

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD CON CARACTERÍSTICAS AUTOINMUNES (HPAF): ¿UNA NUEVA ENTIDAD?

P. Maymó, J. Narváez, G. Bermudo¹, V. Vicens¹, S. Bolivar², B. del Río², J. Palacios, M. Aguilar, M. Roig, L. de Daniel, P. Vidal, JM. Nolla, M. Molina¹
Servicios de Reumatología, Neumología¹ (Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar) y Radiología². Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar intersticial inducida por antígenos inhalados que provocan una respuesta inflamatoria linfocitaria bronco-alveolar. Esta respuesta inmunitaria se caracteriza por una proliferación de linfocitos CD8+ citotóxicos y la producción de anticuerpos específicos (precipitinas) por células plasmáticas, estimuladas por linfocitos CD4+ Th1. Se ha observado que algunos pacientes con NH desarrollan fenómenos de autoinmunidad.

OBJETIVOS

Analizar las características, evolución y respuesta al tratamiento de una cohorte de pacientes adultos con NH con características autoinmunes (HPAF).

MÉTODOS

Estudio retrospectivo de los pacientes con HPAF diagnosticados en una Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar de un hospital universitario de tercer nivel. El diagnóstico de NH se estableció en base a los criterios de consenso ATS/JRS/ALAT de 2020.

RESULTADOS

- Se han identificado 28 pacientes (24 mujeres; edad media al diagnóstico de 68.7±8 años). Las principales características clínicas y de autoinmunidad se detallan en la *tabla 1*.
- Veintitrés (82%) tenían EPID fibrosante, siendo el patrón radiológico más frecuente el de NINEf (64.2%).
- Se realizó biopsia pulmonar en 17 casos, objetivándose hallazgos compatibles con NH en 11 (39.2%).
- Quince pacientes (53.5%) fueron diagnosticados de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), incluyendo esclerosis sistémica (7), Sd Sjögren (4), vasculitis ANCA (3) y AR (1). Los 13 restantes tenían datos clínicos y/o inmunológicos de autoinmunidad sin cumplir criterios diagnósticos/clasificación de EAS.
- En el 53.6% de los pacientes, el diagnóstico de NH precedió a la detección de autoinmunidad (tiempo medio de 26.8 meses); en el 46.4% restante, la alteración autoinmune fue concomitante con el diagnóstico.
- Las principales manifestaciones clínicas en los pacientes con HPAF fueron el síndrome seco (53.8%) y el fenómeno de Raynaud (39.3%). Los ANA fueron los anticuerpos más frecuentes.
- Se instauró tratamiento con glucocorticoides en el 89.3% de los pacientes, inmunosupresores en el 75% (micofenolato 71.4%), rituximab en el 21.4% y tratamiento antifibrótico en el 39.3%.
- Tras un seguimiento (mediana) de 50 meses (IQR 25th–75th: 20.2–101.7), se objetivó empeoramiento clínico en el 67.9% de los pacientes, progresión radiológica en el 64.3% y deterioro en las pruebas funcionales respiratorias en el 57.1%.
- Un 32.1% (9/28) acabó desarrollando una insuficiencia respiratoria crónica con necesidad de oxigenoterapia, un 21.4% eran candidatos a trasplante pulmonar y un 10.7% fallecieron (tras una mediana de seguimiento de 104.4 meses).
- En el estudio comparativo con controles con NH sin autoinmunidad (*tabla 2*), los pacientes con HPAF tuvieron un menor deterioro funcional (57.1% vs 90.9%, p=0.004) y menor mortalidad (10.7% vs. 36.4%, p=0.042).

CONCLUSIONES

En la práctica clínica es común identificar un subgrupo de pacientes con NH y características autoinmunes. La NH y varias EAS comparten una desregulación de las células T, lo que podría explicar la mayor incidencia de enfermedad autoinmune en pacientes con NH. Queda por determinar si la HPAF es un fenotipo clínico distinto de la NH. En nuestra experiencia el tratamiento inmunosupresor en estos casos parece reducir el deterioro funcional y disminuir la mortalidad, al igual que en la IPAF. La menor proporción de patrones fibrosantes en la HPAF explicaría su eficacia.

| Tabla 1. Características clínicas y AI en HPAF | | | | |
|--|-----------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| | | HPAF no EAS (n=13) | HPAF-EAS (n=15) | Total HPAF (n=28) |
| Sexo, n (%) | Hombre | 1 (7.7) | 3 (20) | 4 (14.3) |
| | Mujer | 12 (92.3) | 12 (80) | 24 (85.7) |
| Edad, media (DE) | | 68.9 (±7.7) | 68.6 (±9.7) | 68.7 (±8.7) |
| Tabaco, n (%) | Nunca fumador | 9 (69.2) | 12 (80) | 21 (75) |
| | Exfumador | 4 (30.8) | 3 (20) | 7 (25) |
| IMC, media (DE) | | 30.8 (±5.2) | 29.3 (±5.1) | 29.9 (±5.1) |
| Antecedente personal de AI o HS, n (%) | | 5 (38.5) | 8 (53.3) | 13 (46.4) |
| NH fibrosante, n (%) | | 10 (76.9) | 13 (86.7) | 23 (82.1) |
| Patrón fibrosante en TCAR, n (%) | | 8 (61.5) | 10 (66.7) | 18 (64.3) |
| Sintomática al Diagnóstico, n (%) | | 13 (100) | 15 (100) | 28 (100) |
| Exposición (clínica), n (%) | | 9 (69.2) | 14 (93.3) | 23 (82.1) |
| Infección viral previa, n (%) | | 2 (15.4) | 5 (33.3) | 7 (25) |
| CLÍNICA | | | | |
| Raynaud, n (%) | | 5 (38.5) | 6 (40) | 11 (39.3) |
| Artritis, n (%) | | 1 (7.7) | 2 (13.3) | 3 (10.7) |
| Telangiectasias, n (%) | | 2 (15.4) | 3 (20) | 5 (17.9) |
| Edema de dedos, n (%) | | 1 (7.7) | 2 (13.3) | 3 (10.7) |
| Síndrome seco, n (%) | | 7 (53.8) | 6 (40) | 13 (46.4) |
| RGE, n (%) | | 9 (69.2) | 10 (66.7) | 19 (67.9) |
| AUTOINMUNIDAD | | | | |
| Precipitinas, n (%) | | 10 (76.9) | 9 (60) | 19 (67.9) |
| ANA, n (%) | | 9 (69.2) | 12 (80) | 21 (75) |
| FR, n (%) | | 4 (30.8) | 6 (40) | 10 (35.7) |
| ACPA, n (%) | | 3 (23.1) | 2 (13.3) | 5 (17.9) |
| anti-Ro52, n (%) | | 5 (38.5) | 5 (33.3) | 10 (35.7) |
| anti-Ro60, n (%) | | 0 | 3 (20) | 3 (10.7) |
| anti-La, n (%) | | 1 (7.7) | 2 (13.3) | 3 (10.7) |
| Ac ES, n (%) | | 4 (30.8) | 5 (33.3) | 9 (32.1) |
| Ac MII, n (%) | | 1 (7.7) | 2 (13.3) | 3 (10.7) |
| Ac SAS, n (%) | | 3 (23.1) | 2 (13.3) | 5 (17.9) |
| ANCA, n (%) | MPO | 2 (15.4) | 3 (20) | 5 (17.9) |
| | PR3 | 0 | 1 (6.7) | 1 (3.6) |
| ECA, n (%) | | 3 (23.1) | 2 (13.3) | 5 (17.9) |
| LDH, n (%) | | 7 (53.8) | 9 (60) | 16 (5.1) |
| TEMPORALIDAD | | | | |
| NH previa a AI, n (%) | | 9 (69.2) | 6 (40) | 15 (53.6) |
| NH concomitante a AI, n (%) | | 4 (30.8) | 7 (46.7) | 11 (39.3) |
| Diagnóstico EAS previo a NH, n (%) | | 0 | 0 | 0 |
| TRATAMIENTO | | | | |
| Retirada exposición, n (%) | | 9 (69.2) | 11 (73.3) | 20 (71.4) |
| Glucocorticoides, n (%) | | 10 (76.9) | 15 (100) | 25 (89.3) |
| FAMEsc, n (%) | Leffunomida | 0 | 1 (6.7) | 1 (3.6) |
| | Micofenolato Sódico | 5 (38.5) | 9 (60) | 14 (50) |
| | Micofenolato Mofetilo | 4 (30.8) | 2 (13.3) | 6 (21.4) |
| | Azatioprina | 3 (23.1) | 1 (6.7) | 4 (14.3) |
| | Tacrolimus | 2 (15.4) | 0 | 2 (7.1) |
| Rituximab, n (%) | | 1 (7.7) | 5 (33.3) | 6 (21.4) |
| Antifibrótico, n (%) | Nintedanib | 4 (30.8) | 5 (33.3) | 9 (32.1) |
| | Pirfenidona | 2 (15.4) | 3 (20) | 5 (17.9) |

AI: autoinmunidad; NH: neumonitis por hipersensibilidad; IPAF: neumonía intersticial con características autoinmunes; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; HS: hipersensibilidad; ES: esclerosis sistémica; MII: miopatía inflamatoria idiopática; SAS: sd antisintetasa; ECA: enzima convertidora angiotensina; LDH: lactatodeshidrogenasa; FAMEsc: fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional

| Tabla 2. Estudio comparativo entre HPAF y NH | | | |
|--|------------|-------------|--------------|
| | NH (n=22) | HPAF (n=28) | p |
| Patrón Fibrosante en TCAR | 20 (90.9%) | 18 (64.3%) | 0.020 |
| Patrón NIU en TCAR | 5 (22.7%) | 3 (10.7%) | 0.250 |
| Patrón NINE en TCAR | 7 (31.8%) | 15 (53.6%) | 0.203 |
| Tratamiento con GCS | 22 (100%) | 25 (89.3%) | 0.113 |
| Tratamiento con IS (no RTX) | 10 (45.4%) | 21 (75%) | 0.049 |
| Tratamiento con RTX | 0 | 6 (21.4%) | 0.024 |
| Tratamiento con antifibrótico | 13 (59.1%) | 11 (39.3%) | 0.117 |
| Progresión Clínica | 16 (72.7%) | 19 (67.9%) | 0.426 |
| Progresión Radiológica | 18 (81.8%) | 18 (64.3%) | 0.233 |
| Progresión Funcional | 20 (90.9%) | 16 (57.1%) | 0.004 |
| Necesidad de Oxigenoterapia | 9 (40.9%) | 9 (32.1%) | 0.177 |
| Indicación de Trasplante Pulmonar | 5 (22.7%) | 6 (21.4%) | 0.233 |
| Exitus | 8 (36.4%) | 3 (10.7%) | 0.042 |
| Retraso Diagnóstico, meses | 29.3±47.7 | 35.3±44.9 | 0.069 |
| Tiempo Seguimiento, meses | 71.8±43.5 | 61.5±48.7 | 0.452 |
| Tiempo desde el diagnóstico hasta la indicación de trasplante, meses | 29.6±34.2 | 49.2±27.7 | 0.385 |
| Tiempo desde el diagnóstico hasta exitus, meses | 79.4±36.9 | 79.8±50.4 | 0.896 |

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar o número de casos con porcentajes
NH: neumonitis por hipersensibilidad; HPAF: neumonitis por hipersensibilidad con características autoinmunes
GCS: glucocorticoides; IS: inmunosupresor; RTX: Rituximab