



Conferencia clinicopatológica

Disnea en una paciente con lupus eritematoso sistémico[☆]

Delia Taverner^a y José A. Gómez-Puerta^{b,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de junio de 2008

Aceptado el 10 de julio de 2008

Available online 9 March 2009

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Disnea

Dolor torácico

RESUMEN

Paciente de 33 años, con antecedentes de lupus eritematoso sistémico que consulta por disnea progresiva de moderados esfuerzos acompañada de dolor torácico derecho de características pleuríticas. En la radiografía simple de tórax se evidenció elevación del hemidiafragma derecho. Se discute a continuación el abordaje diagnóstico y terapéutico de la paciente.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Dyspnea in a patient with systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

A 33-year-old woman with a previous history of systemic lupus erythematosus complained of exertional dyspnea and pleuritic chest pain accompanied by polyarthritides. Chest-X-rays revealed an elevation of the right hemidiaphragm. We discuss the diagnostic and therapeutic approach.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Dyspnea

Chest pain

Presentación del caso (Dra. D. Taverner)

Mujer de 33 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Como antecedentes patológicos destacan una pielonefritis por *Escherichia coli* en junio de 2006, anemia ferropénica de origen multifactorial y lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado en noviembre de 2004 a raíz de poliartritis simétrica de carpos, de interfalángicas proximales (IFP) y de rodillas, con leucocitopenia y linfocitopenia mantenidas, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos elevados (1/2.560) y anticuerpos anti-ADN de doble cadena (ADNds) > 100 U (*Crithidia lucilae*). Presentó una única determinación positiva de anticardiolipina (aCL) IgM en marzo de 2006, pero sin historia previa de trombosis o abortos a repetición. El resto del perfil de autoanticuerpos fue negativo, incluidos los anti-Sm, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), antipeptidos cíclicos citrulinados (CCP), factor reumatoide, test de Coombs y anticoagulante lúpico.

Se inició tratamiento con hidroxiquina (200 mg/día vía oral) en marzo de 2005 y luego se añadió metotrexato vía oral

(10 mg/semana) desde junio de 2005 hasta febrero de 2006; se suspendió este último por ineficacia, y requirió dosis altas de corticoides (hasta 20 mg/día) para el control de la clínica articular. Luego realizó tratamiento con azatioprina (150 mg/día por vía oral) desde febrero de 2006 hasta septiembre de 2006, el cual se suspendió por ineficacia. Actualmente, sigue tratamiento con hidroxiquina (400 mg/día) desde marzo de 2005, prednisona 15 mg/día e indometacina 50 mg/8 h.

La paciente acude a visita de control, en la que refiere disnea progresiva de moderados esfuerzos de 5–6 meses de evolución, acompañada de dolor torácico derecho de características pleuríticas, sin tos ni expectoración. En la última semana presentó aumento de la sensación disneica, fiebre de hasta 38 °C y brote poliarticular que afectaba a hombros, manos y rodillas.

En la exploración física se constató que la paciente se hallaba febricular, normotensa, con saturación de oxígeno basal del 98% y frecuencia respiratoria de 18/min. No presentaba lesiones cutáneas ni adenopatías periféricas. En la auscultación respiratoria se evidenciaba un murmullo vesicular conservado con hipofonosis basal derecha y en el aparato locomotor se constató sinovitis en el carpo derecho, metacarpofalángicas (segunda y tercera derechas, tercera izquierda), IFP (tercera derecha y quinta izquierda), así como limitación de la extensión de ambos codos y hombros, dolor y calor de rodilla izquierda, sin evidencia clara de derrame articular. El resto de la exploración por aparatos resultó normal.

[☆] Caso cerrado presentado en la sesión de la Sociedad Catalana de Reumatología el día 30 de noviembre de 2007.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagomez@clinic.ub.es (J.A. Gómez-Puerta).

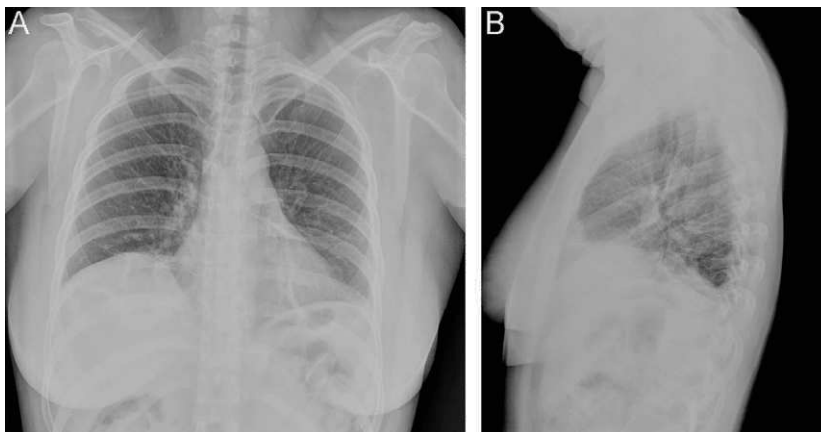


Figura 1. Radiografía de tórax simple. A: frente. B: perfil.

Las determinaciones de glucosa, creatinina, ionograma y enzimas musculares fueron normales. En el hemograma se objetivó: hemoglobina de 9,6 g/dl (VCM, 82,5 fl; HCM, 25,4 pg) con fórmula leucocitaria y plaquetas normales. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) fueron de 23 mm/h y 4,1 mg/dl respectivamente. Los tiempos de coagulación fueron normales, mientras que el dímero D fue débilmente positivo (650 ng/ml; valor normal < 500 ng/ml). El sedimento de orina fue normal, así como la proteinuria en 24 h.

Se realizaron hemocultivos, cultivos de micobacterias y serologías para virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia conorii*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Parvovirus B19* y *Aspergillus*, que fueron todo negativos. Los antígenos para *Legionella* y neumococo en orina y el PPD fueron negativos.

En la radiografía simple de tórax se objetivó una elevación del hemidiafragma derecho, atelectasias laminares en base izquierda y pinzamiento del seno costofrénico izquierdo (fig. 1). En el electrocardiograma se observó ritmo sinusal de 80 lat/min, sin alteraciones en la repolarización. Se realizó una ecografía abdominal que mostró una escasa movilidad diafragmática sin evidencia de colecciones intraabdominales. Se realizó un angio-TC de tórax donde se observaron varias atelectasias en ambos pulmones que afectaban a los segmentos apical y basal posterior del lóbulo inferior derecho, lóbulo medio, llingula y lóbulo inferior izquierdo. No se encontraron signos de afección vascular ni derrame pleural. Adicionalmente, se realizó una ecocardiografía transtorácica que no mostró disfunción ventricular, afección valvular, derrame pericárdico ni signos de hipertensión pulmonar.

La espirometría mostró un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) del 58%, con una relación FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) de 86. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) se encontró moderadamente reducida. Las pruebas de función muscular respiratoria mostraron disfunción muscular de moderada intensidad, con presión inspiratoria máxima (PIM) de 62 cmH₂O (el 60% predicho) y presión espiratoria máxima (PEM) de 78 cmH₂O (el 54% del predicho).

Diagnóstico diferencial (Dr. J.A. Gómez-Puerta)

Nos encontramos frente a una paciente con LES de predominio articular que presenta un nuevo brote en forma de poliartritis y fiebre con elevación en los reactantes de fase aguda (PCR y VSG).

Tabla 1

Causas de disnea en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Primarias	
Enfermedad pleural:	Pleuritis Neumotórax
Enfermedad parenquimatosa:	Neumonitis lúpica aguda Neumonitis lúpica crónica (fibrótica) Hemorragia alveolar Obstrucción de vía aérea
Enfermedad vascular:	Hipertensión pulmonar Tromboembolia Hipoxemia aguda reversible Vasculitis
Enfermedad muscular respiratoria	Enfermedad de vía aérea superior
Secundarias	
	Infecciones Toxicidad medicamentosa
Enfermedades concomitantes	
	Edema pulmonar urémico Pneumonitis posparto Bronquitis/BOOP Sarcoidosis Neumonía intersticial linfocítica Linfoma

BOOP: bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa.
Modificado de Wallace et al².

Adicionalmente, presenta dificultad respiratoria de larga evolución, sin taquipnea ni desaturación y sin evidencia de un proceso infeccioso pulmonar sobreañadido (múltiples estudios microbiológicos negativos).

El LES es una enfermedad sistémica compleja en la cual los pacientes pueden manifestar disnea por diversas causas que incluyen tanto complicaciones inherentes a la enfermedad (causas primarias) como complicaciones concomitantes (causas secundarias)^{1,2} (tabla 1). Teniendo en cuenta los antecedentes de una determinación positiva para aCL y la determinación de dímero D positiva, la primera opción a descartar en esta paciente era la de tromboembolia pulmonar (TEP). No obstante, cabe mencionar que

la probabilidad pretest era baja ya que la paciente no estaba taquicárdica y no presentaba desaturación. En esto caso, la angio-TC descartó una TEP o afección pleural.

Una vez descartadas estas dos causas de disnea, creo que nos deberíamos enfocar en una causa restrictiva que nos explique la disnea y la elevación diafragmática observada tanto en la radiografía simple como en la ecografía abdominal.

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron un trastorno ventilatorio restrictivo (probablemente extrínseco) acompañado de una disfunción muscular diafragmática. Las causas de miopatías en los pacientes con LES son diversas e incluyen las miopatías inflamatorias, tanto la relacionada con la polimiositis y la dermatomiositis (las cuales pueden acompañar al LES hasta en un 10% de los casos) como una miopatía inflamatoria propia de la enfermedad³. En segundo lugar tenemos que mencionar la miopatía por toxicidad farmacológica, en la que se incluyen, principalmente, los corticoides⁴, los antimaláricos⁵ y las estatinas, entre otros⁶. Otras causas menos frecuentes de miopatía en el LES son los cuadros «miasteniformes» o la miastenia grave concomitante y la debilidad muscular por déficit de vitamina D, que suele ser insuficiente en los pacientes con LES por la escasa exposición solar, el uso de antisolares y la propia actividad de la enfermedad⁷. En último lugar debemos mencionar una disfunción diafragmática aislada.

En el presente caso no se mencionan signos de miopatía sistémica ni de debilidad muscular en extremidades u otros grupos musculares. Al mismo tiempo las enzimas musculares fueron normales, lo que hace menos probable una miopatía inflamatoria. A pesar de que la paciente ha recibido dos medicamentos potencialmente miotóxicos (antimaláricos y corticoides), es improbable una afección selectiva del diafragma por estos fármacos. No conocemos las concentraciones de 25-OH vitamina D en la paciente, no obstante la hipovitaminosis D se relaciona más con un cuadro de fatiga y debilidad muscular generalizada que con una afección selectiva de grupos musculares⁷.

Diagnóstico clínico (Dr. J.A. Gómez-Puerta)

Teniendo en cuenta lo anterior y una vez descartadas de forma razonable las causas más frecuentes de disnea en paciente con LES, considero que la paciente podría tener síndrome de pulmón encogido (SPE) o *shrinking lung syndrome*.

El SPE fue descrito originalmente por Hoffbrand et al⁸ en 1965 y se caracteriza por: a) disnea de causa no explicable; b) pulmón pequeño con patrón restrictivo, y c) elevación del diafragma. El SPE no se presenta exclusivamente en pacientes con LES, también se ha descrito en otros procesos autoinmunitarios sistémicos, como la esclerosis sistémica⁹ y el síndrome de Sjögren primario¹⁰. No se conoce exactamente la prevalencia del SPE en pacientes afectados de LES. Hasta la fecha, sólo se han comunicado 70 casos en la literatura. Warrington et al¹¹ analizaron 49 casos publicados desde 1965 hasta 1997. Posteriormente, se han descrito 21 casos más^{9,12-19}.

La patogenia del SPE continúa sin conocerse. Inicialmente se propuso como causa el desarrollo de atelectasias laminares secundarias a la pérdida de surfactante⁸. Se ha descrito también una disfunción diafragmática primaria (aislada o en el contexto de una miopatía) determinada mediante balones de presión esofágicos y gástricos²⁰. Rubin et al²¹ realizaron estudios post mórtem y encontraron una marcada y difusa fibrosis diafragmática en esos pacientes. Adicionalmente, se apunta a que participan diversos factores que restringen la distensibilidad torácica²².

Los pacientes con SPE refieren disnea de esfuerzo que progresa en semanas o meses, que lleva a una marcada disminución en la

tolerancia al ejercicio y, en ocasiones, puede producir disnea en reposo. El dolor pleurítico también es un síntoma frecuente en estos pacientes. A la exploración física destaca una limitación en la expansión torácica que, en ocasiones, obliga a un movimiento respiratorio paradójico y a la utilización de músculos accesorios. La auscultación pulmonar suele ser normal, aunque se puede escuchar crepitantes bibasales como resultado de las atelectasias en las bases pulmonares. En la radiografía simple de tórax destaca una elevación del hemidiafragma, en ocasiones pueden observarse atelectasias basales, engrosamiento pleural y, ocasionalmente, derrame pleural. La gasometría con el paciente en reposo suele ser normal o puede mostrar una leve hipoxemia que empeora con el ejercicio¹¹.

El SPE puede presentarse en cualquier fase de la enfermedad (entre 4 meses y 24 años después del diagnóstico) o incluso puede ser su primera manifestación¹². El SPE puede estar relacionado o no con una miositis o con un brote de la enfermedad. Algunos pacientes tienen historia de dolor pleural recurrente o historia de pericarditis¹¹.

Las pruebas funcionales respiratorias suelen mostrar un patrón restrictivo con una capacidad vital (CV) reducida (el 52%; intervalo del 18-90% del valor predicho). Los pacientes con una miositis concomitante suelen tener volúmenes pulmonares más reducidos con una CV media alrededor del 40%. La DLCO suele estar disminuida, pero corregida porque el volumen alveolar es normal o está levemente disminuido (el 95%; intervalo, 77-104%). La PIM y la PEM que determinan la función respiratoria general suelen estar disminuidas en la mayoría de los casos descritos con SPE¹¹. No obstante, estas pruebas suelen subestimar la capacidad muscular en ciertos pacientes debido a una activación incompleta durante las maniobras realizadas²³. Por tal motivo, Laroche et al²² valoraron la presión durante las maniobras de inspiración nasal forzada (*sniff*), que brindan una información más precisa sobre la activación de músculos inspiratorios; 9 de 12 pacientes con SPE a quienes se realizó mediciones de la presión transdiafragmática tuvieron un estudio estrictamente normal. En 3 pacientes la presión transdiafragmática máxima estuvo disminuida, pero tras estimulación del nervio frénico se comprobó que estaba en relación con una activación incompleta del diafragma durante un esfuerzo voluntario máximo, más que con una alteración primaria del diafragma²².

Los estudios con electromiografía (EMG) del nervio frénico han arrojado resultados dispares. Hardy et al¹⁹ y Omdal et al²⁴ encontraron alteraciones en forma de mononeuropatía del nervio frénico en la EMG. Por otro lado, Wilcox et al²⁵ no encontraron ningún signo de degeneración axonal en los 9 pacientes estudiados, y afirman que es improbable que el SPE se explique por una neuropatía del nervio frénico.

A pesar de estos resultados dispares y teniendo en cuenta las múltiples limitaciones de cada una de las pruebas musculares respiratorias, propongo realizar un EMG del nervio frénico con el fin de descartar en nuestra paciente una neuropatía en esta zona.

Resultados (Dra. D. Taverner)

Se realizó un electromiograma de nervios frénicos. Se observó una axonotmesis parcial del nervio frénico derecho con una caída mayor del 50% de la amplitud respecto al contralateral y con una disgregación del potencial. La latencia distal motora permaneció conservada de forma simétrica (fig. 2). Con todo lo anterior y teniendo en cuenta los hallazgos radiológicos y la historia clínica de la paciente, llegamos al diagnóstico de SPE relacionado con neuropatía del nervio frénico.

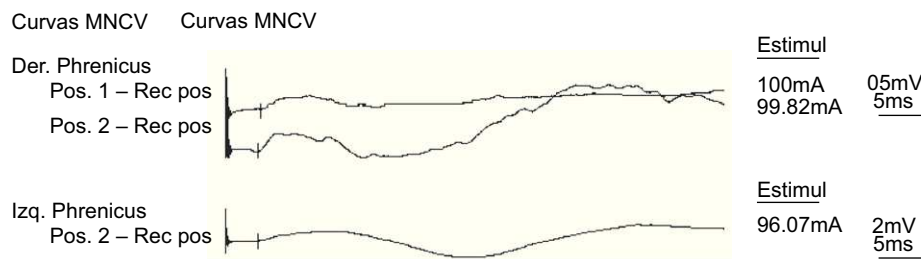


Figura 2. Electromiograma de nervio frénico. MNCV: velocidad de conducción del nervio motor.

Comentarios (Dra. D. Taverner)

El tratamiento del SPE continúa siendo empírico. En la mayoría de los casos se suele aumentar las dosis de glucocorticoides que ya utilizan los pacientes hasta 30–60 mg/día^{11,15,26}. Recientemente Oud et al¹⁵ describieron la respuesta a dosis moderadas-elevadas de corticoides (entre 30 y 40 mg/día) en 5 pacientes con SPE. Dos de los 5 pacientes desarrollaron un SPE a pesar de tratarse con metotrexato e hidroxicloroquina respectivamente. Los autores indican que, a pesar de que se empieza a observar respuestas desde el primer mes tras el tratamiento, se debe esperar hasta 4 meses para obtener una respuesta. No obstante, cabe mencionar que la recuperación total de la capacidad vital es infrecuente.

La teofilina también ha mostrado ser beneficiosa en el SPE, con mejorías de hasta un 31% en la capacidad pulmonar²⁷. El uso de los beta-agonistas también parece ser beneficioso, tal como se recoge en un caso de mejoría tras salbutamol inhalado²⁸. Datos anecdóticos también apoyan la utilización de otros inmunosupresores, como la ciclofosfamida o la azatioprina en los pacientes sin respuesta a corticoides¹¹.

Según los datos recogidos en la literatura, el pronóstico de los pacientes con SPE suele ser favorable. Martens et al²⁹ describieron un curso satisfactorio en 7 pacientes con SPE seguidos durante un período de 38,5 pacientes/año. Sólo hay un informe de caso en el que se describe a un paciente que fallece a consecuencia de una dependencia a ventilación mecánica con la posterior insuficiencia respiratoria²¹.

El curso evolutivo de nuestra paciente fue favorable; tras el diagnóstico se le administraron pulsos mensuales de metilprednisolona a dosis de 500 mg intravenosos durante 3 meses. Progresivamente la paciente refirió mejoría tanto de la disnea como del dolor torácico pleurítico, y está totalmente asintomática a los 6 meses del último pulso. Un año más tarde se le realizaron nuevas pruebas de función respiratoria en las que se observó una estabilidad con respecto a las pruebas previas (capacidad pulmonar total, 60%; FEV₁/FVC, 86; DLCO disminuida de moderada intensidad [61%] que se corrige con el volumen alveolar).

Bibliografía

- Font J, Khamashta MA, Vilardell M. Lupus eritematoso sistémico. 2.^a ed. Barcelona: MRA; 2002.
- Wallace DJ, Hahn BH. Duboi's lupus erythematosus. 7.^a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Gómez-Puerta JA, Callejas JL. Manifestaciones osteoarticulares del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J, editores. Avances en enfermedades autoinmunes sistémicas. Avances en lupus eritematoso sistémico. Valencia: Marge Books; 2008. p. 77–95.
- Argov Z. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:541–5.
- Casado E, Gratacós J, Tolosa C, Martínez JM, Ojanguren I, Ariza A, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:385–90.
- Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:401–8.
- Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17:6–10.
- Hoffbrand BI, Beck ER. Unexplained dyspnoea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1965;1:1273–7.
- Scirè CA, Caporali R, Zanierato M, Mojoli F, Braschi A, Montecucco C. Shrinking lung syndrome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2999–3000.
- Tavoni A, Vitali C, Cirigliano G, Frigelli S, Stampacchia G, Bombardieri S. Shrinking lung in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2249–50.
- Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:467–72.
- Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:289–98.
- Singh R, Huang W, Menon Y, Espinoza LR. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2002;8:340–5.
- Branger S, Schleinitz N, Gayet S, Veit V, Kaplanski G, Badier M, et al. Shrinking lung syndrome and systemic auto-immune disease. *Rev Med Interne*. 2004;25:83–90.
- Oud KT, Bresser P, Ten Berge RJ, Jonkers RE. The shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with corticosteroid therapy. *Lupus*. 2005;14:959–63.
- Ferguson PJ, Weinberger M. Shrinking lung syndrome in a 14-year-old boy with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:194–7.
- Al-Raqum HA, Uppal SS, Al-Mutairy M, Kumari R. Shrinking lung syndrome as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus in a female Kuwaiti. *Clin Rheumatol*. 2006;25:412–4.
- Alberto CJ, Diana D, Guillermo NG. Shrinking lungs syndrome, a rare manifestation of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1683–6.
- Hardy K, Herry I, Attali V, Cadranel J, Similowski T. Bilateral phrenic paralysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2001;119:1274–7.
- Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1977;63:926–32.
- Rubin LA, Urowitz MB. Shrinking lung syndrome in SLE – a clinical pathologic study. *J Rheumatol*. 1983;10:973–6.
- Laroche CM, Mulvey DA, Hawkins PN, Walport MJ, Strickland B, Moxham J, et al. Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1989;71:429–39.
- Thompson PJ, Dhillon DP, Ledingham J, Turner-Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:926–8.
- Omdal R, Roos P, Wildhagen K, Gunnarsson R. Respiratory arrest in systemic lupus erythematosus due to phrenic nerve neuropathy. *Lupus*. 2004;13:817–9.
- Wilcox PG, Stein HB, Clarke SD, Paré PD, Pardy RL. Phrenic nerve function in patients with diaphragmatic weakness and systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1988;93:352–8.
- Walz-Leblanc BA, Urowitz MB, Gladman DD, Hanly PJ. The «shrinking lungs syndrome» in systemic lupus erythematosus – improvement with corticosteroid therapy. *J Rheumatol*. 1992;19:1970–2.
- Van Veen S, Peeters AJ, Sterk PJ, Breedveld FC. The «shrinking lung syndrome» in SLE, treatment with theophylline. *Clin Rheumatol*. 1993;12:462–5.
- Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Badia JR, Miret C, Barberà JA, Cervera R, et al. Shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with inhaled beta-agonist therapy. *Lupus*. 1997;6:412–4.
- Martens J, Demedts M, Vanmeenen MT, Dequeker J. Respiratory muscle dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1983;84:170–5.