

Neumonitis lúpica unilateral

Raúl Carrillo Esper,* Carlos Peña Pérez**

RESUMEN

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica. Las manifestaciones pleuropulmonares se presentan en más de la mitad de los pacientes afectados durante el curso clínico de la enfermedad. La neumonitis lúpica aguda (NLA) es una complicación pulmonar poco usual del LEG con una frecuencia de 4%, de estos enfermos (hasta en 50% de los casos es la manifestación inicial de la enfermedad). La NLA se presenta frecuentemente asociada con manifestaciones de actividad lúpica. La presentación clínica de la NLA es poco específica y se caracteriza por fiebre, disnea, pleuritis y tos con mínima expectoración. Los hallazgos histológicos son poco específicos. El diagnóstico diferencial incluye, principalmente, procesos infecciosos, hemorragia alveolar y embolismo pulmonar. El tratamiento de la NLA es con base en corticosteroides sistémicos e inmunodepresores en dosis altas. El objetivo de este trabajo es describir una presentación clínica poco frecuente de NLA, caracterizada por afectación pulmonar unilateral, y revisar la bibliografía al respecto.

Palabras clave: lupus eritematoso generalizado, neumonitis lúpica aguda, corticosteroides.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a multisystem involvement. Pleuro-pulmonary manifestations are present in almost half of the patients during the disease course and may be the presenting symptoms in 4-5% of patients with SLE. Acute lupus pneumonitis (ALP) is an uncommon manifestation reported to occur in up to 4% of lupus cohorts, in 50% of whom it may be the presenting symptom. Usually, ALP occurs during a generalized lupus flare and occurs in association with multisystem involvement. The clinical presentation is nonspecific with fever, dyspnea, pleuritic chest pain, and cough with minimal sputum production. Histological features of ALP are nonspecific. The differential diagnosis of ALP is broad and includes infection, alveolar hemorrhage, pulmonary embolism, etc. The therapy for ALP is high dose systemic corticosteroids and other immunosuppressive drugs. The aim of this paper is to describe an unusual presentation of ALP characterized by unilateral pulmonary involvement and review literature.

Key words: Systemic lupus erythematosus, acute lupus pneumonitis, corticosteroids.

Las complicaciones pleuropulmonares en lupus eritematoso generalizado (LEG) se presentan de 20 a 90% de los casos de acuerdo con las series revisadas. Se caracterizan porque pueden involucrar cualquier estructura del aparato respiratorio destacando, dentro de sus presentaciones clínicas, pleuritis, hemorragia pulmonar, debilidad diafragmática, hipertensión pulmonar

y neumonitis aguda;¹⁻⁴ ésta última se presenta en entre 1 y 4% de los casos y se manifiesta clínicamente con síntomas poco específicos como fiebre, tos, disnea y en ocasiones hemoptisis.⁵ El objetivo del presente trabajo es presentar una manifestación clínica poco usual de la neumonitis lúpica y revisar los conceptos actuales relacionados con esta entidad clínica.

CASO CLÍNICO

Enferma de 47 años con antecedentes de LEG de 23 años de diagnóstico, tratada con hidrocloroquina 200 mg/día y prednisona 5 mg/día, síndrome de Sjögren secundario (xeroftalmía y xerostomía) y tabaquismo de 15 años de evolución con índice tabáquico de 30.

Inició 10 días antes del ingreso hospitalario con cuadro caracterizado por fiebre, ataque al estado general, astenia, adinamia, hiporexia, náusea, vómito, disnea y tos con expectoración amarillenta por lo que recibió tratamiento

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de primer año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx

Recibido: 3 de noviembre de 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Carrillo Esper R, Peña Pérez C. Neumonitis lúpica unilateral. Med Int Mex 2012;28(4):374-379.

www.nietoeditores.com.mx

ambulatorio con ampicilina y nimesulida sin presentar mejoría, por lo que acudió al hospital. A su ingreso al Servicio de Urgencias su presión arterial era de 90/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria 22 rpm, temperatura 37.5°C, saturación por oximetría de pulso al aire ambiente de 82% que se incrementó, con oxígeno suplementario por puntas nasales a 3 L/min, a 90%. A la exploración física se integró síndrome de condensación pulmonar izquierda que se corroboró con una radiografía de tórax (Figura 1). De los estudios de laboratorio realizados destacaron la presencia de leucocitosis $17.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 11.6 g/dL, BUN 45.6 mg/dL, Cr 1.47 mg/dL, PCR 253 mg/L. Con base en lo anterior se diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad con CURB 65 de 3 puntos. Ingresó al hospital con tratamiento de ceftriaxona 1 g vía endovenosa cada 12 horas, claritromicina 500 mg vía oral cada 12 horas e imipenem/cilastatina 500 mg vía endovenosa cada 8 horas.

Durante su estancia hospitalaria la enferma presentó mayor deterioro en la función respiratoria a pesar del manejo antibiótico y ventilación no invasiva; presentó taquipnea, disnea persistente, hipoxemia con saturación por oximetría de pulso de 85%, descenso de la hemoglobina a 8.5 g/dL, leucocitosis de $15.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ e índice de oxigenación de 180 mm Hg por lo que se decidió su traslado a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en donde, por el deterioro respiratorio, se intubó e inició apoyo ventilato-

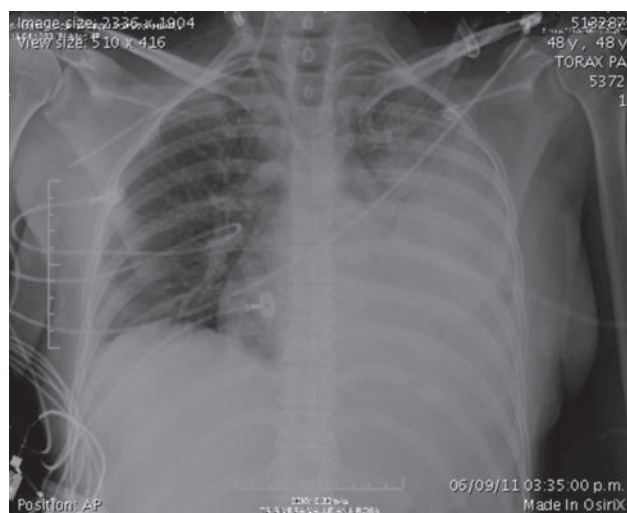


Figura 1. Radiografía simple de tórax: se observan infiltrados, consolidación pulmonar izquierda con broncograma aéreo y disminución del volumen pulmonar.

rio mecánico con estrategia pulmonar protectora. Como parte de la evaluación diagnóstica se realizó tomografía axial computada (TAC) simple de tórax en la que se observó condensación pulmonar izquierda, zonas en vidrio despulido y derrame pleural (Figura 2). Como parte del protocolo diagnóstico se realizó broncoscopia con lavado bronquioalveolar con hallazgos de palidez generalizada de la mucosa broncopulmonar con ausencia de secreción purulenta o hemática.

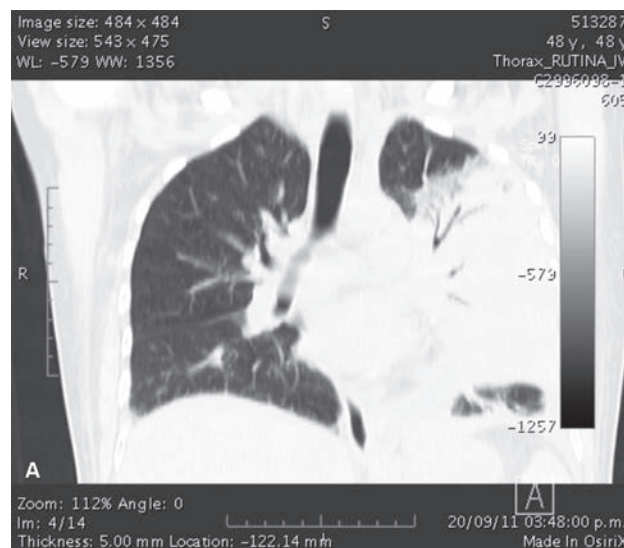


Figura 2. Tomografía computada de tórax: **A)** corte coronal y **B)** corte sagital; consolidación pulmonar izquierda, imagen en vidrio despulido, derrame pleural y broncograma aéreo.

A la exploración clínica en la UTI llamaron la atención datos clínicos de actividad lúpica caracterizados por caída del cabello, serositis (derrame pleural y pericárdico) y sinovitis, lo que orientó a pensar que la afección pulmonar se relacionaba con una exacerbación del lupus más que con un proceso infeccioso. Para descartar infección se realizaron prueba rápida para influenza tipos A y B H₁N₁ (negativa), hemocultivo (sin desarrollo de microorganismos patógenos), tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen y cultivo de líquido obtenido en lavado bronquioloalveolar (sin microorganismo grampositivos o negativos, ni bacilos ácido o alcohol resistentes y sin crecimiento de hongos). Los antígenos en orina para *Legionella*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae*, *agalactiae* B, *Neisseria meningitidis* A, C, Y/w135, B, *E. coli* K₁ fueron negativos, la PCR para influenza A y B H₁N₁, adenovirus, sincitial respiratorio y Coxsackie con reporte negativo. En el ecocardiograma transtorácico separación de ambas hojas pericárdicas máxima de 6 mm, dilatación de cavidades derechas, disfunción diastólica de tipo II, PSAP 38 mm Hg. En estudios dirigidos para evaluar actividad autoinmunitaria el complemento con C₃ 37.9 mg/dL (79-152), C₄ 3.6 mg/dL (16-38), anticuerpos antiADN doble cadena 228 UI/mL (0-200), antiSm 4.7 U/mL (0-19), antiRNP 42.4 U/mL (0-19), antiSSA 133 U/mL (0-19), antiSSB 155 U/mL (0-19), antiScl70 1.9 U/mL (0-19), anticuerpos anticardiolipina IgG 171 U/GPL (0-19.9), IgM 2.5 U/MPL (0-12.9), anticoagulante lúpico positivo; anticuerpos anti β 2-glicoproteína IgG 24 U/mL (0-20), IgM < 9 (0-20), IgA 106 U/mL (0-20).

Con lo anterior se llegó al diagnóstico de actividad lúpica con involucramiento pulmonar, neumonitis lúpica, por lo que inició tratamiento con base en bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida vía endovenosa. La enferma presentó mejoría clínica y radiológica que permitió el retiro de la ventilación mecánica y su alta de la UTI. (Cuadro 1 y Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

El primer reporte relacionado con las complicaciones pulmonares en LEG es el de Osler,⁶ en 1904, quien describió el caso de un paciente portador de la enfermedad con la presencia de infiltrados pulmonares persistentes. Desde entonces han aparecido en la literatura múltiples reportes de LEG con una amplia variedad de manifestaciones pleuropulmonares.⁷⁻⁹

Cuadro 1. Evolución de puntajes de gravedad y comportamiento de marcadores

Días de estancia en la UTI	APACHE II*	SOFA**	paO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	BNP tipo B* (pg/mL)
0	14	8	180	1,149
2	19	4	150	2,531
4	4	3	223	1546
6	4	3	262	1,315
Alta UTI	4	0	417 (R/E)	938

*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score.

** Sequential Organ Failure Assessment Score.

* Type B - Brain Natriuretic Peptide.

UTI: unidad de terapia intensiva; R/E: respiración espontánea.

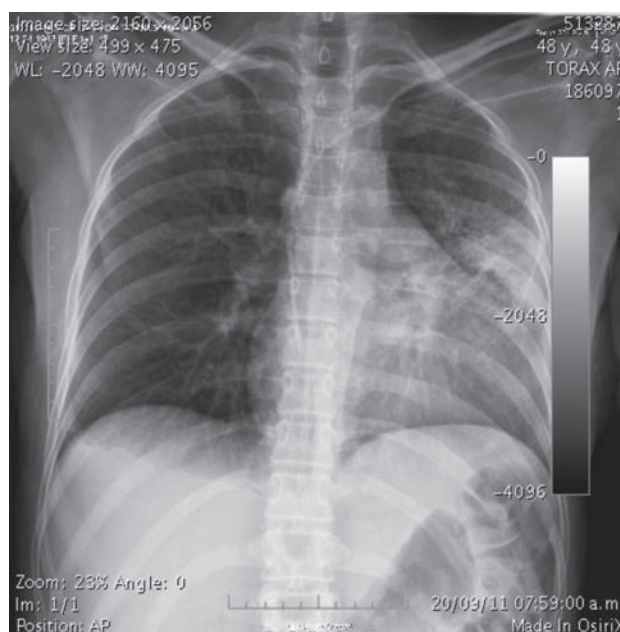


Figura 3. Radiografía simple de tórax: involución de los infiltrados y consolidación pulmonar izquierda posterior al tratamiento con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

Quadrelli,¹⁰ en 2009, determinó la prevalencia anatomopatológica de alteraciones pleuropulmonares, en una serie de 90 necropsias de enfermos que fallecieron con el diagnóstico de LEG, observando involucramiento pleuropulmonar en 97.8% de las autopsias. Los hallazgos más frecuentes fueron pleuritis (77.8%), infecciones bacterianas (57.8%), hemorragia alveolar primaria y/o secundaria (25.6%), alteraciones en la vía aérea distal (21.1%), in-

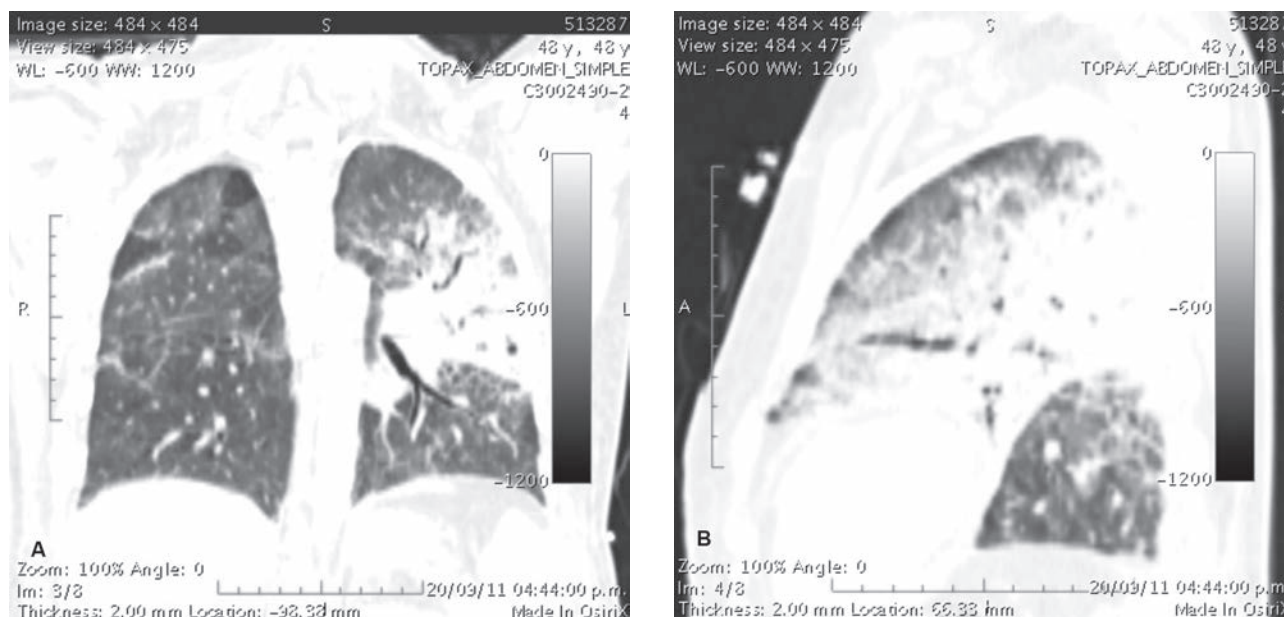


Figura 4. Tomografía computada de tórax posterior al manejo con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida: **A)** corte coronal y **B)** corte sagital; involución de los infiltrados y consolidación pulmonar izquierda.

fección por microorganismos oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, mucormicosis, estrongiloidosis) (14.4%), tromboembolismo pulmonar agudo y crónico (7.8%), sin evidencia anatomopatológica de neumonitis aguda o crónica.

La neumonitis lúpica aguda (NLA) es una manifestación poco común que llega a ocurrir hasta en 12% de los casos en las series publicadas; de estos, en 50% fue la primera manifestación de LEG, principalmente en mujeres en período puerperal y asociado con mortalidad elevada.¹¹⁻¹⁴

Matthay¹⁵ describió los hallazgos anatomopatológicos de NLA en la necropsia de 4 pacientes con LEG, que son poco específicos de esta entidad, destacó la alveolitis con áreas de necrosis, hemorragia alveolar, edema, membranas hialinas, neumonitis intersticial y trombosis capilar.^{16,17}

De las manifestaciones clínicas que también son poco específicas destacan: fiebre, disnea, taquipnea, hipoxemia y estertores secos subcrepitantes, en la gasometría arterial es habitual hipoxemia con hipocapnia.¹⁸ En ocasiones el deterioro clínico es súbito y de rápida progresión a la insuficiencia respiratoria aguda llegando a requerir soporte con ventilación mecánica invasiva.¹⁶⁻¹⁸

La radiografía simple del tórax y la tomografía axial computada muestran infiltrados alveolares y condensación bilateral, en especial en los lóbulos pulmonares inferiores,

asociados o no con derrame pleural de poca cuantía; la presentación unilateral es muy poco frecuente, como el caso que nos ocupa.¹⁸

Los síntomas y hallazgos físicos pueden progresar tan rápidamente que hay una falta de correlación con los hallazgos por imagen. En raras ocasiones la radiografía del tórax inicial puede ser normal y es en estos casos que la tomografía axial computada de tórax evidencia los infiltrados; se recomienda realizar este procedimiento diagnóstico cuando exista la sospecha clínica.¹⁹⁻²²

Por lo general la NLA se presenta asociada con actividad lúpica extrapulmonar, en especial con artritis, nefritis y serositis, como en el caso clínico que se reporta.²³

La microscopía electrónica y la inmunofluorescencia directa han demostrado la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas 3 (IgG), C₃ y antígenos contra el ADN en los septos alveolares.²⁴

Boulware y Hedgpeth²⁵ informaron la posible asociación entre anticuerpos patogénicos SSA/Ro y la NLA. Dicha asociación fue confirmada por Mochizuki,²⁶ quien describió en nueve de once pacientes con enfermedad pulmonar intersticial resultados positivos para el antígeno del Síndrome de Sjögren (antiSSA). La elevada frecuencia de anticuerpos antiSSA sugiere un posible papel patogénico en la NLA. Se han propuesto tres mecanismos de lesión:

1) complejos inmunitarios de antiSSA que se depositan de forma selectiva en el pulmón, con capacidad para activar la cascada del complemento e iniciar un proceso inflamatorio; 2) la presencia de un disparador inflamatorio desconocido que pueda inducir la expresión del antígeno SSA en la superficie celular alveolar, fenómeno observado en queratinocitos después de la irradiación con luz ultravioleta o 3) reactividad cruzada entre el antígeno SSA y otros epítomos similares de la superficie alveolar.^{25,26}

El diagnóstico diferencial de la NLA es amplio e incluye en primer lugar a las infecciones, como en el caso de nuestra paciente, seguidas por la hemorragia alveolar, el embolismo pulmonar o la neumonitis por aspiración. Debe realizarse un extenso y minucioso estudio diagnóstico incluyendo el lavado bronquioloalveolar para descartar la presencia de agentes infecciosos.^{27,28} La cobertura antibiótica dirigida se debe iniciar y continuar hasta que el proceso infeccioso haya sido descartado plenamente. La biopsia pulmonar a cielo abierto puede ser necesaria para excluir otras etiologías.²⁹

La base del tratamiento de la NLA son corticosteroides sistémicos y en altas dosis, junto con antibióticos de amplio espectro y cuidados de apoyo. La metilprednisolona se administra por vía endovenosa en dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona en dosis divididas o, para pacientes en estado crítico, en pulsos de 1 g/día, por vía endovenosa, durante 3 días consecutivos. Otras alternativas terapéuticas incluyen agentes inmunodepresores como la ciclofosfamida y la azatioprina; terapia monoclonal con rituximab y otras estrategias terapéuticas con inmunoglobulina intravenosa y plasmáferesis en pacientes con mala respuesta al tratamiento con esteroides.³⁰⁻³⁵

CONCLUSIÓN

El caso que reportamos es trascendente por varios aspectos: 1) lo poco habitual de la NLA unilateral; 2) las herramientas diagnósticas clínicas y paraclínicas para llegar al diagnóstico de actividad lúpica como causante del involucramiento pulmonar y descartar infección; 3) el abordaje terapéutico de apoyo multisistémico implementado en la Unidad de Terapia Intensiva y 4) el resultado final de evolución a la mejoría clínica de la enferma una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor en virtud de que (como lo hemos puntualizado en el presente reporte) la mortalidad en los enfermos de LEG con involucramiento

pulmonar, particularmente NLA, que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva es aún elevada.³⁶⁻⁴⁰

REFERENCIAS

1. Wohlgelehter D, Loke J, Matthay R, Siegel N. Systemic and discoid lupus erythematosus: Analysis of pulmonary function. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1978;51:157-164.
2. Swaak A, van den Brink H, Smeenk R, Manger K, Tosi S, Domljam B, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001;10:51-58.
3. Strange Ch, and Highland K. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004;25:549-559.
4. Bertoli A, Vilá L, Apte M, Fessler B, Bastian H, Reveille J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007;16:410-417.
5. Chellingsworth M and Scott DG. Acute systemic lupus erythematosus with fatal pneumonitis and disseminated intravascular coagulation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1985;44:67-69.
6. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin disease. *Am J Med Sci* 1904;127:1-23.
7. Miller LR, Greenberg SD and McLarty JW. Lupus lung. *Chest* 1985;88:265-269.
8. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Örgün Z, Fitöz S, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology* 2004;43:587-591.
9. Memet B and Ginzler E. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:441-450.
10. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM and Manni J. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009;18:1053-1060.
11. Cheema G, and Quismorio F. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:424-429.
12. Weidemann H, and Matthay R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging* 1992;7:1-18.
13. Cryer P, and Kissane J. Systemic lupus erythematosus with post-partum pulmonary disease. *Am J Med* 1978;64:1047.
14. Myers S, Podczaski E, and Freese U. Acute lupus pneumonitis in the puerperium. A case report and literature review. *J Reprod Med* 1980;25(5):285-289.
15. Matthay RA, Schwartz MI, Petty TL et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of 12 cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 1975;54:397-409.
16. Kamen D, and Strange Ch. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010;31:479-488.
17. Murin S, Wiedemann H, and Matthay RA. Thoracic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998;19:641-665.
18. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005;60:715-735.

19. Susanto I and Peters JI. Acute lupus pneumonitis with normal chest radiograph. *Chest* 1997;111:1781-1783.
20. Kim E, Lee K, Fohkoh T, Kim T, Suh G, Kwon O and Han F. Interstitial lung disease associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S151-S165.
21. Mayberry J, Primack S, and Müller N. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: Radiographic and High-Resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20:1623-1635.
22. Lalani T, Kanne J, Hatfield G, and Chen Ph. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics* 2004;24:1069-1086.
23. Isbister J, Ralston M, and Wright R. Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC aplasia. *Arch Intern Med* 1981;141:1081-1083.
24. Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979;91:30-34.
25. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:479-481.
26. Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:95-101.
27. Sun M and Kaplan P. Acute pneumonia and systemic lupus erythematosus. *BUMC Proceedings* 2001;14:88-93.
28. Kim W, Kim S, Yoo W, Park J, Min J, Kim S, et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus: causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus* 1999;8:552-557.
29. Staudinger T, Röggl M, Kettenbach J, Dekan G, Locker GJ, Knapp S, et al. Respiratory failure in systemic lupus erythematosus: decisive differentiation between acute pneumonitis and infection. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:293-301.
30. Matthay RA, Hudson LD and Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 1973;63:117-120.
31. Raj R, Murin S, Matthay RA, Widemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:781-803.
32. Isbister JP, Ralston M, Hayes JM, Wright R. Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC aplasia: successful management with plasmapheresis and immunosuppression. *Arch Intern Med* 1981;141:1081-1083.
33. Winder A, Molad Y, Osfeld I, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose of intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993;20:495-498.
34. Eiser AR, and Shanies HM. Treatment of lupus interstitial lung disease with intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:428-431.
35. Takada K, Illei G, and Boumpas D. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:154-161.
36. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas F and Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus. *Lupus* 2007;16:997-1000.
37. Mok C, and Ying K. Lupus pneumonitis or severe acute respiratory syndrome? *Lupus* 2004;13:549-553.
38. Alzeer A, Al-Arfaj A, Basha S, Alballa S, Al-Wakeel J, Al-Arfaj H, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus in intensive care unit. *Lupus* 2004;13:537-542.
39. Chia-Lin Hsu, Kuan-Yu Chen, Pu-Sheng Yeh, Yeong-Long Hsu, Hou-Tai Chang, Wen-Yi Shau, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Critical Care* 2005;9:R177-R183.
40. Lee J, Yim J, Yang S, Yoo Ch, Kim Y, Han S, et al. Outcome of patients with connective tissue disease requiring intensive care for respiratory failure. *Rheumatol Int* 2011.