

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DE MECANISMO AUTOINMUNE DE ARGENTINA. REGISTRO EPIMAR.

Dra. Vivero Florencia, Dr. Campins Federico, Dra. Lancellotti Diana, Dr. Sebastiani Javier, Dra. Basso Victoria, Dra. Babini S, Dr. Malfante P, Dr. Enghelmayer Juan.

INTRODUCCION

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) 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, pudiendo ser causadas por factores ambientales como polvos inorgánicos, reacciones de hipersensibilidad a drogas y sustancias orgánicas, enfermedades autoinmunes o idiopáticas.

En la fisiopatología de la injuria del parénquima pulmonar puede predominar un mecanismo fibrótico no inflamatorio, como es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), o bien, predominar mecanismos autoinflamatorio/autoinmune como el caso de las **EPID asociadas a enfermedades del tejido conectivo (ETC)**. En los últimos años, con el advenimiento de nuevos fármacos, es imprescindible comprender y definir el mecanismo fisiopatológico subyacente en cada caso, a fines de aplicar de modo oportuno, tratamiento inmunosupresor o anti-fibrótico según corresponda. Los consensos actuales recomiendan la evaluación multidisciplinaria, siendo el rol del reumatólogo y neumonólogo considerado fundamental y necesario¹⁻³.

Recientemente, se han reconocido ciertas EPID con rasgos clínicos, serológicos y patrones morfológicos que sugieren un mecanismo autoinmune, sin ser suficientes para cumplir criterios clasificatorios de una ETC bien definida, reportándose en numerosas series de casos la mejor sobrevida en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, lo que sustenta el probable mecanismo inmunológico implicado. Dentro de este grupo se pueden mencionar los términos: **EPID asociada a ANCA**, ante la presencia de positividad para estos anticuerpos y; **Neumonitis intersticial con fenómenos autoinmunes (IPAF)**, cuyos criterios clasificatorios se describen en tabla 1.⁴⁻⁶

Tabla 1. Criterios de clasificación para neumonía intersticial con fenómenos 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. NSIP
- b. OP
- c. Superposición NSIP + OP
- d. LIP

2. Patrón histopatológico por biopsia quirúrgica:

- a. NSIP
- b. OP
- c. Superposición NSIP + OP
- d. LIP
- e. Infiltrado intersticial linfoideo con centros germinales
- f. Infiltrado linfoplasmocitario difuso (con o sin folículos linfocitos)

3. Compromiso multi-compartimental (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

TCAR: tomografía computada de alta resolución; NSIP: neumonía intersticial no específica; OP: neumonía en organización; LIP: neumonía intersticial linfoidea. #: Se incluyen obstrucción aérea, bronquiolitis y bronquiectasias.

JUSTIFICACIÓN MÉDICA DEL ESTUDIO

Varios estudios han reportado mejor supervivencia de los pacientes con EPID vinculadas a un mecanismo inmunológico en comparación con aquellos con EPID idiopáticas como la FPI, lo cual, podría atribuirse a la posibilidad de reversibilidad o control del mecanismo inflamatorio autoinmune subyacente.^{7,8} Sin embargo, no hay un registro en Argentina de estos pacientes, ni consenso en cómo y cuánto inmunosuprimir, las drogas a utilizar, el tiempo de tratamiento, si es necesaria una fase de ataque y mantenimiento y la prevención de infecciones.

El registro EPIMAR, es un proyecto observacional y multicéntrico, en el cual participarán más de 20 centros públicos y privados del país que tienen experiencia en la asistencia de pacientes con EPID. El relevamiento de datos se realizará en forma codificada, resguardando la identidad de los pacientes mediante un código, en una plataforma online, incluyendo datos demográficos, clínicos, serológicos, funcionales y radiológicos de los pacientes con diagnóstico de EPID de mecanismo autoinmune (EPID-ETC, IPAF o EPID-ANCA+), así como, los tratamientos realizados y la respuesta a los mismos. El ingreso de los pacientes no implicará cambios en su evaluación y terapéutica habitual.

OBJETIVOS:

- 1- Describir las características demográficas, clínicas, serológicas y de función respiratoria de pacientes con EPIDs de mecanismo inmunológico en una cohorte de pacientes de Argentina.
- 2- Describir los diferentes patrones de compromiso intersticial valorado por TCAR en esta población de pacientes.

DISEÑO

Estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo, multicéntrico. Cada centro tendrá un investigador principal y un investigador adjunto. Se completará una base en plataforma online y los datos serán analizados utilizando spss.²²

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años, asistidos por un equipo multidisciplinario integrado por neumonólogos y reumatólogos y/o clínicos, entre enero del 2015 y agosto del 2017 con diagnóstico de EPID de causa autoinmune: EPID asociada a ETC, IPAF o EPID ANCA+.
- Todos los pacientes con diagnóstico de ETC deben haber sido evaluados por un reumatólogo o clínico con experiencia y cumplir con los criterios de clasificación planteados por las distintas sociedades internacionales (ejemplo: criterios para artritis reumatoide EULAR/ACR 2010).
- Los pacientes con IPAF deben cumplir los criterios clasificatorios definidos (tabla 1)
- Llenar de forma completa y adecuada la base de datos para cada paciente en el tiempo y forma pre-establecidos.
- Firmar el consentimiento informado en forma voluntaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Causa no autoinmune de EPID; tóxicos, enfermedades ocupacionales, fármacos u otras.
- No contar con estudios complementarios (perfil inmunológico – tomografía de alta resolución - espirometría) y con los requisitos especificados en el protocolo. El doctor Adrián Gaser como revisor externo de las imágenes pulmonares podrá solicitar de manera individual nuevas TAC para determinar el patrón de compromiso.

DATOS A RECOLECTAR

Codificación de los datos del paciente: cada centro codificará los datos del paciente asignándole un número, que sólo conocerán los investigadores responsables de cada centro (ejemplo: paciente n°14 del Hospital Tornú).

*Datos socio-demográficos:

- Sexo y fecha de nacimiento
- Peso en Kg y Talla en metros.
- Ocupación de riesgo: cualquier tipo de ocupación o exposición de larga data que se considere como posible causa de EPID de tipo exposicional a criterio del neumonólogo (ejemplo: pulmón de criador de paloma – pulmón de granjero – neumoconiosis – trabajo en minería – exposición a desechos de granos, etc)
- Exposición a tabaquismo: como variable dicotómica si hubo alguna vez o no exposición al tabaco e intensidad de la exposición medida en pack/year.
- Fecha de inicio de los síntomas de EPID (disnea de esfuerzo, tos)

- Fecha del diagnóstico de la EPID
- Primer evaluador del equipo: se refiere al primer profesional del equipo multidisciplinario con el que toma contacto el paciente y lo evalúa por primera vez (neumólogo o reumatólogo/clínico).
- Fecha de inicio de tratamiento de la EPID
- Fecha de la última observación del paciente

***Datos clínicos:**

- Diagnóstico de la EPID autoinmune: EPID asociada a ETC, IPAF, EPID ANCA+.
- Diagnóstico de ETC basal: Artritis Reumatoide (AR), Síndrome de Sjogren (SSj), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerosis sistémica (SSc), Dermato-Polimiositis (DM/PM). En caso de superposición de entidades describir el cuadro que domina el componente pulmonar. El diagnóstico de la ETC de base debe ser realizado por un médico reumatólogo/clínico con experiencia y debe cumplir con los criterios diagnósticos clasificatorios de cada entidad.
- Tiempo de evolución de la ETC al momento del inicio de los síntomas de EPID (en años).
- Exposición previa a anti-TNF, metrotexate (MTX) o leflunomide (LFN) u otra droga neumotóxica.
- Presencia de comorbilidades: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma (definido por clínica y espirometría), insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica (definido por clínica y/o ecocardiograma).
- Vacunación: Mínimamente vacuna antigripal y anti-neumocócica.

***Datos serológicos:**

- Positividad para auto anticuerpos: se adoptarán las variables serológicas considerados significativos tomando como referencia los criterios serológicos clasificatorios para IPAF (tabla 1).

Ejemplo: Considerar FAN como positivo sí:

- Título \geq (mayor o igual) 1:320 para patrones difuso, homogéneo, moteado

- Cualquier título para patrones nucleolar, centromérico.

Será fundamental realizar el perfil inmunológico con métodos actualmente considerados válidos según el anticuerpo medido, a saber:

- FAN mediante IFI sobre sustrato de células Hep-2 o corte de tejido.
- Factor reumatoideo por turbidimetría o nefelometría cuantitativa.
- Anti DNA por IFI sobre crithidia luciliae o ELISA
- Anti CCP por inmunoensayo
- Anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl-70 mediante ELISA o Western Blot
- Anti-tRNA sintetasas, anti-PM-Scl, anti-MDA-5 mediante ELISA o Western Blot (*este grupo de autoanticuerpos no serán obligatorios para el ingreso de un paciente*).
- ANCA por IFI confirmándose el antígeno MPO/PR3 por ELISA.

****Parámetros pulmonares:***

- Hipertensión pulmonar por ecocardiograma, considerándose PSP \geq 50 mmHg
- Patrón tomográfico de la EPID (las tomografías deberán ser obligatoriamente de alta resolución con cortes de 2mm como máximo y se deberán incluir cortes de ventana mediastino): Los estudios serán evaluados, desconociendo el resto de los datos del paciente (en forma ciega), por el Doctor Adrian Gaser describiendo los patrones tomográficos de EPID de cada caso: indeterminado (IP), neumonía intersticial usual (UIP), neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía organizada critpogénica (COP), NSIP-COP, neumonía intersticial linfoidea (LIP), fibroenfisema (EF).
- Desaturación en el test de la marcha
- Espirometrías: registrar la mayor cantidad de mediciones de capacidad vital forzada (CVF) desde las previas al diagnóstico (si hubiese), basal (al momento del diagnóstico), al inicio y a los 3, 6, 12 meses de cada esquema de tratamiento (si hubiese). El estudio debe ser realizado por técnicos o neumólogos entrenados en la práctica y debe ser considerado el mejor valor de FVC obtenido. El mismo debe ser consignado como valores absolutos en litros y también como porcentaje del teórico.
Se utilizaran para cálculo de los valores predichos la ecuación de NHANES III (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/nhanes.html>). Se consignarán la talla y el peso del sujeto.
- DLCO basal y a los 6 meses de un esquema de tratamiento. Consignar el mejor valor obtenido absoluto y como porcentaje del teórico.

***Datos terapéuticos:**

- Esquemas de tratamiento aplicado: se considerarán los inmunosupresores administrados por un mínimo de 3 meses. Se pueden registrar hasta 4 esquemas de tratamiento.
- Uso de corticoides: se registrará la dosis inicial según la clasificación estandarizada⁹ y si se utilizaron pulsos.
- Evolución de la EPID: se registrará la conclusión del equipo tratante de acuerdo a los síntomas, mediciones funcionales pulmonares y cambios en las imágenes tomográficas.
- Modificación del tratamiento: se refiere al motivo por lo cual se cambia de inmunosupresor: por falta de respuesta, por otra manifestación autoinmune (por ejemplo: nefritis lúpica), por efecto adverso o limitación en la dosis acumulada de droga usada previamente (por ejemplo: 6-8 gramos acumulados de ciclofosfamida).
- Infecciones graves: se considerarán las infecciones que por su gravedad requieren internación o tienen riesgo de vida.
- Muerte, y si su causa es por la EPID, infecciones u otra causa no relacionada.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Meses				
	Noviembre 2016 Junio 2017	Junio julio 2017	Agosto 2017	Septiembre Octubre 2017	Noviembre Diciembre 2017
Reclutamiento de centros					
Recolección de datos en plataforma	X				
Envío de datos		X	X		
Edición de bases			X	X	
Análisis de datos				X	
Redacción y correcciones del manuscrito					X

PLAN DE ANÁLISIS:

Al no haber una hipótesis establecida, más que el registro de pacientes y realizar un estudio inicial descriptivo transversal, el n será una muestra de conveniencia no probabilística.

Para las variables interválicas:

- Media/SD/valores límites, si distribución es normal
- Medianas/cuartiles/valores límites, si la distribución no es normal

Para variables categóricas: frecuencia absoluta, frecuencia relativa, porcentajes

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El proyecto será sometido a la aprobación del comité de ética de cada centro participante. Este estudio ha considerado los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki ¹⁰ y las Buenas Prácticas Clínicas de la OPS.

La totalidad de los pacientes que ingresan sus datos al estudio darán su consentimiento informado como requisito de inclusión para participar del estudio. Los investigadores principales de cada centro y los investigadores responsables nacionales del estudio (Dra Vivero Florencia, Dr Campins Federico, Dr Enghelmayer Juan) estarán disponibles para cualquier tipo de consulta. Este estudio podrá ser avalado y financiado, en cuánto a costos de organización y logística (software y web), por una entidad científica a definir. Los médicos de cada centro participante no recibirán ningún tipo de remuneración económica por incluir sus pacientes en este estudio. Los investigadores se comprometen a la publicación y difusión de los resultados una vez concluída la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cottin Vincent. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology* 2016. 21; 245-258.
- 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- Toby M. Maher. Immunosuppression for Connective Tissue Disease – Related Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:265–273.
- 4- N Kagiya, N Takayanagi, T Kanauchi, T Ishiguro, T Yanagisawa, Y Sugita. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Res* 2015. 2, 1136-58.

- 5- A Fischer, K Antoniou, K Brown, J Cadranel, T Corte, R du Bois, J Lee, K Leslie, D Lynch, E Matteson, M Mosca, I Noth, L Richeldi, M Streck, J Swigris, A Wells, S West, H Collard and V Cottin on behalf of the “ ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD ”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015. 10.1183/13993003.00150
- 6- C Ferri, A Manfredi, M Sebastiani, M Colaci, D Giuggioli, C Vacchi, G Della Casa, S Cerri, P Torricelli, F Luppi. Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease. Our interdisciplinary rheumatology–pneumology experience, and review of the literature *Autoimmunity Reviews* 2016. 15: 61–70.
- 7- Rekha Vij, Imre Noth and Mary E. Streck. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease. A Distinct Entity. *Chest* 2011; 140(5):1292–1299.
- 8- C Hosoda, B Tomohisa, Eri Hagiwara, Hiroyuki I, Norikazu M, Hideya K, Tae Iwasawa, Koji O, Tamiko T and Takashi O. Clinical features of usual interstitial pneumonia with antineutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016. DOI: 10.1111/resp.12763.
- 9- F Buttgereit, J A P da Silva, M Boers, G-R Burmester, M Cutolo, J Jacobs, J Kirwan, L Köhler, P van Riel, T Vischer, J W J Bijlsma. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:718–722.
- 10- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.