

seram

Sociedad Española de Radiología Médica

34

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO: ESCENARIOS POSIBLES EN RADIOLOGÍA.

P. López Sala, C. Saavedra Gutiérrez,
J. Angarita Beltrán, J. A. Fernández Gajardo,
H. Gómez Herrero, S. Mauleón Rubio

Objetivo docente

- Describir las formas de presentación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en el contexto de las enfermedades del tejido conectivo (ETC) y revisar sus manifestaciones radiológicas.

Revisión del tema

Enfermedades del tejido conectivo:

- Las ETC son un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios sistémicos caracterizados por la presencia de autoanticuerpos circulantes y daño orgánico de etiología autoinmune.
 - Esclerodermia (ESCL)
 - Artritis reumatoide (AR)
 - Lupus eritematoso sistémico (LES)
 - Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM)
 - Síndrome de Sjögren (SSJ)
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTJ)
- Las ETC se asocian a un amplio número de patologías torácicas que pueden afectar al parénquima, vías aéreas, vascularización pulmonar, pleura y pericardio y que son causa importante de morbilidad y mortalidad.
- La enfermedad intersticial y la hipertensión pulmonar (HTP) son las manifestaciones más frecuentes.

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas:

- Las EPID son un grupo heterogéneo de alteraciones del parénquima pulmonar agrupadas por presentar características radiológicas, fisiopatológicas y anatomopatológicas similares, en las que se afectan las estructuras alveolointersticiales.
- Las EPID se catalogan según la clasificación de consenso de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2013 (*tabla 1*) [1].

Tabla 1: Clasificación de las NII según la ATS/ERS 2013

Principales NII

Fibrosis pulmonar idiopática	FPI
Neumonía intersticial no específica idiopática	NINE
Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI	BR-EPI
Neumonía intersticial descamativa	NID
Neumonía organizativa criptogénica	NOC
Neumonía intersticial aguda	NIA

NII raras

Neumonía intersticial linfoidea idiopática	NIL
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática	FP

NII no clasificables

- Las EPID en el contexto de las ETC muestran unos patrones radiológicos e histológicos similares a las formas idiopáticas.
- La presentación radiológica de las principales neumopatías intersticiales que se asocian a ETC se resume en la *tabla 2*.

Tabla 2: Presentación radiológica de las principales neumopatías intersticiales asociadas a ETC

NINE	Opacidades en vidrio deslustrado predominantemente basales bilaterales con distribución peribroncovascular, con preservación subpleural. La panalización es rara.
NIU	Reticulación de predominio periférico y basal con bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción. En la enfermedad avanzada se observa distorsión de la arquitectura, patrón en panal de abeja y pérdida de volumen.
NO	Áreas en vidrio deslustrado o consolidaciones de distribución basal con predominio periférico o peribroncovascular. Se puede ver el signo del halo.
NIL	Opacidades en vidrio deslustrado con quistes dispersos de pared fina, principalmente de distribución perivascular. Pueden verse reticulación y nódulos centrolobulillares.
DAD	Áreas en vidrio deslustrado y/o consolidaciones. Bronquiectasias de tracción en etapas más tardías.

- La **tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)** es la prueba más sensible para la detección de la patología intersticial.
- En la valoración con TCAR de estos pacientes puede ser necesaria la realización de **estudios en decúbito prono** para diferenciar la afectación intersticial incipiente de las atelectasias gravitacionales (*figura 1*).
- Las EPID asociadas a ETC tienen en general **mejor pronóstico** que las formas idiopáticas con excepción de la NO que, en el contexto de una ETC, algunas referencias describen mayor número de recidivas y más lesiones residuales (*figura 8*) [2].

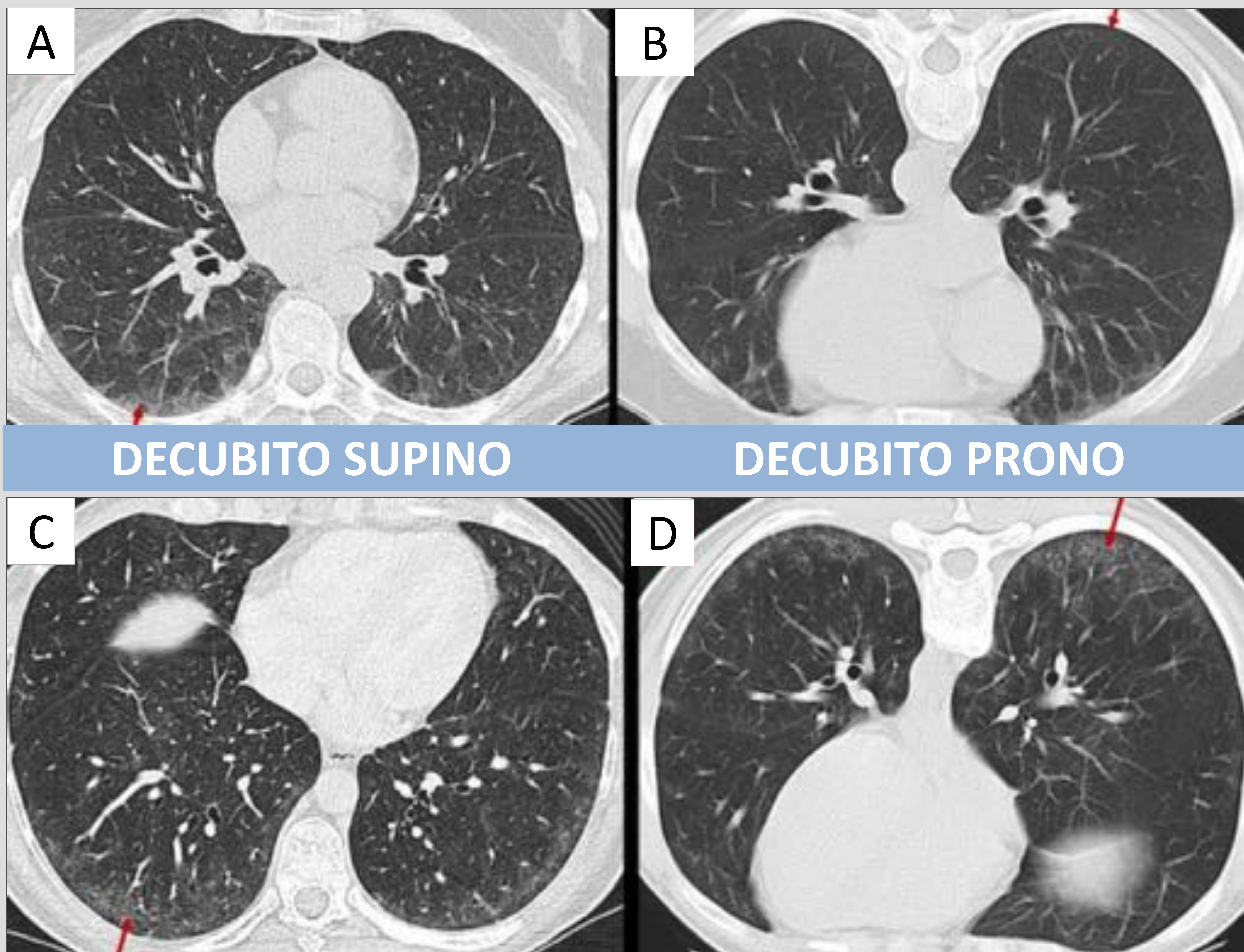


Figura 1:

ARTEFACTO: Se identifican opacidades en vidrio deslustrado en lóbulos inferiores, de predominio en regiones declives (A). Se completa el estudio realizando TC en decúbito prono (B), en el que se observa la desaparición de las áreas de aumento de densidad, compatibles con atelectasias gravitacionales.

NINE EN ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA: Mujer de 36 años con esclerosis sistémica difusa. Condensaciones en vidrio deslustrado de predominio subpleural en la región posterior de ambos lóbulos inferiores (C), que persisten en el estudio en decúbito prono (D).

- Se calcula una incidencia global de EPID en el contexto de las ETC de **un 15%** [3].
- La prevalencia de las distintas EPID en cada una de las ETC es variable (*tabla 3*) [4], si bien predomina la neumonía intersticial no específica (**NINE**) sobre las demás, menos en la artritis reumatoide donde es más frecuente la neumonía intersticial usual (NIU).

Tabla 3: Frecuencia de las EPID en las ETC

	ESCL	AR	LES	DM/PM	SSJ	EMTC
NINE	+++	+	+	+++	++	+++
NIU	+	+++	+	++	+	+
NO	+		+	++	+	
NIL		+	+		++	+
DAD	+	+	++	++		

En el contexto de las EPID se diferencian 3 escenarios posibles:

1. EPID en el contexto de un paciente con una ETC ya diagnosticada.
2. EPID como primera manifestación de una ETC.
3. IPAF (Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features).

1. EPID en el contexto de un paciente con una ETC ya diagnosticada

ESCLERODERMIA

- Es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por deposición excesiva de matriz extracelular y obliteración vascular.
- Tiene predominio por el sexo femenino con una proporción de 3:1.
- Se clasifica como limitada o difusa en base al grado de afectación cutánea.
- La afectación pulmonar es más común y más grave en la ESCL que en otras ETC. La EPID y la HTP son las dos manifestaciones pulmonares más comunes, apreciándose la primera hasta en el 80% de los pacientes, y son las principales causas de morbilidad y mortalidad [4, 5]. La fibrosis pulmonar es igualmente probable en las formas limitadas y difusas, pero es menos severa en la limitada.
- La forma de presentación más frecuente es la **NINE** (*figura 2*). La NIU queda relegada a una segunda posición en esta ETC. Más raros son los patrones de NO y DAD.
- Pueden verse también otros **hallazgos asociados** como dilatación esofágica (*figura 3*).

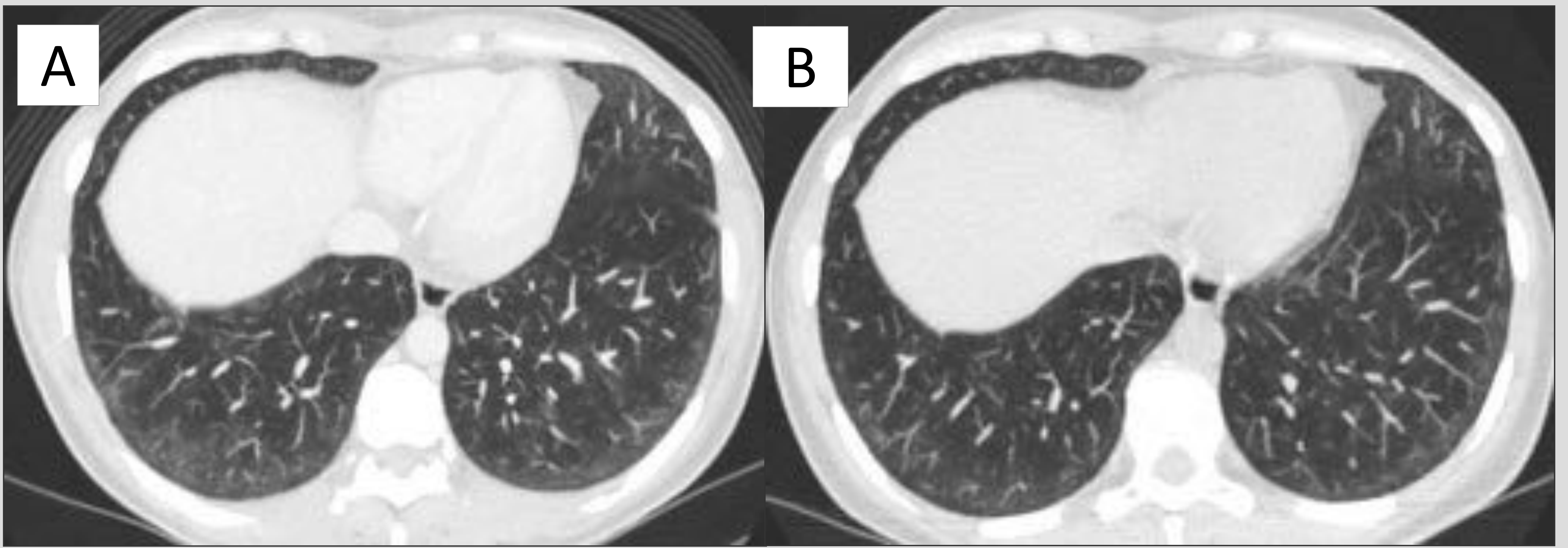


Figura 2: Mujer de 37 años con esclerosis sistémica difusa.

A. TCAR con condensación en vidrio deslustrado de predominio periférico bilateral en región posterior, sugestivo de NINE.

B. TCAR tras 6 meses de tratamiento con Ciclofosfamida iv., con mejoría radiológica.

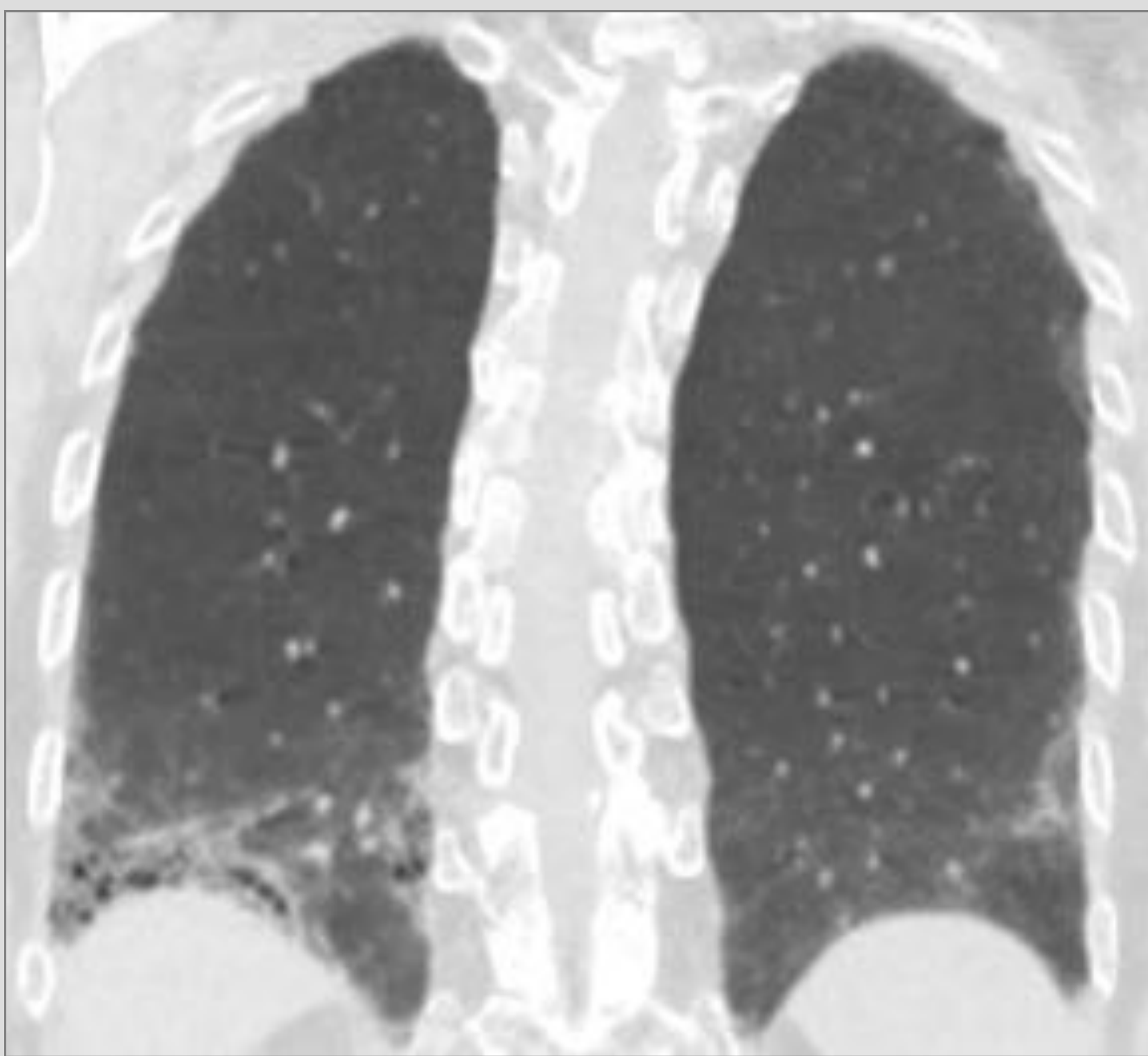


Figura 3: Mujer de 58 años con ESCL sin síntomas respiratorios y con alteración de la difusión en la espirometría. TCAR con patrón NIU con reticulación basal y panalización. Se aprecia dilatación esofágica (**flecha roja**) en relación con alteración en la motilidad descrita en la manometría esofágica.

ARTRITIS REUMATOIDE

- Es la ETC más frecuente y se caracteriza por una poliartropatía inflamatoria progresiva, simétrica y crónica, con afectación principal de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies.
- Es más frecuente en las mujeres.
- Las manifestaciones torácicas son frecuentes en estos pacientes, siendo la más frecuente la patología pleural.
- Aunque la afectación articular es más común en las mujeres, las manifestaciones pulmonares son más frecuentes en los hombres.
- La afectación intersticial es más frecuente y severa en pacientes con factor reumatoide positivo y en pacientes con abundante poliartropatía [5].
- El patrón de EPID más frecuente es la **NIU** (*figura 4, figura 5*), a diferencia del resto de las ETC donde predomina la NINE, seguido de la NINE y la NO.

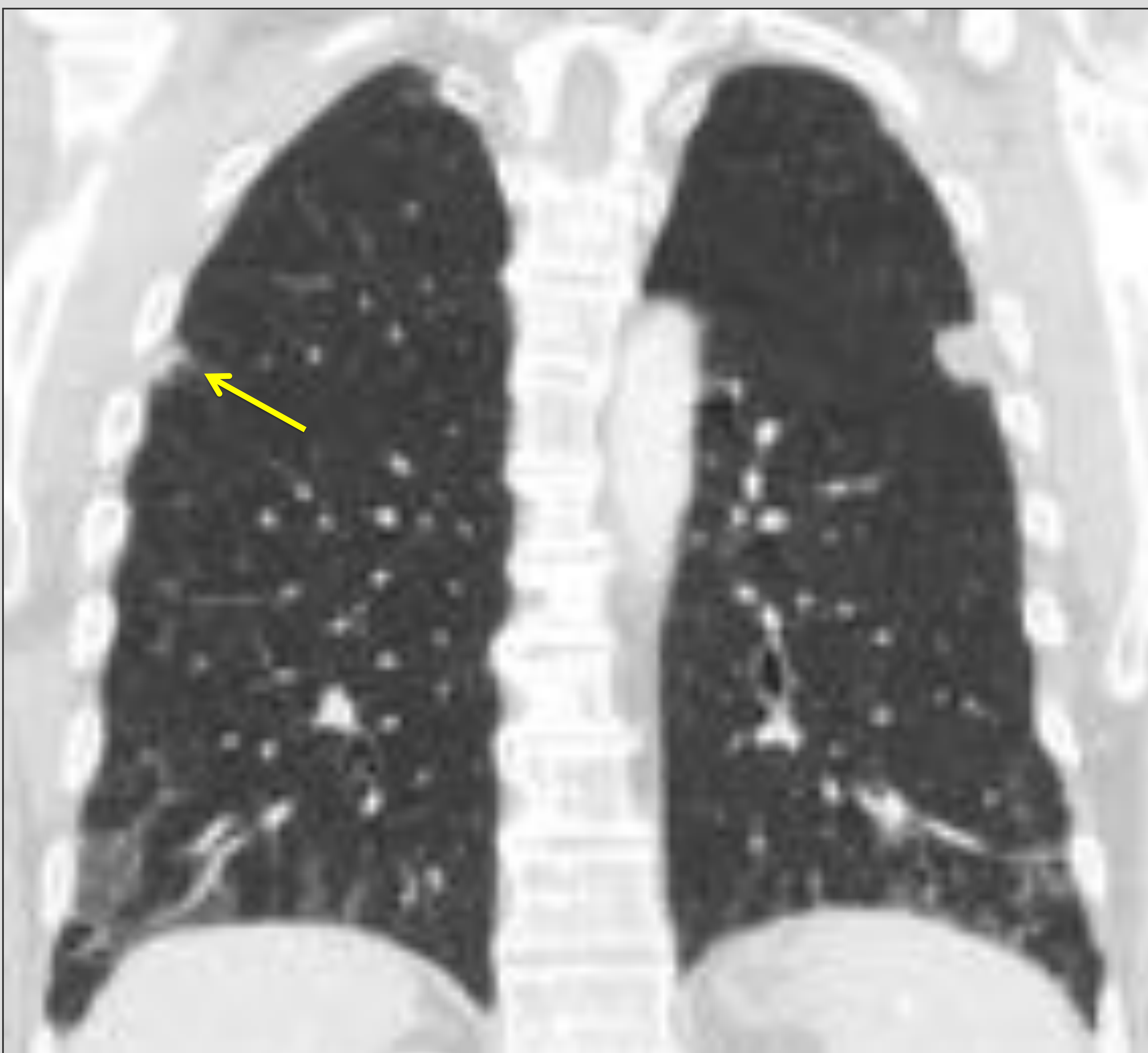


Figura 4: Paciente con artritis reumatoide y afectación pulmonar. TCAR corte coronal: reticulación basal y alguna bronquiectasia de tracción; patrón radiológico de posible NIU. Se aprecian nódulos reumatoideos subpleurales bilaterales, el del lado derecho cavitado (*flecha amarilla*).

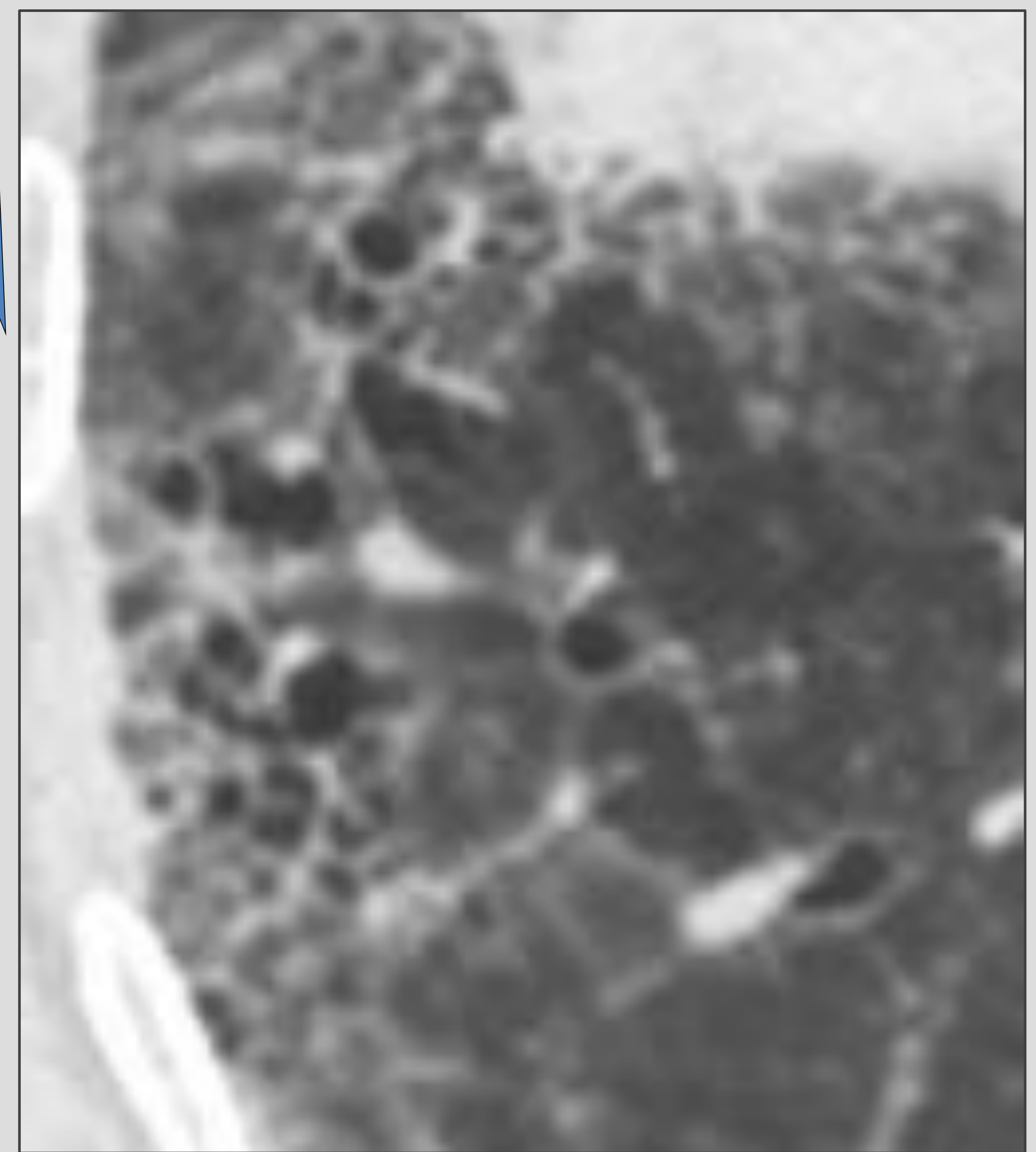
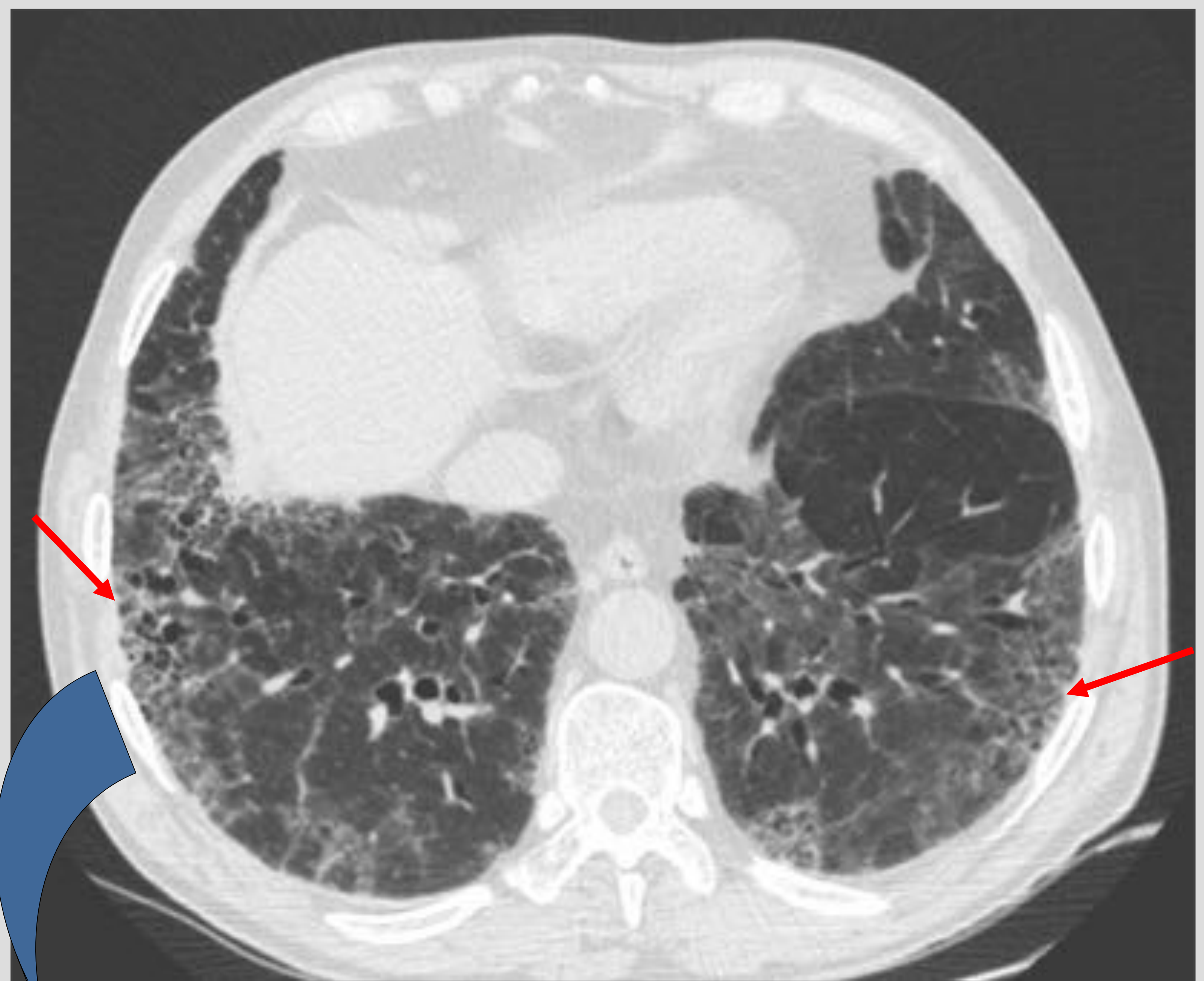
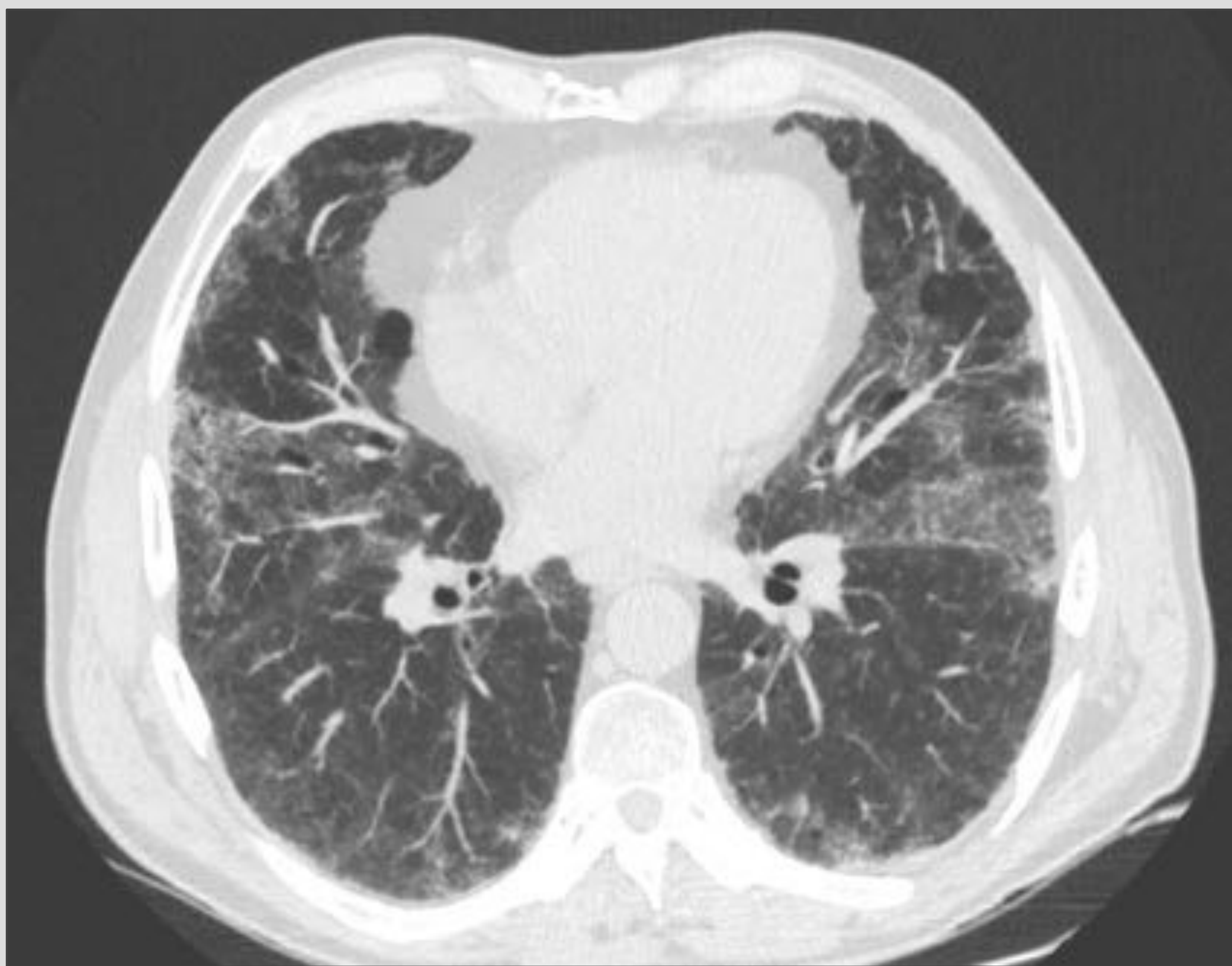
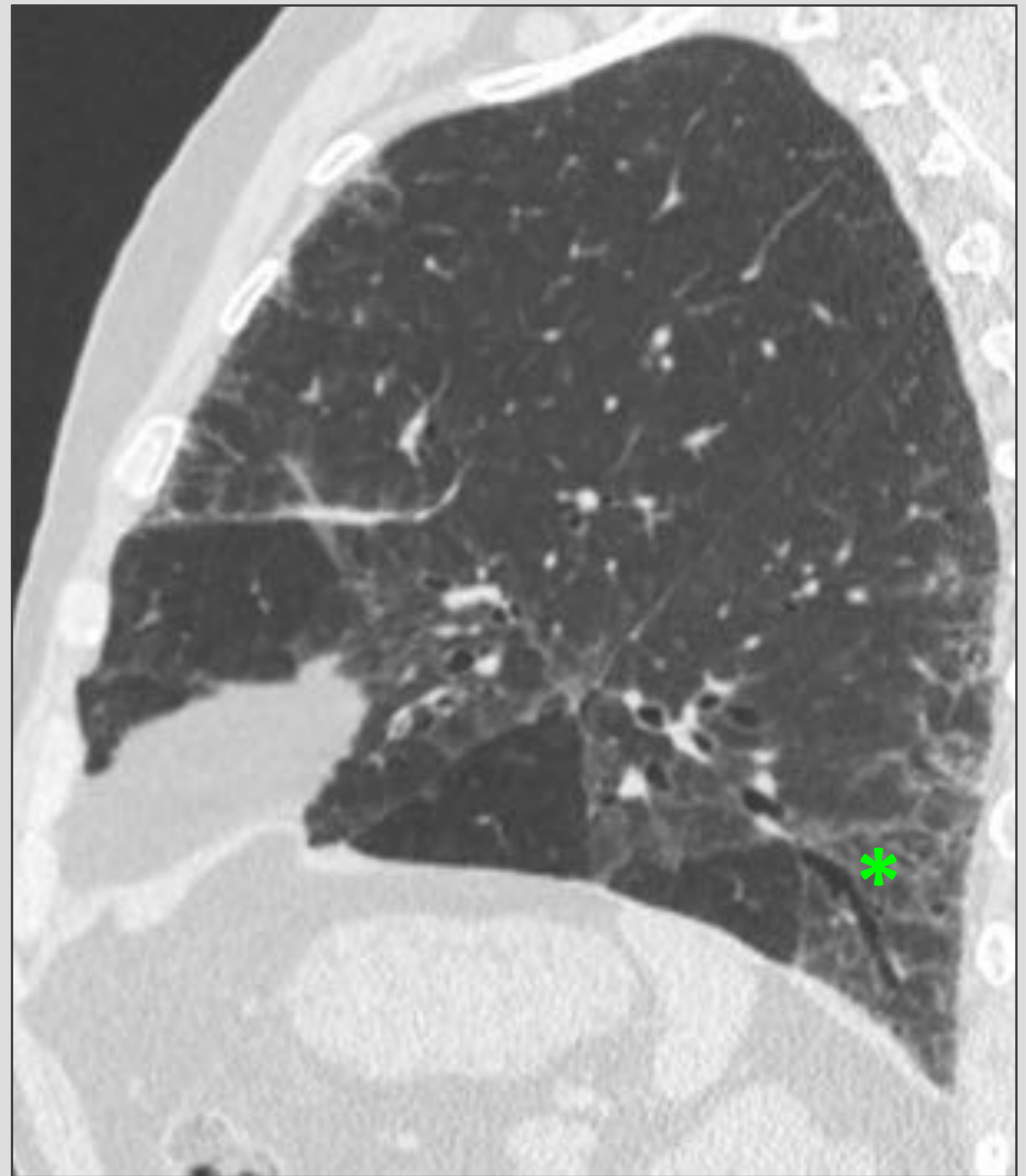
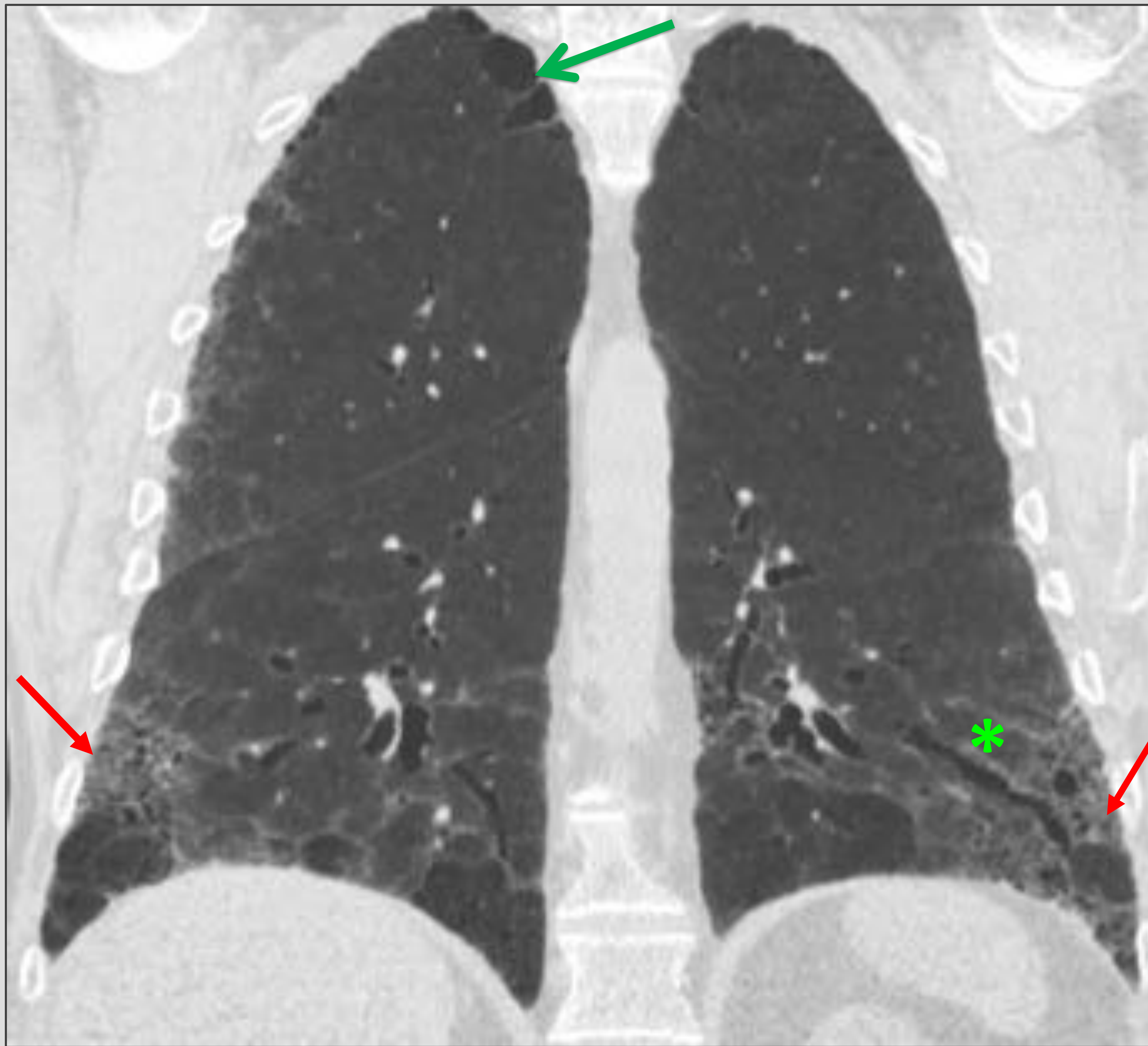


Figura 5: Varón de 58 años con artritis reumatoide con patrón radiológico de EPID compatible con NIU.

Engrosamiento del intersticio subpleural con reticulación y engrosamiento de septos interlobulillares en LM, língula y lóbulos inferiores, con micropanalización subpleural (**flechas rojas**) en dichas regiones y alguna bronquiectasia por tracción (*). Se aprecia también enfisema paraseptal de predominio en lóbulos superiores (**flecha verde**).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

- El LES es más común en mujeres jóvenes, con un ratio de mujer/hombre de 6-9:1.
- La afectación torácica más frecuente es también la patología pleural.
- En el caso de esta ETC, podemos encontrarnos dentro de las manifestaciones pulmonares la neumonitis lúpica aguda o el DAD, si bien la EPI es **bastante infrecuente** respecto a otras ETC, hallándose sólo en el 3% de los casos [5]. Cuando se aprecia, el patrón más frecuente es el de la NINE (*figura 6*).

DERMATOMIOSITIS/POLIMIOSITIS

- Son miopatías idiopáticas caracterizadas por inflamación y debilidad de los músculos proximales. A esto se le suman alteraciones cutáneas en la dermatomiositis.
- En el caso de la afectación pulmonar, tiene gran relevancia el anticuerpo Jo-1 (**anti-Jo-1**), puesto que el 50-70% de los pacientes con anti-Jo-1 positivo desarrollan EPID, mientras que únicamente el 10% de los pacientes con anti-Jo-1 negativo la desarrollan [4, 6].
- Los patrones de EPI más comunes en pacientes con DM/PM son la **NINE** y la **NO**, las cuales **coexisten** frecuentemente (*figura 7, figura 8*).
- Es importante recalcar que **la patología pulmonar puede preceder** a la afectación muscular o cutánea **en el 33%** de las ocasiones [4].

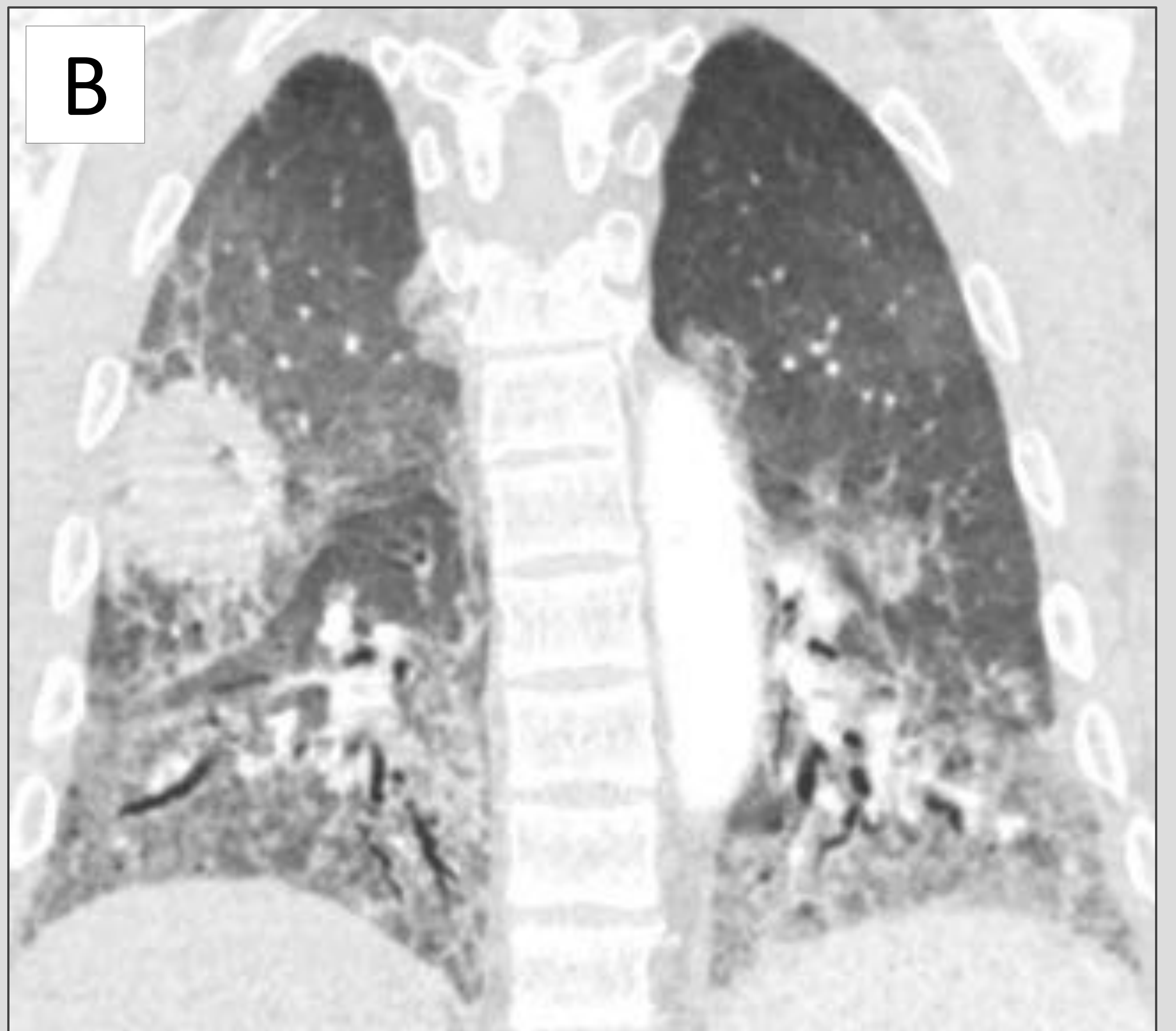
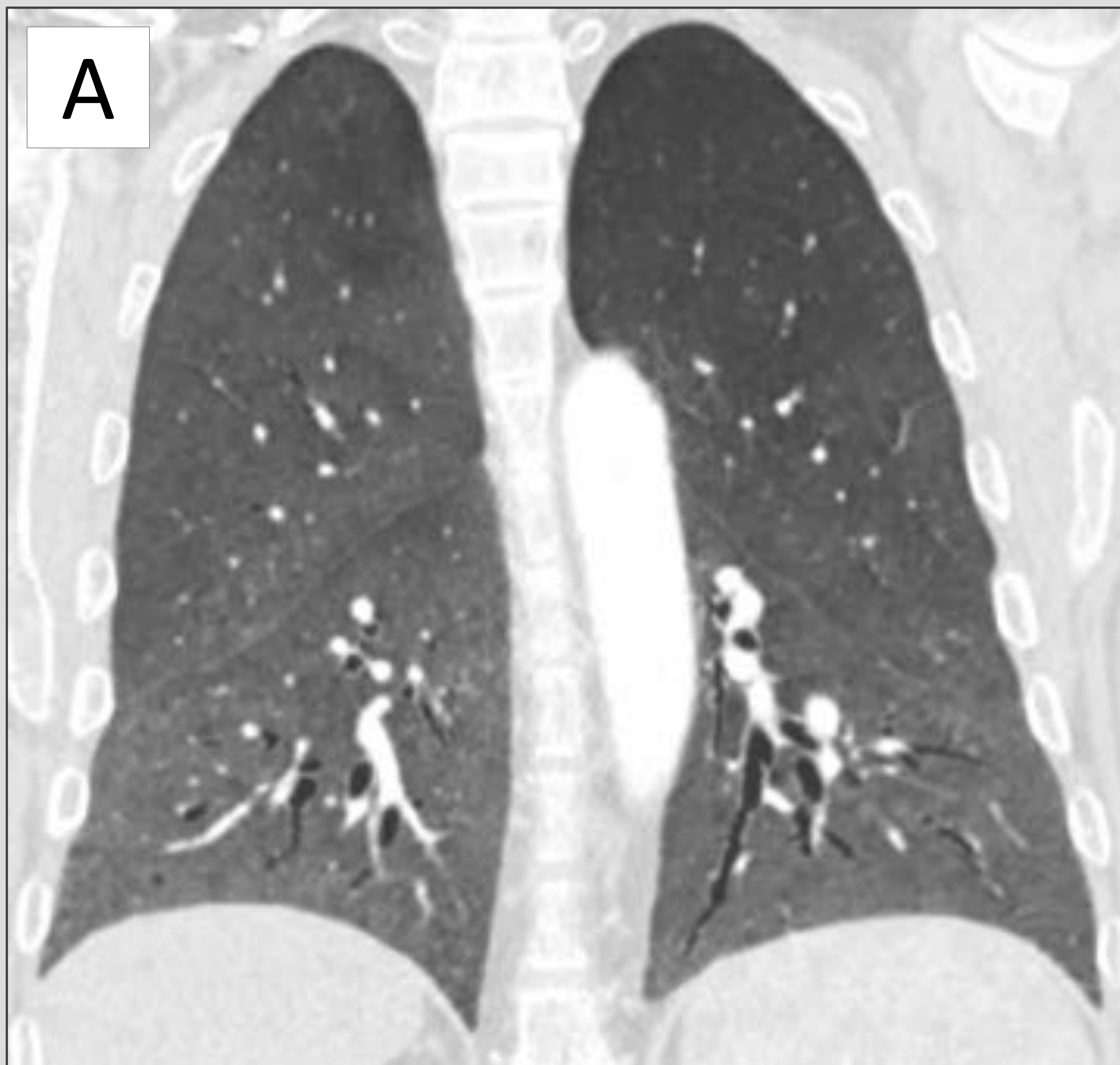


Figura 6: Varón de 52 años con LES.

A. Patrón radiológico de NINE.

B. Presenta deterioro respiratorio con progresión de la afectación intersticial y con aparición de áreas de condensación, alguna con morfología pseudonodular, por sobreinfección.

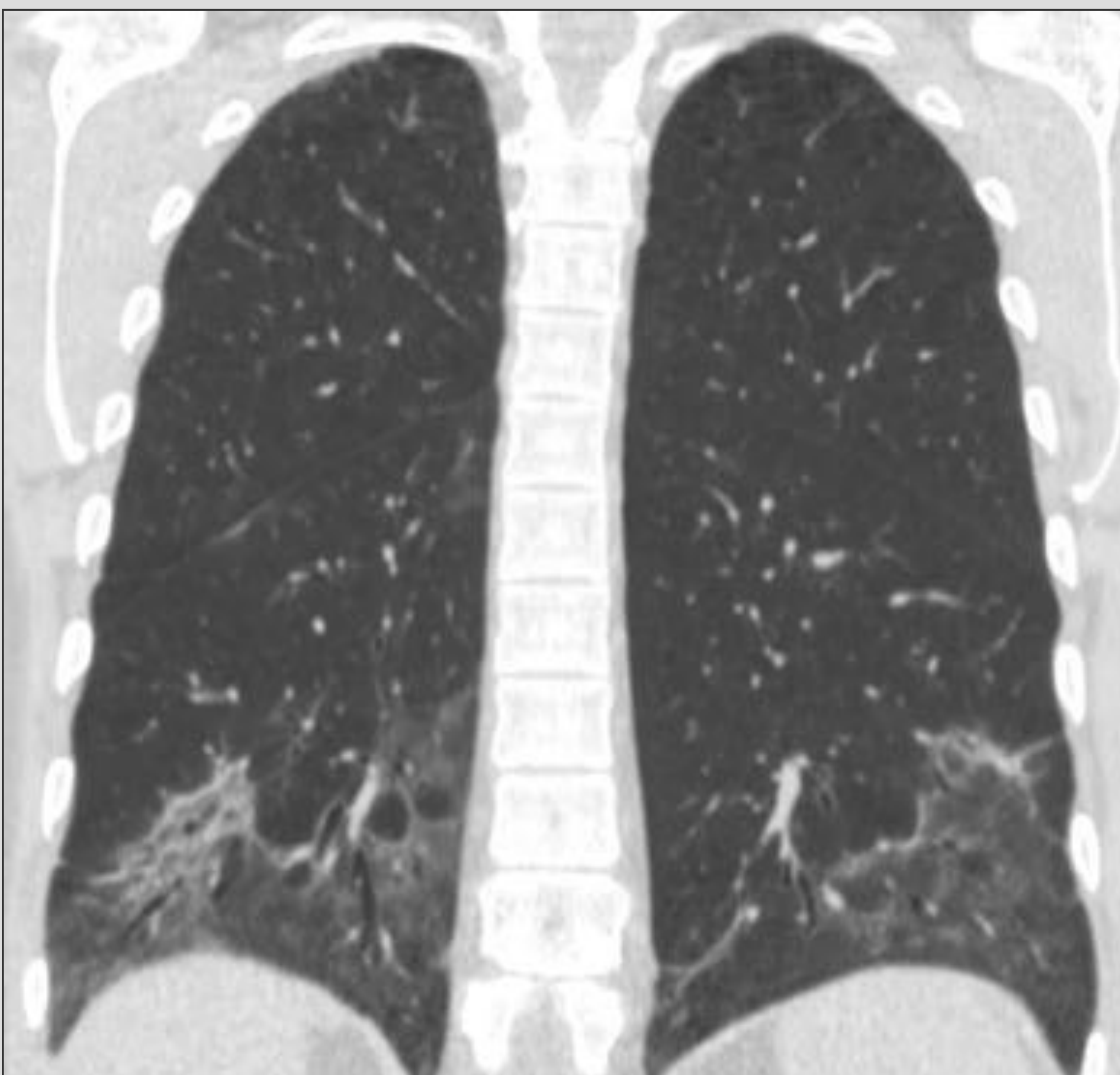
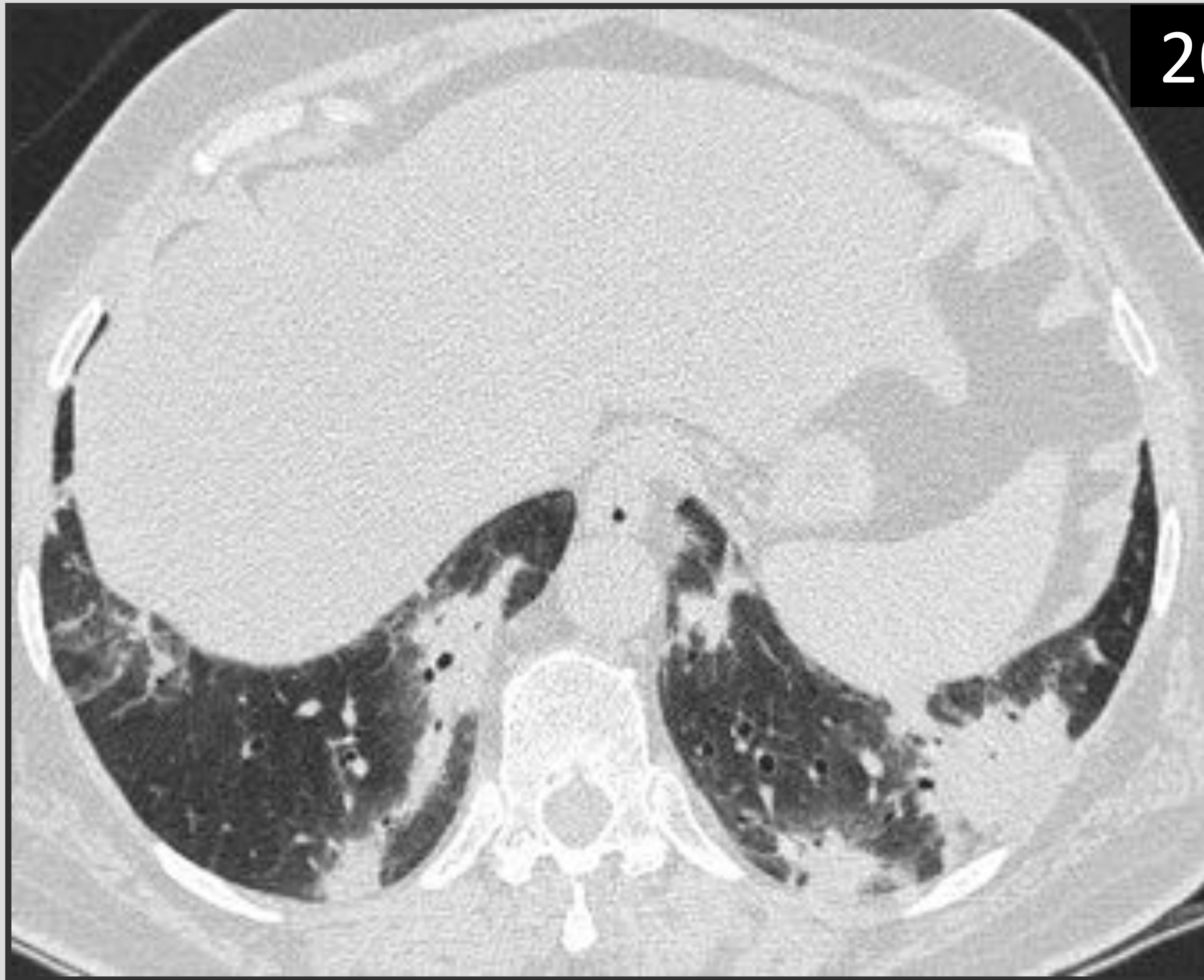


Figura 7: Varón de 36 años con dermatomiositis y extensas condensaciones en vidrio deslustrado en lóbulos inferiores con alguna bronquiectasia asociada (); patrón radiológico de NINE.*



2013



2015

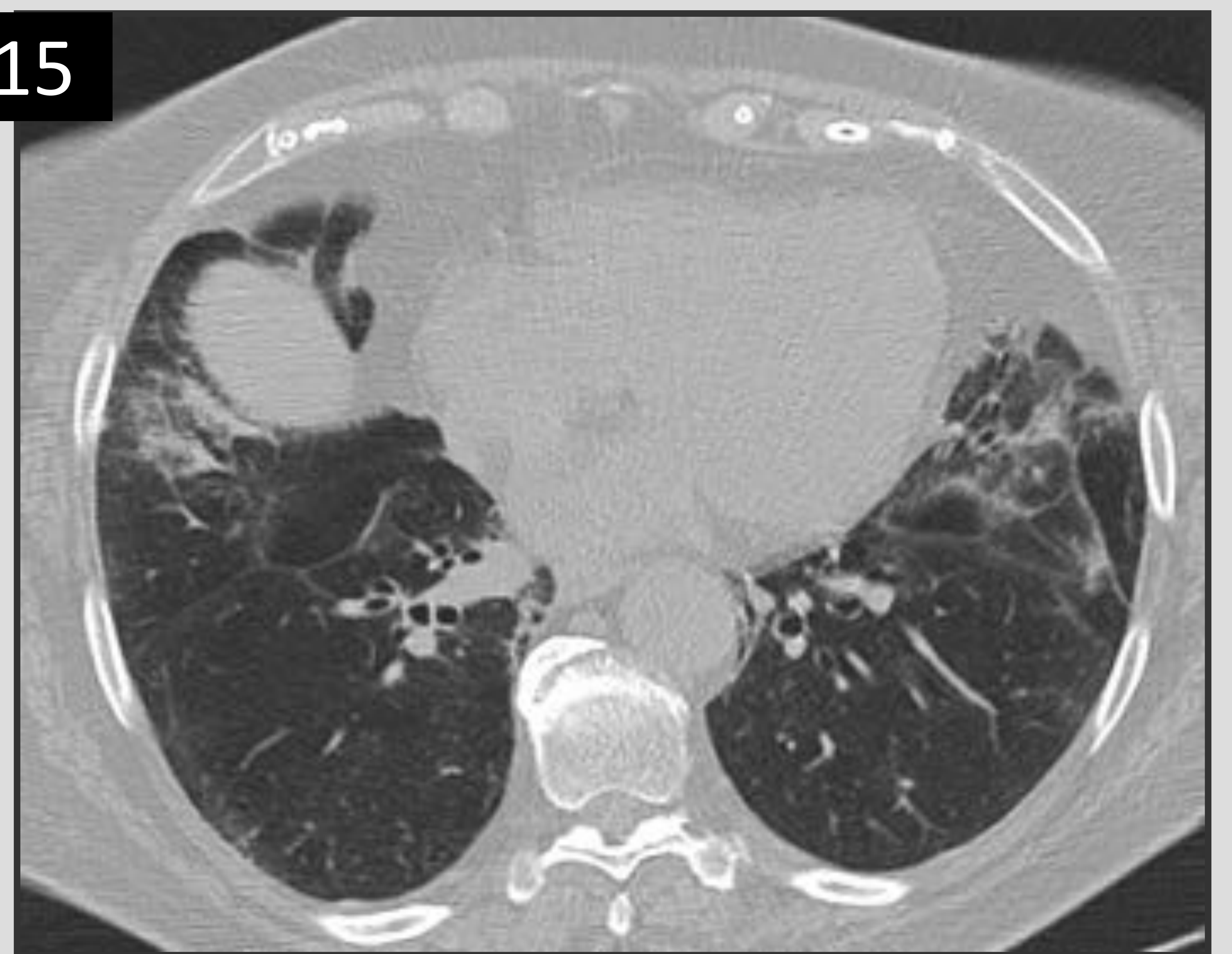


Figura 8: Paciente de 66 años con polimiositis. Anticuerpos anti-Jo-1 positivos.

TCAR 2013: Áreas de consolidación parcheadas en lóbulos inferiores y língula con vidrio deslustrado adyacente de predominio subpleural compatibles con NO.

TCAR 2015: Persisten áreas de consolidación, distorsión parenquimatosa y bronquiectasias, lo que indica evolución a fibrosis.

Las NO en el contexto de las miositis suelen evolucionar peor que las idiopáticas.

SINDROME DE SJÖGREN

- El SSJ se caracteriza por la infiltración de linfocitos T en varios órganos, típicamente en las glándulas salivares, glándulas lacrimales y en el tracto respiratorio.
- La EPID es una manifestación común en el SSJ, más frecuentemente NINE, pero también podemos encontrarnos LID, NIU y NO (*figura 9*).
- Cabe destacar la **LID**, puesto que es **más prevalente en esta ETC que en las demás** [6].
- Los pacientes con SSJ tienen también mayor riesgo de desarrollar un **linfoma** [6], por lo que en estos pacientes la biopsia de las lesiones pulmonares puede ser necesaria para descartar este proceso neoplásico [4]. Se debe considerar el linfoma si la TC muestra nódulos >1 cm, consolidación o derrame pleural [6].

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

- La EMTJ es una entidad clínica distinta con características de ESCL, AR, PM/DM y SSJ.
- Se aprecian manifestaciones torácicas en el 20-80% de los pacientes [5, 6], siendo la EPID y la HTP las patologías más frecuentes.
- La EPID ocurre en el 20-60% de los pacientes [6], siendo la NINE el patrón más frecuente.

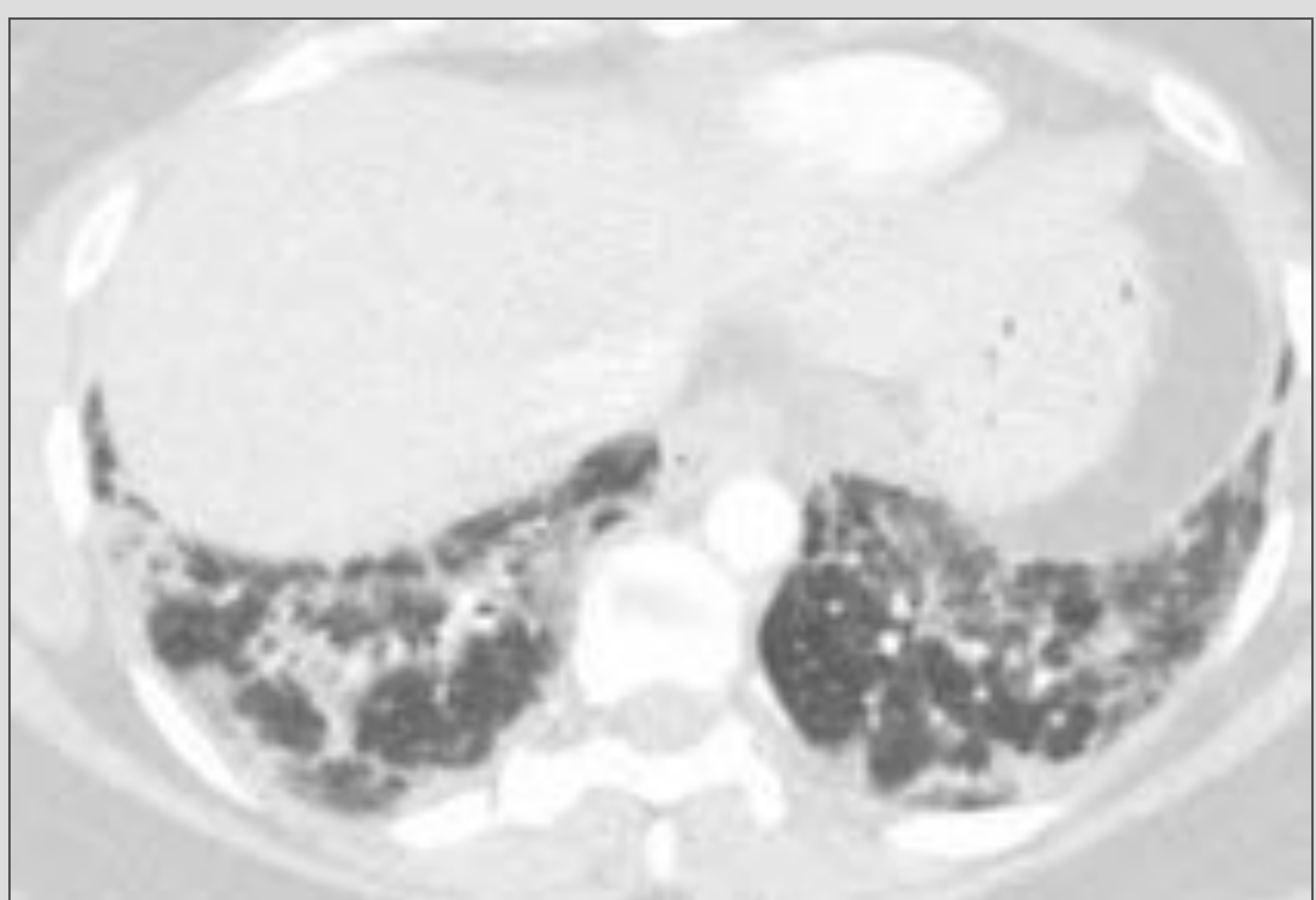
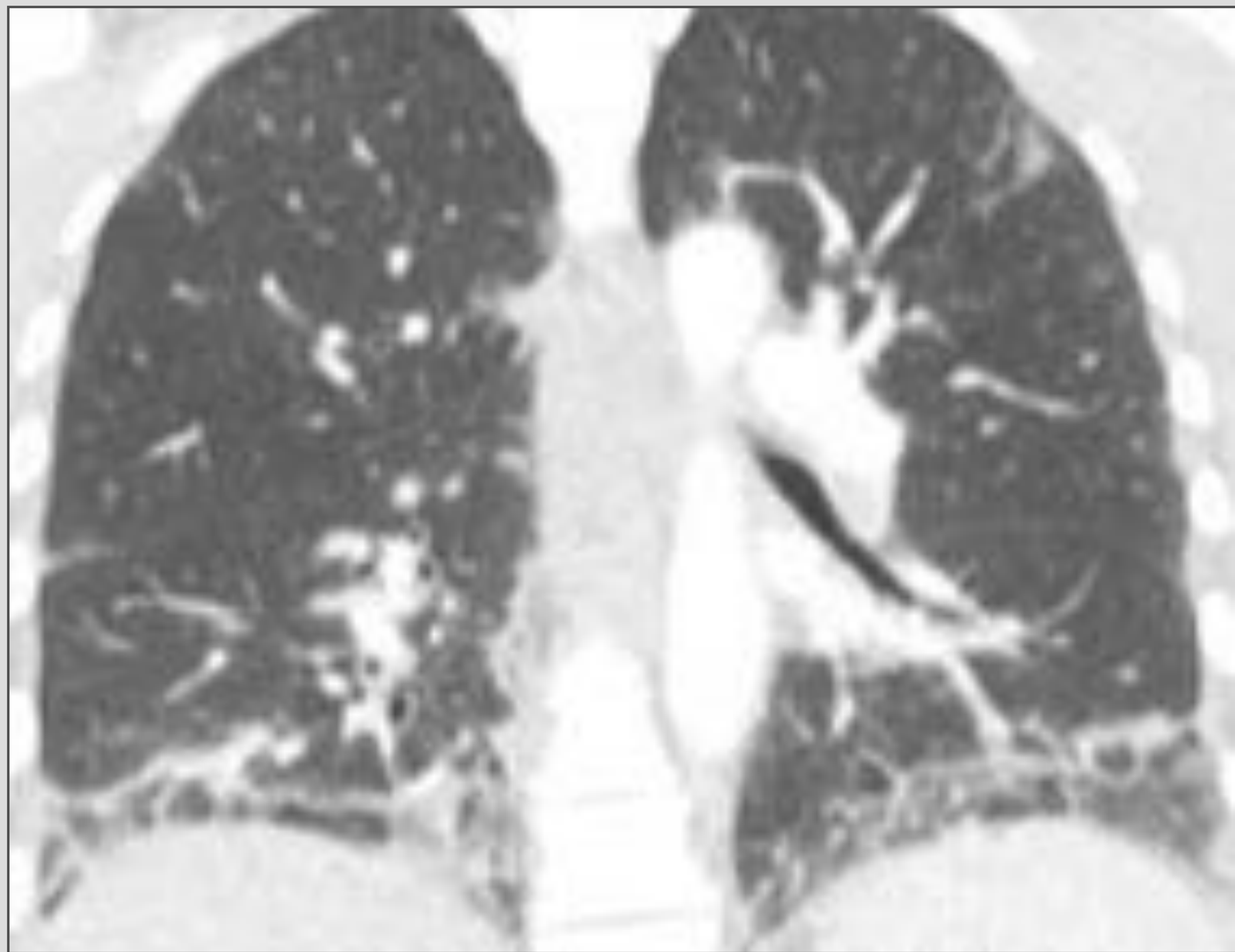
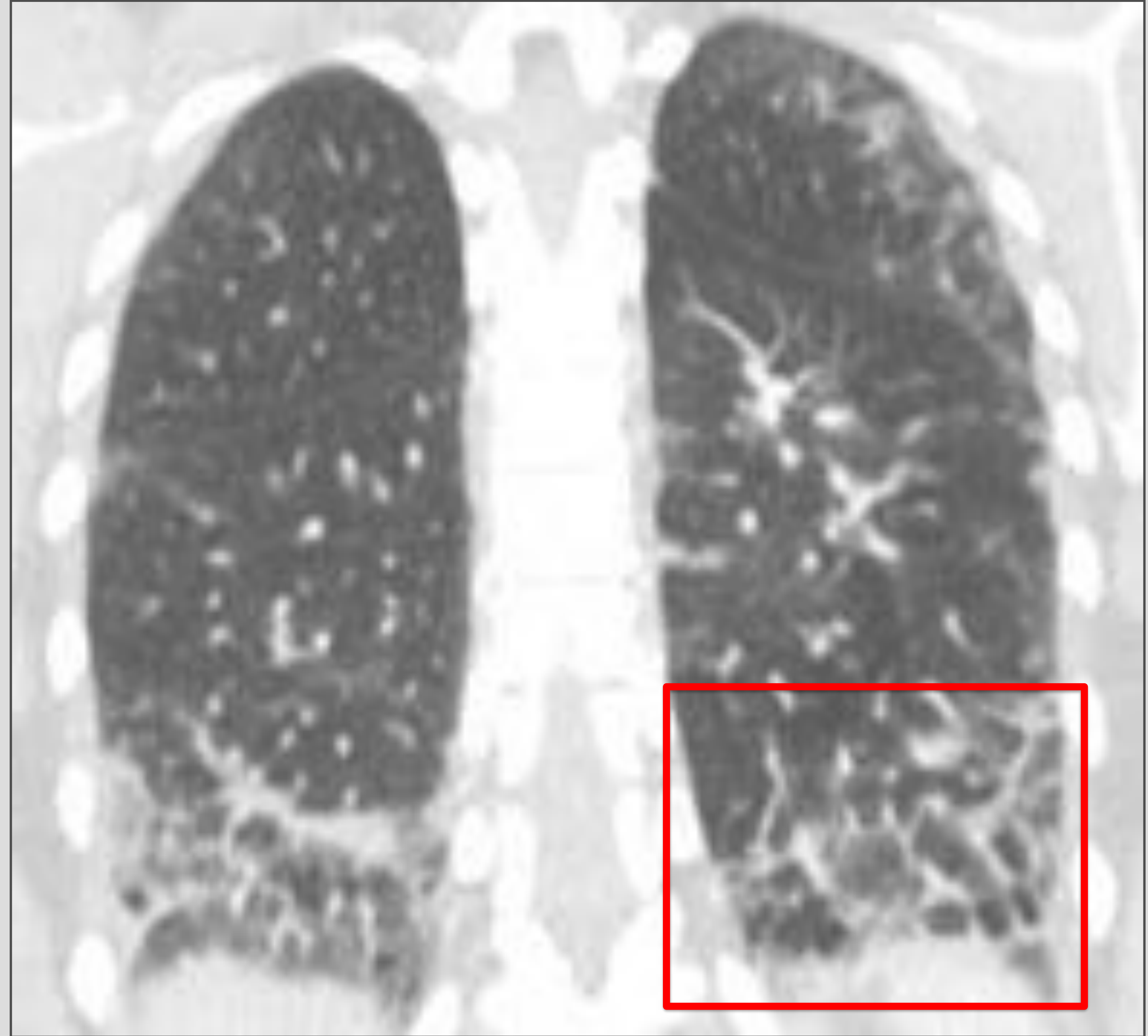
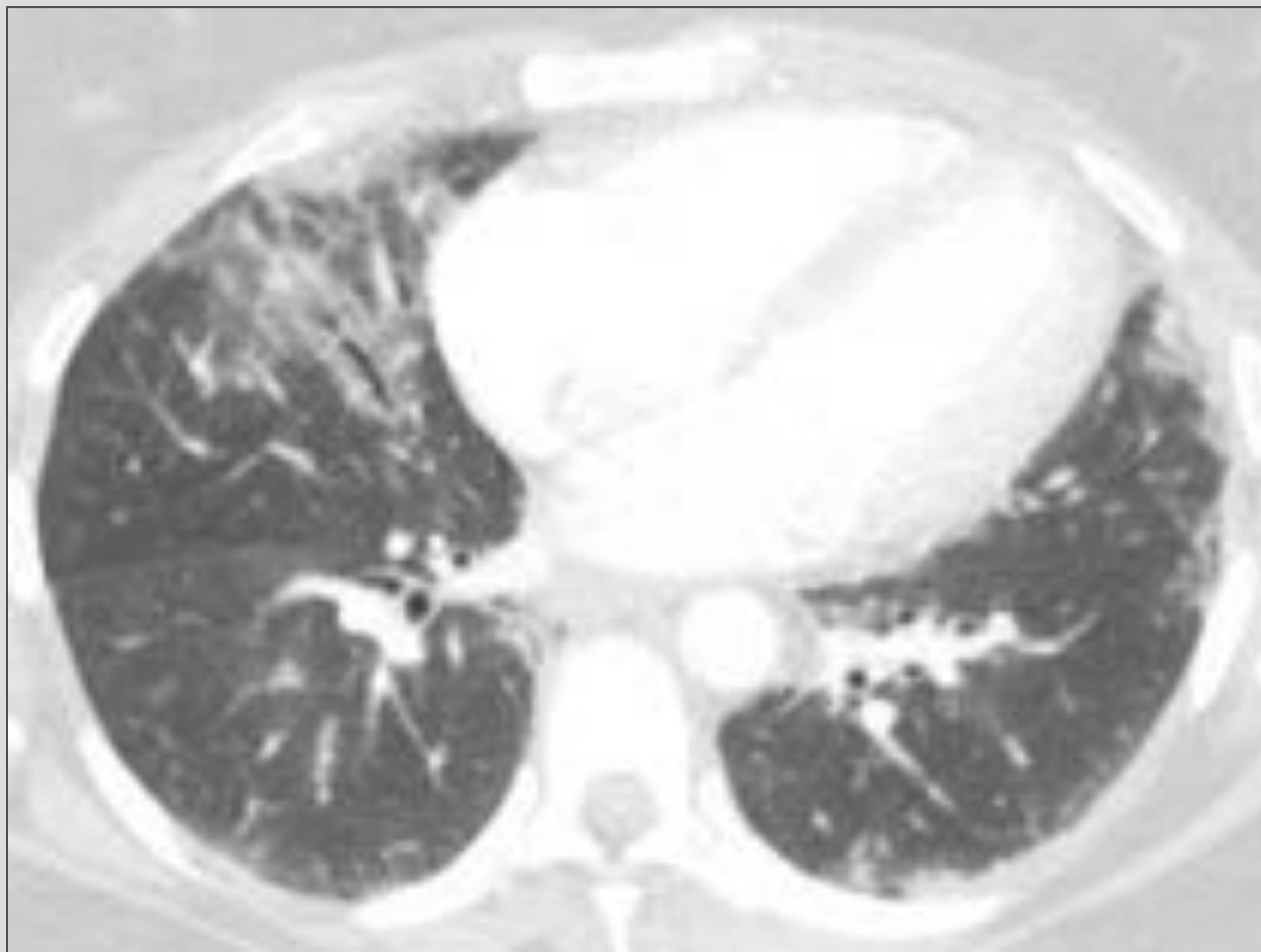


Figura 9: Mujer de 56 años con SSJ y disnea.

TCAR con opacidades en vidrio deslustrado de predominio basal y condensaciones subpleurales, con una distribución perilobular (**cuadro rojo**). Sugiere un patrón combinado de NINE-NO.

Si se ve un patrón combinado en la TCAR hay que sospechar una ETC.

2. EPID como primera manifestación de una ETC

- En paciente con diagnóstico de EPID hay que hacer una búsqueda de enfermedad sistémica. No hay protocolos establecidos de esta búsqueda, por lo que se estima que hasta el 15% de las EPID idiopáticas pueden tener una ETC tras una adecuada evaluación [7] (*figura 10*).
- La ETC que más frecuentemente se asocia a este escenario es la **DM/PM**, ya que hasta en un tercio de las ocasiones puede la EPID preceder a otra sintomatología [4].
- Cuando en la TCAR se diagnostique una EPID, hay que buscar la posible existencia de **otros hallazgos asociados** que nos hagan intuir que estamos ante una ETC [4, 6]: dilatación esofágica, aumento de calibre de la arteria pulmonar desproporcionado para el grado de fibrosis, artropatía, derrame o engrosamiento pleural.
- Debemos plantearnos la posibilidad de una ETC [4, 6] cuando veamos **patrón NINE, NO, NIL, patrones coexistentes** (*figura 9*) y en el contexto de paciente joven y mujer.

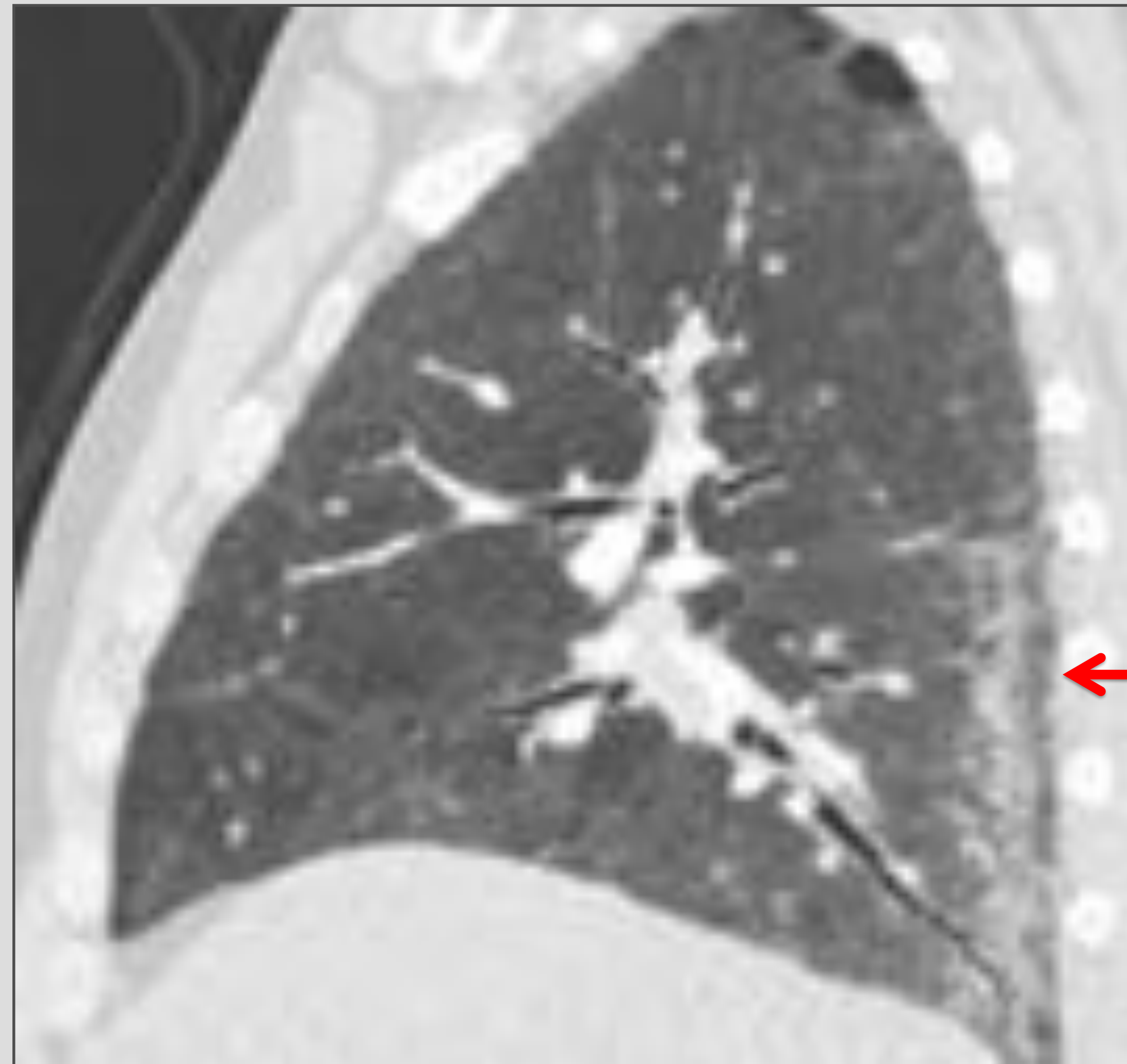
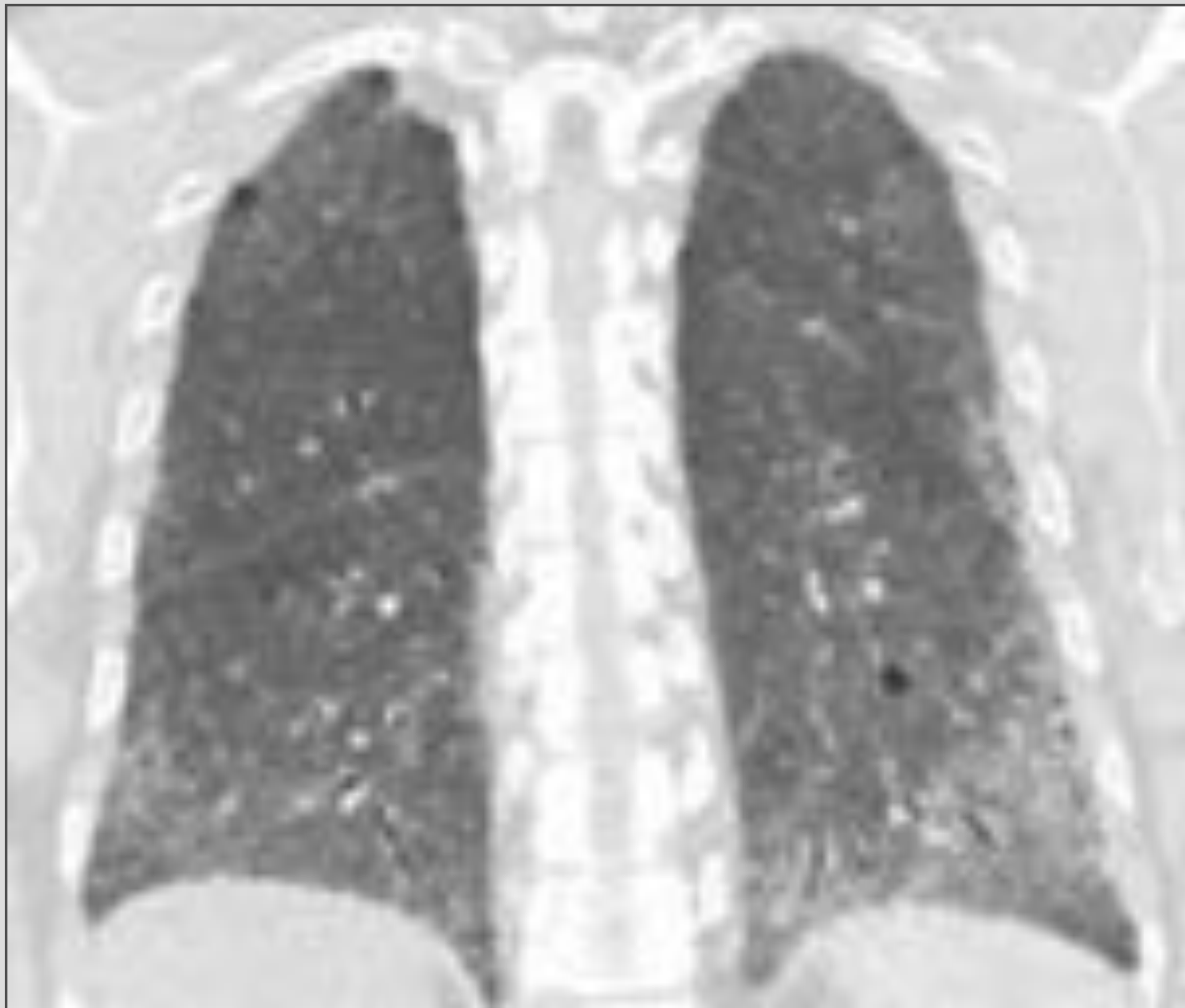
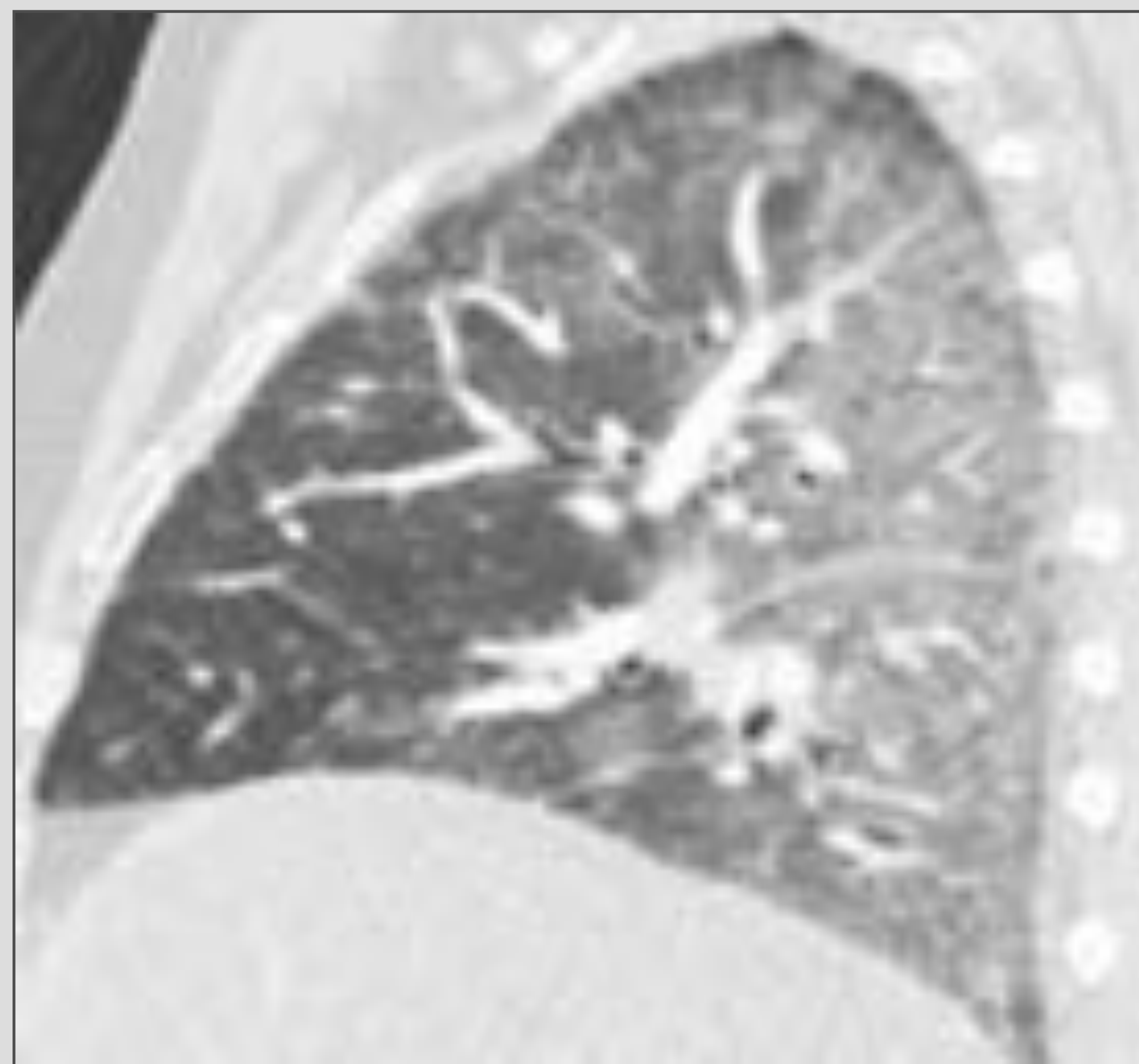
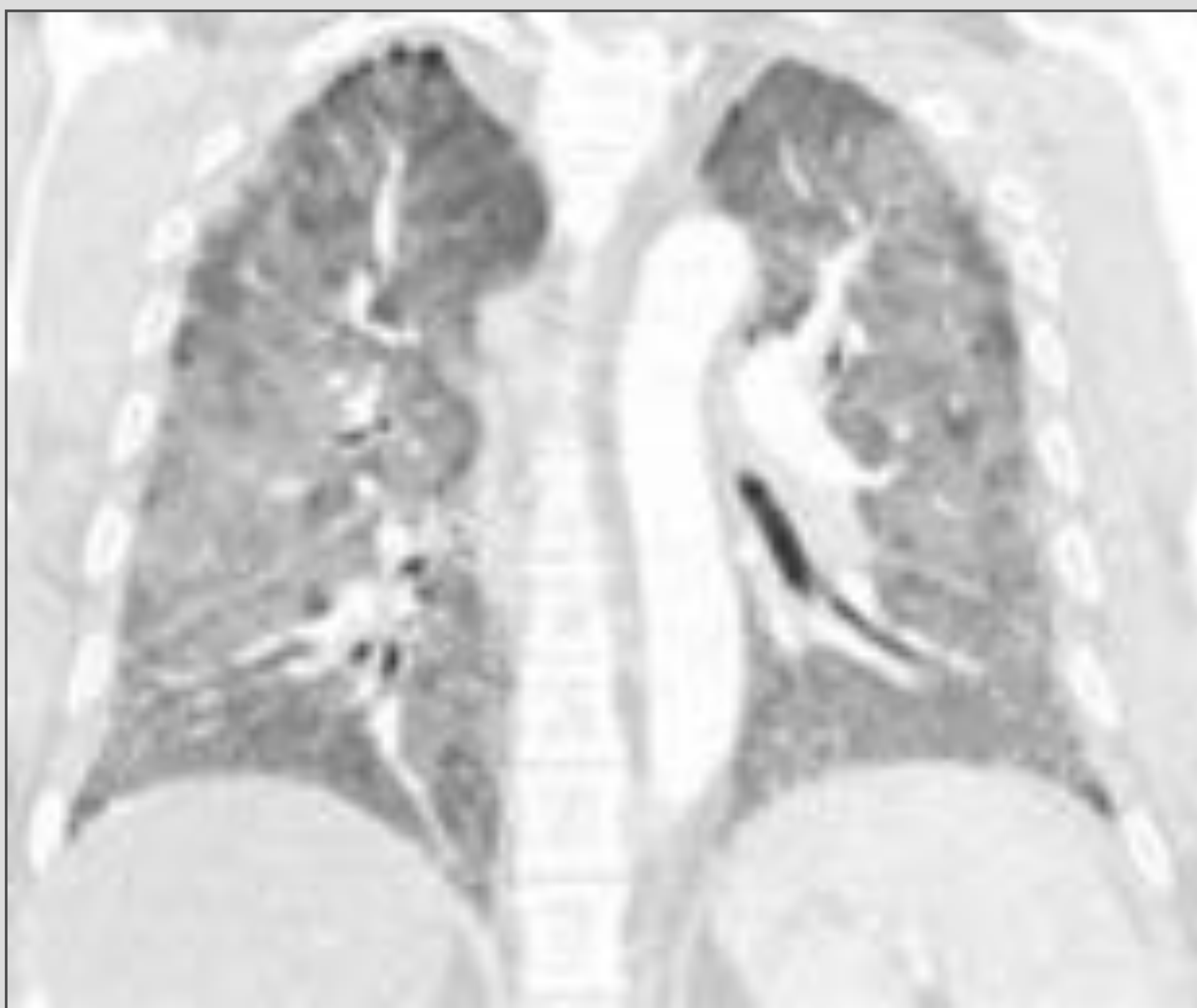
A**B****C**

Figura 10: Varón de 38 años, fumador con clínica de tos y disnea de meses de evolución.

- A. Rx tórax PA con patrón intersticial reticular basal.
- B. TCAR coronal y sagital con patrón en vidrio deslustrado respetando el área subpleural (**flecha roja**), sugestivo de NINE. Enfisema en vértices. Teniendo en cuenta el contexto clínico (paciente joven) y el tipo de afectación intersticial se recomendó que se descartara una enfermedad sistémica de base. Se hicieron pruebas diagnósticas, se confirmó esclerodermia y se inició tratamiento con Ciclofosfamida.
- C. En el contexto de un traumatismo y fracturas costales el paciente presenta insuficiencia respiratoria y se realiza TCAR observando extensas áreas de vidrio deslustrado compatibles con DAD. El paciente falleció por insuficiencia respiratoria.

3. IPAF

- Varios estudios han demostrado que muchos pacientes diagnosticados de NII tienen a menudo ciertas características clínicas o serológicas que sugieren un proceso autoinmune subyacente pero que no cumplen los criterios diagnósticos establecidos para una ETC.
- La **falta de consenso** sobre los criterios de clasificación de este grupo de pacientes ha limitado la capacidad de sacar conclusiones contundentes. Por este motivo la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana crearon un **equipo de trabajo** centrado en las formas indiferenciadas de la EPID asociadas a las ETC.
- Este grupo de trabajo **creó el término IPAF y unos criterios de clasificación** organizados en torno a la presencia de una combinación de características de tres dominios diferentes: clínica, serología y morfología (*figura 11*). Para que un paciente pueda ser catalogado dentro del término IPAF, tendría que cumplir unos requisitos básicos y al menos una característica de al menos dos de los tres dominios (*tabla 4*, se recalcan los hallazgos radiológicos) [8].
- **El objetivo** de agrupar a estos pacientes bajo un mismo término es facilitar su seguimiento para saber si en un futuro se pueden catalogar como una entidad diferenciada.

Tabla 4: Criterios de clasificación de IPAF

- Presencia de una neumonía intersticial (por TCAR o biopsia pulmonar) +
- Exclusión de etiologías alternativas +
- No cumple criterios de una ETC definida +
- Cumple al menos una característica de al menos dos de los siguientes dominios:

Dominio clínico:

- Fisura digital distal (“manos mecánicas”)
- Ulceración digital distal
- Artritis inflamatoria o rigidez articular matutina poliarticular ≥ 60 minutos
- Telangiectasia palmar
- Fenómeno de Raynaud
- Edema digital inexplicable
- Signo de Gottron

Dominio serológico:

- ANA con título $\geq 1:320$.
- Factor reumatoideo 2 veces mayor del límite normal
- Anti-CCP
- Anti-dsDNA
- Anti-Ro (SS-A)
- Anti-La (SS-B)
- Anti-ribonucleoproteína
- Anti-Smith
- Anti-topoisomerasa (Scl-70)
- Anti-tRNA sintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12...)
- Anti-PM-Scl
- Anti-MDA-5

Dominio morfológico:

Patrones sugestivos en TCAR de:

- **NINE, NO, NINE con NO, o NIL**

Patrones o características histopatológicas mediante biopsia pulmonar:

- NINE, NO, NINE con NO, o NIL
- Agregados linfoides intersticiales con centros germinales
- Infiltración linfoplasmocítica difusa

Afectación multicompartimental:

- Derrame o engrosamiento pleural inexplicable
- Derrame o engrosamiento pericárdico inexplicable
- Enfermedad de la vía aérea inexplicable
- Vasculopatía pulmonar inexplicable

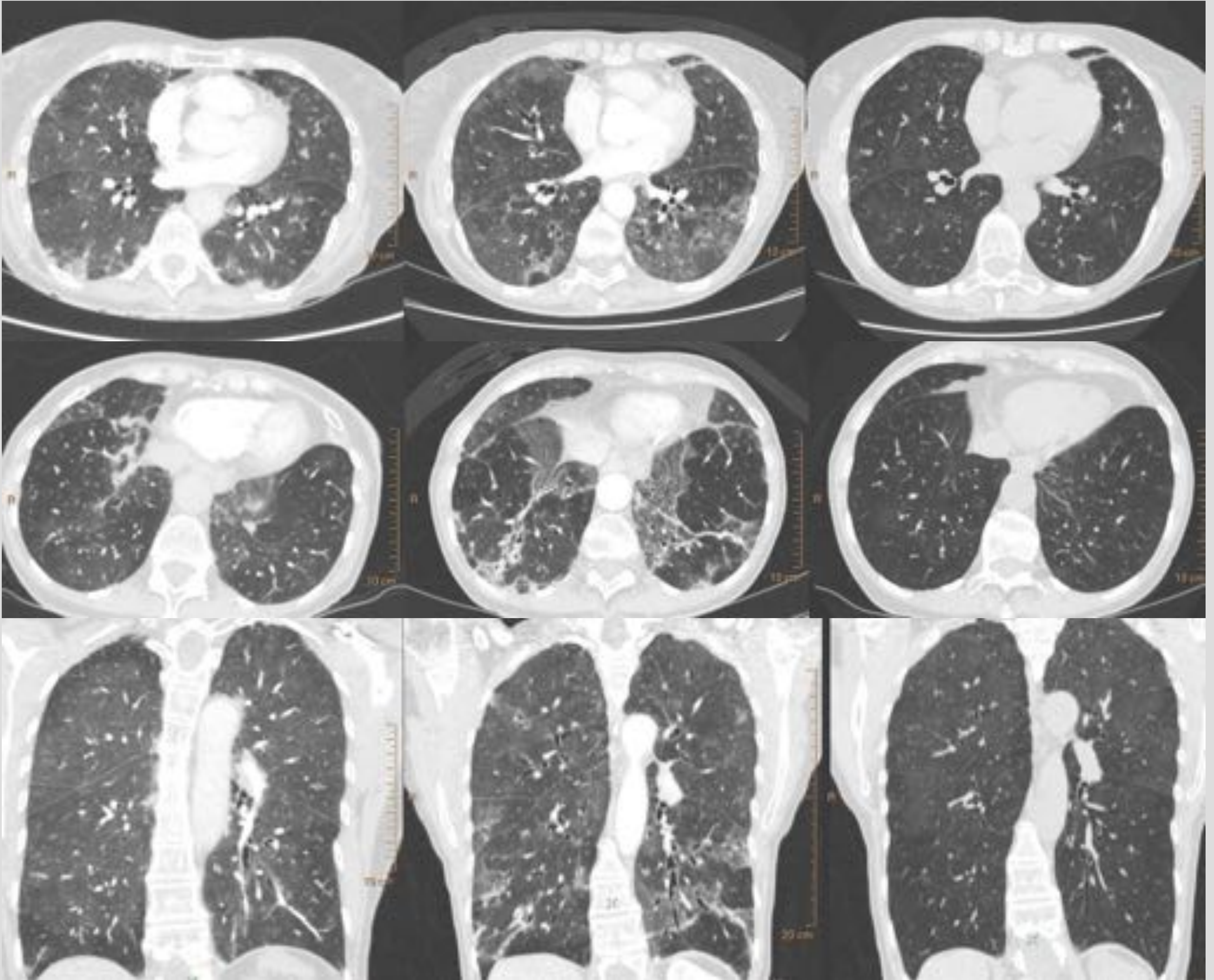
A**B****C**

Figura 11: Mujer, 60 años.

- A. Sep 2016:** TCAR realizado en urgencias para descartar TEP en paciente con disnea de meses de evolución. Se aprecian opacidades en vidrio deslustrado y condensaciones parcheadas.
- B. Feb 2017:** Persistencia de la clínica. Empeoramiento radiológico con mayor vidrio deslustrado y bronquiectasias por tracción, con diagnóstico radiológico de NINE. Se realiza criobiopsia con resultado anatomopatológico de NINE celular. En el comité multidisciplinar de patología intersticial se aprueba el diagnóstico de IPAF (la paciente valorada por reumatología tenía un síndrome de Raynaud). Se inicia tratamiento esteroideo.
- C. Oct 2017:** Significativa mejoría radiológica y clínica tras el tratamiento.

El vidrio deslustrado en la NINE celular es reversible tras tratamiento.

Complicaciones respiratorias:

Los pacientes con EPID en el contexto de una ETC pueden presentar las siguientes complicaciones (*figura 12*):

- TEP
- Neumotórax y neumomediastino
- Neoplasia
- Hipertensión pulmonar
- Infección
- Exacerbación aguda (DAD)
- Neumonitis por fármacos
- ICC

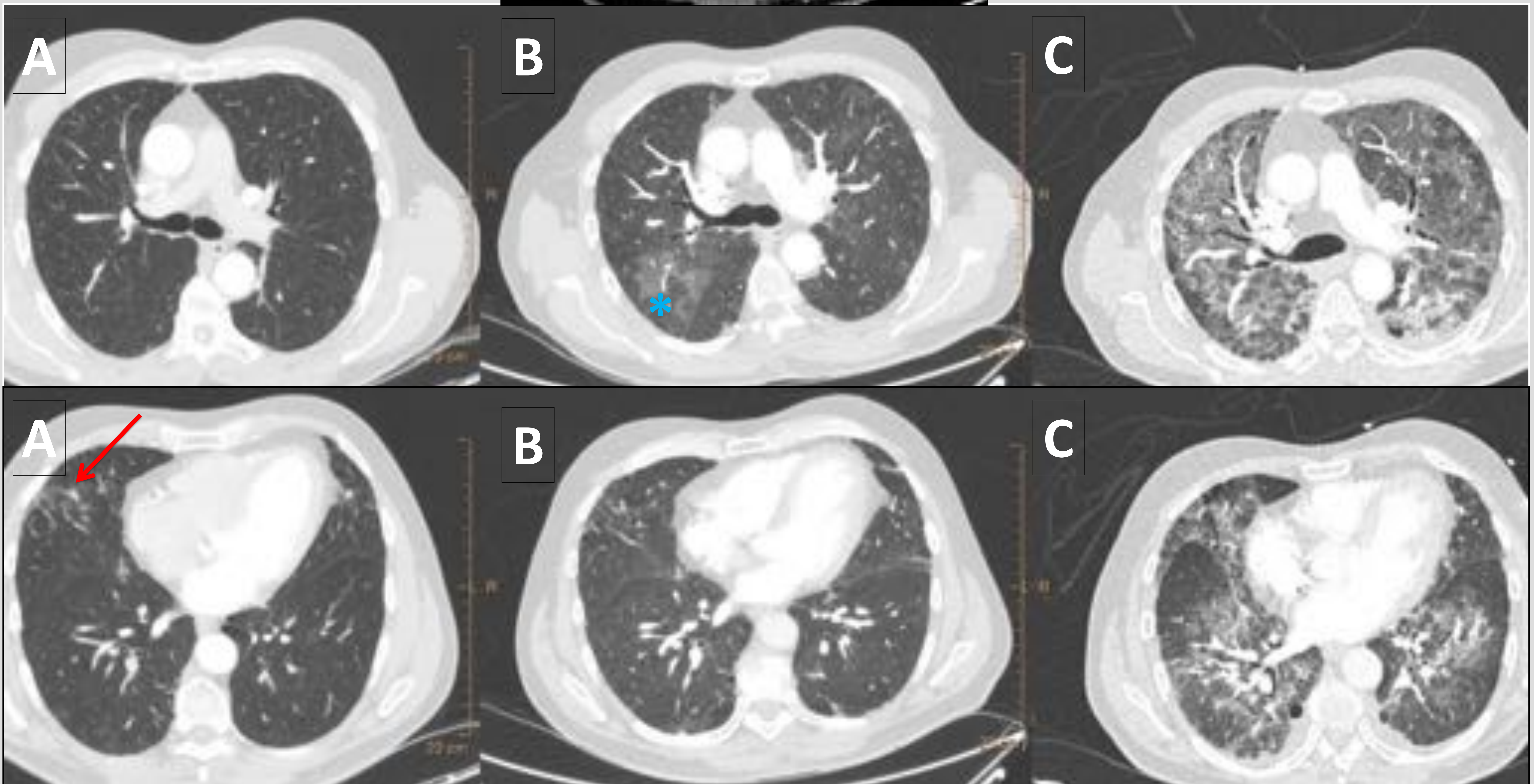
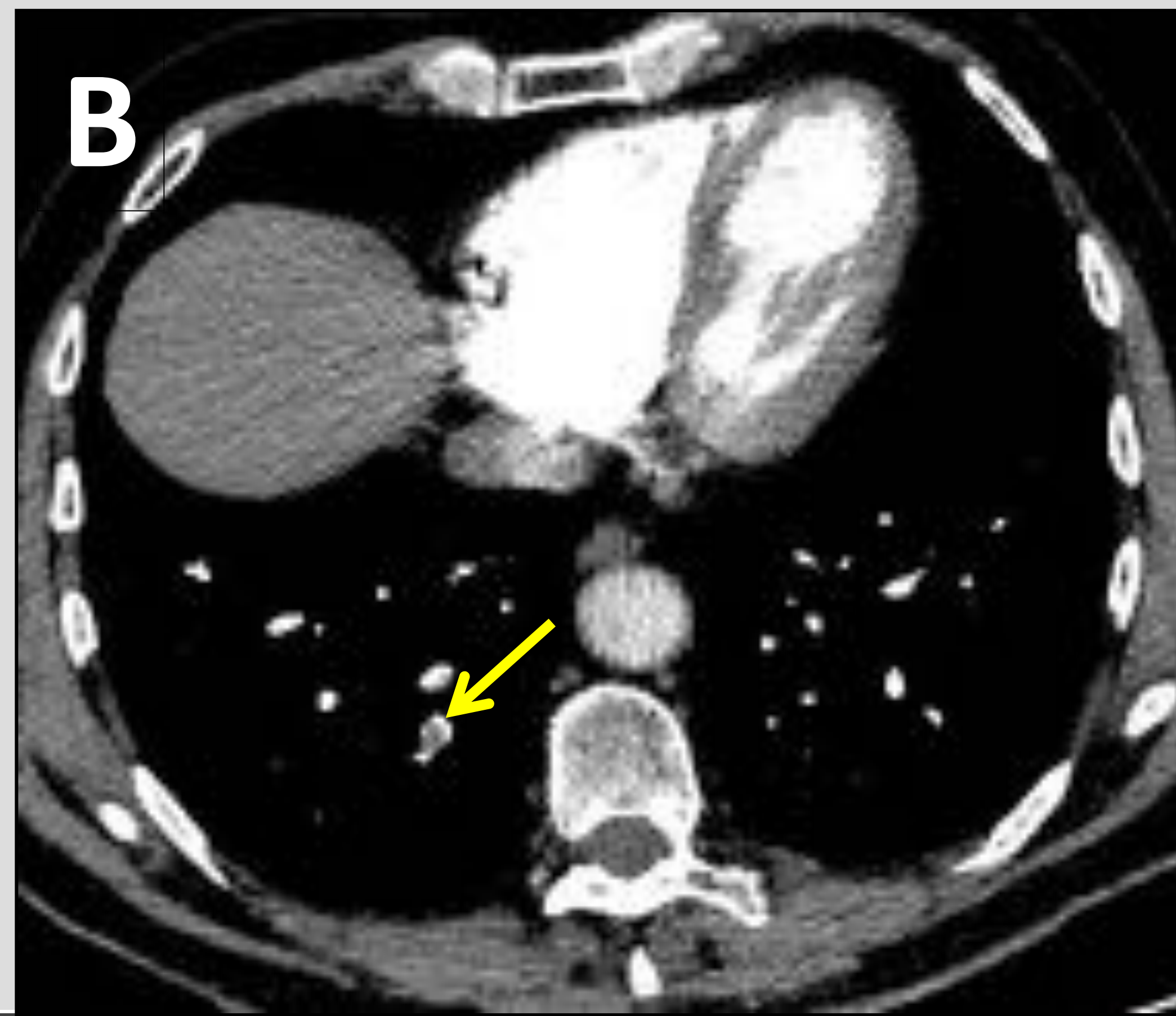


Figura 12:

- Paciente con neumopatía intersticial (**flecha roja**) y artritis reumatoide en tratamiento con Metrotexate.
- En el contexto de un postoperatorio de columna el paciente presenta síntomas respiratorios. Se le pide un angioTC y se observa un TEP (**flecha amarilla**) y condensaciones parcheadas (*) en el parénquima pulmonar, que plantean diagnóstico diferencial entre infección, IC, reagudización de la neumopatía intersticial o toxicidad por fármacos.
- Presenta deterioro respiratorio, mostrando en la TCAR progresión de la afectación con extensas áreas de vidrio deslustrado bilaterales compatibles con DAD. Se confirmó el diagnóstico de neumonía por Pneumocystis.

La causa más frecuente de complicación respiratoria en pacientes con ETC es la infección por su estado de inmunosupresión.

Cuestiones pendientes:

- **Cuantificación de la afectación intersticial en TC.** Se describe que >20% de extensión de la afectación pulmonar tiene peor pronóstico y puede condicionar el inicio de tratamiento. Hay varios sistemas de cuantificación con TC, pero no están estandarizados [9].
- **Papel de la biopsia en EPID en el contexto de las ETC.** A diferencia de las formas idiopáticas no tiene validez para determinar el tratamiento ni está claro su valor pronóstico. Puede tener algún papel en el caso de formas atípicas o para descartar neoplasias [10].
- **Valor pronóstico de la TCAR.** La existencia de panal y la mayor extensión de la afectación son los únicos datos en los que la TC puede identificar un peor pronóstico. Fuera de estos datos no se puede identificar mediante la TC qué pacientes van a evolucionar mal. Por eso son especialmente controvertidos los casos de EPID incidental.
- **Establecer protocolos de búsqueda de enfermedad sistémica** ante el diagnóstico de una EPID y valoración multidisciplinar.
- **Identificación de los pacientes con IPAF y su seguimiento.** El seguimiento de estos pacientes no está definido. La identificación de este grupo de pacientes nos podrá ayudar a seguir unas directrices sólidas en un futuro.

Conclusiones

- Las EPID en el contexto de las ETC **aumentan la morbi-mortalidad** de manera significativa.
- En un paciente con EPID es importante el **enfoque multidisciplinar**, con participación de los neumólogos, reumatólogos, radiólogos y anatomopatólogos para una buena evaluación diagnóstica y manejo de los pacientes, ya que muchos casos pueden tener una ETC subyacente.
- El radiólogo puede sugerir la existencia de una ETC ante una EPID si existen hallazgos asociados o en el contexto de algunas enfermedades intersticiales como NINE, NO, NIL y patrones combinados.

Bibliografía

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Sep 15;188(6):733-48.
2. Yoo JW, Song JW, Jang SJ, et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology* 2011;50:932-938.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882-896.
4. Ysamat Marfá R, Benito Ysamat A, Espejo Pérez S, et al. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Radiología*. 2013;55(2):107-117.
5. Kim EA, Lee MD, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *RadioGraphics* 2002;22:S151-S165.
6. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, et al. Imaging of pulmonary manifestations of connective tissue diseases. *Radiol Clin North Am* 2016 Nov;54(6):1015-1031.
7. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2010 Aug;138(2):251-256.
8. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):976-87.
9. Assayag D, Kaduri S, Hudson M, et al. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2012:SI:003. doi:10.4172/2161-1149.SI-003.
10. Raj R, Raparia K, Lynch DA, et al. Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Chest*. 2017 May;151(5):1131-1140.