

## actualización

# Enfermedad pulmonar intersticial asociada a vasculitis sistémica ANCA positiva. Monografía 2018

Nicolás Martín Lloves Schenone

Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires.

## Introducción

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes que cursan con inflamación de los vasos sanguíneos y que pueden afectar potencialmente cualquier órgano y sistema del cuerpo. Generan deterioro u obstrucción al flujo sanguíneo y daño a la integridad de la pared vascular<sup>1,2,3,4</sup>.

La localización, el diferente tamaño de los vasos afectados, la gravedad del daño vascular y el distinto patrón histopatológico constituyen características que definen los diferentes síndromes vasculíticos y permiten su individualización<sup>5,6,7,8</sup>.

Se las clasifica a las vasculitis primarias por el consenso de Chapel-Hill de 1994 y 2012 en base al tamaño de los vasos sanguíneos más frecuentemente afectado. Las vasculitis de pequeño vaso, es decir aquellas que afectan vasos con un tamaño de 300 micras o menos, a su vez se subclasifican según su positividad para los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Afectan predominantemente a los vasos de pequeño calibre, definidos como las arterias intraparenquimatosas, las arteriolas, los capilares y las vénulas. Los vasos de calibre mediano también pueden verse afectados<sup>9</sup>.

Los ANCA son anticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra los constituyentes principales de los gránulos de neutrófilos y lisosomas de monocitos. La recomendación para determinar los mismos es utilizar una combinación de inmunofluorescencia indirecta (IFI) de neutrófilos procedentes de sangre periférica normal e inmunoensayos, como el método por inmovinabsorción ligado a enzimas (ELISAs) y el radioinmunoensayo (RIA)

entre otras, para detectar la especificidad de los ANCA para proteinasa 3 (PR3) y para mieloperoxidasa (MPO)<sup>10</sup>.

Cuando se utiliza IFI para la detección se distinguen tres tipos de imágenes:

- 1) Citoplasmática (ANCA-c): producido por anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3) una serinproteínasa contenida en los gránulos azurófilos. Títulos periódicos elevados de ANCA-c se encuentran más frecuentemente en pacientes con haplotipos DRW7 y DR4. Títulos persistentemente elevados de ANCA-c se asocian al haplotipo DR2<sup>11</sup>.
- 2) Perinuclear (ANCA-p): en aproximadamente el 90% de los casos es producida por anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO).
- 3) Atípica (ANCA-a o ANCA-x): los anticuerpos están dirigidos hacia proteínas de los gránulos primarios: lactoferrina (cuyos anticuerpos se pueden detectar en AR complicada con vasculitis) y catepsina G (asociada a enfermedad inflamatoria intestinal). Estos anticuerpos representan una tinción nuclear con patrones citoplasmáticos inusuales.

Con la técnica de IFI se utilizan improntas fijadas en:

- 1) Etanol: produce disrupción de los gránulos de los neutrófilos y migración de la mieloperoxidasa hacia la periferia del núcleo. Según la especificidad del ANCA presente se evidencia ANCA-c y ANCA-p y la tinción atípica ANCA-x.
- 2) Formaldehído: no migran los gránulos, se ve ANCA-c.

Se deben utilizar en ese orden, es decir primero las improntas fijadas con etanol, si se obtiene una imagen

positiva se debe utilizar luego una impronta fijada en formalina.

Los ANCA-c se caracterizan por una tinción brillante, con gránulos gruesos en el citoplasma de los neutrófilos mientras que el ANCA-p se caracteriza por una tinción perinuclear si bien los antígenos responsables de estos dos patrones son citoplasmáticos; en etanol el antígeno específico de ANCA-p se solubiliza, migra y se une a la membrana nuclear. Por esto la reacción de ANCA-p a veces se hace indistinguible del patrón que caracteriza los anticuerpos antinucleares (ANA). En ese caso, al utilizar neutrófilos fijados con formalina, los ANA suelen negativizarse o hacerse perinucleares, mientras que los ANCA-p cambian su tinción a granular citoplasmática.

Los anticuerpos ANCA pueden verse aumentados en caso de infecciones como el caso del virus del HIV o endocarditis infecciosas, gammapatías monoclonales, uso de ciertos medicamentos como el propiltiouracilo utilizado para tratar el hipertiroidismo y por otro lado verse disminuidos en caso de enfermedades que comprometan la médula ósea como por ejemplo la mielodisplasia<sup>12</sup>.

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por presentar una necrosis paucicelular de los pequeños vasos sanguíneos. Se incluyen dentro de las mismas a la Granulomatosis con poliangeítis o GPA (antes conocida como Granulomatosis de Wegener), la Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o EGPA (antes Síndrome de Churg Strauss), a la Poliangeítis microscópica o PAM y la vasculitis ANCA limitada a riñón. A pesar de compartir la asociación con los ANCA, estas tres entidades difieren respecto a sus manifestaciones clínicas y posiblemente en su fisiopatología<sup>13</sup>.

La asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y vasculitis asociadas a ANCA, especialmente con la PAM, ha sido descrita en reportes de caso y series de casos. Por otro lado, también se han publicado informes sobre pacientes con patología pulmonar intersticial y positividad de los ANCA sin otra manifestación de enfermedad sistémica<sup>14,15,16,17,18,19,20</sup>.

Las manifestaciones pulmonares son características de las vasculitis ANCA, pudiendo estar presentes en la GPA hasta en un 90% de los pacientes. Los principales hallazgos radiológicos incluyen nódulos solitarios o múltiples, lesiones cavitadas, estenosis bronquial, engrosamiento de la pared de la vía aérea superior e inferior y hemorragia alveolar. La frecuencia del compromiso pulmonar es algo menor en la PAM, con una prevalencia de entre un 25 y un 55%. La presencia de afectación pulmonar se asocia con un peor pronóstico para ambas entidades<sup>21,22,23,24,25,26,27</sup>.

Los pacientes con GPA presentan una positividad para anticuerpos ANCA tipo anti-PR3 hasta en un 80% y solo unos pocos son positivos para anti-MPO. Un estudio llevado a cabo por Sada y colaboradores en Japón, que describió las características clínicas y serológicas de las vasculitis, reportó que los pacientes con positividad para MPO tenían con mayor frecuencia compromiso pulmonar intersticial<sup>28</sup>. Estos datos han permitido plantear la pregunta si la fisiopatología de la GPA varía de acuerdo a si presentan anticuerpos anti-PR3 o anti-MPO. Dicha teoría estaría avalada por el hecho de que los pacientes con diagnóstico de GPA con anti-MPO por lo general son mujeres, presentan menor compromiso renal, ocular y del sistema nervioso periférico. No obstante, no hay suficientes datos para sacar conclusiones acerca de la participación del anticuerpo anti-MPO en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar en pacientes con GPA.

## Epidemiología

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a la positividad de anticuerpos ANCA es usualmente observada en pacientes mayores de 65 años. El promedio de edad de presentación parece ser mayor en pacientes con diagnóstico de PAM y compromiso intersticial pulmonar que en aquellos con manifestaciones tradicionales de PAM sin enfermedad intersticial del pulmón<sup>29</sup>.

Se ha reportado una ligera predominancia en hombres con enfermedad pulmonar intersticial y positividad de los ANCA, aunque la misma no ha sido confirmada por estudios clínicos<sup>30</sup>.

En gran cantidad de los reportes de casos, la fibrosis pulmonar ocurre concomitantemente o antecede a la aparición de la PAM en la mayoría de los individuos afectados. En los casos que la fibrosis pulmonar se manifestó previo a la aparición de los síntomas de vasculitis sistémica, el tiempo promedio entre ambos eventos fue desde algunos meses hasta 12 años<sup>31</sup>.

La prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial es mayor en PAM respecto a GPA. Por otro lado, existe una predominancia de positividad de ANCA-p (anti-MPO) respecto al ANCA-c (anti-PR3) en los pacientes con compromiso pulmonar intersticial sin vasculitis sistémica<sup>32</sup>.

En estudios de cohortes de individuos que solo presentaban fibrosis pulmonar sin otra manifestación clínica, la prevalencia de ANCA positivo varió de 4 a 36% para ANCA-MPO y 2 a 4% para ANCA-PR3. Durante el seguimiento a largo plazo entre un 5 y un 10% de los pacientes inicialmente negativos para ANCA presentaron seroconversión para los mismos, con una incidencia de 12 casos por 1000 pacientes año. En estos individuos, la positividad para factor reumatoideo, valores elevados de eritrosedimentación por arriba de 40 mm en la primera hora, la presencia de eosinófilos en el lavado broncoalveolar y grandes áreas de afectación pulmonar por tomografía axial computada de alta resolución fueron predictores para la positivización de los ANCA durante el seguimiento.<sup>33</sup>

Se necesitan estudios prospectivos para aclarar la precisa prevalencia e incidencia de enfermedad pulmonar intersticial y Vasculitis ANCA.

## Relación temporoespacial

La fibrosis pulmonar está presente en mayor o menor grado en un gran porcentaje de los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica. En un estudio realizado en Grecia de 33 pacientes con PAM, 12 pacientes presentaban compromiso pulmonar fibrótico al momento del diagnóstico y en cambio solo 1 desarrolló lesión intersticial luego de 10 años de seguimiento posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor<sup>34</sup>.

En un estudio retrospectivo de un grupo de neumonólogos franceses que incluyó 17 pacientes con fibrosis y positividad de ANCA, el compromiso intersticial precedió el desarrollo de vasculitis sistémica por un período de tiempo que varió entre 1 y 10 años<sup>35</sup>.

Un estudio retrospectivo de 966 pacientes japoneses con enfermedad pulmonar intersticial valoró la positividad de anticuerpos ANCA. Del total de pacientes, solo se pudo determinar la presencia de los ANCA en 264 casos tanto

previo y posterior al inicio del seguimiento clínico. Ninguno de los 264 pacientes presentó anticuerpos positivos al inicio. Se produjo la seroconversión para anti-MPO en 15 (5,7%) y anti-PR3 en 14 (5,3%) pacientes respectivamente. 6 pacientes del grupo que había positivizado anticuerpos anti-MPO desarrollaron PAM durante el seguimiento<sup>36</sup>.

En un estudio retrospectivo japonés con 61 pacientes con diagnóstico inicial de fibrosis pulmonar idiopática, 3 (5%) de los pacientes eran seropositivos para anti-MPO y 6 (10%) pacientes seroconvirtieron durante el seguimiento para dicho anticuerpo siendo la media de tiempo para la seroconversión de 23 meses (0 a 71 meses)<sup>37</sup>.

En otro estudio multicéntrico francés se evidenció que de 49 pacientes incluidos con enfermedad pulmonar intersticial y vasculitis sistémica ANCA positivo, el diagnóstico de enfermedad respiratoria precedió a la presentación de síntomas de compromiso sistémico en 22 (45%) de los mismos<sup>38</sup>.

Por otro lado, el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial luego de un diagnóstico de vasculitis sistémica de pequeño vaso es raro a pesar de la evidencia de diagnóstico de PAM en pacientes que debutaron con compromiso respiratorio intersticial y anticuerpos anti-MPO positivos al inicio o seroconversión durante el seguimiento. Por el momento no existe consenso sobre si estos casos de fibrosis pulmonar asociados a anticuerpos anti-MPO positivos deben ser considerados una variante fenotípica de PAM que se manifiesta como una vasculitis aislada pulmonar.

## Manifestaciones clínicas

Los principales síntomas de los pacientes con fibrosis pulmonar aislada con positividad de anticuerpos ANCA son la disnea progresiva (50-73%) y tos no productiva (21-60%). Otras manifestaciones como hemorragia pulmonar y hemoptisis o síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso se observan menos frecuentemente. En los escasos estudios publicados, el título de los anticuerpos ANCA no se ha asociado con la severidad de la fibrosis pulmonar. La presentación clínica de los pacientes con fibrosis pulmonar y positividad de los ANCA no difiere de aquellos que son negativos para dichos anticuerpos<sup>39</sup>.

En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial que desarrollaron clínica de PAM típicamente manifestaron compromiso constitucional como fiebre y pérdida de peso, lesiones a nivel de la piel y afectación del sistema nervioso periférico y renal.

Algunos autores han reportado que, al comparar pacientes con diagnóstico de PAM según presentaran o no fibrosis pulmonar, los primeros tenían niveles más bajos de reactantes de fase aguda como la eritrosedimentación, mayores niveles de hemoglobina en sangre, menor frecuencia de hemorragia alveolar difusa, neuropatía periférica y daño renal. Con respecto a la proteína C reactiva, la mayoría de los estudios han reportado similares niveles plasmáticos de la misma en pacientes con fibrosis pulmonar independientemente de la positividad de los ANCA<sup>40</sup>.

## Pruebas de función pulmonar

El estudio de la función pulmonar mediante pruebas objetivas es fundamental en la evaluación de pacientes

con enfermedad pulmonar intersticial. Dichos exámenes complementarios permiten clasificar el tipo de compromiso pulmonar y su severidad. Tanto los individuos con fibrosis pulmonar con positividad para anticuerpos ANCA como los pacientes con diagnóstico de PAM con compromiso pulmonar intersticial presentan un patrón restrictivo por espirometría hasta en un 80%. Un tercio de estos casos pueden presentar compromiso obstructivo asociado. Como otros hallazgos puede encontrarse disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) e hipoxemia leve en reposo. Las pruebas funcionales respiratorias tienden a empeorar a medida que la enfermedad pulmonar progresa.

La exploración con lavado broncoalveolar (BAL) de los casos de enfermedad pulmonar intersticial ha revelado un incremento en la cantidad de células totales siendo la neutrofilia y la eosinofilia, los hallazgos más frecuentes en estos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ANCA positivo<sup>41</sup>.

## Imágenes

Las lesiones intersticiales pulmonares son un frecuente hallazgo radiológico en el estudio de pacientes con vasculitis ANCA positivo. En un estudio de 150 pacientes con diagnóstico de PAM se obtuvieron imágenes por tomografía computada de tórax antes de iniciar tratamiento observándose al menos una anomalía en el 97% de los casos, incluyendo cambios intersticiales en un 66%. En dicho estudio se describió como anomalía cualquier cambio en parénquima pulmonar como infiltrado en vidrio esmerilado, panal de abejas, bronquiectasias por tracción, bullas, tractos fibrosos, atelectasias, imágenes hiperdensas de condensación, entre otras. En otro estudio similar que incluyó 62 casos de vasculitis con la presencia de anti-MPO positivo, de los cuales 51 presentaban PAM, se describió anomalía de la tomografía en el 82%, con un 94% de alteraciones sugestivas de compromiso pulmonar intersticial<sup>41</sup>.

La mayoría de las lesiones encontradas por métodos de imágenes son inespecíficas y solo un pequeño porcentaje constituye un patrón característico de compromiso intersticial como UIP o NSIP.

Los principales hallazgos por tomografía de pacientes con PAM con compromiso intersticial son: opacidades en vidrio esmerilado (23-94%), engrosamiento septal (41-71%), consolidaciones (23-78%) y panal de abejas (23-52%). Con respecto a alteraciones a nivel del sistema canalicular se han descrito bronquiolitis (55%), engrosamiento de la pared bronquial (44%) y bronquiectasias (32-38%). La distribución fue simétrica en la mayoría de los pacientes estudiados, con compromiso de la periferia de los campos pulmonares inferiores.

En aquellos pacientes que desarrollan un patrón de compromiso intersticial lo más frecuente es el patrón de UIP (50-57%), seguido por NSIP (7-31%) y neumonía descamativa intersticial (14%).

Durante el seguimiento de los pacientes tratados con inmunosupresores se observó la resolución parcial o total de algunos cambios intersticiales como la presencia de vidrio esmerilado, patrones reticulares, consolidaciones y engrosamientos septales. No obstante, la presencia de panal de abejas, usualmente signo de mal pronóstico de la enfermedad pulmonar intersticial, no fue modificada por el tratamiento de la enfermedad de base e incluso en algunos pacientes se exacerbó.

En casos de enfermedad pulmonar intersticial asociada

a la presencia de anticuerpos anti-MPO positivos sin compromiso sistémico, el patrón UIP es el más común. En los pacientes anti-PR3 positivos también el patrón UIP fue el más frecuente, seguido del patrón NSIP. Los hallazgos encontrados en métodos de imágenes más frecuentes fueron: panal de abejas (37-100%), opacidades en vidrio esmerilado (25-100%), consolidaciones (0-78%), nódulos (0-45%), quistes (27%), bronquiectasias por tracción (80-100%), engrosamiento septal (45%). Los cambios fibróticos frecuentemente son extensos, subpleurales, y afectan los campos pulmonares inferiores. No se encontraron diferencias en las imágenes por tomografía computada entre los pacientes con fibrosis pulmonar ANCA positivos y ANCA negativos<sup>41,42,43</sup>.

## Histopatología

En las muestras histopatológicas de pacientes con vasculitis ANCA se ha descrito la presencia de fibrosis intersticial entre un 16 y un 48%, siendo focales en la mayoría de los casos. Tanto en pacientes con diagnóstico de PAM como en casos de enfermedad pulmonar intersticial asociada a la presencia de ANCA positivos, el hallazgo histopatológico más frecuente fue la UIP determinado por la presencia de fibrosis difusa y panal de abejas. En segundo lugar, la NSIP fue el patrón histopatológico reportado. En las muestras positivas para UIP se encontró frecuentemente la presencia de patrón NSIP asociado.

Cuando se compararon muestras de pacientes con UIP idiopática versus asociada a la presencia de anticuerpos ANCA positivos en el estudio "Interstitial pneumonia associated with MPO ANCA: clinicopathological features of nine patients" llevado a cabo por Tanaka y colaboradores, se describió una mayor presencia de inflamación intersticial, folículos linfocitos y compromiso de la pequeña vía aérea en el segundo grupo. Cabe destacar que en muestras de tejido de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la presencia de anticuerpos ANCA positivos, no se evidenció ni vasculitis activa ni capilaritis a nivel de los vasos sanguíneos de pequeño calibre<sup>44</sup>.

Hakura Chino y colaboradores de Japón publicaron en 2016 una serie de casos de 3 pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con poliangeítis que fueron estudiados por presentar clínica respiratoria de disnea y tos progresiva asociada a hallazgos tomográficos compatibles con enfermedad intersticial como bronquiectasias por tracción y opacidades reticulares subpleurales. Se le realizó biopsia pulmonar a cielo abierto a los 3 pacientes, las cuales evidenciaron capilaritis, microabscesos con células gigantes y coexistencia de patrón UIP con patrón NSIP. Todos los pacientes presentaban ANCA MPO positivo, pero no PR3<sup>45</sup>.

En un estudio retrospectivo japonés, que incluyó 31 pacientes con fibrosis pulmonar y ANCA MPO positivos, se realizaron biopsias pulmonares en 15 de los casos. 13 biopsias mostraron fibrosis intersticial más allá de las paredes alveolares con compromiso de septos. Se observó patrón en panal de abejas en 12 de los casos. Respecto a la inflamación de los vasos sanguíneos en sólo 8 de las muestras se identificó inflamación vascular compatible con vasculitis<sup>46</sup>.

Chiaki Hosoda y colaboradores publicaron en 2016 en la revista de la Sociedad Asiática de Neumonología un estudio que comparaba las características clínicas, radiológicas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar idiopática con casos asociados

a la presencia de ANCA MPO positivos. Se enfrentaron datos respecto a la clínica y estudios complementarios de 108 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con patrón UIP versus 12 pacientes con UIP asociado a ANCA MPO. Si bien no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en lo que respecta a datos demográficos ni de laboratorio, a excepción de un aumento de neutrófilos en el líquido obtenido a través del BAL en los ANCA MPO positivos, sí encontraron hallazgos en la anatomía patológica. Los pacientes con UIP con presencia de ANCA positivo presentaban mayor infiltración de células inflamatorias en las muestras de tejido, folículos linfocitos con centros germinales y evidencia de bronquiolitis y quistes abundantes. No obstante, ninguna de las biopsias de estos pacientes evidencia inflamación de la pared vascular ni capilaritis<sup>47</sup>.

## Fisiopatología

En enfermedades autoinmunes sistémicas complejas como las vasculitis ANCA, diversos mecanismos fisiopatológicos actúan para dar lugar a las diferentes manifestaciones clínicas como la glomerulonefritis o el compromiso pulmonar. En lo que respecta a la enfermedad pulmonar intersticial, existen variados mediadores que contribuirían al desarrollo de la misma.

La fibrosis pulmonar podría ser consecuencia de las hemorragias intraalveolares crónicas secundarias a la capilaritis a nivel de los pulmones. Existen reportes de evidencia histológica de hemorragia alveolar aguda y crónica en muestras de pulmón de pacientes ANCA positivos. Es debido a estos datos que se podría llegar a la conclusión de que estos pacientes presentarían eventos frecuentes y recurrentes de hemorragias pulmonares que no se evidencian clínicamente ni por hemoptisis o disnea. Dicha teoría estaría avalada por la presencia de macrófagos cargados con hemosiderina en muestras de BAL en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ANCA, hallazgo que no se encontró en casos de enfermedad pulmonar asociado a otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o miopatías inflamatorias<sup>48</sup>.

A pesar de que la hemorragia alveolar podría ser un evento importante en el desarrollo de la fibrosis pulmonar en pacientes con vasculitis, se cree que otros factores deben estar involucrados en los cambios fibróticos del pulmón. Dicha teoría estaría avalada, por ejemplo, por la falta de daño intersticial crónico en pacientes con enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal, también conocido como Síndrome de Goodpasture, entidad que frecuentemente presenta hemorragia pulmonar como manifestación habitual.

Se ha sugerido que los anticuerpos ANCA-p jugarían un rol directo en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. La activación de la mieloperoxidasa (MPO) por anticuerpos ANCA resulta en la producción de radicales libres y otras sustancias que estimularían la proliferación de fibroblastos. Los ANCA también podrían contribuir al desarrollo de fibrosis luego de la liberación de enzimas proteolíticas por los neutrófilos activados como la elastasa<sup>49</sup>.

También el daño y la progresión de la fibrosis estarían estimulados por transportadores extracelulares derivados de los eosinófilos y neutrófilos, ya que estos generarían la diferenciación de los fibroblastos. Se cree que los fibroblastos

pulmonares potencian la acción y supervivencia de los eosinófilos tisulares. Por tal razón, la presencia de eosinófilos en el líquido obtenido del BAL en pacientes con fibrosis pulmonar sería un marcador de progresión y severidad. La toxicidad por tabaco y la isquemia tisular crónica también serían agravantes de la fibrosis pulmonar en estos pacientes.

A pesar de que el patrón histológico de UIP es idéntico en pacientes con vasculitis como en aquellos con enfermedad localizada pulmonar idiopática, algunos mecanismos fisiopatológicos serían diferentes. En pacientes sin vasculitis sistémica, hay un rol importante de la apoptosis epitelial y transformación mesenquimática que contribuirían a la perpetuación de la fibrosis. Por otro lado, el rol de los neutrófilos y del sistema del complemento no parece ser importante en ausencia de vasculitis<sup>50,51</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis sistémicas ANCA positivas involucra el uso de potentes drogas inmunosupresoras para lograr la remisión mediante una fase de inducción y una de mantenimiento que previene el desarrollo de brotes y complicaciones crónicas. Los regímenes de tratamiento de las vasculitis están bien establecidos por guías terapéuticas internacionales; no obstante, existe escasa evidencia sobre cómo tratar la enfermedad pulmonar intersticial en estos pacientes.

La mayoría de la evidencia acerca del tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a vasculitis sistémica fue obtenida a través de estudios retrospectivos no controlados. A la fecha no se han conducido ensayos clínicos aleatorizados respecto al tratamiento de esta complicación.

En revisión de series de casos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial aislada asociada a la presencia de ANCA positivo, pero que no cumplían con criterios de clasificación de vasculitis sistémica, fueron tratados con diferentes inmunosupresores con dosis variables, incluyendo corticoides sistémicos, azatioprina, ciclosporina, infliximab, colchicina, gammaglobulinas entre otros. La indicación de inmunosupresión estuvo dada en la mayoría de los casos por progresión del compromiso pulmonar<sup>52</sup>.

El efecto del tratamiento sobre la progresión es controvertido. Por un lado, existe evidencia en algunos estudios de que el tratamiento inmunosupresor mostró mejoría clínica y radiológica en hasta un 80% de los pacientes tratados. En una serie de casos de 49 pacientes con vasculitis ANCA que presentaban fibrosis pulmonar, la sobrevida estudiada al año y a los 5 años fueron significativamente mayores en quienes se había utilizado tratamiento inmunosupresor como ciclofosfamida y rituximab. Adicionalmente, el tratamiento inmunosupresor agresivo estaría asociado con una reducción de la progresión de la vasculitis sistémica, ya que en pacientes con enfermedad pulmonar asociada ANCA tratados se observó menor progresión a enfermedad sistémica<sup>32</sup>. No obstante, en muchos estudios retrospectivos se evidenció que el tratamiento agresivo no modificó la evolución de la enfermedad pulmonar y en algunos casos incluso se registró progresión del compromiso pulmonar aún en presencia de enfermedad sistémica quiescente. La falta de muestras histológicas de estos pacientes confirmando el compromiso intersticial pulmonar y la ausencia de un sistema de clasificación de la severidad del mismo podrían justificar estos resultados contradictorios.

A pesar de que no se pueden obtener conclusiones claras respecto al tratamiento, están recomendadas en los casos de enfermedad pulmonar intersticial asociadas a vasculitis las mismas medidas suplementarias que en la enfermedad idiopática como la utilización de oxígeno domiciliario en caso de ser necesario, la rehabilitación pulmonar y la vacunación contra influenza y antineumocócica.

Evaluar la eficacia y seguridad de las drogas inmunosupresoras en ensayos clínicos controlados es una necesidad en este campo. Basándose en la experiencia del tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica y las miopatías inflamatorias, el micofenolato mofetilo y el rituximab serían dos alternativas interesantes para el tratamiento en el caso de la asociación con anticuerpos ANCA. Ambas drogas han sido estudiadas en ensayos clínicos pequeños y estudios observacionales mostrando una estabilización de la progresión de la fibrosis pulmonar y mejoría clínica de la disnea. En un futuro quizás no muy lejano, también drogas antifibróticas como la pirfenidona y el nintedanib, las cuales fueron diseñadas para el tratamiento de la fibrosis idiopática, sean estudiadas para la enfermedad pulmonar asociada a la presencia de ANCA. La pirfenidona, una piridina oral con acciones antiinflamatoria y antifibrótica, y el nintedanib, un inhibidor oral de la tirosina kinasa que se ha asociado con estabilización de la fibrosis pulmonar, son drogas con un buen perfil de seguridad y son dos alternativas de tratamiento a futuro.

Es necesario a futuro el desarrollo de un registro de datos acerca de los casos de enfermedad pulmonar asociada a ANCA para determinar su incidencia y prevalencia y sus variaciones geográficas, lograr un adecuado estudio de estos pacientes con pruebas de imágenes y funcionales respiratorias y tener un seguimiento a largo plazo de los mismos<sup>53,54,55</sup>.

## Pronóstico

La enfermedad pulmonar intersticial tiene un impacto adverso en el pronóstico a largo plazo de las vasculitis. Todas las series que compararon pacientes con PAM con y sin enfermedad pulmonar evidenciaron una menor calidad de vida y un peor pronóstico a largo plazo en el primer grupo. En dos publicaciones recientes se estableció una mortalidad 2 a 4 veces mayor en pacientes con fibrosis pulmonar.

Analizando series de pacientes con PAM que presentaban fibrosis pulmonar, un tercio de los mismos presentó insuficiencia respiratoria crónica requiriendo oxígeno suplementario, y entre un 31 y un 85% fallecieron durante el seguimiento. La media de tiempo entre la presentación y la muerte fue entre 3,5 y 6 años. La sobrevida a los 5 años fue de entre 29 y 60%. Las principales causas de muerte fueron exacerbaciones agudas, sepsis y falla respiratoria terminal<sup>32,56</sup>.

En pacientes con fibrosis pulmonar sin vasculitis sistémica, no hubo diferencias entre los pacientes con y sin presencia de ANCA positivo respecto a las tasas de sobrevida. En una gran cohorte de 504 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial sin enfermedad autoinmune sistémica diagnosticada, las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años respectivamente fueron menores en aquellos pacientes ANCA positivos (61 y 86% para los ANCA negativos versus 34 y 70% para los ANCA positivos). En este estudio, la presencia de anti-PR3, edad mayor a 65 años y una DLCO menor al 70%

estuvieron asociados con una mayor mortalidad<sup>36</sup>.

En el estudio realizado por C. Hosoda, mencionado previamente, se analizó la sobrevida de los pacientes con UIP con y sin positividad para anticuerpos ANCA MPO respectivamente. La media de sobrevida para el grupo ANCA/UIP fue de 132 meses versus 84 meses para el grupo UIP, a pesar de que no hubo diferencias en lo que respecta a las exacerbaciones agudas. En el análisis estadístico, los resultados de sobrevida no fueron estadísticamente significativos, con una *p* de 0,22<sup>51</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016; 3:122-33.
- Benarous L, Terrier B, Laborde-Casterot H, et al. Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA associated vasculitides. The EXPOVAS study. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (Suppl.103):S40-46.
- Trieste L, Palla I, Baldini C, et al. Systemic vasculitis: how little we know about their societal and economic burden. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73):S154-6.
- Barra LJ, Bateman EA, Rohekar S, Pagnoux C, Moradzadeh M: Assessment of work limitations and disability in systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl. 97):S111-4.
- Talarico R, Baldini C, Della Rossa A et al. Large- and small-vessel vasculitis: a critical digest of the 2010-2011 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 70):S130-8.
- Talarico R, Baldini C, Della Rossa A, Carli L, Tani C, Bombardieri S. Systemic vasculitis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(Suppl. 75):S84-8.
- Della Rossa A, Cioffi E, Elefante E, et al. Systemic vasculitis: an annual critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 82):S98-105.
- Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Della Rossa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 89):S-145-54.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-7.
- Nolle B. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Annals of Internal Medicine* Vol III n 1 July 1989.
- Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Apr;19(2):263-76.
- Kallenberg CG: Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 92):S11-4.
- Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392-8.
- Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1990;65:847-56.
- Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L, et al. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:404-7.
- Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009;77:407-15.
- Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010; 36:116-21.
- Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, Strickland N, Ind PW, Pusey CD, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2035-43.
- Flores-Suarez LF, Ruiz N, Saldarriaga Rivera LM, Pensado L. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. *Clin Rheumatol* 2015;34:1653-4.
- Nachman PH, Henderson AG. Pathogenesis of lung vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:245-53.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
- Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992;83:427-38.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014;13:1121-5.
- Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nolle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:71-9.
- Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
- Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010;9:812-9.
- Sada K, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16:R101.
- Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation inn perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest* 2003;123:297-301.
- Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004;9:190-6.
- Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Inui N, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2014;9:e94775.

32. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:340-9.
33. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:608-15.
34. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J*. 2010;36:116-21
35. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med*. 2008;102:1392-8.
36. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2:e000058.
37. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107:608-15.
38. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:340-9.
39. Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, Ito H, Matsuo N, Kitamura H, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016;21:920-6.
40. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, Caputo F, Bottinelli Y, Zamboni M. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1273-7.
41. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheum* 2016;68:713-23.
42. Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:710-6.
43. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
44. Tanaka T, Otani K, Egashira R, Kashima Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Shiraki A, Kitasato Y, Leslie KO, Fukuoka J. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. *Respir Med*. 2012 Dec;106(12):1765-70. doi: 10.1016/j.rmed.2012.08.024. Epub 2012 Sep 17.
45. Chino H, Hagiwara E, Kitamura H, Baba T, Yamakawa H, Takemura T, Ogura T. Myeloperoxidase Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Interstitial Pneumonia Associated with Granulomatosis with Polyangiitis Diagnosed by Surgical Lung Biopsy. *Novel Insights from Clinical Practice*. 2016, Vol.92, No. 5 .
46. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004;9:190-6.
47. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999;14:118-24.
48. Guilpain P, Chereau C, Goulvestre C, Servettaz A, Montani D, Tamas N, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2011;37:1503-13.
49. Yan Z, Kui Z, Ping Z. Reviews and prospectives of signaling pathway analysis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:1020-5.
50. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19:1065-71.
51. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev* 2013;12:483-6.
52. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:608-15.
53. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
54. McGeoch L, Twilt M, Fomorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *J Rheumatol* 2016;43:97-120.
55. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.
56. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, et al. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl. 1):i83-93.