

## Rhupus y enfermedad pulmonar intersticial difusa

### Rhupus and Diffuse Interstitial Lung Disease

Ana Karen Ramírez Cueva<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7604-5633>

Yeniset Sánchez Bruzón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5476-8857>

Nelsa Casas Figueredo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5608-2776>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [dranakarenrmz@gmail.com](mailto:dranakarenrmz@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Rhupus es una condición poco frecuente que describe la coexistencia del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.

**Objetivo:** Presentar un caso clínico de síndrome de solapamiento asociado a la enfermedad pulmonar intersticial difusa.

**Presentación de caso:** Se presentó un paciente de 59 años que cumplió con los criterios clínicos e inmunológicos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. Durante 9 años ha presentado manifestaciones respiratorias como disnea al realizar pequeños esfuerzos y tos seca. Además, padece artritis poliarticular simétrica, acompañada de rigidez matinal. Se confirmó una enfermedad pulmonar intersticial difusa en el curso de un Rhupus luego de realizar estudios inmunológicos, rayos X, prueba funcional respiratoria y tomografía axial computarizada de alta resolución.

La incidencia de esta enfermedad en conectivopatías es común y su pronóstico depende del tipo de enfermedad intersticial, además, de su severidad. Sin embargo, no es frecuente su presentación en pacientes con Rhupus.

**Conclusiones:** La artritis reumatoide es la forma de inicio del Rhupus en la mayoría de los casos, no obstante, se ha descrito lo contrario como ocurre en nuestro paciente que desarrolló esta enfermedad a través del tiempo. La enfermedad pulmonar intersticial difusa no es una manifestación común en pacientes con Rhupus, por lo que se consideró importante la documentación de este caso.

**Palabras clave:** síndrome de Rhupus; enfermedad pulmonar intersticial difusa; lupus eritematoso sistémico; solapamiento.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Rhupus syndrome is a rare condition that describes the coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

**Objective:** To present a clinical case of overlap syndrome associated with diffuse interstitial lung disease.

**Case presentation:** A 59-year-old patient was reported. He met the clinical and immunological criteria established by the American College of Rheumatology for the

diagnosis of systemic lupus erythematosus. During 9 years this patient has presented respiratory manifestations such as dyspnea upon slight exertion and dry cough. In addition, this subject suffers from symmetrical polyarticular arthritis, accompanied by morning stiffness. Diffuse interstitial lung disease was confirmed in the course of Rheumatoid Arthritis after performing immunological studies, x-rays, respiratory function testing and high-resolution computed axial tomography. The incidence of this disease in connective tissue diseases is common and the prognosis depends on the type of interstitial disease, as well as its severity. However, its presentation is not common in patients with Rheumatoid Arthritis.

**Conclusions:** Rheumatoid arthritis is the form of Rheumatoid Arthritis onset in most cases, however, the opposite has been described as occurred in our patient who developed this disease over time. Diffuse interstitial lung disease is not a common manifestation in patients suffering from Rheumatoid Arthritis, so documentation of this case was considered important.

**Keywords:** Rheumatoid syndrome; diffuse interstitial lung disease; systemic lupus erythematosus; overlap.

Recibido: 22/06/2022

Aceptado: 13/10/2023

## Introducción

Se presenta el caso de una paciente afectada por Rheumatoid Arthritis, el cual es un síndrome de superposición de lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). Estos pacientes cumplen con los criterios de diagnósticos e inmunológicos de estas dos enfermedades del tejido conectivo y se catalogan dentro del denominado síndrome de solapamiento. La coexistencia de LES y de la AR tienen una prevalencia variable del 0,01 % al 2 %.<sup>(1)</sup>

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a enfermedades del tejido conectivo es una de las causas principales de morbilidad, clínicamente es heterogénea e involucra la inmunidad reumática y las múltiples manifestaciones de las complicaciones respiratorias que afecta desde la vía aérea a los músculos respiratorios. La EPID se describe en un 3-9 % de los pacientes con LES, porcentaje similar se ha reportado en pacientes con AR que se presenta en un 5 al 10 %, <sup>(2)</sup> y es poco frecuente en pacientes con Rheumatoid Arthritis.<sup>(3)</sup>

Esta investigación tuvo el objetivo de presentar un caso clínico de síndrome de solapamiento asociado a la enfermedad pulmonar intersticial difusa, debido a que es un síndrome de baja incidencia y que su asociación con EPID no es frecuente.

## Presentación de caso

Se presentó una paciente femenina de 59 años de edad, sin antecedentes personales patológicos de importancia que se le diagnosticó hace 13 años LES, por presentar artralgiás, artritis, eritema malar, fotosensibilidad, lesiones cutáneas de tipo discoide en pabellones auriculares, ANA granular, antinucleosoma en 200 UI/mL, anti DNA en 82 UI/mL, anti

Smith y anti Ro positivos por lo que inició un tratamiento diario con dosis bajas de esteroides y cloroquina (250 mg/día) con buena respuesta.

Cinco años después acude a la consulta médica porque refiere rigidez matinal, artritis y artralgiás simétricas de manos, pies y tobillos, por tanto se consideró una artritis secundaria a la actividad de LES por abandono del tratamiento con antimaláricos, y se decide reiniciar con los medicamentos donde se obtuvieron buenos resultados.

Nueve años después del diagnóstico, la paciente acude a consulta de seguimiento refiriendo presentar artritis de manos de más de seis semanas de evolución, rigidez matinal, disnea a los pequeños esfuerzos y tos seca ocasional con el antecedente de infecciones respiratorias a repetición. Al examen físico se constató a nivel respiratorio estertores crepitantes bibasales y a nivel del sistema osteomioarticular (SOMA), aumento del volumen simétrico de articulaciones interfalángicas proximales (IFP) del 3er dedo y 2da y 3er metacarpofalange (MCF) bilateral y del carpo derecho acompañado de artralgiás.

Debido a las manifestaciones articulares se decide realizar una prueba clinimétrica CDAI la cual arrojó 22 puntos, por lo que indicó una actividad moderada de la enfermedad. Con base a lo reportado por el paciente y los hallazgos al examen físico se solicitaron los siguientes estudios: Se encontró un VSG acelerada (45 mm/h), factor reumatoide (21 UI/mL), anticuerpos antipéptido citrulinado (200 UI/mL) y anticuerpos antivimentina (847 UI/mL), positivos a altos títulos.

En los estudios imagenológicos se observó en los rayos X de las manos cambios radiológicos sugestivos de AR con osteopenia yuxtaarticular y disminución de los espacios interarticulares de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (IFP), en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de pulmón se reportó patrón de vidrio deslustrado (fig. 1).



**Fig. 1-** Radiografía de manos: pérdida del espacio interarticular a predominio de MCF.

En mano derecha subluxación de todas las MCF con desviación cubital y pérdida de la densidad ósea yuxtaarticular, mano izquierda subluxación MCF del 1er y 5to dedo, zonas de erosiones a predominio distal.

En la prueba funcional respiratoria se describió restricción moderada por lo que se determinó el diagnóstico de un síndrome de superposición de LES con AR, además, de una EPID (tabla 1).

**Tabla 1-** Prueba funcional respiratoria al diagnóstico

Parámetro	Pred.	Lim. inferior	Medido	% Pred.
CVF (L)	2,69	1,99	1,72	64
VEF1 (L)	2,13	1,54	1,25	59
FEF 25-75 % (L/s)	2,18	0,83	0,83	
VEF1/CVF (%)	80	70	73	

Enfermedad restrictiva moderada.

Se añadió al tratamiento metotrexato con un aumento progresivo de la dosis hasta llegar a la dosis máxima de 25 mg semanales, se logró una mejoría de la prueba funcional respiratoria a restricción ligera un año después, con ausencia de la sintomatología respiratoria, como tos, disnea a los esfuerzos y una mejoría en las manifestaciones articulares con CDAI de baja actividad (tabla2).

**Tabla 2-** Prueba funcional respiratoria al año del tratamiento

Parámetro	Pred.	Lim. inferior	Medido	% Pred.
CVF (L)	2,76	2,04	1,96	71
VEF1 (L)	2,18	1,57	1,44	66
FEF25-75 % (L/s)	2,20	0,82	0,99	
VEF1/CVF (%)	80	69	73	

Enfermedad restrictiva ligera.

En el 2021 la paciente acude a consulta para un seguimiento porque refiere una rigidez articular matinal, dolor en hombro derecho, y artritis de ambos carpos, 1era MCF de mano derecha y 5ta IFP bilateral, con eritrosedimentación acelerada (51 mm/h), para un CDAI en 23 y DAS-28 en 5,73; se interpretó como una alta actividad, pese a que mantuvo un tratamiento combinado con (metotrexato-cloroquina) y una dosis baja de esteroides, por lo que se considera refractaria al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) por lo que se decide cambiar el metotrexato por leflunomida (20 mg/diarios). Se evaluó a la paciente a las 8 y 12 semanas posteriores al cambio, se observó una persistencia de la artritis en ambas manos que evidenció un DAS 28 con moderada actividad, acompañado de un cuadro articular de lesiones cutáneas con tendencia a la formación de úlceras centrales en manos y lesiones eritematopapulosas con excoriaciones centrales en el dorso nasal (fig. 2 a, b, c, d).



**Fig. 2-** A) Pulgar en zeta bilateral y artritis de 2da, 3era y 5ta MCF de mano izquierda y 2da y 3ra de mano derecha, así como artritis de IFP del 2do, 3er y 4to dedo de la mano derecha y 5to dedo de esta en cuello de cisne. B) Lesión cutánea en dorso nasal. C) Lesión cutánea MCF de mano derecha. D) Lesiones eritematovioláceas en cara palmar de manos y dedos.

Además, de la reaparición de tos seca y la disnea a los moderados esfuerzos. Se reciben estudios complementarios con eritrosedimentación acelerada de (51 mm/h), leucopenia ( $3,7 \times 10^9/l$ ) y linfopenia ( $1,2 \times 10^9$ ) por lo que se decide elevar la dosis de prednisona a 20 mg/día y se determina el ingreso hospitalario para realizar un estudio con vista al tratamiento. Durante su ingreso al examen físico se encontró en SOMA dolor a la presión en articulaciones interfalángicas proximales (IFP) de la 1ra a la 4ta y en la 2da y 3ra MCF de la mano derecha y en la 2da MCF de la mano izquierda, además, desviación cubital de los dedos bilateral, atrofia de los músculos interóseos, los pulgares en zeta y el signo de la tecla de piano en carpo derecho por subluxación de articulación radiocubital.

Clinimétricamente se encontró un DAS-28 en 4 y SLEDAI en 7, que marcó una moderada actividad de AR y LES respectivamente. A nivel de la piel se encontraron lesiones eritematovioláceas en pulpejos de los dedos en ambas manos y lesiones eritematocostrosas en la cara dorsal de la articulación MCF del primer dedo derecho; a nivel respiratorio se corroboraron estertores crepitantes diseminados bibasales y en tercio medio.

En cuanto a los estudios complementarios relevantes: VSG acelerada (27 mm/h), PFR con reducción en la excursión del volumen pulmonar fue evaluada de moderada, se sugirió la presencia de la enfermedad restrictiva y TACAR con áreas difusas con densidad en vidrio deslustrado en segmento anterior e inferior de lóbulo superior izquierdo, asociado con patrón reticular fino, además, de áreas difusas en vidrio deslustrado en bases de la localización subpleural (fig. 3).



**Fig. 3-** TAC de Pulmón en el 2021.  
Patrón de vidrio deslustrado.

Se discute con el grupo de médicos y se decide añadirle al tratamiento la ciclofosfamida 1 g mensual con un total de 6 g acumulado hasta el momento y asintomática desde el punto de vista respiratorio y articular.

## Discusión

En estudios realizados anteriormente se encontraron que en la mayoría de los síndromes de Rhupus se hace un diagnóstico inicial en el 83,9 % de AR con un posterior inicio de las síntomas de LES,<sup>(4)</sup> el porcentaje restante fue diagnosticado con ambas enfermedades al unísono, y raramente se reportan pacientes con manifestaciones de LES y posteriormente de AR.

En nuestro caso, la paciente tenía un diagnóstico de LES hacía 9 años y comenzó con manifestaciones articulares dadas por una poliartritis crónica, simétrica, bilateral, erosiva y seropositiva, que difiere de los casos de Rhupus reportados con anterioridad.

En comparación con la AR la artritis en LES suele ser episódica y auto limitada en la mayoría de los pacientes, además, se describe que en LES solo 1 % de los casos presenta una poliartritis erosiva.

En cuanto a la AR, el objetivo terapéutico primordial es lograr una baja actividad o su remisión, estimando que un 5 a 20 % de los pacientes no logran llegar a este objetivo por lo que se clasifican como AR de difícil control.<sup>(5)</sup> En el año 2020 la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) definió a la AR de difícil control cuando se cumplen los siguientes 3 criterios: historial de fracaso al tratamiento, características de enfermedad activa o sintomática y percepción clínica del médico y paciente. Todos estos criterios los cumplió nuestro caso, se observó refractariedad a los FARMES convencionales como cloroquina, metotrexato y leflunomida.

En relación con los síntomas respiratorios se considera al pulmón un tejido vulnerable para las enfermedades del tejido conectivo por ser anatómicamente rico en colágeno y vasos sanguíneos, esenciales para su función endocrina, metabólica e inmunológica.<sup>(6)</sup>

Las manifestaciones pulmonares en LES pueden ocurrir en un 20-90 % de los pacientes, la EPID se encuentra en un 3-9 % de los casos, lo que constituye a factores de riesgo el tiempo

de la evolución, la edad y la superposición con otras enfermedades. Su curso suele ser lento, rara vez progresivo y con tendencia a estabilizarse con el tiempo.<sup>(2)</sup>

En la AR se presenta en un 5 al 10 % de los casos sobre todo en pacientes con alta actividad de la enfermedad, presencia de factor reumatoide (FR) y antipéptidos anticitrulinados positivos.<sup>(2)</sup> Tanto en LES como en AR en la mayoría de los afectados presentan síntomas similares como tos no productiva, disnea y estertores bibasales. Los factores pronósticos importantes son el patrón de la enfermedad pulmonar y su severidad, el diagnóstico se confirma mediante TACAR y una PFR con patrón restrictivo.

Actualmente el tratamiento incluye el uso de esteroides a altas dosis y ciclofosfamida o rituximab en casos severos, medicamentos ahorradores de esteroides como el micofenolato mofetil y azatioprina que se pueden utilizar en casos leves o como mantenimiento.<sup>(7)</sup> En el caso que nos ocupa, la paciente debido a la falta de disponibilidad de rituximab se decidió agregar ciclofosfamida con una buena respuesta terapéutica.

Se concluye que el Rhupus es un síndrome de solapamiento poco frecuente donde las manifestaciones de AR suelen ser el debut de la enfermedad con una peor respuesta terapéutica que en casos de AR aislada. La EPID es poco frecuente en el Rhupus, que constituye factores de riesgo para su presentación en la seropositividad de la AR con alta actividad mantenida. La evolución de esta enfermedad puede ser variable y su conocimiento es de gran importancia para un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

## Referencias bibliográficas

1. Sinha P, Singhal A, Bhattacharjee S, Oberoi B. A case of Rhupus-reporting of a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(1):58-60. DOI: [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_55\\_18](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_55_18).
2. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):255-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703>.
3. Gutta S, Das S, Kodiatte TA, Vimala LR. Organising pneumonia in Rhupus syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(12):e232326. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232326>.
4. Li J, Wu H, Huang X, Xu D, Zheng W, Zhao Y, *et al.* Clinical analysis of 56 patients with Rhupus syndrome. Manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *Medicine.* 2014;93(10):e49. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000049>.
5. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, Van Laar JM, Van der Heijde D, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2021;7(1):e001512. DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001512>.
6. Shao T, Shi X, Yang S, Zhang W, Li X, Shu J, *et al.* Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations. *Front Immunol.* 2021;12:684699. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684699>.

7. Amarnani R, Yeoh S-A, Denny EK, Wincup C. Lupus and the lungs: the assessment and management of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Front Med.* 2021;7:610257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.610257>.
8. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouvelekis A, Lee JS, Bonella F, *et al.* Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):143-50. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>.
9. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ.* 2016;352:h6819. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h6819>.
10. Li ZF, Wu X, Wu LJ, Luo CN, Shi YM, Zhong Y, *et al.* Clinical features of patients with Rhus syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue.* 2021;53(5):933-7. DOI: <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2021.05.020>.
11. Akpınar Y, Yalcin ÜK. Rhus syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26(3):77-9. DOI: <https://doi.org/10.15570/actaapa.2017.24>.
12. Chen ZX, Yang PD, Liu MY, Song PF, Xu Q. Need for greater attention to joint damage in Rhus patients: results from an ultrasound study. *Med Sci Monit.* 2020;26:e927104. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.927104>.
13. Espinosa Orantes A, Hernández Vera MA, Juárez Villa JD, Anahí Guadalupe GE, Flores G. Rheumatoid arthritis and autoimmune hemolytic anemia as first manifestation of Rhus. *Case Rep Rheumatol.* 2020;2020:8870643. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8870643>.
14. Devrimsel G, Serdaroglu Beyazal M. Three case reports of Rhus syndrome: an overlap syndrome of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Case Rep Rheumatol.* 2018;2018:6194738. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6194738>.
15. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.