Correspondencia
María Otaola
E-mail: maryotaola@hotmail.com

CASO: Mujer de 43 años con polimiositis y UIP

Autores: Otaola M, Di Boscio V, Tabaj G, Bosio M, Villagómez R, Spina JC, Quadrelli S.
Hospital Británico de Buenos Aires
Editoras: Dra. María Otaola - Dra. Silvia Quadrelli
Hospital Británico de Buenos Aires. Servicio de Neumonología

Presentación del caso

Se presenta una paciente de sexo femenino de 43 años de edad que es derivada al Instituto de Rahabilitación Psicofísica (IREP) en el año 2003 con diagnóstico de polimiositis (PM) idiopática primaria según la clasificación de Bohan y Peter. Presentaba como único antecedente de relevancia tuberculosis pulmonar con tratamiento completo en el año 2000.

En ese momento recibía como tratamiento meprednisona 40mg/día desde hacía 10 meses en plan de descenso y quimioprofilaxis para tuberculosis, con buena respuesta desde el punto de vista de la miositis. Es derivada al servicio de neumonología por sospecha de compromiso pulmonar por disnea CF II e infiltrados pulmonares. Al examen físico presentaba TA 125/70, FC 84 lpm, FR 17 rpm, saturación de oxígeno 96%, rales velcro bibasales y artralgias en manos y rodillas a la movilización pasiva.

Se solicita examen de función pulmonar (tabla 1), tomografía de tórax de alta resolución (TCAR Figura 1) y laboratorio: CPK 601, aldolasa 23.7, FAN 1:160 (patrón moteado) y latex para AR, AntiDNA, Anto Scl 70, anticentromero, RNP, Anti LA y AntiJO1 negativos.

Se decidió realizar una biopsia pulmonar por video toracoscopía con diagnóstico histológico de Neumonía Intersticial Usual.

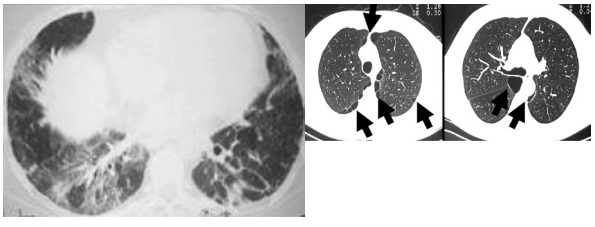

Figura1. Tomografía de alta resolución

Comenzó con el descenso de meprednisona hasta 10 mg/día, considerando la mejoría de la miopatía, el antecedente de TBC y el grado leve-moderado del deterioro funcional respiratorio.

Continuó en seguimiento ambulatorio y 2 años después presenta empeoramiento clínico tanto de la miositis como del compromiso respiratorio. Se constata deterioro en el estudio funcional respiratorio (Tabla 1) y desaturación de 97% basal a 91% final en el test de la marcha de 6 min por lo cual se inicia triple esquema con Azatioprina a dosis de 1.5 mg/kg/día + prednisona 10 mg/día + NAC 1800 mg/día.

Luego de 8 meses de tratamiento se observa mejoría clínica y funcional (tabla 1). Sin embargo luego de 5 años de estabilidad se constata nueva caída de los valores de función pulmonar y progresión tomográfica.

Se presenta el caso para discusión clínica y conducta terapéutica

Dra Valentina Di Boscio (Instituto de Rehabilitación Psicofísica – GCBA): Se presenta en ateneo para discutir las siguientes dudas respecto a la conducta a seguir en este caso:

a) ¿Asumimos que se trata de una UIP-PM "refractaria" al tratamiento y se debería suspender todo acto terapéutico en el intento de realizar el menor daño posible por los efectos adversos?
b) ¿Asumimos que es una "recaida" del compromiso intersticial en una enfermedad potencialmente reversible y deberíamos plantear re tratamiento con un segundo plan de inducción más agresivo?

No olvidemos la edad de la paciente y que durante un período prolongado había respondido al esquema inmunosupresor.

Dra. Silvia Quadrelli: Esta paciente de 43 años tiene signos claros de una enfermedad intersticial

Tabla 1. Pruebas de Función Pulmonar

	5/2003	1/2005	8/2005	5/2010
FVC (L)	2,47 (69%)	1,85 (52%)	2,21 (60%)	1,51 (47%)
FEV1(L)	2,0 (67%)	1,5 (50%)	1,8 (60%)	1,32 (44%)
FEV1/FVC (%)	82	81	81	87
TLC (L)	3,49 (68%)	2,28 (44%)	2,90 (60%)	2,66 (54%)
RV (L)	1,03 (52%)	0,97 (49%)	1,42 (71%)	0,92 (46%)
RV/TLC (%)	29	42	48	34
DLCO mL/mmHg/min	17,7 (62%)	13,5 (49%)	15,3 (60%)	8,99 (38%)
DLCO/VA (%)	110	98	126	102

pulmonar con mala evolución en el contexto de una enfermedad del tejido conectivo (polimiositis). Dr. Spina, ¿podemos revisar las imágenes?

Dr Juan Carlos Spina: Las imágenes muestran predominantemente un compromiso con patrón en vidrio esmerilado, mayor en ambas bases. Si observamos la última tomografía de tórax se puede describir: intersticio reticular, engrosamiento septal, consolidaciones subpleurales con broncograma aéreo, bronquioloectasias (por tracción) y espacios aéreos aislados subpleurales. Si se considerara una UIP se referiría a una UIP de presentación ATIPICA (ya que se ve vidrio esmerilado con bronquioloecatasias sin quistes). En el estudio comparativo se puede describir aumento de las consolidaciones (antes presentaba vidrio esmerilado y ahora consolidación). Se podría concluir que hay progresión tomográfica.

Dr. Martín Bosio: Se podría describir el cuadro previo como BOOP, que mejoró con el tratamiento anterior y ahora vemos manifestaciones de UIP. El BOOP es infrecuente pero ha sido descripto en la PM[1].

Dr. Renzo Villagomez: Ante la evolución me pregunto si se puede poner en duda el diagnostico anatomo-patológico de UIP. La paciente "respondió fabulosamente" al primer tratamiento (lo cual no es esperable en una UIP) y con imágenes no características. Quizás no es descabellado pensar en una NSIP FIBRÓTICA.

Dr Carlos Mosca (Instituto de Neumonología Raúl Vaccareza- Htal Muñiz): Es verdad que las UIP asociada a DM-PM tiene un poco mejor evolución que la UIP idiopática. También podemos plantear si ahora tiene otro tipo de compromiso pulmonar sobreagregado.

Dra. Silvia Quadrelli: Lo que plantea el Dr. Villagómez es real, no es esperable tan buena respuesta en una UIP. Es cierto que el BOOP y la NSIP en la PM responden más favorablemente, pero debemos admitir también que conocemos poco de la verdadera relación entre la anatomía patológica y la respuesta en los pacientes con enfermedades intersticiales en el contexto de enfermedades del tejido conectivo, la mayor parte de las series de la literatura son pequeñas y mucho de lo que se repite sobre el impacto de la histología es de series antiguas[2]. Sin embargo, como siempre que tenemos dudas, se revisó la anatomía patológica y dos patólogos diferentes coincidieron en que es UIP. La verdad es que en las series recientes que analizan respuesta al tratamiento, no hay una sistematización de que la anatomía patológica defina el tipo de respuesta esperable[1]

Dra Valentina Di Boscio: Si es cierto, en los últimos años ha sido sugerido que la UIP asociada a las enfermedades del tejido conectivo puede tener un comportamiento diferente a la asociada a la fibrosis pulmonar idiopática. Con respecto a este tema, el estudio de Rajasekaran A[3] estudió 18 pacientes con Neumonía intersticial asociada a AR y 18 pacientes con Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y observó que la sobrevida media de ambos grupos era 60 vs 27 meses ($p=0.031$). El estudio de Song JW[4] comparó 39 pacientes UIP asociada a ETC vs 61 UIP Idiopáticas con una sobrevida media de144 vs 40 meses respectivamente ($p=0.001$). Y por último el estudio de Park J[5] encontró diferencias estadísticamente significativas cuando comparó la sobrevida de pacientes con neumonía intersticial asociada a AR con la de los pacientes con FPI. Sin embargo, esta diferencia no tuvo significancia estadística cuando comparó el subgrupo de UIP asociada a AR con FPI. Esto último probablemente secundario al bajo número de pacientes.

Dra Silvia Quadrelli: En nuestra serie de 95 pacientes con UIP (77 pacientes con diagnóstico

de FPI y 18 pacientes con ETC: 16 AR, 1 esclerodermia y 1 PM-DM) los pacientes con UIP asociada ETC tuvieron mejor supervivencia a 4 años, 89,5 vs 61,8% (p = 0,028), que los pacientes con UIP idiopática, a pesar de presentar la misma severidad de enfermedad al momento del diagnóstico. La serie de Selva en 81 pacientes con PM incluye 5 pacientes con daño alveolar agudo, pero no se presentaron como reagudizaciones de UIP sino que fueron AIP de inicio. Todas con muy mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento.

Dra. Valentina Di Boscio: Está descripto en la literatura que tanto la UIP como NSIP asociadas a enfermedades del colágeno pueden presentar exacerbaciones, cumpliendo los mismos criterios descriptos para el caso de la FPI. La incidencia en éstas es menor que en las Idiopáticas. Y dentro de estas enfermedades del tejido conectivo la reagudización de las fibrosis pulmonares de la AR es la de peor pronóstico[6].

Dra. Andrea Pino (Hospital general de Agudos de González Catan): Creo que al momento de valorar los estudios funcionales respiratorios no hay que olvidar el compromiso muscular de la paciente en cada medición ya que se trata de estudios de, y con esfuerzos dependientes.

Dra. Silvia Quadrelli: Sin duda, lo que dice la Dra. Pino es esencial. Nuevamente en la serie más reciente que es la del grupo de Barcelona (publicada en Lupus) 18 pacientes tenían compromiso pulmonar simplemente calificado como "enfermedad restrictiva miopática". Quizás lo que no apoya este diagnóstico como un elemento esencial en esta paciente es su falta de respuesta al tratamiento. En su experiencia, 15 de los 18 pacientes normalizaron los valores de presiones bucales y mejoraron clínicamente con corticoides solos o el agregado de inmunosupresores. Es notable que en general el curso de la miopatía torácica correlaciona bien con el del compromiso pulmonar. Cuando el componente miopático es severo puede causar inclusive falla respiratoria hipercápnica.

Dra.Valentina Di Boscio: Si bien eso es cierto, en este momento, al examen físico, presenta fuerza muscular conservada.

Dra. Gabriela Tabaj: Con respecto al compromiso intersticial en la PM-DM, hasta en un tercio de los pacientes el compromiso pulmonar precede a las manifestaciones músculo-cutáneas por varios años. La ILD ocurre en 23 a 61% de los pacientes[7], siendo más común la artritis en aquellos pacientes que la desarrollan. Puede asociarse con cualquier patente anatomo-patológica (OP y NSIP más frecuentemente que otros patrones). Existen algunas condiciones que se asocian con un peor pronostico como el patrón Hamman Rich like, la neumonía en organización asociada a DAD subagudo, los bajos niveles de CPK, una DLCO baja, BAL con predominio neutrofílico y la presencia de un patrón histopatoloógico de UIP o DAD[8].

Dr. Martín Bosio: En las series de PM-DM con compromiso pulmonar en las que el diagnóstico fue confirmado por biopsia de pulmón, series que no incluyen un número de pacientes mayor a 22, la manifestación pulmonar más frecuente en la PM es por lejos la NSIP (más de 70%), seguida por DAD, UIP y COP[9].

En este caso tenemos anatomía patológica compatible con UIP si bien coincidimos que no es la manifestación pulmonar más frecuente en la PM y el cuadro clínico no es del todo compatible con esta patología (por la respuesta al tratamiento).

Dr Juan Carlos Spina: Uno puede ver en la PM como manifestación pulmonar:

- NSIP
- UIP
- COP
- DAD

Como en la AR. La radiología en este caso no es definitiva, pero teniendo la biopsia se la califica como una UIP atípica.

Dra. Gabriela Tabaj: Dentro de las UIP asociadas al tejido conectivo, la segunda luego de la AR es la polimiositis (PM).

Dra. Silvia Quadrelli: Son diferentes maneras de ver el tema: Por un lado dentro de las UIP: la PM es la segunda en frecuencia de las asociadas al tejido conectivo, por el otro dentro de las PM la manifestación pulmonar mas frecuente es la NSIP, casi tanto como en la esclerodermia (cerca del 70%). Igualmente creo que ésta es una disquisición teórica. Si tuviera una NSIP sería una variante FIBRÓTICA, y tiene un mal pronóstico. La pregunta que podemos hacernos es si siendo una UIP respondedora, tendía sentido pensar en ciclofosfamida.

Dra María Otaola: En su reciente visita, el Dr Athol Wells hizo una distinción muy clara entre patología que asemeje UIP y patologías que reflejen mayor componente inflamatorio dentro de las PM-DM. Él manifestó una conducta inicial más agresiva para este último escenario y puso en duda la necesidad de hacer biopsias en muchas oportunidades. Él hubiera iniciado con ciclofosfamida. Es

cierto que en este caso ya tenemos anatomía patológica con UIP. Pero actualmente está deteriorando claramente su funcional respiratorio.

Dra Silvia Quadrelli: Lo que remarca la Dra. Otaola es muy importante más allá del comentario de Wells. Lo que pone en evidencia es que la enfermedad intersticial tiene (a mi juicio) tres grupos diferenciados en lo que hace al tratamiento: la FPI, las neumonías intersticiales idiopáticas no FPI y las asociadas a enfermedades del tejido conectivo (ETC), dentro de las cuales hay dos grupos bien distintos: la esclerodermia y "las otras". Es decir, durante años dijimos "lo importante es la histología". Hoy sabemos que la histología no funciona igual en las idiopáticas que en las ETC. Y que si bien las imágenes en esclerodermia no nos sirven para predecir respuesta quizás (sólo quizás) puedan ser un buen indicador en las otras ETC. Y esto a su vez remarca que recién estamos comenzando (y poco) a comprender que quizás todas las enfermedades supuestamente idiopáticas sean formas ocultas de ETC o al menos autoinmunes. Obviamente hay un gran número de pacientes que hoy son no clasificables y que parecen estar en el límite entre las dos enfermedades (EIP idiopática vs ETC) y en los que quizás simplemente la enfermedad pulmonar sea la manifestación dominante (o única) de una enfermedad que es sistémica y de la que no podemos predecir su evolución sólo a punto del componente pulmonar. Pero volviendo al tratamiento, con poca evidencia (ese es siempre el problema, no hay data dura para apoyar las decisiones) varios expertos (Wells incluído) apoyan la conducta de asumir que el vidrio esmerilado puro puede representar inflamación en las no esclero y debe tratarse agresivamente y que el patrón de UIP típica representa enfermedad irreversible y uno debiera ser cauto. El problema son los pacientes con vidrio esmerilado más retículo porque en esos casos uno no puede saber si ese vidrio esmerilado es inflamación o no, que es justamente el caso de este paciente. Tiene daño estructural serio (hay bronquiolectasias) y se ve consolidación. ¿Es eso inflamación asociada? Difícil saberlo.

Dra.Valentina Di Boscio: Si no responde al tratamiento sería sensato seguir la conducta sugerida por Talmadge King, que luego de 6 meses de tratamiento sin respuesta se suspendan todas las drogas.

Es una decisión difícil porque se plantea realizar bolos de ciclofosfamida a una paciente con UIP (diagnóstico anatomo-patológico).

Dra Andrea Pino: Creo que durante la primera medición espirométrica la paciente tenía un gran compromiso muscular por su enfermedad de base, por lo que impresionaría que la mejoría que se observó se debe a que con el tratamiento se mejora en su capacidad muscular; no así luego donde, sin compromiso muscular, la paciente evidencia deterioro funcional franco. Aquí es donde no hay dudas que el deterioro se debe al compromiso intersticial. No se puede desconocer el hallazgo histopatológico: UIP, pero asociada a enfermedad del colágeno, es decir con mejor pronóstico que la UIP en FPI. Intentaría un tratamiento.

Dra. Silvia Quadrelli: Con una biopsia de UIP en condiciones normales si no respondiera al tratamiento no nos asombraríamos. Lo que nos modifica el escenario es que esta paciente sí respondió inicialmente y nos planteamos la posibilidad de NSIP fibrosa (que aún en la anatomía patológica puede tener un grado de desacuerdo importante entre patólogos experimentados). Creo que tenemos que aceptar la incertidumbre y tratar de pensar qué error es potencialmente más costoso para el paciente: tratar lo que no se debe tratar o dejar sin tratamiento algo que tiene expectativas de respuesta. Sabemos que la presencia de EIP es en sí mismo un factor de mal pronóstico y que si bien la supervivencia al año está entre 85-95%, a 5 años las cifras bajan a 60%. También sabemos que son factores de mal pronóstico la aparición de AIP (que este paciente no tuvo y, creo, no tiene), la DLCO menor del 45% y la anatomía patológica de UIP (ambos actualmente presentes)[10]. El hecho de que tenga anti-Jo negativo parece ser un criterio de buen pronóstico aunque una vez que la EIP ya está instalada la positivización de los Ac antisintetasa no parece tener carga pronóstica[9].

O sea, cinco años de evolución, con varios criterios pronósticos desfavorables pero con riesgo no excesivo para el uso de inmunosupresores y sin poder descartar (aunque personalmente no creo que lo parece) una "reagudización" de su EIP. Hay que recordar que si bien la supervivencia promedio de los pacientes con EIP crónica o enfermedad miopática restrictiva pura no fue muy diferente de la de los pacientes sin enfermedad pulmonar (mayor de 15 años), los pacientes con enfermedad aguda tuvieron una supervivencia mucho más corta (menor de un año). Con esos argumentos, aunque sin mucha evidencia, yo plantearía pulsos

de ciclofosfamida durante al menos 3 meses, como si fuera una esclerodermia, y re-evaluar, si no hay respuesta, trasplante pulmonar.

Dra. Valentina Di Boscio: Tiene múltiples comorbilidades, con baja contención del entorno familiar, es una mala candidata para el trasplante.

Dra. Silvia Quadrelli: Los estudios recientes de Oddis[11] mostraron que el tacrolimus puede ser una opción alternativa interesante y hay algunos reportes aislados de ciclosporina aunque con esta última personalmente no tengo experiencia. Si la combinación de ciclofosfamida en pulsos (0.5-0.7 g/m^2) y altas dosis de prednisona (1 mg/kg/day por 4 semanas y después bajar 5 mg/day cada dos semanas) no funcionara, creo que probaría el tacrolimus. Si resulta seguiría con pulsos mensuales de ciclofosfamida aunque es cierto que nadie ha contestado la pregunta de si se debe seguir (en caso de buena respuesta) más allá de los 6-9 meses.

Dra. Andre Pino: ¿Cual es la conducta tomada para la quimioprofilaxis?

Dra. Valentina Di Boscio: En nuestro instituto, se inicia conjuntamente con los pulsos de ciclofosfamida, nicotibina y trimetoprima-sulfametoxasol(TMS). Y luego en la fase de consolidación bajo azatioprina y corticoides en bajas dosis se suspende la quimiprofilaxis.

Dra. Silvia Quadrelli: Concluimos entonces que se trata de una paciente con PM con UIP (de presentación atípica). Buena respuesta al tratamiento previo, estable por 5 años y con gran deterioro funcional actual. Sugerimos por lo tanto tratamiento con Ciclofosfamida (en vez de azatioprina) por 3 (tres) meses. Al cabo de ese tiempo revaloración funcional y tomográfico. Tratándose de una enfermedad seria con posibilidades de empeoramiento temprano será importante discutir cuidadosamente con el paciente (y en función de cuáles veamos que son sus necesidades de información) acerca de sus expectativas futuras e intentar plantear el trasplante pulmonar como otra alternativa.

Bibliografía

1. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients Lupus July 2005 14: 534-42.
2. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 727-33.
3. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, Lord P, Kelly C. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. J Rheumatol 2006; 33: 1250-3.
4. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. Chest 2009; 136: 23-30.
5. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 705-11.
6. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132: 214-20.
7. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol 2008; 35: 260-9.
8. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J 2009; 33: 882-96.
9. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001 Oct 1; 164: 1182-5.
10. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis.Semin Arthritis Rheum 1984; 14: 60-76.
11. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzi TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. Lancet 1999; 353: 1762–3.