

Neumonía organizante criptogénica asociada a síndrome de Felty

Cryptogenic organizing pneumonia associated with Felty's syndrome

Andrés José Gómez Aldana¹, Juan Martín Gutiérrez Dávila¹, María Claudia Díaz Jiménez¹, Daniel G. Fernández-Ávila¹

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis reumatoide, síndrome de Felty, nódulos pulmonares, bronquiolitis obliterante, neumonía organizante.

El síndrome de Felty es la tríada de artritis, esplenomegalia y neutropenia. Adicionalmente, se pueden encontrar en este síndrome múltiples factores propios de la artritis reumatoide, entre ellos la presencia de nódulos pulmonares. Presentamos el caso de un paciente con hallazgos clínicos y paraclínicos que evidencian la presencia del síndrome de Felty, presentando, además, nódulos pulmonares en los estudios radiológicos e histológicos que documentaron granulomas crónicos, bronquiolitis obliterante y neumonía organizante.

Recibido:
15 de enero de 2012.

Aceptado:
14 de mayo de 2012.

SUMMARY

Key words:

rheumatoid arthritis, Felty's syndrome, pulmonary nodules, obliterans bronchiolitis.

Felty's syndrome is the triad of arthritis, splenomegaly and leukopenia. Additionally you can find many findings in this syndrome occurring in rheumatoid arthritis including pulmonary nodules. We report a patient with clinical and laboratory findings which show the presence of Felty syndrome, pulmonary nodules documents in addition to radiological and histological studies that documented chronic granulomas, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Introducción

El pulmón está expuesto no solo a las sustancias tóxicas ambientales, sino que también es el blanco de múltiples patologías infecciosas, neoplásicas y autoinmunes. En el siguiente caso se puede observar el compromiso que genera, en dicho órgano. Una enfermedad autoinmune como la artritis reumatoide.

Dentro de los principales hallazgos que se observan en los pacientes, con esta patología, se encuentran los nódulos reumatoides, pleuritis con o sin efusión, neumoconiosis reumatoide o síndrome de Caplan, vasculitis pulmonares, así como neumonitis intersticial difusa y fibrosis, ocasionando un espectro clínico que puede ir desde el deterioro marcado del patrón respiratorio hasta la ausencia total de síntomas. En este caso se presenta el compromiso pulmonar documentado en una paciente con diagnóstico de síndrome de Felty.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

1. Sección de reumatología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Andrés José Gómez Aldana: andresgomezmd@hotmail.com

Presentación de caso

Mujer de 56 años sin antecedentes médicos de importancia, quien ingresa por cuadro clínico de un mes de evolución de dolor articular en la rodilla derecha de características inflamatorias. Posteriormente, el dolor se localiza en la rodilla izquierda en forma aditiva, acompañado de mialgias generalizadas y fiebre de 38.5°C, siendo remitida a nuestra institución para estudio.

Dentro de la revisión por sistemas la paciente refiere la presencia de tos seca persistente, desde hace un mes, que no se modifica con los cambios de temperatura, sin disnea y sin dolor torácico.

En el examen físico se encontraron FC de 95x', FR de 20x', TA 100/60 mm Hg T: 37.5°. Se evidenció dolor a la palpación y sinovitis en rodilla izquierda, así como en las articulaciones interfalángicas proximales de primer dedo de ambas manos. Ante estos hallazgos se solicitaron paraclínicos observando en el hemograma leucopenia (leucocitos 2800 cel/ul) con neutropenia (neutrófilos 171 cel/ul), hemoglobina 13.4 g/dl y conteo de plaquetas en 377000 cel/ul PCR 7.5 mg/dl (normal 0 – 1 mg/dl), VSG 34 mm/h. Se tomaron radiografías de rodillas en las que se evidenció aumento en el volumen de tejidos blandos sin otros hallazgos relevantes, la radiografía de tórax no reveló ningún hallazgo.

Durante su estancia en nuestra institución se realizaron estudios para descartar causas infecciosas del proceso articular así como enfermedad linfoproliferativa, por presencia de neutropenia, se solicitó TAC abdominal que documentó esplenomegalia. Ante este hallazgo, junto con los datos obtenidos en el hemograma, se amplió el estudio con tomografía de tórax con contraste, en búsqueda de otras manifestaciones, encontrándose un nódulo pulmonar con densidad de tejidos blandos y contornos espiculados, así como halo en vidrio esmerilado en región posterobasal del lóbulo inferior izquierdo, con una longitud de 12 mm de diámetro. Además, se encontraron múltiples nódulos de menor tamaño localizados en el segmento apical y posterior del lóbulo superior derecho y en el segmento lateral del lóbulo medio. Finalmente, se describió un nódulo de 8 mm en el segmento superior del lóbulo inferior derecho con cavitación en su interior (Figuras 1 y 2).

Simultáneamente, ante la persistencia del dolor articular en manos y rodillas con elevación de reac-

tantes de fase aguda, se solicitó factor reumatoide, el cual fue positivo 120 UI/ml (valor normal 0 – 12 UI) y anticuerpos anticitrulínicos positivos en 329 UI (valor normal menor de 20 UI). Los ANAS, ENAS y el anti DNA fueron no reactivos.

Se complementaron los estudios para descartar causas malignas que explicaran la neutropenia, por lo cual se solicitó biopsia de médula ósea con aspirado y citometría de flujo que fueron negativas para patología neoplásica hematológica. Simultáneamente, por la presencia de nódulos pulmonares y la sintomatología respiratoria previamente descrita por la paciente, durante su valoración inicial, se empezó la búsqueda de agentes etiológicos que explicaran tales hallazgos, para lo cual se realizó biopsia de un nódulo, con posterior cultivo para hongos, estudio para histoplasma, junto con bandas H y M, así como cultivo de micobacterias, siendo todos estos paraclínicos negativos, descartándose así causa infecciosa. Igualmente, se realizó tamizaje para citomegalovirus como causa que los hallazgos pulmonares y la sintomatología con IgM que fue positiva 0.5 U, con posterior realización de PCM para dicho virus que fue negativo.

Ante la presencia de los nódulos pulmonares descritos en la tomografía, la paciente es valorada por el servicio de neumología, que sugiere que debe ampliarse el estudio de los nódulos considerando tuberculosis e infección micótica como agentes etiológicos, solicitándose IgM para micobacterias, la cual fue negativa.

Del mismo modo, dada la sospecha de infección micótica que pudiera explicar la presencia de los nódulos, así como el dolor articular persistente, se decidió realizar biopsia a cielo abierto de las lesiones, realizando estudios histológicos sin encontrar micobacterias u hongos, observando bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa en los cortes (Figuras 3 y 4).

Finalmente, ante la presencia del dolor articular constante con cambios inflamatorios, en el examen físico, de elevación de reactantes de fase aguda, factor reumatoide y anti CCP positivos en título alto, así como de esplenomegalia y neutropenia persistente con nódulos pulmonares, se consideró como diagnóstico el síndrome de Felty. Se decidió iniciar tratamiento con hidroxiclороquina y metotrexate. La paciente ha asistido a controles en reumatología y neumología con adecuada evolución y marcada disminución del dolor

Figura 1.
Nódulo con densidad de tejidos blandos en el segmento posterior del lóbulo superior derecho.

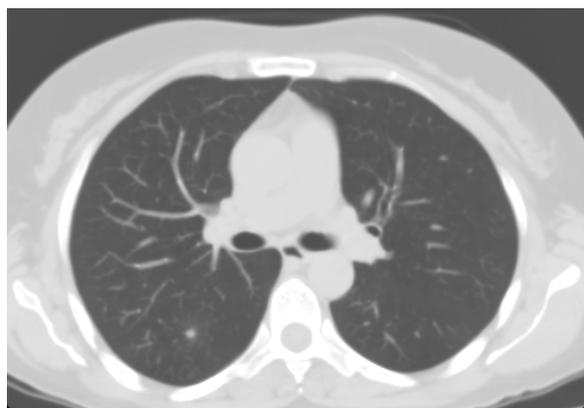


Figura 2.
Nódulo pulmonar con densidad de tejidos blandos en el segmento lateral del lóbulo medio y superior del lóbulo inferior derecho.



articular, en el momento, en remisión de su cuadro de artritis reumatoide, al igual que sin nuevos episodios de tos y con seguimiento por radiografía de tórax que no evidencia, en el momento, alteraciones.

Discusión

Felty en 1914 describió la asociación de artritis con neutropenia y esplenomegalia¹. Después de dicha descripción muchos autores han considerado dicho síndrome como una variante severa de artritis reumatoide, que se desarrolla después de un largo curso de la enfermedad. En su presentación se han observado la presencia de factor reumatoide positivo, nódulos reumatoides y otras manifestaciones extraarticulares (úlceras en piernas, vasculitis, linfadenopatías y hepatomegalia)², entre las cuales se destaca la esplenomegalia que puede ser confirmada en el examen físico o

ser observada en imágenes diagnósticas (tomografía computarizada o ecografía)¹.

La neutropenia es igualmente una de las características más importantes en el síndrome de Felty, con recuentos de leucocitos menores de 3000/ml y neutrófilos menores de 2000³. Otra característica vista en los pacientes con artritis reumatoide es la presencia de expansión de linfocitos granulares largos, que ocurre hasta en 30 a 40% de los pacientes².

Dentro de las ayudas paraclínicas para el diagnóstico del síndrome de Felty se encuentran el factor reumatoide y, especialmente, los anticuerpos anticitrulínicos, contando con una especificidad del 96%^{4,5}. Sin embargo, el diagnóstico de síndrome de Felty se realiza en un paciente con diagnóstico clínico de artritis reumatoide que cursa además con esplenomegalia y neutropenia, así como con otras manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

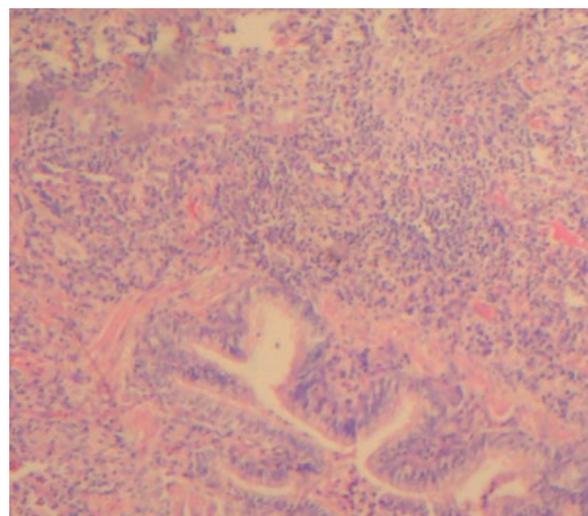


Figura 3.

Parénquima pulmonar con infiltrado inflamatorio agudo compatible con proceso neumónico agudo en organización (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa – neumonía organizante criptogénica) HE x 40.

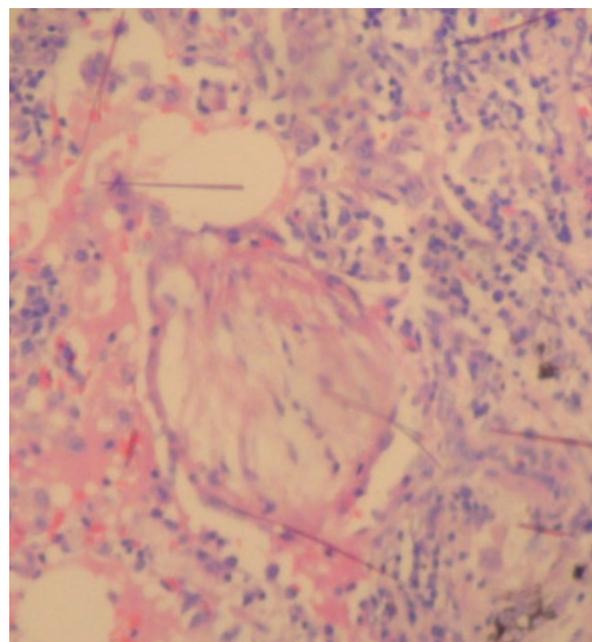


Figura 4.

Infiltrado inflamatorio agudo con presencia de necrosis y cuerpos de Masson en parénquima pulmonar, compatible con componente neumónico agudo HE x 100.

Adicionalmente, la médula en los pacientes con síndrome de Felty es característicamente normocelular a hipercelular, con arresto en la maduración en el estado de mielocitos. En el caso de la paciente que presentamos se observa una médula ósea normocelular². Una de las principales complicaciones es la presencia de infecciones de origen bacteriano, causada principalmente por la neutropenia y alteración en los mecanismos de fagocitosis y muerte intracelular³.

Otro hallazgo que puede apreciarse en el contexto del síndrome de Felty es la presencia de nódulos reumatoides, ubicados, principalmente, en segmentos superiores de los lóbulos pulmonares^{6,7}, se observan hasta en un 22% de los pacientes⁸, con características histológicas bien definidas dadas por la presencia de un área central de necrosis, junto con histiocitos circulantes, distribuidos en empalizada^{6,8-10}. Del mismo modo, dichas alteraciones en las estructuras

pulmonares facilitan los procesos infecciosos¹¹. Otro de los hallazgos descritos en los pacientes con artritis reumatoide es la presencia de neumonía organizante criptogénica, previamente denominada bronquiolitis obliterante, en la cual el compromiso de las vías aéreas se diagnostica por los hallazgos clínicos y radiológicos, dados por las consolidaciones en parches, adelgazamiento y dilatación de la pared bronquial, y cambios histológicos, como excesiva proliferación de tejido de granulación⁶. Sin embargo, hay que tener presente que aunque existan varias anomalías pleuropulmonares, en los pacientes con artritis reumatoide, como los nódulos pulmonares o compromiso pleural o neumonitis intersticial difusa, entre 10 y 40% de los pacientes¹² pueden cursar de forma asintomática o inclusive mejorar espontáneamente^{13,14}.

Simultáneamente, se han descrito hallazgos histológicos específicos en el compromiso pulmonar de pacientes con artritis reumatoide como es el caso de la neumonía organizativa¹¹, la cual es generalmente idiopática, pero puede surgir durante la resolución de una neumonía viral o por infección con micoplasma¹²⁻¹⁴. Sin embargo, no se ha logrado describir una relación entre la actividad de la enfermedad reumatológica y el compromiso pulmonar¹¹. Se ha documentado como el segundo patrón histológico más frecuente en los pacientes que son llevados a biopsia pulmonar¹³. Del mismo modo, también se han descrito casos de neumonía organizativa en pacientes que han recibido tratamiento con DMARDs (Disease modifying anti rheumatic drugs), tales como bucilamina, sulfazalazina y metotrexate, entre otros, sin embargo, solo se podría establecer una relación causal entre el uso de dichos medicamentos y la posterior aparición de la sintomatología. En el caso de la paciente que se está presentando en esta revisión no había recibido previamente ninguna clase de tratamiento, lo cual obliga a valorar el riesgo y beneficio del uso de DMARD antes de suspenderlo por las manifestaciones pulmonares^{11,15}.

Dentro de las características clínicas en los pacientes con neumonía organizativa y bronquiolitis obliterante se ha documentado la presencia de tos al igual que disnea³, o síntomas constitucionales como anorexia, pérdida de peso, al igual que sudoración nocturna, y se pueden encontrar hallazgos, en el examen físico, como estertores^{12,15}.

En los hallazgos imaginológicos se encuentran la presencia de opacidades bilaterales alveolares de predominio en las bases pulmonares, al igual que consolidación en parches u opacidades en vidrio esmerilado¹⁵.

Entre las conductas terapéuticas para los pacientes con neumonía organizativa se ha descrito el uso de terapia con esteroide como prednisolona mantenida por 4 a 8 semanas (1–1.5 mg/kg de prednisolona), considerando el uso de pulsos de metilprednisolona en enfermedad rápidamente progresiva^{11,15}.

Otro diagnóstico diferencial dentro de los nódulos pulmonares en artritis reumatoide es el síndrome de Caplan, definido como la presencia de artritis reumatoide junto con nódulos pulmonares, principalmente en pacientes con antecedente de exposición al sílice. Las lesiones en el síndrome de Caplan muestran como característica histopatológica la presencia de nódulos necrobióticos con pigmento alrededor de la lesión⁸.

Uno de los diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta en un paciente con hallazgos radiológicos que muestren nódulos pulmonares, leucopenia, dolor articular, fiebre, síntomas constitucionales, es la histoplasmosis¹¹. Dentro de las herramientas diagnósticas para reconocer al hongo se encuentran la presencia de bandas H y M, en los casos de histoplasmosis crónica diseminada se debe complementar con biopsia y cultivo del tejido comprometido^{16,17}.

El tratamiento de los pacientes con síndrome de Felty consiste en inmunomodulación que controle la artritis reumatoide, logrando de esta forma mejoría en la granulocitopenia y esplenomegalia. Hay que tener en cuenta que la presencia de neutropenia y valores absolutos de neutrófilos menores de 500 aumentan el riesgo de infecciones recurrentes².

Entre las estrategias farmacológicas para el manejo del síndrome de Felty se encuentra el metotrexate con un efecto de acción que aparece entre las 4 y 8 semanas,^{1,19} observando mejoría tanto en la sintomatología como en el conteo de leucocitos. Del mismo modo se ha reportado el uso de hidroxiquina para los pacientes con compromiso articular y neutropenia¹⁷. Igualmente la leflunomida y la terapia biológica con etanercept²⁰ y rituximab²¹ han sido usadas en casos para el manejo de esta entidad. El uso de factor estimulante de colonias²² y la esplenectomía³ se han descrito como estrategias de manejo.

Conclusión

Se describen las características clínicas de un paciente con síndrome de Felty (artritis, esplenomegalia, neutropenia y marcadores séricos compatibles para artritis reumatoide), presentando simultáneamente

nódulos pulmonares, los cuales se estudiaron descartando etiología neoplásica o infecciosa, documentando hallazgos compatibles con bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa, que se han descrito en pacientes con artritis reumatoide y manifestaciones pulmonares.

Referencias

- Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(5):631-45.
- Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 1996; 10:177-84.
- Ucha Sanmartín M., Castro Núñez I. A case report of severe neutropenia related to Felty's syndrome. *Pharm World Sci* 2009; 31:246-349.
- Chavalitdhamrong D., Molovic-Kokovic A. Felty's Syndrome as an initial presentation of Rheumatoid Arthritis: a case report. *Cases Journal* 2009; 2:206-208.
- Turesson C., Jacobsson LTH. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:59-64.
- Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:242-254.
- Jolles H, Moseley PL, Peterson MW. Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. A diagnostic dilemma. *Chest* 1989; 96:1022-1025.
- Antin - Ozerkis D. Evans J. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2010; 31:451-478.
- Morita Y. Katoh S. Rheumatoid Nodules of the lung in a patient with palindromic rheumatism. *Internal Medicine* 1992;31:951-954.
- Kaushik P, Cooper ES, *et al.* Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in rheumatoid arthritis—a fatal case and short review of literatura. *Rheumatol Int* 2005; 25:391-393.
- Scully. R, Mark. E. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 10-2001. A 53-year-old woman with arthritis and pulmonary nodule. 2001; 29:344 997-1004.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008; 18(1):60-6.
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(5):770-7.
- Kitamura A, Matsuno T, Narita M, Shimokata K, Yamashita Y, Mori N. Rheumatoid arthritis with diffuse pulmonary rheumatoid nodules. *Pathol Int*. 2004; 54(10):798-802.
- Kaushik P, Cooper ES, Banda VR, Vatsavai SR, Kaushik R. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in rheumatoid arthritis—a fatal case and short review of literature. *Rheumatol Int*. 2005; 25(5):391-3.
- Davis K, Finger D, Shparago N. Disseminated Histoplasmosis Mimicking Felty's Syndrome. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2002; 8:38-43.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol. R*, 2007; 20 (1):115-132.
- Mahévas M, Audia, *et al.* Neutropenia in Felty's syndrome successfully treated with hydroxychloroquine. 2007; 92(7):e78-9.
- Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37(8):908-11.
- Ghavami A, Genevay S, Fulpius T, Gabay C. Etanercept in treatment of Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1090-1091.
- Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's Síndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1352.
- Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhyay C, Miller H, Swinson DR. Treatment of Felty syndrome with haematopoietic growth factor granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *QJM* 1998; 91:49-56.