

FIBROSIS PULMONAR ASOCIADA A VASCULITIS CON ANTICUERPOS ANTICITOPLASMÁTICOS POSITIVOS

MARCELO FERNÁNDEZ CASARES¹, ALEJANDRA GONZÁLEZ¹, FLAVIA CAPUTO²,
YANINA BOTTINELLI², PATRICIA NASTAVI³, MARCELO ZAMBONI⁴

¹Sección Neumonología, ²Sección Inmunología, ³Servicio de Clínica Médica, ⁴Servicio de Tomografía Computada, Hospital Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires

Resumen Las complicaciones pulmonares más conocidas de las vasculitis con anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) positivos (VAA), son la hemorragia alveolar, los granulomas y la estenosis de la vía aérea. En los últimos años han aparecido algunos informes aislados que muestran la asociación con fibrosis pulmonar (FP), sugiriendo que ésta sería otra complicación de las VAA. En este trabajo informamos dos casos con dicha asociación describiendo sus características clínicas, tomográficas e inmunológicas. Dado que en la asociación de FP y VAA notificada en los últimos años, la FP puede ser su primera manifestación, podría ser necesaria la búsqueda de ANCA en pacientes con FP, como causa de la misma y por el posible desarrollo posterior de vasculitis.

Palabras clave: fibrosis pulmonar, ANCA, vasculitis

Abstract *Pulmonary fibrosis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis.*

The most frequently observed pulmonary complications of vasculitis (AAV) with anti-neutrophil cytoplasmic positive antibodies (ANCA) are alveolar hemorrhage, granulomas and airway stenosis. In recent years, some reports have been published that show the association of vasculitis with pulmonary fibrosis (PF), suggesting that it may be another complication of AAV. We report and describe here two cases with such association, and their clinical, tomographic and immunological characteristics. Given that in the association between PF and AAV, as reported in the last years, PF could be the first manifestation of AAV, the search for ANCA in patients with PF may be necessary, as a cause of it and for the possible subsequent development of vasculitis.

Key words: pulmonary fibrosis, ANCA, vasculitis

Los anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) descritos por Davies en 1982¹ están dirigidos contra antígenos del citoplasma de neutrófilos y monocitos. Se reconocen por inmunofluorescencia indirecta dos patrones principales: citoplasmático (ANCA C) y perinuclear (ANCA P) los cuales tienen especificidad para la proteinasa 3 (PR3) y para la mieloperoxidasa (MPO) respectivamente, y son marcadores de las vasculitis asociadas a dichos anticuerpos (VAA).

Las VAA son enfermedades autoinmunes caracterizadas por vasculitis necrotizante de pequeños vasos. Dentro de ellas se describen tres entidades: granulomatosis de Wegener (WG), poliangeítis microscópica (MPA) y síndrome de Churg Strauss (CSS)^{2,3}.

Las manifestaciones pulmonares más frecuentemente descritas son la hemorragia intraalveolar, los granulomas

y la estenosis de la vía aérea⁴. En los últimos años se han comunicado casos de fibrosis pulmonar (FP) asociados a VAA (FP-VAA)⁴⁻¹¹.

En este trabajo se informan dos casos de pacientes con FP-VAA atendidos en nuestro hospital.

Caso clínico 1

Varón de 64 años, ex tabaquista de 20 paquetes/año, que en octubre del 2009 consultó por disnea grado II, fiebre y pérdida de 18 kg de peso en el último año. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) mostró engrosamiento intersticial bibasal con fibrosis y pequeñas áreas de panalización bibasal (Fig. 1). El examen funcional respiratorio mostró leve disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y de la difusión de monóxido de carbono (DLCO). Los hemocultivos y un lavado broncoalveolar resultaron negativos para bacterias comunes, micobacterias, hongos y sideróforos. ANCA P: +; MPO+: 103 UI/ml. El electromiograma demostró compromiso neuropático axonal. La función renal fue normal. Comenzó tratamiento con corticoides (tres pulsos de metilprednisolona 1g/día y luego prednisona 50 mg/día VO en dosis decrecientes) y ciclofosfamida (pulsos mensuales durante 6 meses, dosis total 10.8 g) con mejoría clínica. Varios meses después desarrolló compromiso renal

Recibido: 11-XI-2011

Aceptado: 27-IV-2012

Dirección postal: Dr. Marcelo Fernández Casares, Arenales 1258, 1061 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4815-1160 e-mail: mfercasar@intramed.net

con aumento de los valores de creatinina, hematuria y proteinuria; empeoramiento de los síntomas respiratorios con disnea grado IV, saturación de oxígeno de 84% y caída de la FVC y de la DLCO. Se observó aumento de fibrosis y de las áreas de panalización en la TACAR. Recibió nuevamente pulsos de metilprednisolona y luego prednisona VO sin mejoría. Con esta medicación y cuidados paliativos, falleció en su domicilio en septiembre de 2010 por insuficiencia respiratoria. El diagnóstico fue MPA con compromiso pulmonar, renal y neuropático.

Caso clínico 2

Varón de 74 años, ex tabaquista de 23 paquetes/año. Internado en abril del 2011 por hemoptisis, síndrome febril e insuficiencia renal y respiratoria, TACAR con enfisema y múltiples bullas a nivel superior, con fibrosis pulmonar y áreas de panalización bibasal. Espirometría en valores normales y DLCO levemente disminuida. Insuficiencia renal grave y proteinuria en rango nefrótico. Electromiograma con neuropatía periférica distal. ANCA P +; MPO +: 132 UI/ml.

Comenzó tratamiento con pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida (1 g) y luego prednisona 50 mg/día VO en forma ambulatoria. Se re-internó en junio del 2011 en UTI por progresión de la disnea con hipoxemia grave y persistente por lo cual requirió soporte ventilatorio no invasivo (VNI), con fiebre, bacteriemia y progresión de la insuficiencia renal, por lo que se inició hemodiálisis diaria y un tercer ciclo de ciclofosfamida (dosis total: 3g). Una nueva TACAR no mostró cambios respecto a la previa (Fig. 2). Persistió con fiebre y mayor dificultad respiratoria, sufrió un *shock séptico refractario*, con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivo, y óbito. El diagnóstico fue MPA con compromiso pulmonar, renal y neuropático.

Discusión

Se analizaron en forma retrospectiva 74 pacientes en seguimiento conjunto por las Secciones de Inmunología y Neumonología de nuestro Hospital, con diagnóstico de VAA, que cumplieran los criterios de clasificación de vas-

culitis del *American College of Rheumatology* de 1990¹² y del consenso de la *European League Against Rheumatism* (EULAR)¹³, este último más específico para VAA.

La detección de ANCA fue realizada en todos los pacientes utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y confirmada por *enzyme-linked immunoassays* (ELISA). Se investigó la presencia de fibrosis pulmonar por TACAR, la cual fue evaluada por un especialista en imágenes.

Los patrones interpretados como FP incluyeron: engrosamiento de las líneas septales y no septales, patrón reticular y bronquiectasias de tracción o "panal de abejas", las cuales persistieron en sucesivos exámenes tomográficos⁸. Se realizó evaluación funcional respiratoria con espirometría, DLCO y saturación de oxígeno arterial por oximetría de pulso. Fueron excluidos aquellos pacientes con alguna causa potencial de FP: enfermedades del colágeno, antecedentes de exposición inhalatoria, drogas o radioterapia.

En nuestra población estudiada detectamos dos casos de FP-VAA.

Las manifestaciones pulmonares más conocidas en estas vasculitis son la hemorragia alveolar, los granulomas y la estenosis de la vía aérea⁴.

Sin embargo, en 1990 Nada y col.⁹ comunicaron dos casos de FP en los que se detectaron ANCA-P. Desde entonces, varios trabajos retrospectivos han descrito la asociación FP-VAA, indicando que la FP es una manifestación subestimada de las VAA⁴⁻¹¹.

Las características clínicas de estos pacientes incluyen una mayor incidencia en hombres, neto predominio de ANCA-P, edad avanzada en el momento del diagnóstico de

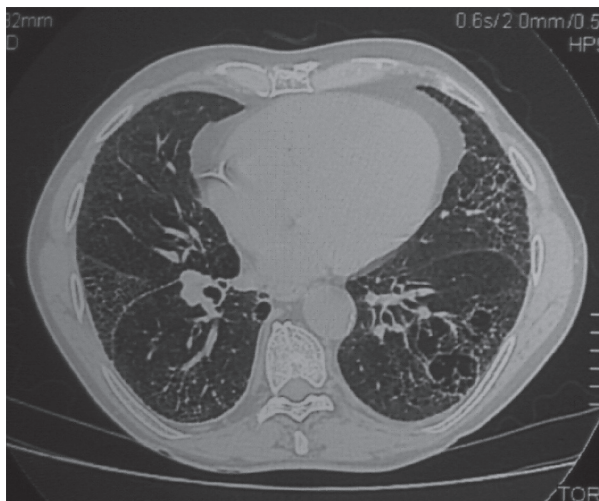


Fig. 1.- Caso 1: TACAR con aumento del intersticio periférico bibasal con pequeñas áreas de panalización.



Fig. 2.- TACAR del caso 2 en su última internación: Fibrosis pulmonar con áreas de panalización bibasal.

la vasculitis, y mal pronóstico del compromiso pulmonar¹⁴. Los síntomas respiratorios más comunes son hemoptisis, disnea y tos.

El diagnóstico de FP en general precede al desarrollo de la vasculitis y así estos pacientes son frecuentemente diagnosticados como fibrosis pulmonar idiopática⁸. Los ANCA son detectados habitualmente en el momento del diagnóstico de la vasculitis⁸⁻¹². Foulon y col. observaron que en 6 de 7 pacientes con MPA, la misma se desarrolló después de la FP con una media de 53 meses, y en un paciente el diagnóstico de FP y MPA fue concomitante⁷. Hervier y col. informaron 12 casos (10 con MPA y 2 con GW), en tres de los cuales la FP precedió a la vasculitis por varios años; en un caso fue diagnosticada varios meses después de la VAA, y en los 8 restantes la FP y VAA se diagnosticaron simultáneamente⁴. Nozu⁶ y Foulon⁷ compararon las características clínicas de dos grupos de pacientes con FP, con y sin ANCA, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en las pruebas funcionales respiratorias, en el BAL ni en la TACAR en su inicio.

Los patrones descritos en las TACAR son neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE), "panal de abejas", o simplemente no determinada¹⁴.

En varios trabajos se comunica mala evolución de la FP-AAV. Las formas crónicas con predominio de "panal de abejas" en la TACAR probablemente no respondan al tratamiento inmunosupresor instituido para la vasculitis, mientras sí podrían hacerlo formas más tempranas con la expresión de "vidrio esmerilado"¹⁴. En los 12 casos de Hervier y col., tres fallecieron por FP progresiva (entre 37 y 67 meses), dos presentaron empeoramiento del compromiso respiratorio y hubo estabilidad en cinco⁴. Tzelepis y col. compararon 33 pacientes con MPO con y sin FP. En el grupo con FP seis fallecieron (4 por causas relacionadas a la FP) y solo uno en el grupo sin FP ($p = 0.02$)⁸.

Nuestros dos casos confirman esta mala evolución. Ambos mostraron progresión de la FP pese a los tratamientos recibidos y fallecieron antes del año desde su consulta a nuestro hospital, uno por insuficiencia respiratoria y el otro por cuadro séptico asociado. En ambos el diagnóstico de FP y VAA fue simultáneo.

La posible relación entre FP, ANCA y vasculitis no es claramente entendida. Se han propuesto al menos dos mecanismos patogénicos para el desarrollo de FP asociada a ANCA. La primera hipótesis es que la fibrosis ocurre en respuesta a episodios incluso subclínicos de hemorragia alveolar. La segunda estaría relacionada con un papel directo de los ANCA, principalmente el MPO que, probablemente en respuesta a citoquinas proinflamatorias, se translocan a la superficie de los neutrófilos, se unen a los ANCA circulantes produciendo su degranulación y la liberación de especies reactivas de oxígeno que causan injuria y fibrosis subsecuente^{4,14}.

Los antecedentes de tabaquismo importante que tenían nuestros dos pacientes no son una constante en los informes que muestran una incidencia entre 47 y 67% de tabaquistas según las series comunicadas⁴⁻¹¹. Una casual relación entre FP y VAA parece poco probable.

La alta mortalidad de la PF-VAA sugiere una búsqueda de ANCA en los pacientes con presunta FP, ya que la fibrosis precede muchas veces a la vasculitis. La presencia de los ANCA anuncia la posibilidad de desarrollar posteriormente una VAA con un mayor compromiso sistémico y con las consecuencias que ello implica¹⁴.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 606.
2. Wilde B, van Paasen P, Witzke O, Tervaert JW. New pathological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2011; 79: 599-612.
3. Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1264-72.
4. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA positive vasculitides: retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 404-7.
5. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-6.
6. 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.
7. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008; 102: 1392-8.
8. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010; 36: 116-21.
9. 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.
10. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi* 1995; 35: 46-55.
11. Bhanji A, Karim M. Pulmonary fibrosis - an uncommon manifestation of anti-myeloperoxidase - positive vasculitis? *NTD Plus* 2010; 3: 351-3.
12. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
13. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.
14. Yamada H. ANCA associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 322-7.