



Afectación pulmonar intersticial en la artritis reumatoide

Antonio Michael Fernández, Elisa Antolinos Macho, Abel González Huete, Alba Salgado Parente, Miguel Ángel Gómez Bermejo, Sofía Ventura Díaz, María Ángeles Fernández Méndez, Ana García De Vicente

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

OBJETIVO DOCENTE

La afectación pulmonar intersticial es una de las formas más frecuentes de presentación extraarticular de la artritis reumatoide, y constituye un importante factor pronóstico. Existen diferentes patrones asociados cuyos signos radiológicos propios es importante identificar por su pronóstico variable, permitiendo sugerir en algunos casos un diagnóstico precoz de la enfermedad.

REVISIÓN DEL TEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología incierta, en la que están implicados multitud de factores. Aunque la forma de presentación típica es la poliartropatía, existe un gran espectro de afectación extraarticular. Un gran porcentaje de pacientes (60-80%) presentan manifestaciones respiratorias en el curso de su enfermedad, siendo la afectación pulmonar intersticial la segunda causa de mortalidad en estos pacientes (por detrás de la afectación cardiovascular). Su presentación puede preceder al diagnóstico de la enfermedad reumatoidea hasta en el 15% de los casos, y únicamente en un 10% es clínicamente significativa.

Los patrones más importantes a conocer, y en orden decreciente de frecuencia son: la Neumonía Intersticial Usual (NIU); de peor pronóstico, la Neumonía Intersticial No Específica (NINE) y la Neumonía Obstructiva (NO), existiendo otros patrones más minoritarios.

GENERALIDADES

La artritis reumatoide es la artropatía inflamatoria más frecuente.

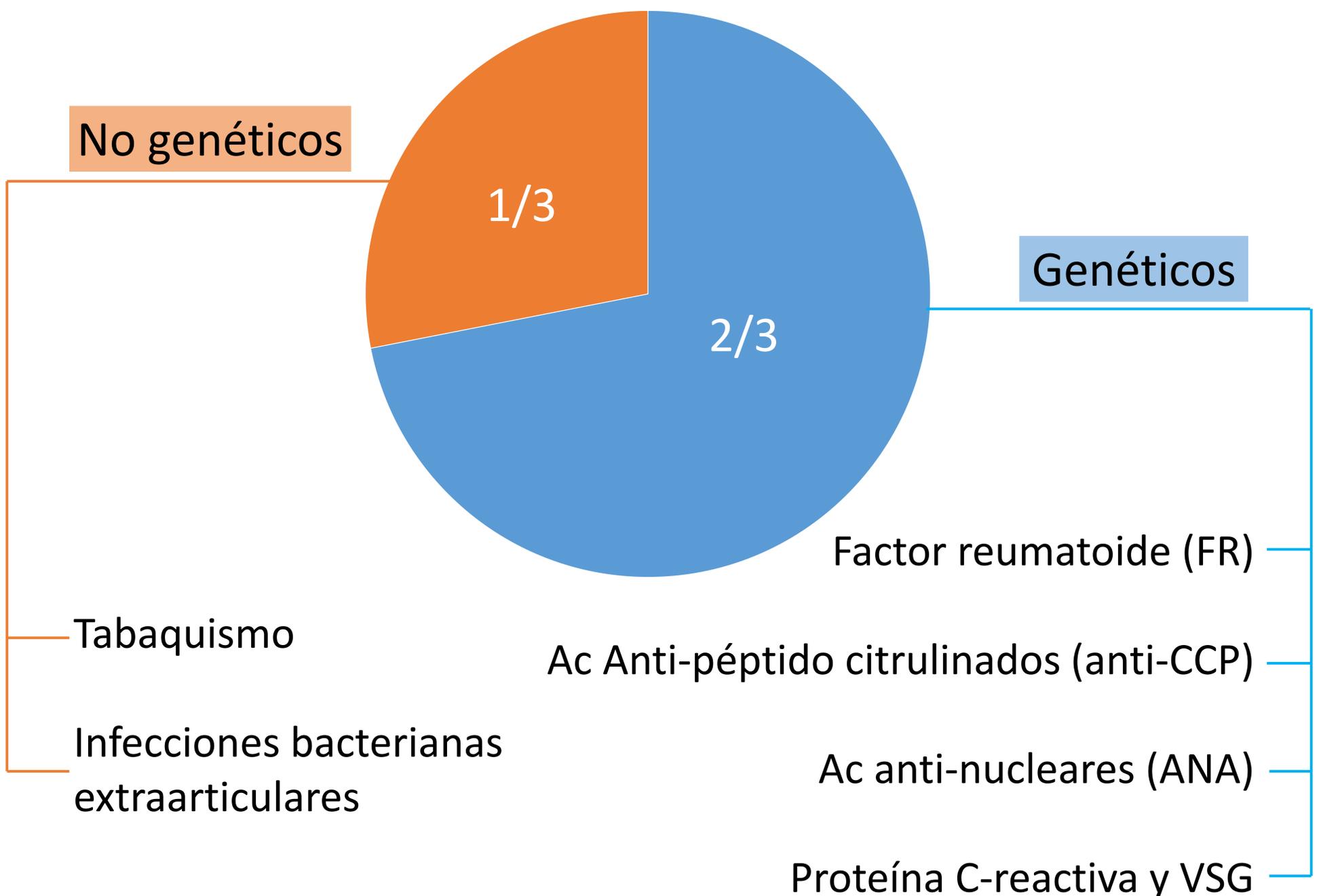
Prevalencia ~ 1%

Mayor incidencia en mujeres

♀ : ♂
3 : 1

Aunque la causa y patogenia no se conocen por completo, hay factores de riesgo genéticos y no genéticos que influyen en su desarrollo.

Factores



GENERALIDADES

La **serología** es importante en estos pacientes, ya que influyen en el pronóstico, forma de presentación y respuesta al tratamiento durante su enfermedad.

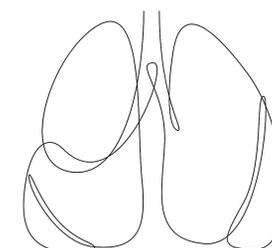
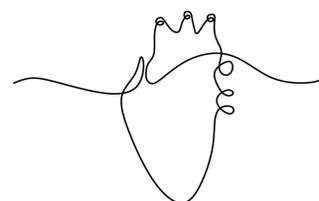
- El **factor reumatoide (FR)** es positivo en aproximadamente 50-60% al diagnóstico o en los primeros 6 meses tras el mismo, alcanzando hasta un 80% a los 2 años.
- El **anticuerpo anti-péptido citrulinado (anti-CCP)** es más específico, aunque menos sensible, presentándose en aproximadamente 60-70% de los pacientes.
- Los **anticuerpos anti-nucleares (ANA)** son más frecuentes en pacientes seronegativos, siendo estos positivos en aproximadamente el 30%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis reumatoide es una poliartritis simétrica progresiva mediante la cual la angiogénesis, la proliferación y la formación de pannus sinovial conducen a una enfermedad articular crónica caracterizada por inflamación, erosiones y destrucción articular.

Hasta la mitad de todos los pacientes con AR presentan manifestaciones extraarticulares (**EAM**), siendo más probable en aquellos que presentan serologías positivas.

Los EAM cardiovasculares y respiratorios son causas particularmente importantes de morbilidad y mortalidad en la AR.



LAS MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES PUEDEN PRECEDER A LAS ALTERACIONES ARTICULARES
EL RADIÓLOGO PUEDE SUGERIR SU DIAGNÓSTICO ANTE LOS HALLAZGOS TORÁCCICOS

Hay una considerable superposición entre las características clínicas de estas complicaciones y los EAM presentan un desafío diagnóstico a la hora de distinguir entre las enfermedades relacionadas con la AR, los efectos tóxicos del tratamiento, las infecciones o un proceso no relacionado con AR.

MANIFESTACIONES TORÁCICAS

Respiratorio:

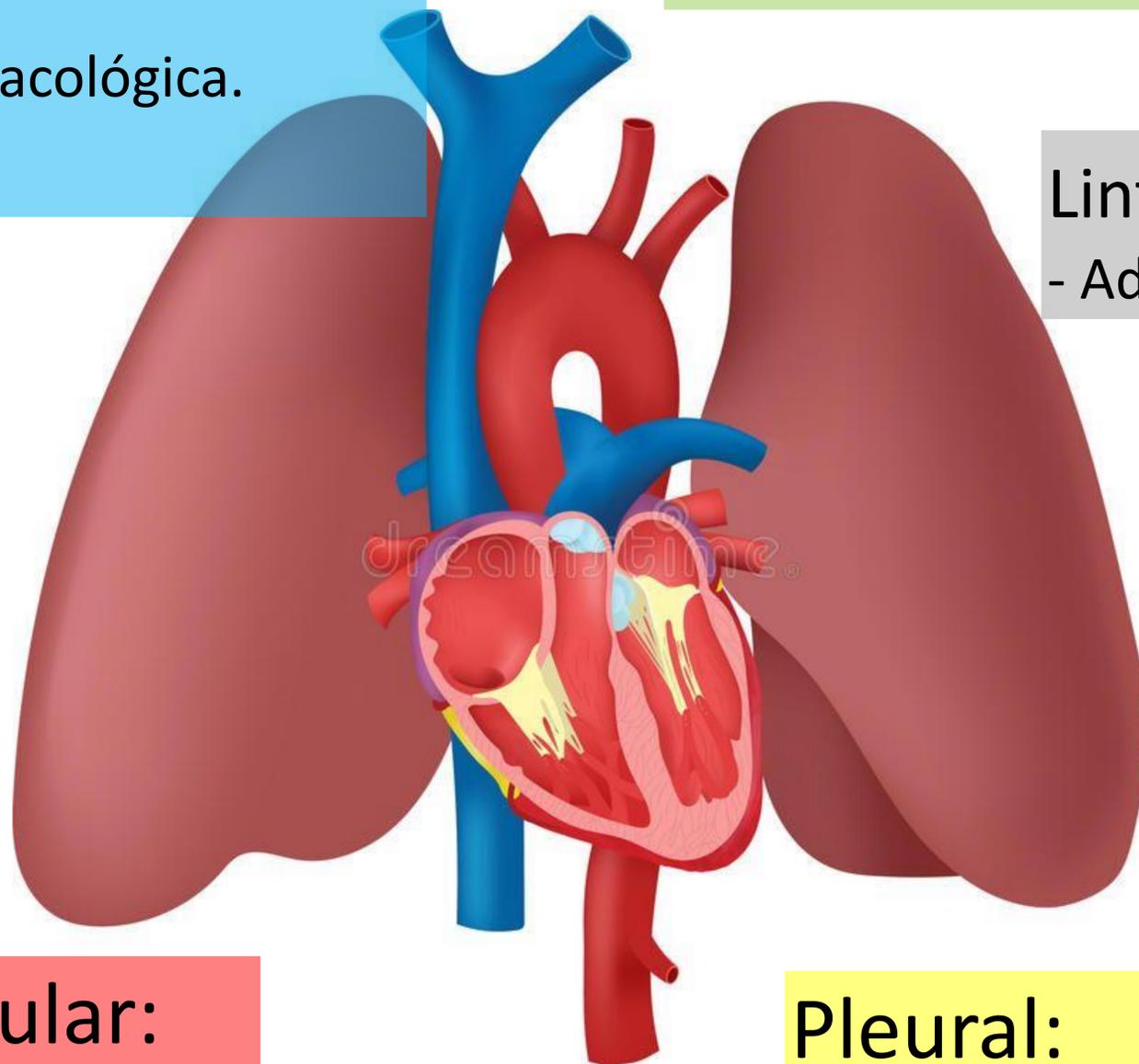
- Enfermedad intersticial.
- Nódulos reumatoideos.
- Síndrome de Caplan.
- Hemorragia alveolar difusa.
- Infección.
- Toxicidad farmacológica.
- Malignidad.

Vía aérea:

- Articulación crico-aritenoidea.
- Bronquiectasias y bronquitis.
- Bronquiolitis obliterante.
- Bronquiolitis folicular.

Linfática:

- Adenopatías



Cardiovascular:

- Coronariopatía
- Vasculitis reumatoidea
- Miocardiopatía no isquémica y miocarditis.
- Pericarditis.
- Valvulopatías.
- Hipertensión pulmonar.
- Aneurisma de aorta

Pleural:

- Pleuritis y derrame pleural.
- Nódulos.
- Fibrosis.
- Neumotórax.
- Fístula broncopleural.
- Infección.
- Empiema.

MANIFESTACIONES TORÁCICAS

-Las manifestaciones cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en pacientes con AR.

Las manifestaciones respiratorias afectan a aproximadamente el 60-80% de los pacientes con AR y son consideradas la segunda causa de morbimortalidad en pacientes con AR (20% de mortalidad).

-Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de **malignidad**, aproximadamente un 10% mayor en neoplasias pulmonares y linfoproliferativas (principalmente el linfoma B difuso de células grandes).

-Este aumento del riesgo parece estar en relación con una combinación de factores intrínsecos de la AR (genéticos, exposición prolongada a respuesta inmunomediada...) y factores extrínsecos compartidos con este otro tipo de entidades (tabaco, infecciones repetidas...)

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Históricamente se ha considerado una manifestación tardía de la enfermedad. Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que la afectación pulmonar puede ser una localización de inicio de la AR en ausencia de enfermedad articular. Puede incluso demostrarse AC + en esputo y no en suero.

Además, la enfermedad pulmonar parenquimatosa afecta de manera desproporcionada a los pacientes seropositivos en comparación con los pacientes seronegativos, y se han encontrado péptidos citrulinados idénticos en el pulmón y la membrana sinovial, lo que respalda aún más un proceso que puede comenzar en el pulmón y localizarse secundariamente en las articulaciones de pacientes con AR.

La patogenia no está clara, aunque se piensa que el tabaquismo, las toxinas inhaladas y las infecciones pulmonares provocan una respuesta inflamatoria local y promueven la citrulinación de proteínas en los pulmones, lo que puede conducir a la activación inmunitaria, la formación de tejido linfoide asociado a los bronquios y la producción de anticuerpos (ACPA).



MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

- La **EPI** es una de las manifestaciones pulmonares más comunes de la AR y la segunda causa principal de mortalidad, principalmente debido a insuficiencia respiratoria, infección superpuesta y cáncer de pulmón.
- La EPI en la AR es el único EAM que aumenta en prevalencia.

ENFERMEDAD INTERSTICIO PULMONAR

NIU > NINE > NO
NIL, DAD, NID

OTRAS ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA

- Nódulos reumatoideos
- Síndrome de Caplan
- Hemorragia alveolar difusa

ENFERMEDAD PULMONAR INDUCIDA POR FÁRMACOS



ENFERMEDAD VÍA AÉREA

- Articulación cricoaritenoides
- Bronquitis/ bronquiectasias
- Bronquiolitis obliterativa
- Bronquiolitis folicular

INFECCIONES PULMONARES



NIU: Neumopatía intersticial usual.
NINE: Neumopatía intersticial no específica.
NO: Neumonía organizada-
NIL: Neumonía intersticial linfocítica.
DAD: Daño difuso alveolar.
NID: Neumonía intersticial descamativa.

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

La enfermedad clínicamente significativa ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes, mientras que aproximadamente el 30% tiene enfermedad subclínica.

LA EPI PRECEDE AL DIAGNÓSTICO DE AR EN HASTA UN 15% DE LOS PACIENTES Y HASTA EL 35% SE DIAGNOSTICA DE FORMA CONCOMITANTE

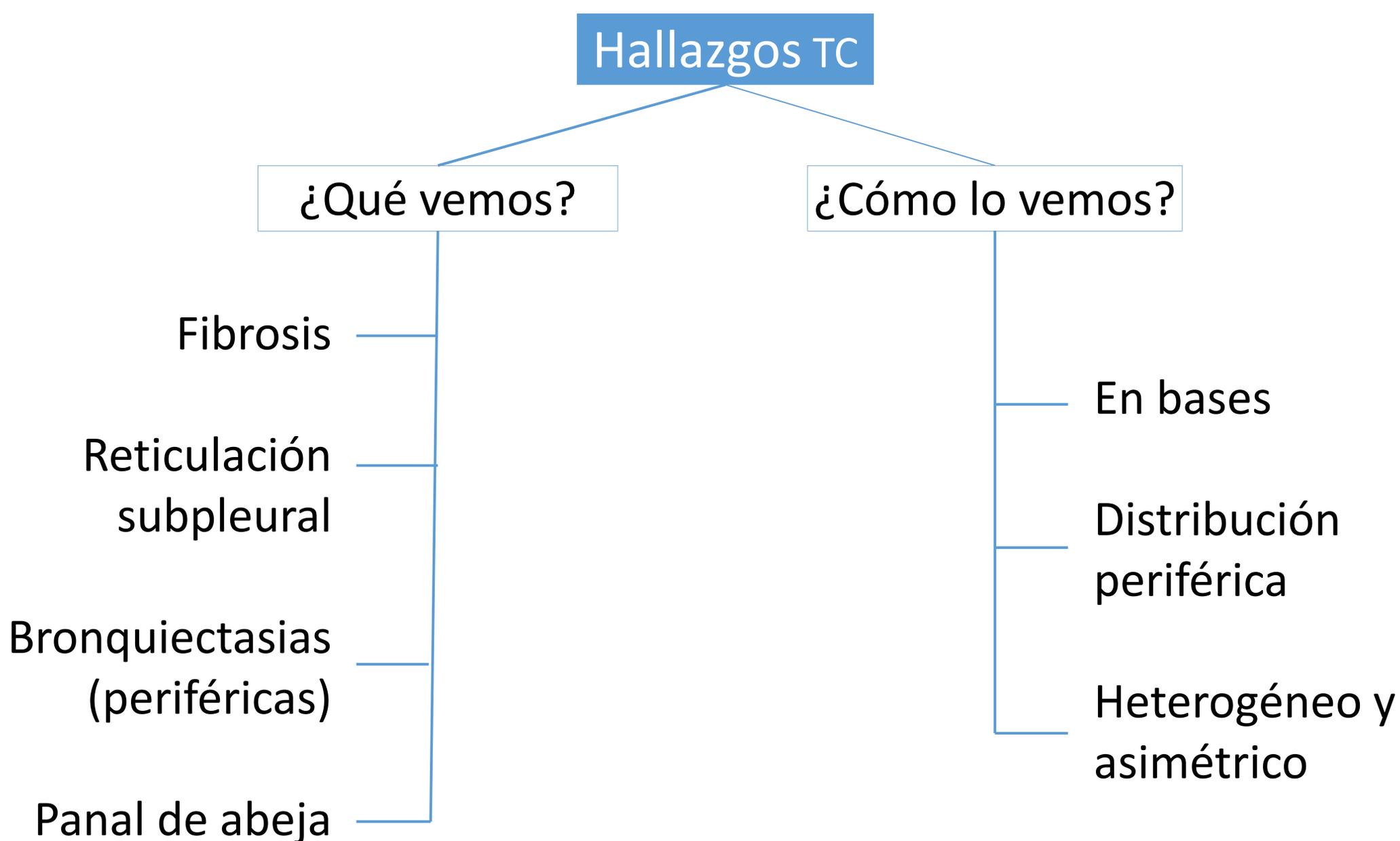
Los **factores de riesgo** de EPI en la AR incluyen tabaquismo, edad avanzada, sexo masculino y puntuaciones más altas de actividad de la enfermedad. Se ha sugerido una asociación entre la EPI en la AR y algunos medicamentos como los inhibidores de TNF- α , aunque la evidencia es inconsistente.



AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL USUAL

Patrón de EPID con fibrosis **más frecuente** en AR y con **peor pronóstico**.



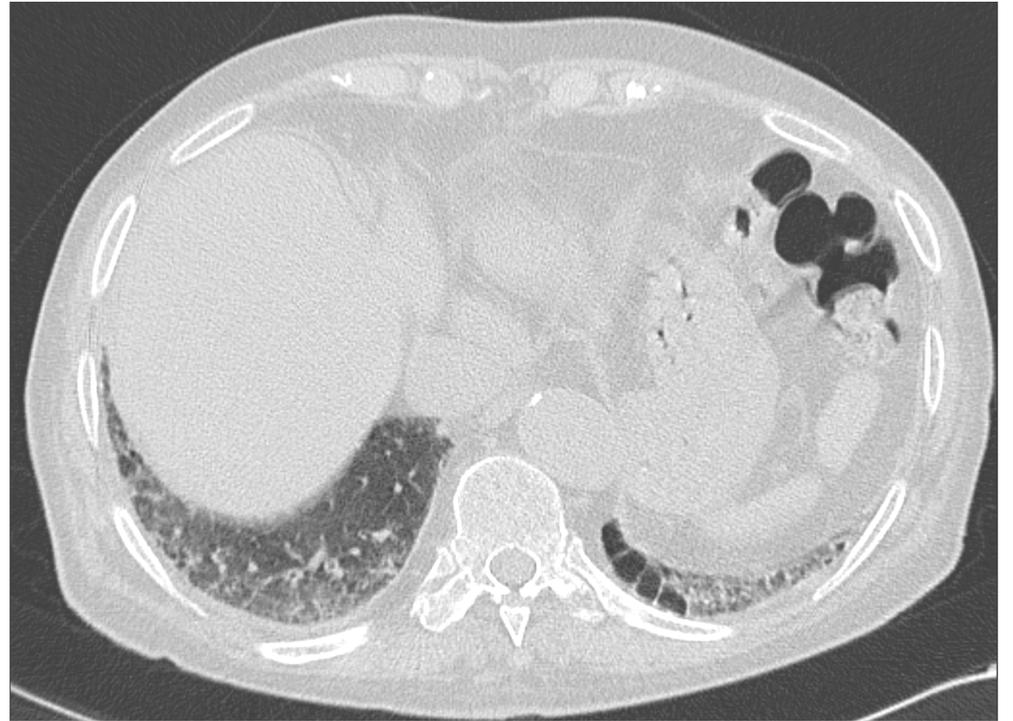
*La tasa de supervivencia de los pacientes con AR que desarrollan NIU es similar a la de los pacientes con NIU en FPI, y menor a la de otras conectivopatías que cursen con este patrón.

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL USUAL



Reticulación subpleural con bronquiectasias periféricas y formación de panal en base pulmonar derecha



Reticulación periférica sin respeto subpleural



Extensa afectación tipo NIU con fibrosis subpleural, formación de panal y bronquiectasias

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

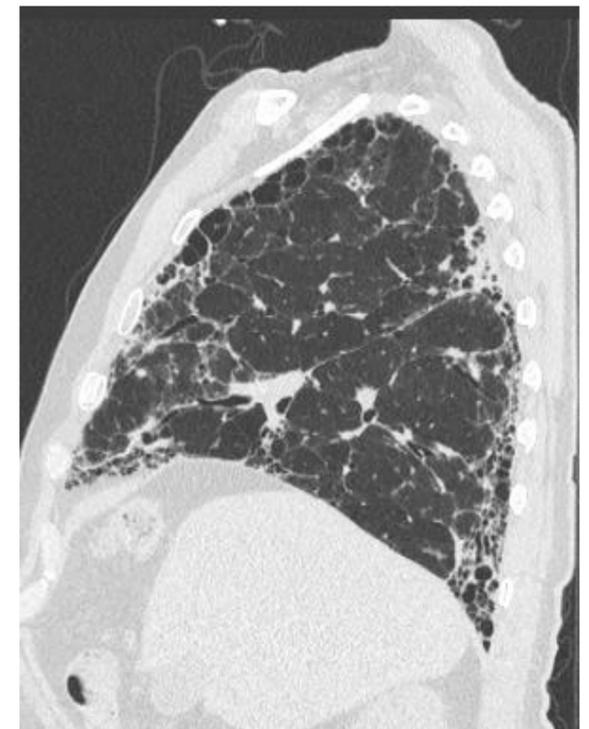
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL USUAL

Estos hallazgos son similares al patrón de NIU en pacientes con FPI.
Para diferenciarlo de esta entidad, hay varios hallazgos característicos

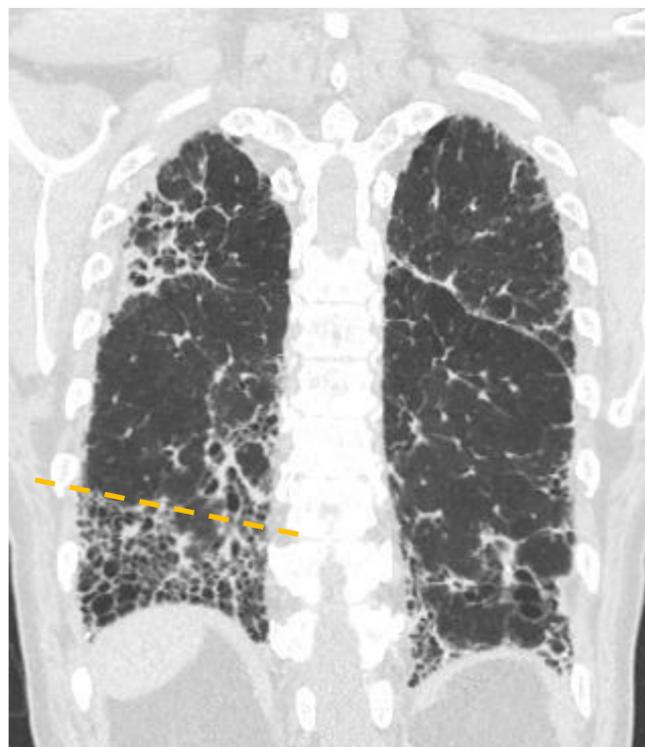
Panal exuberante



Afectación del segmento anterior de LLSS



Signo del borde recto



* La presencia de nódulos reumatoideos o enfermedad pleural también ayuda a orientarlo

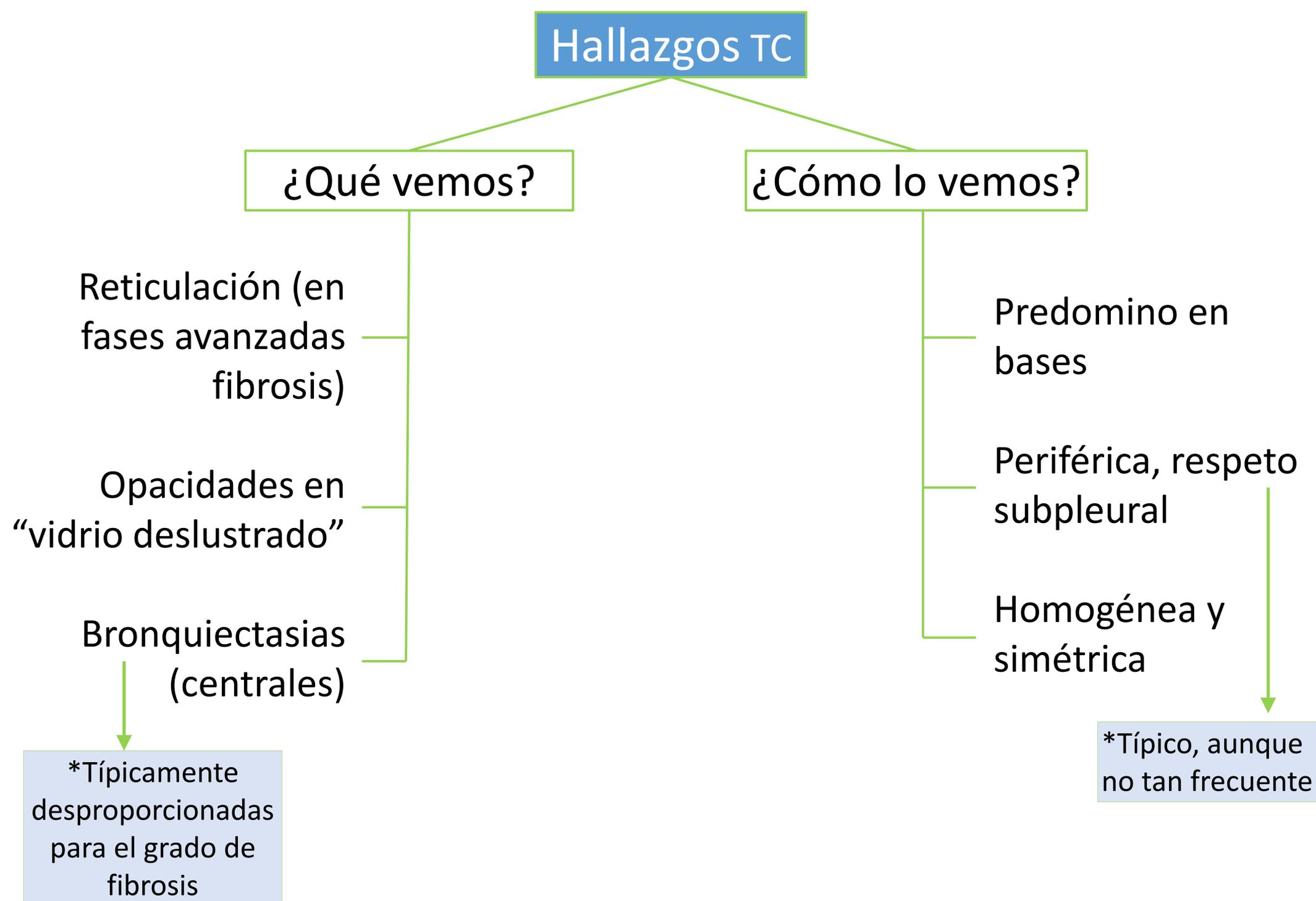
AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA

La NINE es el **segundo patrón más frecuente** en pacientes con AR, y presenta un **curso y pronóstico más favorable que el patrón NIU**.

Se asocia a pacientes con enfermedad articular de larga duración, menor riesgo de progresión de la enfermedad.

No hay diferencia en la supervivencia de NINE idiopática y la asociada a enf.de tej.conectivo.

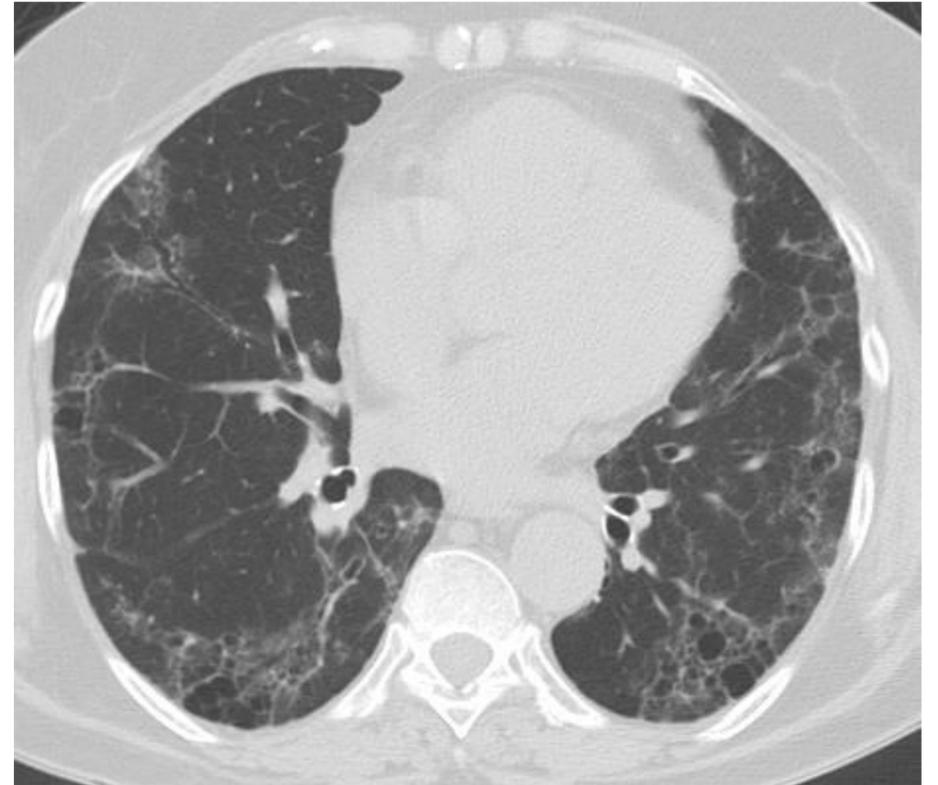


AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA



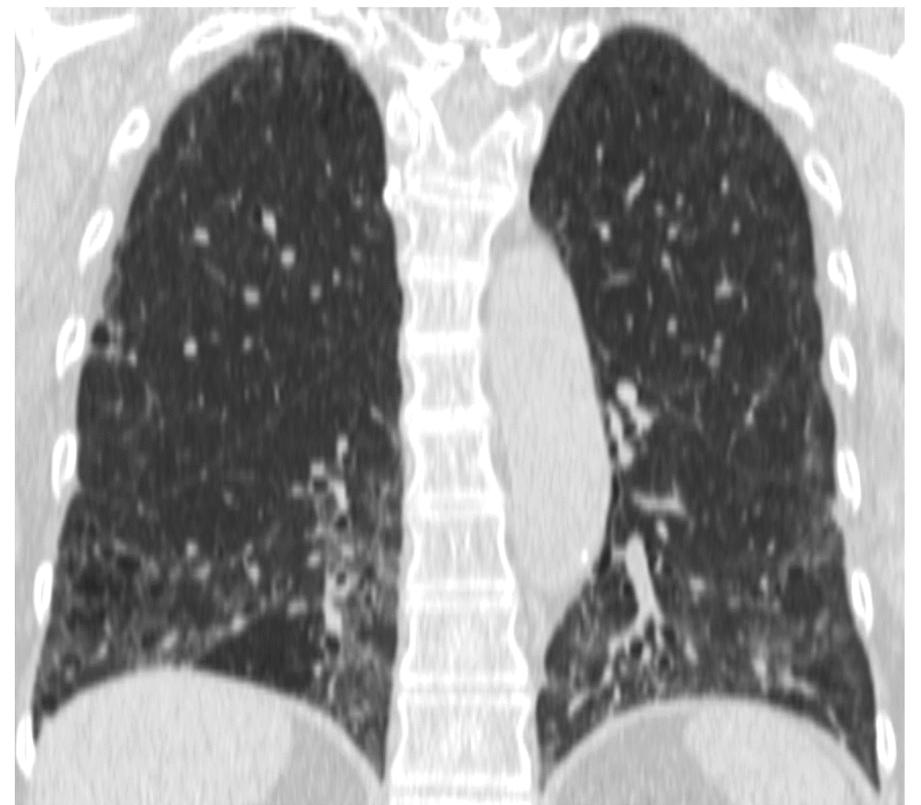
Reticulación periférica con respeto subpleural típico



Bronquiectasia de tracción



Opacidades en vidrio deslustrado con afectación periférica más avanzada y grado de fibrosis



Reconstrucción sagital con afectación intersticial basal con respecto subpleural en pulmón izquierdo

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

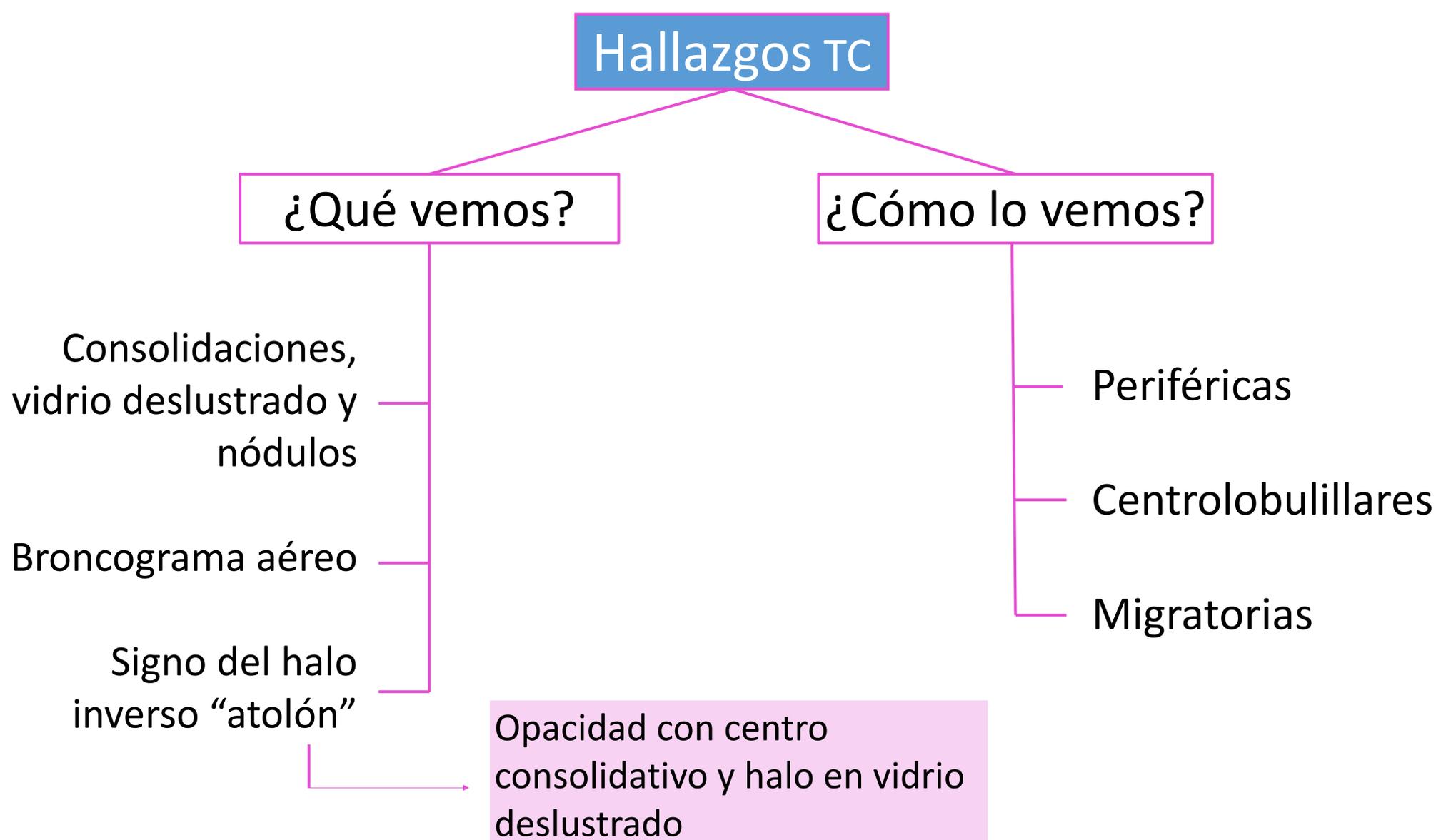
NEUMONÍA ORGANIZADA

Es el **3º patrón** pulmonar intersticial en frecuencia de la artritis reumatoide, siendo aún así, poco frecuente.

Presenta **mejor pronóstico** y respuesta a tratamiento que las anteriores y mortalidad baja. Sin embargo, la NO asociada a conectivopatías es más agresiva que la NOC.

Se produce por una respuesta inespecífica a la lesión del epitelio alveolar, caracterizada por tapones polipoides de tejido de granulación dentro de los conductos alveolares, los alvéolos y los bronquiolos terminales, con inflamación del tabique alveolar.

*Es raro que la NO preceda al resto de la enfermedad AR o que se la única manifestación de la misma



AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

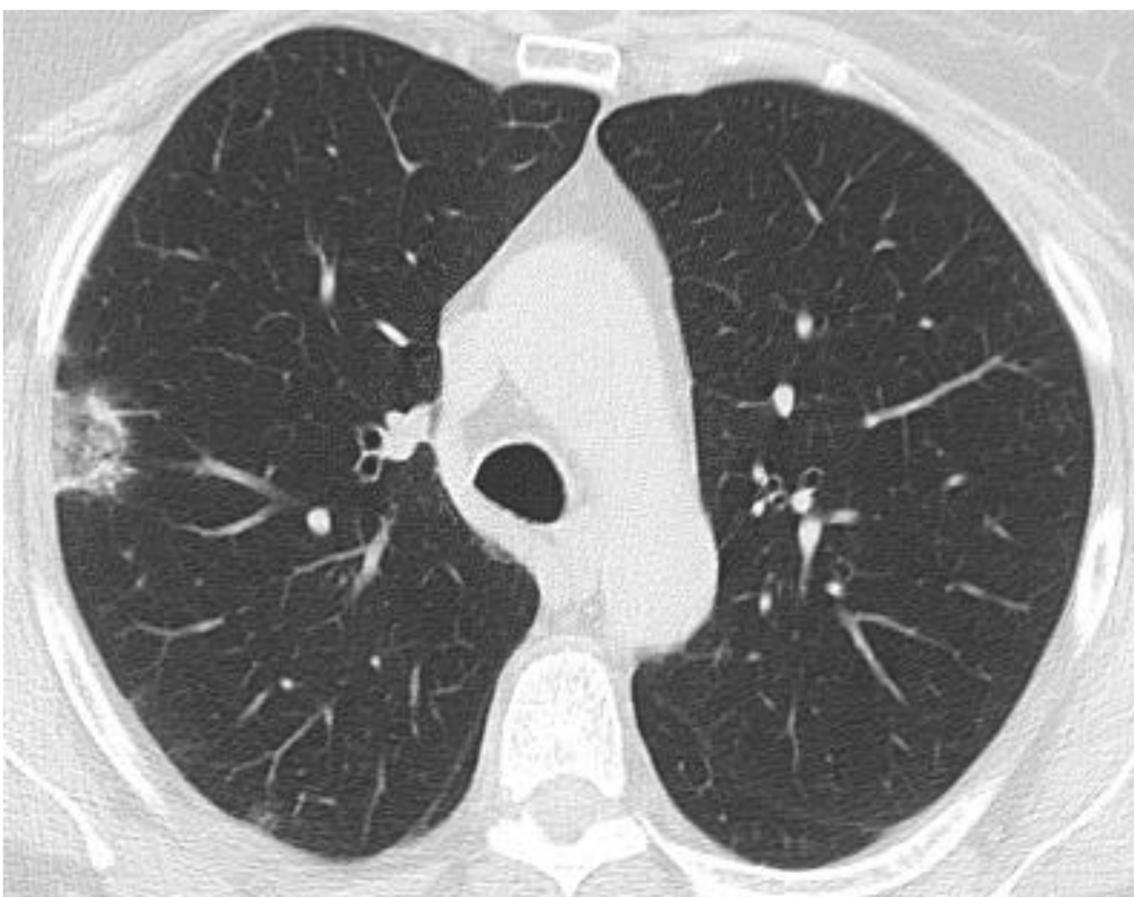
NEUMONÍA ORGANIZADA



Consolidación en lóbulo inferior derecho con bordes netos y broncograma aéreo.



Consolidación periférica en lóbulo inferior izquierdo con halo en vidrio deslustrado y broncograma aéreo.



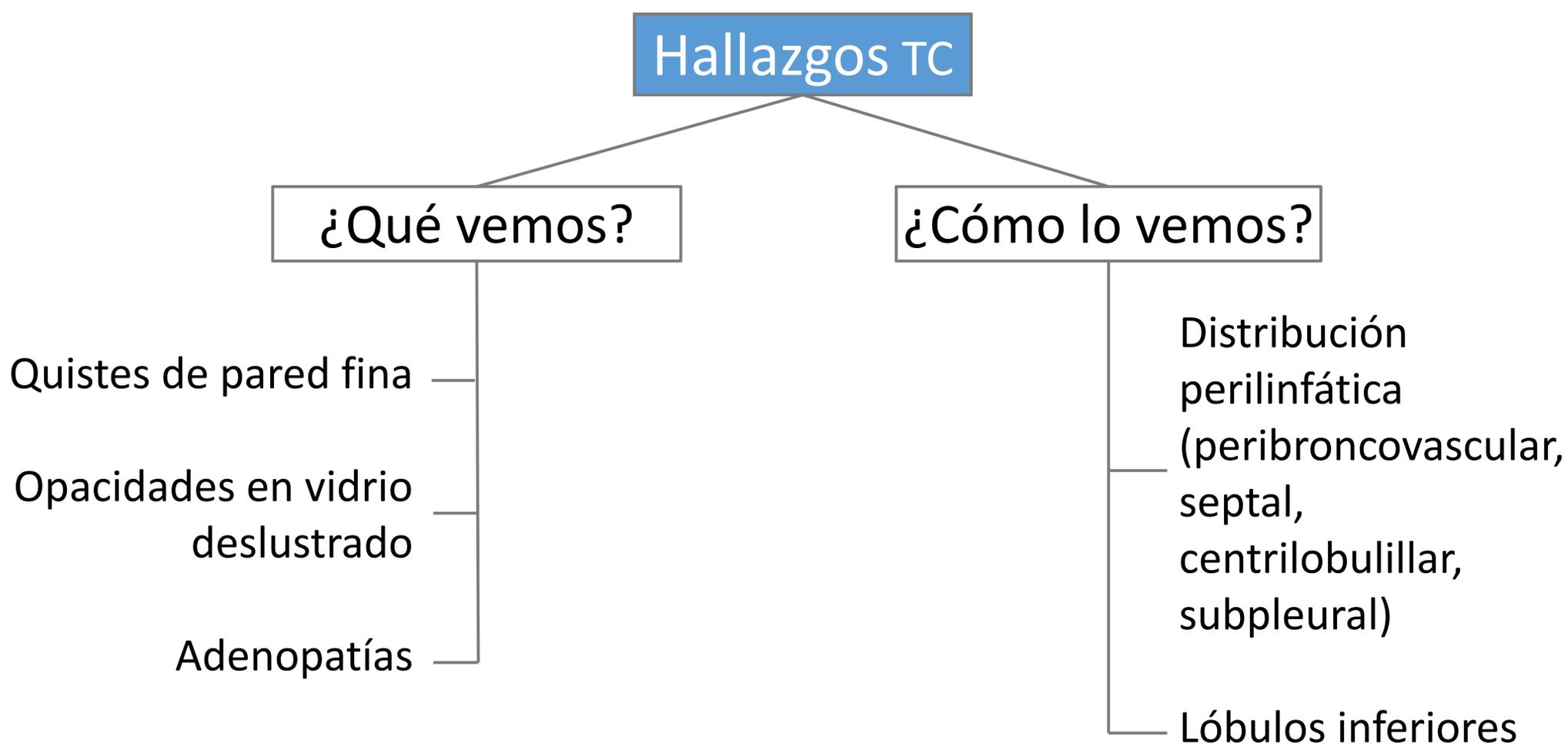
Opacidad periférica en lóbulo superior derecho con signo del halo inverso o signo del atolón.

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA

EPID linfoproliferativa más frecuentemente asociada a Sd Sjögren aunque también se asocia a AR.

AP: Infiltrado linfoplasmático intersticial difuso con afectación intersticial alveolar. Forma parte del proceso de cambios reactivos linfoproliferativos con bronquiolitis folicular.



*Puede haber riesgo de transformación a linfoma, mayor en pacientes con AR y Sjögren secundario

(EAM más frecuente en AR, aproximadamente el 35%)

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

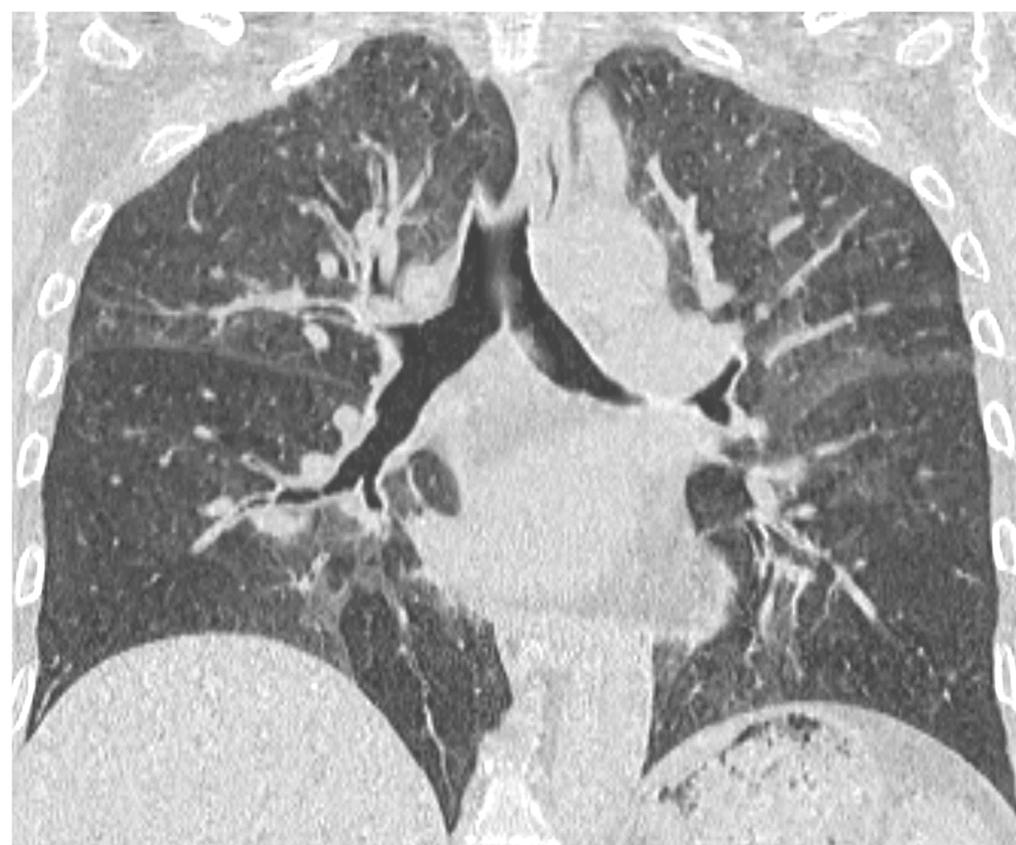
NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA



Opacidades en vidrio deslustrado y quistes de pared fina en ambos lóbulos inferiores.



Reconstrucción MiniP donde se aprecian quistes de pared fina bilaterales.



Reconstrucción coronal en la cual se observa engrosamiento del intersticio linfático peribroncovascular.

Tipo de afectación intersticial	Epidemiología	Hallazgos en TC
NIU (Neumopatía intersticial usual)	+ frec (60%)	Fibrosis heterogénea Subpleural y basal Anomalía reticular Panal Bronquiectasias periféricas
NINE (Neumopatía intersticial no específica)	2ª + frec (30%)	Fibrosis homogénea Predominio basal Respeto subpleural Afectación peribroncovascular Opacidades en vidrio deslustrado Bronquiectasias (más centrales)
NO (Neumonía organizada)	3ª + frec	Variable Opacidades periféricas (consolidaciones o vidrio deslustrado) Halo inverso Migratorias Patrón en empedrado
NIL (Neumonía intersticial linfocítica)	Poco frecuente	Opacidades en vidrio deslustrado parcheadas y difusas peribroncovascular, septal, centrilobulillar, subpleural) Engrosamiento septo interlobulillar y paredes bronquiales Quistes de pared fina (perivascular, lóbulos inferiores) Adenopatías
DAD (daño alveolar difuso)	Poco frecuente	- Fase aguda: opacidades consolidativas y en vidrio deslustrado bilaterales y extensas - Fase reparativa: reticulación y bronquiectasias con áreas de vidrio deslustrado y consolidación
Neumonía intersticial descamativa	Poco frecuente	Opacidades en vidrio deslustrado Leve reticulación Predominio basal y periférico

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lauren K. Groner, Daniel B. Green, Stacey V. Weisman et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *RadioGraphics* 2021; 41:32–55.
- [2] Deborah Assayag, Brett M. Elicker, Thomas H. Urbania, et al. Rheumatoid Arthritis–associated Interstitial Lung Disease: Radiologic Identification of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Radiology*: Volume 270: Number 2.
- [3] : Orozco BJD, et al. Manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide, una revisión en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Colomb Reumatol*. 2021.
- [4] Elena Ingunza Loizaga, Karmele Armendariz Tellitu, José María Abaitua Ibañez et al. Neumonías intersticiales idiopáticas: diagnóstico y hallazgos por imagen. *SERAM*
- [5] Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 198 Number 5.
- [6] Mankad R, Ball CA, Myasoedova E, Matteson EL. Nonatherosclerotic Cardiac Manifestations of Rheumatoid Arthritis. In: Semb AG, ed. *Handbook of Cardiovascular Disease Management in Rheumatoid Arthritis*. Cham, Switzerland: Adis, 2017; 19–38.