

AFECTACIÓN PULMONAR DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Jone Biain Arruti¹, Sara Zumieta Barbarías², Eneko Asensio Barroeta³, Asier Uriarte Morillas⁴, Leire Astola Melchor⁵, Beñat Argoitia Basaldua⁶, Karmele Armendariz Tellitu⁷, Maite Martín Egaña⁸

Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia.

1. OBJETIVO DOCENTE:

El objetivo docente de esta revisión consiste en repasar las diferentes manifestaciones de la artritis reumatoide (AR) en el pulmón y recalcar la importancia de la radiología a la hora de realizar un correcto diagnóstico de dichas manifestaciones centrándonos en los hallazgos por tomografía computarizada (TC). Asimismo, se incluyen otras manifestaciones torácicas extrapulmonares (cardiovasculares principalmente) que son frecuentes de la enfermedad de la AR.

2. REVISIÓN DEL TEMA:

2.1 INTRODUCCIÓN:

- **Definición:** la AR es una de las enfermedades crónicas inflamatorias más comunes y es la enfermedad inflamatoria artrítica más común (1% de la población). Su característica principal es la inflamación sistémica que afecta a múltiples articulaciones dando lugar a erosiones óseas, pérdidas óseas y destrucción articular.
 - No obstante, el 50% de los pacientes con AR tienen manifestaciones extraarticulares, siendo más frecuente en aquellos pacientes con serología positiva para el factor reumático (FR) y/o para los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP o ACPA).
 - Dentro de estas manifestaciones extraarticulares, las que mayor morbimortalidad tienen son las manifestaciones **cardiovasculares y pulmonares**.
 - Gracias a los fármacos modificadores de la enfermedad (**FAMEs**) que se utilizan como antireumatoideos, la actividad de la enfermedad ha disminuido significativamente en los pacientes (tabla 1). Sin embargo, estos fármacos tienen otras desventajas:
 - Son inmunosupresores → por lo que aumentan el riesgo de padecer infecciones.
 - Asimismo, los pacientes tomadores de FAMEs pueden padecer enfermedades inducidas por los propios fármacos, siendo uno de los órganos más afectados el pulmón.
-

CLASE DE FÁRMACO		NOMBRE DEL FÁRMACO	
FAME sintéticos	Convencionales	Metotrexate (MTX)	
		Leflunomida	
		Hidroxicloroquina	
		Sulfasalacina	
		Azatioprina	
FAME biológicos	Inhibidores de la Janus-Kinasa	Tofacitinib	
	Inhibidores de TNF	Etanercept, infliximab, certolizumab	adalimumab, golimumab,
	Coestimulación Anti-células T	Abatacept	
	Terapia Anti-IL-6R	Tocilizumab	
	Terapia Anti-células B	Rituximab	
Corticoesteroides		Metilprednisona, prednisonola	prednisona,

Tabla 1. Tabla de fármacos antireumatoideos modificadores de la enfermedad (FAMEs)

2.2 DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:

- El diagnóstico de la AR se basa en hallazgos clínicos y analíticos y se realiza mediante la clasificación ACR-EULAR (Americana y Europea). Esta clasificación consiste en puntuar los siguientes criterios: el número de articulaciones afectadas, serología para anticuerpos específicos, presencia de reactantes de fase aguda en analítica sanguínea y duración de los síntomas (Tabla 2).
 - No obstante, las pruebas radiológicas son imprescindibles para diagnosticar los diferentes tipos de afectaciones pulmonares. Las pruebas de imagen más utilizadas son la radiografía simple de tórax y la tomografía computarizada (TC), siendo esta última la técnica de elección en la mayoría de los casos debido a su mayor sensibilidad y especificidad.
-

CRITERIOS		PUNTUACIÓN
AFECTACIÓN ARTICULAR	Una articulación mediana-grande	0
	2-10 articulaciones medianas-grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas	2
	4-10 articulaciones pequeñas (+ articulaciones grandes)	3
	10 articulaciones ($\geq$ articulación pequeña afectada)	5
RESULTADOS DE PRUEBAS SEROLÓGICAS	FR y ACPA negativos	0
	FR o ACPA positivo bajo	2
	FR o ACPA positivo alto	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	Niveles normales de PCR y VSG	0
	Nivel anormal de PCR o VSG	1
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	< 6 Semanas	0
	$\geq$ 6 Semanas	1
Una puntuación total ≥ 6 cumple criterios de clasificación para AR		

Tabla 2. Clasificación de la ACR-EULAR.

2.3 MANIFESTACIONES PULMONARES DE LA AR:

2.3.1. Generalidades

- La afectación respiratoria afecta al 60-80% de los pacientes con AR. Esta afectación puede ser tanto de la vía aérea, del parénquima pulmonar o de la pleura.
 - La afectación pulmonar es la segunda causa de muerte más frecuente en los pacientes con AR, tras las manifestaciones cardiovasculares.
 - Cada vez hay más evidencia de que la AR pudiera empezar primariamente en el pulmón y secundariamente afecte a las articulaciones (1).
 - Los pacientes con AR tienen un 10% más de probabilidad de padecer cáncer de pulmón y procesos linfoproliferativos (siendo más habitual el linfoma difuso de células B).
-

2.3.2. La afectación pulmonar podría dividirse en **tres subgrupos**: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), Enfermedad Pulmonar Inducida por Fármacos (EPIF) y Otras afectaciones pulmonares.

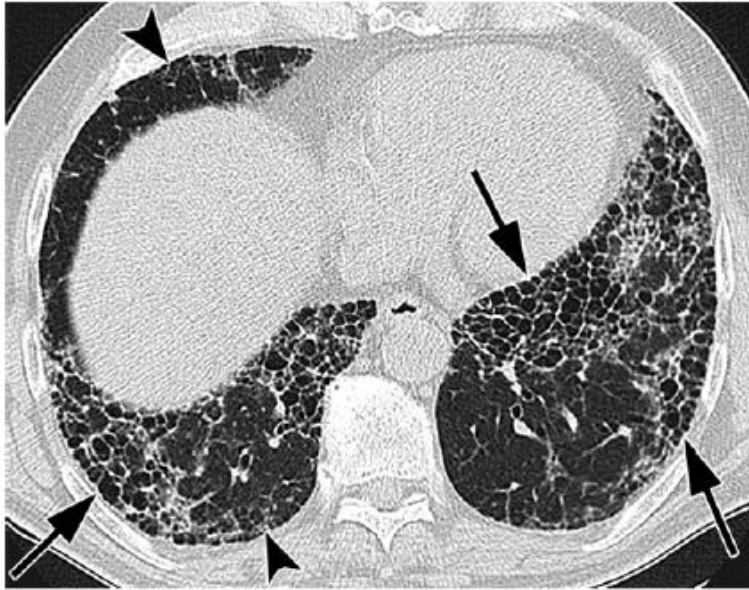
- **2.3.2.1. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (EPID):** es la afectación pulmonar más común y puede ser mortal debido a una mayor probabilidad de fallo respiratorio, sobreinfecciones y mayor riesgo de cáncer de pulmón.

❖ **Neumonía intersticial Usual (NIU)** (Imagen 1 y 2)

- Es el patrón intersticial fibrosante más común dentro de los pacientes con AR y el que peor pronóstico tiene debido al mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.
 - Los hallazgos principales en TC son los siguientes:
 - Reticulación subpleural/engrosamiento intersticial y presencia de fibrosis de predominio bibasal y subpleural.
 - Bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción.
 - Patrón en “panal de abeja”.
 - En 2018 se publicaron nuevas guías internacionales que ampliaron la clasificación del patrón NIU a cuatro categorías (Tabla 3).
 - El diagnóstico diferencial principal se debe realizar con la fibrosis pulmonar idiopática (FIP). La FIP se realiza mediante un diagnóstico de exclusión tras haber descartado otras causas de fibrosis pulmonar como la AR.
-

	TÍPICO NIU	PROBABLE NIU	INTERMEDIARIO PARA NIU	NO NIU
DISTRIBUCIÓN	-Basal -Subpleural (Excepciones: difuso, heterogéneo)	-Basal -Subpleural -En ocasiones heterogénea	-Variable y difuso	-Lóbulos superiores y medio -Peribroncovascular
HALLAZGOS EN TC	-Panal de abeja -Reticulación subpleural +/- bronquiectasias -Ausencia de otros patrones	-Reticulación -Bronquiectasias -Ausencia de panalización -Ausencia de otros hallazgos	-Evidencia de fibrosis con algunos hallazgos de la categoría No NIU	-Consolidación -Vidrio deslustrado -Mosaico -Atrapamiento aéreo -Nódulos/quistes

Tabla 3. Clasificación del patrón NIU.



a.



b.

Imagen 1. Patrón NIU. En la imagen **a** se visualiza la reticulación subpleural (cabezas de flecha) y la panalización de predominio bibasal (flechas). En la imagen **b** se señalan las bronquiolectasias por tracción.

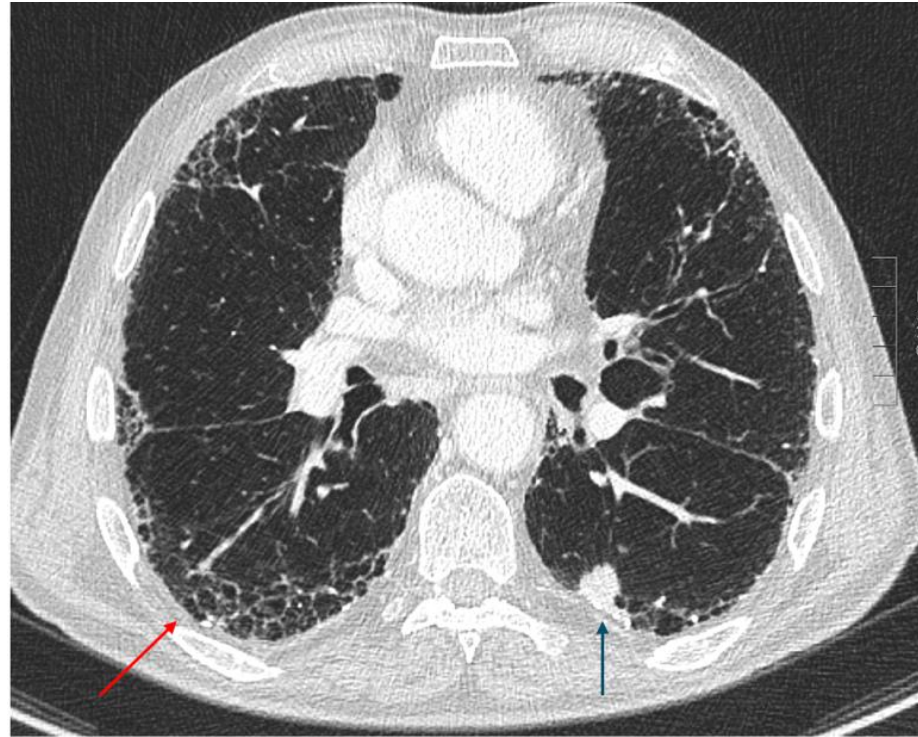


Imagen 2. Caso de un varón de 81 años con diagnóstico de AR y fumador. En ambos lóbulos inferiores se identifica la reticulación subpleural y el patrón de panalización, siendo compatibles con un patrón típico para NIU. Asimismo, en el LII se identifica un nódulo tumoral sólido de 20 mm.

❖ Neumonía intersticial no específica (NINE) (Imagen 3)

- Es la segunda EPID más común en pacientes con AR y asocia mejor pronóstico que la NIU debido al menor riesgo de progresión de la enfermedad.
- Dentro de los hallazgos por TC destacan los siguientes:
 - Afectación de las bases pulmonares de predominio periférico.
 - Opacidades en vidrio deslustrado.
 - Reticulación subpleural.
 - Fibrosis homogénea y simétrica.
 - Bronquiectasias centrales a diferencia del patrón NIU donde son periféricas.

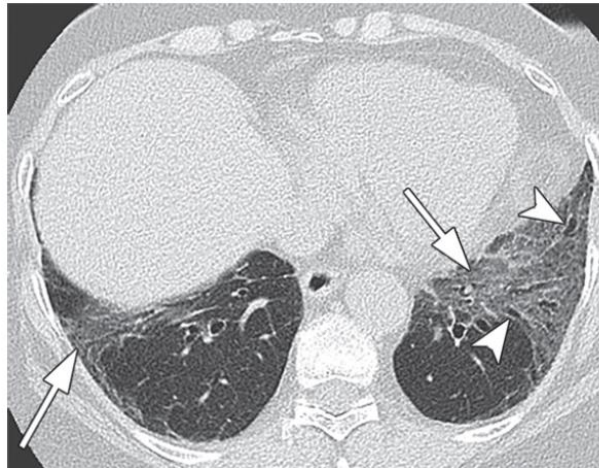


Imagen 3. Patrón NINE en un corte axial de TC. Se identifica una fibrosis homogénea caracterizada por opacidades en vidrio deslustrado (flechas) y bronquiectasias más centrales (cabezas de flecha).

❖ **Neumonía organizada (NO)** (Imagen 4):

- Se considera neumonía organizada criptogénica (NOC) cuando el origen o la causa de la EPID no es conocida. En este caso no sería correcto llamarlo NOC.
- La clínica normalmente suele ser: tos seca, disnea, fiebre leve y pérdida de peso.
- El pronóstico generalmente suele ser bueno.
- Los hallazgos en la TC son los siguientes:
 - Focos consolidativos migratorios y opacidades en vidrio deslustrado.
 - Signo del halo invertido.



Imagen 4. NO. Consolidaciones subpleurales parenquimatosas (flechas) que desaparecieron tras tratamiento con corticoides.

❖ **Neumonía intersticial linfocítica (NIL)** (Imagen 5)

- Está más asociado al síndrome de Sjögren pero también se ha asociado a la AR.
- Su fisiopatogenia consiste en una infiltración linfoplasmocitaria difusa intersticial.
- Los hallazgos en TC son los siguientes:
 - Quistes de pared delgada adyacentes a los vasos.
 - Predominio basal.
 - Puede haber opacidades en vidrio deslustrado y engrosamiento de los septos.



Imagen 5. Corte axial de una TC con patrón NIL. Se identifican quistes de pared fina en ambos lóbulos inferiores (flechas) y opacidades en vidrio deslustrado (cabezas de flechas).

❖ **Metaplasia peribronquiolar** (Imagen 6).

- Sucede por la fibrosis de los septos alveolares dando lugar a una metaplasia de la pared alveolar. La pared alveolar está cubierta en situaciones fisiológicas por pneumocitos tipo I (escamosos) y tipo II (cuboides). En la metaplasia este epitelio es transformado en epitelio bronquiolar que está formado por epitelio respiratorio (células cúbicas, ciliadas, caliciformes y claras).
- Tiene buen pronóstico.
- Los hallazgos en TC son los siguientes:
 - Patrón retículo-nodular
 - Engrosamiento peribroncovascular
 - Patrón en árbol en brote
 - Opacidades en vidrio deslustrado
 - Bronquiectasias
 - Puede asociar patrón en mosaico por atrapamiento aéreo.

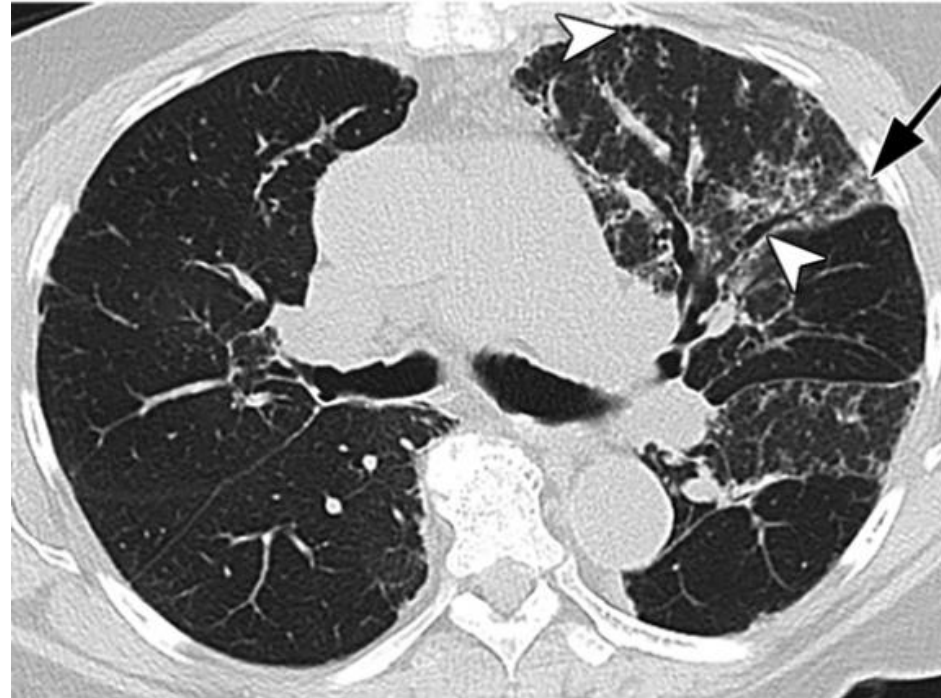


Imagen 6. Corte axial de una TC con metaplasia peribronquiolar. Bronquiectasias y bronquiolectasias (cabezas de flecha), patrón en árbol en brote y opacidades en vidrio deslustrado (flechas).

2.3.2.2. ENFERMEDAD PULMONAR INDUCIDA POR FÁRMACOS (EPIF)

❖ Generalidades

- Sobre todo, se asocia a los FAMES y a los AINEs.
- La EPIF puede aparecer días o años después del inicio del tratamiento y puede estar relacionada con la toxicidad directa del fármaco o con el mecanismo de acción del mismo.
- Los patrones más comunes de la EPIF son los siguientes y debemos sospechar la correlación con el fármaco a la hora de realizar el diagnóstico dado que estos patrones no son típicos de la AR:
 - Reacción de hipersensibilidad → es parecida a la neumonitis por hipersensibilidad.
 - Neumonía eosinofílica
 - Edema pulmonar
 - Daño alveolar difuso
- El diagnóstico diferencial se debe hacer con las siguientes entidades:
 - Exacerbación de la enfermedad intersticial por AR
 - Infecciones
 - Edema pulmonar cardiogénico

❖ **Ejemplos más comunes:** hay muchos fármacos que pueden dar manifestaciones pulmonares (FAMEs mencionados en la tabla 1), pero los más habituales son los siguientes:

- Metotrexato (MTX) → es un fármaco de primera línea de la AR y causante de muchas enfermedades pulmonares.
 - La toxicidad directa por MTX es común y suele aparecer al principio del tratamiento.
 - El patrón más habitual en TC suele ser la neumonitis por hipersensibilidad inducida por MTX (Imagen 7):
 - Opacidades en vidrio deslustrado difusos, bilaterales y centrolobulillares.
 - Predominio por los lóbulos superiores.
 - Atrapamiento aéreo.
 - Otros patrones asociados son los siguientes: neumonía organizada, nódulos, pleuropericarditis.
- Anti-TNF alfa → en estos pacientes son más habituales las neumonías adquiridas en la comunidad y las enfermedades granulomatosas.
- Leflunomida → se asocia con la hemorragia alveolar difusa.
- AINEs → se asocian con la neumonía eosinofílica y con el edema pulmonar.



Imagen 7. Caso de neumonitis por hipersensibilidad inducida por fármaco. Se identifican opacidades en vidrio deslustrado difusos y bilaterales de predominio en lóbulos superiores (flechas). Asimismo, se identifican áreas de menor densidad sugestivas de atrapamiento aéreo (cabezas de flecha).

2.3.2.3. OTRAS MANIFESTACIONES PARENQUIMATOSAS

❖ Nódulos reumatoideos (imagen 8)

- Son muy específicos y son más frecuentes en hombres.
- Están asociados a los nódulos subcutáneos e histológicamente son idénticos (necrosis fibrinoide e histiocitos).
- Los hallazgos en la TC son los siguientes:
 - Nódulos consolidativos redondeados o lobulados.
 - Predominio en lóbulos superiores y medio y de ubicación periférica.
 - Pueden estar cavitados o asociar calcificaciones.
 - Pueden crecer, permanecer estables o desaparecer espontáneamente.
 - El diagnóstico diferencial principalmente se debe realizar con nódulos neoplásicos e infecciosos. Los hallazgos que favorecen el diagnóstico de la AR son los siguientes:
 - Presencia de nódulos satélites.
 - Bordes lisos.
 - Localización periférica y contacto pleural.

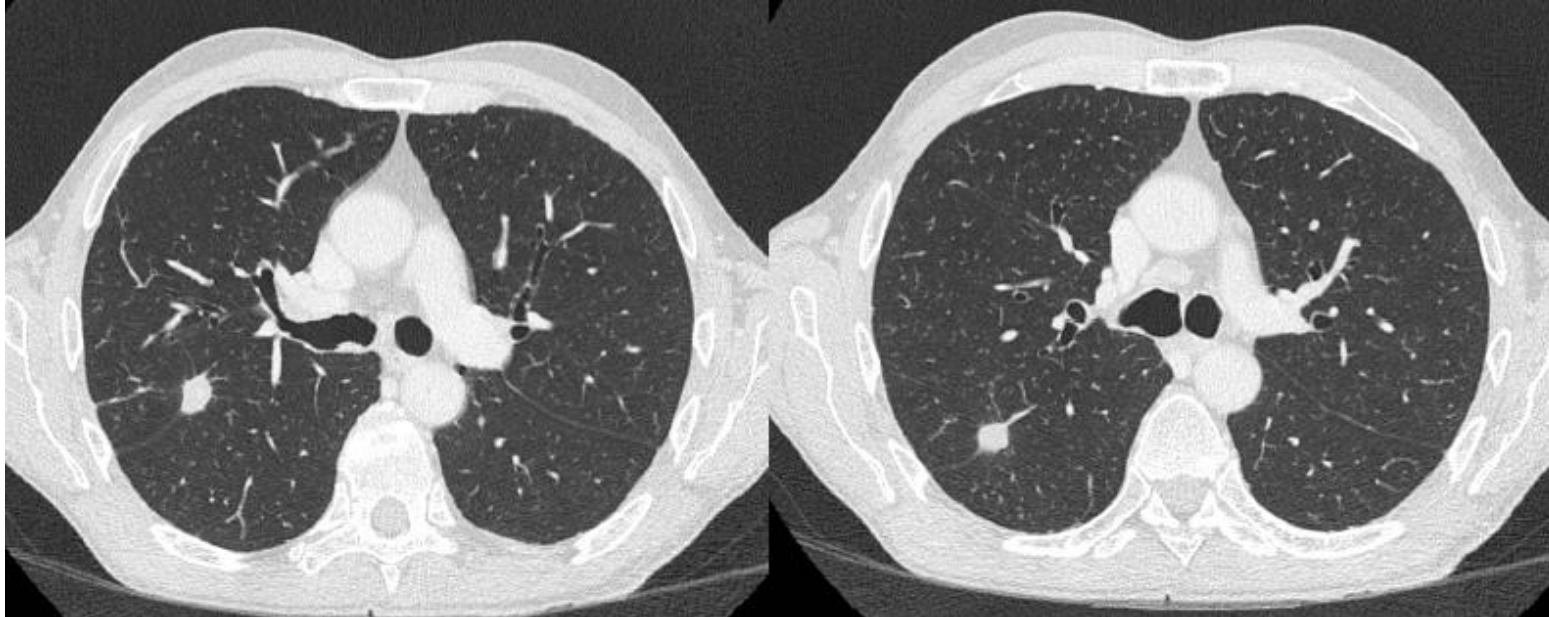


Imagen 8. Caso de un varón de 66 años con antecedentes personales de osteoporosis, hipercolesterolemia y AR donde se identifican dos nódulos reumatoideos bien definidos en el hemitórax izquierdo.

❖ Síndrome de Caplan o pneumoconiosis reumatoide (Imagen 9)

- Este síndrome se define como presencia de nódulos de Caplan en pacientes con diagnóstico de AR y exposición a partículas de polvo como el carbón, sílice y el amianto.
- El nódulo de Caplan es similar histológicamente al nódulo reumatoideo, pero asocia partículas de polvo.
- Las características en la TC son las siguientes:
 - Nódulos de distribución difusa, de predominio central y con tendencia a la confluencia.
 - Asocian fibrosis, calcificaciones y cavitaciones.
 - Crecen rápidamente durante meses-semanas y después se estabilizan o curan con cicatrización.



Imagen 9. Síndrome de Caplan. Nódulos confluentes con extensa fibrosis (*) y cavitaciones asociadas (flechas).

❖ Hemorragia alveolar difusa (Imagen 10)

- Es rara pero mortal.
- Se suele asociar a la Leflunomida (FAME).
- Hallazgos en TC:
 - Opacidades en vidrio deslustrado bilaterales.
 - Engrosamiento septal de predominio basal.

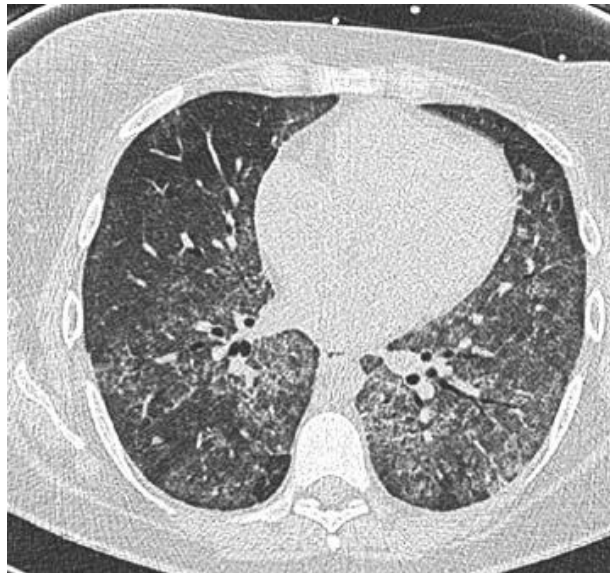


Imagen 10. Opacidades en vidrio deslustrado y engrosamiento septal en contexto de hemorragia alveolar difusa.

❖ Infecciones pulmonares

- Los pacientes con AR tienen mayor probabilidad de padecer infecciones pulmonares como ya se ha mencionado anteriormente.
 - Los patógenos más comunes son los siguientes: *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* y *P. aeruginosa*.
 - Debido a la inmunodepresión también son habituales las neumonías fúngicas.
 - Ciertos fármacos, asimismo, favorecen la aparición de las infecciones debido a su efecto inmunosupresivo.
-

2.4 MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE LA AR:

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares de la AR se diferencian dos grupos, dividiendo aquellas manifestaciones con afectación pulmonar y aquellas sin afectación pulmonar.

2.4.1. Manifestaciones con repercusión pulmonar:

❖ **Hipertensión pulmonar (HTP)** (Imagen 11): es la manifestación más importante.

- Generalmente suele ser secundaria a la enfermedad intersticial. En raras ocasiones puede ser secundaria a la vasculitis por AR.
- La HTP puede tener consecuencias graves como la insuficiencia respiratoria crónica o insuficiencia cardíaca derecha.
- Los hallazgos en TC son los siguientes:
 - Aumento de calibre del tronco de la arteria pulmonar (>29 mm).
 - Aumento del cociente del diámetro de la arteria pulmonar principal / diámetro de la aorta ascendente (>1).
 - Hallazgos de sobrecarga de cavidades cardíacas derechas como hipertrofia del ventrículo derecho, aumento del cociente ventrículo derecho / ventrículo izquierdo (VI) o reflujo del contraste intravenoso a las venas suprahepáticas.
 - Afectación del parénquima pulmonar con áreas de mayor y menor perfusión con un patrón en mosaico.

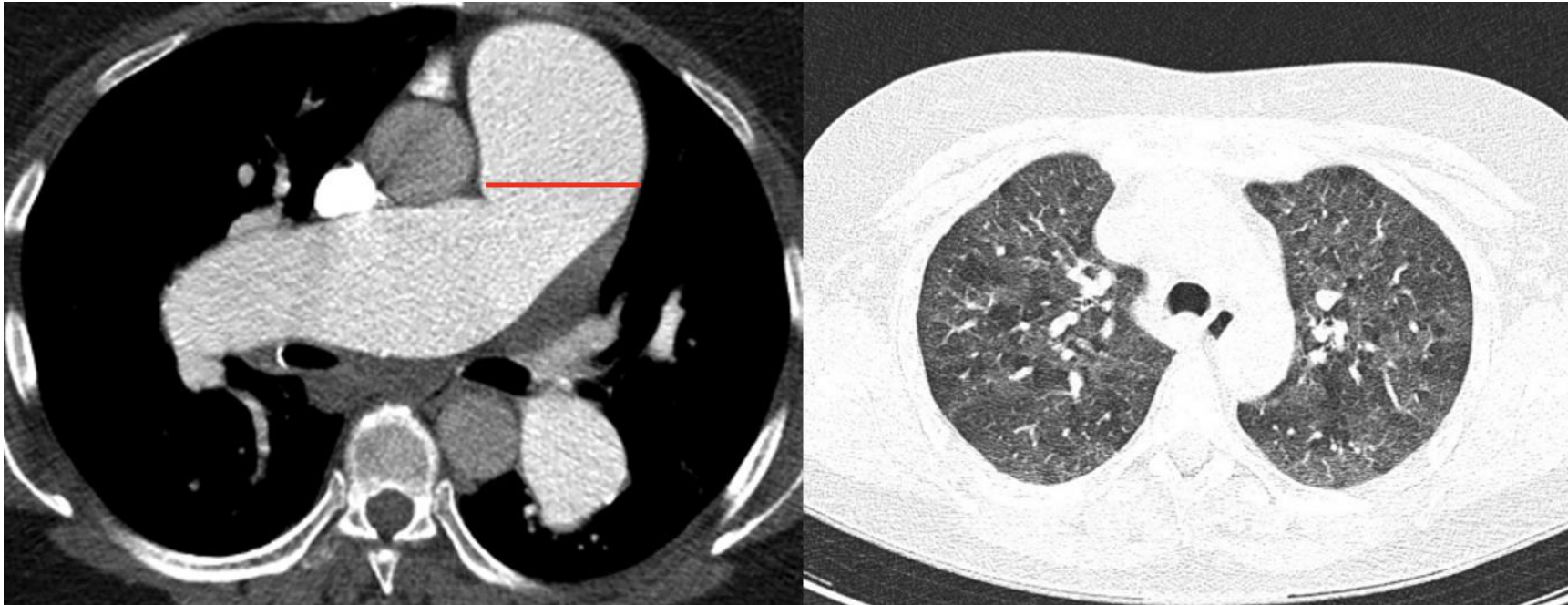


Imagen 11. En la imagen de la izquierda se identifica un corte axial del tórax con la ventana de partes blandas, en una serie con contraste intravenoso, donde se puede visualizar aumento del calibre del tronco de la arteria pulmonar (línea roja) compatible con HTP. En la imagen de la derecha, se identifica un corte axial con ventana de pulmón identificando un patón en mosaico sugestivo de alteración de la perfusión del parénquima secundaria a la HTP

2.4.2. Manifestaciones cardiovasculares sin repercusión pulmonar:

Únicamente mencionar las más importantes:

- ❖ Ateroesclerosis de las arterias coronarias
 - ❖ Vasculitis
 - ❖ Cardiomiopatía y miocarditis no isquémica
 - ❖ Pericarditis
 - ❖ Enfermedad valvular
-

3. CONCLUSIONES:

- El 50% de los pacientes con AR presentan manifestaciones extraarticulares. Las más mortales son las manifestaciones cardiovasculares y pulmonares.
 - Cada vez hay más evidencia de que la enfermedad artrítica podría comenzar primariamente en el pulmón.
 - Los pacientes con AR tienen un 10% más de probabilidad de padecer cáncer de pulmón y procesos linfoproliferativos.
 - La afectación pulmonar más habitual en pacientes con AR suele ser la afectación intersticial, siendo el patrón más común la NIU.
-

4. REFERENCIAS:

- Lauren K. Groner, DO, Daniel B. Green, MD, Stacey V. Weisman, MD, Alan C. Legasto, MD, Dennis Toy, MD, James F. Gruden, MD. Joanna G. Escalon, MD. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. RadioGraphics 2021; 41:32–55
 - Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intrathoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. Eur J Radiol 2015;84(10):1981–1991.
 - Chatzidionisiou A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? Curr Opin Rheumatol 2016;28(1):76–82.
 - West S. Clinical Overview of Rheumatoid Arthritis. In: Fischer A, Lee JS, eds. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. Cham, Switzerland: Humana, 2018; 1-18.
-