

# Fibrosis pulmonar progresiva secundaria a síndrome de Rhupus: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura



**Neumos**

**Vol. 33, No. 1**

**Enero-junio, 2025**

Doi: <https://doi.org/10.63675/s4637v37>

Recibido: 05/02/2025

Aprobado: 02/04/2025

ISSN (Impreso): 3060-9879

ISSN (En línea): 3060-9887

**Revista.sdnct.com.do**

Progressive Pulmonary Fibrosis Secondary to Rhupus Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Challenges. Case Report and Narrative Literature Review

## **Esther Tavera Santos**

Departamento de Neumología, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

ORCID: 0000-0002-3321-0077, Correo-e: e\_tavera@hotmail.com

## **Carmen María Tineo Rodríguez**

Departamento de Reumatología, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. ORCID: 0009-0002-3219-587X, Correo-e: dra.tineo@icloud.com

## **Joel Castillo Pichardo**

Departamento de Neumología, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. ORCID: 0009-0002-2554-1228, Correo-e: drjoelcastillo@hotmail.com

## **Jolenny Aurora Jiménez López**

Radióloga. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México. ORCID: 0009-0009-8334-6077, Correo-e: jimenezlopezjolenny@gmail.com

## **Laura Massiel Tolentino Surriel**

Departamento de Reumatología, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. ORCID: 0009-0005-9992-2877, Correo-e: lauratolentino725@gmail.com

## **Armando José García Rodríguez**

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM). Santiago de los Caballeros, República Dominicana.

ORCID: 0009-0005-9588-8309, Correo-e: 20190051@ce.pucmm.edu.do

## **Carla Marie Vargas Reynoso**

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM).

ORCID: 0009-0007-0160-4075, Correo-e: 20190170@pucmm.edu.do

## **Ehiby Sabel Llopis Chávez**

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM).

ORCID: 0009-0001-5237-478X, Correo-e: eslc0001@ce.pucmm.edu.do

## **Nicole Peña Muñoz**

Clínica Unión Médica del Norte. Santiago, República Dominicana.

ORCID: 0009-0005-6133-851X, Correo-e: dra.nicolepenam@gmail.com

## **Cómo citar**

Tavera Santos E, Tineo Rodríguez CM, Castillo Pichardo J, Jiménez López JA, Tolentino Surriel LM, García Rodríguez AJ, Vargas Reynoso CM, Llopis Chávez ES, Peña Muñoz N. Fibrosis pulmonar progresiva secundaria a síndrome de Rhupus: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Reporte de caso y revisión narrativa de la literatura. *Neumos*. 2025;33(1):67-74. Disponible en: <https://doi.org/10.63675/s4637v37>

## **Resumen**

**Introducción:** el síndrome de Rhupus representa una entidad poco frecuente de superposición entre lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. La afectación pulmonar intersticial asociada puede evolucionar hacia fibrosis pulmonar progresiva (FPP), con impacto significativo en el pronóstico.

**Método:** se realizó un reporte de caso clínico acompañado de una revisión narrativa de la literatura, siguiendo las guías CARE.

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0



**Caso clínico:** se describe el caso de una paciente adulta con diagnóstico de síndrome de Rhupus que desarrolló enfermedad pulmonar intersticial fibrosante con comportamiento progresivo, documentada mediante tomografía computarizada de alta resolución y deterioro funcional respiratorio, requiriendo un abordaje terapéutico multidisciplinario.

**Discusión:** la fibrosis pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes plantea importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. El reconocimiento temprano del fenotipo progresivo permite considerar estrategias antifibróticas además del manejo inmunomodulador.

**Conclusión:** la fibrosis pulmonar progresiva puede constituir una manifestación grave del síndrome de Rhupus. Un enfoque integral y precoz es fundamental para optimizar los resultados clínicos.

**Palabras clave:** síndrome de Rhupus; fibrosis pulmonar progresiva; enfermedad pulmonar intersticial; enfermedades autoinmunes; caso clínico.

## Abstract

**Introduction:** Rhupus syndrome is a rare overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Associated interstitial lung disease may progress to progressive pulmonary fibrosis (PPF), significantly affecting prognosis.

**Method:** A clinical case report with a narrative literature review was conducted following the CARE guidelines.

**Case report:** We report a patient with Rhupus syndrome who developed progressive fibrosing interstitial lung disease, confirmed by high-resolution computed tomography and pulmonary function decline, requiring a multidisciplinary therapeutic approach.

**Discussion:** Autoimmune-related pulmonary fibrosis presents diagnostic and therapeutic challenges. Early recognition of a progressive phenotype supports consideration of antifibrotic therapy alongside immunomodulation.

**Conclusion:** Progressive pulmonary fibrosis may represent a severe manifestation of Rhupus syndrome. Early diagnosis and comprehensive management are essential.

**Keywords:** Rhupus syndrome; progressive pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; autoimmune diseases; antifibrotic therapy; case report.

## Introducción

El síndrome de Rhupus es un trastorno autoinmunitario poco común caracterizado por la coexistencia de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR)<sup>1</sup>. Esta superposición representa un desafío diagnóstico y terapéutico único, pues, aunque el compromiso articular y sistémico ha sido ampliamente descrito, la afectación pulmonar continúa siendo una manifestación subestimada<sup>2,3</sup>. Esta combinación puede generar fenotipos clínicos más complejos y refractarios al tratamiento convencional<sup>4,5</sup>.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) asociadas a enfermedades reumatológicas pueden adoptar un curso inflamatorio, fibrosante o mixto<sup>6</sup>. En un subgrupo de pacientes, estas evolucionan hacia fibrosis pulmonar progresiva (FPP), definida según los criterios FPP (ATS/ERS/ALAT/JRS)<sup>7</sup> por deterioro funcional, empeoramiento radiológico y progresión clínica pese al tratamiento convencional<sup>8,9</sup>.

La coexistencia del síndrome de Rhupus y FPP representa un desafío diagnóstico y terapéutico significativo, dada la escasa evidencia disponible. Se presenta un caso clínico ilustrativo acompañado de una revisión narrativa de la literatura.

## Método

Se realizó un reporte de caso clínico acompañado de una revisión narrativa de la literatura, con el objetivo de describir las características clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas de un caso infrecuente, así como contextualizarlo dentro de la evidencia disponible. Este informe de caso fue elaborado siguiendo las directrices CARE.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 54 años, exfumadora (índice tabáquico de siete paquetes-año) con antecedentes de artritis inflamatoria crónica y manifestaciones sistémicas autoinmunes.

### Antecedentes relevantes

Diagnóstico previo de síndrome de Rhupus basado en criterios ACR/EULAR para LES y AR, con tratamiento inmunomodulador.

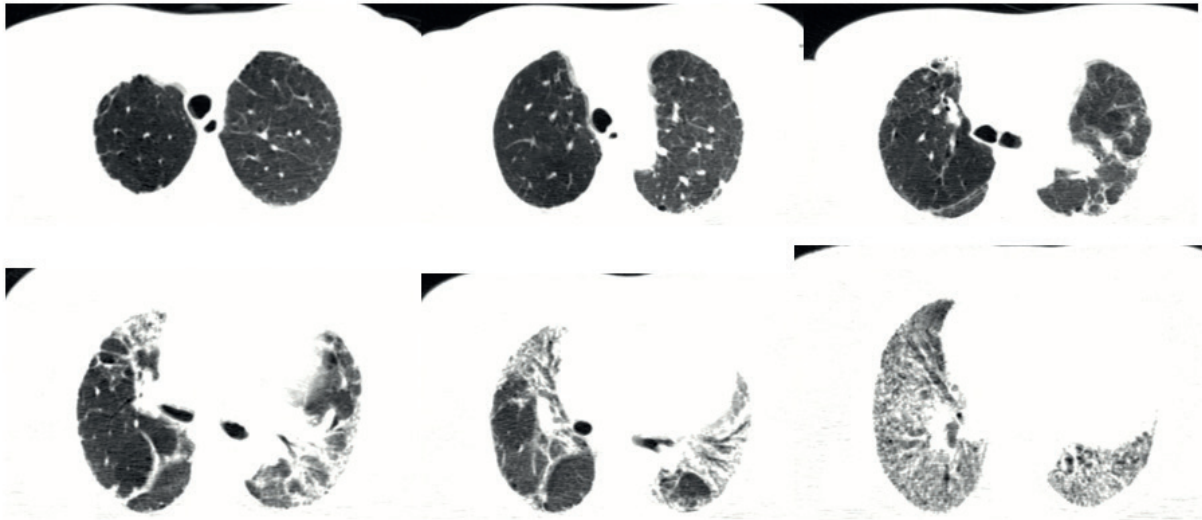
### Motivo de consulta

Disnea progresiva de esfuerzo y tos seca persistente.

### Evaluación clínica y diagnóstica

La evaluación diagnóstica se basó en una historia clínica exhaustiva, pruebas de función pulmonar (PFP), panel inmunológico y tomografía de tórax de alta resolución (TACAR).

La paciente inició con poliartritis inflamatoria simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, con pobre respuesta a analgesia administrada. Dos meses después presentó empeoramiento de clínica, acompañado de disnea de esfuerzo (mMRC grado II), por lo que fue referida a neumología y reumatología. La evaluación neumológica evidenció EPI fibrosante en TACAR (véase Figura 1) con compromiso funcional severo (Capacidad Vital Forzada (CVF) de 40 %; Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) de 27 %), mientras que a nivel reumatológico se diagnosticó artrosis. La paciente perdió seguimiento durante la pandemia por COVID-19.



**Figura 1.** Aumento de la atenuación del parénquima pulmonar por vidrio esmerilado difuso, con predominio en lóbulos inferiores, presencia de bronquiectasias y bronquioloectasias por tracción

**Fuente:** archivo personal de los autores. TACAR de la paciente.

Disminución de la atenuación con paredes delgadas definidas, que muestran panalización en segmentos 3 y 6 derechos, rodeados de neumonía organizada. Presencia de “Signo de las 4 esquinas” por afección intersticial anterolateral en pulmones a nivel anatómico del arco aórtico y póstero-basal a nivel anatómico de la carina. Patrón radiológico de neumonía intersticial no específica (NINE) fibrótica.

Dos años después, la paciente regresa por exacerbación del cuadro articular y respiratorio. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares o ANA de 1:1280 (patrón granular grueso), anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) positivo, anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) marcadamente elevado, factor reumatoide (FR) elevado y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) positivo. En el contexto de artritis inflamatoria, sinovitis, úlceras orales y EPI, cumpliendo criterios ACR/EULAR 2010 para AR y ACR/EULAR 2019 para LES, se estableció el diagnóstico de síndrome de Rhupus. Se inicia manejo con inmunosupresores, junto al manejo respiratorio (véase

intervención terapéutica). A pesar de esto, hubo disminución de la FVC  $\geq 5\%$  e hipertensión pulmonar (HP) con una presión estimada de 52 mmHg. Se diagnostica FPP, pero no inicia tratamiento antifibrótico de inmediato debido a la falta de disponibilidad en el país.

La misma requirió de hospitalizaciones frecuentemente por uso irregular de medicación ante falta de acceso, siendo el último internamiento en enero 2025. Durante dicha evaluación se encontraba pálida, anictérica, consciente y orientada, con una frecuencia cardíaca de 125 lpm, frecuencia respiratoria de 27 rpm, tensión arterial de 100/60 mmHg; presencia de mucosa oral seca acompañada de ulceraciones orales y murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares, crepitantes en ambos campos, roncus y sibilantes dispersos y frémito vocal y táctil disminuido en la evaluación pulmonar.

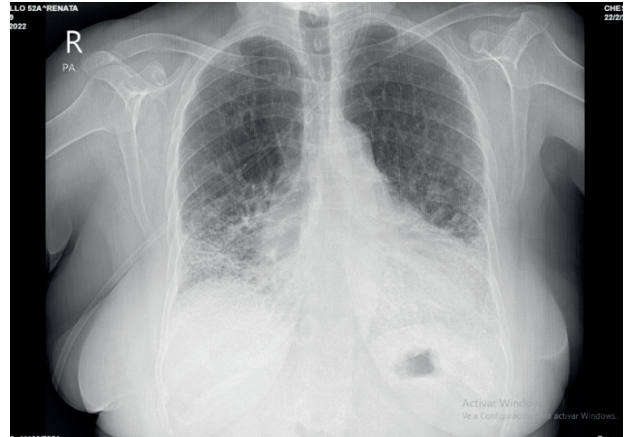
Se realizaron analíticas (véase Tabla 1) que destacan valores elevados de reactantes de fase aguda, indicativos de inflamación sistémica activa. De igual forma, un propéptido

natriurético elevado orientando a sobrecarga hemodinámica o disfunción cardíaca incipiente. La radiografía de tórax mostró opacidades intersticiales pulmonares bilaterales, con consolidación en base izquierda y patrón reticulonodular difuso (véase Figura 2), confirmando exacerbación de patologías base por neumonía.

**Tabla 1.** Biometría hemática, química sanguínea y examen de orina

Hemograma	
RBC	4.33e6/ $\mu$ L (4.0 – 5.50e6/ $\mu$ L)
HCT	38.2 % (37.0 – 50.0 %)
HGB	12.40 g/dL (12.0 – 17.0 g/dL)
WBC	10.37e3/ $\mu$ L (5.0 – 10.0e3/ $\mu$ L)
NEUT%	78.7 % (37.0 – 72.0 %)
PLAQ	331e3/ $\mu$ L (150 – 450e3/ $\mu$ L)
LYMPH%	17.20 % (20.0 – 50.0 %)
Química sanguínea	
Glicemia	125.0 mg/dL (70 – 105 mg/dl)
Creatinina	0.7 mg/dL (0.5 – 1.3 mg/dl)
Urea	42.0 mg/dL (15 – 39 mg/dL)
LDH	254.3 U/L (81 – 271 U/L)
Bun	19.6 mg/dL (6 – 20.0 mg/dL)
Ácido Úrico	6.9 mg/dL (2.6 – 6.6 mg/dL)
Proteína C Reactiva	12 mg/L (0 – 6.0 mg/L)
Eritrosedimentación	63 mm/h (0 – 20.0 mm/h)
ProBNP	866.19 pg/mL (0 – 300.0 pg/mL)
Orina	
Color	Amarillo
Aspecto	Turbio
pH	6.5
Glucosa	Negativo
Nitrito	Negativo
Leucocitos	30 – 35/C
Células epiteliales	Abundantes
Bacterias	Abundantes
(Valores normales; valor mínimo – valor máximo).	

**Fuente:** expediente clínico.



**Figura 2.** Radiografía de tórax posteroanterior con hallazgos de patrón reticulonodular y alveolar bilateral sugestivos de neumonía

**Fuente:** archivo personal de los autores. Radiografía de tórax de la paciente.

**Tabla 2.** Línea de tiempo

Momento Care	Año	Eventos clínicos relevantes
Inicio del cuadro	2019	Primer episodio de artritis. Respuesta leve a tratamiento. Empeoramiento del cuadro: limitación funcional severa, postración en cama, refractaria a AINES. Disnea mMRC II.
Primera evaluación especializada	Finales 2019	Valorada en segundo nivel: diagnosticada inicialmente como artrosis. Referida a neumología por síntomas respiratorios. Diagnóstico de EPID fibrosante por TACAR.
Pérdida de seguimiento	2020	Interrupción del seguimiento médico por dificultades de acceso durante pandemia COVID-19.
Reagudización y diagnóstico definitivo	Enero 2021	Exacerbación de artralgias y empeoramiento respiratorio. Diagnóstico de síndrome de Rhus, basado en criterios ACR/EULAR 2010 (AR) y 2019 (LES), asociado a EPID. Inicio de inmunosupresores.
Evolución pulmonar	2023	Progresión radiológica (panalización, bronquiectasias por tracción). Diagnóstico de FPP (ATS/ERS 2022).
Complicaciones recurrentes	2023-2024	Múltiples ingresos por exacerbaciones infecciosas respiratorias e HP severa. Manejo irregular con inmunosupresores y antifibróticos por falta de acceso.
Última actualización	Enero 2025	Internamiento por sospecha de neumonía extrahospitalaria y exacerbación de EPID/HAP. Luego de estabilización y seguimiento se evidenció mejoría clínica y funcional por uso regular de medicamentos.

**Fuente:** elaboración propia.

## Intervención terapéutica

Manejo multidisciplinario basado en inmunosupresores (metotrexato 15 mg cada semana y rituximab 500 mg, una dosis equivalente a 2 gramos cada seis meses), broncodilatadores (inhalador de formoterol/budesónida de 6/200 µg, cada 12 horas), antifibrótico (nintedanib 150mg cada 12h) y bosentán 125 mg VO c/12 horas más sildenafilo 25 mg VO c/8 horas para la HP. Otros como vasodilatadores pulmonares, diuréticos, oxigenoterapia y antibióticos de amplio espectro fueron usados según exacerbaciones.

## Seguimiento y resultados

La paciente permaneció ingresada durante 10 días y cumplió con esquema de antibioterapia. Presentó mejoría clínica significativa y estabilidad de hemodinamia y metabolismo, así como de mecánica ventilatoria. En las PFP control se reporta una VEF1 45 %, CVF 50 % y relación FEV1/ CVF 90 %, lo que sugiere una mejoría funcional probablemente asociada al uso continuo de la medicación y al seguimiento médico oportuno.

## Discusión

El síndrome de Rhupus es sumamente infrecuente; hasta la fecha se han descrito menos de 300 casos en la literatura mundial<sup>10</sup>. Por lo general, la artritis erosiva de tipo reumatoide tiende a dominar el cuadro, esta predominancia reumatoidea concuerda con lo descrito en otras series, donde típicamente la artritis precede a los signos de LES<sup>11,12</sup>. Esta secuencia de progresión genera un reto diagnóstico, especialmente en etapas tempranas, en las que puede subestimarse el componente lúpico del cuadro clínico.

Se documentaron hallazgos serológicos mixtos consistentes con Rhupus: ANA con

patrón granular grueso, anti-Sm, anti-RNP, FR y anti-CCP positivos. Este perfil coincide con lo reportado en diversas series de casos, en las que se ha observado que los pacientes con Rhupus exhiben frecuentemente autoanticuerpos característicos tanto de LES como de AR, siendo común la positividad dual de FR y anti-CCP junto con ANA y anti-Sm<sup>2,13</sup>. Estos hallazgos contribuyeron significativamente al diagnóstico final, ya que la paciente cumplía tanto los criterios ACR/EULAR 2010 para AR como los ACR/EULAR 2019 para LES<sup>14,15</sup>.

La afectación pulmonar intersticial en el Rhupus no es habitual, pero se encuentra documentada en la literatura. Series recientes estiman que entre aproximadamente 6 % y 17 % de los pacientes con Rhupus desarrollan EPID durante su evolución<sup>11</sup>. En los casos reportados, el patrón radiológico más frecuente es el de neumonía intersticial no específica (NSIP), con imágenes de vidrio esmerilado y reticulaciones basales en la tomografía de alta resolución<sup>13</sup>. Cabe destacar, que la presencia de factores reumatoideos y anti-CCP positivos, como ocurrió en nuestra paciente, podría aumentar la predisposición al daño pulmonar fibrosante, dado que en la AR dichos autoanticuerpos se asocian a mayor riesgo de EPID clínicamente significativa<sup>13</sup>.

La paciente cumple con criterios de FPP concepto, introducido en los últimos años, como una complicación de EPID (incluyendo las asociadas a conectivopatías) que presentan deterioro clínico, radiológico y funcional a pesar del tratamiento inmunosupresor convencional y optimizado<sup>10</sup>. Su reconocimiento ha llevado a la implementación de nuevas recomendaciones en guías internacionales, separando a estos pacientes para considerar terapias antifibróticas específicas<sup>16, 10</sup>. En particular, estudios multicéntricos han demostrado que fármacos antifibróticos como nintedanib pueden ralentizar

significativamente el deterioro de la capacidad vital forzada en pacientes con EPID fibrosante progresiva de distintas etiologías<sup>9</sup>.

Este caso clínico presenta varias limitaciones. En primer lugar, el acceso limitado a estudios diagnósticos avanzados, como biopsia pulmonar o la medición formal de difusión alveolo-capilar, restringió la caracterización completa de la fibrosis pulmonar. Asimismo, aunque se aplicaron los criterios diagnósticos de la ATS/ERS 2022 para FPP, no fue posible realizar una evaluación funcional seriada por limitaciones estructurales del sistema de salud. Otra limitación fue la imposibilidad de instaurar tratamiento antifibrótico oportuno, específicamente nintedanib, debido a restricciones económicas. La introducción temprana de los antifibróticos y el mantenimiento consistente de la terapia podrían haber cambiado el curso clínico de la paciente. Además, se necesitan estudios prospectivos que evalúen la eficacia y seguridad de terapias biológicas y antifibróticas en pacientes con Rhupus, especialmente en aquellos con afectación pulmonar.

## Conclusión

El síndrome de Rhupus puede asociarse a enfermedad pulmonar intersticial con evolución hacia fibrosis pulmonar progresiva. El reconocimiento temprano del fenotipo progresivo y la implementación de un manejo multidisciplinario son fundamentales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

## Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación del presente reporte de caso, garantizando la confidencialidad y el anonimato de la información clínica.

## Referencias

1. Solis Cartas U, Martínez Larrarte JP, Prada Hernández DM, Gómez Morejón JA, Valdés González JL, Molinero Rodríguez C. Rhupus syndrome: a rare combination. *Rev Colomb Reumatol*. 2017;24(4):237–41.
2. Upadhyaya S, Agarwal M, Upadhyaya A, Pathania M, Dhar M. Rhupus syndrome: a diagnostic dilemma. *Cureus*. 2022 Sep 11;14(9):e29068.
3. Ahsan H. Rhupus: dual rheumatic disease. *J Immunoassay Immunochem*. 2022;43(2): 119–28.
4. Drie T, Khalayli N, Haidar G, Haj Ali D. Rhupus syndrome: a case report of a rare combination. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(1):535.
5. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boysson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9): 102612.
6. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73.
7. Kang HK, Song JW. Progressive pulmonary fibrosis: where are we now? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2023;87(2):123–33.
8. Duman D. Progressive pulmonary fibrosis. *Tuberk Toraks*. 2022;70(4):375–81.
9. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18): 1718–27.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–47.

11. Diouf OBK, Dieng M, Ndour MA, Ndiaye M, Tarsa NM, Djiba B, et al. Rhupus: the association of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2024;14(2):84–8.
12. Kulkarni PV, Rathod JR, Kamble AA, Chintale KN, Bhattacharya MA. Overlap syndrome of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis (rhupus) with systemic involvement: a rare case report. *Int J Med Res Rev.* 2021;9(6):395–8.
13. Venugopal V, Yelamanchi SS, Vijayakumari V, Rao VM. Rhupus syndrome presenting as interstitial lung disease: a case report. *J Clin Diagn Res.* 2021;15(2):ODO4–6.
14. Khurshid F, Islam A. The enigma of rhupus syndrome: a case report on systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis convergence. *J Tradit Med Chin Med.* 2024;1–3.
15. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(Suppl 6):vi5–9.
16. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.