

## Marcadores séricos en la fibrosis pulmonar idiopática. Implicación pronóstica

Orlando Acosta Fernández

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

Las normativas publicadas sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) establecen, para conceptualizar la evolución de la enfermedad y juzgar las respuestas al tratamiento, 3 categorías definidas como mejoría, estabilización y empeoramiento, que se basan en el conocimiento de la intensidad de las variaciones porcentuales que experimenta la capacidad vital forzada o la capacidad de difusión de monóxido de carbono, la variación absoluta que sufre la diferencia alveoloarterial de oxígeno y la apreciación de la evolución clínica (concretamente el grado de disnea) y radiológica, a lo largo del tiempo<sup>1,2</sup>. Resulta muchas veces complejo discernir, a la vista de los controles funcionales realizados, si oscilaciones menores apreciadas en los valores de los parámetros antes comentados tienen un significado clínico absoluto para establecer la categoría de mejoría, deterioro o estabilidad, cuestión que se hace especialmente difícil si la tendencia observada en las variaciones registradas no guarda sintonía con la valoración subjetiva que el propio paciente hace de su situación, o bien no hay homogeneidad en el comportamiento de los diferentes parámetros analizados. De la misma manera, la apreciación de mejoría o empeoramiento radiológico, especialmente si no se utilizan puntuaciones para la cuantificación sistemática de alteraciones tales como el vidrio deslustrado o la panalización, suele estar influida, entre otras cosas, por la subjetividad en la apreciación particular del radiólogo y por su experiencia en la valoración de enfermedades torácicas<sup>3</sup>.

Si bien se sabe que el determinante más sólido que marca el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas es el patrón histológico con que se expresa la enfermedad en el pulmón<sup>4</sup>, el porcentaje de pacientes que se someten a una biopsia pulmonar no suele ser superior a un 30%. Con independencia de si el diagnóstico se alcanza por medio del análisis histológico o por criterios clinicorradiológicos, el seguimiento de estos pacientes, en general, se ha

venido realizando mediante el análisis conjunto del comportamiento de las variables clínicas, funcionales y radiológicas a las que hemos aludido. Sin embargo, en las últimas décadas, en consonancia con un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad<sup>5,6</sup> ha habido una denodada búsqueda de marcadores séricos que permitieran estimar la eventual respuesta terapéutica, servir como marcadores de actividad útiles en el seguimiento de los pacientes y predecir la supervivencia. Repasaremos algunos que han demostrado su utilidad en el seguimiento de la enfermedad y en la estimación pronóstica de ésta.

El antígeno KL-6 es una glucoproteína de alto peso molecular producida por neumocitos tipo II dañados o en regeneración, que en un porcentaje elevado de pacientes con FPI<sup>7</sup> o con fibrosis pulmonar secundaria a esclerodermia<sup>8</sup> se encuentran elevados en el lavado broncoalveolar. Aunque la demostración de concentraciones altas de KL-6 es inespecífica de FPI, ya que pueden estar incrementadas en portadores de algunas neoplasias malignas y que no se ha demostrado de forma taxativa que los valores circulantes de KL-6 predigan el pronóstico de la enfermedad, es probable que, en ausencia de tales enfermedades, las concentraciones más elevadas de este marcador guarden relación con una peor evolución. Es reseñable el hallazgo de Yokohama et al<sup>9</sup>, que encontraron una tendencia descendente en los valores circulantes de KL-6 a la semana de un pulso de esteroides en pacientes con FPI en fase de exacerbación. Dicho comportamiento, estimaron los autores, permitiría predecir la evolución del proceso, ya que una reducción precoz de dichos valores señalaría una respuesta clínica favorable.

Las metaloproteinasas (MMP) son moléculas proteicas producidas por células epiteliales alveolares, macrófagos y neutrófilos, de las que actualmente se conoce su importante implicación en el inicio y la progresión del fenómeno fibrosante a través de las interacciones que se establecen con diversas citocinas, tales como el factor de crecimiento insulinoide, el factor transformador de crecimiento beta ([TGF- $\beta$ ] *transforming growth factor  $\beta$* ) y el factor de necrosis tumoral alfa. Las MMP serían las proteínas encargadas de regular el recambio proteico de la matriz extracelular y, a su vez, su actividad enzimática estaría controlada por los inhibidores tisulares de las

Correspondencia: Dr. O. Acosta Fernández.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.  
Ctra. del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.  
Correo electrónico: oacosta@comtf.es

Recibido: 10-1-2006; aceptado para su publicación 31-1-2006.

MMP (TIMP). El desequilibrio entre MMP/TIMP apreciado en el pulmón de los pacientes con FPI puede explicar, al menos parcialmente, el remodelado anómalo del pulmón fibrótico<sup>10,11</sup>. Estos marcadores deberán analizarse en el suero de los pacientes con FPI.

La proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1) es una proteína producida por macrófagos, células epiteliales alveolares y células endoteliales cuya medición en el lavado broncoalveolar y en suero tiene interés porque, como demostraron Suga et al<sup>12</sup>, la relación lavado broncoalveolar/suero de MCP-1 en las FPI era significativamente superior a la hallada en otras enfermedades como la enfermedad pulmonar asociada a enfermedad del colágeno, neumonías intersticiales no tipificadas o sarcoidosis. Quizá aún más interesante es el hecho, descrito por los mismos autores, de que en todos los casos de pacientes con FPI cuyo pronóstico fue ominoso las concentraciones de MCP-1 se elevaban a pesar de tratamiento esteroideo, mientras que descendían en aquellos que evolucionaban de forma favorable.

Las proteínas A y D del surfactante (SP-A y SP-D) son proteínas hidrofílicas de bajo peso molecular pertenecientes a la superfamilia de la lectina tipo C y producidas por los neumocitos tipo II y las células claras. Diversos estudios han relacionado los componentes del surfactante alveolar, entre otras funciones, con la regulación de la síntesis, degradación y depósito de las proteínas de matriz extracelular y con la proliferación y actividad fibroblásticas. Takahashi et al<sup>13</sup> encontraron que los valores séricos elevados de SP-D predecían un deterioro acelerado de la función pulmonar y los valores séricos elevados de SP-A y/o SP-D eran indicadores de una menor supervivencia. Otros autores<sup>14,15</sup> han corroborado esta relación entre concentraciones séricas elevadas de estos marcadores y la supervivencia.

De las citoqueratinas conocidas, el fragmento 19 (CYFRA), que se había evaluado con anterioridad como biomarcador del cáncer broncogénico, se ha encontrado elevado en pacientes con FPI o con enfermedad intersticial asociada a enfermedad del colágeno, posiblemente en relación con el fenómeno de destrucción/reparación del epitelio alveolar dañado. Nakayama et al<sup>16</sup> apreciaron valores séricos elevados de esta proteína en el 50% de los pacientes con FPI y, aún más importante, reconocieron que a mayor concentración sérica podría prevverse una menor supervivencia.

Una citocina muy importante en el inicio y la finalización del fenómeno de reparación tisular es el TGF- $\beta_1$ . La sobreexpresión de este factor en el pulmón conduce a la fibrosis, tal como se ha demostrado en modelos animales<sup>17</sup>. El TGF- $\beta_1$  es sintetizado fundamentalmente por los macrófagos alveolares y se activa ante una situación de lesión tisular, favoreciendo un influjo quimiotáctico para neutrófilos, linfocitos T, monocitos y fibroblastos<sup>5,18</sup>. Así, los complejos fenómenos fisiopatológicos que se producirán en los tejidos conducirán finalmente a la síntesis y depósito de proteínas de matriz extracelular (fibronectina, proteoglicanos y colágeno tipo I), disminución de la actividad de sus proteasas, aumento de la síntesis de antiproteasas y reducción de los fenómenos de apoptosis de miofibroblastos; además, se facilitará la

diferenciación fibroblástica y se verá aumentada la actividad de las integrinas, que a su vez favorecerán la adhesión celular a la matriz. En los casos de lesión pulmonar limitada, el incremento del TGF- $\beta_1$  es transitorio y la fibrosis es mínima o no se presenta, pero, si ésta es recurrente, el incremento de la producción de TGF- $\beta_1$  es sostenido, lo que facilita la fibrosis. Es muy probable que fenómenos de autoinducción de la síntesis del TGF- $\beta_1$  estén presentes en la fibrosis pulmonar y justifiquen la progresión de la enfermedad pulmonar, aun cuando el mecanismo lesional ya no esté presente.

Un estudio de casos y controles llevado a cabo por Suk-Joong et al<sup>19</sup> demostró que los pacientes con FPI presentaban concentraciones séricas significativamente mayores de TGF- $\beta_1$  que los pacientes del grupo control. Además, en un grupo reducido de casos pudo demostrarse que el tratamiento con esteroides condujo a una reducción franca de los valores séricos de este biomarcador, aunque continuaban siendo superiores a los de los pacientes del grupo control.

En el presente número de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA Molina-Molina et al<sup>20</sup> nos ofrecen un interesante estudio cuyo objetivo fundamental fue considerar el valor pronóstico de la determinación sérica de TGF- $\beta_1$  en una muestra de 13 pacientes con FPI seguidos durante una media de 8 meses, planteamiento que no se había descrito en la bibliografía hasta la actualidad. Los autores, que reconocieron una significativa elevación de los valores séricos de TGF- $\beta_1$  con respecto a los controles, tal como describieron Suk-Joong et al<sup>19</sup>, no encontraron una relación con la actividad de la enfermedad tras la seriación en la medición de este parámetro. Deberán, sin embargo, hacerse algunas consideraciones. Se presentan en el artículo las variaciones experimentadas por los parámetros funcionales que se consideraron en el seguimiento de los pacientes. Aun a pesar de no disponer del comportamiento evolutivo de la diferencia alveoloarterial de oxígeno, puede decirse que los cambios habidos fueron escasos, al haberse alcanzado un deterioro medio aproximado de un 3-4% en el caso de la capacidad vital forzada y de un 10-12% en la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Con estas variaciones, la consideración global es que los pacientes en seguimiento permanecieron funcionalmente estables. Será pertinente, por tanto, analizar qué ocurriría con las cifras séricas medias de TGF- $\beta_1$  cuando se produjeran empeoramientos o mejorías funcionales significativas o las puntuaciones clinicorradiológicas y funcionales sufrieran variaciones manifiestas. Los autores, en definitiva, caracterizaron la existencia de una enfermedad pulmonar fibrosante poniendo de manifiesto cifras séricas elevadas de TGF- $\beta_1$  respecto a los controles, si bien no deberán desestimar por ahora su valor pronóstico, ya que en su trabajo los cambios, globalmente considerados, en la función pulmonar de los pacientes con FPI que sometieron a seguimiento no fueron suficientemente relevantes. La ampliación del tiempo de estudio y el aumento de la cohorte de pacientes serán deseables. Asimismo, el comportamiento sérico del TGF- $\beta_1$  en las exacerbaciones o la predicción sobre la supervivencia deberán analizarse en futuros estudios.

Como conclusión, debe señalarse que existen múltiples marcadores séricos que se han revelado útiles en la caracterización del proceso fibrosante de la enfermedad, para lo cual han demostrado una buena sensibilidad y especificidad. Algunos de ellos guardan una interesante relación con el curso evolutivo de la enfermedad y con la respuesta terapéutica a esteroides, e incluso algunos presentan una aceptable capacidad predictora de mortalidad. Sin embargo, su uso clínico no se ha generalizado hasta ahora, posiblemente por la dificultad que entraña realizar estudios con cohortes amplias de pacientes con FPI, idealmente con diagnóstico histológico, que presenten características clínicas, radiológicas y funcionales homogéneas y en que se puedan llevar a cabo seguimientos prolongados. Experiencias como la de Molina-Molina et al<sup>20</sup> deben animar a los interesados en el conocimiento de esta compleja enfermedad a continuar y/o a poner en marcha estos ambiciosos estudios que tanta falta nos hacen.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Idiopathic pulmonary fibrosis. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-64.
2. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez-Becerra F, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39: 580-600.
3. Lynch D, Travis W, Müller N, Galvin J, Hansell D, Grenier P, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology.* 2005;236:10-21.
4. Flaherty K, Toews G, Travis W, Colby T, Kazerooni E, Gross B, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19:275-83.
5. Noble P, Homer R. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2004;25:749-58.
6. Antoniou KM, Alexandrakis MG, Siafakas NM, Bouros D. Cytokine network in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22:91-104.
7. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:637-42.
8. Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yasawa N, Kikuchi K, Soma Y, et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27: 930-4.
9. Yokohama A, Khono N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1680-4.
10. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, Segura L, Ramírez R, Barrios R, et al. TIMP-1,-2,-3 and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:562-74.
11. Winkler M, Fowlkes J. Metalloproteinase and growth factor interactions; do they play a role in pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:1-11.
12. Suga M, Yyonaga K, Ichiasu H, Saita N, Yamasaki H, Ando M. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 1999;14: 376-82.
13. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1109-14.
14. Greene K, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002;19:439-46.
15. Ohnishi H, Yokohama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, SP-A, SP-D and MCP-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:378-81.
16. Nakayama M, Sayoh H, Ishikawa H, Fujiwara M, Kamma H, Ohtsuka M, et al. Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory diseases. *Chest.* 2003;123:2001-6.
17. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D et al. Transfer of TNF- $\alpha$  to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- $\beta$  and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153:825-32.
18. Border W, Noble N. Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1286-94.
19. Suk-Joong Y, Adlakha AH, Limper A. Circulating transforming factor- $\beta$ . A potential marker of the disease activity during idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2001;120:S68-S70.
20. Molina-Molina M, Lario S, Luburich P, Ramírez J, Carrión MT, Xaubet A. Determinación en plasma del factor transformador del crecimiento  $\beta_1$  en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:380-3.