



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y AUTOINMUNIDAD.
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

TRABAJO DE FIN DE CURSO

**QUE PRESENTA:
DR. JOSÉ DOMINGO RAMOS LÓPEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**



MÉXICO, D.F.



2002

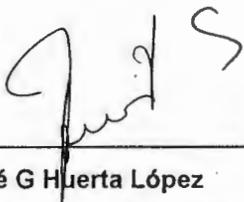
**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y AUTOINMUNIDAD. PRESENTACIÓN
DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**



Dr. Pedro A Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



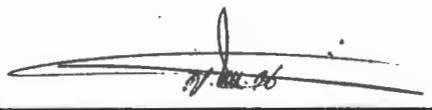
Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre
y Posgrado



Dr. José G Huerta López
Jefe del Servicio de Alergia
Profesor Titular del Curso



Dr. Renato D. Berrón Pérez
Jefe del Servicio de Inmunología
Tutor del Trabajo de Fin de Curso



Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista
Co-Tutor del Trabajo de Fin de Curso

INDICE



I.	RESUMEN-----	1
II.	ABSTRACT-----	2
III.	INTRODUCCIÓN-----	3
IV.	EPIDEMIOLOGÍA-----	6
V.	FISIOPATOGENIA-----	7
VI.	INMUNOLOGÍA-----	9
VII.	CUADRO CLÍNICO-----	10
VIII.	RADIOLOGÍA-----	10
IX.	DIAGNÓSTICO-----	11
X.	PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA	11
XI.	HISTOLOGÍA-----	12
XII.	TRATAMIENTO-----	13
XIII.	SEGUIMIENTO-----	15
XIV.	PRONÓSTICO-----	16
XV.	SÍNDROME ANTISINTETASA-----	18
XVI.	PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO---	20
XVII.	DISCUSIÓN-----	23
XVIII.	CONCLUSIONES-----	25
XIX.	BIBLIOGRAFÍA-----	26

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y AUTOINMUNIDAD. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Ramos-López JD, Berrón-Pérez RD, Hernández-Bautista VM.

RESUMEN:

En la pasada década ha sido evidente que la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), es una enfermedad más común de lo que se había creído, sobre todo en edad pediátrica, lo que se ha convertido en un reto para médicos e investigadores. A pesar de que su patogénesis permanece comprendida de forma incompleta, se ha propuesto que esta enfermedad representa una forma anormal de reparación en el pulmón la cual está caracterizada por migración y proliferación de fibroblastos-miofibroblastos, disminución de apoptosis de miofibroblastos y una actividad incrementada de las citocinas fibrogénicas (TGF- β Factor de Crecimiento Transformante- β , TNF- α Factor de Necrosis Tumoral- α , Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas y Factor de Crecimiento Similar a la Insulina). Así también hay una ausencia de reepitelización adecuada y una peor remodelación de la matriz extracelular (que incluye ruptura de la membrana basal, angiogénesis y fibrosis).

Todo lo anterior aunado a hipergammaglobulinemia, complejos inmunes circulantes y un número de autoanticuerpos circulantes, como Antinucleares, Factor Reumatoide, anti-Jo 1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-topoisomerasa II, anti-citoqueratina, anti-ADAM 10 (una desintegrina y metaloproteasa), anti-OJ, anti-KJ, y la presencia de hallazgos histológicos de alveolitis linfocítica con predominio de Linfocitos T CD8+.

Respecto al cuadro clínico, diagnóstico y manejo de la entidad, se hace énfasis en la participación de la Inmunosupresión como medida terapéutica, y las futuras direcciones de inmunoterapia o terapia con citocinas y la experiencia de la literatura en su utilidad.

Además se presenta el segundo caso pediátrico reportado en la literatura hasta enero del 2002, del síndrome Antisintetasa, una patología cuyo espectro clínico abarca Miositis, Fenómeno de Raynaud, artritis, calcinosis periarticular y Fibrosis Pulmonar idiopática con la asociación de autoanticuerpos dirigidos contra una histidil t-RNA sintetasa llamados anti-Jo-1 manejado por el servicio de Inmunología de este instituto.

ABSTRACT:

In the last decade it has been evident that Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), is a disease commonest of which one had been believed, mainly in pediatric age, which has become a challenge for doctors and investigators. Although their pathogenesis remains included/understood of incomplete form, it has seted out that this disease represents an abnormal form of repair in the lung which is characterized by migration and proliferation of fibroblasts-myofibroblasts, diminution of apoptosis of myofibroblasts and an increased activity of the cytokines (TGF- Transforming Growth Factor-, TNF-.Tumoral Necrosis Factor, Platelet-derived Growth Factor, and Insulin-like Growth Factor). Thus also there is an absence of suitable reepithelialization and one worse remodeling of the extracellular matrix (that includes rupture of the basal membrane, angiogenesis and fibrosis). All the previous one combined to hipergammaglobulinemia, circulating immune complexes and a number of autoantibody circulating, like Antinuclear, Rheumatoid Factor, anti-Jo 1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-topoisomerase II, anti-cytokeratin, anti-ADAM 10 (desintegrin and metalloprotease), anti-OJ, anti-KJ, and the presence of hystologic findings of lymphocytic alveolitis with predominance of Lymphocytes T CD8+. With respect to the clinical panel, diagnosis and handling of the organization, becomes emphasis in the participation of the Immunossupresion like therapeutic measurement, and the future directions of immunotherapy or therapy with cytokines and the experience of Literature in its utility. In addition the second reported pediatric case in Literature appears until January of the 2002, of the Antisynthetase syndrome, a pathology whose clinical phantom Miositis sandal, Phenomenon of Raynaud, arthritis, calcinosis to periarticular and Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the association of autoantibody directed against a called histidil t-RNA sintetasa anti-Jo-1 handled by immunology service of this institute.

INTRODUCCIÓN:

La función primordial del pulmón es el intercambio de oxígeno por dióxido de carbono. Otra función crítica es proteger al cuerpo de los efectos adversos del medio ambiente externo. Su área expuesta es de aproximadamente 100m², lo que le permite un gran contacto con el medio externo. (18)

La participación de la Autoinmunidad a nivel pulmonar es amplia, y se incluye a las vasculitis sistémicas como Poliarteritis Nodosa Sistémica, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg Strauss, Poliangeitis Microscópica, Capilaritis Pulmonar Pauci-inmune aislada, Síndrome de Goodpasture y enfermedades de la colágena sistémicas de tipo Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica y Dermato/Polimiositis. Así como en otras entidades cuya participación se ha implicado recientemente, como las Neumonías Intersticiales Idiopáticas, que incluye a la Fibrosis Pulmonar Idiopática motivo de la presente revisión.(27)

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y su sinónimo Europeo de Alveolitis Fibrosante Criptogénica (CFA),(10,19) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada al pulmón, aunque su causa permanece desconocida, avances en la biología celular y molecular han aportado conocimientos para identificar su iniciación y progreso.(9,10). Representa el 25-20% de los casos de Enfermedades Intersticiales Pulmonares (10).

La definición varía desde el punto de vista del clínico, radiólogo y fisiólogo pulmonar. Generalmente es considerada como una enfermedad pulmonar de causa desconocida, caracterizada por inflamación del parénquima ("alveolitis") y fibrosis intersticial progresiva. La mayoría de los pacientes lentamente progresan a la muerte(10,19).

Lo que parece ser uno de los aspectos más intrigantes de los hallazgos inmunológicos del pulmón es el reconocimiento de solo unas pocas células y un número limitado de mediadores (citocinas) disponibles para el desarrollo de

enfermedades. Sin embargo aquí podemos mencionar el papel que en los últimos años ha cobrado los diferentes tipos de autoanticuerpos vistos en esta patología participando en diferente medida en el proceso de daño a la unidad alvéolo capilar.

Las defensas primarias del tracto respiratorio inferior son divididas en 3 con el Macrófago participando y a menudo dirigiendo cada aspecto. Se incluyen los mecanismos de defensa residentes o locales (macrófagos alveolares, complemento, surfactante y una variedad de factores extracelulares); la respuesta inflamatoria pulmonar (macrófagos primariamente y neutrófilos) y la respuesta inmune específica involucrando macrófagos, células dendríticas; Linfocitos T y Linfocitos B.

Las funciones principales del Macrófago son la fagocitosis, prevención de alergias (al ingerir proteínas extrañas) y la presentación de antígenos a los linfocitos, así como la cooperación con otras células inmunes; reconocimiento y destrucción de células neoplásicas, ingesta de células viejas e incluso surfactante, además reacciona con otras células en el parénquima pulmonar (linfocitos, neutrófilos y fibroblastos); y como células secretoras y reguladoras que pueden iniciar y prolongar una respuesta inflamatoria; además estimulan la producción de proteínas en la matriz extracelular.

Los principales productos liberados por el Macrófago son: enzimas (lisozima, β glucuronidasa, enzima convertidora de angiotensina, elastasas, colagenasas e inhibidor de colagenasa), lípidos biológicamente activos (metabolitos de la Lipooxigenasa y Ciclooxygenasa), PAF Factor activador de plaquetas (producido por Macrófagos alveolares, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y plaquetas), proteínas como antiproteasas que protegen el tejido pulmonar, fibronectina, componentes del complemento (C3b el más importante), antioxidantes (que incluyen catalasa, superóxido dismutasa y proteínas plasmáticas como albúmina, ceruloplasmina y glutatión reducido, previniendo el daño por radicales libres de oxígeno)

HISTORIA:

Desde hace más de 50 años Hamman y Rich describieron 4 pacientes que murieron de una fibrosis intersticial difusa en los pulmones de causa desconocida. Denominándose "enfermedad de Hamman-Rich" (10)

Durante los 60's las lesiones histopatológicas de las neumonías intersticiales se denominaron como "alveolitis fibrosantes difusas" y "fibrosis pulmonar intersticial difusa" cuando el diagnóstico se basaba en biopsias de pulmón abiertas o autopsias.

A mediados de los 60's Liebow y Carrington realizaron una clasificación de las neumonías intersticiales crónicas, el cual se ha cambiado recientemente.

Durante los 70's y 80's la mayoría de los investigadores incluían a la Neumonía Intersticial Descamativa y la Neumonía Intersticial Usual como las lesiones histológicas de los pacientes con FPI, y desde entonces se evidenció que los procesos de Neumonías Intersticiales Descamativas responden mejor a esteroides y tienen mejor pronóstico.

En Gran Bretaña el término de "Alveolitis Fibrosante Criptogénica" (CFA) se estableció desde los 70's y la mayoría de los autores señalan que la CFA y FPI son términos diferentes de la misma entidad.

La "Bronquiolitis Obliterante Organizándose en Neumonía" (BOOP) un término ampliamente utilizado a mediados de los 80's se refiere a una reacción de reparación tisular inespecífica caracterizada por la presencia de tapones intraluminales de tejido conectivo en los bronquiolos, conductos alveolares y espacios alveolares.(10)

EPIDEMIOLOGÍA:

Los pacientes con FPI tienen usualmente entre 50 a 70 años al momento de la presentación, dos tercios son mayores de 60 años.

La incidencia anual estimada es de 7 casos por 100,000 en mujeres y 10 casos por 100,000 en hombres.

La incidencia, prevalencia y mortalidad aumentan con la edad (9).

La prevalencia en 1998 se estimaba de 3-29 casos por 100,000 habitantes (29/100,000 hombres y 27/100,000 mujeres). La relación hombre:mujer va de 1:1 a 2:2(10).

Para el 2000 la prevalencia era 30.3/100,000 y la incidencia 27.5/100,000, con una relación hombre:mujer 2:1, y una incidencia de 14.6 y 11.5/100,000/año para hombres y mujeres respectivamente, la cual se incrementa con la edad.(19)

El tabaquismo se ha identificado como un factor de riesgo potencial. 70-80% de los pacientes diagnosticados clínicamente de FPI eran o habían sido fumadores.(9,10) Los casos familiares reportados sugieren la participación de factor o factores genéticos implicados pero hasta el momento no reconocidos(9) Incluso algunos autores señalan un patrón autosómico dominante(10)

FISIOPATOGENIA:

Una de las hipótesis más aceptada es la denominada "enfermedad fibroblástica-epitelial" a la cual se hará mayor énfasis.(9)

Varios virus han sido implicados, sin evidencia clara en la patogénesis (9).

Incluso se han reportado casos después de infección por Mycoplasma(10)

Se ha hipotetizado que el depósito de fibras del sistema elástico en el septo alveolar contribuyen a la disfunción mecánica alveolar y el remodelamiento(8)

El patrón de citocinas tipo Th2 también se ha visto como un factor contribuyente en la patogenia, debido a que el Interferon- γ (IFN- γ) suprime la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágena, efecto contrario observado por la IL-4 e IL-13 citocinas tipo Th2 que favorecen la proliferación de fibroblastos y producción de colágena.(6)

Existen factores angiogénicos como Colagenasa 1 y Gelatinasas A y B, así como otras moléculas involucradas (factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, angiopoyetinas, factor de crecimiento de fibroblastos – 2). Y recientes estudios sugieren que la neovascularización aumenta la fibrogénesis(9)

La Reepitelización es un paso esencial en la reparación normal pulmonar, sin embargo en la FPI esta respuesta parece ser lenta e inadecuada. El epitelio alveolar muestra una marcada pérdida o daño de las células tipo I, hiperplasia de las células tipo II y una expresión alterada de las moléculas de adhesión y los antígenos MHC.(12,24)

Además las células epiteliales alveolares contribuyen con la actividad incrementada procoagulante y antifibrinolítica de la enfermedad (participando el Factor Tisular y los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno)(9). Además de expresar citocinas y factores de crecimiento capaces de promover la migración y proliferación de fibroblastos y acumulación de matriz extracelular, (como el Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas, TNF- α ,

TGF- β). El TGF- β es una citocina clave de la reparación tisular y fibrosis(10,24), incluso hay estudios recientes donde demostraron que el TGF- β 1 estaba presente en todas las células pulmonares excepto en los fibroblastos de las regiones subepiteliales en zonas de imagen de panal de abeja (quísticas)(20).

Además de ha observado que los fibroblastos de estos pacientes tienen de forma aislada un defecto en la expresión de la Ciclooxygenasa-2 y por lo tanto en su capacidad de producir Prostaglandina E2 que tiene entre otras funciones un papel antifibrogénico(9)

Otro factor contribuyente en la patogenia es la inhibición de apoptosis de los miofibroblastos, fundamentada por una falta de angiotensinógeno (factor responsable de la actividad apoptótica de los miofibroblastos) además de una estimulación de proteínas supresoras (como p53, p21Walf/Cipl/Sdil) de las células epiteliales alveolares hiperplásicas (9)

Los mecanismos por los cuales se rompe la membrana basal permanecen desconocidos, pero se ha visto la participación de Gelatinasas A y B, 2 miembros de la familia de metaloproteinasas de la matriz, que degradan varios componentes de la membrana basal, como la colágena tipo IV(9)

Los fibroblastos y miofibroblastos participan en la síntesis, depósito y remodelación de la matriz extracelular, (con depósito de fibras de colágena, fibronectina, fibras elásticas y proteoglicanos)(24) El resultado final es una extensa desorganización estructural en el microambiente pulmonar, con cambios cualitativos y cuantitativos en las interacciones normales y pérdida progresiva de las unidades alveolo-capilares subsecuentemente.(12)

INMUNOLOGÍA:

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es una entidad considerada actualmente como un reto, debido a que aspectos como su patogénesis, diagnóstico y manejo permanecen controversiales (19) bajo esta premisa, se hace hincapié en la presente revisión en el papel patogénico de la Autoinmunidad como mecanismo que participa y perpetua el daño a nivel de la integridad anatómica pulmonar y su fisiología.

Previamente se ha descrito la participación de las diferentes células y citocinas pro-inflamatorias que tienen participación en la fisiopatogenia de la Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Los hallazgos clásicos de la entidad muestran una elevación en la velocidad de sedimentación globular, con una Hemoglobina y Leucocitos totales normales. Además constantemente tienen Hipergammaglobulinemia, Anticuerpos antinucleares positivos, Factor Reumatoide positivo y Complejos Inmunes circulantes, hasta hace una década sin alguna enfermedad del tejido conectivo conocida(10) apreciación que en este momento podemos refutar ya que existen entidades como el síndrome Antisintetasa, donde hay una asociación de FPI, Polimiositis, artritis, fenómeno de Raynaud y la presencia de anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA)diversos como ejemplo los anti-Jo-1 y otras vasculitis sistémicas cuya presentación clínica semejan a la FPI,

CUADRO CLÍNICO:

La mayoría de los pacientes tienen síntomas por más de 6 meses antes de hacer el diagnóstico. Las manifestaciones incluyen disnea con el esfuerzo, tos no productiva y crepitos inspiratorios con o sin dedos en pañillo de tambor.(9) Se menciona que todos estos síntomas pueden ser precedidos por una enfermedad similar a la influenza y que solo cerca del 5% están asintomáticos al momento del diagnóstico. Otros síntomas adicionales pueden ser dolor torácico, fatiga, fiebre o pérdida de peso. La osteoartropatía hipertrófica pulmonar raramente es vista, y los signos de hipertensión pulmonar y cor pulmonale pueden ser observados con el progreso de la enfermedad (10)

RADIOLOGÍA:

El mejor estudio para la entidad es la Tomografía Computada de Alta Resolución,(HRTC) que típicamente muestra en forma de parches, opacidades reticulares predominantemente periféricos, subpleurales o en zonas basales pulmonares. También muestra de forma variable opacidad en vidrio esmerilado (usualmente asociado a bronquiectasia por tracción) e imagen subpleural de panal de abejas.(9,10) Otras imágenes observadas pueden ser ensanchamiento del mediastino y de forma tardía pneumomediastino(10). Su sensibilidad ha sido estimada en 88% (19)

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico definitivo requiere una historia clínica compatible, la exclusión de otras causas de enfermedad intersticial pulmonar (tales como medicamentos, exposiciones ambientales o enfermedades de la colágena vascular) y una biopsia que demuestre una neumonía intersticial usual.(9) En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se ha basado sobre criterios clínicos y radiológicos, por lo que la FPI ha sido primariamente un concepto clínico (10)

Un estudio de 131 niños con enfermedad pulmonar intersticial demostró solo un 3.8% usando solo técnicas no invasivas y en un 74.8% por los hallazgos histológicos, con un diagnóstico en base a la etiología y/o histología en un total de 89% de la población estudiada(7)

Otro estudio evaluó 59 pacientes; el 85% no habían tenido el diagnóstico por biopsia transbronquial, y también encontraron una sensibilidad del 62% y especificidad del 97% por métodos clínicos y una sensibilidad del 78.5% y especificidad del 90% por métodos radiológicos(14)

Un estudio multicéntrico prospectivo que el diagnóstico tenían un valor predictivo positivo por clínica del 80%. Y fue más alto cuando se hacía por un Neumólogo (87%) o Radiólogo (97%), por lo que se concluye que la biopsia se debe obviar, y dejar solo en aquellos casos con un diagnóstico no bien definido.(26)

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA (PFR)

Revelan un patrón restrictivo, con una capacidad de difusión de monóxido de carbono reducida e hipoxemia arterial exagerada o favorecida por ejercicio(9), además del recambio anormal de gases debe excluirse la posibilidad de otra entidad subyacente(10)

Las PFR proporcionan una forma global y objetiva de evaluar el grado de daño causado por la FPI(10) así como un parámetro de seguimiento y respuesta al manejo.(17)

HISTOLOGÍA:

La clasificación patológica de Katzenstein y Myers para las Neumonías Intersticiales Idiopáticas incluye 4 patrones histológicos principales: la Neumonitis Intersticial Usual (UIP), Neumonitis Intersticial Descamativa (DIP), Neumonitis Intersticial Aguda (AIP) y la Neumonitis Intersticial Inespecífica (NSIP). De los cuatro el más común es la Neumonitis Intersticial Usual, seguida por la Descamativa, Aguda e Inespecífica (19) esta es quizá la clasificación que explica mejor las diferentes manifestaciones clínicas y el síndrome clínico-radiológico de la FPI (19)

Los patólogos incluyeron varios patrones histopatológicos entre los casos marcados como una Neumonía Intersticial Usual; especialmente la neumonía intersticial descamativa, la neumonía intersticial inespecífica y la bronquiolitis obliterante organizando neumonía.(9)

El sello histológico de la Neumonía Intersticial Usual es una aparición heterogénea a bajo aumento de áreas alternantes de pulmón normal, inflamación intersticial, focos fibroblásticos, densa fibrosis y cambios en panel de abeja. Estos cambios afectan más severamente el parénquima periféricos subpleural. (9,10)

El denominado foco fibroblástico, son pequeños agregados de miofibroblastos y fibroblastos con proliferación activa en sitios de daño y activación epitelial alveolar asociados con fibrosis envolvente.(9)

TRATAMIENTO:

Los objetivos principales del tratamiento de deben enfocar en prevenir o inhibir la respuesta fibroproliferativa y facilitar la reepitelización alveolar normal. Sin embargo estudios experimentales por Bowden y cols. (9) sugieren que la inhibición del crecimiento de fibroblastos no necesariamente promueve una reparación pulmonar normal. Sin embargo hay algunos estudios que reportaron mejoría con uso de Colchicina(19) comparados con prednisona.(21)

La piedra angular los últimos 50 años ha sido los esteroides sistémicos, pero solo <30% muestran una mejoría objetiva (10,19,24), con una elevada morbilidad,(al menos todos los pacientes en un estudio prospectivo experimentaron un efecto colateral a la terapia) (23) es por eso que se han utilizado en combinación con otros inmunosupresores como Ciclofosfamida y Azatioprina,(10) con un esquema de 6 meses combinados y posteriormente reducir gradualmente la prednisona.(24) La Ciclofosfamida ha sido utilizada no solo en combinación con esteroides, sino como monoterapia en sujetos refractarios o intolerantes a esteroides. (4) Además otro estudio demostró que la Ciclofosfamida preserva los volúmenes pulmonares (5) situación que puede servir además como un parámetro de seguimiento y pronóstico.(17)

La terapia anti-inflamatoria no siempre mejora la FPI, casi siempre es progresiva y mortal, si no es transplantado el paciente(9)

Una forma lógica sería la inhibición de miofibroblastos a través de la inducción de su apoptosis, no existen medicamentos específicos para este propósito, sin embargo la Lovastatina se está probando de forma experimental con tal finalidad.(9)

Otras hipótesis terapéuticas se enfocan al cambio de fenotipo de los Miofibroblastos usando IFN- γ (Interferon- γ) que disminuye la expresión de actina-alfa del músculo liso y altera las características morfológicas en huso de los fibroblastos, lo que sugiere que el IFN- γ es capaz de reducir la cantidad miofibroblastos(9,24) además de cambiar el patrón de citocinas a Th2. (25)

Otras modalidades en estudio son Pirfenidone e Interferon-beta-la (fase II). Y otros agentes en estudio están la Relaxina, Suramina, Endotelina-1, Terapia antisensitiva, Survanta, Factor de crecimiento de queratinocitos e Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina(24)

SEGUIMIENTO:

La tomografía computada de alta resolución del pulmón (HRTC) ha sido propuesta como la técnica para determinar la "actividad" de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, al demostrar que la extensión y severidad de las opacidades en vidrio esmerilado correlacionan con alveolitis en enfermedades pulmonares infiltrativas difusas.(11) Sin embargo las opacidades en vidrio esmerilado de la FBI no muestran una relación con la respuesta inflamatoria(9)

PRONÓSTICO:

Existe una gran divergencia a este respecto, va desde una mortalidad mayor del 50% en la mayoría de los textos y artículos, a un estudio de Hacking y col. donde reportan una serie de 11 casos de FPI en lactantes con buen pronóstico bajo manejo conservador (prednisona, hidroxiclороquina) los 11 estaban vivos a los 6 años de seguimiento en promedio (con un rango de 1m a 10 años), lo que se contrapone a la mortalidad mayor del 50% para ese tiempo en la mayoría de los estudios (1)

La sobrevida promedio se ha estimado de 3 a 6 años,(un estudio alcanzó 64% a 5 años, pero comentan un rango del 23-93%)(17) otro estudio prospectivo con terapia esteroidea mostró una mortalidad del 46% con un seguimiento promedio de 3.3 años +/- 2.3 años(23) pero el curso clínico no varía mucho a pesar del manejo(10). Uno de los reportes más recientes de sobrevida estima solo un 10-20% de los pacientes sobreviven más de 10 años. Incluso menciona que cualquier forma de terapia no altera el curso de la historia natural de la enfermedad.(22) Factores pronósticos favorables en varias series incluyen sujetos jóvenes, género femenino, la duración de síntomas, disnea menos severa, disfunción pulmonar menos severa (CPT Capacidad Pulmonar Total, CV Capacidad Vital y capacidad de difusión),(17) ausencia de hipoxemia, opacidades radiográficas menos profundas, linfocitosis detectada en BAL Lavado Broncoalveolar y la histología, así como una respuesta temprana a los esteroides. No así la eosinofilia en BAL se asociado con una probabilidad de deterioro progresivo.(12)

Una capacidad pulmonar total <60% del valor predicho al momento del diagnóstico es otro indicador de mal pronóstico(17)

Un estudio prospectivo de 87 pacientes demostró como factores de mejor sobrevida; un menor número de focos fibroblásticos de la biopsia y no afectaban la sobrevida el grado de celularidad en el espacio alveolar, la fibrosis de la pared alveolar y el grado de rigidez pulmonar al momento del diagnóstico (16)

La causa más común de muerte en sujetos con FPI es la fibrosis pulmonar progresiva que origina un cor pulmonale y falla respiratoria en casi el 50% de los casos.(10) Otras causas son enfermedad cardíaca, embolismo pulmonar e infecciones respiratorias.(12)

Ha habido algunos reportes de asociación de FPI con malignidad sin hasta este momento poder concluir el papel patogénico de la FPI, y se añaden otros factores como el tabaquismo, edad avanzada, sexo masculino y exposición a polvos de metales (13)

CALIDAD DE VIDA:

Un estudio de 41 pacientes reveló que la apreciación subjetiva de falta de aire estaba relacionada con síntomas depresivos y los otros factores como el género y la falta objetiva de aire tenían relación con la calidad de vida de los pacientes, por lo que se debe implementar un programa de rehabilitación en aspectos psicosociales y psicológicos para mejorar la calidad de vida. (3)

SÍNDROME ANTISINTETASA O ANTI-JO:

Entidad descrita desde el inicio de la década de los 80's. Incluye la asociación de un espectro de signos y síntomas cuya cronología no ha sido perfectamente establecida de Miositis, (34) con cambios cutáneos diferentes a la dermatomiositis, artritis, Fenómeno de Raynaud, fiebre y Fibrosis Pulmonar Idiopática(2,5,31,36,37,40,41,44,46).

Otro hallazgo recientemente descrito para ese síndrome incluye la calcinosis periarticular. (2) Incluso hay un caso descrito inducido por medicamentos, con buena respuesta a la combinación de esteroides y Ciclofosfamida (33)

La prevalencia no ha sido establecida (28) de los anticuerpos anti-Jo-1 con FPI. Sin embargo un reporte de principios de los 80's encontró un 25% de pacientes con miositis asociados con anti-Jo-1 y prevalencia de miositis con FPI del 68% (43)

Los anticuerpos anti-Jo-1 están presentes en síndromes que incluyen dolor y debilidad muscular, fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial, artritis y un rash cutáneo diferente al observado en Dermatomiositis (DM), la miopatología incluye fragmentación del tejido conectivo perimisial y una inflamación predominantemente de macrófagos. Los cambios miopáticos perifasciculares incluyen atrofia, regeneración de las fibras musculares y algunas fibras musculares necróticas.(15)

Otros anticuerpos asociados con este síndrome incluyen; anti-ADAM 10 una proteína de membrana con varios dominios (una desintegrina y metaloproteinasas), anti topoisomerasa II de 170 KDa, anti-citoqueratina 8,(29,30) anti-OJ (isoleucil-t-RNA sintetasa), anti-PL-7 (treonil tRNA sintetasa), anti-PL-12 (alanil-tRNA sintetasa), anti-EJ (glicil tRNA sintetasa), (31,34,39,41) anti-KJ, (42) incluso coexistir varios autoanticuerpos antisintetasa en un mismo paciente(35)

La Fisopatogenia incluye los autoanticuerpos, complejos inmunes y linfocitos autorreactivos, como pasos iniciales, llevando a manifestaciones pulmonares

intersticiales como enfermedades vasculares de la colágena. El daño vascular causado por el depósito de los complejos inmunes en la pared vascular y los factores quimiotácticos resultan en un influjo de neutrófilos y células mononucleares que conllevan a un fenómeno inflamatorio similar a la vasculitis y alveolitis, finalmente activación persistente de los fibroblastos pulmonares cuyo resultado es la Fibrosis pulmonar intersticial, y además del papel de las diferentes citocinas de dichas células participantes, cuyo mecanismo fisiopatogénico fue descrito desde 1995 por Zabel, datos que hoy día se han complementado con la Fisiopatología de la FPI antes descritos. (38)

Datos histopatológicos de fibrosis pulmonar con alveolitis linfocítica (CD8+) se han corroborado (45) en pequeñas series de casos que apoyan el mecanismo autoinmune patogénico y que justifica el manejo inmunosupresor de estos pacientes en combinación con terapia esteroidea.

El primer caso pediátrico descrito por Chmiel y colaboradores en 1995, una niña de 10 años con tos crónica, sibilancias, disnea de esfuerzo y un patrón ventilatorio mixto (obstructivo y restrictivo) con capacidad de difusión disminuida, compatible con fibrosis alveolar, 2 años después desarrollo artralgias, rash malar, alopecia, Fenómeno de Raynaud y serología positiva para Anticuerpos Antinucleares, anti-Ro, anti-Jo-1 y Factor Reumatoide; 2 años más tarde desarrollo miositis inflamatoria documentada por Creatin cinasa y biopsia muscular, con persistencia de anti-Jo-1 positivos y progresión de los síntomas respiratorios a pesar de la terapia, la constituyeron como Síndrome Anti-sintetasa, confirmando que la cronología de compromiso multiorgánico correspondía con dicho síndrome.(32)

Respecto a la terapia se ha fracasado en algunos casos con cloroquina, Azatioprina e inmunoglobulina intravenosa (37)

El pronóstico obedece fundamentalmente a la evolución de la enfermedad pulmonar, cuya vigilancia en el seguimiento es la principal. Se ha visto la aparición de casos donde hasta 6 años después del cuadro inicial de artritis, FPI y anticuerpos anti-Jo-1 aparecen los datos de miositis.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO:

Se trata de adolescente femenino de medio rural de 13 años, cuyo padecimiento era de 16 meses con fatiga progresiva hasta disnea de mínimos esfuerzos, manteniéndola postrada, a su ingreso dependiente de altas concentraciones de oxígeno, artralgias intermitentes de interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, sin corroborarse artritis, dedos en palillo de tambor y acrocianosis, además de desnutrición de tercer grado. Había sido manejada de forma ambulatoria con múltiples esquemas antimicrobianos, y hospitalizada previamente con Diagnóstico de una Bronquitis crónica leve con metaplasia escamosa (por broncoscopia).

Se ingresa con diagnóstico de Neumopatía crónica en estudio, con dificultad respiratoria moderada, taquicardia persistente, hipoventilación y crepitantes basales bilaterales, sus pruebas de función respiratoria iniciales con un patrón mixto severo, electrocardiograma con hipertrofia y sobrecarga de cavidades derechas, su radiografía de tórax con un infiltrado intersticial y parenquimatoso de predominio izquierdo y zonas de consolidación e infiltrados micronodulares (ver figura), la Topografía axial computada pulmonar con fibrosis inespecífica y condensación basal izquierda. (ver figura)

Laboratorio con Anticuerpos antinucleares positivos (++) con patrón moteado, anti-Jo-1 >160mcgr/ml (rango normal <20mcgr/ml), broncoscopias con cultivos negativos para bacterias, hongos, micobacterias, tinción de Ziehl Nielsen y hemosiderofagos negativos.

Biopsia pulmonar por toracoscopia con diagnóstico de Neumonía lipídica, colapso y fibrosis alveolar periférica con engrosamiento pleural por fibrosis.

Enzimas musculares y electromiografía normales, y ausencia de síntomas de miositis se clasifica como Síndrome Antisintetasa o anti-Jo sin miositis, variedad previamente descrita en la literatura.

Se inició manejo con Prednisona a 1mg/k/día y Ciclofosfamida a 2.5mg/k/día, dieta hipercalórica e hiperproteíca, terapia de rehabilitación pulmonar, con mejoría clínica a las 2 semanas y evolución hacia la mejoría de forma progresiva reflejado por un aumento del 18% del Flujo espiratorio forzado del predicho a su ingreso a un 34% a la última evaluación a los 45 días de iniciado el manejo inmunosupresor, egresada con tolerancia al ejercicio leve, y oxígeno intermitente a 1 lt/min manteniendo saturaciones mayores del 90%, debido a que con oxígeno ambiental eran solo mayores del 65% posterior a 60min.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es una revisión de la Fibrosis Pulmonar Idiopática como forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada al pulmón, con especial énfasis en el papel etiopatogénico del fenómeno autoinmune. Como mecanismo de progreso y perpetuación de la entidad, se define de varias formas; desde la perspectiva que le dé el radiólogo, fisiólogo pulmonar o el clínico.

Dentro de los factores etiológicos involucrados se incluyen microorganismos como virus, y *Mycoplasma*, sin embargo hacemos especial énfasis en las citocinas (donde el patrón Th2 es el principal) ya que IL-4 e IL-13 favorecen la proliferación de fibroblastos y producción de colágena; otros factores angiogénicos como la Colagenasa 1 y Gelatinasas A y B, así como la expresión alterada de moléculas de adhesión y MHC II, también están comprendidos en la etiopatogenia. Además de que los fibroblastos tienen un defecto en la Ciclooxigenasa-2 Cox-2 la cual genera Prostaglandina E2 cuyo papel antifibrogénico se ve afectado.

Además de los hallazgos previos, de forma sistémica se observa en estos pacientes elevación de reactantes de fase aguda, Hipergamaglobulinemia, anticuerpos Antinucleares positivos, Factor Reumatoide y elevación de Complejos Inmunes Circulantes, sin asociación con alguna enfermedad de la colágena establecida u asociada, como parte de autoinmunidad.

Desde hace una década la evidencia de otros autoanticuerpos como los dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo, de tipo enzimático como Anti-Jo-1 han dado pauta a la génesis de un Síndrome conocido como Antisintetasa o Anti-Jo, el cual es una asociación de Fibrosis Pulmonar Idiopática con Dermato/Polimiositis, artritis y Fenómeno de Raynaud con autoanticuerpos dirigidos contra una Histidil-t-RNA-sintetasa nuclear. Lo que obliga a la participación del inmunólogo clínico en conjunto con un grupo de especialistas para evitar el daño irreversible a nivel pulmonar, contribuyendo de forma significativa en el pronóstico de estos pacientes.

La presente revisión también incluye una descripción del Síndrome Antisintetasa, visto en adultos primordialmente, ya que hasta la fecha de la publicación solo había sido descrito un caso en una niña de 11 años, donde el cuadro de Polimiositis se presentó incluso 6 años después de instalados los síntomas iniciales, lo que obliga a un seguimiento crónico de estos pacientes por parte del inmunólogo.

El tratamiento propuesto es la combinación de esteroides sistémicos con Inmunosupresión, y rehabilitación tanto física como pulmonar.

CONCLUSIONES

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es un padecimiento en la que el retardo del diagnóstico y tratamiento oportuno condiciona secuelas de tipo irreversible, afectando la calidad de vida del paciente.

La terapia anti inflamatoria a base de esteroides no logra remitir un porcentaje elevado de casos por lo que la terapia inmunosupresora debe tener un lugar en la terapéutica cuando esta se justifique.

En los casos que el fenómeno autoinmune esté presente debe iniciarse de forma pronta la terapia con inmunosupresores ya que el riesgo/beneficio lo justifica.

Hasta el momento no existe clara evidencia del fenómeno autoinmune como iniciador o disparador de la Fibrosis Pulmonar Idiopática pero si hay clara evidencia de su participación durante la evolución de la misma lo cual justifica el uso de Inmunosupresores.

Se debe alentar la investigación en esta entidad y la participación en forma activa del inmunólogo clínico en conjunto con el Neumólogo y cualquier otro especialista que pueda contribuir a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA:



1. Hacking D, Smyth R, Shaw N, Kokia G, Carty H, Heaf D. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: good prognosis with conservative management. *Arch Dis Child* 2000;83(2):152-7
2. Queiro-Silva R, Banegil I, de Dios-Jimenez de Aberasturi JR, Belzunegui-Otano J, González-Beneitez C, Figueroa-Pedrosa M. Periarticular calcinosis associated with anti-Jo-1 antibodies sine miositis. Expanding the clinical spectrum of the antisynthetase syndrome. *Journal of Rheumatology* 2001;28(6):1401-4
3. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Resp Journal* 2001;17(5):954-61
4. Zisman DA, Lynch JP, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez F. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000;117(6):1619-1626
5. Stickland NH. CFA with preserved lung volumes. *Thorax* 1998;53(9):813
6. Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, Blease K, Kunkel SL. Type 1/Type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest* 2001;120(suppl 1):5S-8S
7. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, de Blic J, Dinwiddie R, Zach M. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Respir J* 2000;16(3):509-13
8. Negri EM, Montes GS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Architectural remodelling in acute and chronic interstitial lung disease: fibrosis or fibroelastosis?. *Histopathology* 2000;37(5):393-401
9. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing Hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Annals of Internal Medicine* 2001;134(2):136-151
10. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1085-1101
11. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189:693-8.

12. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *New Eng J Medicine* 2001;345(7):517-25
13. Ma Y, Seneviratne CK, Koss M. Idiopathic pulmonary fibrosis and malignancy. *Curr Opin Pulmonary Medicine* 2001;7(5):278-82
14. Raghu G, Mageo Y, Lockhart D, Schmidt R, Wood D, Godwin J. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *American College of Chest Physicians* 1999;116(5):1168-74
15. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):472-8
16. King TE, Schwartz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Resp Crit Care Medicine* 2001;164(6):1025-32
17. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung Function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome. *American College of Chest Physicians* 1997;111(1):51-57
18. Lahita RG. *Textbook of the Autoimmune Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins. 2000:302-8
19. Michaelson Jeffrey , Aguayo S, Roman J. Idiopathic pulmonary fibrosis: A practical approach for diagnosis and management. *The American College of Chest Physicians* 2000;118(3):788-794
20. Khalil N, Parekh TV, O'Connor R, Antman N, Kepron W, Yehaulaeshet T, Xu YD, Gold LI. Regulation of the effects of TGF-beta 1 by activation of latent TGF-beta 1 and differential expression of TGF-beta receptors (T beta R-I and T beta R-II) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2001;56(12):907-15
21. Lasky JA, Ortiz LA. Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. *American Journal of the Medical Sciences* 2001;322(4):213-21
22. Linch JP, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulmonary Medicine* 2001;7(5):298-308
23. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez F. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective assessment of adverse reactions, response to

- therapy and survival. *The American Journal of Medicine*. 2001;110(4):278-282
24. Collard HR, King TE. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: The rise and fall of corticosteroids. *The American Journal of Medicine* 2001;110(4):326-328
25. Baughman RP, Alabi FO. Nonsteroidal therapy for pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulmonary Medicine*. 2001;7(5):309-13
26. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwatz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller N, Lijynch D, Galvin J, Gross B, Hoog J, Toews G, Herlmers R, Cooper JA, Baughman R, Strange C, Millard M. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):185-6
27. Rich R. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Mosby 2001:84.1-84.23
28. Helman D, Bolton JD, Emmons E, Murphy F, Argyros G. The prevalence of anti-Jo-1 antibody in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;55:511-17
29. Fujita J, Takeuchi T, Dobashi N, Ohtsuki Y, Tokuda M, Tkahara J. Detection of anti-ADAM 10 antibody in serum of patient with pulmonary fibrosis associated with dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(12):770-72
30. Dobashi N, Fujita J, Ohtsuki Y, Yamadori I, Yoshinouchi T, Kamei T, Tokuda M, Hojo S. Detection of anti-cytokeratin 8 antibody in the serum of patients with cryptogenic fibrosin alveolitis and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders. *Thorax* 1998;53(11):969-74
31. Targoff I, Trieu E, Miller F. Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multi-enzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *The Journal of Clinical Investigation* 1993;91(6):2556-64
32. Chmiel JF, Wessel HU, Targoff IN, Pachman LM. Pulmonary fibrosis and myositis in child with anti-Jo-1 antibody. *Journal of Rheumatology* 1995;22(4):762-5
33. Thickett DR, Millar AB. Drug-induced antisynthetase syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 1997;73(857):165-6

34. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996;26(1):459-67
35. Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sánchez JL. Coexistence of two antisynthetases in a patient with antisynthetase syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39(4):692-7
36. Perrenoud FG, Van Lindhoudt D, Oschner F, Janzer RC, Ott H. Myositis, polysynovitis and pulmonary fibrosis: anti-Jo-1 syndrome. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine.* 1996;126(4):120-123
37. Fischer E, Thiele A, Stierle HE, Lang B. Anti-Jo-1 antibodies: specific autoantibodies for polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. 2 case reports
38. Zabel P. Pathogenesis of interstitial pulmonary changes with collagen diseases—therapeutic implications. *Immunitat und Infektion.* 1995;23(3):97-106
39. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis and Rheumatism* 1992;35(7):821-30
40. Lopez-Lancis A, Manero-Ruiz F, Bello-Dronda S, Vila-Justribo M, Povar M, Gil-Pérez D. Pulmonary fibrosis as a presentation form of the Jo-1 syndrome. 1991;8(8):393-4
41. Marguerie C, Burn HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Quarterly Journal of Medicine* 1990;77(282):1029-38
42. Targoff IN, Arnett FC, Berman L, O'Brien C, Reichlin M. Anti-KJ: a new antibody associated with the syndrome of polymyositis and interstitial lung disease. *Journal of Clinical Investigation.* 1989;84(1):162-72
43. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, Hughes GR. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *British Medical Journal Clinical Research.* 1984;289(6438):151-2

44. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. American Journal of Medicine 1984;76(3):538-44
45. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, Nicod LP. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. European Respiratory Journal 1997;10(12)_2907-12
46. Yoshida S, Akisuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitatin antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. Arthritis and Rheumatism 1983;26(5):604-11

