

Nuevas perspectivas en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a artritis reumatoide (EPI-AR)



Silvia Cayón Somacarrera
Celia Alonso Rodríguez
Claudia Valenzuela
Susana Hernández Muñiz
Paloma Caballero Sánchez-Robles
María José Olivera Serrano



SaludMadrid

**Hospital Universitario
de La Princesa**

Objetivo docente

- 1) Revisar los tipos de neumonía intersticial asociados a la artritis reumatoide mediante TC de alta resolución (TCAR)
- 2) Comentar las modificaciones propuestas de la Guía para la Fibrosis Pulmonar Idiopática de la Sociedad Fleischner, para optimizar el diagnóstico de neumonía intersticial usual (NIU) asociada a la artritis reumatoide

Revisión del tema

La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio crónico, que afecta preferentemente a articulaciones de las manos de forma simétrica. La prevalencia es de aproximadamente el 1% en la población mundial.

La **afectación del aparato respiratorio** es la manifestación extraarticular más frecuente (50-70 % de los pacientes). Se puede afectar el parénquima pulmonar, la pleura y la vía aérea.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a AR (EPI-AR):

- Se detecta mediante TC en el 30-50% de los pacientes aunque sólo es clínicamente significativa en un 5-10% de los casos.
- Es una de las causas principales de morbi-mortalidad en estos pacientes.
- Los factores de riesgo para su aparición son:
 - Sexo masculino
 - Tabaquismo
 - Títulos elevados de factor reumatoide y positividad para anticuerpos anti-péptido citrulinado (AAPC).

La EPI se puede presentar posteriormente al diagnóstico de AR, de forma sincrónica o puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.

Revisión del tema

Los patrones histológicos y radiológicos de EPI-AR por orden descendente de frecuencia son:

- 1- **NIU** (neumonía intersticial usual)
- 2- **NINE** (neumonía intersticial no específica)
- 3- **NO** (neumonía organizada)

Como en otras conectivopatías pueden solaparse hallazgos de distintos patrones (lo más frecuente: NIU + NINE).

También es frecuente la presencia de enfisema asociado (generalmente al patrón NIU).

Papel de la TCAR

El diagnóstico de EPI-AR se sustenta en los hallazgos de TCAR. Habitualmente no se realiza biopsia pulmonar.

La TCAR determina:

- La existencia o no de EPI
- El patrón de afectación y su extensión
- Progresión de la enfermedad en controles posteriores

Los hallazgos de fibrosis (panalización, bronquiectasias de tracción) y su extensión, tienen implicación pronóstica junto con las pruebas funcionales respiratorias (PFR) iniciales y su evolución

Neumonía intersticial usual (NIU)

Los pacientes con NIU tienen un pronóstico significativamente **peor** que los pacientes con EPI con **patrón “no NIU”** (NINE, NO). Presentan una supervivencia media de 4 años, similar a la de pacientes con patrón NIU de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

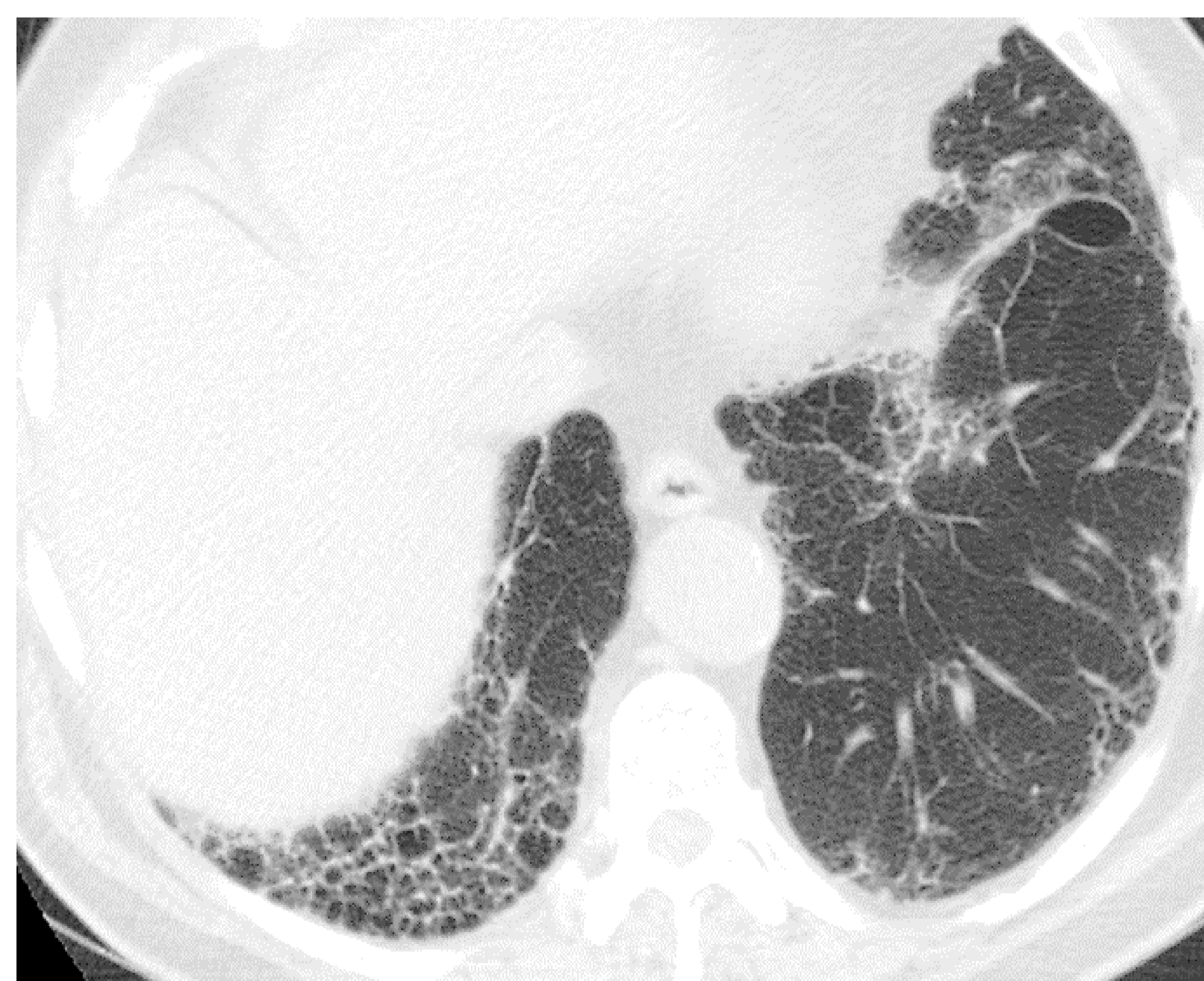
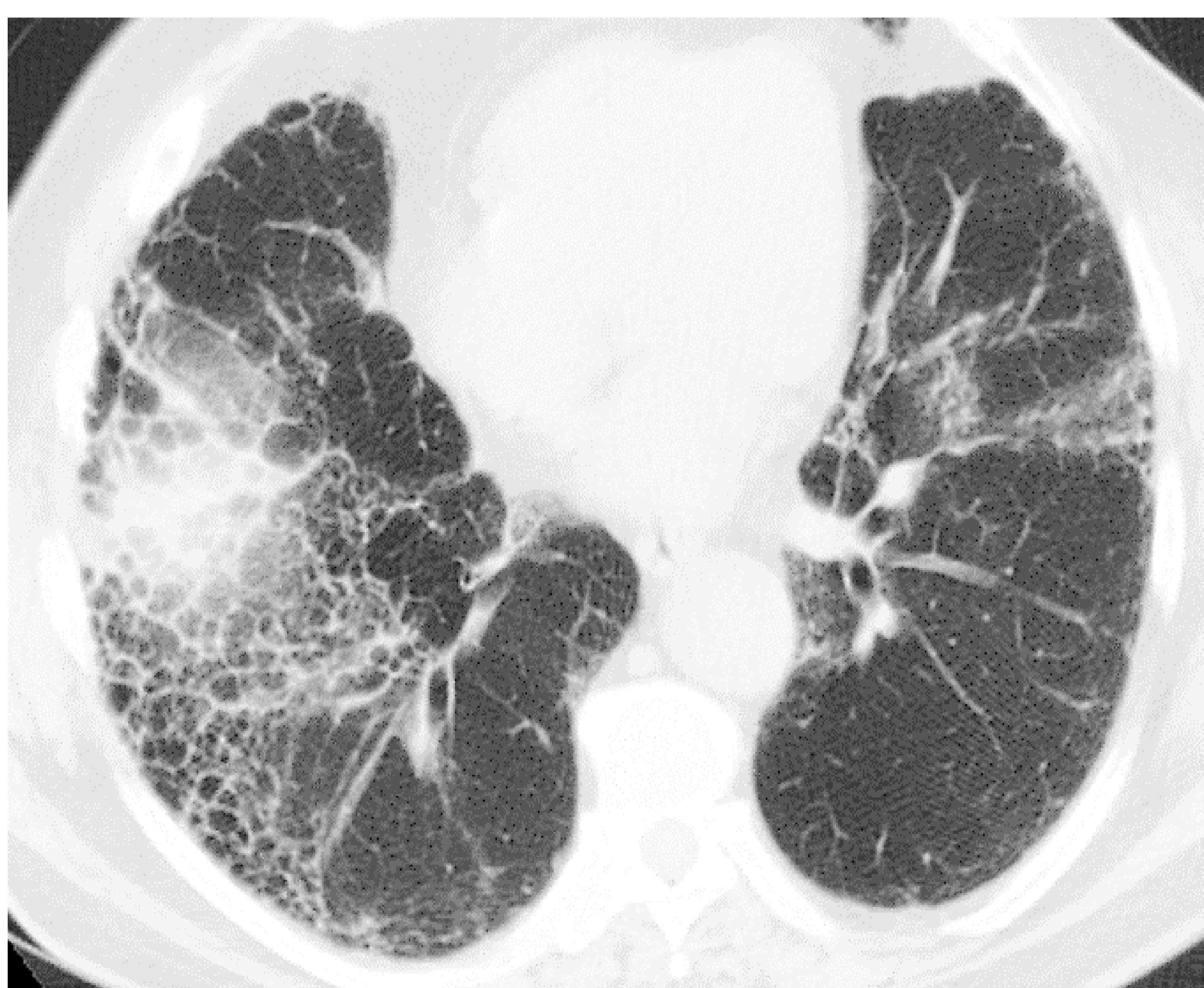
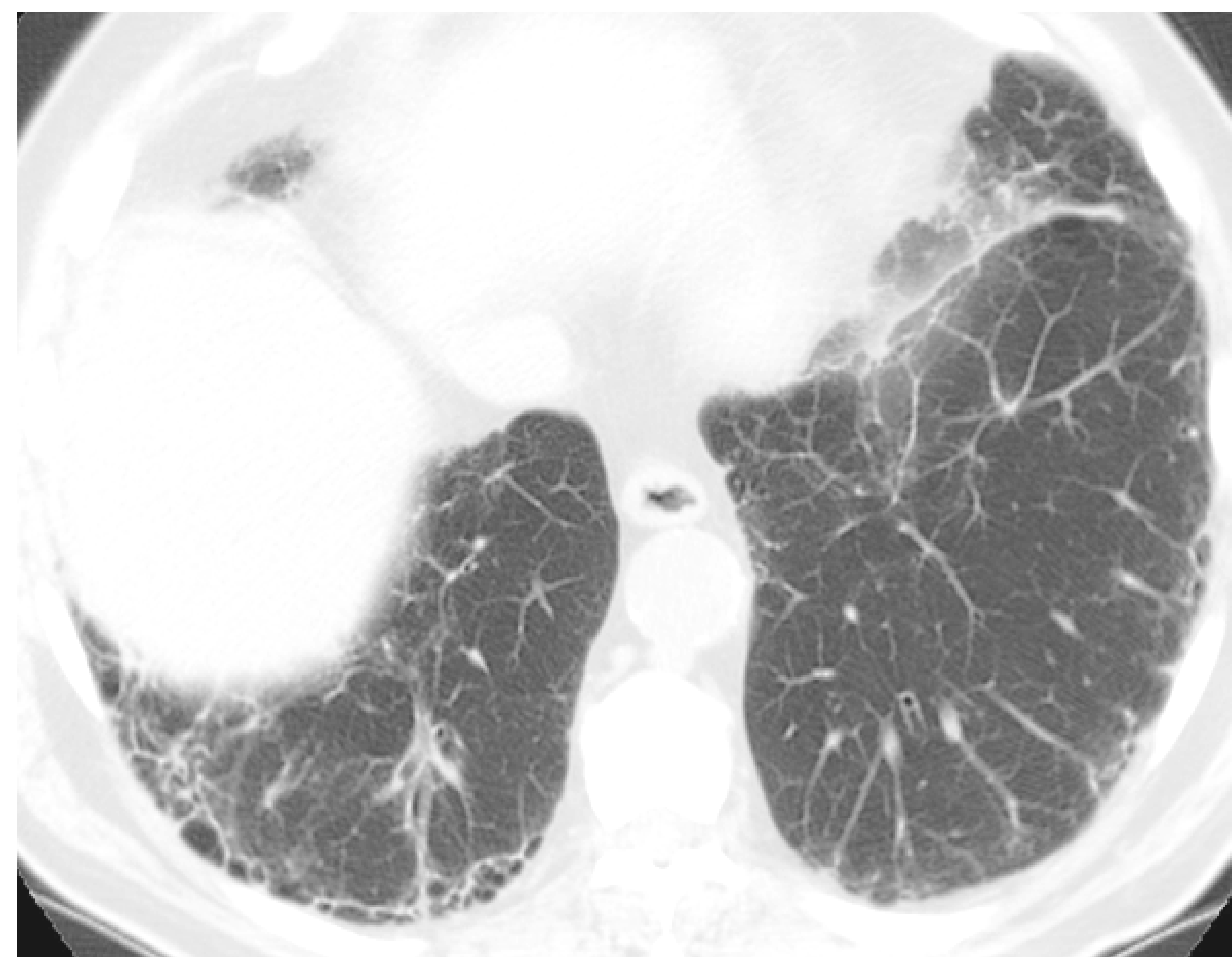
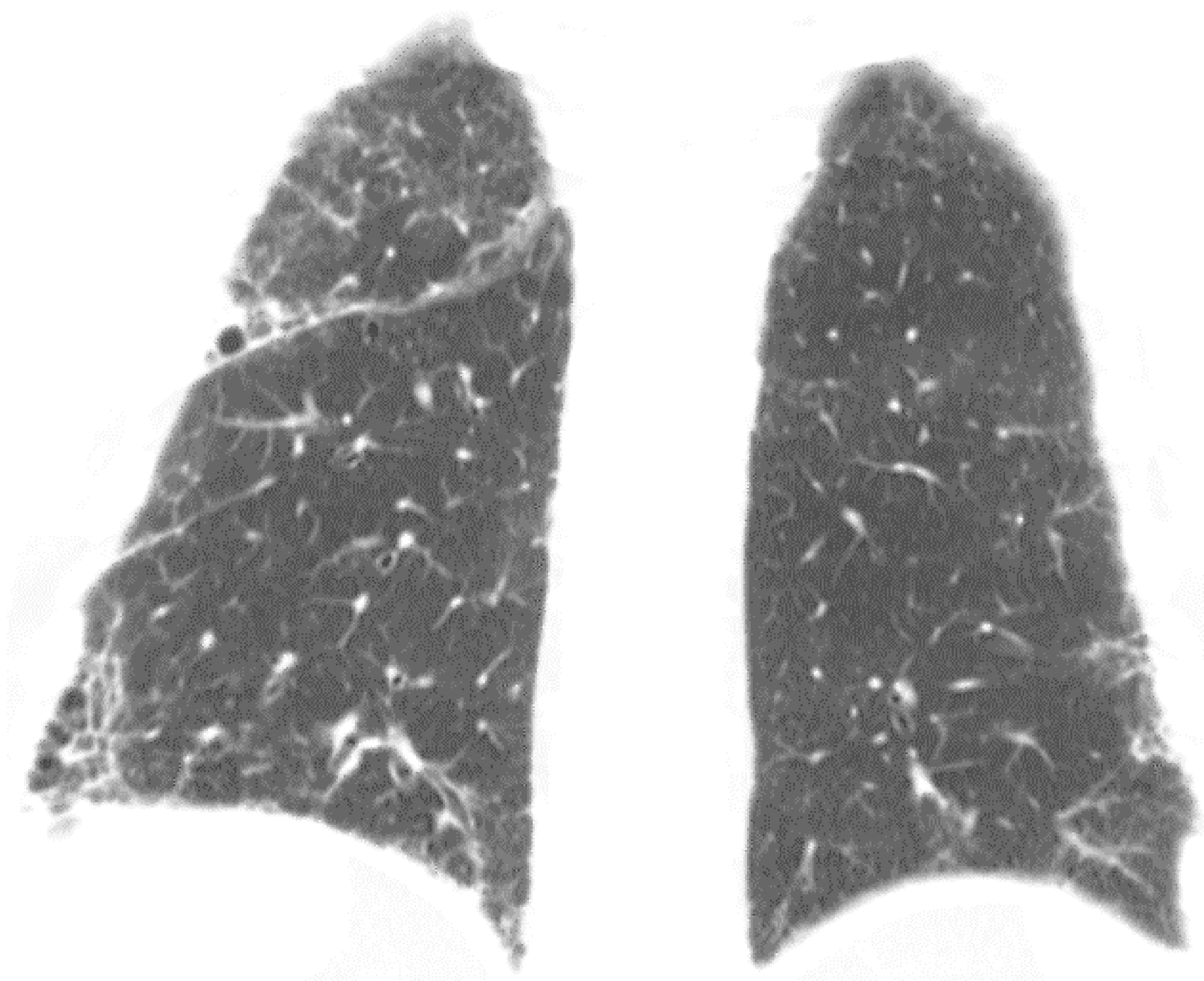
Su diagnóstico precoz es muy importante por el **mal pronóstico** que presentan y por la posibilidad actual de tratamiento con **fármacos antifibróticos** (pirfenidona, nintedanib), utilizados también en la FPI

Los patrones radiológicos de NIU típica y probable NIU de las guías para la FPI publicadas en 2018, son válidos para diagnosticar NIU en pacientes con AR (tabla 1). Figuras 1 y 2.

	NIU típica	Probable NIU
Hallazgos	<p><u>Panalización</u> con o sin Bronquiectasias / bronquiolectasias por tracción</p> <p>Reticulación</p>	<p>Reticulación con o sin Bronquiectasias / bronquiolectasias por tracción</p> <p>Vidrio deslustrado (no muy extenso)</p>
Distribución	<p>Predominio subpleural y basal</p> <p>A menudo distribución heterogénea</p>	<p>Predominio subpleural y basal</p> <p>A menudo distribución heterogénea</p>

TABLA 1. Características radiológicas de patrón NIU y probable NIU en TCAR

Patrón de NIU típica



Caso cedido por Dra. Pilar Olmedilla

Figura 1. Patrón NIU. Evolución. Varón de 60 años con AR sin síntomas respiratorios.

Superior: leve reticulación subpleural, alguna bronquiolectasia por tracción y área de panalización en lóbulo inferior derecho.

Inferior: 3 años después. El paciente presentaba disnea y tos. Se aprecia progresión de la EPI, con aumento de la panalización.

Patrón de probable NIU

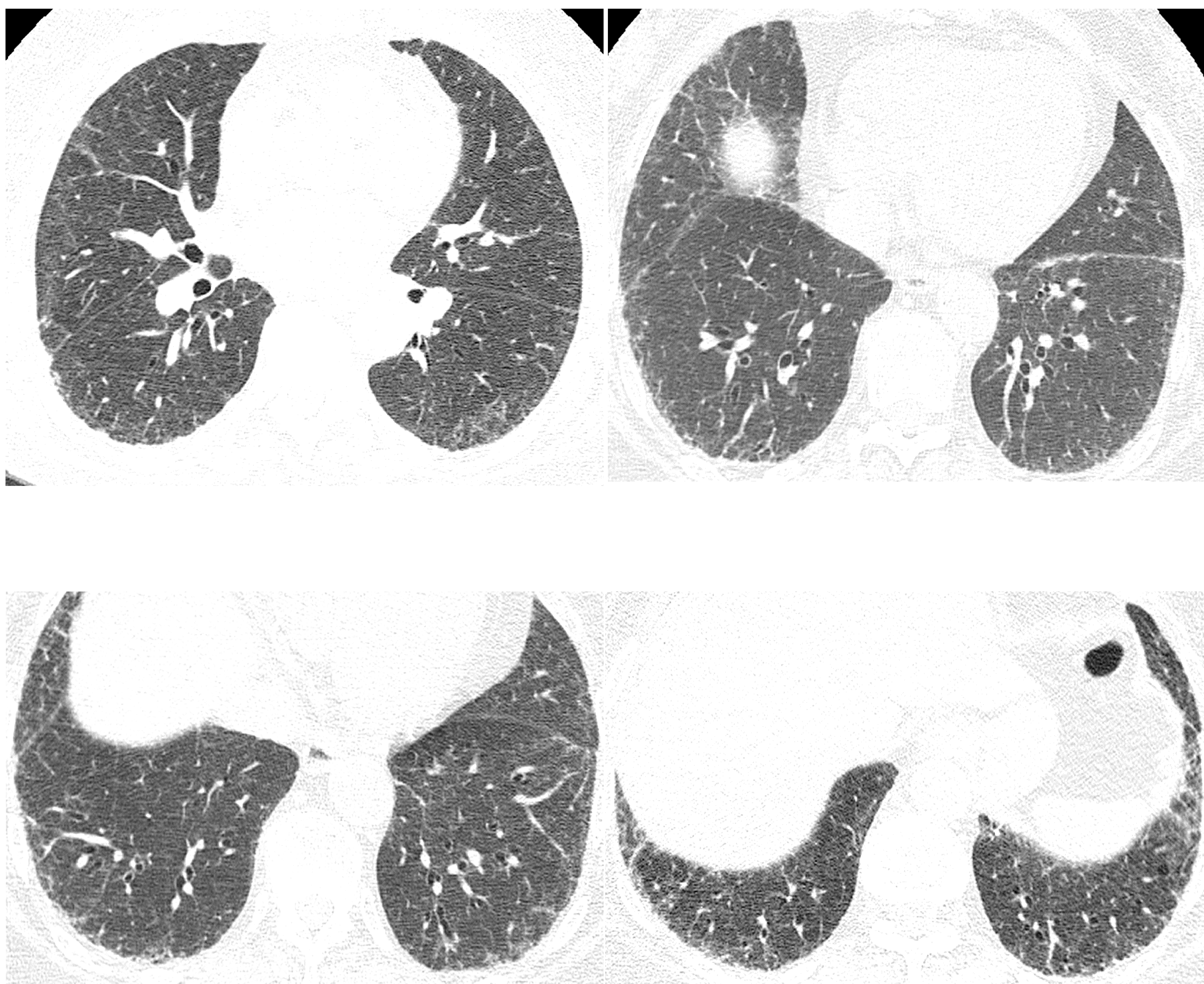


Figura 2. Probable NIU. Paciente de 83 años. AR de larga evolución.

Reticulación subpleural, bronquiectasias por tracción y escasas áreas de vidrio deslustrado, de predominio en regiones basales y posteriores. No se observa panalización.

Si se aplicaran estrictamente los criterios de estas guías, podrían no diagnosticarse algunos pacientes con NIU-AR. Para evitarlo se han propuesto **dos modificaciones** a las guías de FPI, sugeridas por el grupo de la Sociedad Fleischner:

1. Las lesiones del patrón NIU típico y probable NIU puede estar localizadas preferentemente en regiones subpleurales de **campos superiores y medios** (Figura 3)
2. El hallazgo de **patrón “en mosaico”** y de atrapamiento aéreo focal no invalida el diagnóstico de NIU, dada la frecuencia de bronquiectasias en la AR (Figura 4)

El patrón “en mosaico” es uno de los hallazgos “inconsistentes” con el diagnóstico de NIU en pacientes con FPI. Hacen considerar la neumonitis por hipersensibilidad en fase crónica como un diagnóstico alternativo.

NIU-AR

Afectación predominante de campos superiores y medios

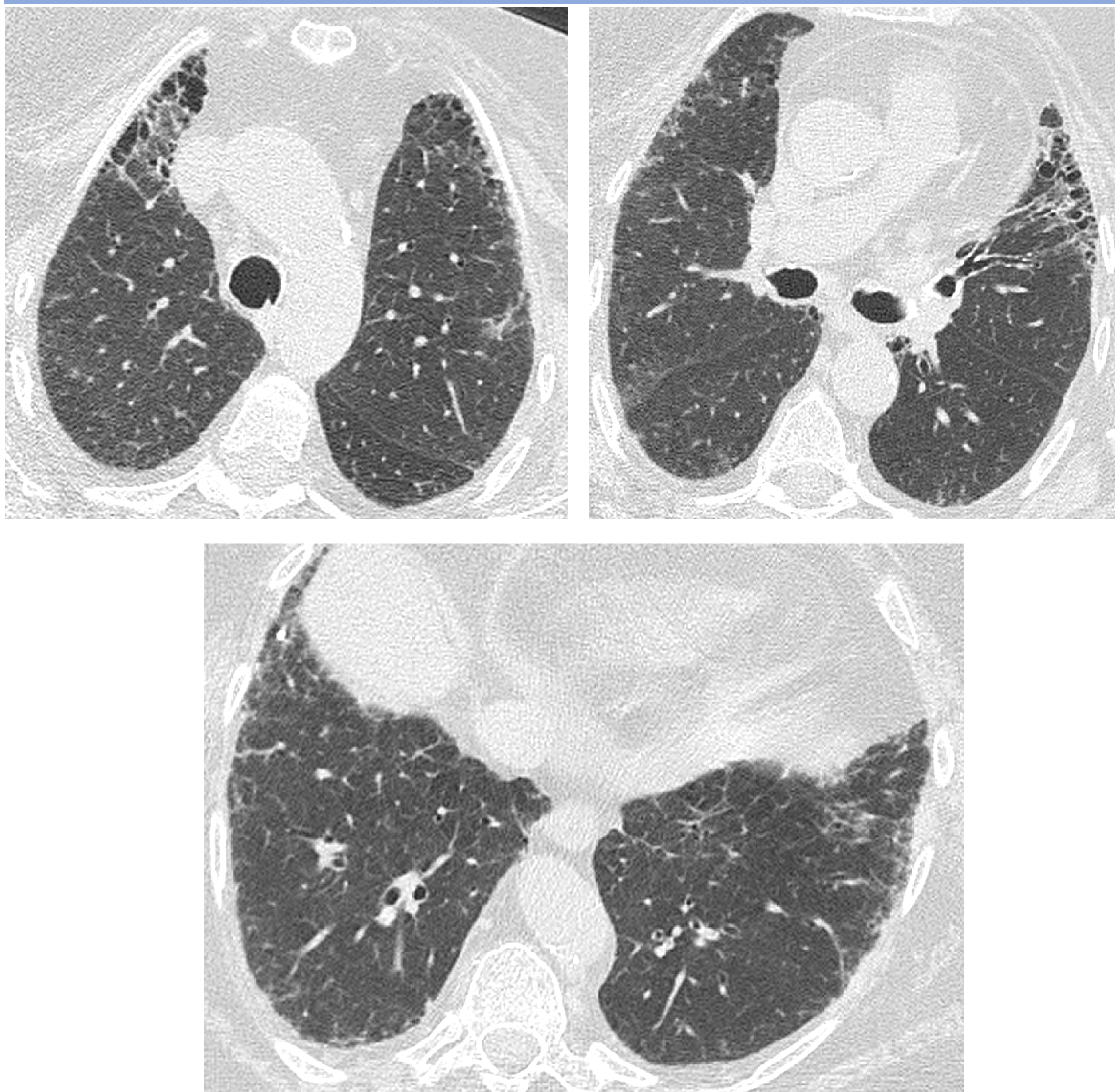


Figura 3. Predominio en campos superiores. Mujer de 65 años con AR.

Áreas de panalización en las regiones anteriores de ambos lóbulos superiores con mínima reticulación en regiones basales.

Patrón “en mosaico” (NIU-AR)

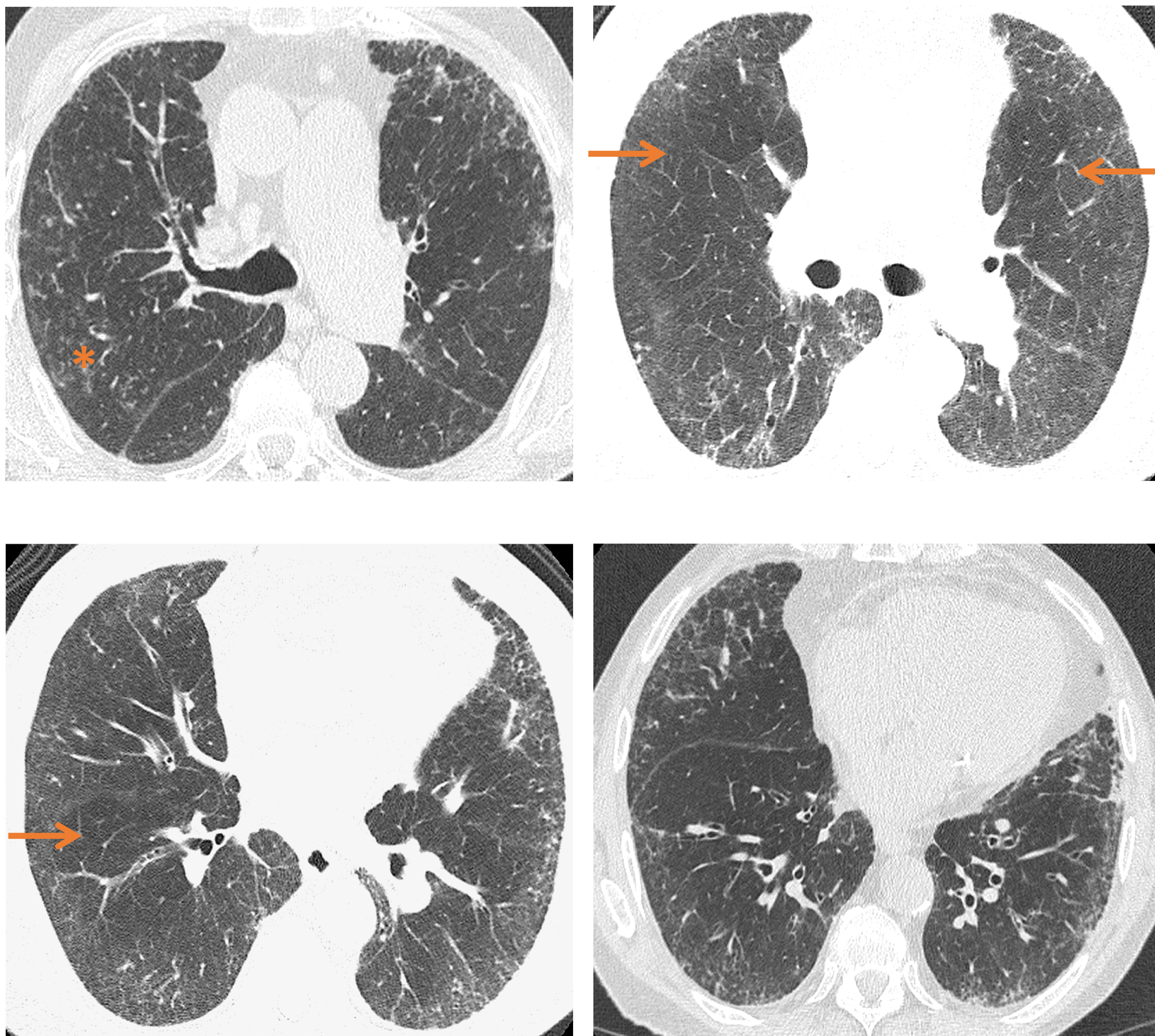


Figura 4. Patrón “en mosaico” asociado a enfermedad intersticial. Varón de 82 años. AR con títulos elevados de AACP.

Reticulación subpleural y bronquiolectasias por tracción en relación con patrón de probable NIU. Bronquiectasias cilíndricas en lóbulo medio, llingula y ambos lóbulos inferiores e imágenes de “árbol en brote” en lóbulo superior derecho (*). Áreas de hipoatenuación en distintos lóbulos (flechas) que corresponden a patrón “en mosaico”.

¿Es posible diferenciar una NIU-AR de una NIU en relación con FPI?

Los siguientes signos son más específicos de NIU asociada a conectivopatía:

1. **Signo de la panalización exuberante** (Figura 5)
2. **Signo del lóbulo anterosuperior** (Figura 6)
3. **Signo del borde recto (“straight edge sign)”** (Figura 7)

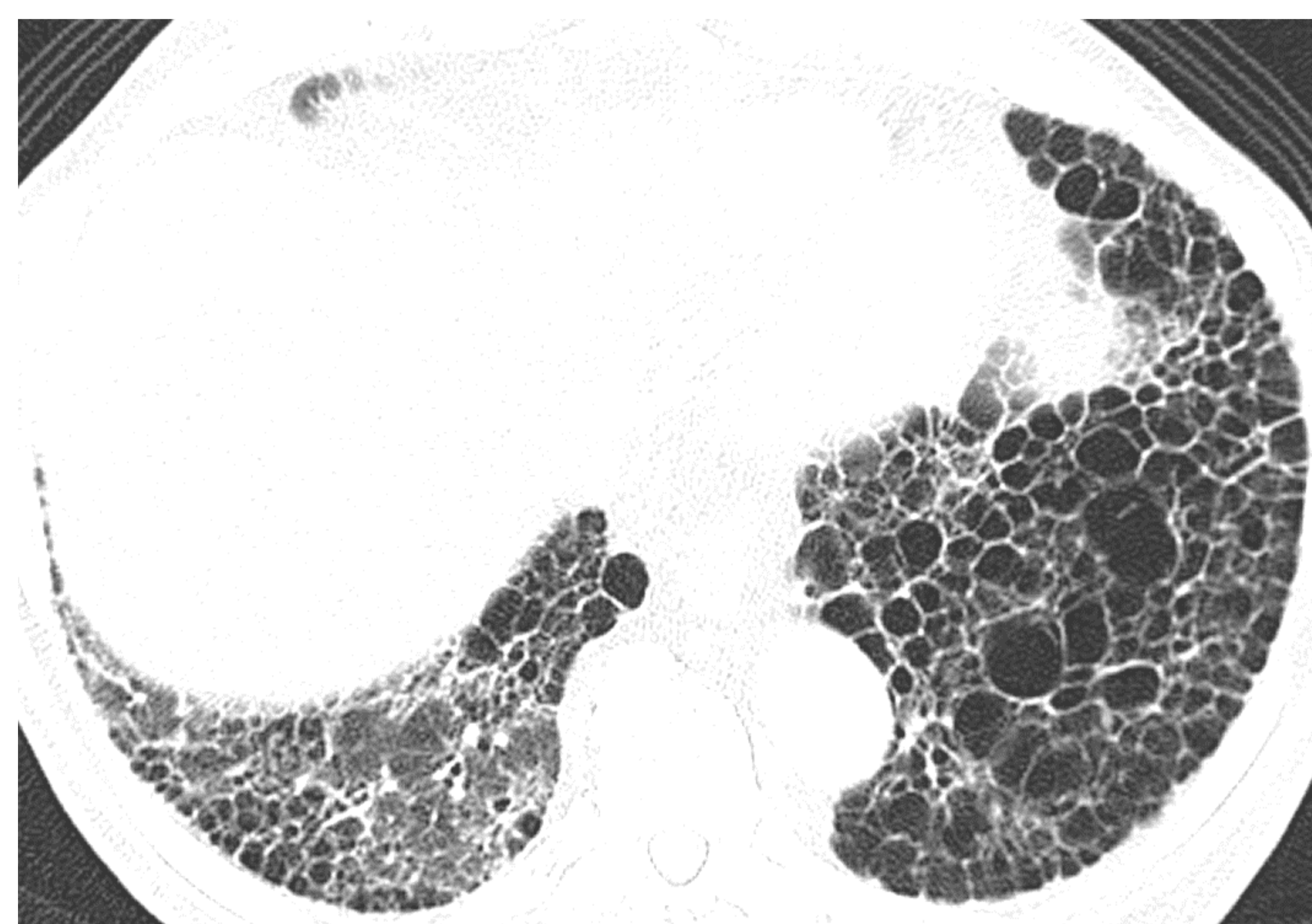


Figura 5. Signo de la panalización exuberante. Extensas áreas de panalización que constituyen más del 70% de las zonas con fibrosis en el estudio.



Figura 6. Signo del lóbulo anterosuperior. Los hallazgos de fibrosis (panalización) se concentran en las regiones anteriores de los lóbulos superiores.

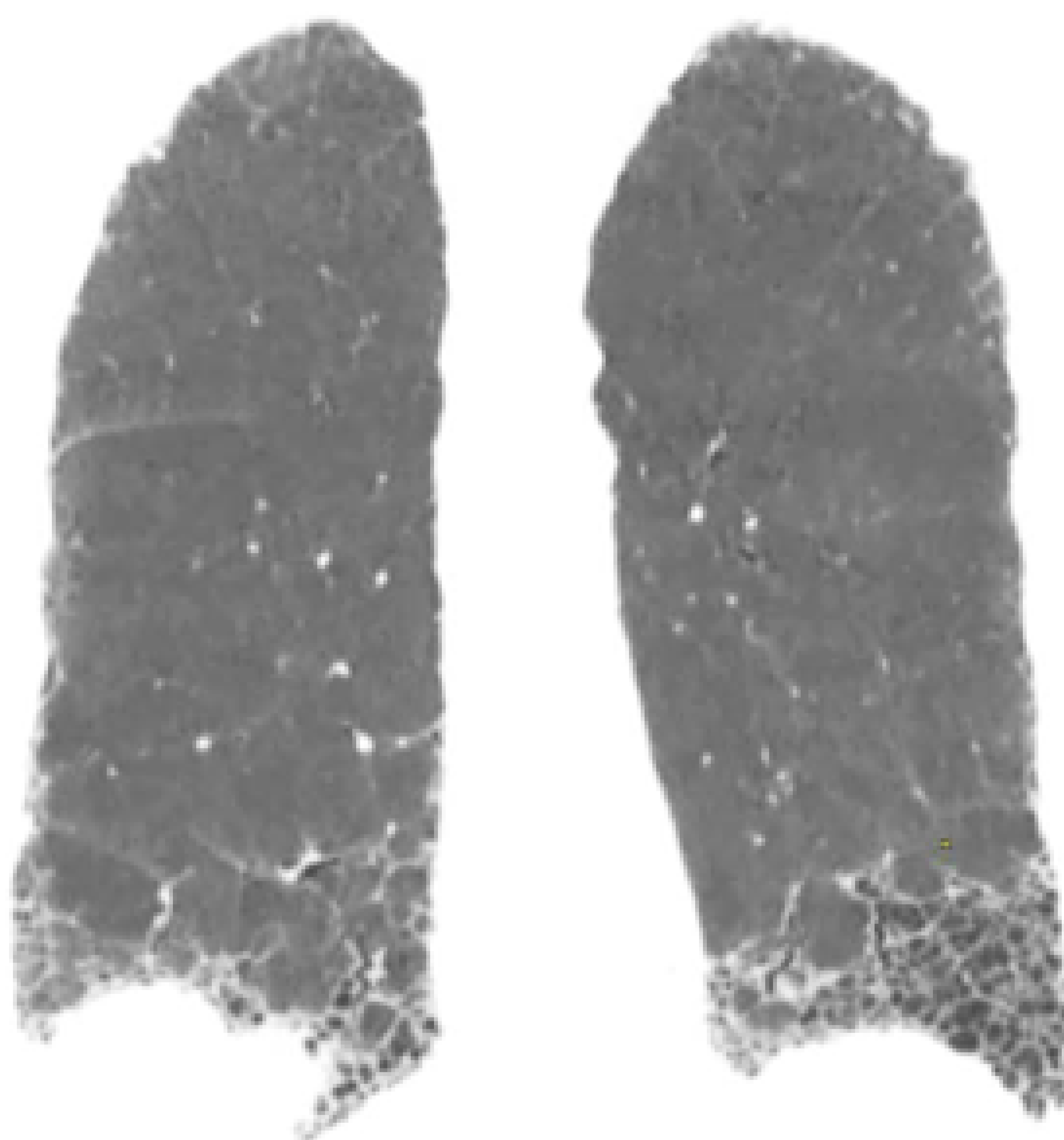
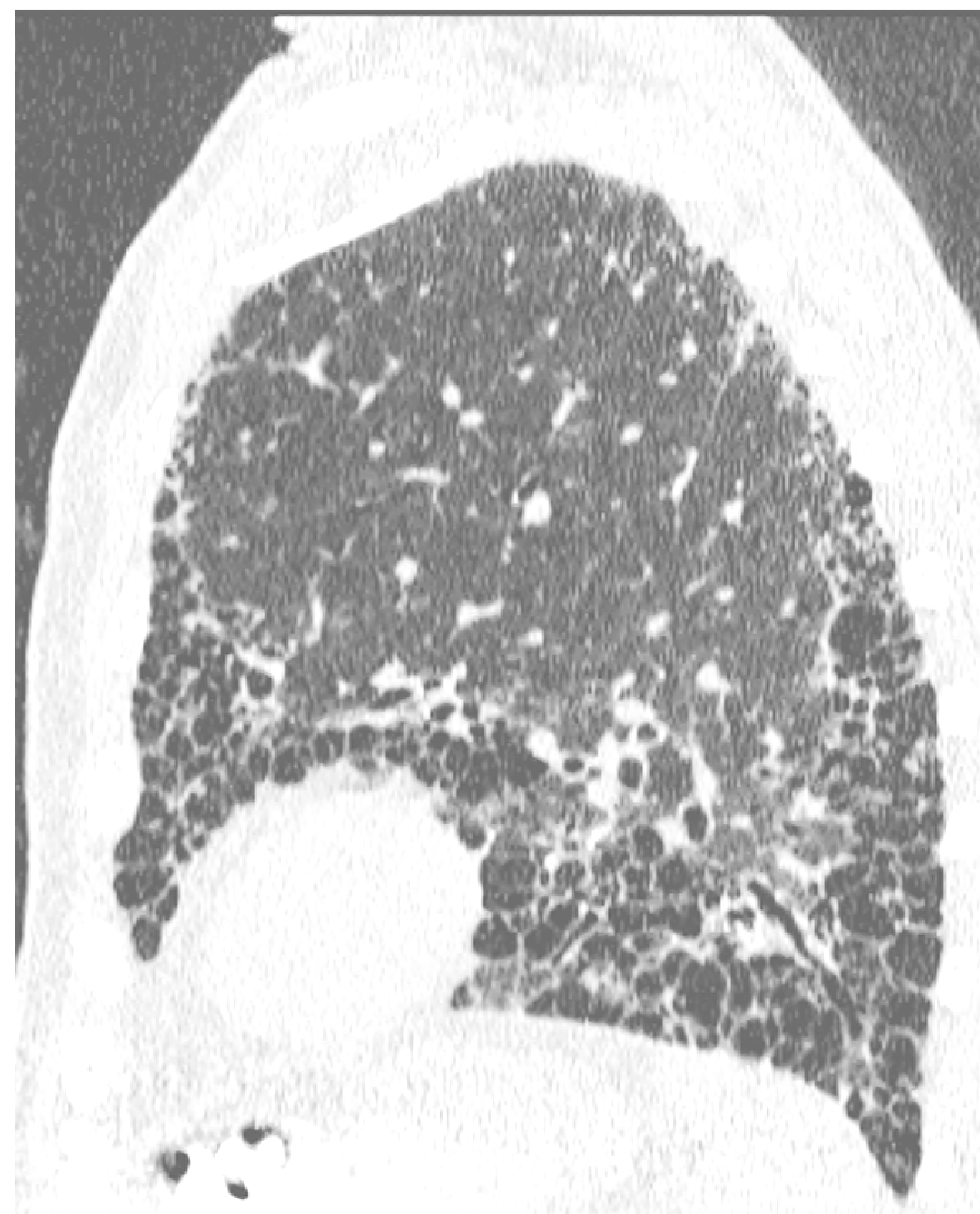
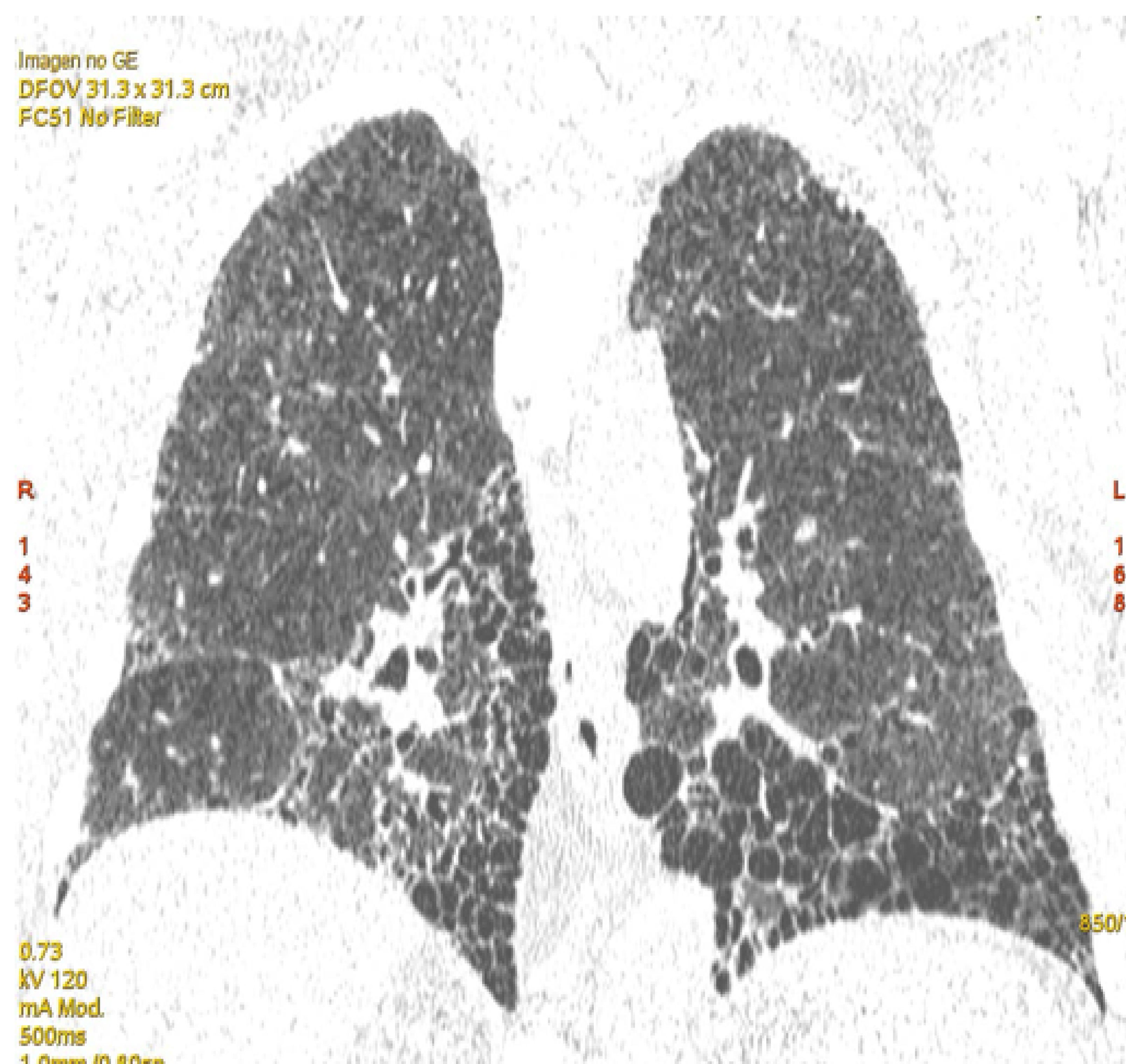


Figura 7. Signo del borde recto (straight edge sign). Reconstrucciones en plano coronal, sagital y mini MIP.

Las áreas de fibrosis presentan un borde nítido con respecto al pulmón no afectado en el eje craneocaudal.

Enfisema y EPI-AR

La prevalencia de pacientes fumadores con EPI-AR es alta. El tabaco está implicado en la aparición y empeoramiento de la misma y en la presencia de enfisema en imágenes de TCAR. También se ha descrito la existencia de enfisema en hasta un 27% de pacientes con EPI-AR, no fumadores. La imagen radiológica es similar a la del síndrome combinado enfisema fibrosis (figura 8).

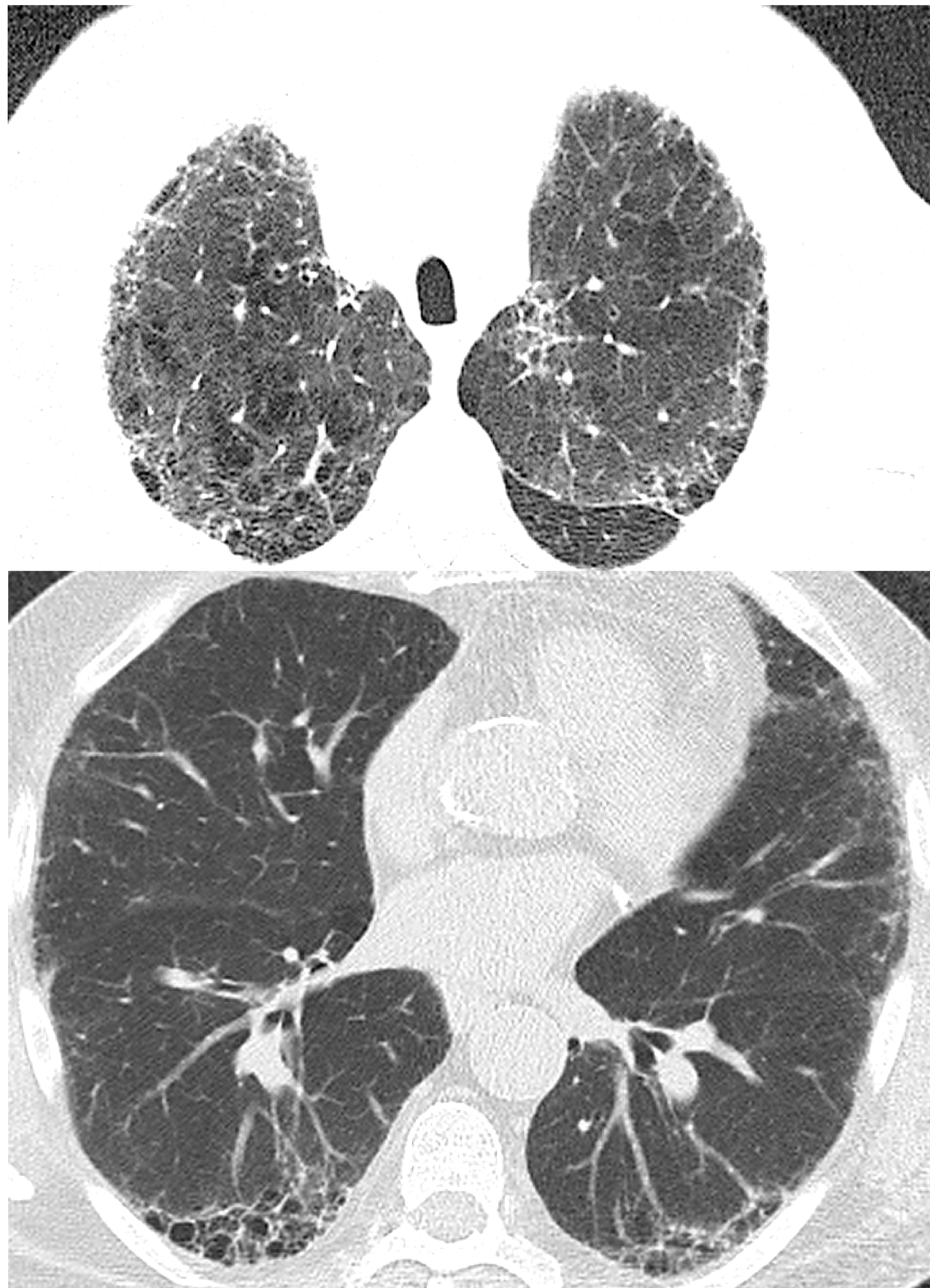


Figura 8. Enfisema. Patrón NIU. Varón de 68 años diagnosticado de AR y fumador.

Áreas de enfisema centrolobulillar y paraseptal en lóbulos superiores asociadas a reticulación subpleural y panalización en regiones posteriores de ambos lóbulos inferiores.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

Los pacientes con patrón de NINE y en general patrón “no NIU” tienen un pronóstico significativamente mejor.

Los hallazgos en la TCAR varían según la proporción de inflamación (NINE celular) y de fibrosis (NINE fibrótica). Figuras 9 y 10.

Las lesiones radiológicas y la distribución característica del patrón de NINE se muestran en la tabla 2.

	NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE)
Hallazgos	<p>Vidrio deslustrado Bronquiectasias por tracción Reticulación Panalización (poco frecuente)</p>
Distribución	<p>Predominio en lóbulos inferiores Respeta la región subpleural en el 60% de los casos</p>

TABLA 2. Características radiológicas de NINE en TCAR

NINE celular

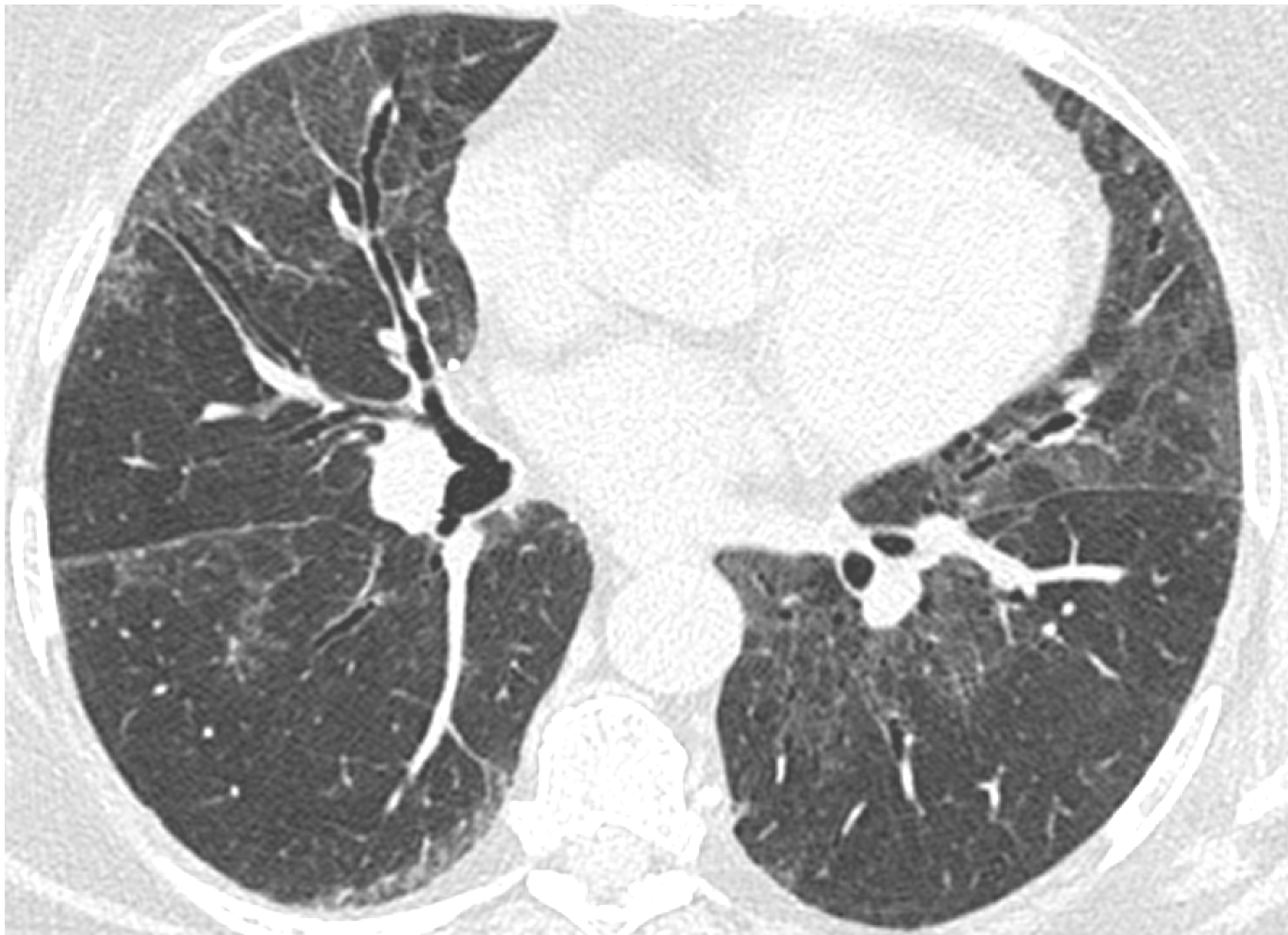


Figura 9. NINE celular. Mujer de 61 años con AR.

Extensas áreas de vidrio deslustrado que predominan en bases pulmonares, de localización peribroncovascular y subpleural y mínima reticulación. Bronquiectasias cilíndricas en lóbulos inferiores.

NINE fibrótica

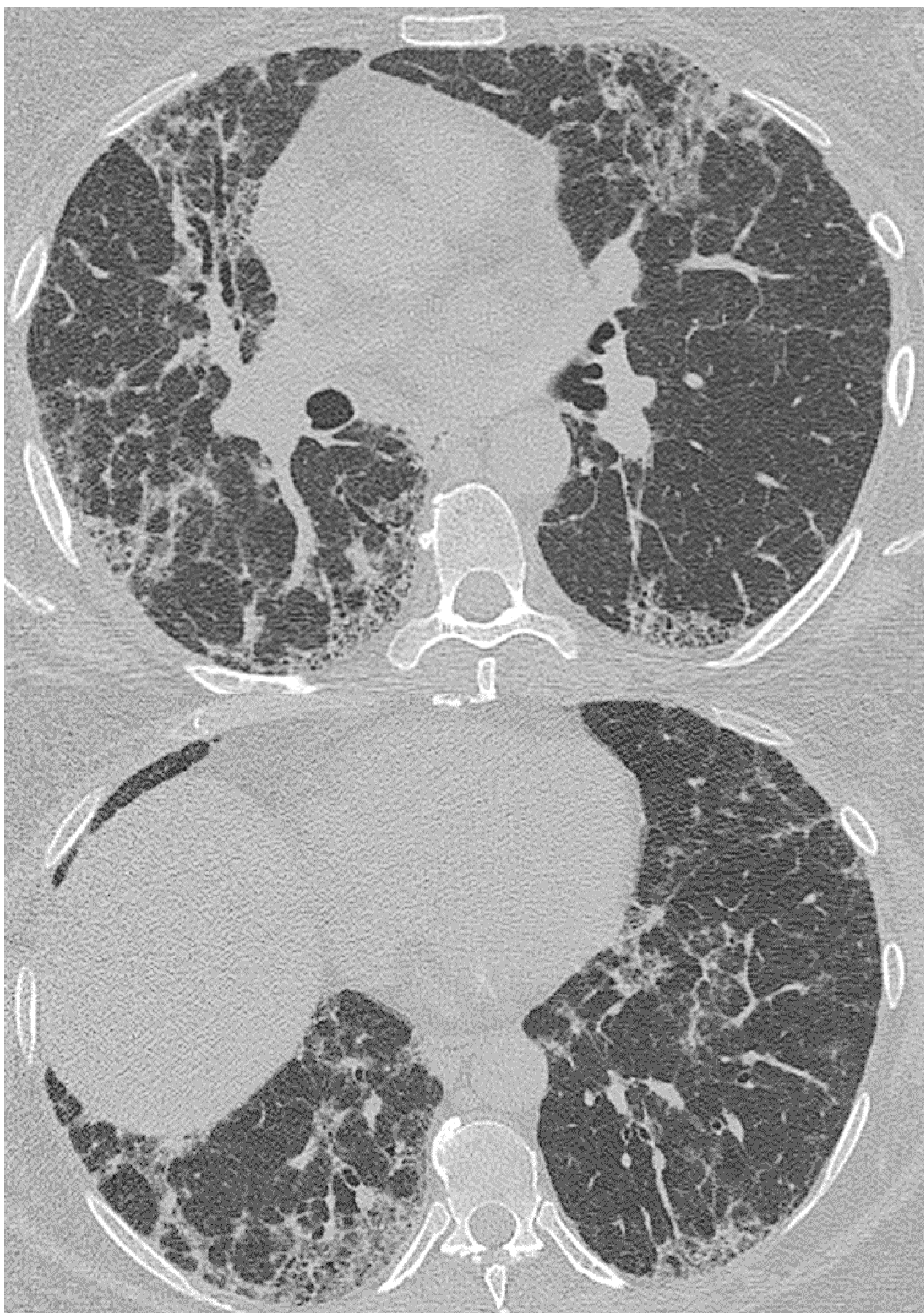


Figura 10. NINE fibrótica. Mujer de 58 años, diagnosticada de AR hace 1 año. Factor reumatoide positivo y títulos elevados de AAPC.

Extensas áreas de vidrio deslustrado de localización peribroncovascular y subpleural, con reticulación y bronquiectasias por tracción.

Neumonía organizada (NO)

Los hallazgos de la neumonía organizada (NO) en la AR son similares a los de la NO presente en otras conectivopatías, infecciones, toxicidad por fármacos o radioterapia (Tabla 3).

	Neumonía organizada (NO)
Hallazgos	<p>Áreas de consolidación, vidrio deslustrado, nódulos parcheados</p> <p>Signo del halo inverso o atolón*</p> <p>Patrón perilobular**</p>
Distribución	Subpleural y peribronquial

TABLA 3. Características radiológicas de neumonía organizada en TCAR

* **Signo del halo inverso o atolón:** consolidación con área central de vidrio deslustrado (Figura 11)

** **Patrón perilobular:** consolidaciones lineales que rodean a los lobulillos secundarios, mas gruesas y peor definidas que el engrosamiento septal interlobulillar, y que conforman una apariencia en arcadas o polígonos (Figura 11)

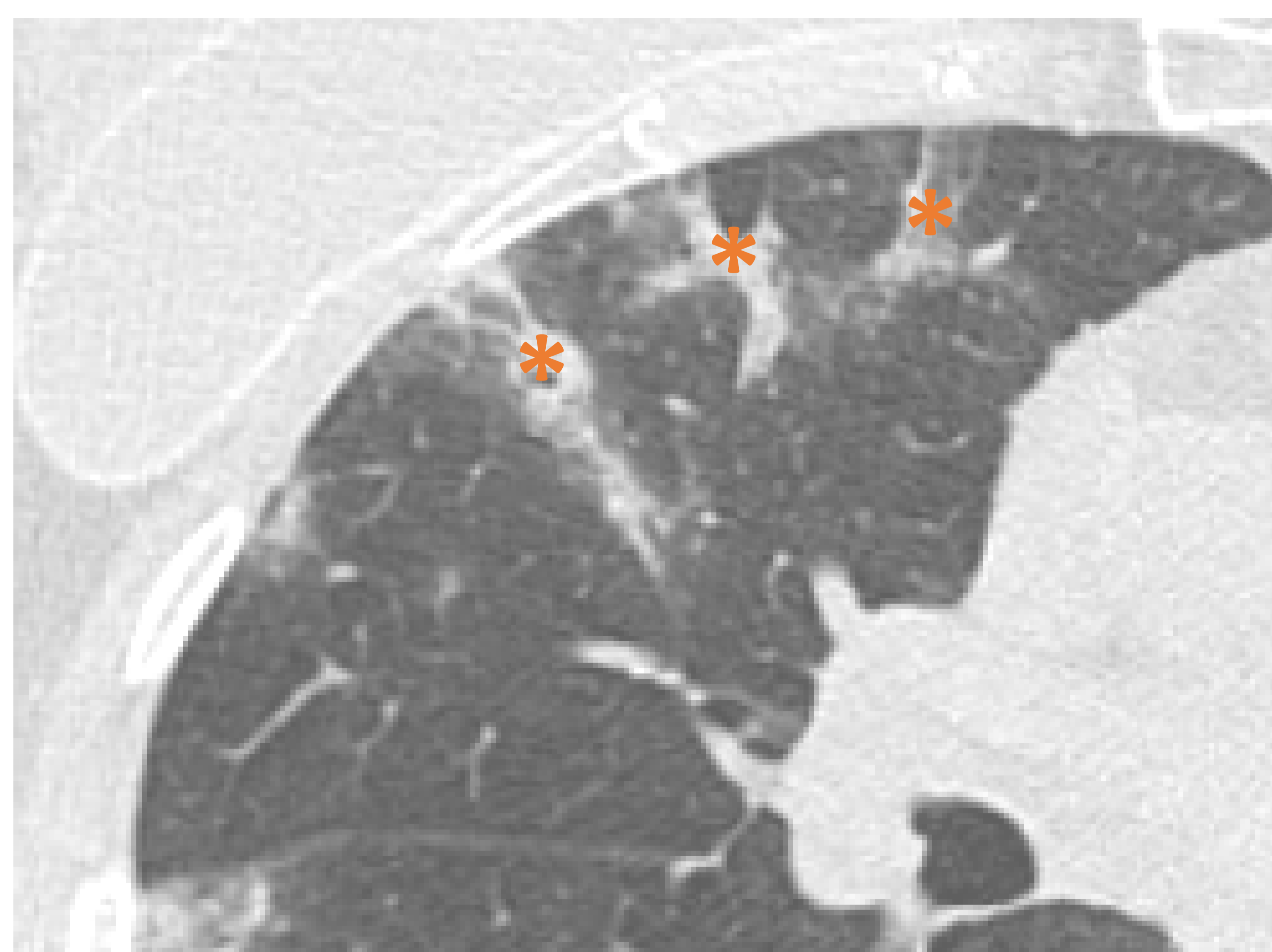
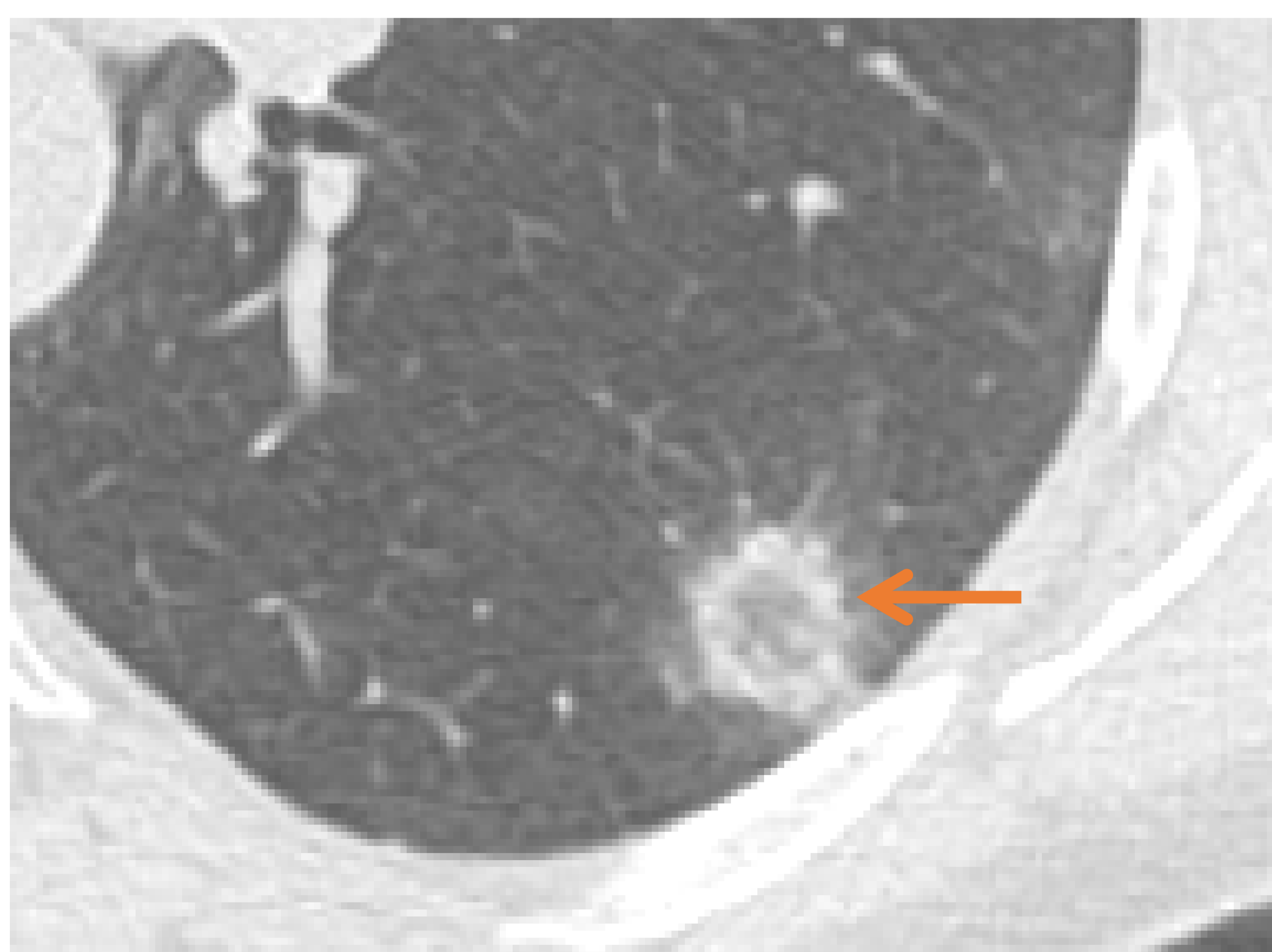
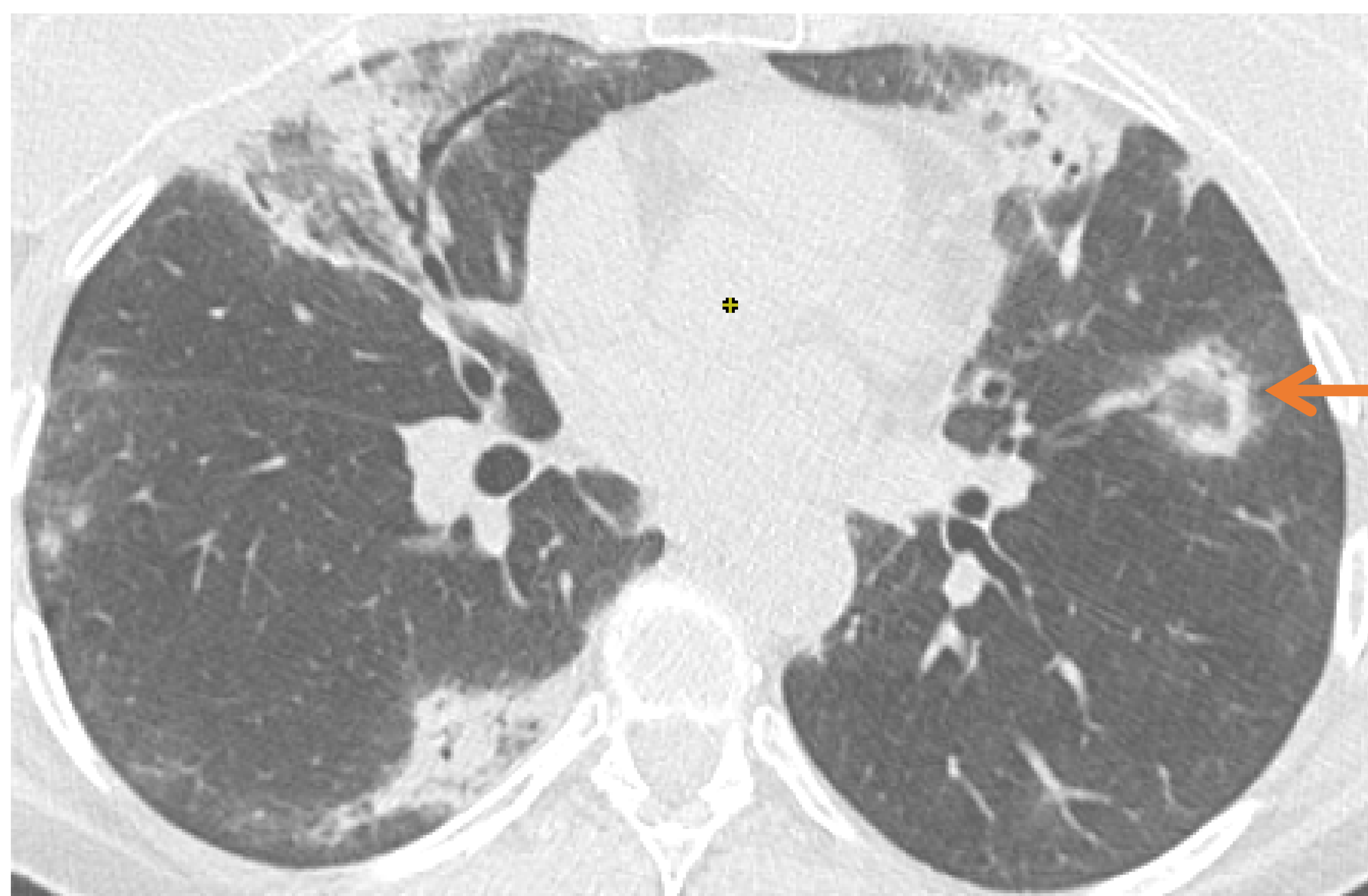


Figura 11. Neumonía organizada.

Áreas de consolidación alveolar y de vidrio deslustrado bilaterales, que predominan en regiones subpleurales. Algunas de las lesiones muestran el signo de halo inverso (flechas) y patrón perilobular (*)

Exacerbación de EPI-AR

Se presenta como un cuadro de deterioro respiratorio subagudo, con empeoramiento de la hipoxemia y hallazgo radiológico de vidrio deslustrado (Figura 12). Es más frecuente en pacientes mayores, con patrón NIU y en los que han sido tratados con metotrexato.

Diagnóstico diferencial:

- 1) Infección respiratoria
- 2) Insuficiencia cardiaca
- 3) Toxicidad por fármacos
- 4) Tromboembolismo pulmonar

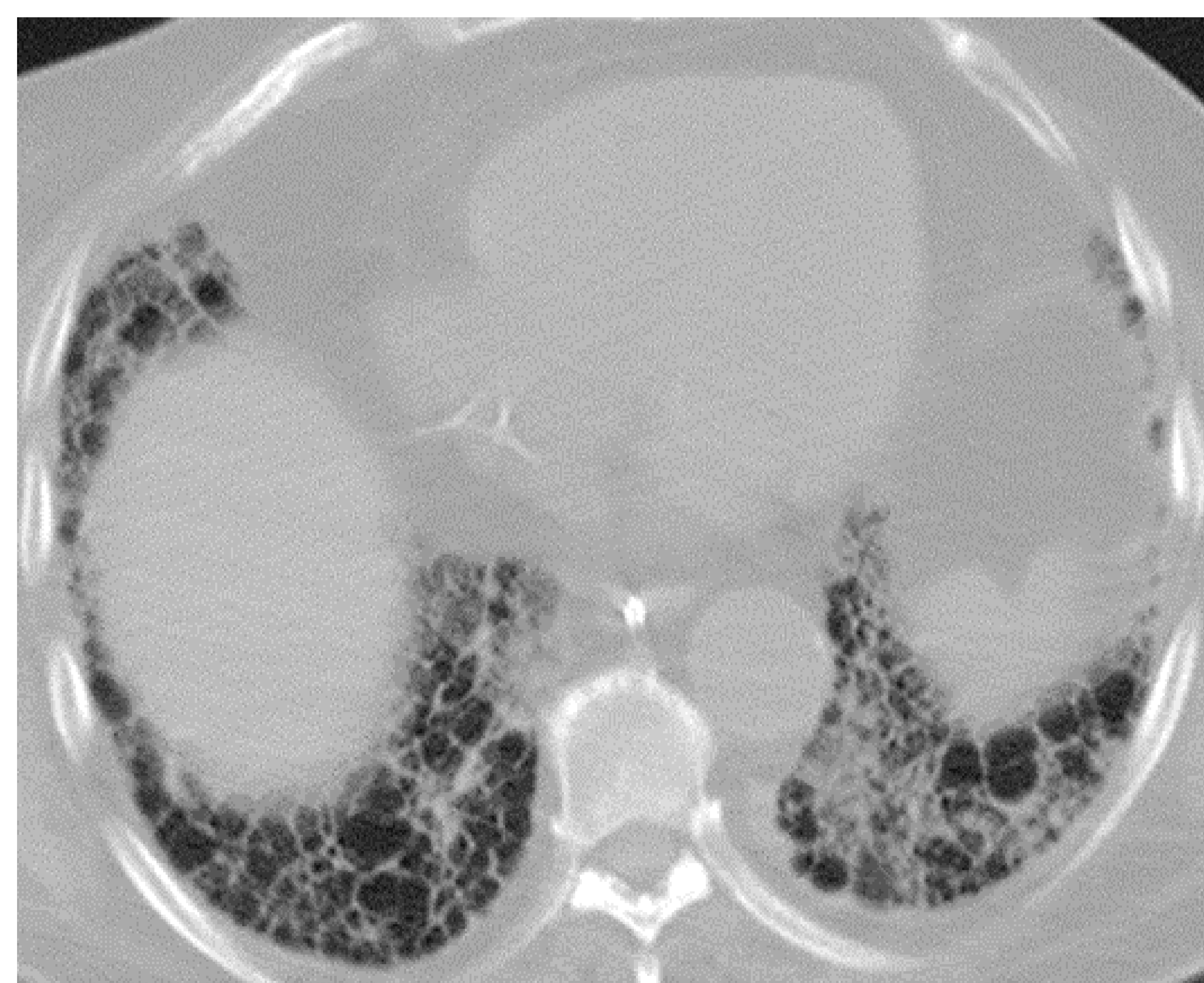
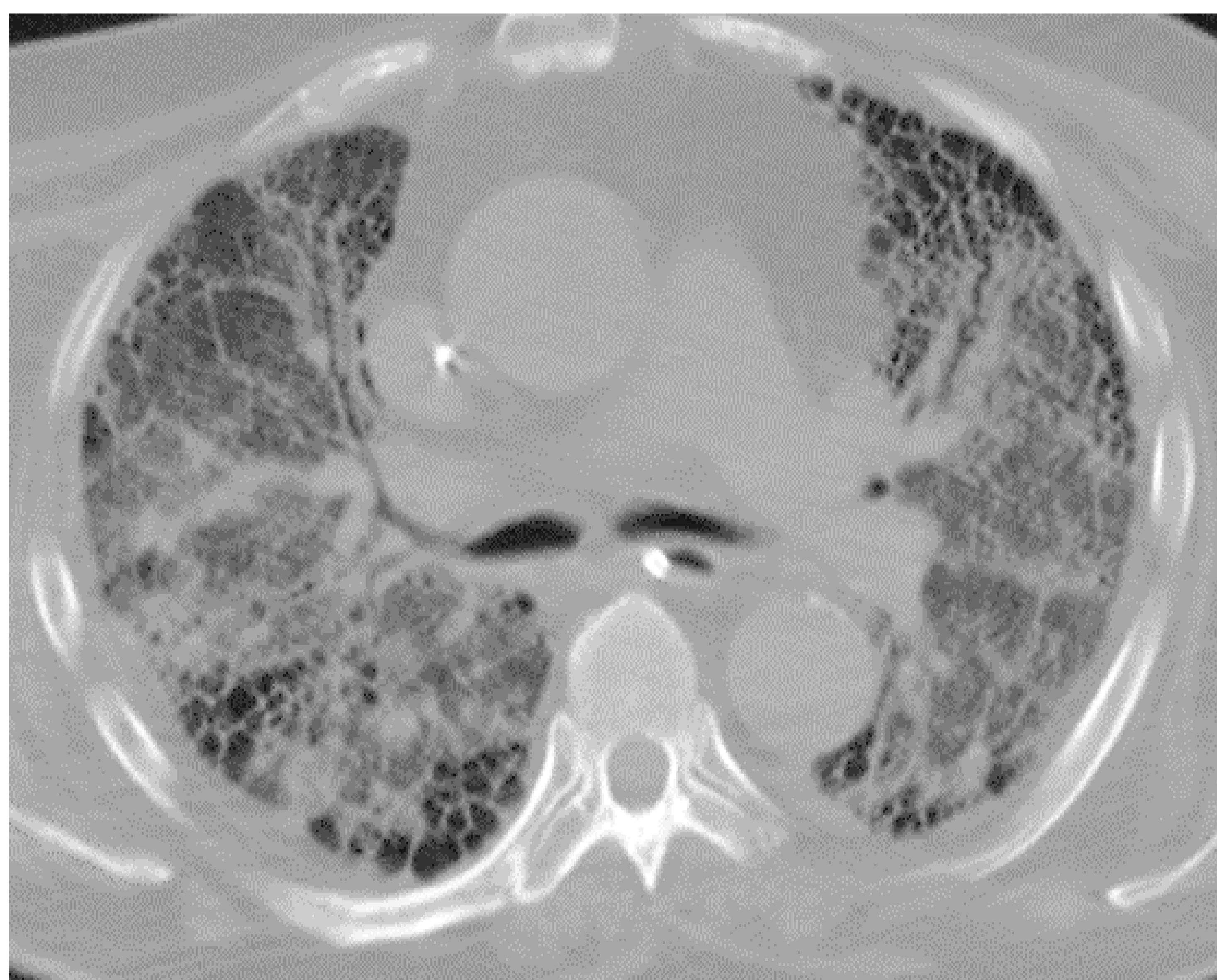


Figura 12. Exacerbación de NIU. El mismo paciente de la figura 1, que presenta de forma aguda empeoramiento de la disnea e hipoxemia.

En la TC se aprecian imágenes de panalización bilaterales entremezcladas con extensas áreas de vidrio deslustrado.

Conclusiones

- La EPI asociada a AR se manifiesta con diferentes patrones en TCAR, siendo el patrón NIU el más frecuente y el que presenta peor pronóstico
- Conocer las modificaciones propuestas de las guías de la FPI permite diagnosticar a mayor número de pacientes con NIU-AR, ya que incluyen ciertas peculiaridades en su presentación radiológica

Bibliografía

Solomon JJ *et al.* **Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.** Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):588-96. doi: 10.1183/13993003.00357-2015

Chung JH *et al.* **CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis.** AJR Am J Roentgenol. 2018 Feb;210(2):307-313. doi: 10.2214/AJR.17.18384

Chansakul T *et al.* **Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications.** Eur J Radiol. 2015 Oct;84(10):1981-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.07.008

Hyldgaard C *et al.* **A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality.** Ann Rheum Dis. 2017 Oct;76(10):1700-1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138

Kim EJ *et al.* **Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.** Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1322-8. doi: 10.1183/09031936.00092309

Yunt ZX *et al.* **High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: relationship to survival.** Respir Med. 2017 May;126:100-104. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.027

Jacob J *et al.* **Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease.** Eur Respir J. 2019 Jan 3;53(1):1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018

Sverzellati N *et al.* **American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002.** Radiographics. 2015 Nov-Dec;35(7):1849-71. doi: 10.1148/rg.2015140334

Kusmirek JE, Kanne JP. **Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases.** Semin Ultrasound CT MR. 2019 Jun;40(3):239-254. doi: 10.1053/j.sult.2018.12.003

Lynch DA *et al.* **Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper.** Lancet Respir Med. 2018 Feb;6(2):138-153. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2

Raghu G *et al.* **American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.** Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST