



Papel del radiólogo en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

H. Ortiz Mayoral, M.L. Rodríguez Rodríguez, L. Martínez Encarnación, M.R. Rodríguez Mondéjar, G. Alías Carrascosa, E. Otón González, E.C. Cotillo Ramos, G. Pérez Hernández, C. Trejo Gallego

¹Hospital Universitario Morales Meseguer , Murcia;



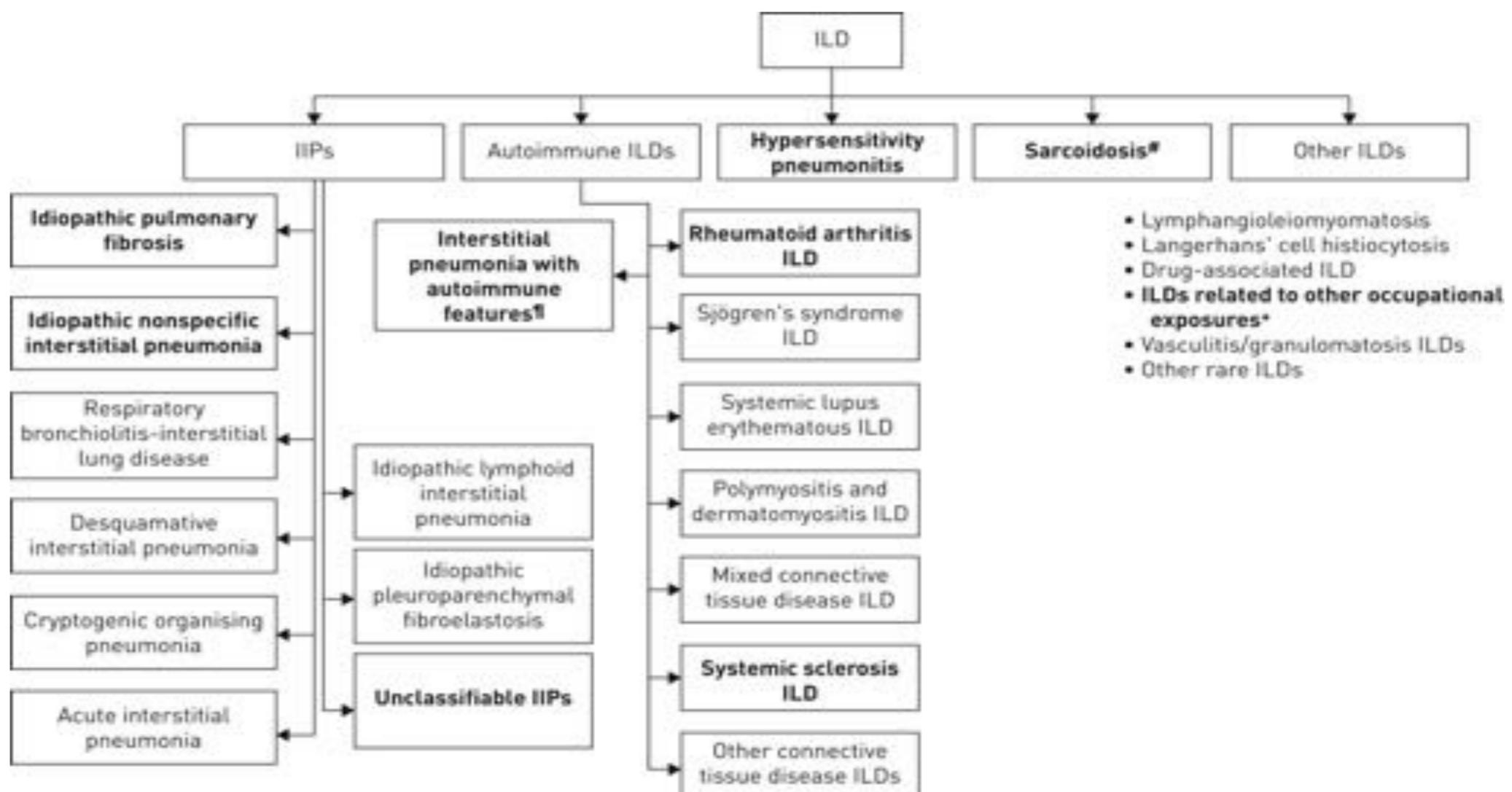
1. Objetivo docente

- Revisar las manifestaciones radiológicas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).
- Remarcar los hallazgos radiológicos, clínicos y de laboratorio que deben hacernos sospechar que estamos ante una EAS.
- Describir el concepto de neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF).

2. Revisión del tema

Una primera aproximación a las EPID en las EAS.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son una manifestación pulmonar frecuente de las EAS, con patrones histológicos y radiológicos parecidos a las formas idiopáticas. Estas se catalogan según la clasificación de consenso de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII).





Ante un panorama como el anterior, una primera aproximación diagnóstica a las EPID sería:

CATEGORÍA	DIAGNÓSTICO
Fibrosantes crónicas	NIU - Neumonía intersticial usual
	NINE - Neumonía intersticial no específica
Relacionadas tabaquismo	BR-EPID - Bronquiolitis respiratoria +/- EPID
	NID - Neumonía intersticial descamativa
Agudas / subagudas	NO - Neumonía organizada
	NIA - Neumonía intersticial aguda

¿Por qué es importante diferenciar las EPID asociadas a EAS de las NII?

Tiene implicaciones en:

• **Tratamiento:**

- NIU idiopática (FPI): antifibróticos (pirfenidona, nintedanib)
- NIU asociada a colagenopatía: inmunosupresores

• **Pronóstico:**

- EPID-colagenopatía tienen mejor pronóstico que las NII (salvo AR con NIU)

• **Seguimiento:**

- Más estrecho en las EPID-colagenopatías para detectar complicaciones:
 - HTAP (Esclerosis sistémica)
 - Tumores (DM/PM)



Primer escenario clínico: un paciente con una EAS conocida tiene una TCAR anormal. ¿es la afectación pulmonar una manifestación de dicha colagenopatía?

- Nos centraremos en las colagenopatías. Las que causan afectación pulmonar son conocidas por todos e incluyen AR, SSc, SjS, EES, MII (dermatomiositis/ polimiositis) y EMTC.
- La **enfermedad del tejido conectivo indiferenciada** es un diagnóstico reumatológico, generalmente es leve y rara vez tiene afectación pulmonar (1%).
- En el otro extremo tenemos las “formas frustradas de colagenopatías”. Actualmente bajo el término recientemente introducido **neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF)** se incluye a los pacientes en los que la enfermedad pulmonar es la patología dominante (o único síntoma) de su colagenopatía.



- Recordemos que **todos los patrones de NII** se encuentran en pacientes con EAS subyacente. Veamos cuales son...



Patrones radiológicos de las EPID asociadas a EAS:

1. Neumonía intersticial no específica (NINE).

Patrón más común encontrado en las EAS (salvo en la AR). Rara vez es idiopático.

Hallazgos en TCAR:

- Opacidades en vidrio deslustrado, bilaterales; predominio en los LLII.
- Reticulación.
- Bronquiectasias / bronquiolectasias de tracción.
- Pérdida de volumen (fig 1).
- Dtco Diferencial con NIU (periférica y subpleural)
- NINE: subpleural, peribroncovascular o patrón difuso de afectación axial.

Respeto subpleural en 20% casos, muy característica (fig 2).

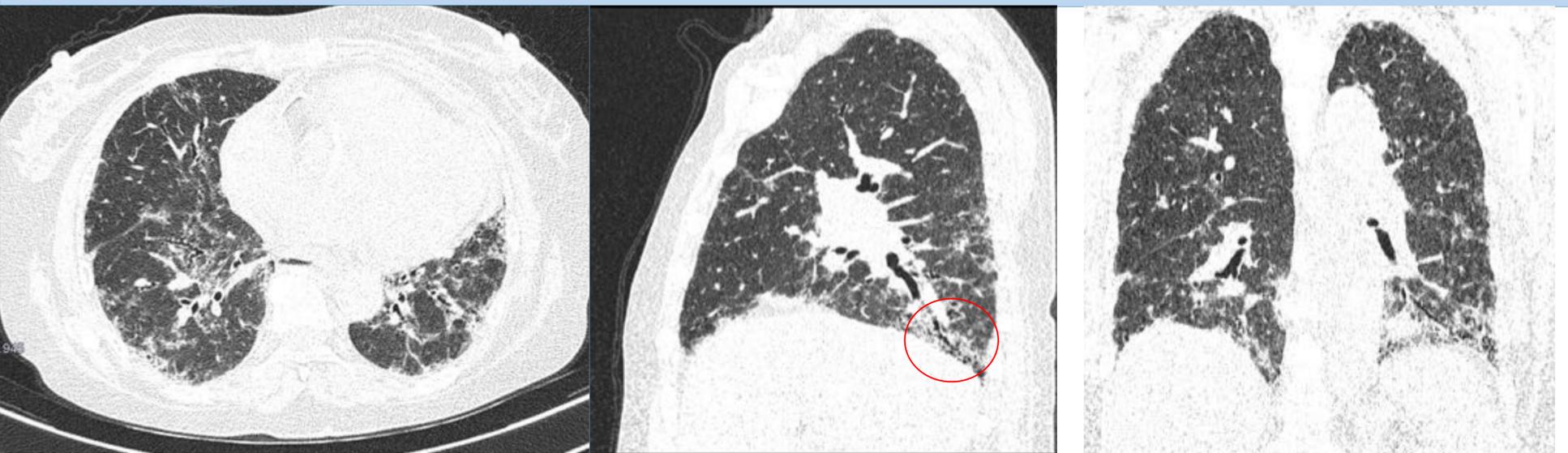


Fig 1. Mujer, 67 años. Afectación parenquimatosa panlobular, de predominio en los LLII con presencia de reticulación, opacidades en vidrio deslustrado -peribroncovasculares y periféricas- y bronquiectasias / bronquiolectasias de tracción (círculo). No se observa panalización. Hallazgos compatibles con NINE

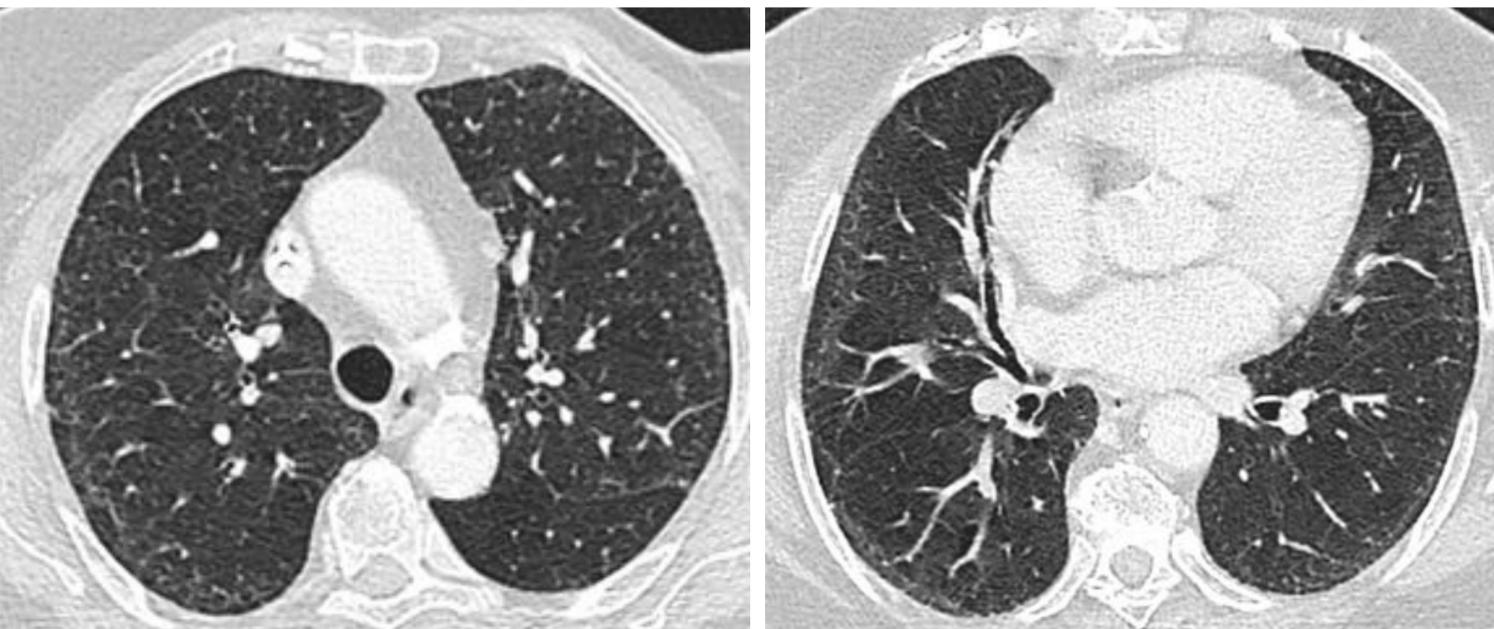
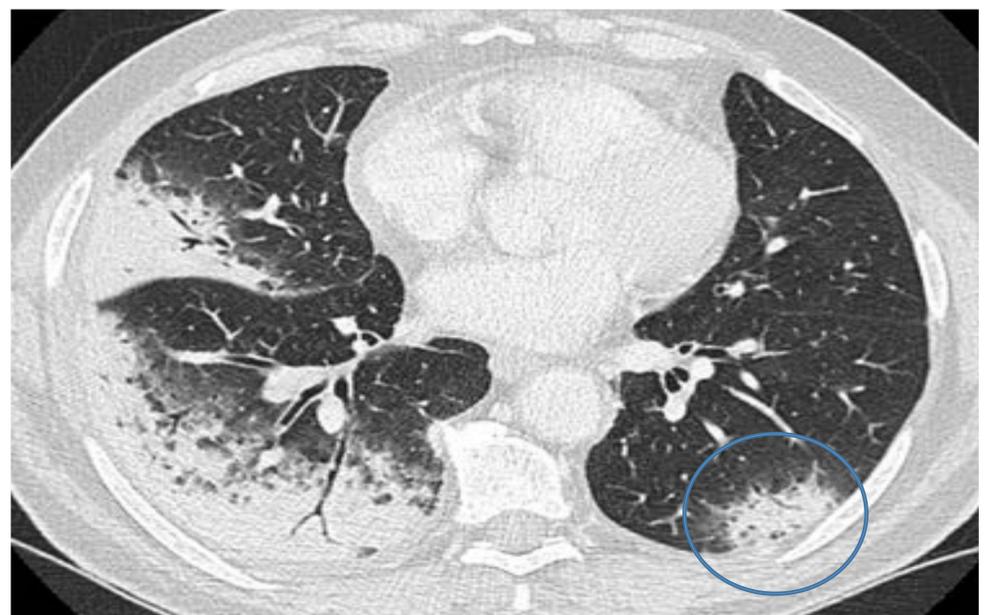
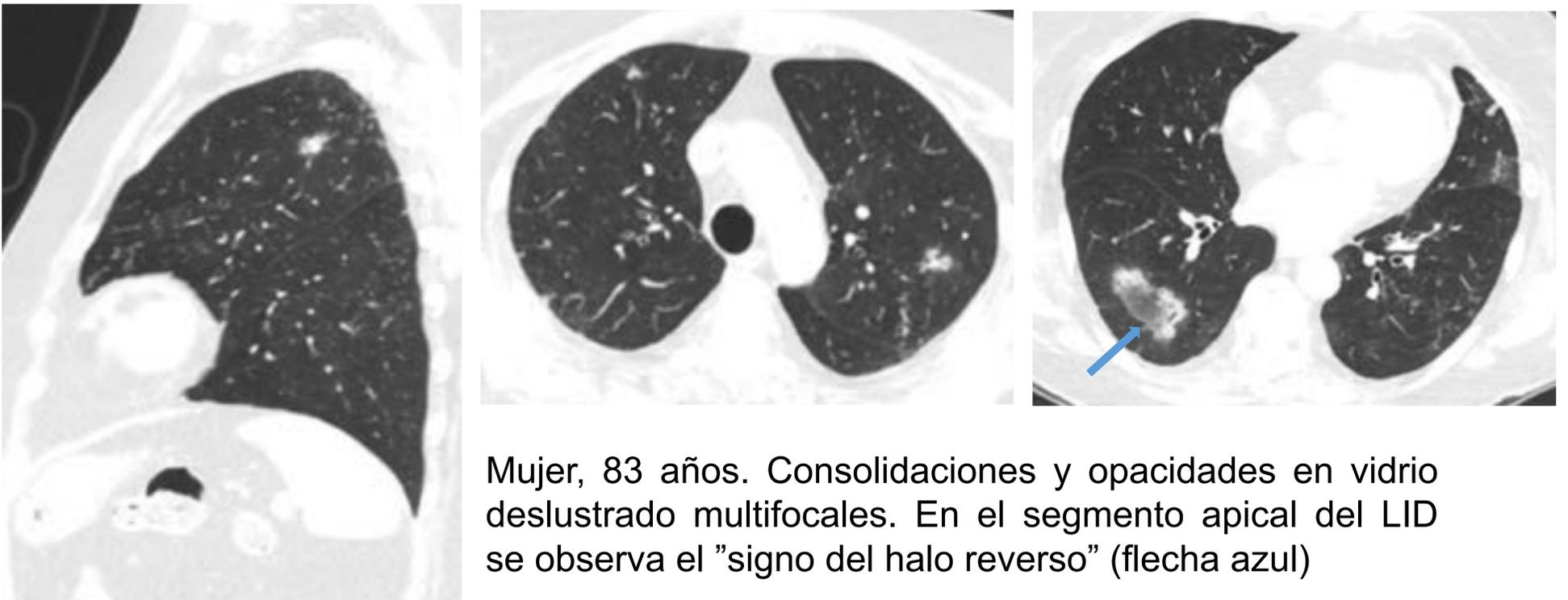


Fig 2. TC axial. Sutil engrosamiento del intersticio inter- e intralobulillar con respeto subpleural y bronquiolectasias en el LM.



2. Patrón de neumonía organizada (NO):

- Opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones parcheadas.
- Carácter “migratorio”.
- Distribución periférica, peribroncovascular o similar a una banda.
- Pueden mostrar "halo invertido".
- Más frecuente en dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), pero también se observa en AR, LES y SjS.



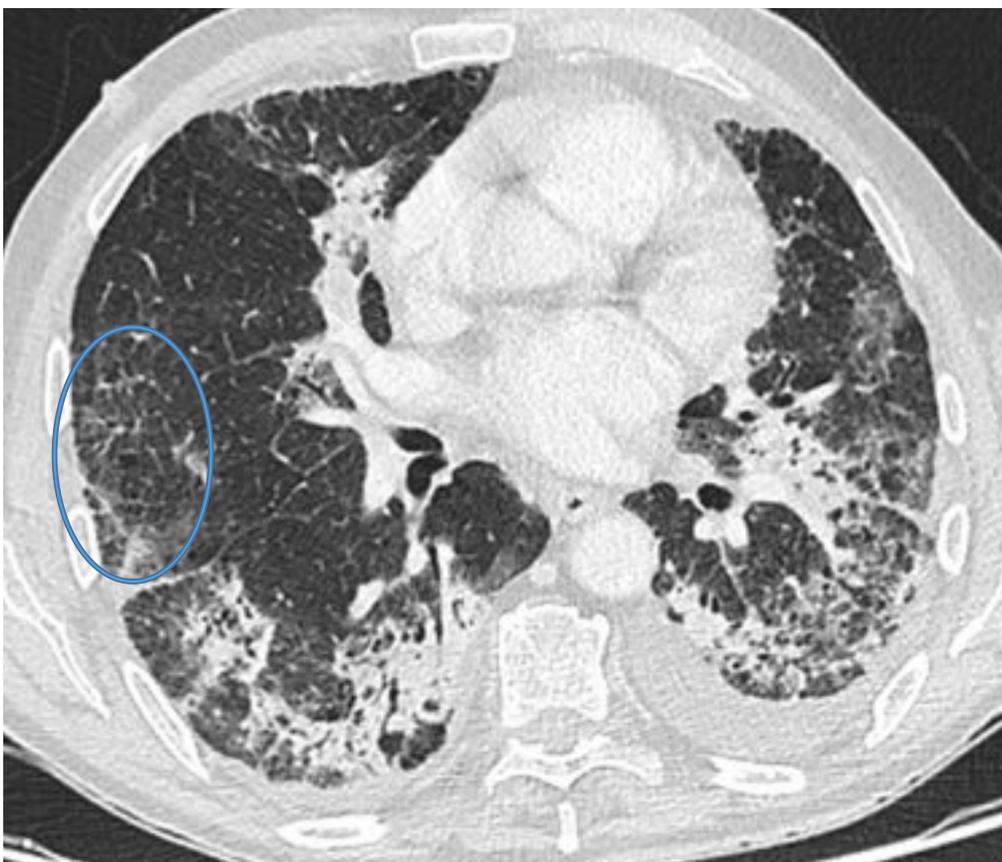
Varón, 77 años. Extensas consolidaciones pulmonares bilaterales de predominio derecho y distribución subpleural. Asocia vidrio deslustrado periférico (“signo del halo”, círculo). Hallazgos compatibles con NO.



3. Patrón mixto NINE- NO

- Consolidaciones típicas del NO se superponen a la fibrosis subyacente del patrón NINE.
- Esta mezcla de patrones es reconocible histológicamente (50% patrones NINE).
- *“La presencia de un patrón mixto aumenta la probabilidad de una colagenopatía subyacente”.*
- *“La detección de anticuerpo antisintetasa debe incluirse en el proceso diagnóstico de la EPID cuando se encuentren patrones NO o mixtos NINE-NO en la TC”.*
- DAD también puede coexistir con NINE y NO: se sugiere que los 3 pueden representar un continuo de daño pulmonar.

Eur J Radiol. 2015;84:516–523



Varón, 77 años. Consolidaciones multifocales bilaterales, que afectan a todos los lóbulos pulmonares, de distribución peribroncovascular y periférica, compatible con patrón de neumonía organizada. Asimismo se observan opacidades en vidrio deslustrado (flecha), reticulación periférica (óvalo) y bronquiolectasias de tracción que podrían traducir un patrón de NINE de base.

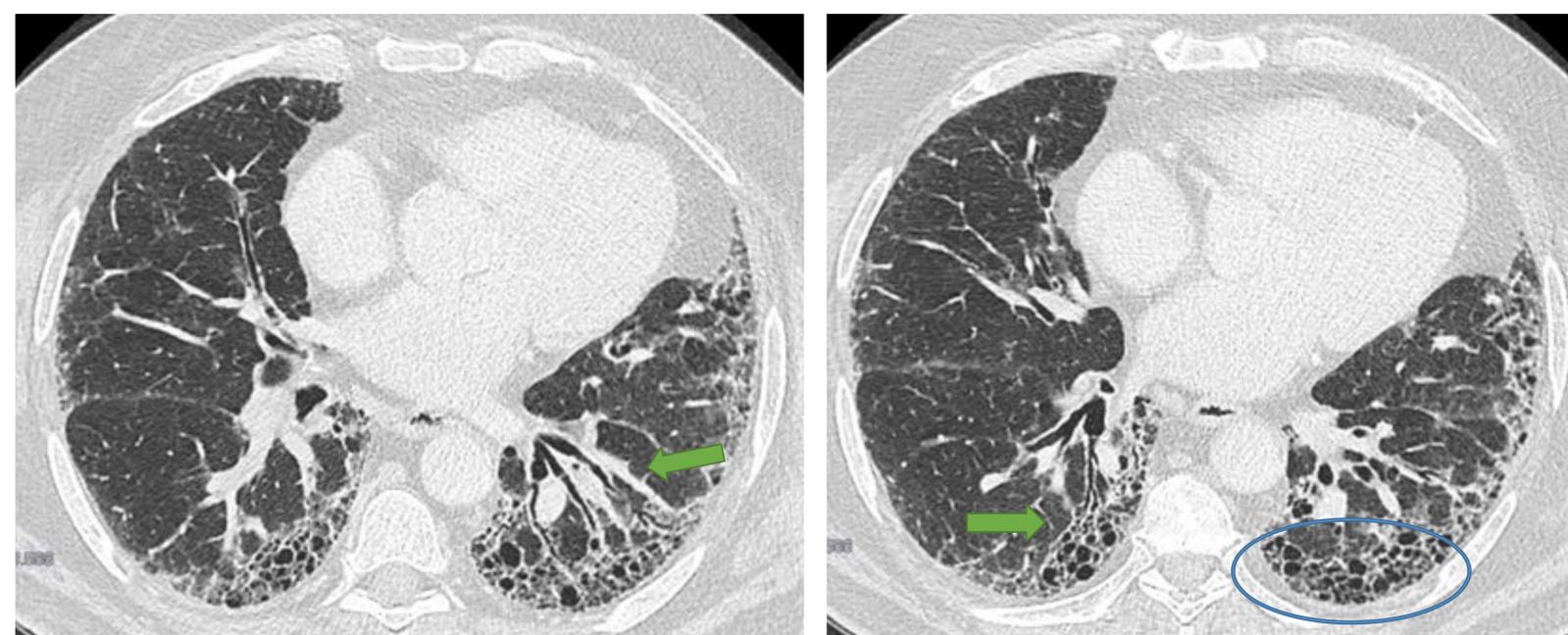


4. Patrón de neumonía intersticial usual (NIU)

- Presencia de reticulación y panalización de distribución predominante basal y periférica con o sin bronquiectasias /bronquiolectasias de tracción
- Características diferenciales de NIU-colagenopatía respecto al patrón de NIU asociado a Fibrosis pulmonar idiopática (FPI):
 - Pacientes más jóvenes.
 - Mujeres.
 - Pruebas de función pulmonar menos alteradas.

PATRÓN TÍPICO DE NIU.

Varón 69 años con AR. TC: engrosamiento intersticial, panalización subpleural (círculo), bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción (flechas). Predominio basal.



Patrón típico de NIU (todos los hallazgos)

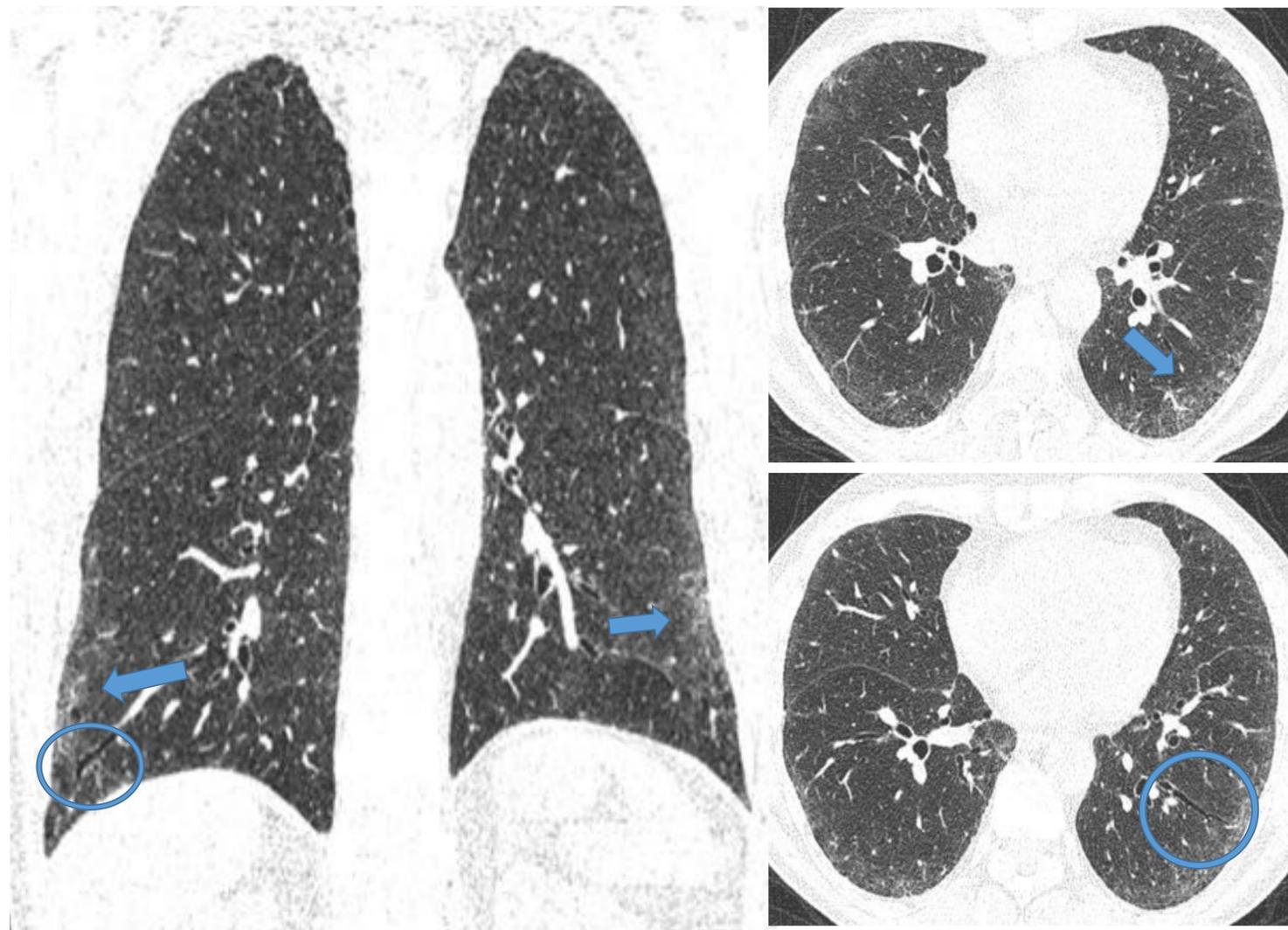
- Predominio basal y subpleural
- Patrón reticular
- Quistes "en panal"
- Bronquiectasias de tracción
- Ausencia de hallazgos que sugieran diagnóstico alternativo

Patrón de probable NIU (todos los hallazgos)

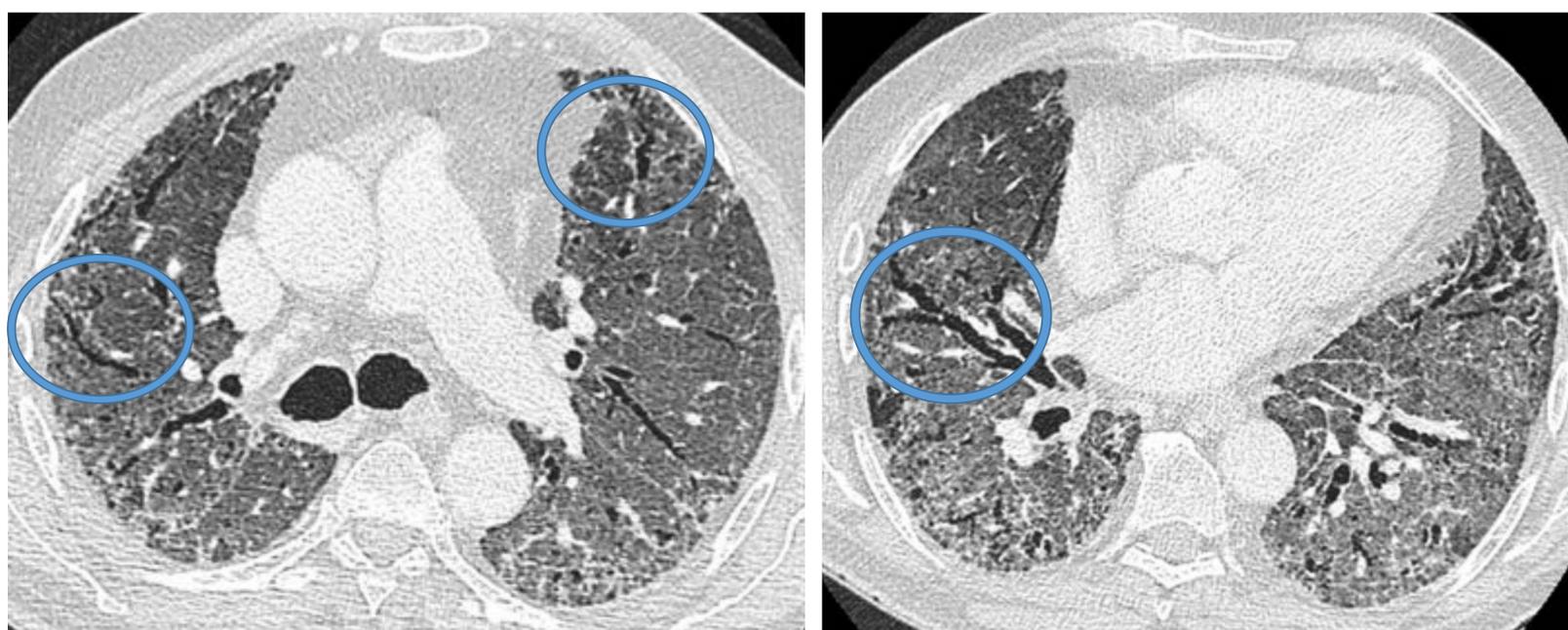
- Predominio basal y subpleural
- Patrón reticular
- **No quistes "en panal"**
- Bronquiectasias de tracción
- Ausencia de hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo

Patrón indeterminado de NIU

- Predominio variable o difuso
- **Fibrosis con algún hallazgo sugestivo de patrón no NIU**



PATRÓN DE PROBABLE NIU. Varón 56 años con AR. TC: reticulación periférica (flecha) que no respeta el espacio subpleural y que se acompaña de bronquiectasias por tracción (círculo), sin áreas de panalización. Estas alteraciones tienen un gradiente craneocaudal. Enfisema paraseptal leve de LLSS.



NINE fibrosante. TC: extensas opacidades en vidrio deslustrado, reticulación y bronquiectasias de tracción broncocéntricas y periféricas (círculos).

Patrón que sugiere un diagnóstico distinto:

- Distribución:

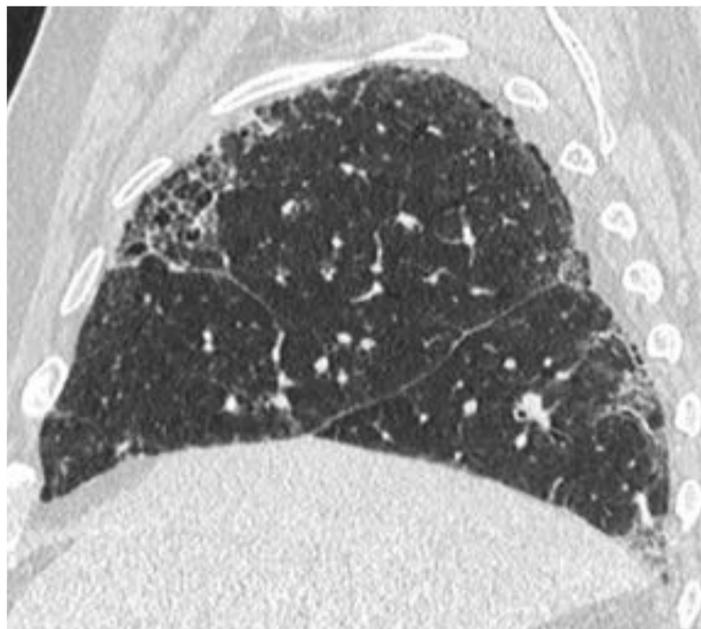
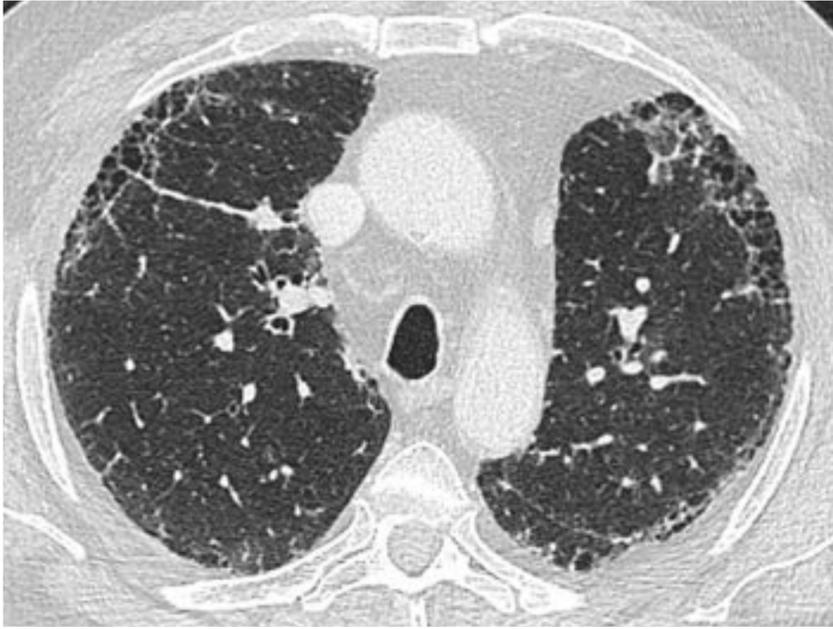
- Fibrosis predominante en campos superiores o medios.
- Predominio peribroncovascular y perilinfática.
- Preservación subpleural.

- Cualquiera de los siguiente hallazgos:

- Consolidación como hallazgo predominante
- Extensas opacidades de vidrio deslustrado (sin exacerbación aguda)
- Atenuación extensa de mosaico con atrapamiento aéreo muy definido en el estudio en espiración.
- Nódulos o quistes difusos

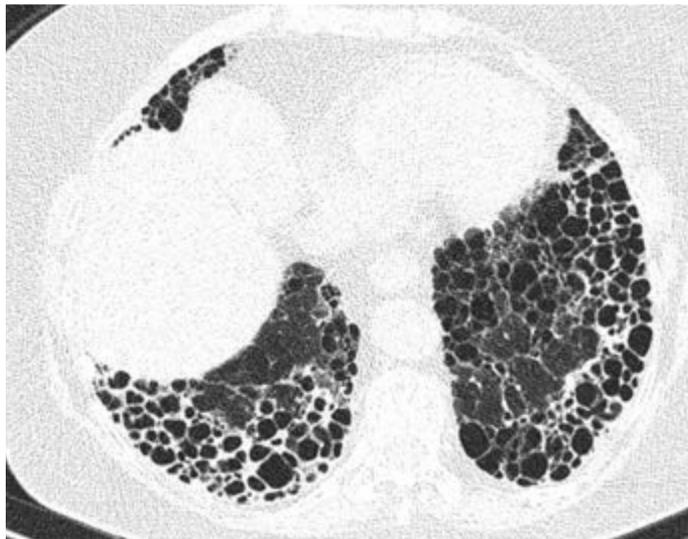
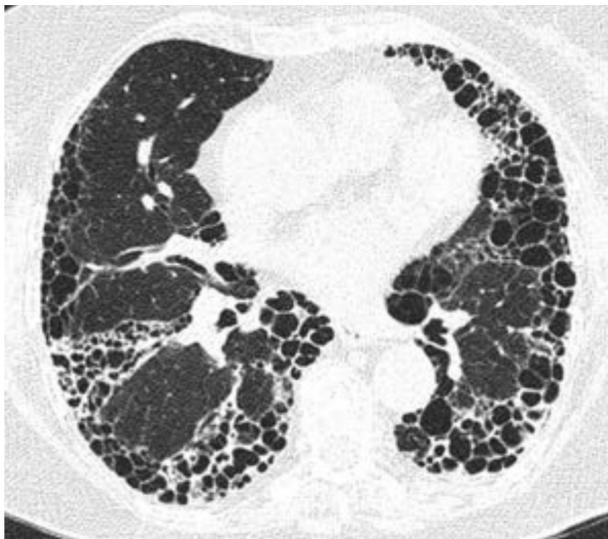


Signos que pueden hacernos sospechar una NIU asociada a colagenopatía



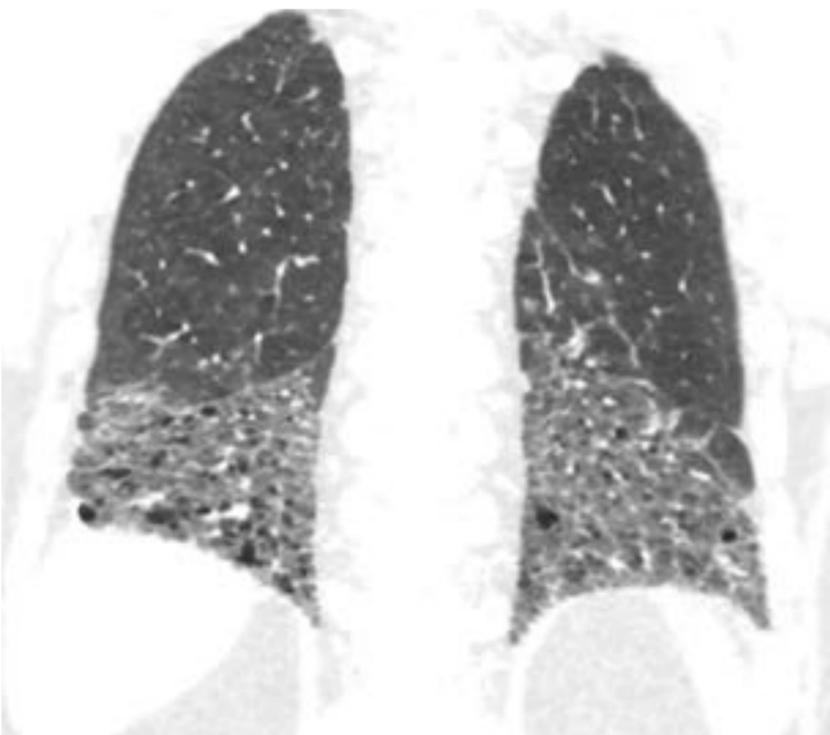
Signo de la afectación anterior de los lóbulos superiores

Varón de 69 años con patrón de NIU predominante en las regiones anteriores de los LLSS.



Signo de la "panalización exuberante"

Mujer de 72 años con IPAF. Se observa un patrón radiológico de NIU con presencia de panalización florida predominante en las bases pulmonares.



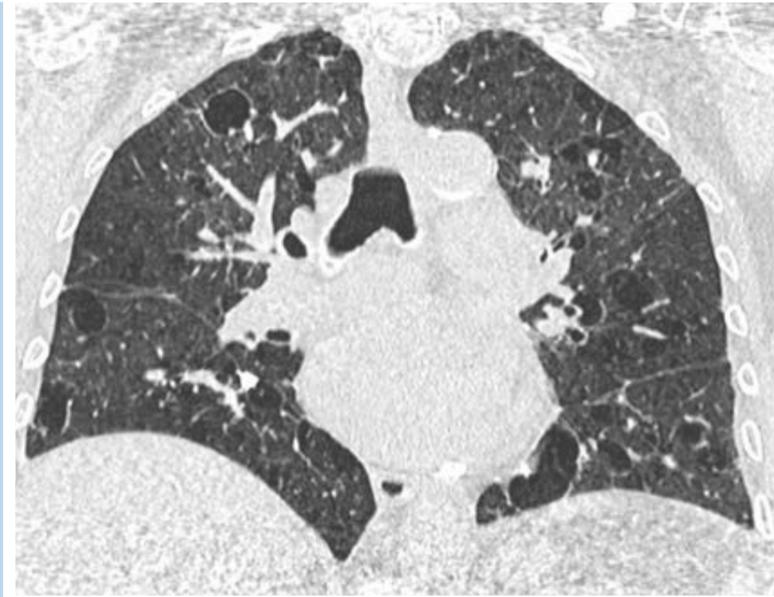
Signo del "borde recto"

Varón, 60 años con conectivopatía indiferenciada. Imagen coronal de TC de tórax con signos de fibrosis pulmonar de predominio en bases, con opacidades en vidrio deslustrado y bronquiolectasias por tracción. Se observa un borde transición recta entre las zonas de fibrosis y el pulmón normal.



5. Neumonía intersticial linfoide (NIL)

- **Hiperplasia linfoide** pulmonar (linfocitos y células plasmáticas policlonales).
- Poco frecuente, se observa con mayor frecuencia en **SjS**.
- En TCAR, la principal característica son las **opacidades en vidrio deslustrado**.
- **Quistes de pared fina** y nódulos perivasculares se han atribuido a NIL.
- 2 mecanismos: efecto de válvula con obstrucción bronquiolar parcial por infiltración celular/deposición de proteínas, o destrucción directa de las paredes alveolares.

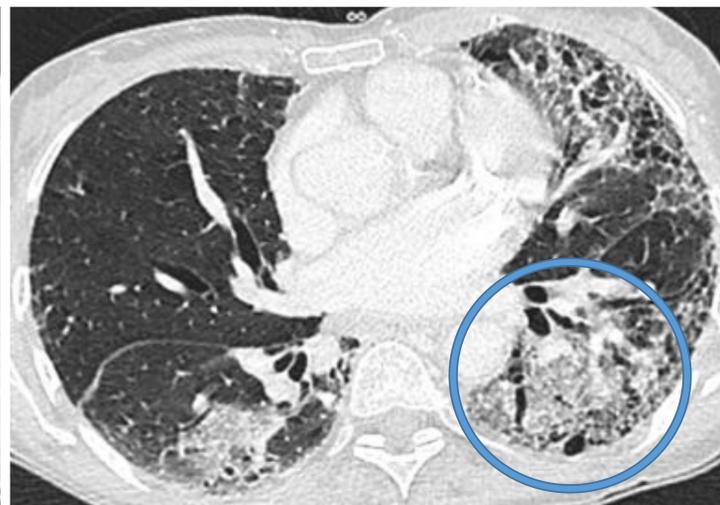
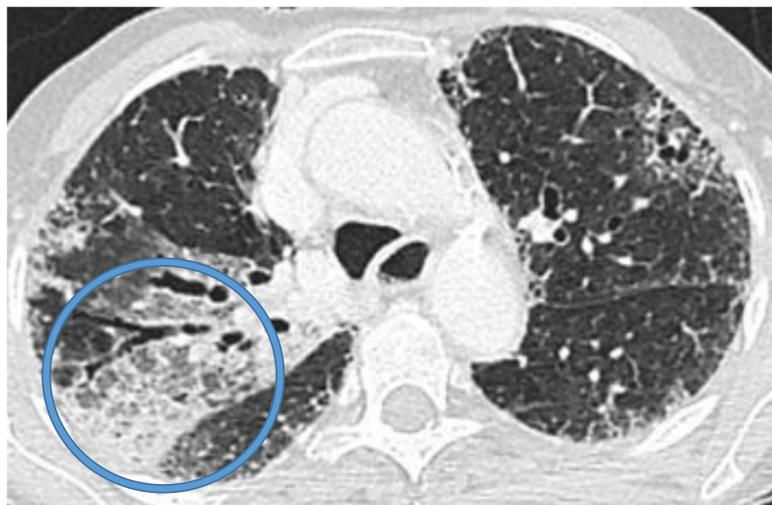


Mujer con S Sjögren. TC: Múltiples quistes de paredes finas y focos de calcificación (flecha). Sutiles opacidades en vidrio deslustrado (círculo). Hallazgos compatibles con NIL.

6. Daño alveolar difuso (DAD)

- 2 escenarios:
 - **Exacerbación aguda** de una EPID preexistente.
 - Presentación inicial de una EPID (menos frecuente).

Hallazgos indistinguibles de otros causas de DAD: consolidaciones y/o opacidades en vidrio deslustrado sobre el fondo de una EPID (NIU/NINE) preexistente.



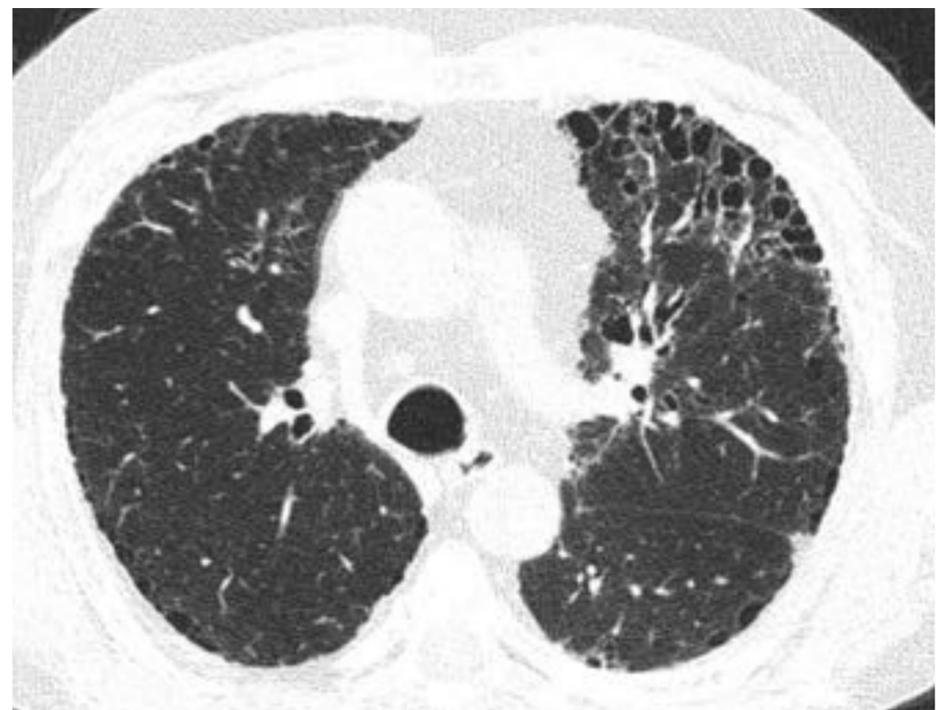
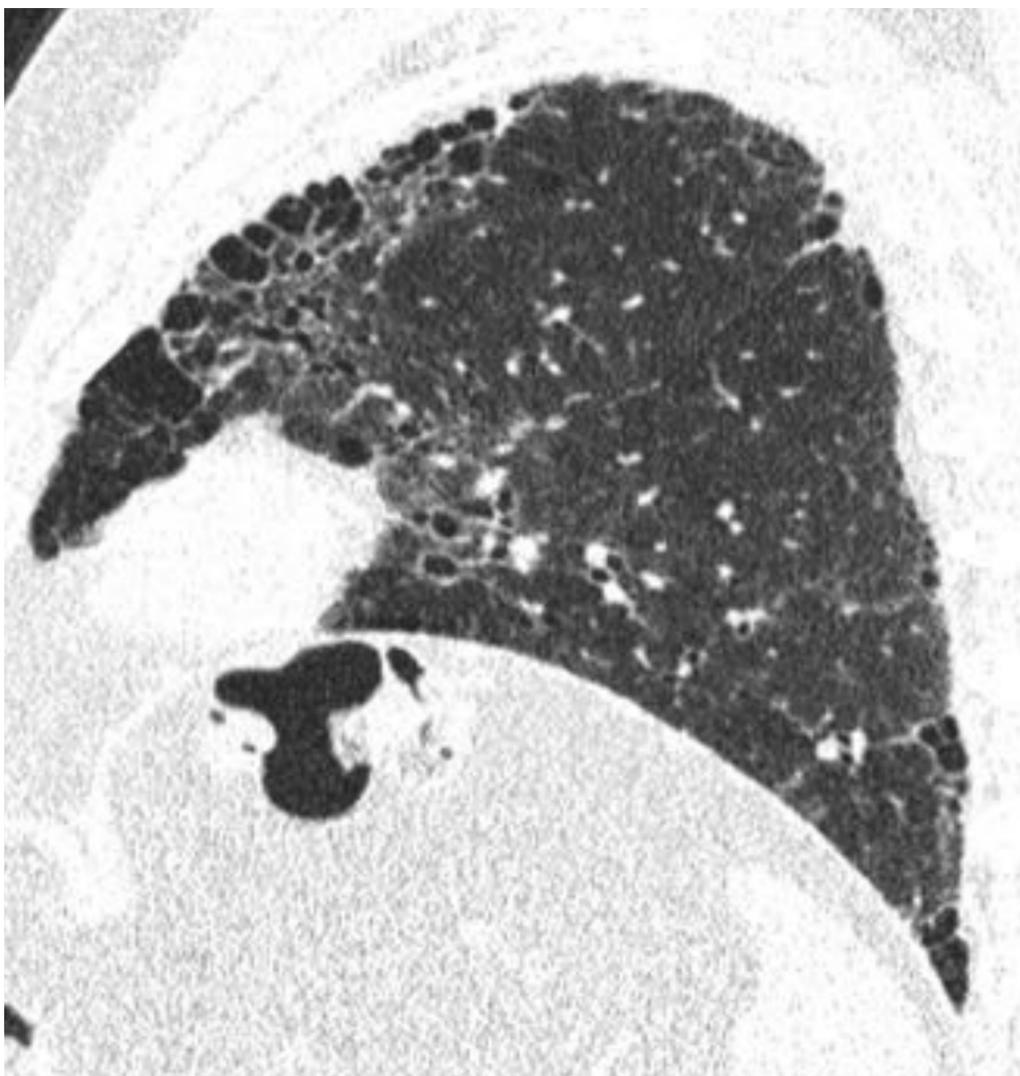
Mujer 81 años con agudización de su Esclerosis Sistémica. En TC, patrón NIU (panalización pulmonar, bronquiectasias por tracción) y opacidades en vidrio deslustrado, áreas de patrón en empedrado (círculo) y consolidaciones multifocales.



Repasemos las principales características clínicas y de laboratorio de las collagenopatías más frecuentes:

Artritis reumatoide (AR)

- 1-2% población. La edad media al diagnóstico es 60 años. Incidencia cuatro veces más alta en **mujeres** que en hombres.
- Afectación pulmonar en 30% AR. **NIU**, patrón más frecuente.
- Fuerte asociación entre EPID-AR y la **edad avanzada**, sexo **masculino**, tabaquismo, niveles altos de **factor reumatoide** y **anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados**.
- Importante descartar la **infección** y la lesión pulmonar **inducida por medicamentos** usados en la AR en episodios agudos.

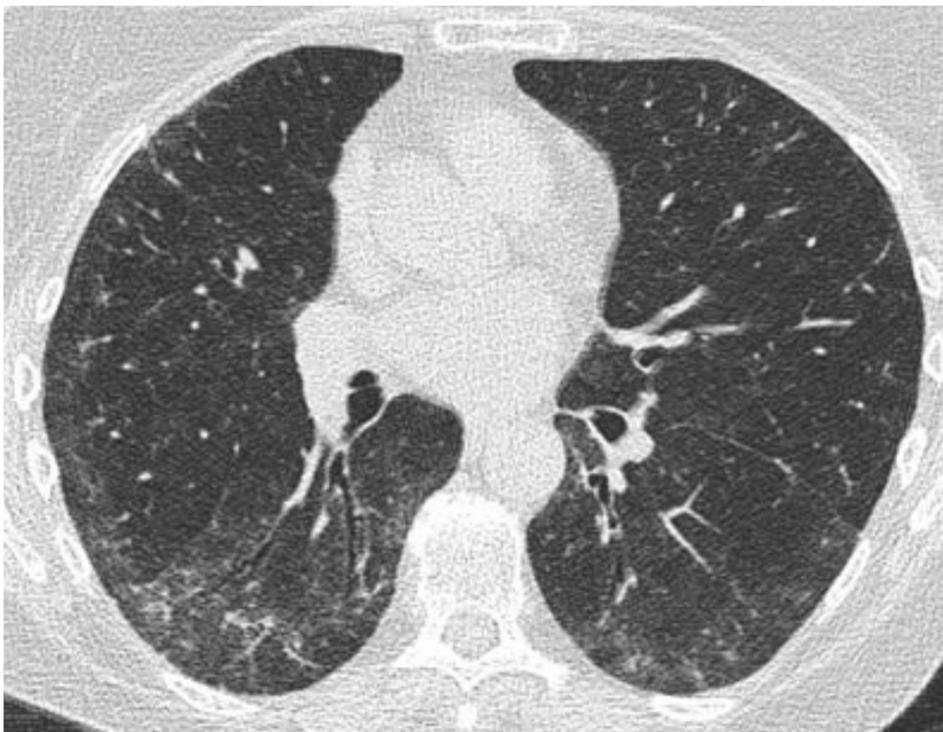


Varón 62 años con AR. En TC: áreas de panalización multifocales, subpleurales predominante en llingula y en los LLSS. También se aprecia enfisema centrolobulillar y paraseptal en los LLSS.



Esclerosis Sistémica (SSc)

- 45-65 años de edad, mujeres / hombres (4:1).
- Forma cutánea (CREST) vs forma difusa (EPID muy frecuente).
- La EPID fibrosante es una manifestación muy común de SSc y representa alrededor de un tercio de todas las muertes relacionadas con la enfermedad.
- **Patrón NINE** con una alta proporción de opacidades de vidrio deslustrado y bajo grado de reticulación.
- Casi todos los pacientes con EPID-SSc muestran anticuerpos antinucleares y anticuerpos específicos de SSc (ej. Antitopoisomerasa I).

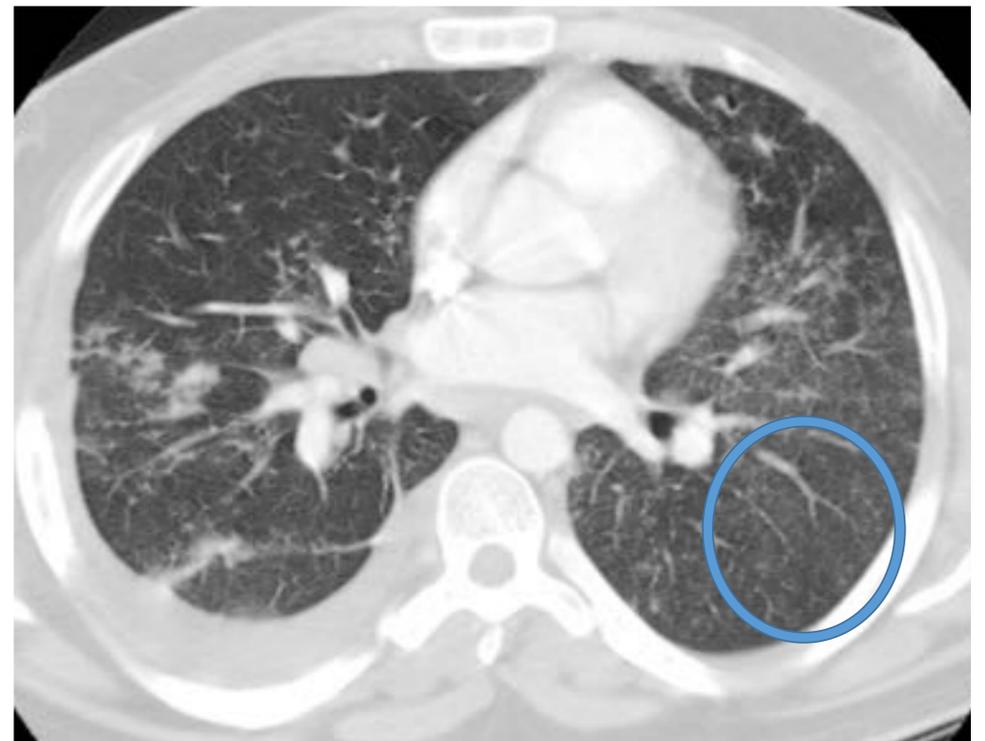
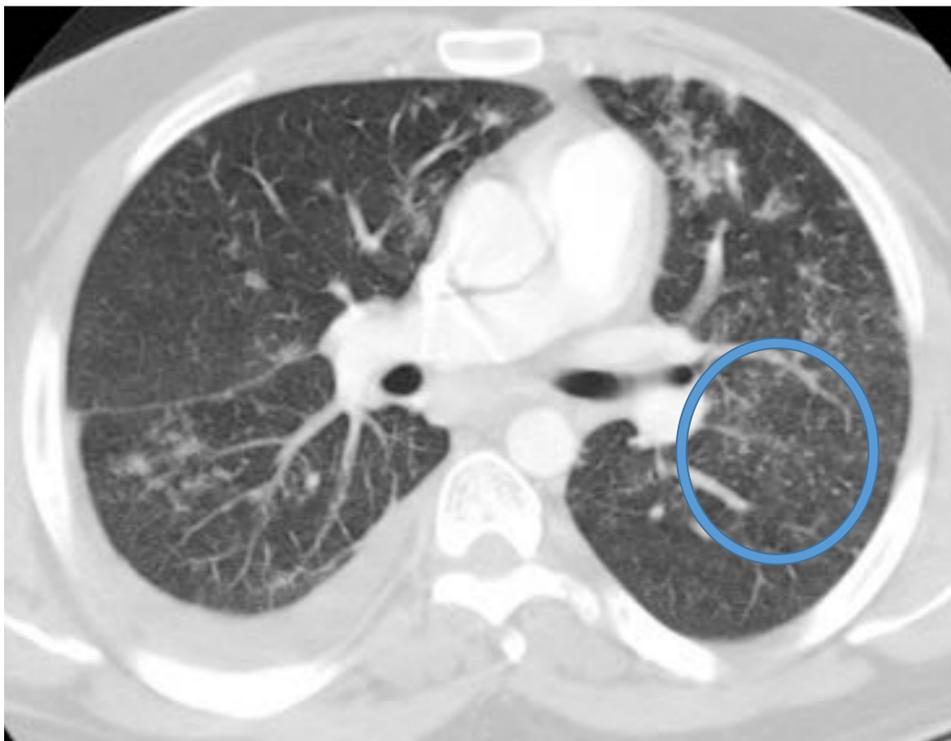


Mujer de 60 años con Esclerosis Sistémica (SSc). Patrón de NINE. Se observa una reticulación y vidrio deslustrado de distribución peribroncovascular y predominio en bases. Se identifican también bronquiectasias de tracción de distribución broncocéntrica.



Lupus eritematoso sistémico (LES)

- Mujeres, edad fértil.
- **Neumonitis lúpica aguda** (14%).
- Muy grave (1ª causa muerte). Mortalidad 50%. Histología DAD.
- Forma de presentación en 50% casos.
- **Neumonía.**
- **Hemorragia pulmonar** (2-5%).
- Otros compartimentos torácicos:
- **Derrame pleural** (30-50%).
- Exudado uni-/bilateral.
- Diafragma: “**Sd del pulmón encogido**” (*shrinking lung*).
- Muscular o neuropática.

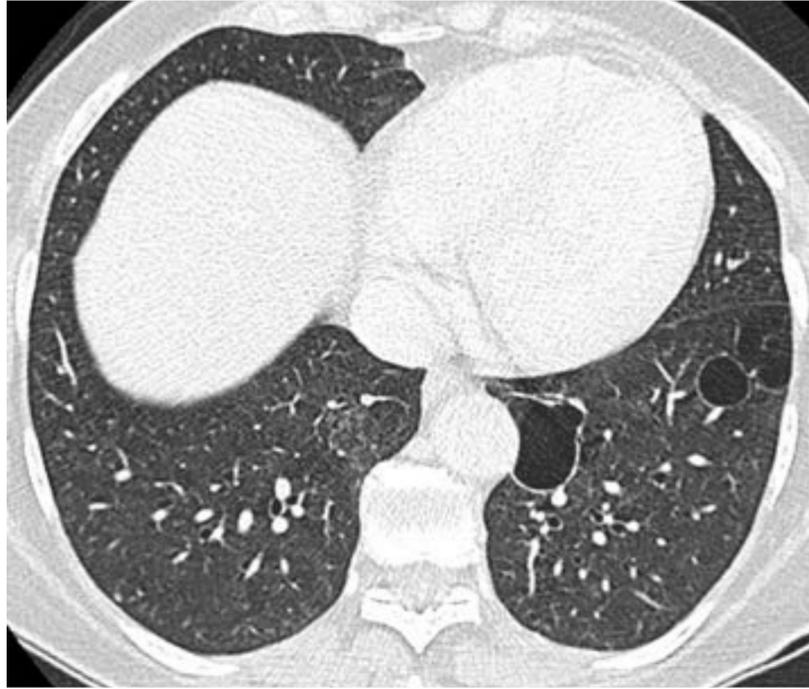
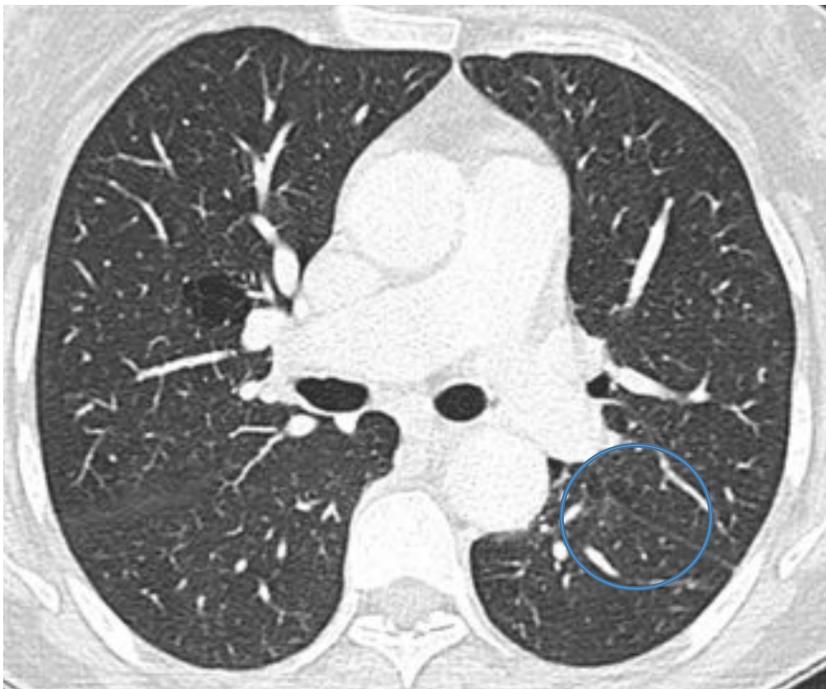


Varón de 25 años con lupus eritematoso sistémico (LES). Se observan consolidaciones pulmonares multifocales, nodulillos centrolobulillares (círculos) y un patrón en empedrado, secundario en este caso a una hemorragia alveolar.

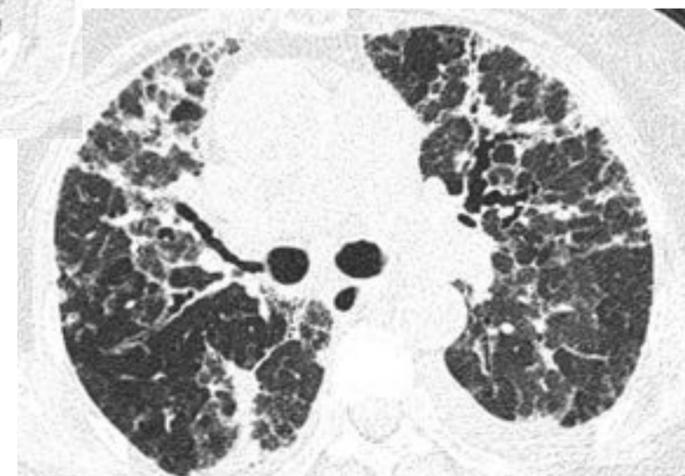
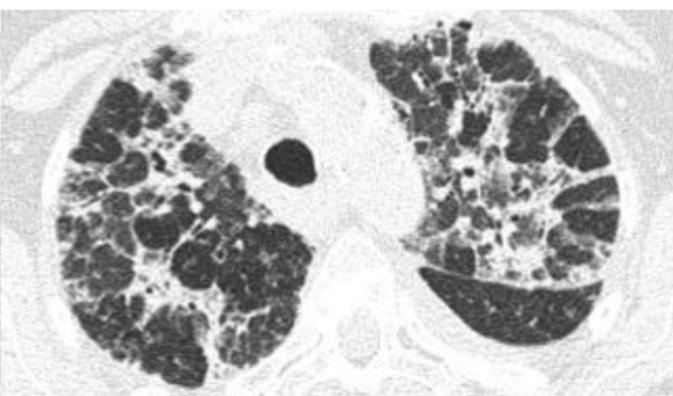
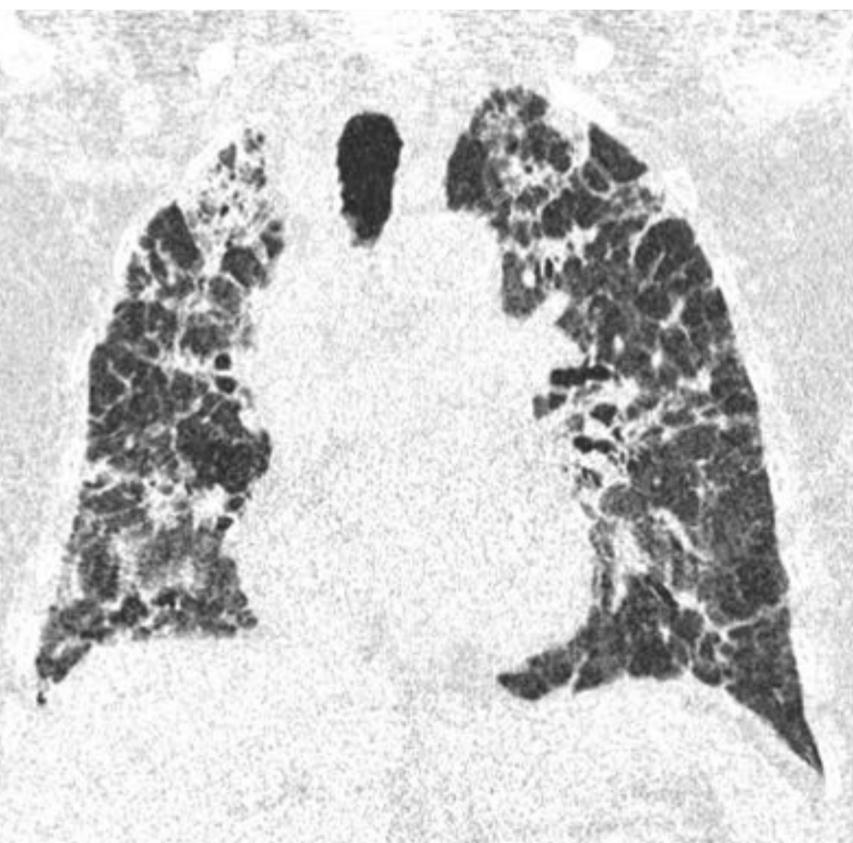


Síndrome de Sjögren (SjS)

- Mujeres, 4^a-5^a década.
- Primario o secundario a otras colagenopatías (AR, LES, SSc).
- Afectación pulmonar (30%).
- **NINE** (patrón más frecuente), NIU, NO.
- **NIL**.
- **Vía aérea** (50-70%).
 - Bronquiectasias.
 - Bronquiolitis constrictiva.
 - Bronquiolitis folicular (como AR).



Mujer, 61 años, síndrome de Sjogren. Se observa un patrón de NIL con presencia de quistes de pared fina y nódulos peribroncovasculares (círculo).



Patrón de NINE en paciente con síndrome de Sjögren



Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM)

- NINE, NO, mixto NINE-NO.
- Neumonías por aspiración.
- Riesgo de tumores: ca de pulmón, mama, colon, cérvix.
- **SÍNDROME ANTISINTETASA (AS)**
- Subconjunto de **pacientes DM/PM** con mayor incidencia de EPI.
- Autoanticuerpos anti- aminoacil-ARNt sintetasa.
- Síndrome clínico: miositis y/o fibrosis pulmonar, artritis, fiebre, fenómeno Raynaud, manos de mecánico.
- El reconocimiento de este síndrome es importante: los pacientes AS tienen una **mayor incidencia de EPID** que otros pacientes con DM/PM (hasta el 90%).



Dermatomiositis. En TC, reticulación subpleural y distorsión de la arquitectura con bronquiectasias de tracción de morfología varicosa.



Síndrome antisintetasa (AS)

- Subconjunto de **pacientes DM/PM** con mayor incidencia de EPI. El reconocimiento de este síndrome es importante:
 - Los pacientes AS tienen una **mayor incidencia de EPID** que otros pacientes con DM/PM (hasta el 90%).
 - La EPID precede a la miositis, o la miositis puede estar ausente en AS (50% casos).

2 formas de presentación:

- 1/ **Fallo respiratorio agudo y fiebre** (infección pulmonar, hemorragia, NIA)
 - 47% de los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 tuvieron una presentación aguda.
 - Requiere esteroides en dosis altas o agentes inmunosupresores.
 - *“Se deben buscar anticuerpos anti-Jo-1 y determinar la CK en casos de EPID con una presentación aguda.”*
- 2/ **Síntomas respiratorios graduales y progresivos.**
 - NINE, NO o NINE-NO overlap.
 - Distribución basal “extrema” que “abraza” al diafragma.

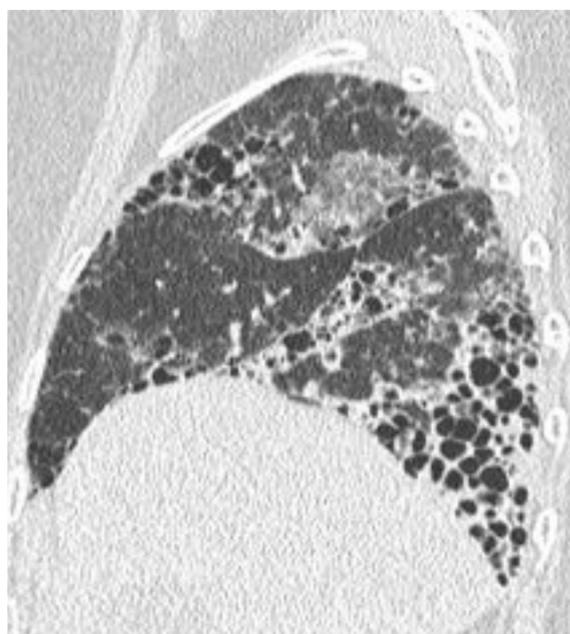
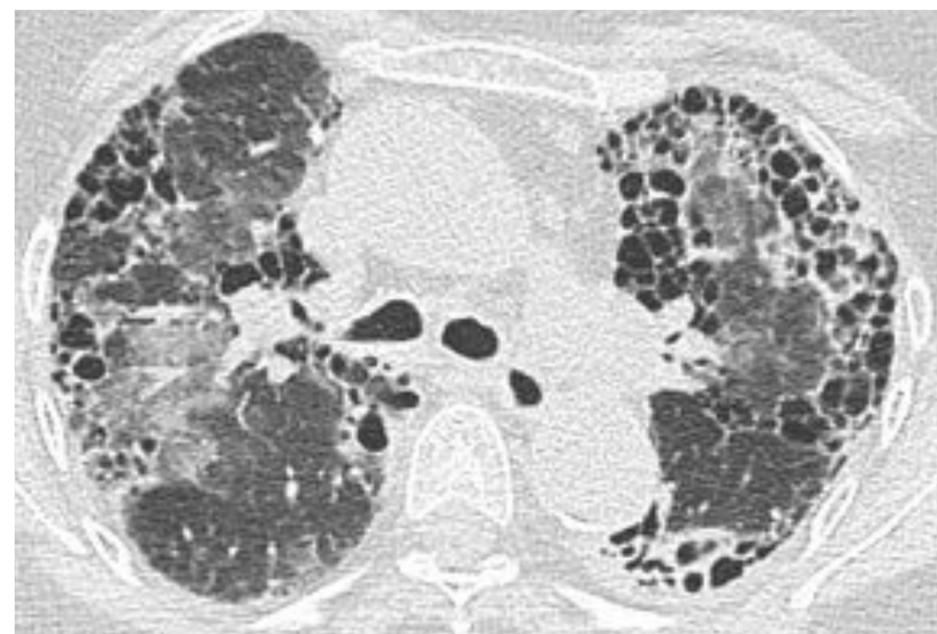


Mujer 27 años con S Antisintetasa. Fiebre de una semana, manos “de mecánico” y afectación funcional grave. En TC, consolidaciones multifocales, bilaterales compatibles con NO.



Neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF)

- Aunque muchos pacientes con EPID tienen al menos un síntoma de una colagenopatía, a menudo se clasifican como NII (idiopáticos) si no cumplen con los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology para una EAS determinada.
- La enfermedad pulmonar puede ser la presentación inicial de una EAS (puede manifestarse en otros órganos meses o años más tarde) o, incluso, el pulmón puede ser el único órgano involucrado.
- **Se definió IPAF para “identificar personas con NII y características que sugieren -pero no diagnostican- una colagenopatía”**
- Para ser considerado un diagnóstico de IPAF, deben cumplirse **3 requisitos**:
 - (1) La presencia de una EPID (ya sea TCAR o biopsia pulmonar quirúrgica)
 - (2) Exclusión de causas conocidas de EPID
 - (3) No cumplir los criterios para una colagenopatía definida.
- Además, los pacientes deben tener al menos 1 síntoma de **2 de los 3 "dominios": clínicos, serológicos y morfológico**. Los hallazgos de imágenes son parte del dominio morfológico e incluyen: NINE, NO, NINE+NO. Observemos que el patrón NIU no es un criterio del dominio morfológico, pero no es excluyente.



Mujer 72 años con patrón radiológico NIU e IPAF. En TC, además se aprecian opacidades en vidrio deslustrado multifocales que correspondieron a una bronconeumonía que respondió a antibioterapia.



Primero hemos repasado los patrones EPID asociadas a las colagenopatías. Seguidamente hemos destacado los principales rasgos clínicos de las colagenopatías más frecuentes. **Ya conocemos las claves en el diagnóstico de las EPID asociadas a EAS:**

- **Todos los patrones de NII** se encuentran en pacientes con EAS subyacente.
- Los pacientes con EPID asociada a EAS son a menudo **más jóvenes**, frecuentemente **mujeres**, con **mejor función pulmonar al diagnóstico**, con un patrón pulmonar en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de NINE aislado o asociado al de neumonía organizada (NO).
- Las EAS pueden **mostrar hallazgos en otros compartimentos (extrapulmonares)**: engrosamiento/derrame pleural/pericárdico, alteraciones óseas/articulares, anomalías esofágicas y afectación de las vías respiratorias.
- La EPID-EAS afecta ambos pulmones de manera bastante simétrica y tiende a tener un predominio pulmonar medio a inferior. La **afectación asimétrica o afectación del lóbulo superior** debe alertar a uno sobre la posibilidad de otro proceso (**sarcoidosis o neumonitis de hipersensibilidad crónica**).
- Ante un paciente que desarrolla **anomalías pulmonares después del inicio del tratamiento** (como agentes inmunosupresores), debe valorarse:
 - Toxicidad de fármacos.
 - Infección.
 - Neoplasia maligna asociada a la EAS.



Ante un paciente que tiene hallazgos de EPID en la TCAR. ¿Tiene una NII o podría ser la presentación inicial de una EAS?

Preguntas que el radiólogo debe hacerse ante toda EPID:

¿Afectación parcheada o difusa?Cuál es patrón dominante?

En caso de NINE o NINE-NO overlap sospechar siempre una conectivopatía

¿Cómo se distribuye? ¿Predomina en campos superiores o inferiores?
Si predominio en LLSS valorar Sarcoidosis o Neumonitis por hipersensibilidad

¿Tiene distorsión de la arquitectura pulmonar?
Buscar bronquiectasias de tracción

¿Hay hallazgos extrapulmonares?

Derrame pleural, datos de HTP, dilatación esofágica, alteraciones estructuras óseas

¿Cuál es el perfil clínico del paciente?

Sexo femenino, paciente de menor edad

Clínica acompañante: Raynaud, manos de mecánico, artritis, miositis

Hallazgos de laboratorio: ANAS

SOSPECHAR EPID ASOCIADA A UNA CONECTIVOPATÍA



En resumen, tengamos siempre presente:

	EPID-COLAGENOPATÍA	NII
Hº clínica	Pacientes de menor edad. Sexo femenino. Fenómeno de Raynaud o artritis inflamatoria. Exploración: las "manos de mecánico", hallazgos anormales en la capilaroscopia de las uñas.	Pacientes mayor edad (8ª década; FPI) Sexo masculino (FPI)
Laboratorio	Anticuerpos	-
TCAR	NINE, NO, NINE-NO overlap	NIU
	"straight-edge" sign, "exuberant honeycombing" sign, "anterior upper lobe" sign (NIU)	
	Compartimento extratorácico: - Esófago (SSc) - Vascular (SSc) - Derrame pleural/pericárdico (LES) - Vía aérea (AR, SJS)	Exclusivamente pulmonar +/- HTP
	Presentación aguda (DAD) - Síndrome Antisintetasa - LES	



En el mediastino se identifica un esófago dilatado compatible con megaesófago en un paciente con una esclerodermia cutánea limitada. Este hallazgo en el seno de una neumopatía intersticial deben hacernos sospechar una colagenopatía.



3. Conclusiones.

- La TCAR desempeña un papel esencial en la diagnóstico y manejo de las colagenopatías.
- Cualquier patrón de NII (NIU, NINE, NO, NIL, DAD, NID) puede verse en una enfermedad sistémica autoinmune.
- Ciertas pistas (patrón TCAR inclasificable o mixto, paciente joven o de mediana edad, especialmente mujer) debe levantar la sospecha de uno de estos diagnósticos.
- La NINE idiopática es probablemente menos común de lo pensado originalmente. Un patrón NINE debe llevar a la búsqueda de una EAS.
- El diagnóstico va a requerir la integración de unos datos clínicos, serológicos y de imagen: importancia del Comité multidisciplinar.



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;188(6):733-748.
2. Debray, Marie-Pierre, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *European journal of radiology*. 2015;84(3):516-523.
3. Lynch D, Sverzellati N, Travis W, Brown K, Colby T, Galvin J et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(2):138-153.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
5. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, Henry TS, Godwin JD. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. *Radiol Clin N Am*. 2016; 54: 1015–1031.
6. Fidler L, Shapera S. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(2):138-153.
7. Chung J, Cox C, Montner S et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(2):307-313.
8. Fischer A, M Antoniou K, K Brown K., Cadranel J, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987.