

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DE MECANISMO AUTOINMUNE. CONCEPTOS EMERGENTES.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPIDs) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por inflamación y/o fibrosis difusa del parénquima pulmonar con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales compartidas. Las posibles etiologías son diversas (ver tabla 1)¹.

Tabla 1 – Etiología de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales

TÓXICOS: <ul style="list-style-type: none">- Fármacos: amiodarona, nitrofurantoína, metotrexate, bleomicina- Polvos inorgánicos: asbestosis, neumoconiosis- Polvos orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad)
AUTOINMUNES: <ul style="list-style-type: none">*Enfermedades del tejido conectivo<ul style="list-style-type: none">- Artritis Reumatoide- Esclerosis Sistémica- Miopatías inflamatorias (dermato/polimiositis, síndrome antisintetasa)- Lupus eritematoso Sistémico- Síndrome de Sjögren- Enfermedad mixta del tejido conectivo*Neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes*Enfermedad pulmonar intersticial asociada a ANCA+
IDIOPÁTICAS: <ul style="list-style-type: none">- Fibrosis pulmonar idiopática- Neumonía en organización- Otras
VINCULADAS AL TABAQUISMO: <ul style="list-style-type: none">- Neumonía intersticial descamativa- Bronquiolitis respiratoria
MISCELÁNEAS: <ul style="list-style-type: none">- Linfangioliomiomatosis- Histiocitosis de células de Langerhans- Sarcoidosis

En la fisiopatología de las EPIDs puede predominar un mecanismo fibrótico no inflamatorio, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), o bien, mecanismos inflamatorios/autoinmunes como **las EPIDs asociadas a enfermedades del tejido conectivo (EPID-ETC)**². Hasta en un 25% de los casos hay rasgos clínicos y/o serológicos que sugieren un proceso autoinmune subyacente, pero que no reúnen los criterios clasificatorios de una determinada ETC. Recientemente la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Americana de Tórax consensuaron el término: **neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF)** definiendo criterios de clasificación para agrupar estos pacientes (tabla 2)³.

Tabla 2. Criterios de clasificación para neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes.

- 1. Presencia de neumonitis intersticial (por TCAR o biopsia quirúrgica) y,**
- 2. Exclusión de etiologías alternativas y,**
- 3. No cumplir criterios de clasificación para alguna enfermedad de tejido conectivo definida y,**
- 4. Al menos un factor de al menos dos de los siguientes dominios:**
 - A. Dominio clínico**
 - B. Dominio serológico**
 - C. Dominio morfológico**

A. Dominio clínico

1. Hiperqueratosis digital distal (“manos de mecánico”)
2. Úlceras digitales puntiformes
3. Artritis, poliartritis o rigidez matinal > 60 minutos
4. Teleangiectasias palmares
5. Fenómeno de Raynaud
6. Edema digital inexplicable
7. Rash sobre la superficie extensora digital (signo de Gottron)

B. Dominio serológico

1. ANA a títulos $\geq 1:320$ patrón homogéneo, moteado, difuso ó, ANA a cualquier título patrón nucleolar ó, ANA a cualquier título patrón centrómero.
2. Factor reumatoideo ≥ 2 veces el valor normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoproteína (RNP)
8. Anti-Smith (Sm)
9. Anti-topoisomerasa (Scl-70)
10. Anti-tRNA sintetasa (ej: Jo-1, PL-7, PL-12; otros: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

C. Dominio morfológico

1. Patrón radiológico sugestivo por TCAR:

- a. NINE
- b. NO
- c. Superposición NINE + NO
- d. NIL

2. Patrón histopatológico por biopsia quirúrgica:

- a. NINE
- b. NO
- c. Superposición NINE + NO
- d. NIL
- e. Infiltrado intersticial linfoideo con centros germinales
- f. Infiltrado linfoplasmocitario difuso (con o sin folículos linfocitos)

3. Compromiso multi-compartmental (adicional a la neumonitis intersticial):

- a. Derrame o engrosamiento pleural, no atribuible a otra causa
- b. Derrame o engrosamiento pericárdico, no atribuible a otra causa
- c. Enfermedad de las vías aéreas[#], no atribuible a otra causa (por espirometría, imágenes o histopatología)
- d. Vasculopatía pulmonar, no atribuible a otra causa

Otra EPID con mecanismo autoinmune (EPIDai) son **los pacientes portadores de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (EPID-ANCA+)** que no presentan manifestaciones clínicas sistémicas de vasculitis al momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar. Se ha postulado que este cuadro podría ser una forma de comienzo de poliangeítis microscópica (PAM)^{4,5}.

Es imprescindible comprender y definir el mecanismo fisiopatológico subyacente en cada caso a fin de aplicar oportunamente tratamiento inmunosupresor o antifibrótico según corresponda. Los consensos actuales recomiendan la evaluación multidisciplinaria de forma sistemática, siendo considerada actualmente el gold standard diagnóstico⁶.

ETIOPATOGENIA.

La cadena de eventos inmunológicos que conducen al proceso final de fibrosis no está completamente dilucidada y varía entre las diferentes enfermedades autoinmunes. Los múltiples procesos fisiopatológicos descritos se resumen en tabla 3.

Tabla 3 – Aspectos etiopatogénicos de las principales EPID
<p>ARTRITIS REUMATOIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citrulinización primaria del parénquima pulmonar - Transición epitelial-mesenquimatososa (inducida por fármacos) - Desequilibrio en citoquinas TNF-alfa / TGF-beta
<p>ESCLEROSIS SISTÉMICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos T CD4 th2, producción de citoquinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. - Reflujo gastro-esofágico
<p>MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfocitos TCD4 th1, activación de linfocitos TCD8 y macrófagos alveolares que estimulan los miofibroblastos y el depósito de colágeno.
<p>EPID ASOCIADA A ANCA+</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia intersticial (vasculitis subclínica) con hemosiderina y activación de macrófagos alveolares.
<p>FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activación primaria del fibroblasto (sin inflamación), cicatrización aberrante.

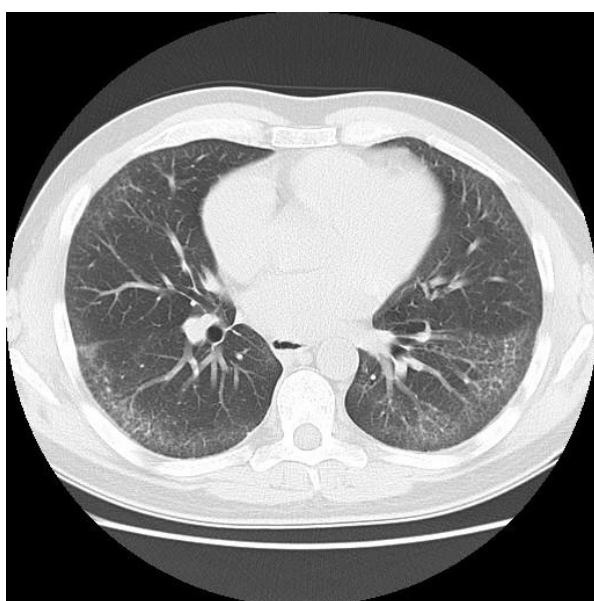
En las EPIDai hay un período inicial de inflamación inmunomediada potencialmente reversible con tratamiento inmunosupresor. La FPI en cambio, es el resultado de un mecanismo aberrante de cicatrización en respuesta a injuria alveolar prolongada en un contexto de predisposición genética y edad avanzada⁷.

CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS E HISTOPATOLÓGICAS.

La tomografía computada de alta resolución (TCAR) tiene un rol fundamental en la evaluación del compromiso del parénquima pulmonar. Se distinguen diversos patrones morfológicos de EPID asociados a determinados patrones histopatológicos y ETCs (tabla 4)⁸. Actualmente, la biopsia pulmonar no es estrictamente necesaria en la mayoría de los casos mientras el patrón de daño pulmonar sea claramente distinguishible⁹.

Tabla 4 – Patrones radiológicos en las EPID-AI

	NIU	NINE	NO	NIL
AR	+++	++	++	+
ES	+	++	+	
MII	+	++++	++++	
EPI-ANCA	++	++	+	
IAPAF		++	++	+



El patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) es el más frecuente en las EPIDai. Desde el punto de vista anátomo-patológico muestra “homogeneidad temporal y geográfica”; el compromiso suele ser simétrico y las áreas comprometidas tienen similar estadio evolutivo con preservación de la arquitectura del parénquima.⁹.

Figura 1 – Patrón de neumonía intersticial no específica (NINE)

Opacidades en vidrio esmerilado, de distribución subpleural y simétrica.

El patrón de neumonía intersticial usual (NIU) es fibrótico, con depósito heterogéneo de colágeno y destrucción de la arquitectura pulmonar. Las zonas comprometidas se distribuyen en focos que alternan con áreas de parénquima normal. Esta “heterogenicidad temporal” es característica de la NIU y la diferencia de la NINE.

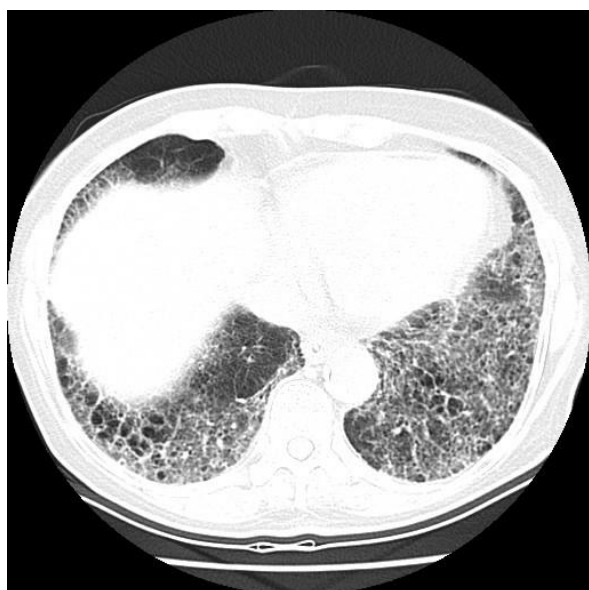


Figura 2 – Patrón de neumonía intersticial usual (NIU)

Panal de abejas, engrosamiento de septos, bronquiectasias por tracción.

La neumonía organizada (NO) se caracteriza por focos de inflamación en alvéolos y pequeña vía aérea que puede ocasionar obstrucción (bronquiolitis obliterante). En las imágenes se observan focos parcheados de consolidación broncocéntricos.

El patrón de neumonía intersticial linfoidea (NIL) se caracteriza por focos en vidrio esmerilado, quistes múltiples de paredes delgadas

peribroncovasculares y opacidades reticulares. Es característico del Síndrome de Sjögren (SSj), siempre debiendo descartarse enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹.

El daño alveolar difuso (DAD) es el típico de las EPID de curso agudo, como la Neumonía Intersticial Aguda (NIA), la neumonitis lúpica y las exacerbaciones agudas de la FPI. Es el patrón con más rápida evolución y peor pronóstico a corto plazo.

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y EXPRESION CLÍNICA.

En la mayoría de los casos, la EPID-AI tiene un curso subagudo-crónico, con un período asintomático de meses o años. A medida que el daño pulmonar progresa, se manifiesta como disnea de esfuerzo progresiva, tos seca y fatiga. En la auscultación pulmonar se detectan rales crepitantes velcros, en un primer momento bibasales y periféricos.

En toda EPID es esencial valorar el impacto en las pruebas de función pulmonar para determinar si es clínicamente significativa y requiere alguna intervención terapéutica o sólo seguimiento estrecho. Muchas veces la severidad de la enfermedad pulmonar no tiene correlación clínica con otras manifestaciones extrapulmonares como la gravedad de la miositis en las MII o el grado de esclerodermia en la ES^{4,6}. Los primeros 5 años de una ETC son críticos para el desarrollo de EPID y los pacientes deben ser monitoreados durante dicho período^{2,3,6}.

Las enfermedades autoinmunes suelen presentar *afección multi-compartimental*. El compromiso intersticial se asocia al compromiso de otras estructuras. Por ejemplo: reflujo gastroesofágico e hipertensión pulmonar en ES, disfagia y broncoaspiración en MII, xerotráquea, bronquiolitis y bronquiectasias en SSj y AR, broncoespasmo y nódulos pulmonares asociados a vasculitis ANCA+ y AR, derrame pleural en LES^{3,6}.

ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR

Son indispensables para la valoración del impacto de la EPID en la función ventilatoria.

Tabla 5 – Estudios complementarios para valorar severidad de la EPID

<p>TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patrones morfológicos (NIU, NINE, NO, NIL, DAD) - Extensión de la afección parenquimatosa - Compromiso multi-compartimental: pleuritis, dilatación esofágica, afección de vías aéreas
<p>ESPIROMETRÍA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúa grado de restricción pulmonar
<p>DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refleja el engrosamiento de la barrera hemato-alveolar
<p>TEST DE LA MARCHA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Saturación durante el esfuerzo.
<p>ECOCARDIOGRAMA DOPPLER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúa presencia de hipertensión pulmonar - Valora la presencia de cardiopatía.

La principal consecuencia de la EPID es la rigidez del parénquima por el mayor contenido de colágeno, con menor distensibilidad pulmonar, reducción de la capacidad vital forzada (CFV) y el volumen de espiración forzado en 1 segundo (VEF_1). La patente clásica en la espirometría es la restricción expresada como reducción de la CVF y el VEF_1 , con normal o leve incremento en la relación VEF_1/CVF . La prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es el test más sensible. Evalúa el espacio comprendido entre el alvéolo y la superficie endotelial, así como la integridad del lecho vascular pulmonar^{2,6,8}.

El test de la caminata de 6 minutos es una herramienta fácil, no invasiva y de bajo costo.

El ecocardiograma doppler (ECD) es útil para valorar la función cardíaca y el funcionamiento valvular. La evaluación del flujo a través de la válvula tricúspide, el cálculo de la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) y la función del ventrículo derecho, son útiles en la evaluación integral de los pacientes con EPID.

VALORACIÓN DE SEVERIDAD DEL COMPROMISO PULMONAR

Categorizar la severidad de la EPID-AI es fundamental para inferir el riesgo de progresión, el impacto y el pronóstico de la enfermedad pulmonar y, así, definir la necesidad e intensidad del tratamiento inmunosupresor. La valoración ideal debe ser realizada por un equipo multidisciplinario, aplicando el juicio clínico sobre cada paciente, evaluando los factores de riesgo que sugieran un curso progresivo⁶(tabla 6).

Tabla 6 – Aspectos que influyen en la decisión terapéutica de las EPIDai

- **Edad del paciente**
- **Comorbilidades (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca)**
- **Presencia de hipertensión pulmonar**
- **Grado de impacto en pruebas funcionales respiratorias (espirometría, difusión de CO, test de la marcha)**
- **Extensión tomográfica**
- **Manifestaciones extrapulmonares (artritis, nefritis)**
- **Infecciones a repetición**
- **Condiciones socioeconómicas**
- **Preferencia del paciente**

ROL DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO.

Dado el mayor conocimiento de la fisiopatología de las EPIDs y la falta de eficacia comprobada de los corticoides en la FPI, la evaluación multidisciplinaria resulta fundamental para definir si se aplicará tratamiento inmunosupresor, antifibrótico u otro^{6,10}.

El fundamento para detectar una enfermedad autoinmune que se inicia a nivel pulmonar es detener la progresión del daño pulmonar y la discapacidad. Además se podría evitar que la ETC subyacente, muchas veces sin nombre definido, progrese a otras manifestaciones sistémicas. Aunque no se conozca nunca cuál es la enfermedad que se está tratando, lo importante es impedir que se manifieste en su universalidad.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Las EPIDai ocurren como consecuencia de injuria pulmonar inmunomediada. Por lo tanto, el tratamiento inmunosupresor es pilar para detener su progresión¹². Actualmente, no existe evidencia de alto grado para recomendar un tratamiento u otro. Sólo en la ES, hay estudios

controlados randomizados^{11,12}. La tabla 7 muestra las drogas que más se utilizan en la vida real por los equipos tratantes en Latino-América⁸.

Tabla 7 – Drogas inmunosupresoras más utilizadas en el tratamiento de las EPIDai

Enfermedad leve-moderada:

- **Glucocorticoides a dosis moderada-altas**
- **Azatioprina**
- **Micofenolato Mofetil**

Enfermedad moderada-severa:

- **Glucocorticoides a dosis altas y/o pulsos endovenosos**
- **Micofenolato Mofetil**
- **Ciclofosfamida**
- **Rituximab**

CONCLUSIONES

Bajo el término EPID-AI se pueden considerar tanto las EPID-ETC, como las IPAFs y las EPID-ANCA, ya que, comparten un mecanismo fisiopatológico común: *el sistema inmune autorreactivo es el protagonista* y, más allá del término nosológico utilizado, la estrategia terapéutica es similar. Incluso IPAF y EPID-ANCA podrían corresponder a formas tempranas, incompletas o frustradas de EPID-ETC y vasculitis asociadas a ANCA. La identificación y tratamiento precoz de estas situaciones clínicas, puede ser la oportunidad para modificar la evolución e interrumpir la expresión completa de la enfermedad autoinmune subyacente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Travis WD, Costabel U, Hansell DM; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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; 188:733-48.
- 2 - M Gutsche, G. Rosen, J. Swigris. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep* 2013; 1:224–232.
- 3 -Fischer A, Antoniou K, Brown K, on behalf of the “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. *Eur Respir J*. doi: 10.1183/13993003.00150-2015.
- 4 - Cavagna L, Monti S, Grosso V. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International* 2013, doi:10.1155/2013/759760.
- 5 - Wynn T, “Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm”. *Nature Reviews Immunology*, 2004; 8: 583–594.
- 6 - Fischer A., Richeldi L. Cross-disciplinary collaboration in connective tissue disease-related lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014; 35:159-165.
- 7 - Chambers R and Mercer P. Mechanisms of Alveolar Epithelial Injury, Repair, and Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015, 12:16–20.
- 8 - Vivero F., Campins F., Lancellotti D. Interstitial lung disease in Latin-America. *Clin Immunol*. 2018; 1521-6616. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.013.
- 9 - Devaraj, Anand W, Hansell Athol U. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28:389–97.
- 10- Maher T. Immunosuppression for Connective Tissue Disease – Related Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:265–273.

11 - Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–3970.

12 - Tashkin D, Roth M, Clements P; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 2213-2600: 30152-7.