



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i3.8052>

## Abatacept en síndrome del pulmón encogido

### Abatacept in shrinking lung syndrome.

Rafael Rubén Pimentel León,<sup>1</sup> Margarita García Chávez,<sup>2</sup> Iliana Nelly Chávez Sánchez<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome del pulmón encogido es una manifestación rara que ocurre en pacientes con lupus eritematoso sistémico; es la manifestación pulmonar menos frecuente reportada en alrededor del 1%; se caracteriza por disnea y dolor torácico pleurítico. El cambio radiográfico característico es la elevación de hemidiafragmas, la tomografía muestra disminución de volúmenes pulmonares y en la espirometría se observa un patrón restrictivo. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y la evaluación cuidadosa; no existe un tratamiento estandarizado, pero se han administrado esteroides e inmunosupresores, como azatioprina, ciclosporina, metotrexato y ciclofosfamida, además de terapias biológicas, como rituximab. Por lo general, los pacientes tienen buena respuesta, pero se han descrito casos resistentes.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 33 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y cuadro caracterizado por disnea de esfuerzo, dolor torácico, ausencia de entrada de aire en las bases pulmonares, radiografía con elevación de hemidiafragmas y patrón restrictivo en la espirometría; se concluyó el diagnóstico de síndrome del pulmón encogido. Se dio tratamiento con esteroide e inmunosupresor sin mejoría y la paciente tuvo un efecto adverso con la administración de rituximab; se observó buena respuesta a la administración de abatacept.

**CONCLUSIONES:** El síndrome del pulmón encogido debe tenerse en consideración en el proceso del diagnóstico y tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico y disnea. El abatacept podría ser una opción terapéutica en casos resistentes.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus eritematoso sistémico; pulmón; abatacept; inmunosupresores; rituximab.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Shrinking lung syndrome is a condition that occurs in patients with systemic lupus erythematosus, it is the least frequent pulmonary manifestation reported in about 1%. It is characterized by dyspnea and pleuritic chest pain; the characteristic radiographic change is the elevation of the hemidiaphragms, the tomography shows decreased lung volumes and a restrictive pattern is observed in the spirometry; the diagnosis requires a high index of suspicion and a careful evaluation. There is no standardized treatment, but steroids and immunosuppressants such as azathioprine, cyclosporine, methotrexate and cyclophosphamide have been prescribed, in addition to biological therapies such as rituximab. Patients generally have a good response, but refractory cases have been described.

**CLINICAL CASE:** A 33-year-old female patient with a diagnosis of systemic lupus erythematosus and symptoms characterized by effort dyspnea, chest pain, absence of air entry in the lung bases, radiography with elevation of the hemidiaphragms and a restrictive pattern in spirometry. Shrinking lung syndrome was concluded, the management was with steroids and immunosuppressants without improvement and patient had an adverse effect with rituximab and a good response to the administration of abatacept was observed.

**CONCLUSIONS:** Shrinking lung syndrome must be taken into consideration in the approach to patients with systemic lupus erythematosus and dyspnea, Abatacept could be a therapeutic option in refractory cases.

**KEYWORDS:** Systemic lupus erythematosus; Lung; Abatacept; Immunosuppressants; Rituximab.

<sup>1</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General de Zona núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, La Loma, Tlaxcala, México.

<sup>2</sup> Servicio de Inmunología y alergia, Hospital Regional Ignacio Zaragoza, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

**Recibido:** 12 de agosto 2022

**Aceptado:** 10 de febrero 2023

#### Correspondencia

Rafael Rubén Pimentel León  
rafarubepime@gmail.com  
dr\_rippa@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Pimentel-León RR, García-Chávez M, Chávez-Sánchez IN. Abatacept en síndrome del pulmón encogido. Med Int Méx 2024; 40 (3): 232-237.



## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria de origen multifactorial que afecta, principalmente, a mujeres jóvenes y se caracteriza por la formación de autoanticuerpos que dañan múltiples órganos o tejidos.

Las manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico son frecuentes, ocurren en el 60 al 80% y afectan cualquier área (parénquima pulmonar, vía aérea, vasos, pleura y diafragma). El síndrome del pulmón encogido es la manifestación menos común, se encuentra aproximadamente en el 1% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico; se han descrito menos de 200 casos en todo el mundo. Se desconoce la causa, pero se han implicado varios factores, como la miositis diafragmática, la alteración del nervio frénico o de la pleura. Se manifiesta por disminución de los volúmenes pulmonares que condiciona disnea o dolor torácico.<sup>1,2</sup>

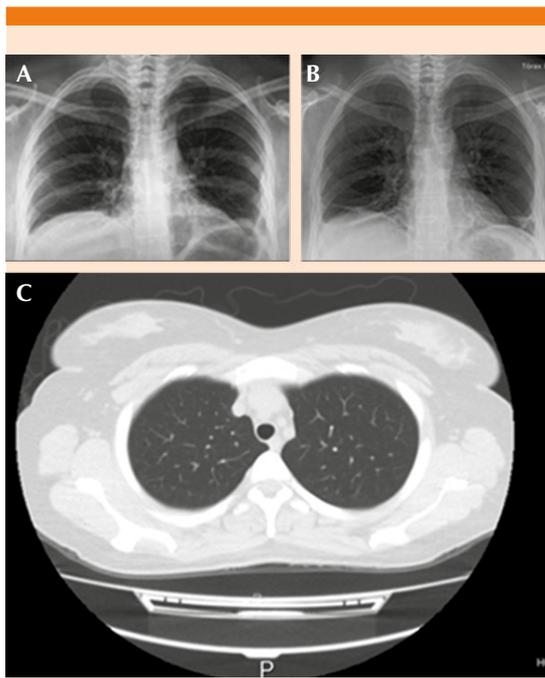
El diagnóstico se establece con base en la sospecha clínica, un patrón restrictivo en la espirometría y pruebas radiológicas que descartan otras afecciones. El tratamiento se basa en reportes de casos e incluye la administración de esteroides e inmunosupresores, con los que se ha descrito buena respuesta aunque se han comunicado casos resistentes, lo que ha impulsado la administración de algunos tratamientos como el rituximab.<sup>2-6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a los 19 años por manifestaciones cutáneas (eritema malar, caída de cabello y úlceras orales recurrentes), poliartritis y nefritis tipo III. Se trató con ácido micofenólico a dosis de 2 g al día e hidroxiclo-roquina 200 mg al día, con lo que se mantenía sin evidencia de actividad.

En junio de 2018 inició con fatiga, malestar general, artralgias en las manos, los hombros, los codos, las rodillas y los tobillos de tipo inflamatorio, asociadas con dolor torácico intermitente, pleurítico y disnea de esfuerzo. A la exploración física se observó ausencia de entrada de aire en ambas bases, además de sinovitis en carpos, metacarpo-falángicas 2-3 de la mano izquierda, 2-3-4-5 de la mano derecha y la rodilla derecha, dolor en los codos, las rodillas y los tobillos. Los estudios de laboratorio reportaron anemia leve, linfopenia y elevación de reactantes de fase aguda. La radiografía de tórax evidenció disminución de los volúmenes pulmonares, por elevación de los hemidiafragmas (**Figura 1A**). Los estudios de laboratorio arrojaron: hemoglobina 11.6 g/dL, volumen corpuscular medio de 90, plaquetas 196/mm<sup>3</sup>, leucocitos 4.9, linfocitos 0.9, examen general de orina sin alteraciones, proteínas en orina de 24 horas 162 mg, C3 114, C4 24, ANAs positivo 1:1200, anticardiolipinas positivo IgG 80, anti-DNA negativo, anti-Sm negativo, anti-Ro 250, anti-La 331, SLEDAI-2K de 4 puntos.

Por las manifestaciones articulares se decidió el inicio de prednisona a dosis de 10 mg al día y cambio de inmunosupresor a metotrexato 15 mg por semana y, posteriormente, a leflunomida, ambos retirados por intolerancia gástrica. Después se inició el tratamiento con sulfasalazina 1 g cada 12 horas, con lo que mostró un ligero alivio de las manifestaciones articulares, pero persistía con las manifestaciones respiratorias. Una nueva radiografía de tórax evidenció la persistencia de la elevación de los hemidiafragmas y atelectasias laminares (**Figura 1B**). La tomografía de tórax no mostró afectación en el parénquima pulmonar, ni datos que sugirieran tromboembolismo (**Figura 1C**). La espirometría mostró un patrón restrictivo CVF del 48%. Ante este cuadro se concluyó el diagnóstico de síndrome del pulmón encogido. Se incrementó la dosis de prednisona a 25 mg cada 24 horas y se administró rituximab 1 g IV inicial y 1 g a los



**Figura 1.** A y B. Radiografía de tórax con hemidiafragmas elevados. C. Tomografía axial computada de tórax sin afección del parénquima.

14 días. Con la segunda dosis se desencadenó una reacción adversa (exantema, disnea, taquicardia), por lo que se suspendió la administración del tratamiento.

A pesar de ello se observó alivio de las manifestaciones por un lapso de 8 meses con ausencia de sinovitis, dolor torácico de menor intensidad y más esporádico, con persistencia de la disnea de esfuerzo, aunque con mayor tolerancia al ejercicio. En noviembre de 2020 la paciente manifestó, nuevamente, dolor torácico pleurítico, disnea de esfuerzo e inició con artralgias, fatiga y fenómeno de Raynaud, por lo que en diciembre de 2020 se inició tratamiento con abatacept a dosis de 125 mg SC cada semana, con lo que se obtuvo la desaparición de las manifestaciones articulares y pulmonares (alivio subjetivo de la disnea, mejor tolerancia al ejerci-

**Cuadro 1.** Comparación de la espirometría

| Espirometría | CVF        | FEV1      | FEV1/CVF |
|--------------|------------|-----------|----------|
| 2019         | 48% (1.48) | 89% (1.3) | 0.87     |
| 2021         | 56% (1.8)  | 87% (1.5) | 0.83     |

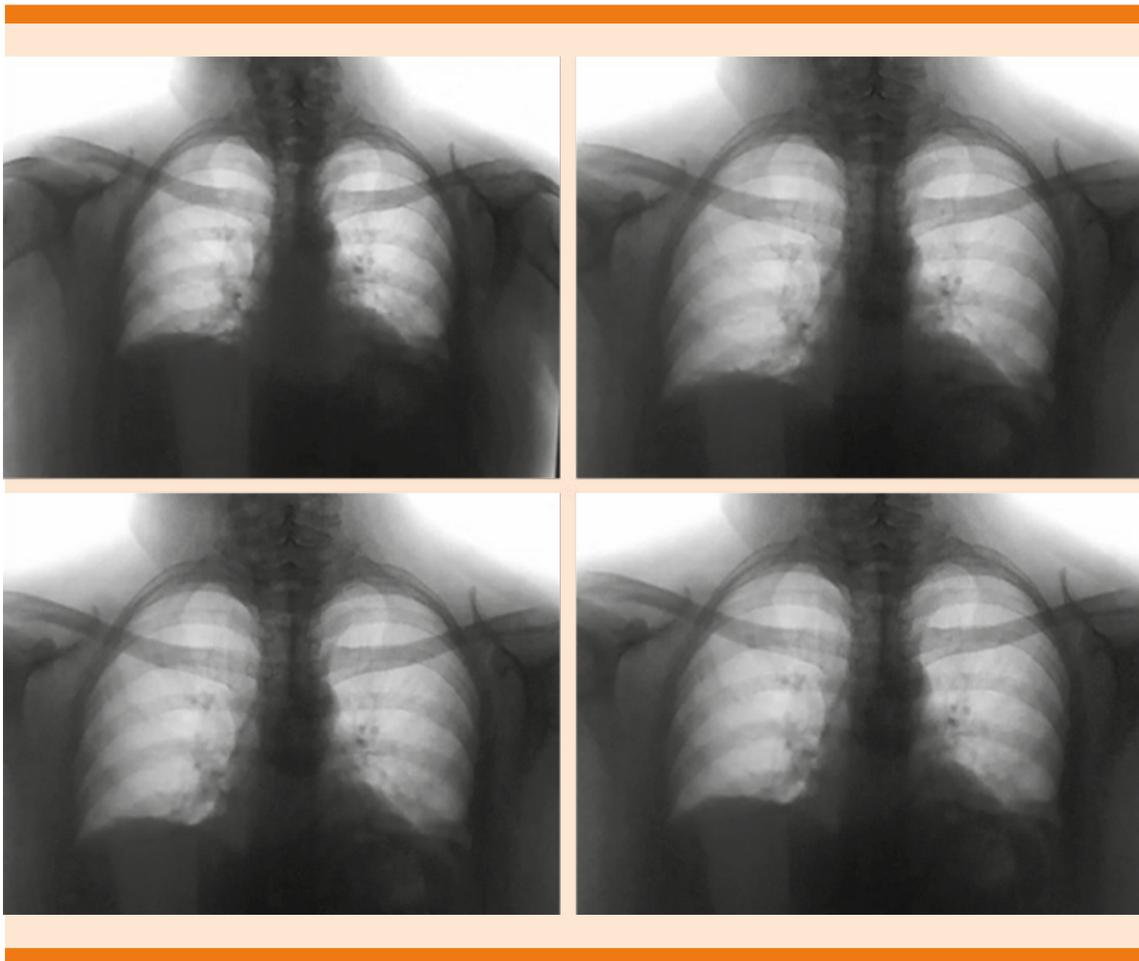
cio, espirometría con aumento de la capacidad vital forzada 56% [Cuadro 1], fluoroscopia con adecuada movilidad diafragmática (Figura 2)), pero radiográficamente se mantenía sin cambios. Actualmente se encuentra sin evidencia de actividad de la enfermedad, con SLEDAI-2K de 0 puntos, sin administración de esteroide y en tratamiento con hidroxicloroquina más abatacept.

### DISCUSIÓN

El síndrome del pulmón encogido es la manifestación menos común, se encuentra aproximadamente en el 1% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico; Hoffbrand y Beck lo describieron en 1965 y desde entonces se han comunicado alrededor de 200 casos en todo el mundo. Se desconoce la causa, pero se han implicado múltiples factores, como la miositis diafragmática y la alteración del nervio frénico o de la pleura.

En un estudio reciente, efectuado en 2009, por Henderson y colaboradores se demostró alteración de la elasticidad tanto extrínseca como intrínseca de la mecánica respiratoria, por lo que se considera una combinación de factores, como la serositis o neuropatía-miopatía.<sup>6-9</sup>

Se manifiesta por disminución de los volúmenes pulmonares que condiciona disnea y dolor torácico. El dolor torácico se encuentra en el 65% de los pacientes y la tos se ha reportado de forma excepcional.<sup>1,2,5,6</sup> Puede sobrevenir en cualquier momento de la evolución del lupus eritematoso sistémico pero, en promedio, ocurre entre 4 y 5 años, aunque se ha descrito hasta 24 años después del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.<sup>2</sup>



**Figura 2.** Fluoroscopia con adecuada movilidad diafragmática.

Para el diagnóstico se requiere la sospecha clínica y estudios de extensión; en la radiografía de tórax la alteración principal es la elevación de ambos hemidiafragmas, aunque se ha descrito alteración unilateral, además de atelectasias o derrame pleural. La tomografía computada demuestra disminución de volúmenes pulmonares, atelectasia, derrame o engrosamiento pleural; el derrame pleural se ha descrito en el 34% de las series reportadas.<sup>1,2,4,6</sup>

Una serie de 4 casos describió la asociación entre los anticuerpos anti-Ro y La, pero no se ha confirmado en estudios posteriores.<sup>2</sup>

El tratamiento requiere el inicio o aumento de esteroides e inmunosupresores que se prescriben contra el lupus eritematoso sistémico. Se han administrado pulsos de metilprednisolona y posteriormente prednisona (o su equivalencia) a dosis de 20 mg a 1 mg/kg al día. Los inmunosupresores prescritos son metotrexato, azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida con éxito variable. Como tratamiento coadyuvante se indica teofilina y beta-2-agonistas para incrementar la fuerza diafragmática.<sup>6,8</sup>

La respuesta global al tratamiento es buena; en el 77% de los casos se consigue un alivio subje-

tivo al inicio del tratamiento y en el 23% de los casos se observa alivio objetivo demostrado por pruebas de función pulmonar. La mejoría ocurre a los pocos días o de forma tardía, incluso en años. Los pacientes restantes mantienen la función pulmonar y los síntomas estables a lo largo de su enfermedad. El deterioro clínico y falla al tratamiento ocurre en el 2% de los casos, lo que ha impulsado la administración de algunos tratamientos, como rituximab, inmunoglobulina humana y belimumab, pero no se ha descrito la administración de abatacept.<sup>2-6</sup>

La evolución suele ser de forma aguda, pero hay casos descritos con evolución larvada o intermitente. En el estudio de Borrel y colaboradores el retraso diagnóstico fue de un año en promedio.<sup>13</sup>

La evidencia acumulada, principalmente de series de casos, sugiere que el tratamiento anti-CD20 puede ser eficaz en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome del pulmón encogido resistente. En los casos comunicados por Toya y colaboradores y por Karim, Peñacoba y colaboradores se describe buena respuesta.<sup>2,3,6-9</sup>

El abatacept es un biológico, una proteína de fusión recombinante, modula selectivamente una señal coestimuladora necesaria para la activación de las células T. En la actualidad está aprobada su administración en pacientes con artritis reumatoide.<sup>10</sup>

En lupus eritematoso sistémico los ensayos clínicos con abatacept no han logrado demostrar eficacia; a pesar de estos resultados decepcionantes y con base en su mecanismo de acción, parece tener un papel en la nefritis lúpica y la artritis.<sup>10,11</sup>

El síndrome del pulmón encogido es una complicación poco frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico; existe poco conocimiento

de su patogenia y del tratamiento más adecuado. Las manifestaciones más comunes son la disnea en el 100% y dolor torácico en el 65% de los casos, esto puede ser de ayuda durante el procedimiento para establecer el diagnóstico. En la serie de Toya y colaboradores se hace referencia al dolor pleurítico y los cambios radiográficos, aunque en las series iniciales un dato que apoyaba el diagnóstico era la ausencia de cambios parenquimatosos o pleurales, ya que la existencia de derrame podría justificar el dolor y el patrón restrictivo asociado.<sup>2</sup>

La radiografía es la herramienta inicial para el diagnóstico. Debe asegurarse su toma adecuada, los cambios con elevación de hemidiafragmas son un dato observado en todas las series. La tomografía solo es de utilidad para descartar otras afecciones que puedan explicar las manifestaciones.<sup>1-4</sup>

El tratamiento no se ha estandarizado, se han prescrito diferentes medicamentos, como esteroides e inmunosupresores. La mayoría de los casos se describen con buen pronóstico y en pacientes con buen estado general, pero la serie de 4 casos reportada por Calderero y colaboradores incluyó pacientes con manifestaciones graves y con necesidad de tratamiento inmunosupresor de alta potencia, como ciclofosfamida y se comunicó otro caso con necesidad de inmunoglobulina humana y otros más con rituximab. En este caso la paciente sí tuvo manifestaciones graves al inicio de la enfermedad con nefritis, pero al momento del diagnóstico solo tenía manifestaciones articulares.

El rituximab se perfila actualmente como la terapia más prometedora, ha demostrado gran efectividad reportada por Toya, Peñacoba, Langenskiöld y otros más. En el caso comunicado, ante la falla del tratamiento esperado contra las manifestaciones articulares, fue la primera opción que se ofreció, pero desafortunadamente causó un efecto adverso.<sup>2-5,9</sup>



No se encontraron reportes en la bibliografía de la administración de abatacept en el tratamiento del síndrome del pulmón encogido. Si bien los estudios que se han intentado con esta terapia en pacientes con lupus eritematoso sistémico han tenido resultados no concluyentes, se describe como una ventana de oportunidades en las manifestaciones renales y articulares. En estas últimas con mayores posibilidades, ya que se ha demostrado su eficacia en artritis reumatoide, y existen reportes de su administración en pacientes con lupus eritematoso sistémico y manifestaciones articulares.

En la paciente del caso, además de aliviar las manifestaciones articulares, se obtuvo mejoría clínica sintomática, en las pruebas de función respiratoria y en la movilidad diafragmática evidenciada por fluoroscopia, no así en la radiografía convencional; esto acorde con lo descrito en la bibliografía en la que el porcentaje de mejoría radiográfica es del 23%.<sup>10-13</sup>

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones pulmonares son frecuentes en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En el procedimiento para establecer el diagnóstico debe tenerse en cuenta el síndrome del pulmón encogido, ya que puede ser más frecuente de lo que se reporta en la bibliografía.

El rituximab debe considerarse en los casos resistentes, pero existe una importante incidencia de reacciones adversas.

El abatacept podría ser una alternativa interesante en los casos resistentes al esteroide, con contraindicación o alergia a rituximab.

## REFERENCIAS

1. Figueira J, Martínez F, García I. Diagnóstico radiológico en el shrinking lung syndrome en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Utilidad de la ecografía diafragmática. Arch Bronconeumol 2017; 53 (12): 692-703

2. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2009; 39 (1): 30-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.04.003.
3. Peñacoba P, Córca M, Mayos M. Rituximab en el tratamiento del síndrome del pulmón encogido del lupus eritematoso sistémico. Reumatología Clínica 2014; 10 (5): 325-327.
4. Duron L, Cohen F. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. Autoimmunity Rev 2016; 15: 994-1000. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.021.
5. Langensklöd E, Bonetti A, Heinzer R, Dudler J. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide. Respiration 2012; 84: 144-49. doi: 10.1159/000334947.
6. Bengherbia L, Taharboucht D, Tuati N, Souas O, Chibane A. Shrinking lung syndrome. A rare pulmonary manifestation of lupus. A case report. Rev Colomb Reumatol 2021. DOI: 10.1016/j.rcreu.2021.09.003.
7. Henderson L, Loring S, Guill R, Liao K, Ishizawar R, Kim S, et al. Shrinking lung syndrome as a manifestation of pleuritis: A new model based on pulmonary physiological studies. J Rheumatol 2013; 40 (3): 273-281. doi: 10.3899/jrheum.121048.
8. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. Rheumatol Int 2012; 32: 1391-1396. <https://doi.org/pbdi.unam.mx:2443/10.1007/s00296-011-1863-5>.
9. Karim M, Miranda L, Tench C, Gordon P, D'Cruz P, Khamashta P, Hughes G. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthr Rheum 2002; 31 (5): 289-298. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.32555>.
10. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A review in rheumatoid arthritis. Drugs 2017; 77 (11): 1221-1233. doi: 10.1007/s40265-017-0775-4.
11. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. Expert Opin Investig Drugs 2016; 25 (4): 493-9. doi: 10.1517/13543784.2016.1154943.
12. Serrano-Benavente B, Bello N, Nieto-González J, et al. AB0406 clinical experience from abatacept use in systemic lupus erythematosus: Effectiveness and safety. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1045.
13. Borrell H, Narváez J, Alegre JJ, Castellví I, Mitjavila F, Aparicio M, Armengol E, Molina-Molina M, Nolla JM. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2016; 95 (33): e4626. doi: 10.1097/MD.0000000000004626.