. Se realizó un test de esfuerzo en tapiz que la paciente sólo toleró 2 minutos por disnea, no observándose caída significativa de la $P a O_2$.

La curva flujo-volumen (fig. 2) mostraba importante limitación de los flujos espiratorios especialmente a bajos volúmenes pulmonares.

Ante este cuadro se hizo el diagnóstico de obstrucción crónica al flujo aéreo por probable bronquiolitis obliterante asociada a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, suspendiéndose la penicilamina y continuando tratamiento con broncodilatadores y corticoides en dosis descendentes. No se observó reversibilidad en la obstrucción, pero sí una ligera mejoría en la gasometría y una disminución de la sensación de disnea, con mejor tolerancia al esfuerzo. No se consideró indicado ni necesario reali-

zar biopsia abierta para confirmar de una manera definitiva el diagnóstico de bronquiolitis obliterante, debido a la pobre reserva funcional de la paciente.

Durante el tiempo de seguimiento hasta la actualidad (7 meses) la paciente se ha mantenido subjetivamente estable y sin cambios espirométricos, gasométricos ni radiológicos significativos.

Discusión

Aunque previamente había sido publicado un caso de obstrucción severa de vías aéreas en una paciente con artritis reumatoide³, no se relacionaron ambas entidades hasta la publicación en 1977 por Geddes et al¹ de una serie de seis pacientes con obstrucción de vías aéreas no atribuible a bronquitis crónica, enfisema, asma u otra entidad conocida causante de obstrucción, de los cuales 5 tenían artritis reumatoide. Este patrón obstructivo, sin ninguna causa que lo justifique, es muy poco frecuente, y su asociación a artritis reumatoide parecía más que casual. En cuatro de los seis pacientes se pudo realizar examen postmortem, demostrando que la principal anomalía era la obstrucción y obliteración difusa de los bronquiolos y bronquios de pequeño calibre. El resto del parénquima estaba bien conservado y la alteración anatómica podía pasar desapercibida si no se diseccionaban cuidadosamente todas las vías aéreas, ya

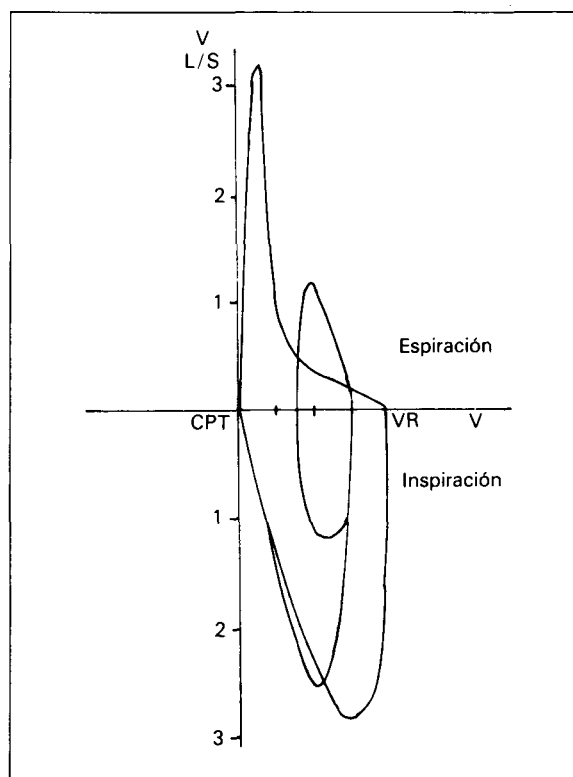


Fig. 2. Curva flujo-volumen.



TABLA I
Función pulmonar de la paciente

| | Paciente | Valor normal | % Valor normal |
|---|----------|---------------|----------------|
| <i>Volúmenes</i> | | | |
| CV (ml) | 2.203 | 2.592 | 85 |
| VEMS (ml) | 648 | 1.970 | 33 |
| VEMS/CV | 29 | 76 | |
| PEF (l/s) | 3,2 | 6,28 | 51 |
| FEF 50 % (l/s) | 0,3 | 4,29 | 7 |
| FEF 25 % (l/s) | 0,2 | 1,66 | 12 |
| CRF (ml) | 3.949 | 1.197 | 206 |
| VR (ml) | 3.042 | 1.001 | 304 |
| CPT (ml) | 5.245 | 3.593 | 146 |
| <i>Mecánica</i> | | | |
| Raw (cmH ₂ O/l/s) | 5,8 | 1,9 | |
| S Gaw (cmH ₂ O ⁻¹ . s ⁻¹) | 0,043 | 0,18 | 23,8 |
| Cst (l/cm H ₂ O) | 0,12 | 0,17 | |
| Pst a CPT (cmH ₂ O) | -24,5 | -39 | |
| <i>Difusión</i> | | | |
| DLCO (ml/min/mmHg) | 20,6 | 21,7 | 95 |
| K CO (DLCO/V _A) | 6,2 | 5,05 | 123 |
| <i>Gases arteriales</i> | | | |
| | Basal | Tras esfuerzo | |
| Pa O ₂ (mmHg) | 75 | 69 | |
| Pa CO ₂ (mmHg) | 40 | 41 | |
| pH | 7,39 | 7,36 | |
| Sat O ₂ (%) | 94 | 92 | |
| D O ₂ (A-a) (mmHg) | 22 | | |

CV: capacidad vital. VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo. PEF: flujo espiratorio pico. FEF 50 %: flujo espiratorio forzado a 50 % de CV. FEF 25 %: ídem a 25 % de CV. CRF: capacidad residual funcional. VR: volumen residual. CPT: capacidad pulmonar total. Raw: resistencia de la vía aérea. S Gaw: conductancia específica. Cst: compliance estática. Pst: presión de retracción elástica. DLCO: capacidad de difusión para el monóxido de carbono. K CO: difusión por unidad de volumen. Pa O₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial. Sat O₂: porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina. Pa CO₂: presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial. D O₂ (A-a): gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

que, aunque la afectación era difusa, la obliteración se localizaba focalmente, afectando sólo a pequeños segmentos de unos milímetros de longitud.

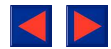
Posteriormente un cierto número de casos ha sido publicado, confirmando la entidad de la asociación^{2,4-10} y aunque es un número relativamente corto, la frecuencia real del cuadro quizá sea mayor², etiquetándose muchos de estos enfermos como EPOC o asma sin más investigaciones.

La causa de la enfermedad no se conoce, aunque un mecanismo inmunológico parece muy probable. La penicilamina ha sido involucrada como agente etiológico o precipitante en un cierto número de casos^{1,4-7,10}, existiendo dicho antecedente en nuestra paciente, pero otros pacientes no habían recibido la droga, por lo que su importancia real no está bien establecida.

La coexistencia de síndrome de Sjögren puede jugar también algún papel, al menos en parte de estos pacientes, incluido el presente caso. Además de las manifestaciones pulmonares restrictivas del síndrome de Sjögren ya conocidas¹¹, Newball y Brahim describieron¹² la presencia, en 6 pacientes con síndrome de Sjögren, de obstrucción de las pequeñas vías aéreas, con infiltración inflamatoria

monuclear de las paredes. La lesión está localizada, por tanto, al mismo nivel que en los pacientes con artritis reumatoide, pero ninguno de los casos de esta serie padecían dicha enfermedad. Posteriormente Begin et al² han encontrado que de sus 6 pacientes con artritis reumatoide y obstrucción de las pequeñas vías, 5 presentaban además síndrome de Sjögren, sugiriendo dichos autores un papel importante de esta exocrinopatía autoinmune en el desarrollo del cuadro respiratorio. La bronquiolititis obliterante ha sido descrita también en asociación con otras enfermedades como la fascitis eosinofílica⁵, enfermedad del injerto contra huésped^{13,14} y tras transplante de corazón-pulmón¹⁵, además de infecciones víricas e inhalación de humos o gases tóxicos¹⁶. No existía en nuestra paciente evidencia de ninguna estas entidades.

El diagnóstico de la enfermedad, cuando se asocia a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, puede sospecharse con facilidad cuando el cuadro es típico, como en el caso presentado. El diagnóstico de certeza de bronquiolititis obliterante requiere la demostración anatómica de la lesión afectando de forma difusa a la pequeña vía aérea, por lo que no parece útil la biopsia transbronquial, precisán-



dose biopsia pulmonar abierta. Sin embargo, puede conseguirse un alto grado de certeza diagnóstica mediante las pruebas de exploración funcional, junto con el resto del cuadro clínico, radiológico y analítico, que permiten hacer un diagnóstico aproximado de la localización de la lesión.

Estos pacientes muestran un patrón funcional bastante característico^{1,2} con obstrucción, disminución de los flujos espiratorios, especialmente a bajos volúmenes pulmonares, y atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual. Una capacidad de difusión y compliance pulmonar normales constituyen una buena evidencia contra la existencia de un grado significativo de enfisema o fibrosis intersticial, aunque la anormalidad de uno o ambos parámetros no sería excluyente de bronquiolitis obliterante. Por otra parte, la combinación de hiperinsuflación con flujos espiratorios disminuidos y elasticidad pulmonar normal indica una resistencia al flujo aumentada por encima del punto de igual presión, lo cual parece sugerir afectación intrínseca de las pequeñas vías^{1,17}. El aumento de la resistencia de la vía aérea en estos pacientes parece ir a favor de una localización de la obstrucción en vías grandes, ya que es sabido que las vías periféricas contribuyen sólo con un 10-20 % a la resistencia global. Sin embargo, cuando la obstrucción de las pequeñas vías es severa, su resistencia puede aumentar significativamente, siendo ésta entonces la que más contribuye a la elevación de la Raw^{12,18}. El conjunto de estos datos en una persona no fumadora, sin historia de bronquitis crónica, ni asma (no historia ni evidencia de reversibilidad), ni antecedente de inhalación de gases tóxicos ni humos, ni de infección vírica, ni evidencia de fibrosis quística, ni de ningún dato que sugiera bronquiectasias, hacen que el diagnóstico de bronquiolitis obliterante secundaria a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren pueda ser considerado con bastante seguridad.

La evolución de la enfermedad no está bien establecida, pues mientras los casos de Geddes siguieron una evolución fatal en 5 a 18 meses desde el comienzo de los síntomas, otros^{4,10} muestran un curso más benigno. En cualquier caso la enfermedad parece ser progresiva, con una pérdida de función mayor que en los fumadores con obstrucción crónica al flujo aéreo². No se conoce tratamiento efectivo, pero parece razonable suspender la penicilamina cuando se esté administrando, así como utilizar broncodilatadores y corticoides.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento al Dr. V. Sobradillo Peña (Sección de Neumología, Hospital Cruces, Bilbao) por su colaboración inestimable en el estudio funcional de esta paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977; 46:427-444.
- Begin R, Massé S, Cantin A, Ménard H, Bureau M. Airway disease in a subset of non smoking rheumatoid patients. *Am J Med* 1982; 72:743-750.
- Murphy DMF, Fairman RP, Lap NL, Morgan WKC. Severe airway disease due to inhalation of fumes from cleansing agents. *Chest* 1976; 69:372-376.
- Turton CW, Williams G, Green M. Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981; 36:805-810.
- Epler GR, Snider GL, Gaensler EA, Cathcart ES, Fitzgeral MX, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue diseases. *JAMA* 1979; 242:528-532.
- Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Tenfel A, Robinson HS. Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1980; 92:24-29.
- Cordier JF, Falconnet M, Moulin J, Brune J, Touraine R. Bronchiolite sévère et polyarthrite rhumatoïde: rôle très probable de la D-penicillamine dans deux observations. *Lyon Med* 1980; 244:113-114.
- Murphy, Atkins CJ, Offer RC, Hogg JC, Stein HB. Obliterative bronchiolitis in two rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. *Arthritis Rheum* 1981; 24:557-560.
- McCann BG, Hart GJ, Stokes TC, Harrison BDW. Obliterative bronchiolitis and upper-zone pulmonary consolidation in rheumatoid arthritis. *Thorax* 1983; 38:73-74.
- Lahdensno A, Mattila J, Vilppula A. Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Chest* 1984; 85:705-708.
- Strimlan CV, Rosenow III, Divertie MB, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70:354-361.
- Newball HH, Brahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:295-304.
- Roca J, Grañena A, Rodríguez-Roisin R, Alvarez P, Agustí Vidal A, Rozman C. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. *Thorax* 1982; 37:77-78.
- Ralph DD, Springmeyer SC, Sullivan KM, Hackman RC, Storb R, Thomas ED. Rapidly progressive air-flow obstruction in marrow transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:641-644.
- Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, Yousen SA, Blank N, Billingham ME et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86:824-829.
- Wohl MEB, Chernick J. Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:759-781.
- Zamel N, Hogg J, Gelb A. Mechanisms of maximal expiratory flow limitation in clinically unsuspected emphysema and obstruction of the peripheral airways. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:337-345.
- Pride NB. The assesment of airflow obstruction. *Brit J Dis Chest* 1971; 65:135-169.