

## ARTRITIS REUMATOIDEA Y SÍNDROME COMBINADO DE FIBROSIS PULMONAR Y ENFISEMA

MARCELO FERNÁNDEZ CASARES<sup>1</sup>, MARIANO FIELLI<sup>1</sup>,  
LAURA CRISTALDO<sup>1</sup>, LUCÍA ZÁRATE<sup>2</sup>, MARÍA NIEVES CAPOZZI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Neumonología, <sup>2</sup>Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica,  
Hospital Dr. Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema es un síndrome descrito en los últimos años que tiene características propias y no es la casual asociación de dos entidades. El componente de fibrosis más común corresponde a la fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, otras enfermedades intersticiales pueden formar parte de este síndrome, entre ellas las asociadas a enfermedades del tejido conectivo. Se presenta un caso de este síndrome asociado a artritis reumatoidea con la particularidad que la misma se hizo evidente varios años después del síndrome combinado fibrosis pulmonar y enfisema, hecho muy poco comunicado en la literatura.

**Palabras clave:** fibrosis pulmonar, enfisema, artritis reumatoidea

**Abstract** *Rheumatoid arthritis and combined pulmonary fibrosis and emphysema.* The combination of pulmonary fibrosis and emphysema is a syndrome described in the last years, which has its own characteristics and it is not only the casual association between the two entities. The idiopathic pulmonary fibrosis is the most common type of pulmonary fibrosis. However other interstitial lung diseases could be part of this syndrome. Among them is the connective tissue disease-associated interstitial lung disease. We report a case of this syndrome associated with rheumatoid arthritis. It has the peculiarity that the connective disease became overt several years after the presentation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, which is infrequently reported in the literature.

**Key words:** pulmonary fibrosis, emphysema, rheumatoid arthritis

Si bien la fibrosis pulmonar y el enfisema son consideradas como entidades distintas, su asociación en un mismo paciente ha tenido en los últimos años un creciente reconocimiento configurando un peculiar síndrome denominado "síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema" (*Combined pulmonary fibrosis and emphysema-CPFE*)<sup>1, 2</sup>.

Esta entidad causada por el tabaco en individuos susceptibles ha despertado un gran interés clínico y de investigación, ya que constituye un síndrome con rasgos característicos y no es la casual asociación de dos enfermedades<sup>2</sup>.

El síndrome CPFE fue inicialmente informado en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y aunque el patrón neumonía intersticial usual (NIU) es el patrón tomográfico y patológico más común, otros tipos de enfermedad intersticial pueden estar asociados<sup>2, 3</sup>.

El CPFE también ha sido reconocido en el contexto de compromiso intersticial en enfermedades del tejido conectivo (ETC), especialmente en artritis reumatoidea y esclerodermia<sup>4</sup>. En esta asociación, en más de la mitad de los pacientes el CPFE se manifiesta luego de la ETC, mientras que en un tercio ambas entidades se diagnostican concomitantemente. El diagnóstico de CPFE seguido tiempo más tarde por la aparición de una ETC es una situación muy poco informada<sup>5</sup>. El caso que comentamos presenta esta particularidad.

### Caso clínico

Hombre de 64 años, ex tabaquista de 120 paquetes/año, hipertensión arterial, dislipidemia, hernia hiatal y gastropatía erosiva sin síntomas de reflujo gastroesofágico.

Evaluable por la sección de Neumonología de nuestro Hospital en 2011, se le diagnosticó síndrome CPFE de acuerdo a la tomografía computarizada (TC) de tórax (Fig. 1). Fue tratado con broncodilatadores, corticoides inhalados, inhibidores de la bomba de protones, enalapril, losartán, y en forma intermitente con corticoides orales. Se le indicó oxígeno suplementario en 2011.

El examen funcional respiratorio mostró leve caída de la capacidad vital forzada (CVF) con grave alteración de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO).

Recibido: 2-II-2015

Aceptado: 25-VI-2015

**Dirección Postal:** Marcelo Fernández Casares, Arenales 1258, 1061 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mfercasar@intramed.net.ar



Fig. 1.– Tomografía computarizada de tórax que muestra áreas de enfisema con bullas en los campos superiores y fibrosis con zonas de panalización en segmentos basales.

TABLA 1.– Evolución de los parámetros funcionales del paciente desde el diagnóstico de síndrome CPFE

Fecha	CVF	FEV1	FEV1/ CVF	DLCO	KCO	VA
02/11/09	3.97 (109)	3.31 (91)	86%	8.1 (32)	1.44 (36)	5.73 (94)
11/07/11	3.16 (80)	2.06 (70)	74%	6.07 (25)	1.41 (35)	4.39 (71)
26/06/12	2.69 (68)	2.36 (80)	73%	4.94 (20)	1.25 (31)	4.12 (66)
11/10/13	3.00 (76)	2.03 (69)	70%	4.20 (17)	1.12 (28)	4.14 (67)
08/11/13	2.85 (72)	1.95 (66)	69%	5.1 (21)	1.21 (30)	4.21 (68)
23/05/14	2.71 (69)	1.77 (60)	65%	4.8 (19)	1.05 (26)	4.55 (74)
4/07/14	2.81 (72)	1.78 (61)	64%	4.65 (17)	1.28 (28)	3.64 (59)

CVF: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espirado forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; KCO: factor de transferencia de monóxido de carbono; VA: volumen alveolar. Los valores entre paréntesis son porcentajes (%).

En enero de 2013 consultó por cuadro de dos meses de evolución de dolor y tumefacción de pequeñas y grandes articulaciones (carpos, interfalángicas proximales y tobillos) con rigidez matinal de más de una hora, astenia, hiporexia y pérdida de peso. Laboratorio: eritrosedimentación: 25 mm/hora; factor reumatoideo: 519 U/ml; anticuerpos antipéptidos citrulinados > 250 UI/ml; factor antinuclear y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos negativos. Evaluado por Reumatología se diagnosticó artritis reumatoidea de acuerdo a los criterios del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*<sup>6</sup>.

Presentaba actividad moderada de la enfermedad de acuerdo al *Disease Activity Score28*<sup>7</sup> (DAS 28): 4,6, y al *Health Assessment Questionnaire*<sup>8</sup> (HAQ): 2. Fue medicado con hidroxyclorequina 400 mg/día, prednisona 10 mg/día y por persistencia de la actividad se agregó sulfasalazina 1000 mg/día. Se decidió no indicar metotrexato ni leflunomida debido al importante compromiso pulmonar.

No ha desarrollado hasta el presente hipertensión pulmonar, de acuerdo a los ecocardiogramas transtorácicos realizados periódicamente.

Ha tenido una mala evolución clínica con múltiples interacciones por reagudizaciones de su enfermedad pulmonar, motivadas principalmente por infecciones respiratorias. Sus parámetros funcionales han mostrado una relativa preservación de los volúmenes pulmonares pero un grave deterioro del intercambio gaseoso (Tabla 1).

## Discusión

El síndrome CPFE se caracteriza por la presencia simultánea de enfisema en los lóbulos superiores y fibrosis en lóbulos inferiores. Inicialmente informado como una asociación casual, CPFE es calificado actualmente como un distinto y definido síndrome<sup>1,2</sup>.

Su prevalencia no es conocida pero se estima que representa entre 5% a 10% de los casos de enfermedades intersticiales<sup>9</sup> y ha sido identificado en 8% de los pacientes con FPI<sup>10</sup>.

El CPFE tiene varios rasgos distintivos. Afecta más frecuentemente a hombres con una edad media de 65 años, importantes fumadores o ex fumadores de 40 paquetes-año o más. La disnea es el síntoma más común. Otros síntomas comunicados son la tos, en general seca, y la astenia. Es frecuente la presencia de dedos hipocráticos, y a la auscultación estertores tipo "Velcro" raramente asociados con sibilancias. Es característica la hipoxemia en el ejercicio y en las pruebas de función pulmonar los volúmenes pulmonares están relativamente conservados mientras que hay una desproporcionada alteración en el intercambio gaseoso<sup>3,9</sup>.

En cuanto a la evolución funcional, Kitaguchi y col. informaron que la caída anual en los volúmenes pulmonares como la CVF y del intercambio gaseoso medido por la DLCO fue significativamente mayor en el grupo CPFE que en el grupo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, la caída anual de la limitación al flujo aéreo representado por el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) sobre CVF fue significativamente menor en el grupo CPFE que en el grupo EPOC<sup>11</sup>.

También Arce y col. comentan que no es infrecuente observar la pseudonormalización del patrón obstructivo inicial a partir de la progresión de la fibrosis pulmonar. La peoría de la enfermedad intersticial podría aumentar la tracción radial a nivel de la vía aérea, evitando su colapso temprano y explicar el cambio en la espirometría<sup>12</sup>.

Por otra parte, Akagi y col. comunicaron que a pesar de la menor DLCO basal en el grupo CPFE respecto al grupo IPF, la declinación anual de la DLCO y la FVC fue significativamente menor en el grupo CPFE que en IPF<sup>13</sup>. CPFE tiene un pobre pronóstico con una supervivencia a 5 años de 55%<sup>2</sup>.

El riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar (HP) en el CPFE es elevado (alrededor de 50%), mucho mayor que en FPI y enfisema aislados. Dicha HP empeora el pronóstico del CPFE ya que se asocia con un incrementado riesgo de muerte<sup>14</sup>.

El diagnóstico del síndrome CPFE es tomográfico y se basa en los siguientes hallazgos en la TC de tórax: 1) Presencia de enfisema, definida como áreas de baja atenuación rodeadas de pared mínima o ausente y/o bullas en los lóbulos superiores; las lesiones enfisematosas deben afectar el pulmón en más del 10%; 2) Fibrosis pulmonar significativa manifestada como opacidades reticulares con predominio basal y periférico, panal de abejas, distorsión de la arquitectura pulmonar y/o bronquiectasias o bronquiolectasias de tracción; muy discretas zonas de vidrio esmerilado y condensación alveolar pueden estar asociadas<sup>4,5,14</sup>.

Si bien la FPI es la entidad más frecuente asociada en el síndrome CPFE, puede verse la combinación de enfisema con otro tipo de enfermedad intersticial como la neumonía intersticial no específica, las enfermedades

intersticiales asociadas al tabaquismo o las fibrosis in-clasificables<sup>5</sup>. Por otra parte, se han informado casos de CPFE cuyo componente fibrótico es el asociado a ETC<sup>4</sup>.

El conocimiento sobre CPFE y ETC deriva de un único trabajo donde Cottin y col.<sup>5</sup> describen 34 pacientes, siendo la artritis reumatoidea y la esclerodermia las ETC asociadas más frecuentes. El diagnóstico de CPFE fue posterior o simultáneo al de la ETC en 33 pacientes y sólo en uno el CPFE precedió al comienzo de la ETC (polimiositis) en 6 meses. Comparado con el CPFE "idiopático", los pacientes con CPFE en una ETC son más jóvenes y hay un mayor porcentaje de mujeres<sup>5</sup>.

El caso que presentamos merece algunos comentarios. Es sabido que la artritis reumatoidea puede asociarse a fibrosis pulmonar y no es una mera casualidad la presencia de las dos enfermedades. El sexo masculino y el antecedente de tabaquismo son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a artritis reumatoidea, así como para el síndrome CPFE. La detección simultánea de fibrosis y enfisema es lo habitual en el síndrome CPFE, tal como en nuestro caso, por lo que no puede conocerse la secuencia de aparición de ambas enfermedades. Presenta una forma avanzada de fibrosis pulmonar con un patrón tomográfico de NIU y un deterioro importante de su intercambio gaseoso por lo que ha necesitado O<sub>2</sub> suplementario. Pese a ello no se ha detectado HP de acuerdo a los exámenes ecocardiográficos realizados. Lo más notable es la aparición de su ETC (artritis reumatoidea) varios años posteriores al desarrollo del CPFE. Como vimos en el trabajo de Cottin<sup>5</sup>, solo uno de los 34 casos presenta esta característica con una diferencia de solo algunos meses.

No existen recomendaciones precisas para el tratamiento de los componentes del CPFE (fibrosis, enfisema o hipertensión pulmonar). La cesación tabáquica es prioritaria. Se debe administrar O<sub>2</sub> suplementario si existe hipoxemia<sup>3</sup>. Los broncodilatadores pueden indicarse, aunque su influencia en la evolución es incierta<sup>4,9</sup>. Todas estas conductas fueron aplicadas a nuestro paciente.

Pueden administrarse corticoides orales e incluso inmunosupresores si el componente fibrótico no sugiere una FPI, aunque no se han comprobado resultados beneficiosos<sup>4</sup>. No está recomendado ningún tratamiento farmacológico para la HP en el CPFE<sup>9</sup>. Por otro lado, la utilidad de la pirfenidona, droga aprobada para la FPI no se conoce en el CPFE<sup>15</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosingalveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990; 84: 365-9.

2. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under recognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
3. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222-31.
4. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 418-27.
5. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 295-304.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.
7. Van der Heijde DM, van'tHof MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-20.
8. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, et al. Validation and cross cultural adaptation of an Argentine spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 110-5.
9. Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype within the spectrum of smoking-related interstitial lung disease. *Pulm Med* 2012; 2012: 867-70.
10. Ryerson C, Hartman T, Elicker B, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234-40.
11. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hayashi R, et al. Annual changes in pulmonary function in combined pulmonary fibrosis and emphysema: over a 5-year follow-up. *Respir Med* 2013; 107: 1986-92.
12. Arce S, Molinari L, De Vito EL. Evolución funcional respiratoria en dos pacientes con enfisema y fibrosis pulmonar. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 350-2.
13. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1209-15.
14. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
15. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.

-----

*La concepción punitiva de la enfermedad tiene una larga historia. Es una concepción particularmente activa en lo que atañe al cáncer. Se entabla una "lucha" o "cruzada" contra el cáncer; el cáncer es la enfermedad "que mata"; los cancerosos son "víctimas del cáncer". Ostensiblemente el culpable es la enfermedad, pero también el paciente resulta serlo. Las teorías psicológicas más aceptadas atribuyen al pobre enfermo la doble responsabilidad de haber caído enfermo y de curarse. Y las convenciones que exigen que el cáncer no sea una mera enfermedad sino un enemigo diabólico, hacen de él no solo una enfermedad mortal sino una enfermedad vergonzosa. El mismo sentimiento exagerado de horror lo despertaba la lepra, en sus tiempos de auge. [...] Nada hay más punitivo que darle un significado a una enfermedad –significado que resulta invariablemente moralista. Cualquier enfermedad importante cuyos orígenes sean oscuros y su tratamiento ineficaz tiende a hundirse en significados. [...] La enfermedad misma se vuelve metáfora. [...] Se dice que algo es enfermizo– para decir que es repugnante o feo. [...] Se proyecta sobre la enfermedad lo que uno piensa sobre el mal. Y se proyecta a su vez la enfermedad (así enriquecida en su significado), sobre el mundo.*

Susan Sontag. La enfermedad y sus metáforas y el sida y sus metáforas.  
(Traducción de Mario Muchnik de *Illness as metaphor. Aids and its metaphors*),  
Buenos Aires: Santillana, S.A.Taurus, 1996, p 61-62