

casos clínicos y revisión de la literatura

Neumonía Intersticial con características autoinmunes (IPAF): Reporte de casos

Marcela María Usandivaras, María Victoria Lobo, María Cecilia Goizueta

UDEA, Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Sanatorio 9 de Julio, Tucumán

RESUMEN

Palabras clave:

Neumonía Intersticial, Autoinmune, IPAF, Reporte de casos.

IPAF agrupa individuos con EPID y otras características clínicas, serológicas o pulmonares que derivan de una condición autoinmune sistémica subyacente, pero no cumplen con los criterios reumatológicos actuales para una ETC. La EPID, manifestación clínica frecuente de las ETC, puede aparecer en el contexto de una ETC conocida pero no es infrecuente que sea la primera y única manifestación de un ETC oculta. Identificar una ETC subyacente en pacientes que presentan con compromiso intersticial inicial puede ser un desafío; tales evaluaciones pueden optimizarse mediante un enfoque multidisciplinario. Presentamos el caso de tres pacientes, de diferente presentación, evolución y tratamiento, todos caracterizados hasta la fecha como IPAF.

Key words:

Interstitial Pneumonia, Autoimmune, IPAF, Case reports

ABSTRACT

IPAF groups individuals with ILD and other clinical, serologic, or pulmonary manifestations with an underlying systemic autoimmune condition, but do not meet current rheumatologic criteria for a CTD. ILD is a frequent clinical manifestation of CTDs; may appear in the context of a well known CTD but is often the first and only manifestation of an unknown CTD. Identifying an underlying CTD in patients presenting with initial interstitial involvement can be challenging; such evaluations can be optimized using a multidisciplinary approach. We present the case of three patients, of different presentation, evolution and treatment, all characterized to date as IPAF.

Mail de contacto:

cecigoizueta@yahoo.com.ar

Introducción

El término IPAF agrupa individuos con Enfermedad Pulmonar Intersticial y la combinación de otras características clínicas, serológicas y / o pulmonares que derivan de una condición autoinmune sistémica subyacente, pero no cumplen con los criterios reumatológicos actuales para una Enfermedad del Tejido Conectivo (ETC) caracterizada.^{1,6,13}

Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) son trastornos pulmonares fibróticos o inflamatorios difusos que se agrupan en función de características clínicas, radiológicas e histopatológicas similares.^{2,3,4} El diagnóstico de la NII requiere la exclusión de las causas conocidas de neumonía intersticial, como las exposiciones ambientales, toxicidad de la medicación o Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC). La identificación de una etiología subyacente es importante desde el punto de vista clínico ya que a

menudo afecta el tratamiento y el pronóstico.^{1,5,13}

Las ETC son un espectro de trastornos autoinmunes sistémicos que aunque presentan características únicas y distintivas, comparten los mecanismos subyacentes comunes de la autoinmunidad sistémica y el daño orgánico mediado por el sistema inmunitario.⁶

Una manifestación clínica bien reconocida y frecuente de las ETC es la neumonía intersticial (EPID). La EPID puede aparecer en el contexto de una ETC establecida (ETC-EPID), pero no es infrecuente que sea la primera y posiblemente la única, manifestación de un ETC oculta.⁶

Identificar una ETC subyacente en pacientes que presentan, lo que inicialmente se considera un NII, puede ser todo un desafío, ya que los límites entre los NII y ETC-EPID no están claramente definidos. No hay un enfoque universalmente aceptado para la evaluación de tales pacientes, sin embargo, los consensos

actuales para el diagnóstico de NII recomiendan excluir siempre una ETC subyacente.^{8,9}

Los expertos argumentan que tales evaluaciones pueden optimizarse mediante un enfoque multidisciplinario, que frecuentemente incluye la evaluación reumatológica.^{1,14}

Una serie de estudios recientes han demostrado que muchos pacientes diagnosticados con una NII tienen ciertas características clínicas sutiles que sugieren un proceso autoinmune subyacente y, sin embargo, no cumplen con los criterios establecidos para cualquier ETC caracterizable.^{6,7,8,10} En algunos pacientes, estas características pueden ocurrir en ausencia de anomalías serológicas, mientras que en otros puede estar presente un autoanticuerpo sérico altamente específico sin hallazgos típicos sistémicos o extratorácicos.

Agrupar a los pacientes bajo el concepto de IPAF no pretende encasillarlos definitivamente bajo una entidad clínica, ni ser una guía para la atención de estos pacientes, sino proporcionar una plataforma para el estudio prospectivo de estos mismos aunando criterios.^{1,11}

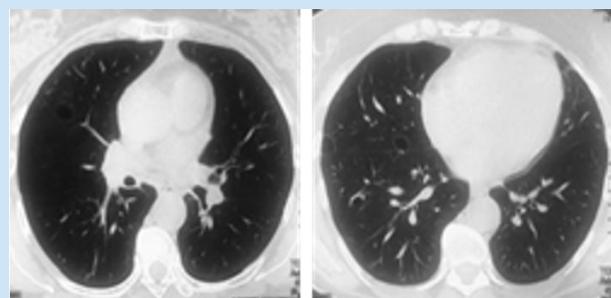
Estos criterios de clasificación se basan en la combinación de características de tres dominios: un dominio clínico que consiste en manifestaciones extratorácicas, un dominio serológico con autoanticuerpos específicos y un dominio morfológico con patrones tomográficos o hallazgos histopatológicos típicos y/o compromiso multicompartimental.⁷

Presentamos el caso de tres pacientes, de diferente presentación, evolución y tratamiento, todas caracterizadas hasta la fecha como IPAF:

Caso 1

Se presenta una mujer de 52 años. En 2011 diagnóstico de Anemia hemolítica. En 2016 ANA + 1/1260 homogéneo, hipocomplementemia; Anti DNA, anti RO, anti SM, anti Scl70 y anti centrómero negativos. El resto de los anticuerpos no fueron dosados. Capilaroscopia con cambios inespecíficos.

Caso 1.



Referencias: TAC de Tórax: Imágenes reticulares subpleurales, con escaso vidrio esmerilado bibasal e imágenes quísticas bilaterales, compatible con Neumonía Intersticial Linfocítica (LIP).

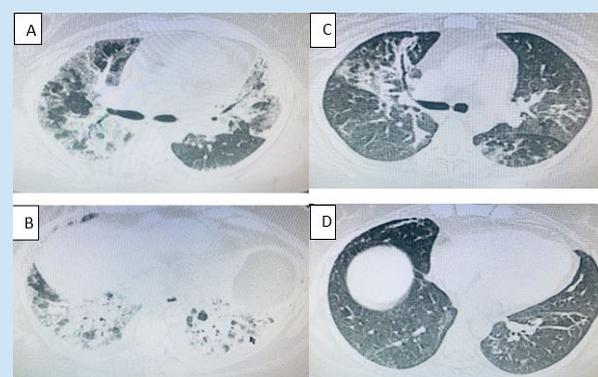
Se realiza TAC de Tórax que evidencia quistes múltiples en ambos campos pulmonares, con árbol brotado en lóbulos superiores. Espirometría que sugiere restricción severa. La paciente realiza controles médicos esporádicos. En 2018 consulta en Unidad de Enfermedades Autoinmunes (UDEA), por tos y disnea progresiva, eritrodermia y poliartralgias simétricas de ambas manos. Al examen físico no presenta rash, ni úlceras, ni caída de

cabello. Se inició tratamiento con CI+LABA con buena respuesta. Se repite TC de Tórax sin cambios, compatible con LIP. Examen oftalmológico normal. ANA 1/640 homogéneo. DLCO Normal. Se decide no realizar tratamiento inmunosupresor en base a la estabilidad clínica y funcional de la paciente y continuar con controles estrictos y periódicos por UDEA.

Caso 2

Mujer 35 años; no TBQ, con exposición a cotorras sanas. En el examen físico no presenta rash, úlceras, ni caída de cabello. Ingres a UTI por Insuficiencia Respiratoria y TAC con compromiso intersticial extenso, vidrio esmerilado de vértice a base. Cultivos y aspirado traqueal negativos. Serología para Chlamydia psitachi Negativa. Se realiza perfil inmunológico con ANA + 1/320, patrón homogéneo, con ENASs negativos. Ingres a ARM y se decide iniciar Pulso de Metilprednisolona 1 gr/día por 5 días por sospecha de IPAF; continúa con Corticoides en dosis inmunosupresoras con respuesta clínica e imagenológica favorable. Se decide exte rnar a la paciente luego de 65 días del ingreso, con diagnóstico de IPAF para continuar control y tratamiento por UDEA.

Caso 2.



Referencias: TAC de Tórax. A y B) Compromiso intersticial extenso, previo al tratamiento con glucocorticoides. C y D) Control imagenológico posterior al tratamiento con glucocorticoides.

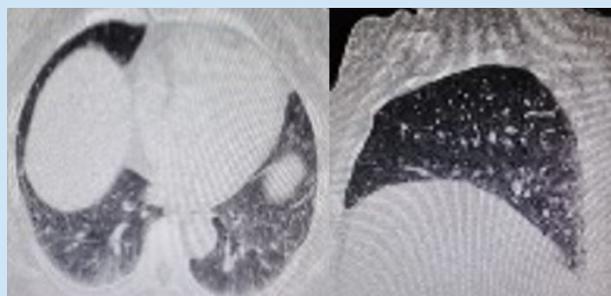
Caso 3

Paciente de sexo femenino, 70 años, consulta en noviembre 2018 por consultorio de UDEA, por compromiso pulmonar agudo, disnea grado III, TAC Tórax que evidencia compromiso intersticial bilateral, con áreas de vidrio esmerilado y retículo bibasal, sin signos de panalización. ANA + 1/ 5120 patrón homogéneo, ASMA + 1/20, Anti DNA, Látex, Anti CCP, anti LKM, AMA, anti Ro y anti RNP, negativos. Por hipergamaglobulinemia monoclonal se descarta mieloma múltiple con punción biopsia de medula ósea. Ecocardiograma, hipertrofia ventrículo izquierdo, con patrón de relajación prolongada, insuficiencia tricúspide leve con PAP 31mmHg.

En enero 2019 por compromiso hepático con elevación de transaminasas y serologías virales negativas se realiza biopsia hepática con diagnóstico de hepatitis crónica, con actividad leve y Score de Metavir fibrosis 3. Por anticuerpos anti Transglutaminasa Ig A positivo, realizar VEDA con biopsia duodenal con atrofia vellositaria, aumento de linfocitos intraepiteliales mayor al 30%, Marsh modificado IIB, compatible con enteropatía ma-

labsortiva. En febrero 2019 se solicita DLCO para completar evaluación pulmonar que resulta severamente disminuida (menos al 40%). Se decide en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes iniciar Mofetil micofenolato 2 grs/día+ Meprednisona 40 mg/día, considerándose como compromiso tipo Neumonía intersticial no específica (NSIP) en paciente con IPAF. Actualmente mejoría clínica, en control periódico por consultorio de UDEA multidisciplinario.

Caso 3.



Referencias: TAC de Tórax: Previo al inicio de tratamiento se evidencian áreas de acentuación intersticial bilateral, con zonas de vidrio esmerilado, sin signos de pnalización.

Discusión

En 2015 la Sociedad Europea de Medicina Respiratoria (ERS) y la Sociedad Torácica Americana (ATS) conformaron un “Grupo de trabajo sobre las formas indiferenciadas de compromiso pulmonar intersticial asociado a enfermedad del tejido conectivo” con el objetivo principal de desarrollar un consenso en torno a la nomenclatura y clasificación de los pacientes con formas “sugestivas” de enfermedad del tejido conectivo asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (ETC-ILD).¹¹ En esta declaración, se propuso el nuevo término de “neumonía intersticial con características autoinmunes” o IPAF, para describir individuos con características morfológicas clínicas, serológicas y / o pulmonares que supuestamente provienen de una condición autoinmune sistémica subyacente, pero no cumplen con los criterios reumatológicos definidos para una ETC caracterizada.^{17,9,11} Con respecto a las características demográficas, la edad media varía de 60 a 65 años, aunque algunos estudios informaron una edad media más joven (55 años) y predominio de mujeres blancas no fumadoras,^{8,10} grupo etario que coincide con dos de nuestras pacientes, solo una presentó IPAF previo de a los 40 años, siendo el caso más grave en su forma de presentación clínica.

Los tres pacientes tuvieron característica serológica positiva, coincidiendo con la bibliografía encontrada en la cual más del 90% de los pacientes con IPAF tienen al menos uno de los criterios serológicos. El autoanticuerpo principal encontrado en varias series fueron anticuerpos antinucleares a títulos altos entre el 48 al 82%.⁸ Asimismo los 3 pasos fueron ANA positivo en títulos elevados, con un patrón homogéneo. Además de presentar el tercer caso ASMA positivo con otras enfermedades autoinmunes asociadas.

El patrón de neumonía intersticial no específica (NSIP), por

patrón pulmonar sugestivo por TAC y / o histopatología (41 y 25%, respectivamente) fue el hallazgo más frecuente en varias series.^{8,15}

Sin embargo, Oldham y col. encontró una mayor prevalencia del patrón UIP. Los pacientes con IPAF han sido reportados como no típicos, con enfermedad difusa infiltración linfoplasmacítica, agregados linfoides intersticiales, o afectación histológica de las vías aéreas.

En relación a los criterios clínicos, Sambataro y colaboradores describieron que entre 47 y 63% de los pacientes con IPAF tenían al menos un signo clínico. Los más comunes fueron el fenómeno de Raynaud (28–39%), seguido de las manos de mecánico (4–29%), artritis o rigidez matutina (16–23%) y signo de Gottron, del 5 al 18%.¹⁵ Oldham y colaboradores describieron en su cohorte de 144 pacientes con IPAF como hallazgos clínicos similares a Sambataro como el fenómeno de Raynaud (27.8%), artritis (17.4%) y manos de mecánico en el 10.4%.¹⁶ A diferencia de los descripto en la bibliografía, solo una paciente presentó artritis, en los tres casos predominó la sintomatología respiratoria como disnea progresiva y tos.

Con respecto al pronóstico los estudios realizados están limitados por el diseño retrospectivo. En la única cohorte prospectiva publicada, los pacientes con IPAF tenían menos gravedad en la enfermedad en el momento del diagnóstico y esto con mayor frecuencia mujeres (62%) en comparación con aquellos con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), sin embargo en este estudio, no hubo análisis de supervivencia.¹⁶ Los tres pacientes presentados presentaron buen pronóstico con el tratamiento realizado.

Los datos sobre el tratamiento de IPAF solo se limitan a series de casos, y se necesita más investigación para determinar la adecuada estrategia de tratamiento en esta población. Debido a que IPAF es resultado de un consenso de investigación y no una enfermedad o una entidad bien definida, no es seguro si se necesita una investigación específica para diferenciar del tratamiento de IPF sin embargo, se requiere investigación para abordar esta pregunta.

En pacientes con enfermedad del tejido conectivo y compromiso pulmonar intersticial, el uso de glucocorticoides y los agentes inmunosupresores, como Azatioprina y Mofetil Micofenolato, se consideran el pilar principal en el tratamiento.¹⁷ La Ciclofosfamida se considera el pilar de la terapia para formas clínicas graves o potencialmente mortales, mientras que el Rituximab se utiliza en pacientes refractarios a los tratamientos mencionados.¹⁸ En los casos clínicos presentados, en un paciente no se realizó tratamiento inmunosupresor por encontrarse la DLCO normal, decidiendo un control estricto clínico cada 6 meses. En los otros dos casos inicialmente por el compromiso agudo se indicó glucocorticoides en altas dosis en forma endovenosa y en forma de pulsos a la paciente con mayor gravedad y en forma oral a la paciente tratada en forma ambulatoria, continuando con Mofetil Micofenolato por su compromiso respiratorio y hepático.

Consideramos que la complejidad de las historias clínicas de los casos presentados, resaltan la necesidad de un trabajo interdisciplinario que permita un diagnóstico preciso de este tipo de patología. Actualmente formamos parte de un equipo Multidisciplinario de distintas especialidades médicas que tienen como objetivo el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de distintas patologías dentro de las que se encuentra las IPAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischer A, Antoniou K, Brown K. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987 | DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
3. 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.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
5. Solomon J, Chartrand S, Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 449–456.
6. Cottin, V. Interstitial pneumonia with CTD features. *Respirology*, 21: 245-258. doi:10.1111/resp.12588.
7. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, et al. "Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF)." *Frontiers in medicine* vol. 6 2019. 27 Sep. 2019, doi:10.3389/fmed.2019.00209.
8. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med.* (2017) 123:56–62. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.017.
9. Chartrand S, Swigris J, Stanchev L, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience. *RespirMed.* (2016) 119:150–4. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.002.
10. Oldham J, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* (2016) 47:1767–75. doi: 10.1183/13993003.01565-2015.
11. Sambataro G, Sambataro D, Torrissi S, et al. State of the art in Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): a systematic review on retrospective studies and suggestion for further advances. *Eur. Respir. Rev.* 27 (2018) pii 170139 <https://doi.org/10.1183/16000617.0139-2017>.
12. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* (2006) 28:893–6. doi: 10.1183/09031936.00101506.
13. Wells A, Devaraj A, Renzoni E, Dentonet C, et al. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. En *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 184-193.
14. Kelly B, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology.* (2018) 23:600–5. doi: 10.1111/resp.13254.
15. Aliberti S, Masefield S, Polverino E, et al. Research Priorities in Bronchiectasis: A Consensus Statement From the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J.* 2016 Sep; 48(3):632-47. doi: 10.1183/13993003.01888-2015.
16. Sambataro G, Sambataro D, Torrissi S, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respiratory medicine* 150:154-160, April 2019. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.03.011.
17. Mathai S, Danoff S. Management of Interstitial Lung Disease Associated With Connective Tissue Disease. *BMJ.* 2016 Feb 24;352:h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819.
18. Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent Advances in Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Jul;11(7):591-603. doi: 10.1080/17476348.2017.1335600. Epub 2017 Jun 2.