

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA $\frac{24}{27}$ MAYO 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

MANIFESTACIONES TORÁCICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

V. Cuartero Revilla, L. Gómez-Pimpollo Garcia, D. Petite Felipe,
I. Rivera Campos, P. Hernández Guilabert, J. López Lafuente*

Hospital Universitario Puerta de Hierro

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

**PAMPLONA 24 MAYO
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

OBJETIVO DOCENTE

Revisión de las diferentes patologías pleuropulmonares que pueden asociarse a la Artritis Reumatoide (AR).

REVISIÓN DEL TEMA:

- La **Artritis Reumatoide (AR)** es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune caracterizada por sinovitis erosiva simétrica, crónica o subaguda, que afecta fundamentalmente las articulaciones periféricas. Además de la artropatía, son frecuentes las manifestaciones extraarticulares incluyendo nódulos subcutáneos, vasculitis, manifestaciones hematológicas (anemia, trombocitosis, Síndrome de Felty), cardíacas (pericarditis, miocarditis, alteraciones de la conducción), oculares (queratoconjuntivitis, epiescleritis y escleritis) y neurológicas (neuropatía periférica), entre otras. La afectación pleuropulmonar es común y causante de significativa morbimortalidad (el 18% de la mortalidad de la AR es secundaria a etiología pulmonar).
- La AR es la más frecuente de las conectivopatías. Afecta al 1% de la población en los países desarrollados. Puede aparecer a cualquier edad, pero suele presentarse en edad adulta (pico máximo de incidencia en la sexta década de la vida) y es más frecuente en mujeres (3:1).
- Su causa es desconocida. Existe predisposición genética a padecer la enfermedad y alteraciones en la respuesta inmunológica.

La **AR** puede manifestarse de diferentes formas en el sistema respiratorio. En la siguiente tabla se clasifican las diferentes manifestaciones en función del compartimento torácico afectado.

Pleura	pleuritis, derrame pleural, engrosamiento pleural, neumotórax, empiema
Vía aérea	artritis cricoaritennoidea, bronquiectasias, bronquiolitis
Pulmón	nódulos necrobióticos, síndrome de Caplan, neumonitis intersticial (EPI-AR), toxicidad por fármacos, infecciones
Vascular	hipertensión pulmonar (HTP), vasculitis, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar (TEP)
Otros	debilidad de músculos respiratorios, cáncer pulmonar

- La prevalencia real de los diferentes tipos de enfermedades pleuropulmonares asociadas a AR resulta difícil de determinar y depende de la población seleccionada y del método diagnóstico que se utilice para su detección. Son manifestaciones extra-articulares frecuentes. La afectación pleural y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) son las patologías predominantes.
- La patología pulmonar es la segunda causa de mortalidad (29%) en los pacientes con AR, después de la cardiovascular (31%). La EPI, la bronquiolitis obliterante (BO), la toxicidad por fármacos y las infecciones pleuropulmonares son las entidades con mayor implicación pronóstica.
- La enfermedad pulmonar se ha relacionado con el hábito tabáquico y con algunos rasgos clínicos como el sexo masculino, la enfermedad articular grave y erosiva, la positividad del factor reumatoide (FR) y la presencia de nódulos reumatoides subcutáneos.

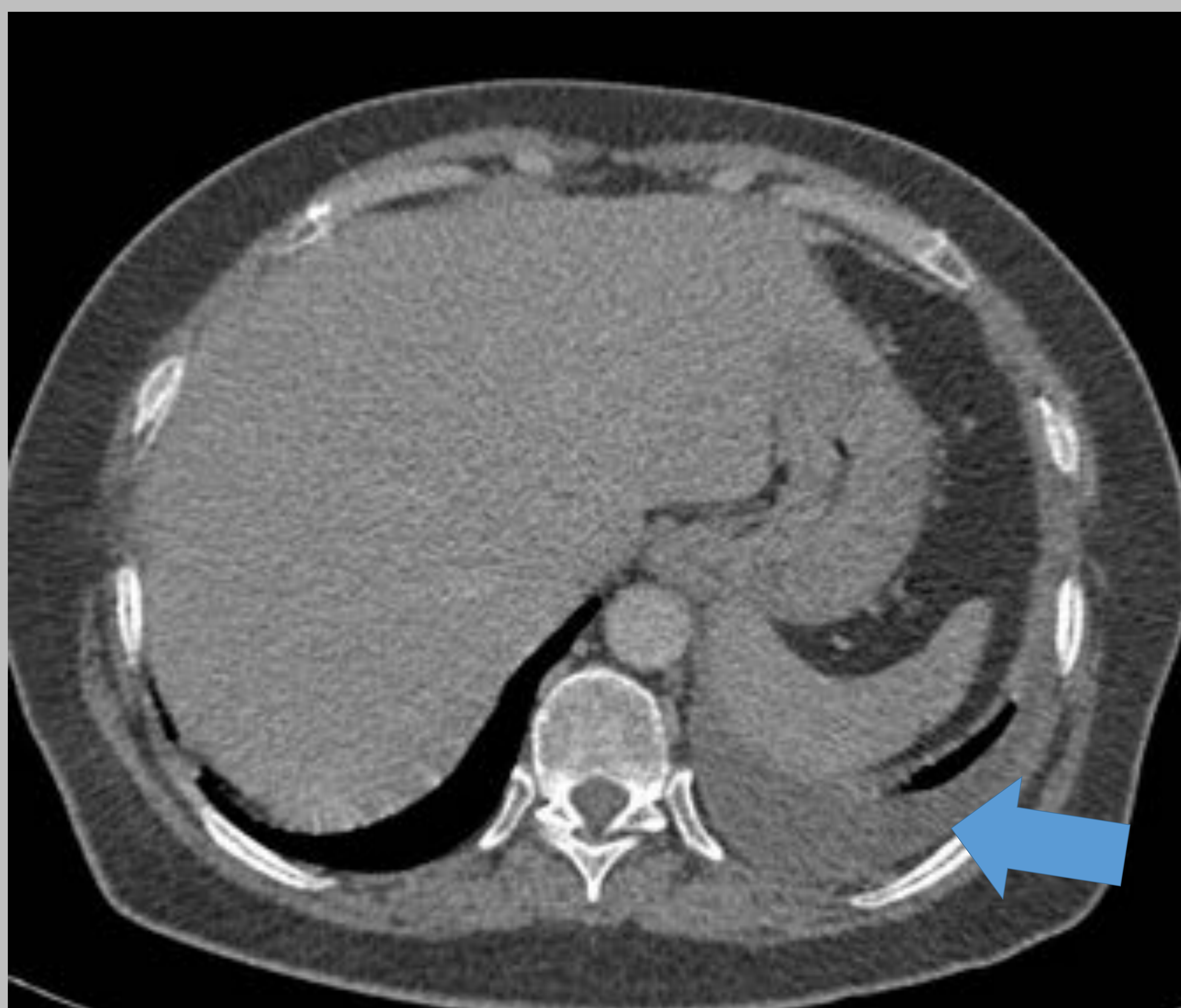
- La mayoría de las afecciones respiratorias aparecen en los primeros cinco años de la enfermedad. Los síntomas respiratorios preceden a los articulares en 10-20% de los casos.
- Los pacientes con AR deben ser controlados regularmente para valoración y monitorización de su afectación articular y extraarticular, así como posibles toxicidades secundarias al tratamiento. La aparición de clínica respiratoria y la exploración marcarán la necesidad de realizar pruebas complementarias (comenzando con radiografía de tórax y en función de hallazgos y grado de sospecha clínica se realizará TACAR).

1-PLEURA:

- La afectación pleural es probablemente la manifestación torácica más frecuente de la AR (50% postmortem). Suele ser subclínica (sólo 20% sintomáticos). Generalmente aparece en pacientes con AR de larga evolución, pero a veces precede a la enfermedad articular. Es más frecuente en varones. En el 30% de los casos coexiste con nódulos reumatoides y EPI. También puede ir asociada a pericarditis.
- **Tipos** de enfermedad pleural: derrame (exudado, generalmente unilateral, a veces loculado), pleuritis secundaria a fármacos (metotrexato, infliximab), empiema, fístula broncopleural y neumotórax.
- El derrame generalmente se resuelve en pocas semanas, pero puede persistir durante meses o años y ser recurrente (a veces en pleura contralateral). La inflamación pleural crónica puede producir colesterol (pseudoquilotórax) y fibrosis de la pleura visceral impidiendo la re-expansión pulmonar.
- El derrame y el neumotórax pueden ser secundario a necrosis y cavitación de un nódulo reumatoide dentro del espacio pleural con formación de una fístula broncopleural.

- Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de infección y pueden desarrollar un empiema.
- La **radiografía** simple de tórax es útil en el diagnóstico del derrame (> 200ml) y neumotórax.
- La **TAC** permite distinguir entre engrosamiento pleural y derrame, diagnosticar loculaciones, diferenciar de etiología maligna u otras causas y detectar la posible asociación con nódulos reumatoides subpleurales cavitados.

DERRAME PLEURAL ASOCIADO A AR

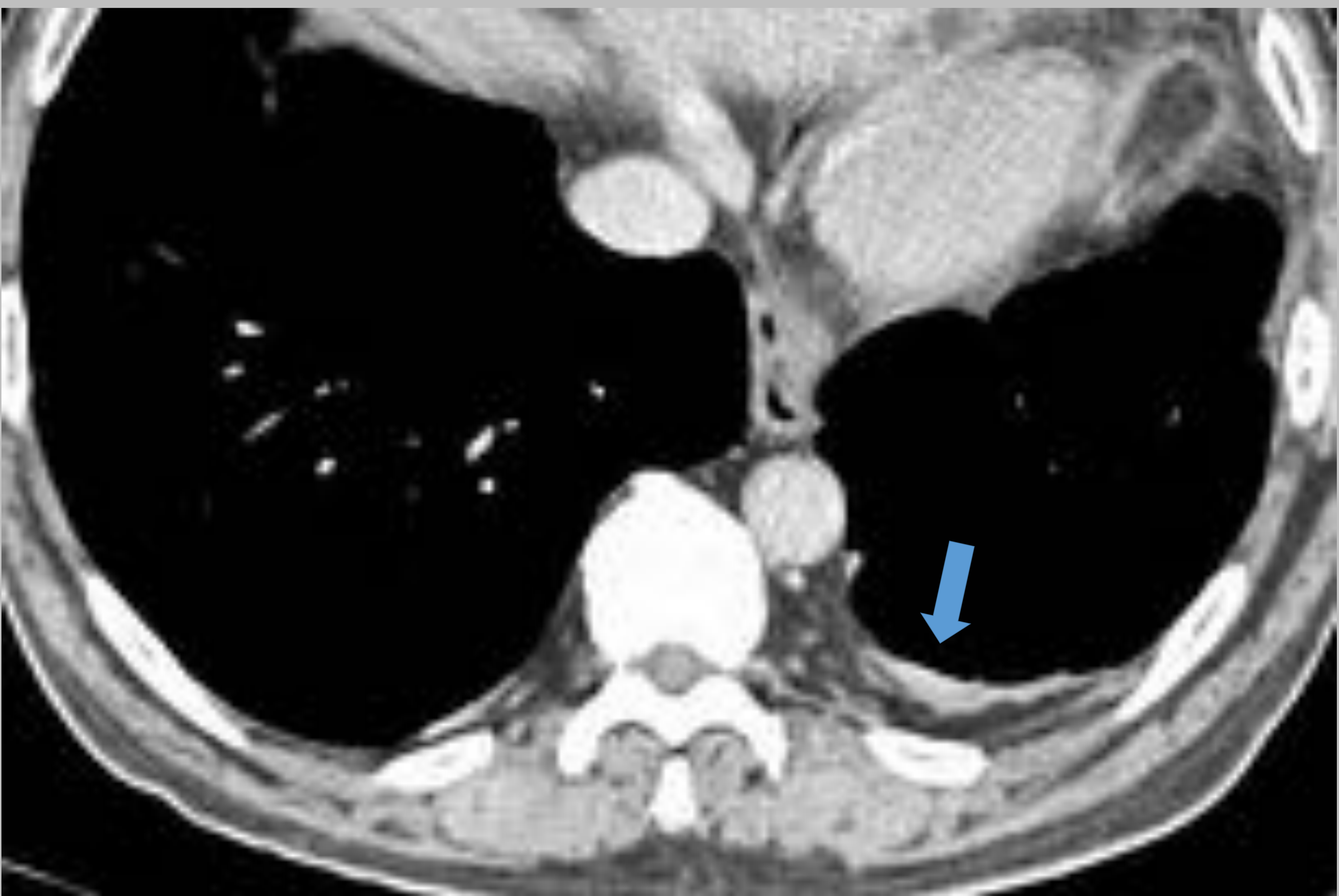


VARÓN DE 59 AÑOS CON AR DE CINCO AÑOS DE EVOLUCIÓN Y DERRAME PLEURAL.

TAC A LA ALTURA DE LOS SENOS COSTOFRÉNICOS POSTERIORES MUESTRA PEQUEÑO DERRAME PLEURAL IZQUIERDO (FLECHA AZUL).

EL LÍQUIDO PLEURAL PRESENTABA CARACTERÍSTICAS DE EXUDADO, CON PH BAJO, LDH ALTA, GLUCOSA BAJA Y FR ALTO

ENGROSAMIENTO PLEURAL ASOCIADO A AR



VARÓN DE 63 AÑOS CON AR DE LARGA DURACIÓN, NO SÍNTOMAS RESPIRATORIOS.
TAC CON VENTANA DE MEDIASTINO DETECTA ENGROSAMIENTO PLEURAL COMO
HALLAZGO INCIDENTAL (FLECHA)

2-VIA AÉREA:

2.1-Via Superior:

- La implicación de la vía aérea superior es más frecuente en mujeres y en pacientes con AR de larga evolución.
- Las formas de afectación son : artritis cricoaritennoidea, nódulos reumatoides en cuerdas vocales, vasculitis afectando nervios laríngeo recurrente o vago que produce obstrucción secundaria a parálisis de cuerdas vocales.
- La artritis de la articulación cricoaritennoidea cursa con aumento de líquido sinovial y afectación de la movilidad en fase inicial y con anquilosis o luxación articular con parálisis de cuerda vocal y obstrucción laríngea en fase tardía.
- La TACAR es mas sensible que la laringoscopia directa y puede detectar anomalías en pacientes asintomáticos.

2.2-Via Inferior:

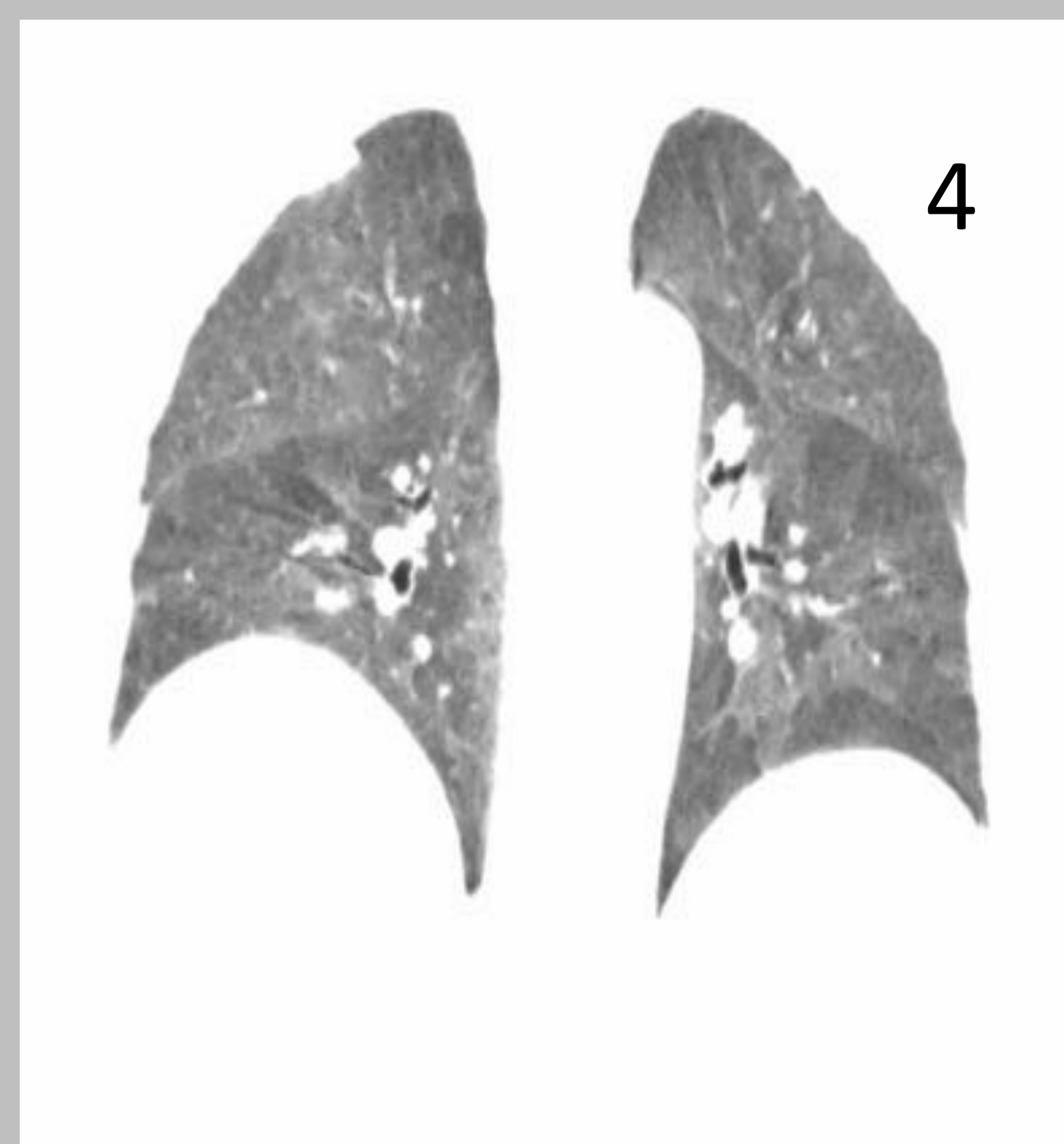
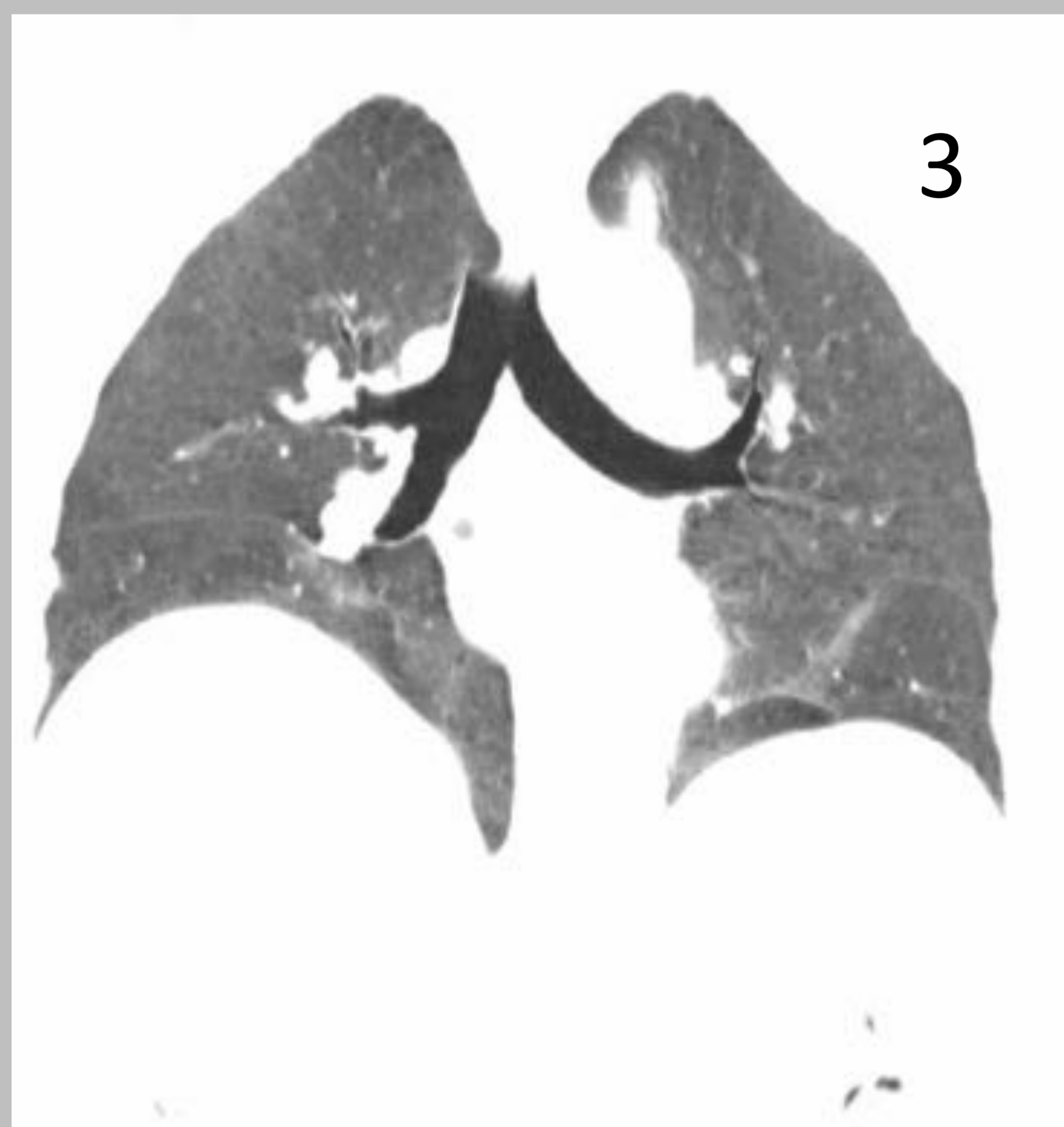
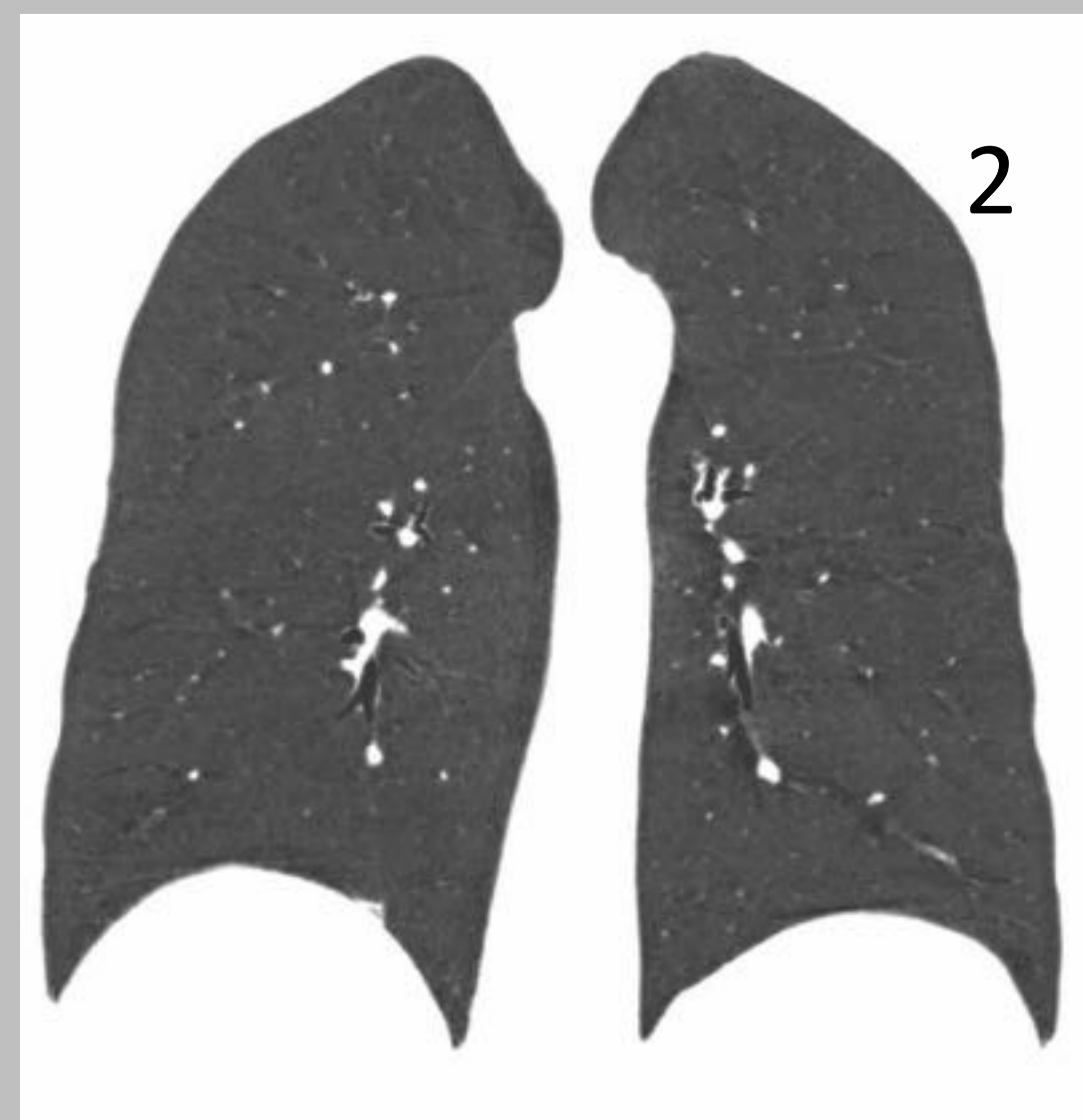
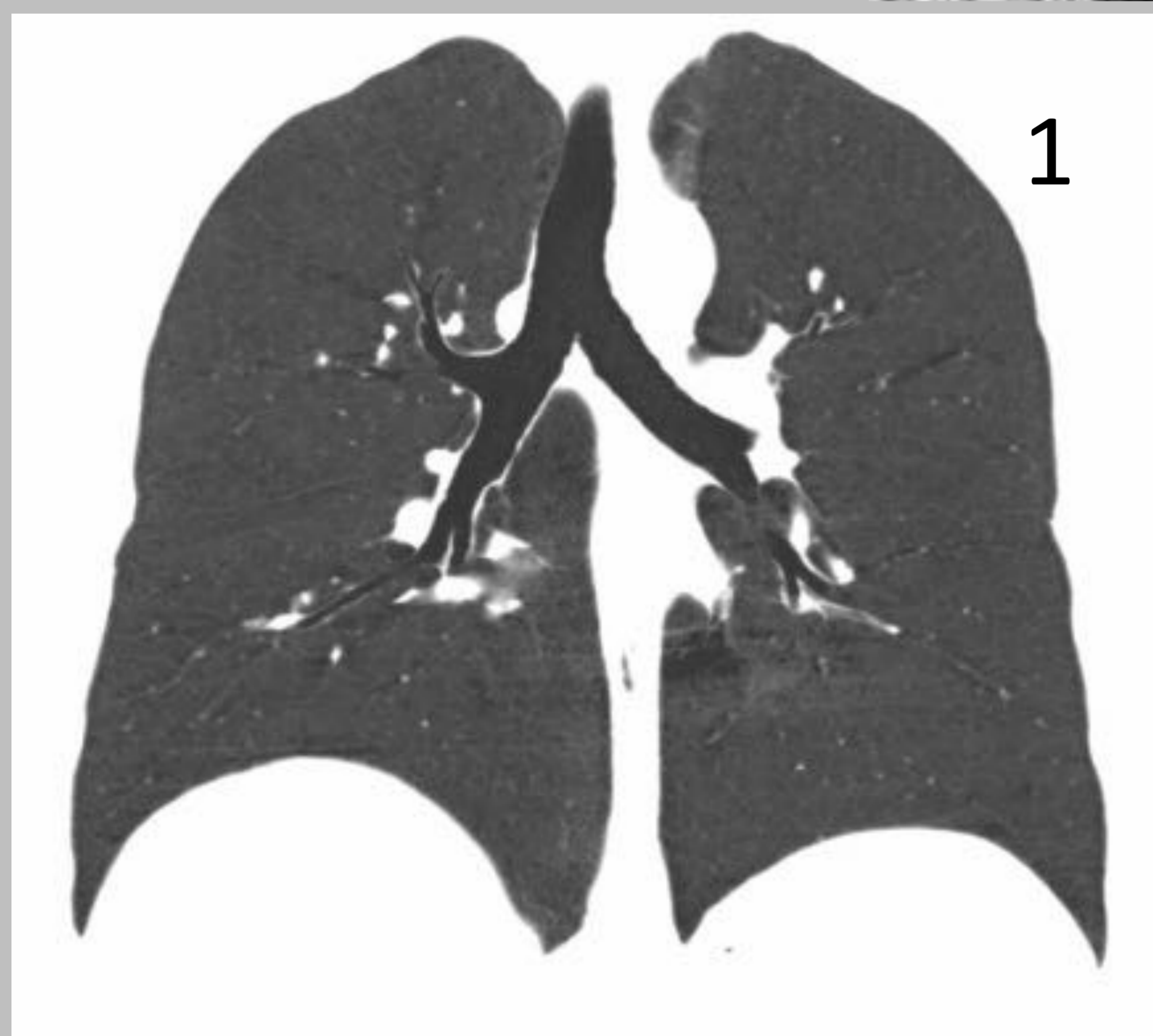
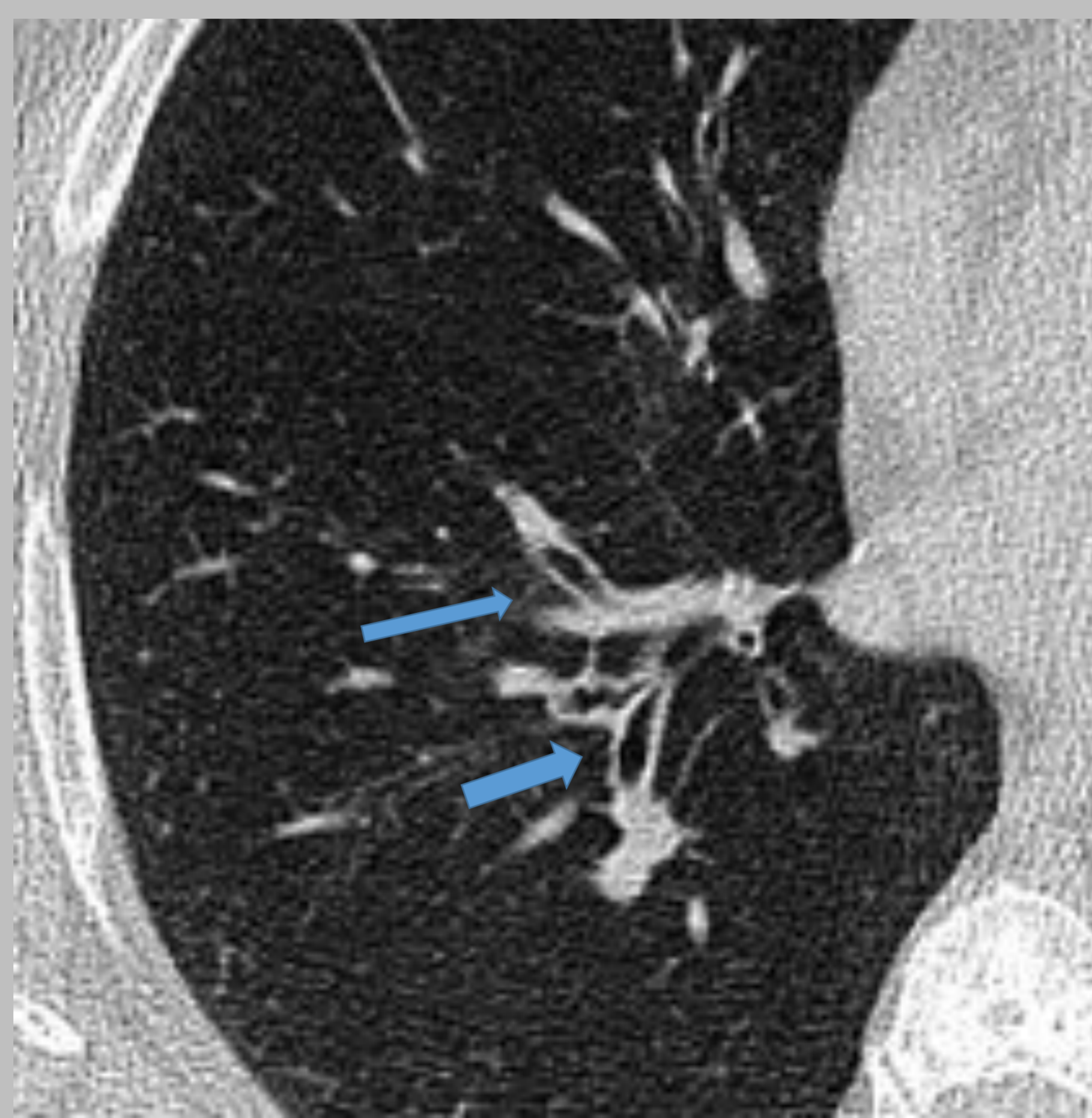
- La prevalencia es muy variable dependiendo de los criterios usados para diagnóstico de la enfermedad y de la población estudiada. Puede manifestarse de las siguientes formas:
- **-Bronquiectasias:** Presentes en 30% de los pacientes con AR. Generalmente de tipo cilíndrico, suelen ir asociadas a enfermedad de pequeña vía aérea.
- **-Bronquiolitis obliterante (BO):** mal pronóstico, cursa con disnea progresiva y obstrucción irreversible del flujo aéreo. Se produce un estrechamiento concéntrico de la luz de los bronquiolos membranosos. A veces se asocia al uso de d-penicilamina y sulfasalazina. Es más frecuente en mujeres. La radiografía simple puede ser normal o presentar signos de hiperinsuflación pulmonar, la TAC presenta un patrón “en mosaico” con signos de atrapamiento aéreo (importante realizar estudio en espiración) y suele asociar engrosamiento de paredes bronquiales y discretas bronquiectasias.
- **-Bronquiolitis folicular:** poco frecuente, se caracteriza por la presencia de folículos linfoides hiperplásicos bronquiales y peribronquiales. En la radiografía simple suele visualizarse un patrón reticular o nodular y en la TAC nódulos centrolobulillares y peribronquiales, engrosamiento de las paredes bronquiales y patrón parcheado en “vidrio deslustrado”. A veces la TAC no muestra ningún hallazgo.

BRONQUIECTASIAS



BRONQUIECTASIAS Y ENGROSAMIENTO DE PAREDES BRONQUIALES (FLECHAS) EN MUJER DE 59 AÑOS CON AR

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE



VARÓN DE 60 AÑOS CON AR Y BO

TAC :ENGROSAMIENTO DE PAREDES BRONQUIALES (flechas) Y PATRÓN EN MOSAICO EN ESPIRACIÓN (MINIP CORONAL, fig. 3 y 4) EN RELACIÓN CON ATRAPAMIENTO AÉREO

3-PULMÓN:

- 3.1-NÓDULOS
- 3.2-EPI
- 3.3-TOXICIDAD POR FÁRMACOS
- 3.4-INFECCIONES SECUNDARIAS A LA INMUNOSUPRESIÓN

3.1-NÓDULOS

Nódulos Reumatoides

- Son la única manifestación específica de la AR. Son más frecuentes en varones, suelen ir asociados a nódulos subcutáneos y generalmente aparecen en estadios avanzados de la enfermedad aunque se han descrito casos que preceden a la artropatía.
- Están constituidos por un centro necrótico rodeado de linfocitos, macrófagos, histiocitos y células plasmáticas, asociado a vasculitis periférica.
- No reflejan actividad de la enfermedad. Pueden aparecer y evolucionar o regresar sin tener ninguna relación con la evolución de la artritis.

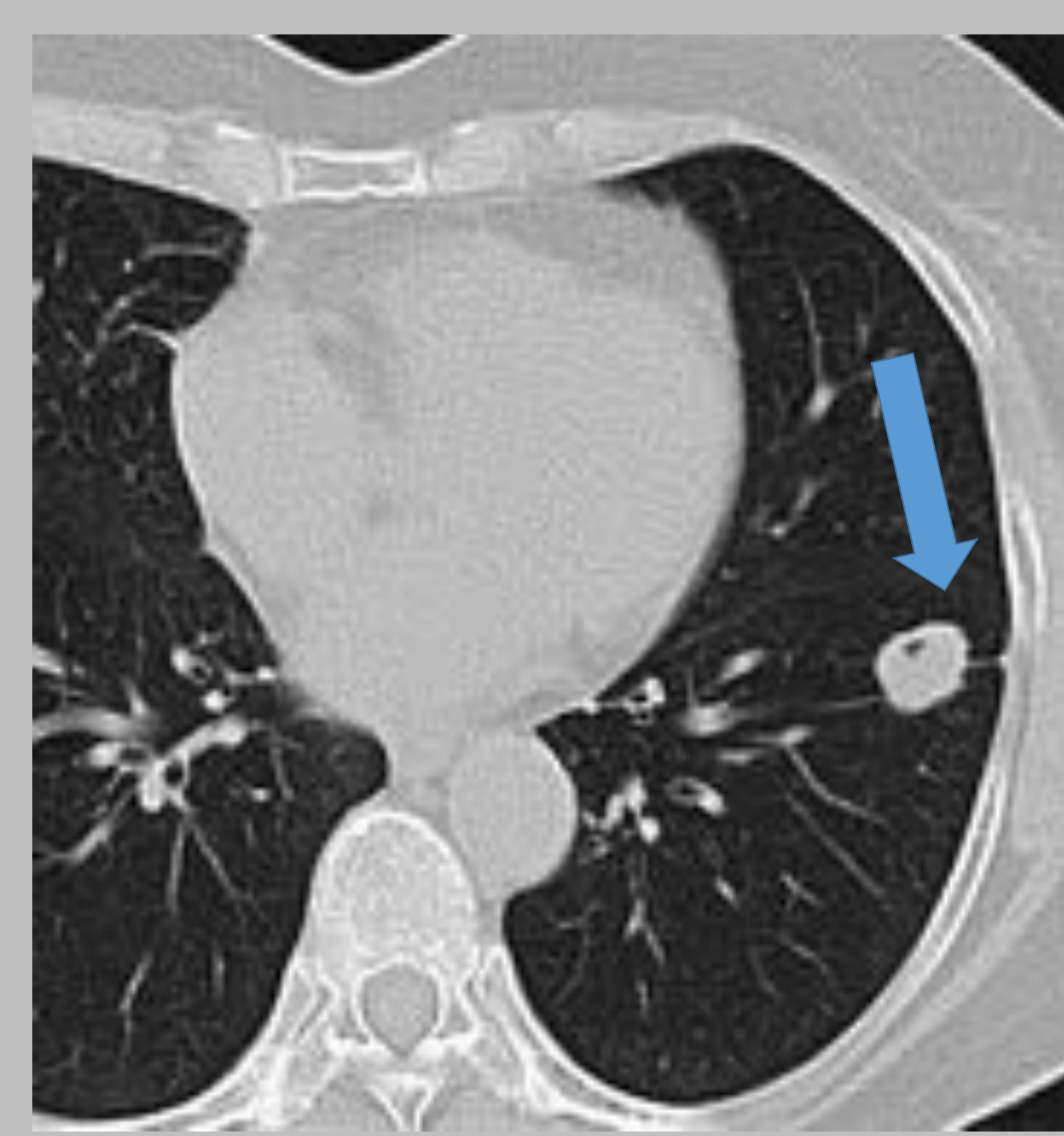
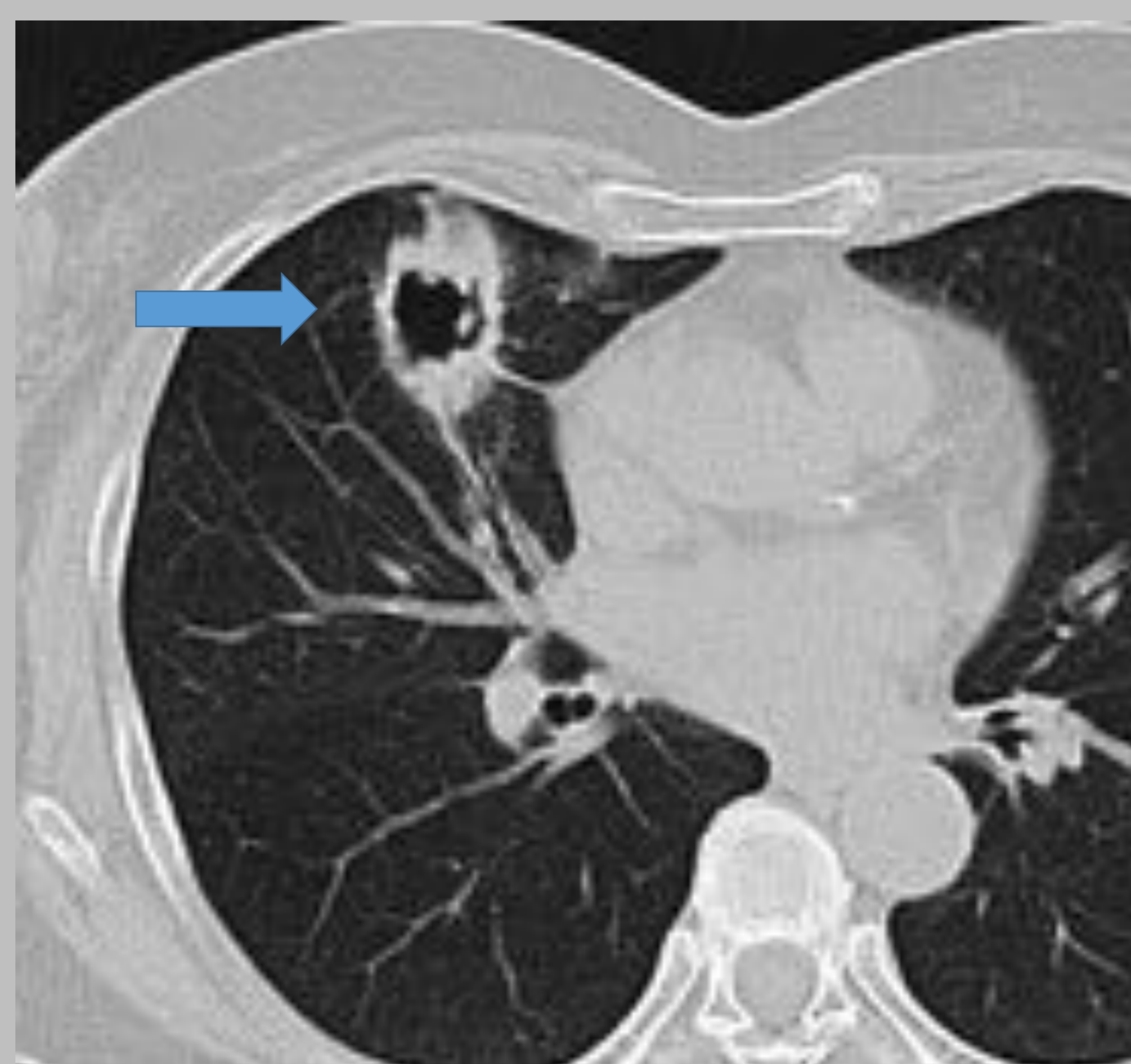
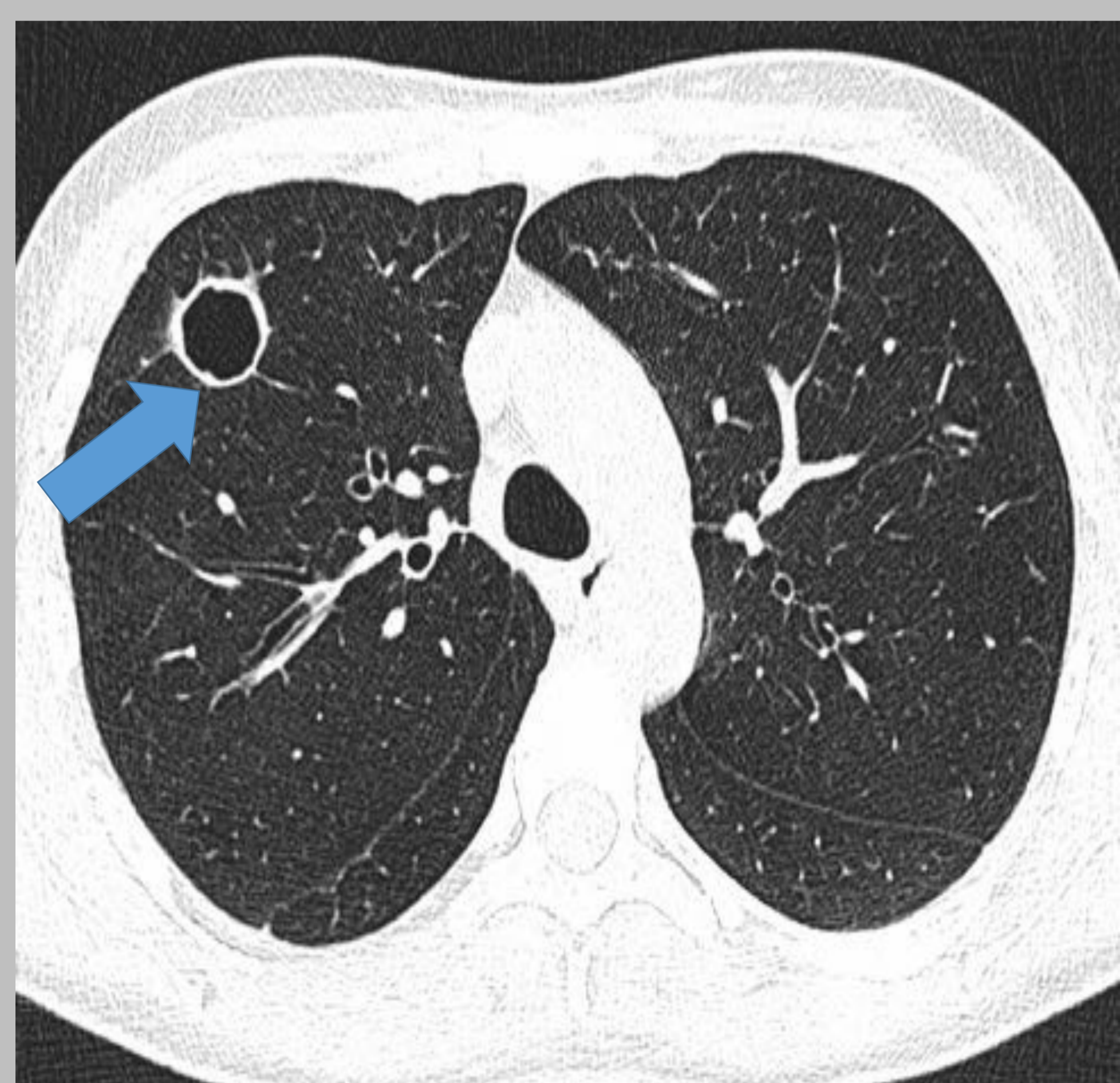
Nódulos Reumatoides

- Generalmente se localizan en región periférica, están bien definidos, con un tamaño que va de milímetros a pocos centímetros, el 50% cavitan. Pueden ser solitarios o múltiples (más común). Suelen localizarse en campos superiores y medios.
- Suelen ser asintomáticos, aunque la cavitación de los nódulos puede producir complicaciones incluyendo derrame pleural, neumotórax, fístula broncopleural, hemoptisis e infección.
- Pueden aumentar de tamaño y número, resolverse por completo o permanecer estables durante muchos años. No requieren, en la mayoría de los casos, un tratamiento específico.
- Plantean diagnóstico diferencial con metástasis o con tumor primario maligno sobre todo si existen antecedentes tabáquicos por lo que requieren seguimiento o confirmación histológica.
- La TAC es la técnica más útil para identificar y definir las características de los nódulos y para el seguimiento de los mismos.

Síndrome de Caplan

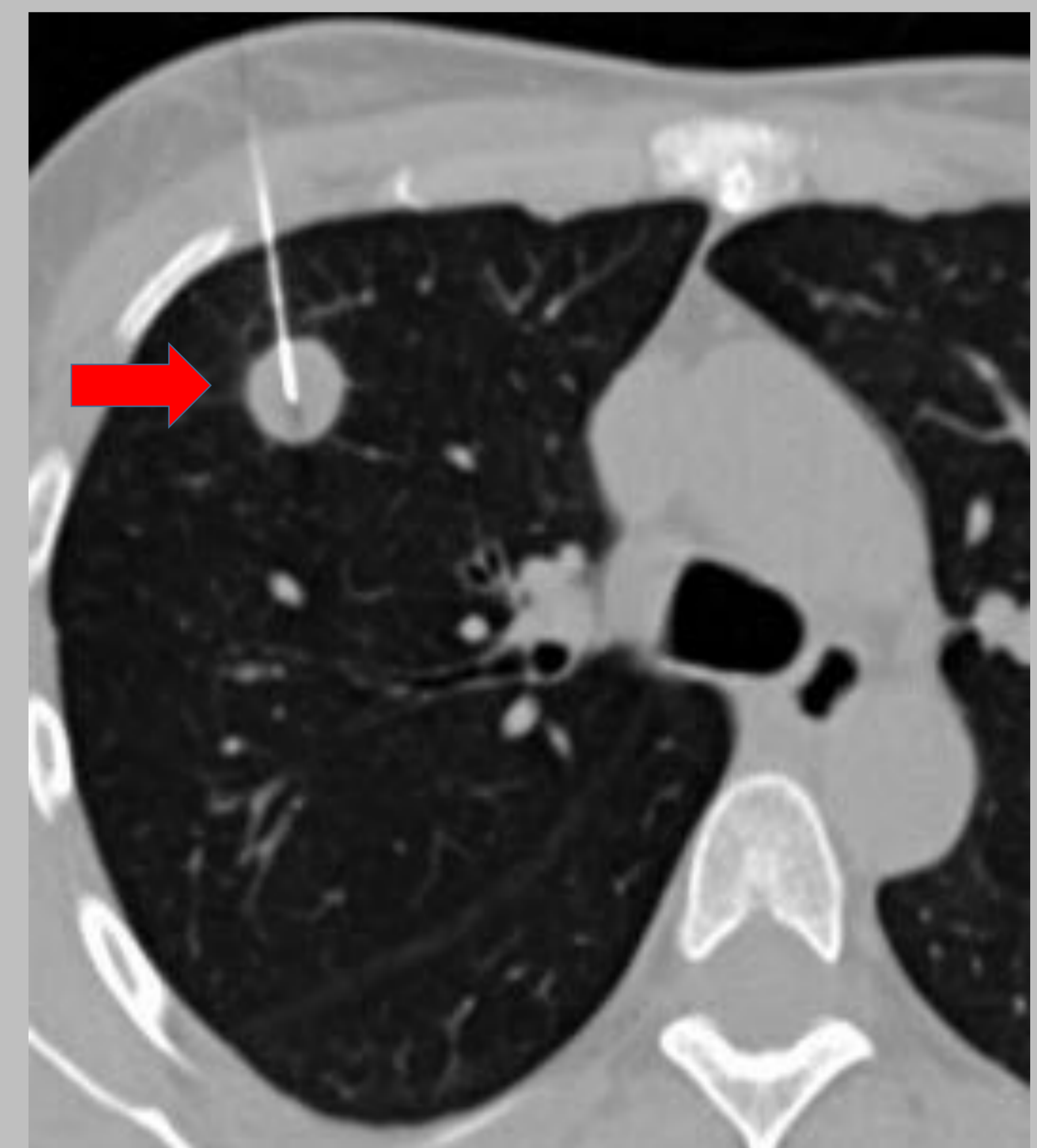
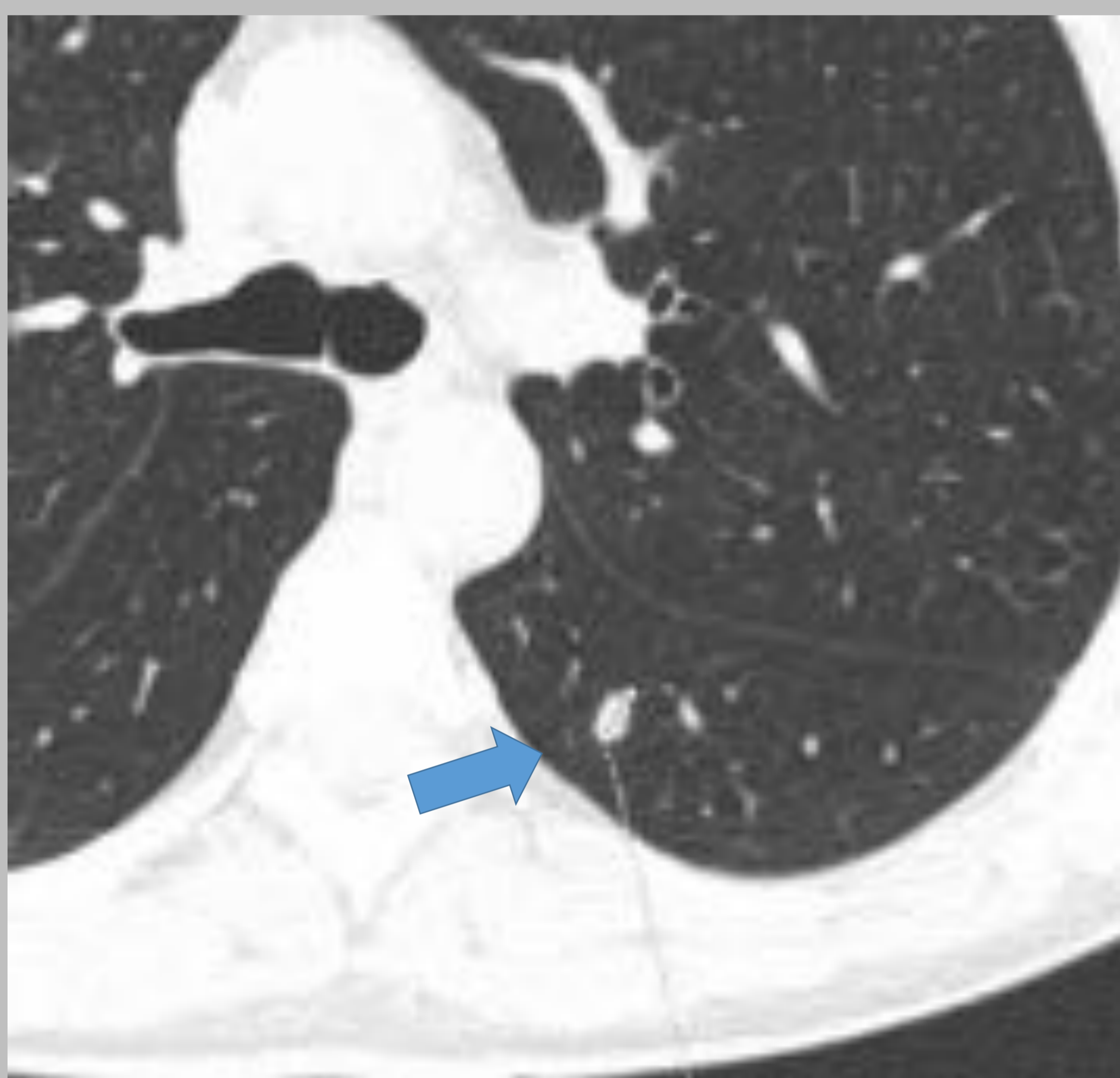
- Asociación de AR y neumoconiosis (carbón, asbesto y sílice).
- Se caracteriza por rápido desarrollo de múltiples nódulos periféricos (los nódulos pueden cavitarse y calcificarse) asociados a moderada obstrucción del flujo aéreo. Puede complicarse con fibrosis masiva progresiva.

NÓDULOS REUMATOIDES



Tres ejemplos de nódulos reumatoides cavitados, los tres de localización periférica, con diferentes grados de cavitación.

NÓDULOS REUMATOIDES



El tamaño de los nódulos reumatoides puede variar de milímetros a varios centímetros, pueden ser solitarios o múltiples, generalmente periféricos y de bordes bien definidos.

Es necesario seguimiento o realizar PAAF (flecha roja) o biopsia para diferenciar de malignidad u otras etiologías.

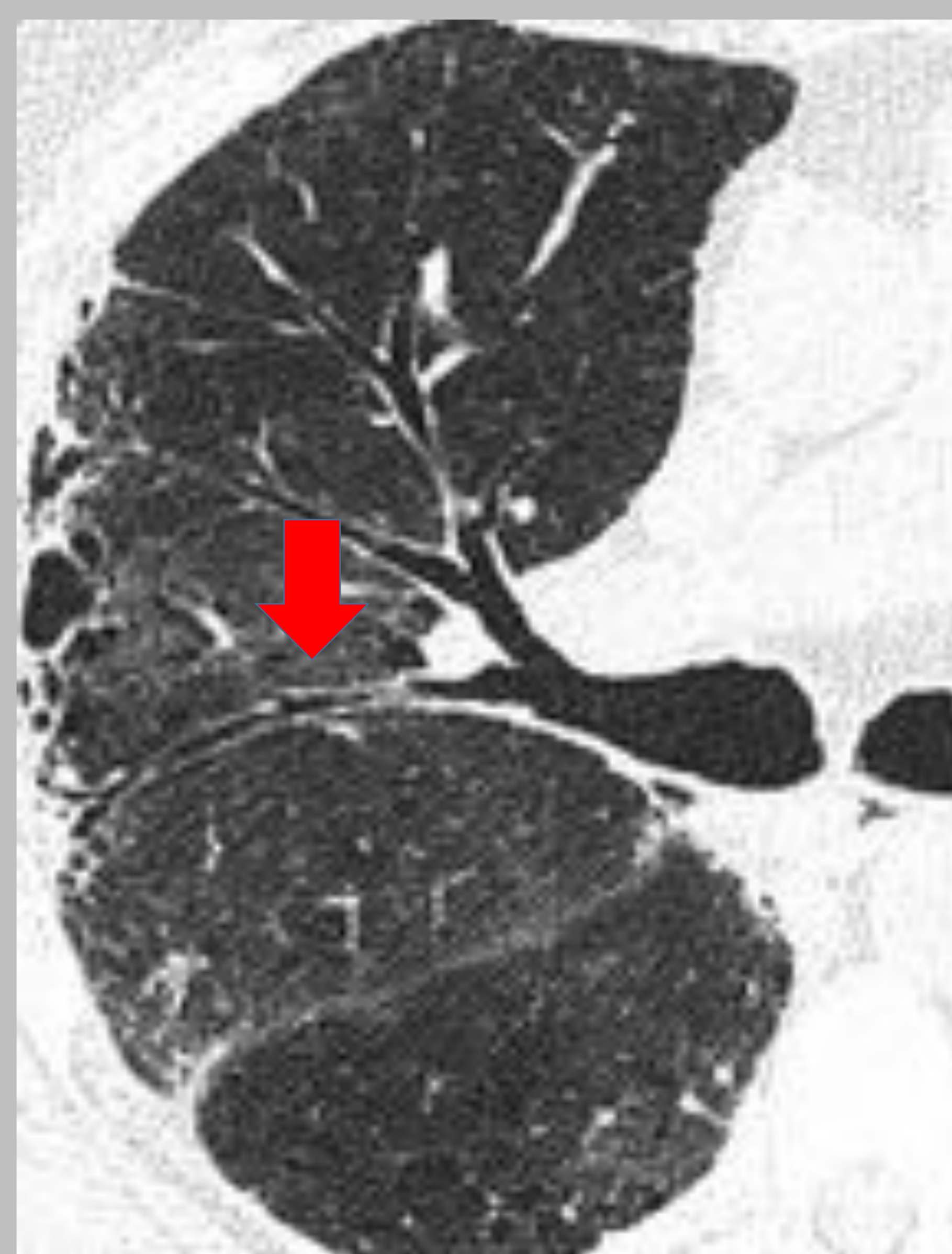
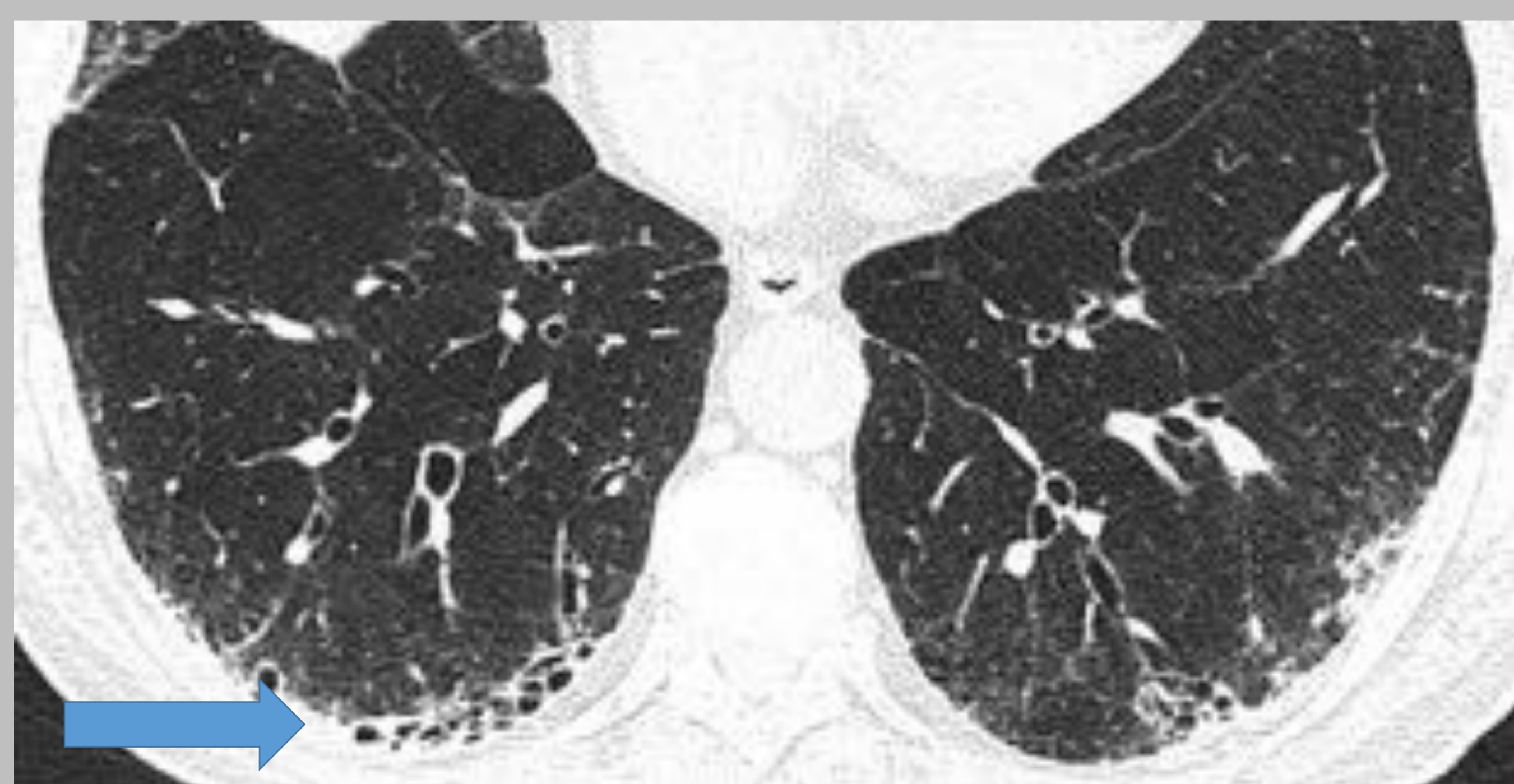
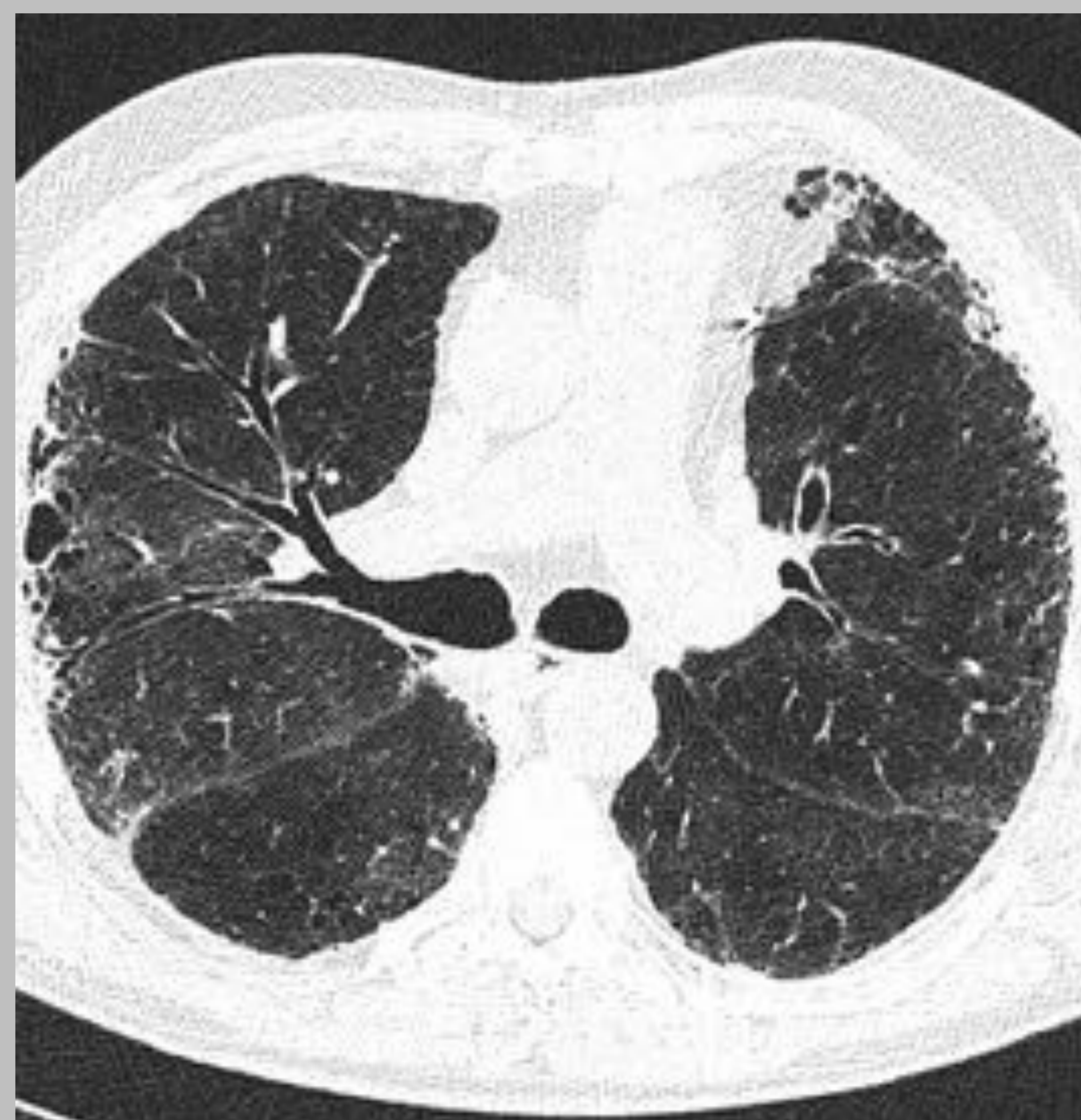
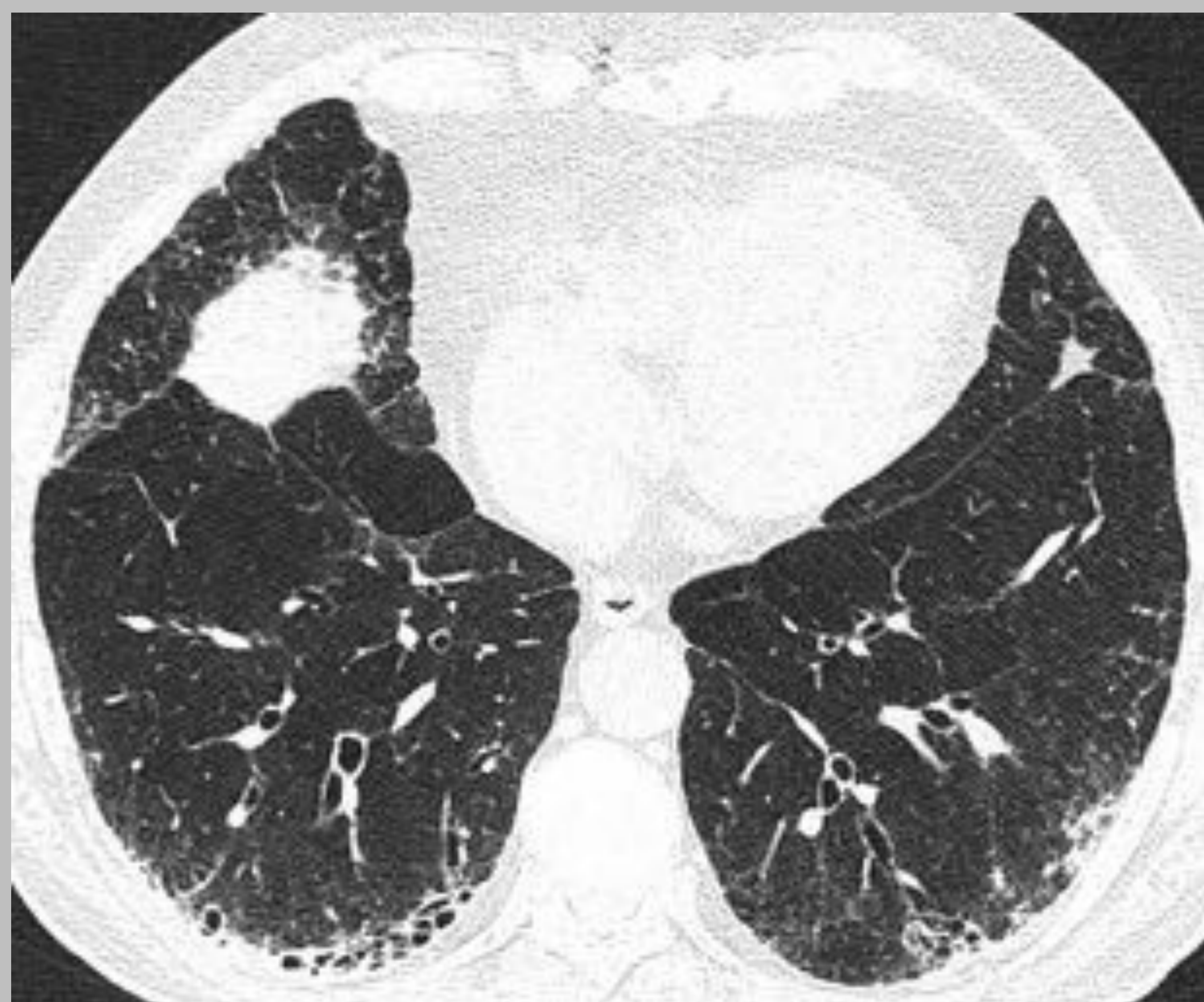
3.2- EPI-AR

- Es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. Los patrones histológicos son idénticos a los de las neumonitis intersticiales idiopáticas. EL patrón histológico mas frecuente es la NIU, seguido por la NINE.
- Los síntomas mas frecuentes son disnea de esfuerzo, seguida de tos no productiva. La EPI es mas frecuente en el varón y generalmente se presenta posterior a la artropatía aunque a veces puede precederla.
- El diagnóstico se basa en la combinación de síntomas clínicos, pruebas funcionales, hallazgos radiológicos (tabla2) y en algunos casos puede ser necesario el estudio histológico. La broncoscopia y el lavado broncoalveolar pueden ser útiles para realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades intersticiales, descartar infecciones pulmonares o enfermedad inducida por fármacos.
- La supervivencia media de los pacientes con EPI y AR es inferior al 40% a los cinco años (hay que considerar que el patrón de NIU es el mas habitual). En general, la evolución y el pronóstico de los pacientes con EPI asociada a AR son mejores que los de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.
- La **TACAR** es la técnica radiológica de elección en la valoración de la afectación intersticial pulmonar. Los hallazgos son muy variados dependiendo del tipo de EPI (patrón reticular, vidrio deslustrado, engrosamiento de paredes bronquiales, dilataciones bronquiales, consolidaciones, micronódulos, panalización...) (tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos radiológicos en la EPI asociadas a AR

Neumonía intersticial usual (NIU)	<ul style="list-style-type: none">-panalización-bronquiectasias de tracción-patrón reticular-escasas áreas de vidrio deslustrado-distribución subpleural y basal
Neumonía intersticial no específica (NINE)	<ul style="list-style-type: none">-vidrio deslustrado-bronquiectasias de tracción en fases avanzadas-distribución periférica y basal, respeta la zona inmediatamente subpleural
Neumonía organizada criptogénica (NOC)	<ul style="list-style-type: none">-condensaciones, nódulos o vidrio deslustrado de distribución parcheada, periféricas o peribroncovasculares-signo del halo inverso-fibrosis, generalmente discreta
Neumonía intersticial linfoidea (NIL)	<ul style="list-style-type: none">-nódulos centrolobulillares mal definidos-áreas multifocales de vidrio deslustrado-quistes
Daño alveolar difuso/NIA	<ul style="list-style-type: none">-consolidaciones y vidrio deslustrado difuso-bronquiectasias en fases tardías

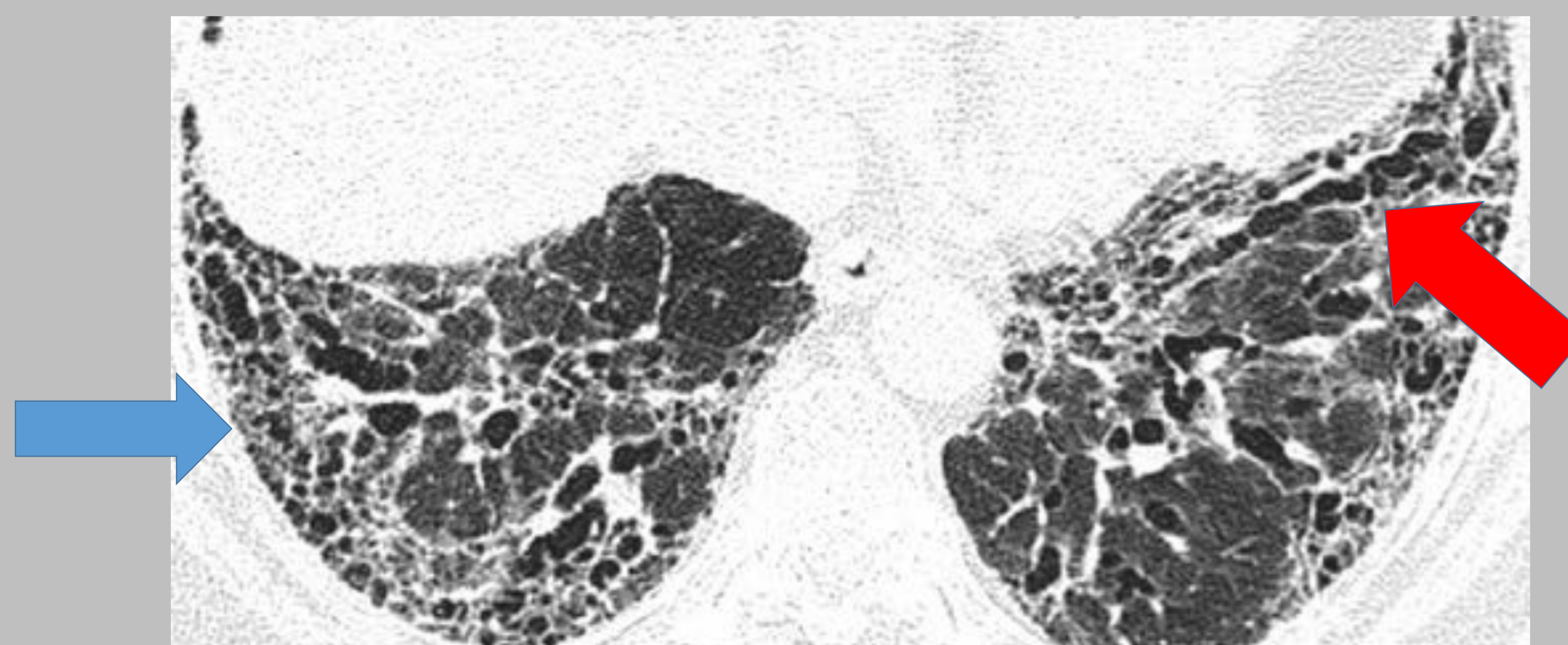
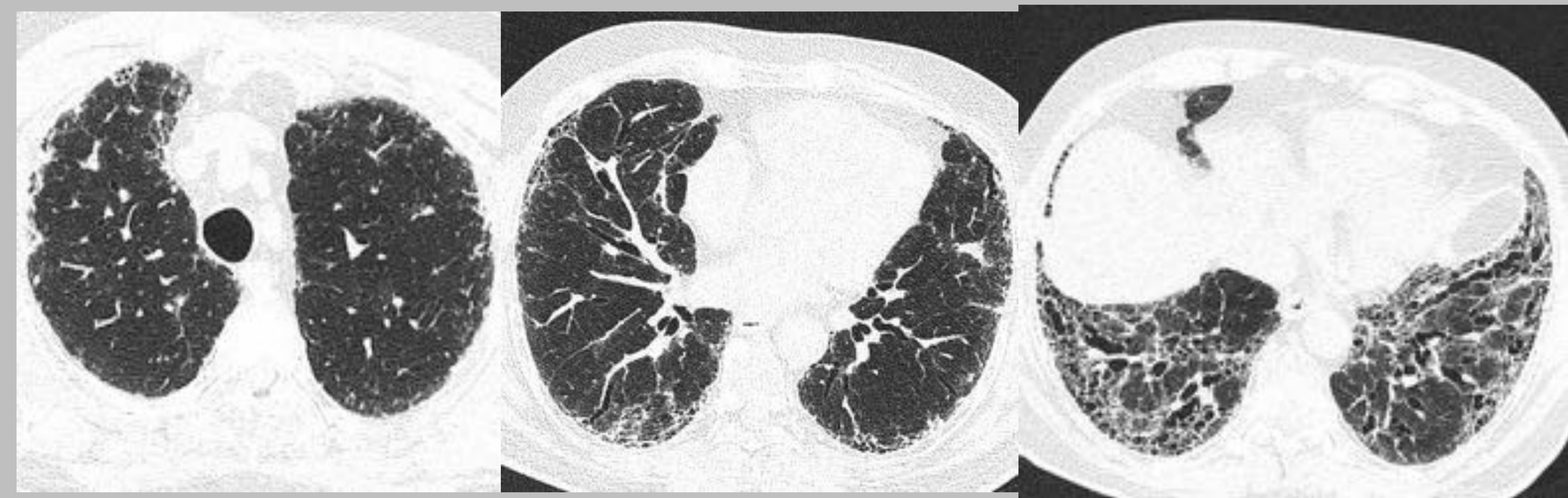
NIU-AR



Varón de 63 años con historia de AR y EPI con patrón de NIU:

- predominio basal y subpleural
- panalización (flecha azul)
- bronquiectasias de tracción (flecha roja)
- retículo (flecha amarilla)

NIU-AR



VARÓN DE 67 AÑOS CON AR DE LARGA EVOLUCIÓN.

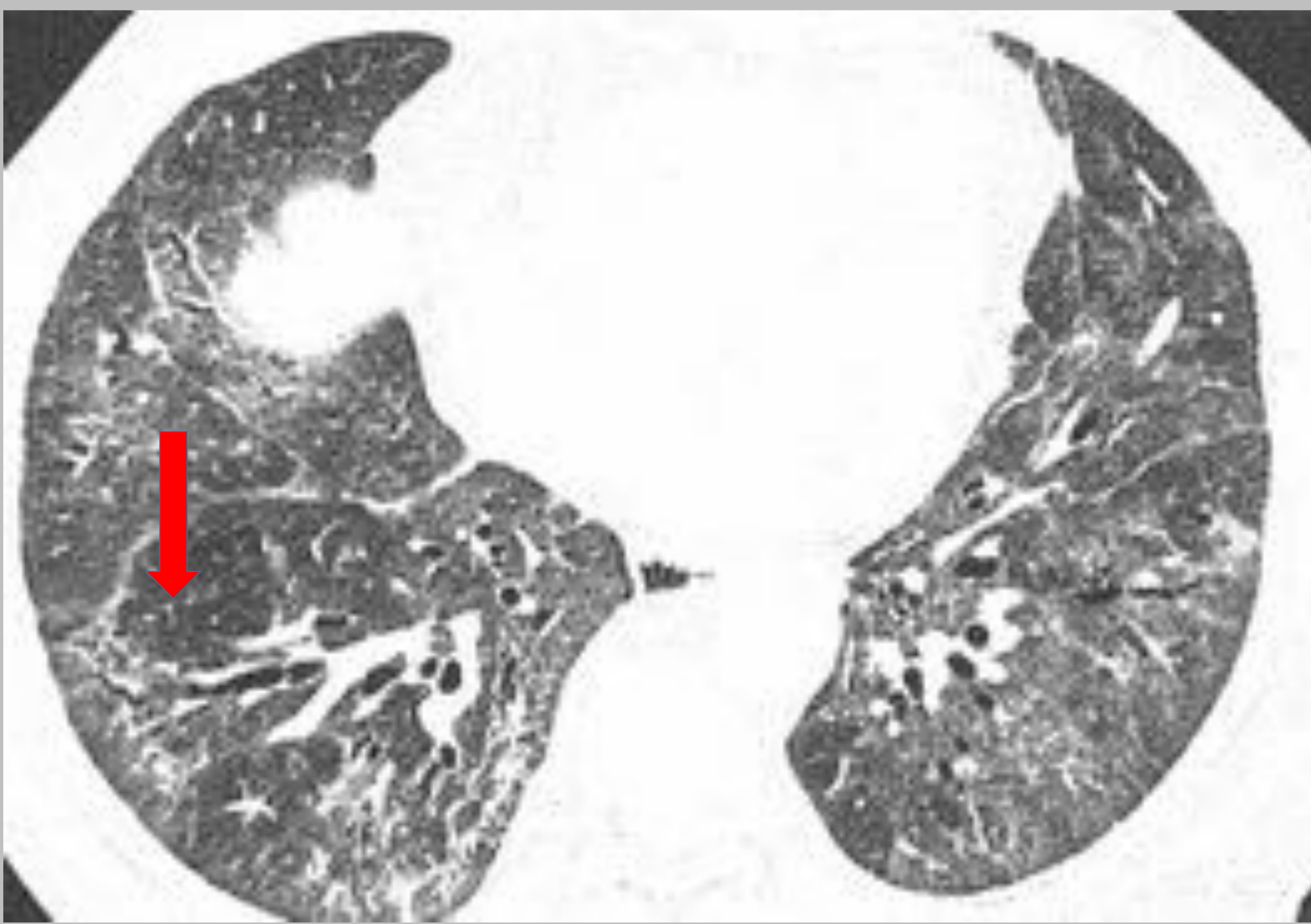
AFECCIÓN INTERSTICIAL PULMONAR CON PATRÓN NIU:

-panalización (flecha azul)

-distorsión de la arquitectura con bronquiectasias de tracción (flecha roja)

-predominio basal y subpleural

NINE-AR



VARÓN DE 64 AÑOS CON AR Y ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.

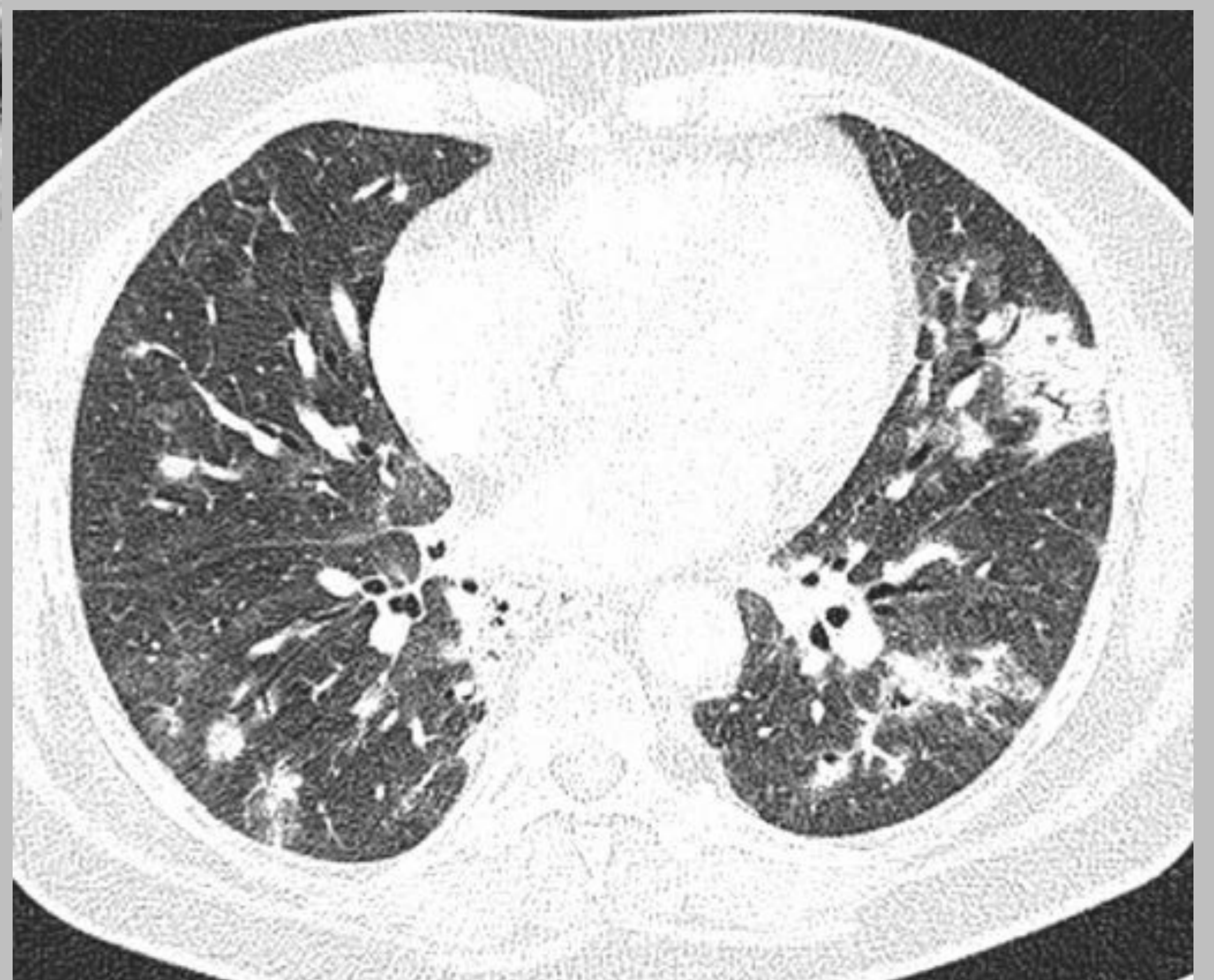
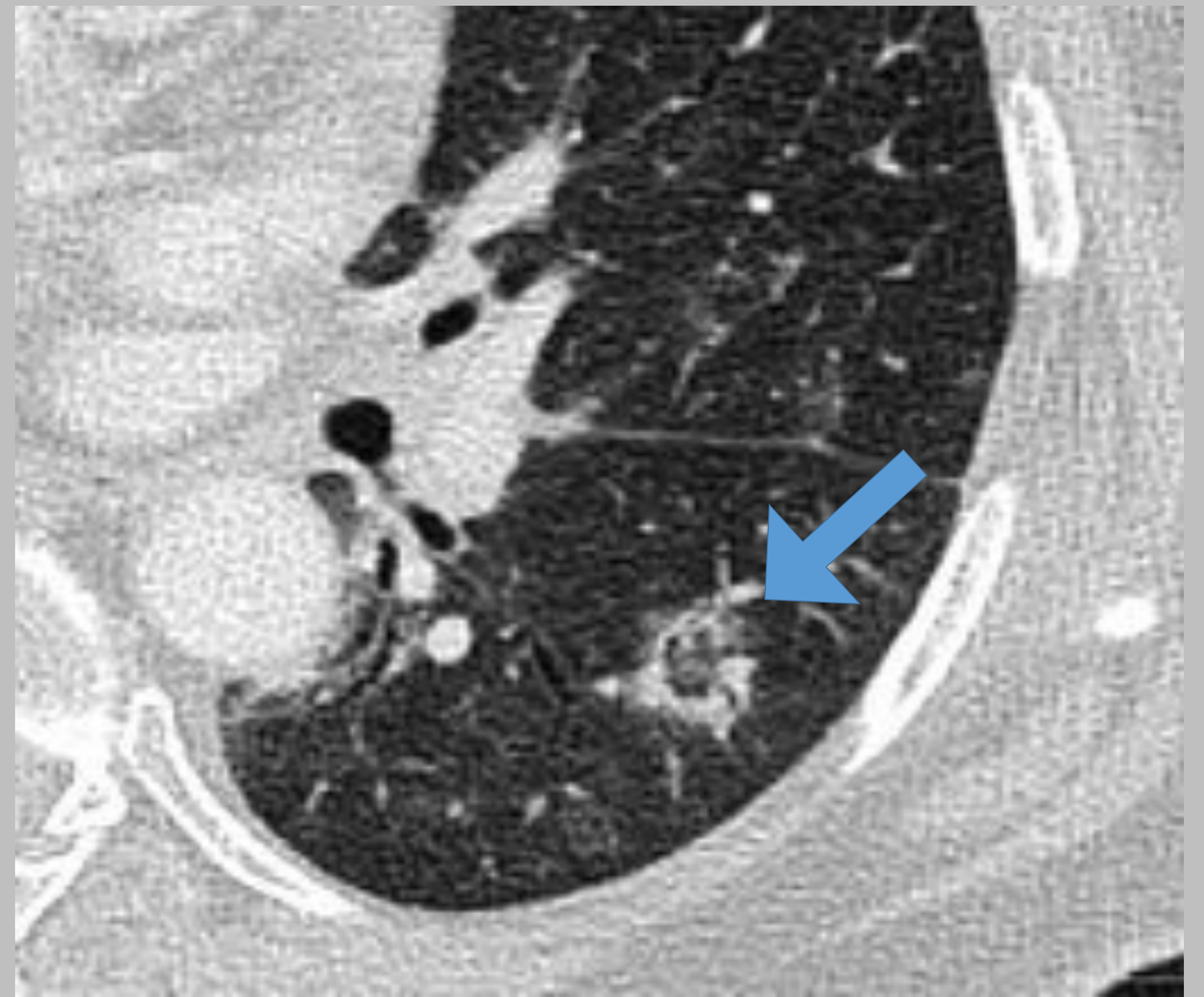
AFECCIÓN DEL INTERSTICIO PULMONAR CON PATRÓN NINE:

-vidrio deslustrado (flecha azul)

-bronquiectasias de tracción en fases avanzadas (flecha roja)

-distribución periférica y basal

NOC-AR

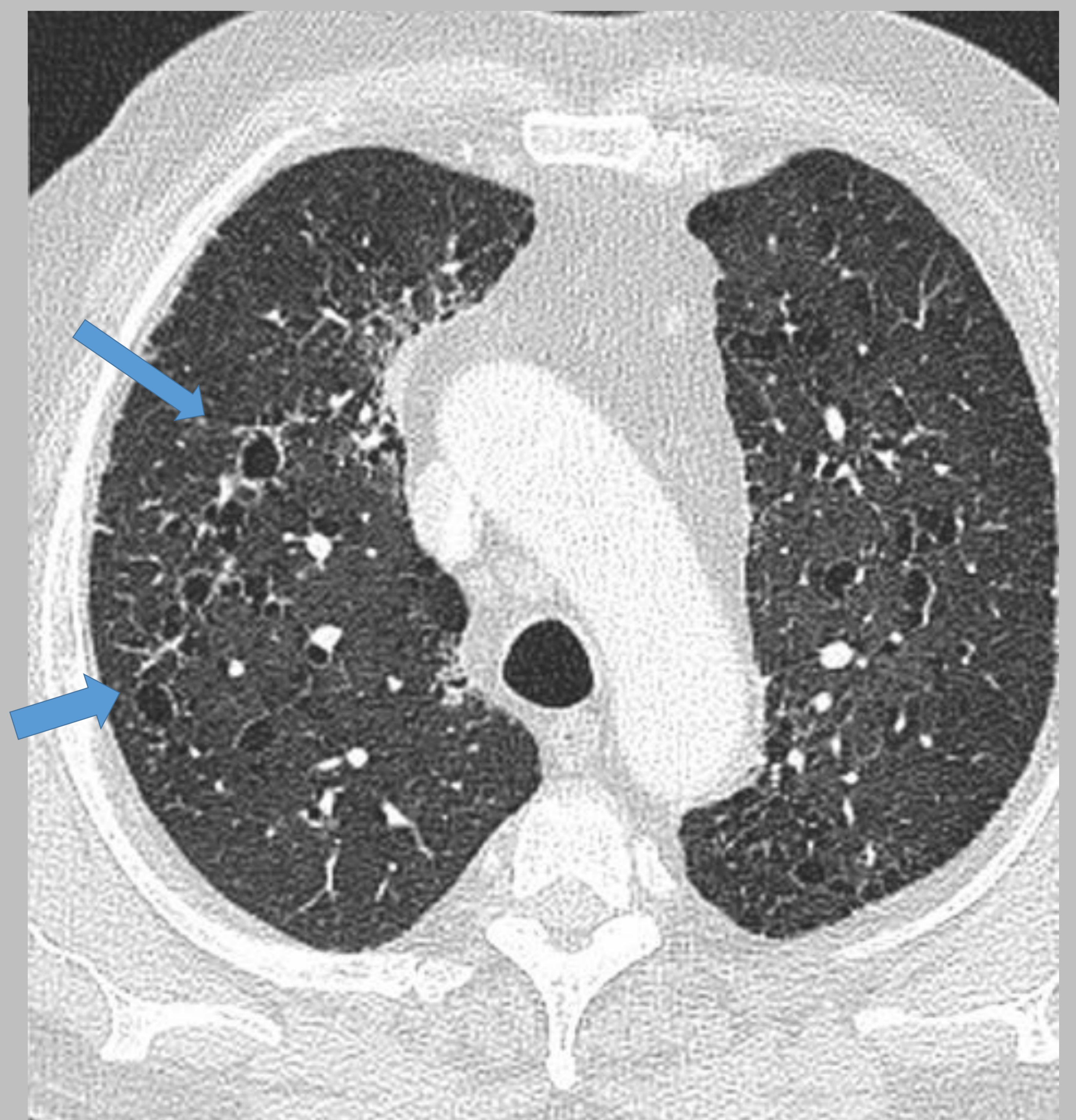
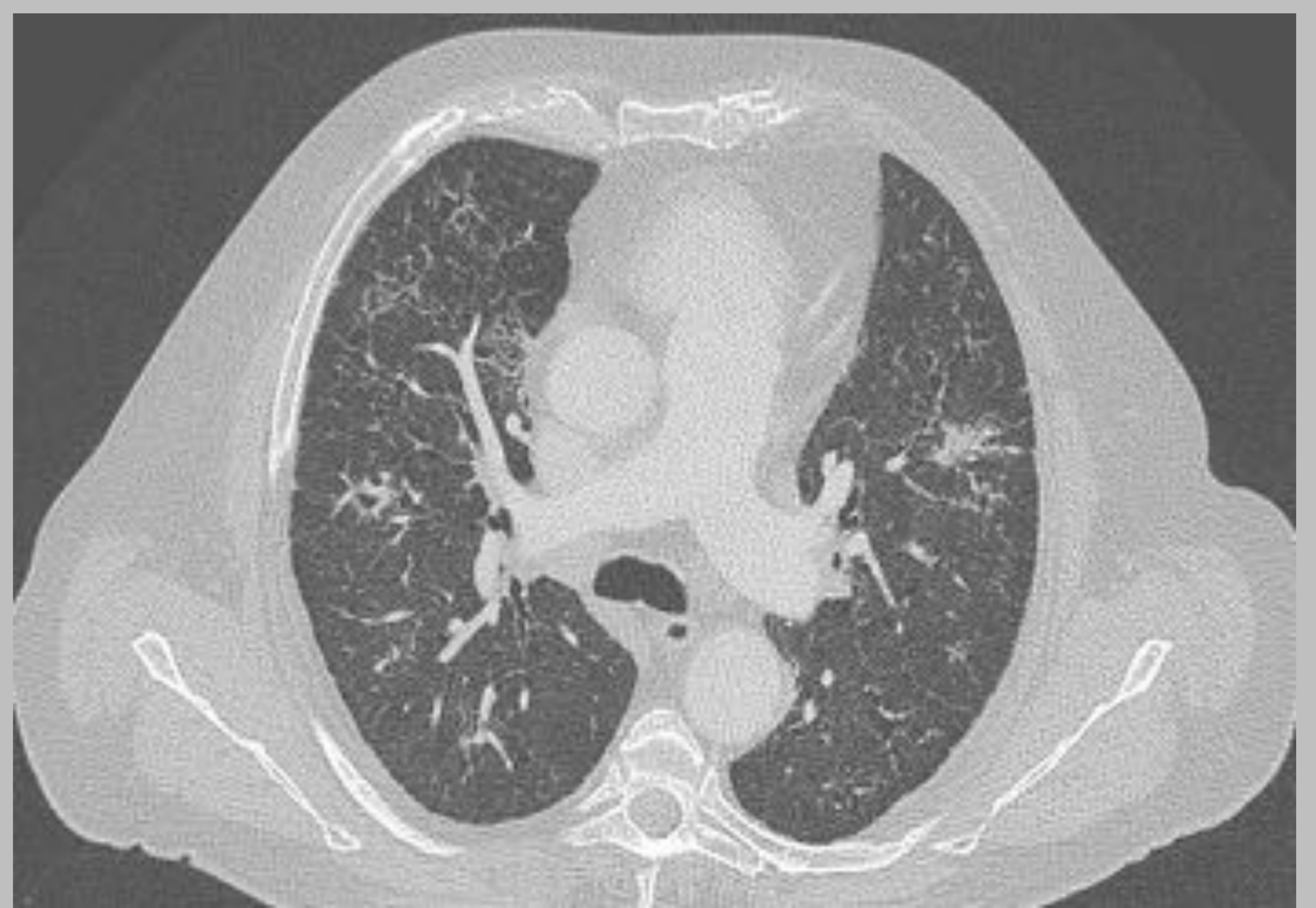
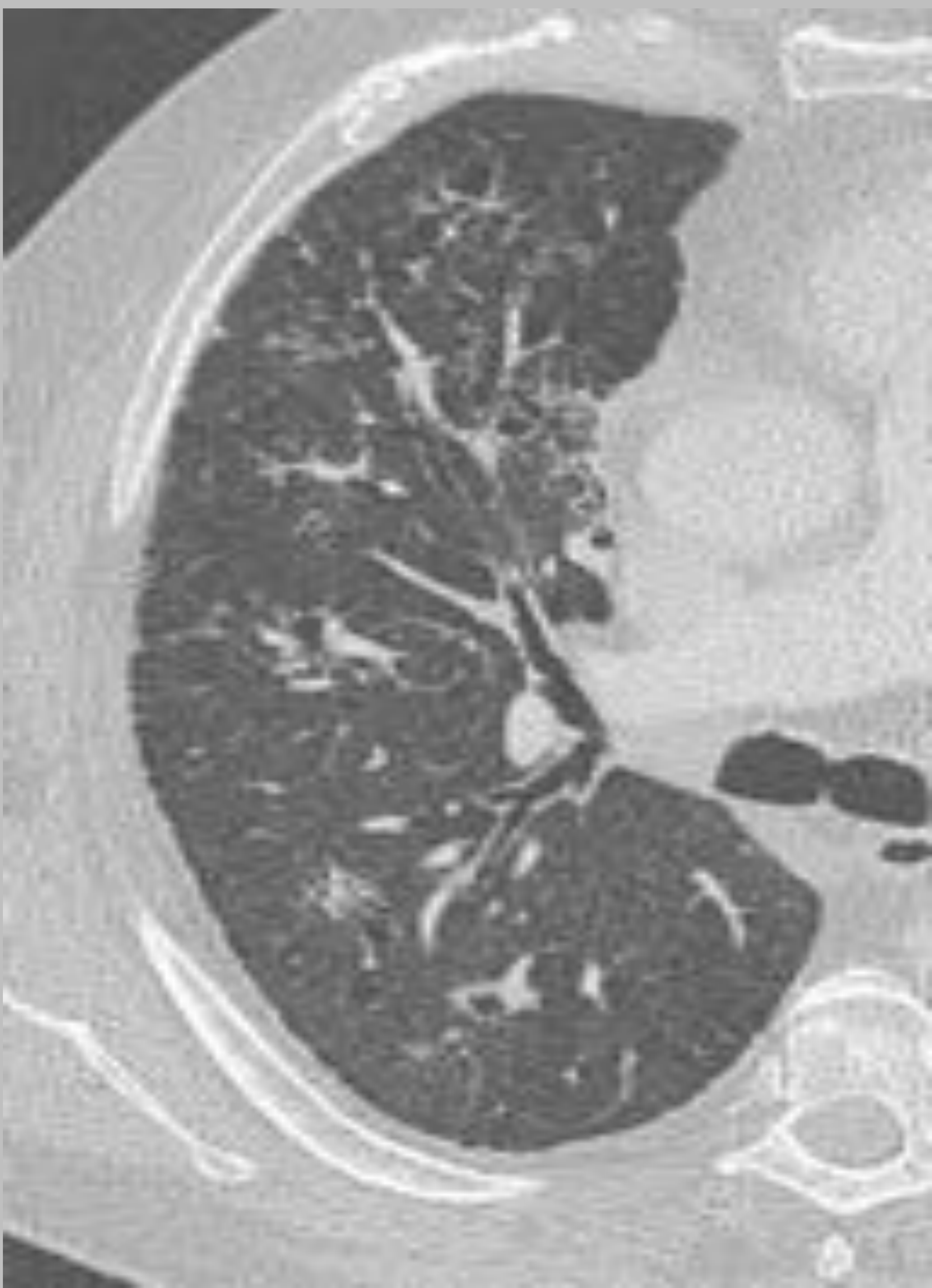


MUJER DE 60 AÑOS CON AR DE CINCO AÑOS DE EVOLUCIÓN Y NOC.

PATRÓN NOC:

- Opacidades nodulares y consolidaciones peribroncovasculares bilaterales.
- Signo del “halo invertido” (flecha azul)

NIL-AR



MUJER 63 AÑOS CON AR Y EPI CON PATRÓN NIL:

- patrón reticular
- vidrio deslustrado
- quistes (flecha azul)

EXACERBACION AGUDA DE EPI-AR



Varón 80 años con AR de larga evolución, con afectación intersticial pulmonar con patrón NIU (A). El paciente fallece tras cuadro de exacerbación aguda de la EPI: en la TAC se objetivaron extensas áreas de vidrio deslustrado de nueva aparición, corte axial a nivel de bases pulmonares (B) y coronal MINIP (C).

CRITERIOS DE EXACERBACIÓN AGUDA DE EPI:

- empeoramiento agudo de la disnea
- aparición de vidrio deslustrado y consolidaciones en TAC
- exclusión de otras causas: infección, insuficiencia cardiaca, TEP

3.3 TOXICIDAD PULMONAR POR FÁRMACOS

Se ha publicado una gran variedad de toxicidad pleuropulmonar por fármacos (tabla 3). Esta posibilidad siempre debe plantearse ante la aparición de sintomatología respiratoria. Entre los potenciales efectos adversos se incluye: neumonitis intersticial, afectación pleural, bronquiolitis obliterante, infección, edema pulmonar no cardiogénico, síndrome pulmonar-renal con hemorragia pulmonar y lupus secundario a fármacos.

Entre los fármacos empleados en la AR destacan:

METOTREXATO

Es el fármaco que con mas frecuencia produce toxicidad pulmonar en la AR. No depende de la dosis y generalmente la toxicidad pulmonar se presenta en los primeros seis meses de tratamiento.

La edad avanzada, la presencia de enfermedad intersticial previa y la alteración de las pruebas funcionales son factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis.

La NINE es el patrón más frecuente.

ANTI-TNF-ALFA (infliximab, etanercept y adalimumab)

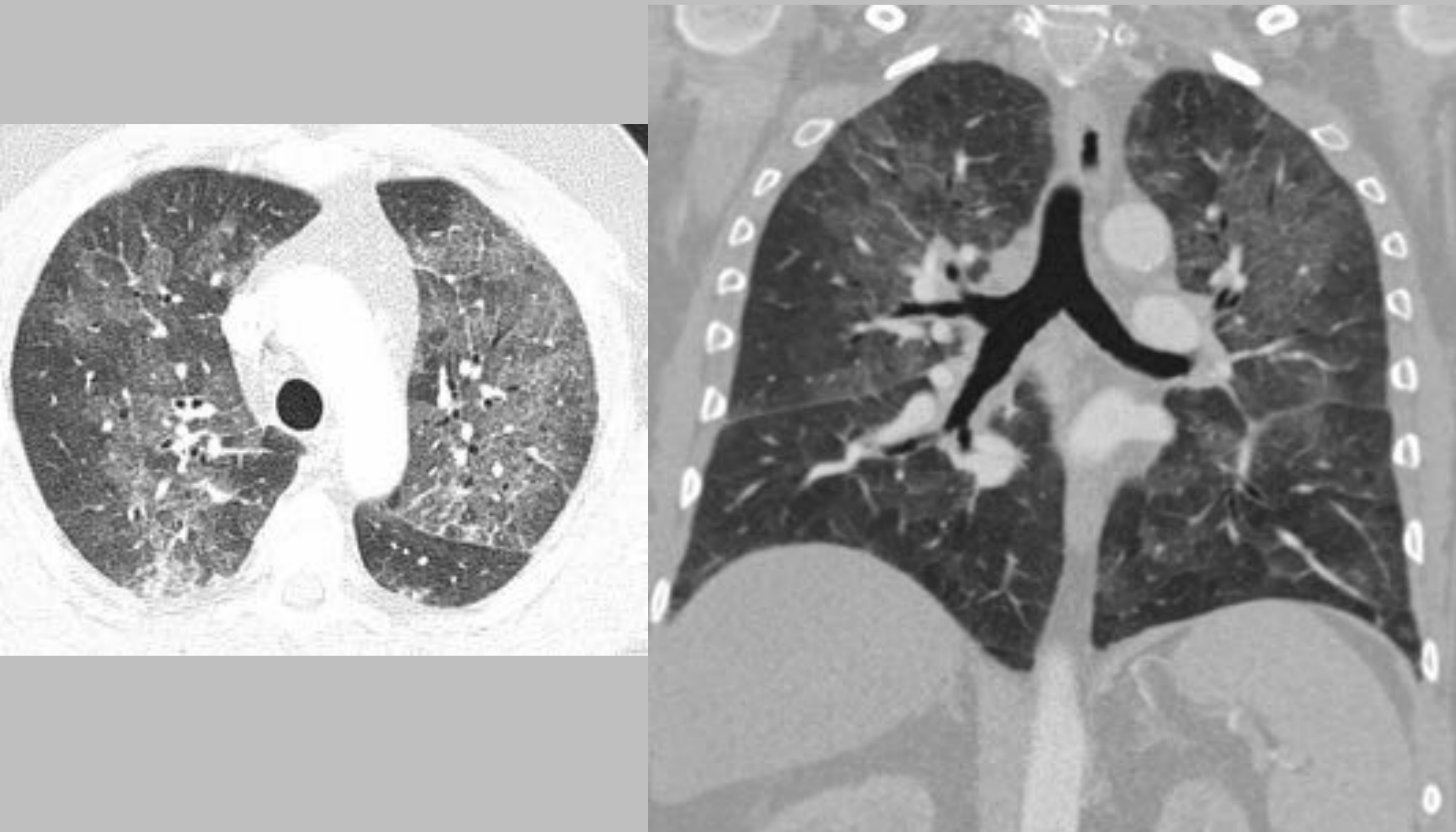
Sus efectos secundarios están relacionados con su acción inmunosupresora, lo que conlleva riesgo de infección, destacando la tuberculosis, pero también se han descrito casos de inicio de EPI y de exacerbación aguda de enfermedad intersticial. Las EPI relacionadas con estos fármacos son mas agresivas que las secundarias a Metotrexato y se suelen producir al poco tiempo de recibir dicho tratamiento.

LEFLUNOMIDA es la alternativa al metotrexato en pacientes que presentan enfermedad pulmonar subyacente sin embargo también se han descrito casos de neumonitis relacionadas con este fármaco (sobre todo en pacientes asiáticos).

Tabla 3. Toxicidad pulmonar por fármacos empleados en el tratamiento de la AR

Neumonitis	metotrexato, anti-TNF, leflunomida, ciclofosfamida, rituximab, oro, d-penicilamina, AINE, sulfasalazina, clorambucil, azatioprina, tocilizumab, anakinra
Fibrosis	metotrexato, oro, ciclofosfamida, azatioprina, sulfasalazina, clorambucil
BO	d-penicilamina, oro, sulfasalazina
Infección	anti-TNF, anakinra, metotrexato, corticoides, ciclofosfamida, abatacept, rituximab
Edema pulmonar no cardiogénico	aspirina (altas dosis), metotrexato, ciclofosfamida, rituximab, tocilizumab, AINE
Hemorragia pulmonar	d-penicilamina
Lupus inducido por fármacos	d-penicilamina, anti-TNF, sulfasalazina

TOXICIDAD POR METOTREXATO



NEUMONITIS SECUNDARIA AL USO DE METOTREXATO:

Paciente de 67 años con AR, a los dos meses de inicio de la terapia con metotrexato debuta con disnea, tos, mareo y náuseas.

-En TAC se visualizaron extensas áreas con patrón en vidrio deslustrado bilaterales. Las pruebas de laboratorio descartaron la etiología infecciosa.

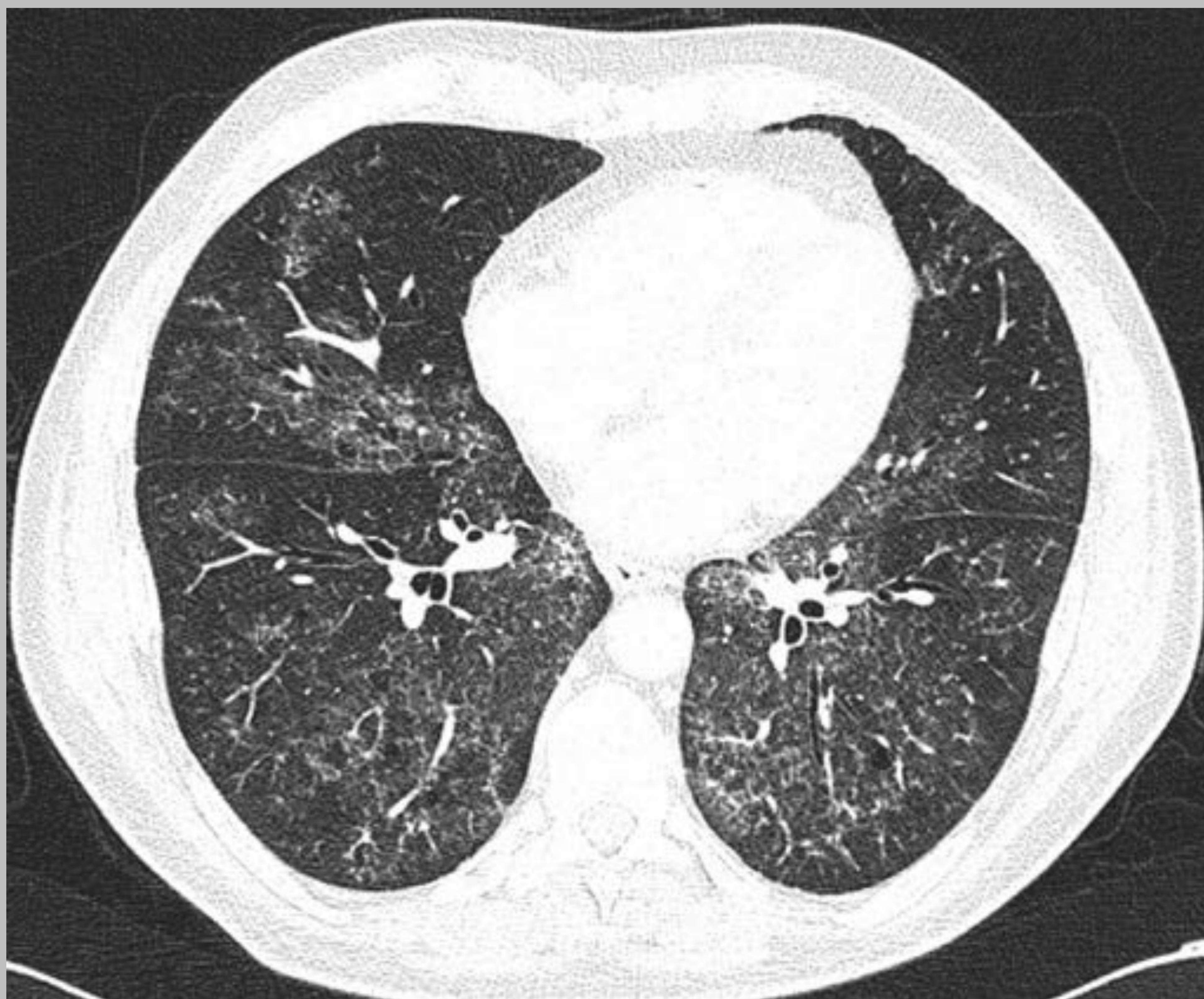
-Tras retirada del fármaco y tratamiento con esteroides mejoró la clínica de la paciente y las lesiones pulmonares se resolvieron completamente.

3.4-INFECCIONES SECUNDARIAS A LA INMUNOSUPRESIÓN

La prevalencia de las infecciones pulmonares en la AR varía sustancialmente entre los diferentes estudios. Los factores predisponentes son: patología pulmonar subyacente, anomalías en el sistema defensivo del huésped y el uso de drogas inmunosupresoras.

Los fármacos inmunosupresores y la nueva generación de agentes biológicos usados en el tratamiento de la AR favorecen la infección por gérmenes oportunistas, con especial incidencia de micobacterias tuberculosas y micobacterias atípicas, así como hongos y pneumocystis jiroveci.

NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN PACIENTE CON AR



Varón de 57 años con AR de 9 años de evolución, en tratamiento con esteroides y metotrexato

Neumonía por P.Jiroveci: vidrio deslustrado bilateral con leve engrosamiento septal (patrón en empedrado)

4- VASCULAR:

-**HTP** está presente en 20% de los pacientes con AR, generalmente secundaria a patología pulmonar, rara vez está provocada por vasculopatía de pequeño vaso relacionada con AR.

Signos en TACAR: dilatación del tronco de la arteria pulmonar, dilatación del ventrículo derecho, datos de insuficiencia tricuspídea (aumento de tamaño de la VCI y venas suprahepáticas)

-**Enfermedad tromboembólica** (discreto aumento del riesgo en pacientes con AR)

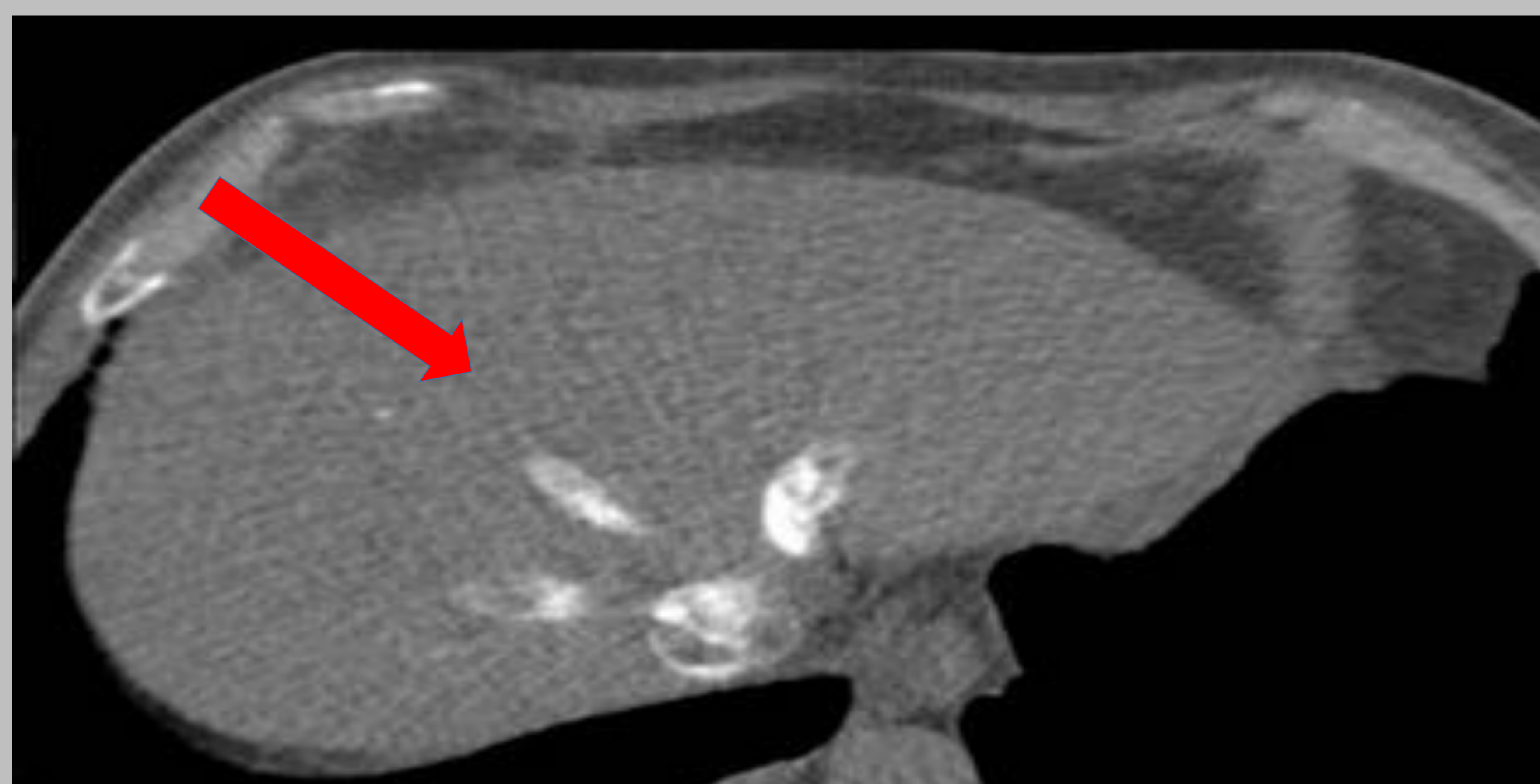
5-OTROS:

-**Enfermedad fibrobullosa apical** (similar a la descrita en pacientes con espondilitis anquilosante)

-**Alteración en la movilidad de la caja torácica** (relacionado con miopatía y rigidez torácica)

-**Cáncer pulmonar** (riesgo ligeramente mayor que en la población general)

HTP y AR



VARÓN DE 61 AÑOS CON AR E HTP.

Signos de HTP:

- Aumento de tamaño del tronco de la arteria pulmonar (>29 mm, $>$ que aorta ascendente, relación AP/Ao >1) flecha azul
- Aumento de tamaño del VD y AD , regurgitación de contraste a la VCI y suprahepáticas (insuficiencia tricuspídea) flechas rojas

Las **PAUTAS DE SEGUIMIENTO** de la enfermedad pleuropulmonar en los pacientes con AR no están claramente definidas:

- es difícil predecir que pacientes van a desarrollar enfermedad pleural o pulmonar y cuáles van a requerir tratamiento específico (son frecuentes la presencia de anomalías asintomáticas y no está claro la utilidad de la terapia en dichos pacientes)
- no hay uniformidad en la evolución y el pronóstico

En determinados casos es muy importante realizar un diagnóstico precoz y seguimiento estrecho (siendo la radiología una herramienta esencial):

- pacientes con posibilidad de riesgo vital (como en el caso de afectación cricoaritennoidea)
- pacientes con EPI-AR en tratamiento (por la alta morbilidad de las drogas usadas)
- pacientes en los que el tratamiento precoz puede mejorar el pronóstico (como en la EPI-AR en fase inflamatoria, no fibrótica)

Por último, resaltar que en los pacientes con AR que van a ser sometidos a **anestesia general** se debe descartar afectación de la articulación cricoaritennoidea para prevenir fallo respiratorio agudo tras extubación.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones pleuropulmonares de la AR son frecuentes y muy variadas, pueden derivarse tanto de la propia enfermedad como de los tratamientos utilizados y producen un aumento significativo de la morbimortalidad. La enfermedad pulmonar intersticial, la enfermedad pleural y la toxicidad por drogas son las más frecuentes. El radiólogo debe conocer estas enfermedades, detectarlas y diferenciarlas para garantizar un manejo clínico adecuado de estos pacientes.