



CASO CLÍNICO

NO TODO ES LO QUE PARECE

NOT EVERYTHING IS WHAT IT SEEMS

Autores: Gómez Martín, AM.¹, García Guerra, JA.², Martín de la Sierra Ruiz de Pascual, I.³, Marte Acosta, D², Bellido Maldonado, A².

¹ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

² Servicio de Neumología. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

³ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Alcázar II (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

Resumen:

La neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF) es una enfermedad pulmonar intersticial caracterizada por la presencia de sintomatología respiratoria acompañada de infiltrados radiológicos y alteraciones de la autoinmunidad, con buena respuesta a corticoesteroides e inmunosupresores. Destaca la presencia de hallazgos serológicos, sin cumplir en la mayoría de los casos criterios para ninguna enfermedad autoinmune concreta.

A continuación, se presenta un caso clínico de un varón de 49 años que comienza con sintomatología respiratoria con insuficiencia respiratoria asociada y al realizarse una radiografía de tórax se objetivan infiltrados bilaterales sugestivos de proceso infeccioso respiratorio, por lo que se inicia antibioterapia. Durante el ingreso sufre un grave empeoramiento clínico con necesidad de cuidados intensivos, por lo que se completa estudio con serologías, autoinmunidad, tomografía computarizada (TC), fibrobroncoscopia, etc que permiten orientar el diagnóstico e instaurar un tratamiento, con respuesta favorable clínico-radiológica al mismo.

Palabras clave: EPID, IPAF, ANA, Ciclofosfamida.

Resume:

The interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) is an interstitial lung disease characterized by the presence of respiratory symptoms accompanied by radiological infiltrates and autoimmune disorders, with a good response to corticosteroids and immunosuppressants. The presence of serological findings stands out, without fulfilling in most cases the criteria for any specific autoimmune disease.

The following, is a clinical case of a 49-year-old man who begins with respiratory symptomatology with associated respiratory failure and upon performing a chest X-ray certain suggestive bilateral infiltrates of respiratory infectious process are objectified, hence an, antibiotic therapy was started. During hospitalization, he suffered a serious clinical worsening requiring intensive care, which is why a study was completed with serology, autoimmunity, computed tomography (CT), flexible bronchoscopy, etc., which guide the diagnosis and establish treatment, with a favorable clinical-radiological response.

Keywords: ILD, IPAF, ANA, Cyclophosphamide.

Introducción:

La IPAF es una entidad definida relativamente hace pocos años, concretamente en 2015, e incluye un amplio espectro de patrones radiológicos e histológicos asociados a rasgos autoinmunes como son patrón NINE (neumonía intersticial no específica), NIU (neumonía intersticial usual), NO (neumonía organizada) y DAD (daño alveolar difuso). Para su definición de elaboraron una serie de criterios:^{1,2}

- Evidencia radiológica o histopatológica de neumonía intersticial y,
- Examen clínico completo excluyendo otras causas de neumonía intersticial y,
- Características incompletas que definen las enfermedades del tejido conectivo.

A continuación, pasamos a exponer el caso de un paciente que presentó infiltrados bilaterales sin responder a tratamiento antibiótico e insuficiencia respiratoria grave

Observación clínica:

Varón de 49 años con antecedentes de exfumador desde los 16 años de edad (índice paquete-año de 18), hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 2.5 mg al día y psoriasis cutánea y ungueal. A nivel quirúrgico, amigdalectomizado durante la adolescencia. En cuanto a antecedentes familiares, hermano con psoriasis, padre con glomerulonefritis postinfecciosa y varios miembros de la familia con enfermedad oncológica (pulmón, colon y mama). A nivel laboral, trabaja como guardia de seguridad, y en sus ratos libres practica la caza, por lo que está en contacto con perros, jabalíes, hurones y conejos.

El paciente acude a Urgencias por tos y disnea de esfuerzo de aparición hace 15 días mientras se encontraba

de caza. Desde entonces, progresión de la sintomatología con tos escasamente productiva (algún esputo aislado de aspecto claro), disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos, odinofagia y fiebre de hasta 40°C. No hemoptisis ni autoescucha de ruidos respiratorios ni dolor torácico ni ortopnea o edema de miembros inferiores. Niega cuadro constitucional. No fotosensibilidad ni lesiones cutáneas diferentes a las de la psoriasis ni inflamación articular. Niega picaduras o mordeduras recientes. No viajes recientes ni cambios de medicación.

A la exploración inicial, hemodinámicamente estable. Regular aspecto general, con febrícula de 37.5°C, ligeramente taquipneico en reposo con 22 rpm y saturación de 94% basal. Consciente y orientado. Euvolémico. Placas eritemato-blancas descamativas en codos, rodillas y talones. En la auscultación cardiopulmonar, rítmico, sin soplos, con crepitantes finos bibasales de predominio izquierdo. Extremidades inferiores sin edema ni datos de trombosis. Resto de la exploración anodina.

En las pruebas complementarias iniciales se objetiva una elevación de reactantes de fase aguda (leucocitosis de 12400 miles/mcL a expensas de neutrofilia (73%), fibrinógeno de 652 mg/dL y proteína C reactiva de 7.3 mg/dL) así como una insuficiencia respiratoria parcial con presión parcial de oxígeno (pO₂) de 58 mmHg con FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) ambiental. A nivel radiológico, en el tórax destaca un infiltrado reticuloalveolar bilateral con imágenes pseudonodulares de predominio en campos medios e inferiores.

Por todo ello, ante alta sospecha de infección respiratoria, se decide ingreso con antibioterapia intravenosa empírica para cubrir microorganismos típicos y atípicos.

Durante su estancia en planta se amplía el estudio microbiológico con cultivos de esputo, antigenuria y hemocultivos, siendo todo ello negativo. Se solicita también serologías que son negativas para bacterias atípicas y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), así como autoinmunidad con anticuerpos antinucleares (ANAs) inicialmente negativos. Ecocardiograma transtorácico normal. A nivel radiológico, se completa el estudio con tomografía computarizada (TC) toracoabdominal que muestra aumento de imágenes ganglionares mediastino-hiliares y supraclaviculares, así como múltiples opacidades mal definidas nodulares y pseudonodulares, con tendencia a la coalescencia, de distribución peribroncovascular, bilateral y simétrica con respeto apical, asociado a broncograma aéreo y opacidades lineales aisladas.

Por todo ello, se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales: infección respiratoria por gérmenes gram negativos y/o atípicos, vasculitis, embolismo séptico, lesiones neoplásicas como adenocarcinoma o EPID, entre ellas neumonía organizada. Se realiza fibrobroncoscopia en la que macroscópicamente no se objetivan alteraciones y se obtienen muestras de lavado broncoalveolar que se remiten a cultivo siendo todas ellas negativas, y destacando una inversión del cociente CD4/CD8.

A lo largo de la primera semana se mantiene antibioterapia empírica, sin inicio de corticoterapia a la espera de evolución. Sin embargo, a finales de la misma sufre un

empeoramiento brusco clínico desde el punto de vista respiratorio precisando de FiO₂ altas y corticoterapia a dosis altas (metilprednisolona 1 mg/kg/día), así como radiológico con extensión de la afectación en vidrio deslustrado hasta campos superiores y datos de fibrosis establecida, por lo que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

A su llegada a UCI se estabiliza con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y se amplía cobertura antimicrobiana, pero sufre un nuevo empeoramiento con fracaso multiorgánico por lo que se procede a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva (VMI). Permanece aproximadamente 20 días en UCI con evolución respiratoria desfavorable inicialmente, además de complicaciones infecciosas (neumonía asociada a ventilación mecánica por “*Stenotrophomonas maltophilia*” y “*Pseudomonas aeruginosa*” multirresistente, así como infección urinaria por “*Candida lusitanae*”, resueltas con tratamiento antimicrobiano dirigido) y sobrecarga hídrica que requirió ultrafiltración. Finalmente, una vez superados todos estos procesos intercurrentes, experimenta una mejoría clínica y radiológica a nivel respiratorio, permitiendo decanulación, con adecuado manejo de secreciones respiratorias y se procede al alta a planta de Neumología.

En planta, presenta nuevo empeoramiento requiriendo aumento de corticoides hasta 120 mg/día sin tolerar bajada de los mismos, por lo que se repite un nuevo estudio completo (analítica, microbiología, radiología, fibrobroncoscopia, además de pruebas de funcionalidad respiratoria) obteniendo ANAs positivos a título alto de 1/640 con patrón ribosomal, con resto de autoanticuerpos negativos, y patrón restrictivo grave (FVC de 33% y TLC de 35%) con alteración grave de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO de 27%). Dada la dependencia a elevadas dosis de corticoesteroides se comenta el caso con Reumatología y se inicia tratamiento con ciclofosfamida, con rápida mejoría clínica y radiológica (desaparición del patrón en vidrio deslustrado casi por completo, persistiendo leve afectación del intersticio casi exclusivamente). Finalmente, ante evolución favorable, se procede al alta con oxigenoterapia, profilaxis antiviral y antituberculosa (IGRA positivo), corticoterapia a dosis intermedias y ciclofosfamida (6 meses), junto fisioterapia respiratoria; así como derivación al Servicio de Trasplante Pulmonar del centro de referencia.

Posteriormente, el paciente mantiene seguimiento periódico en consultas de Neumología y Reumatología, persistiendo evolución favorable desde el punto de vista respiratorio con menor requerimiento de oxigenoterapia progresivamente hasta su retirada en la actualidad, así como mejoría de pruebas de función respiratoria con FVC de 56% y DLCO de 69%. A destacar solamente varios episodios de diarrea con aislamiento de “*Clostridium difficile*”. Dada la respuesta, Reumatología decide optimización de la terapia inmunosupresora con micofenolato, estando actualmente sin corticoterapia manteniendo estabilidad clínica y radiológica



Figura 1. Imágenes de TAC que muestran la evolución radiológica.

		19/2/2020	21/9/2020	12/4/2021	22/10/2021
ESPIROMETRÍA	FVC	33%	46%	52%	56%
	FEV1	38%	52%	59%	64%
	FEV1/FVC	91.4%	88.2%	88.1%	88.9%
PLETISMOGRAFÍA	TLC	35%			
	RV	38%			
	RV/TLC	107%			
DIFUSIÓN	DLCO	27%	51%	59%	69%
	KCO	75%	94%	100%	111%

Tabla 1: Evolución de la función pulmonar del paciente

Discusión:

Las enfermedades intersticiales pulmonares difusas (EPID) consisten en un amplio conjunto de trastornos del parénquima pulmonar caracterizados por inflamación y/o fibrosis del mismo, entre cuyas etiologías destacan la exposición ambiental y/o laboral a polvos inorgánicos, la exposición a fármacos y/o radioterapia, y las enfermedades del tejido conectivo. Por consiguiente, dado la gran prevalencia de EPID con rasgos autoinmunes, las guías actuales recomiendan despistaje de enfermedades del tejido conectivo en casos de diagnóstico de EPID. ^{1,3}

Fue en 2015 cuando la Sociedad Respiratoria Europea/ Sociedad Torácica Americana, debido al amplio espectro de EPID y la necesidad de clasificación de las mismas, definieron la entidad “neumonía intersticial asociada a alteraciones autoinmunes” basándose en una serie de dominios clínicos, serológicos y radiológicos, permitiendo así una aproximación diagnóstica e inicio de tratamiento precoces, con un equipo multidisciplinar, repercutiendo todo ello positivamente en el pronóstico. ^{1,2,4}

Para su diagnóstico el individuo debe presentar una alteración intersticial a nivel radiológico o histológico, descartar que esta se deba a otras causas y presentar datos de autoinmunidad aunque estos no estén incluidos en los criterios diagnósticos de ninguna entidad autoinmune concreta. Además, debe cumplir también al menos uno de los aspectos de al menos dos dominios diferentes que se muestran a continuación: ^{1,2}

- Dominio clínico: manos de mecánico, úlceras digitales distales, artritis inflamatoria o rigidez poliarticular matutina de más de 60 minutos, teleangiectasias palmares, fenómeno de Raynaud, edema digital inexplicable, signo de Gottron.
- Dominio serológico: ANAs a título $\geq 1:320$, factor reumatoide $\geq x2$ sobre el límite normal, anticuerpos anti-CCP, anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos anti-Ro, anticuerpos anti-La, anticuerpos anti-ribonucleoproteína, anticuerpos anti-Smith, anticuerpos anti-topoisomerasa (Scl-70), anticuerpos anti-tRNA sintetasa, anticuerpos anti-MDA-5, anticuerpos anti-PM-Scl.
- Dominio morfológico:
 - Patrón radiológico por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): neumonía intersticial no específica, neumonía organizada, neumonía intersticial no específica solapada con neumonía organizada, neumonía intersticial linfoide.
 - Patrón histopatológico: neumonía intersticial no específica, neumonía organizada, neumonía intersticial no específica solapada con neumonía organizada, agregados intersticiales linfoides, agregados intersticiales linfoides con centros germinales, infiltración linfoplasmocítica difusa con/sin folículos linfoides.
 - Afectación multicompartimental: pleural, pericárdica, vías aéreas, vasculatura pulmonar.

A pesar de ello, hoy en día persisten múltiples áreas de incertidumbre y/o controversia respecto a la IPAF que dificultan el diagnóstico del paciente, y en consecuencia, la actitud terapéutica a seguir.

Se trata de una enfermedad relativamente frecuente, con una prevalencia entre 7 y 34%, sin diferencias entre sexos, con una edad media comprendida entre 60 y 65 años, y siendo más frecuente en individuos exfumadores

o fumadores activos. Además, se ha identificado asociación entre la IPAF y enfermedades autoinmunes sistémicas (sobre todo la esclerosis sistémica), destacando alteraciones serológicas (siendo la más frecuente la elevación de los ANAs), aunque sin llegar a cumplir criterios para ninguna enfermedad autoinmune en concreto en muchos de los casos.²

En cuanto a la etiología, es aún indeterminada. Sin embargo, se ha objetivado la relación significativa entre la exposición ambiental y/o laboral a polvos inorgánicos (incluido el tabaco). La asociación entre la alteración autoinmune y la exposición está aún en investigación, ya que se desconoce a día de hoy si la presencia de anticuerpos propios en estos pacientes supone una respuesta autoinmune exagerada con fines protectores o se trata por el contrario de una disregulación de la respuesta autoinmune. A nivel fisiopatológico, los tóxicos desencadenan lesión en el endotelio microvascular y en el epitelio alveolar definida por proliferación celular descontrolada, inflamación y fibrosis.¹

Clínicamente, el síntoma que más frecuentemente se identifica en estos pacientes es el fenómeno de Raynaud, seguido de artritis y rigidez articular, manos de mecánico (fisuras digitales distales) y signo de Gottron (erupción cutánea fija en la zona extensora digital).¹

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, las alteraciones serológicas (presentes en la gran mayoría de los casos, pero no siempre) y los hallazgos radiológicos. En lo referente a los patrones radiológicos que se pueden encontrar en la TCAR, el más frecuente es el de neumonía intersticial no específica (NINE) seguida de neumonía intersticial usual (NIU). A nivel serológico, como se ha mencionado anteriormente, el hallazgo más característico es la elevación de los ANAs, que por el contrario carece de especificidad.^{3,4,5}

Chartrand et al demostraron que en torno al 91% de la cohorte con IPAF presentaba al menos una de las alteraciones serológicas incluidas en los criterios diagnósticos, siendo la más frecuente la presencia de ANAs a títulos elevados. Del mismo modo, Oldhan et al concluyeron que alrededor del 91.7% de los sujetos del estudio presentaban también al menos uno de las alteraciones serológicas incluidas en los criterios diagnósticos de la IPAF.^{6,7} Por tanto, todo esto implica que un alto porcentaje de pacientes con EPID presentan además alteraciones autoinmunes, por lo que es imprescindible realizar una historia clínica detallada con una exploración física exhaustiva, así como una batería de pruebas complementarias amplia que permita diagnosticar o excluir la presencia de una enfermedad autoinmune subyacente.⁴

La IPAF representa una causa considerable de morbilidad y mortalidad, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y la instauración temprana del tratamiento. La elección del mismo requiere un exhaustivo análisis del caso y una visión médica multidisciplinar, así como individualización según el paciente. El esquema terapéutico se basa en doble terapia con corticoesteroides e inmunomoduladores, siendo la ciclosporina y el micofenolato de elección (con mejor tolerabilidad del segundo, ya que la

ciclosporina presenta gran toxicidad a múltiples niveles). En algunos casos, es necesario el empleo de terapias de segunda línea, como son la azatioprina o el rituximab, o incluso el metotrexato en casos resistentes a todo lo anterior. Además, actualmente están abiertas varias líneas de investigación sobre la asociación de esta terapia inmunomoduladora con agentes antifibróticos, como el nintedanib y la pirfenidona, aprobados para la fibrosis pulmonar idiopática.^{8,9}

A parte del pilar farmacológico, otros aspectos fundamentales del tratamiento son la rehabilitación pulmonar, el soporte ventilatorio con oxigenoterapia, la profilaxis antimicrobiana (incluyendo la vacunación), los posibles efectos adversos asociados al tratamiento (incluyendo el metabolismo óseo) y la valoración de trasplante pulmonar en caso de que esté indicado.²

Para analizar la respuesta terapéutica es imprescindible realizar un seguimiento estrecho, más aún en los primeros meses tras el diagnóstico, con evaluación de los síntomas pulmonares, aparición o no de síntomas extrapulmonares, pruebas de función pulmonar y/o radiológicas.^{2,8,9}

Actualmente se siguen planteando numerosas cuestiones sobre dicha entidad como: ¿la dismotilidad esofágica (presente en múltiples enfermedades autoinmunes) se incluirá en los criterios diagnósticos?, ¿la presencia de artralgias o queratoconjuntivitis podría ser criterio clínico?, ¿sería necesario valoración por Dermatología de las lesiones cutáneas?, etc. Así como múltiples controversias, como es el caso de la exclusión de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) e inclusión de anti-tRNA sintetasa, ya que los ANCA se asocian a formas de neumonías intersticiales asociadas a vasculitis sistémicas, y, por el contrario, los anti-tRNA sintetasa por sí solos no son diagnósticos de síndrome antisintetasa y además dicho síndrome tampoco está claramente definido aún a día de hoy.¹

Finalmente, se puede concluir que la IPAF no es una entidad claramente definida debido a la laxitud de sus criterios, lo que implica la necesidad de refinamiento de los mismos. Por consiguiente, surge la necesidad urgente de más estudios que permitan realizar dicha revisión de los criterios y definir con más claridad la historia natural de la enfermedad, así como sus implicaciones clínicas y diagnósticas, determinar los fármacos disponibles para su tratamiento (e investigar sobre nuevas terapias) y finalmente dictar un pronóstico lo más certero posible.^{4,8}

Bibliografía:

1. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. Focused Review. 2019 May; 16(5): p. 525-533.
2. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). Frontiers in Medicine. 2019 September; 6(209).
3. Biblowitz K, Lee C, Zhu D, Noth I, Vij R, Strek ME, et al. Association of antinuclear antibody

- seropositivity with inhaled environment exposures in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2021 August; 00254(2021).
4. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, Keir GJ, Nguyen M, Sahhar J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *Journal of Clinical Medicine.* 2017 May 4; 6(51).
 5. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings pathology and management. *European Journal of Radiology Open.* 2021; 8(2021).
 6. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respiratory Medicine Journals.* 2016; 119: p. 150-154
 7. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal.* 2016; 47: p. 1767-1775
 8. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clinical Rheumatology.* 2019 August; 38: p. 2673-2681.
 9. Flaherty KR. Treatment and prognosis of nonspecific interstitial pneumonia. [Online].; 2022 [cited 2022 March 9. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prgnosis-of-nonspecific-interstitial-pneumonia>]