

Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa en Paciente con Poliangeítis Microscópica: Caso Clínico y Revisión de la Literatura

Reporte de Caso

Sergio Alarcón-Sisamón^{1,3}, Carlos Edgardo Orellana-Melgar¹, Guillermo Ríos-Ballestín², Cristina Alexandra Romero-Espinosa¹, Laura Martín-Biel^{1,3} y Isabel Pilar Jimenez-Gonzalo¹

¹ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

³ Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISA), Zaragoza, España

Fecha de recepción del manuscrito: 28/Octubre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 07/Diciembre/2022

Fecha de publicación: 08/Diciembre/2022

DOI: 10.5281/zenodo.7434850

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

La poliangeítis microscópica (PAM) es una enfermedad sistémica clasificada como vasculitis con afectación de pequeño vaso, expresando normalmente anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), normalmente relacionados con los anticuerpos anti-mieloperoxidasa (MPO). Se presenta un caso clínico de un paciente de 73 años con enfermedad pulmonar intersticial difusa con patrón radiológico de neumonía intersticial usual de más de 10 años de evolución sin filiar, que debuta con insuficiencia renal aguda, con MPO-ANCA positivos y biopsia renal y pulmonar compatibles con poliangeítis microscópica.

Rev Med Clin 2022;6(3):e13122206028

Palabras clave—Poliangeítis microscópica, Enfermedad pulmonar intersticial difusa, Neumonía intersticial

Abstract—Diffuse Interstitial Lung Disease in Patients with Microscopic Polyangiitis: Clinical Case and Literature Review

Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic disease classified as a vasculitis with small vessel involvement, and it usually expresses anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), normally related to anti-myeloperoxidase antibodies (MPO). We present a clinical case of a 73-year-old patient with diffuse interstitial lung disease with a radiological pattern of usual interstitial pneumonia. It had more than 10 years of development without diagnostic affiliation. Suddenly, the patient suffered from acute renal failure, with positive MPO-ANCA. Kidney and pulmonary biopsy was compatible with microscopic polyangiitis.

Rev Med Clin 2022;6(3):e13122206028

Keywords—Microscopic polyangiitis, Interstitial lung disease, Usual interstitial pneumonia

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos citoplasmáticos antineutrofilicos (ANCA) son un grupo de enfermedades que incluye granulomatosis con poliangeítis o enfermedad de Wegener, poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o enfermedad de Churg-Strauss. Todas ellas se asocian con ANCA positivos y afectan predominantemente a arterias de pequeño tamaño, siendo el riñón el órgano más frecuentemente afectado en forma de glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune.¹

Se trata de entidades muy poco frecuentes. La granulomatosis con poliangeítis tiene una incidencia de entre 0.4 a 11.9 casos por millón de personas-año, mientras que la poliangeítis microscópica tiene una incidencia de entre 0.5 a 24 casos por millón de personas-año.¹

Las vasculitis asociadas a ANCA suelen manifestarse de forma inespecífica al inicio del cuadro, incluyendo febrícula, síndrome constitucional, artralgias de semanas o incluso meses de evolución sin evidenciar afectación de ningún órgano específicamente.^{2,3}

Además, puede haber afectación renal, apareciendo glomerulonefritis en un 18% de los pacientes al inicio, pero a lo largo del desarrollo de la enfermedad afecta al 77-85% según distintas series, produciendo una glomerulonefritis rápidamente progresiva, necrotizante y pauci-inmune.⁴ En el pulmón, al contrario que en las otras vasculitis ANCA, no se manifiesta con nódulos, sino como una neumonitis difusa y hemorragia alveolar, pudiendo asociar cambios fibróticos.³

REPORTE DE CASO

Paciente de 73 años de edad, de profesión soldador, actualmente jubilado, con antecedentes de diverticulosis, infección por *Mycobacterium Kansasi*, fibrosis pulmonar con patrón radiológico neumonía intersticial usual (NIU) en seguimiento por neumología desde el 2008 con estudio de autoinmunidad negativo. Exfumador, sin otros hábitos tóxicos. Apendicectomía como único antecedente quirúrgico.

Acude al servicio de urgencias por disminución del apetito, pérdida de peso y expectoración hemoptoica de 3 semanas de evolución, transformándose en hemoptisis en las últimas horas, principal motivo por el cual decide acudir a urgencias.

Se solicitó una analítica de sangre con los siguientes resultados: leucocitos: 11.200×10^3 /microlitro con un 80% de neutrófilos, hemoglobina 10,8 g/dL, PCR 14,27 mg/dL, creatinina de 4,16 mg/dL (habituales entre 1,2 – 1,4 mg/dL) y filtrado renal de 13 calculado por EPI-CKD.

Datos de contacto: Sergio Alarcón-Sisamón, Pablo Ruiz Picasso, N28, 4A, Zaragoza (España), Tel: +34 692 528 438, alarconsergio95@gmail.com

Ante los resultados de fracaso renal agudo, se decide ingreso hospitalario, donde se realiza nuevamente estudio de inmunidad, TAC toraco-abdominal y broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL).

Resultados del estudio de autoinmunidad: P-ANCA o MPO-ANCA positivos, multiplicando por 3 el límite superior de normalidad.

En el BAL se observó más de un 25% de siderófagos, por lo que se diagnostica de hemorragia alveolar.

En el TAC toraco-abdominal (Figura 1) destaca fibrosis pulmonar con patrón reticular grueso de predominio periférico subpleural con engrosamiento de los septos interlobulillares, con quistes subpleurales y bronquiectasias de tracción, compatible con patrón radiológico de NIU. Se observa infiltrado en vidrio deslustrado difuso, que según la clínica podría corresponder con hemorragia alveolar.

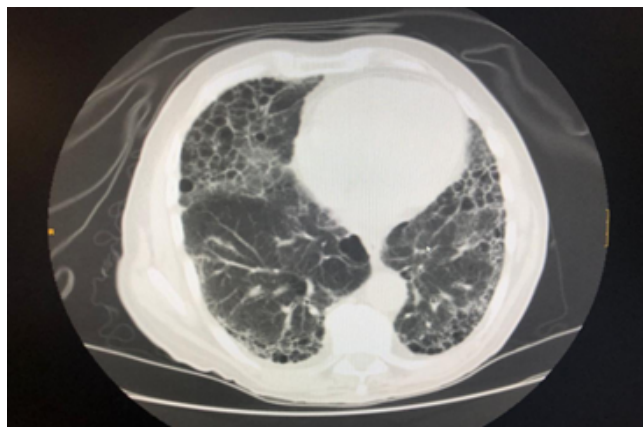


Figura 1: TAC tórax, sin contraste, ventana pulmonar: fibrosis pulmonar con patrón radiológico de neumonía intersticial usual y afectación parcheada en vidrio deslustrado compatible con hemorragia alveolar, en correlación con el contexto clínico.

Por todo lo anterior, se decide inicio de pulsos de corticoides a dosis de 1g/día durante 3 días y se programa la realización de una biopsia renal.

La biopsia renal (Figura 2) era compatible con glomerulonefritis necrotizante proliferativa pauci-inmune en paciente con MPO-ANCA positivos, clase mixta (clasificación de Berden/EUVAS). Se observó daño tubular agudo, fibrosis intersticial leve y vasos de mediano calibre con engrosamiento fibroso de la pared e infiltrados linfoplasmocitarios.

Ante la escasa mejoría de la función renal con corticoterapia, se inició tratamiento con ciclofosfamida IV a 480 mg ajustada por peso. Tras la recuperación del proceso, el paciente es dado de alta.

Veinte días después, el paciente ingresa nuevamente para la segunda dosis de ciclofosfamida. Debido a desaturación de hasta el 90% y al estado de inmunosupresión por el tratamiento recibido, se realizó una radiografía de tórax, en la que

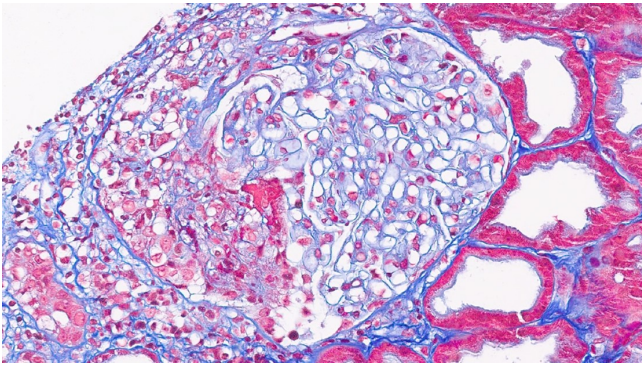


Figura 2: Imagen (HE, x400): en el compartimento glomerular se observó afectación variable en forma de aumento del mesangio, hiper celularidad endocapilar con células inflamatorias y mesangiales e hiper celularidad extracapilar con semilunas celulares.

se observó una extensa consolidación neumónica en lóbulo superior derecho, lóbulo medio y lóbulo inferior derecho.

Se solicitó cultivo de esputo, donde se observó abundante crecimiento de *Aspergillus spp.* Se repite nueva broncoscopia con BAL con crecimiento de *Aspergillus fumigatus.*

Se inició tratamiento con Anfotericina B a dosis de 5 mg/Kg/24 horas durante 10 días y posteriormente Voriconazol oral 200 mg cada 12 horas durante 3 meses.

Una vez resuelto el proceso agudo, se decidió realizar una biopsia pulmonar (Figura 3). Dada la evolución del proceso y los resultados de las pruebas complementarias, se diagnóstica de de poliangeítis microscópica (PAM).

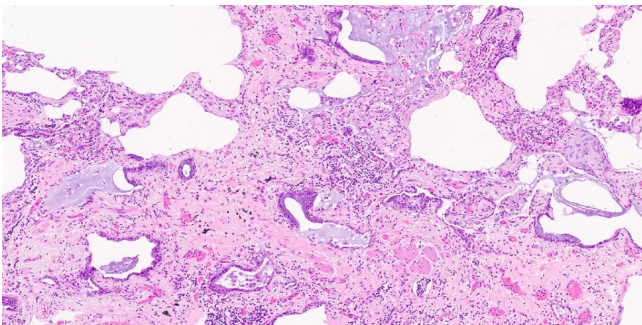


Figura 3: Imagen (HE, x80): El parénquima pulmonar mostraba una gran distorsión de su arquitectura, evidenciándose atrapamiento y dilatación de espacios aéreos con panalización y bronquiectasias. Estos se encontraban inmersos en extensas áreas de fibrosis que reemplazaban espacios alveolares. En ellas se identificaban infiltrados inflamatorios crónicos, fundamentalmente linfocitarios, así como una florida hiperplasia de músculo liso.

DISCUSIÓN

El caso clínico expuesto tiene especial interés por la historia natural de la enfermedad. Las vasculitis, y en especial la poliangeítis microscópica, son entidades que suelen cursar de forma aguda⁵. En concreto, la PAM suele debutar con una clínica inespecífica con compromiso renal y respiratorio.⁶⁻⁸ Tras una revisión exhaustiva no se han encontrado pu-

blicaciones sobre casos de enfermedad pulmonar intersticial de más de diez años de evolución, que repentinamente progresen con un cuadro de fallo renal agudo (glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune) y hemorragia alveolar, constata da en BAL con siderófagos >25 %, así como elevación muy significativa de los MPO-ANCA, pudiendo realizar el diagnóstico de poliangeítis microscópica, apoyado por el resultado de las biopsias renal y pulmonar.

Respecto a la afectación renal, ocurre en un 80 % de los casos a lo largo de la historia natural de la enfermedad, siendo característico el fallo renal en el momento inicial del cuadro⁴. La biopsia renal permite detectar una glomerulonefritis necrotizante paucimunitaria con necrosis fibrinoide de la pared de los capilares glomerulares, lo cual lleva a la formación de semilunas.^{9,10} La afectación renal fue lo que orientó el cuadro clínico hacia una etiología autoinmune y/o sistémica, valorando las vasculitis dentro del diagnóstico diferencial.

Radiológicamente, la evolución natural de la enfermedad consiste en la progresión hacia la fibrosis y patrón de neumonía intersticial usual, a partir de un proceso agudo con neumonitis difusa y vidrio deslustrado por hemorragia alveolar,^{5,6,11} justo lo contrario de lo que ha ocurrido en este caso, dándose primero la fibrosis pulmonar con patrón radiológico NIU y diez años después el proceso agudo.

El diagnóstico diferencial entre las tres vasculitis con alteración de los anticuerpos antineutrófilo (ANCA): granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, es realmente difícil. El estudio de autoinmunidad no sirve para confirmar el diagnóstico, ya que se han reportado casos en los que se han elevado diferentes tipos de anticuerpos antineutrófilos en cada una¹⁰. La biopsia pulmonar es fundamental en el diagnóstico diferencial, ya que a diferencia de las otras dos entidades, la PAM no muestra granulomas ni marcada eosinofilia, apreciándose únicamente inflamación capilar e infiltración de células inflamatorias (tanto neutrofílicas, como linfoplasmocitarias).¹³⁻¹⁶ Respecto a la granulomatosis con poliangeítis, produce clásicamente una tríada, la cual consiste en afectación de la vía aérea superior u otorrinolaringológica (sinusitis, otitis, ulceraciones, deformidades óseas...); afectación del tracto respiratorio inferior (tos, disnea y hemoptisis)¹⁷ y glomerulonefritis¹⁸ (la cual aparece en un 40 % de los casos), además se asocia más a los anticuerpos C-ANCA. La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis se caracteriza más frecuentemente por asociarse con clínica de asma, hipereosinofilia y vasculitis necrotizante; y aunque puede presentar hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis, es mucho menos frecuente que en las otras dos entidades.^{19,20}

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

REFERENCIAS

- [1] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merkel PA, Savage COS, Specks U, Kain R. ANCA – associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 27;6(1):71.
- [2] Akikusa B, Sato T, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis. Incidence, histopathogenesis, and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(2):144-9.
- [3] Collins CE, Quismorio FP. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):447-51
- [4] Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004 Jul 1;117(1):39-50.
- [5] Chung SW. Microscopic Polyangiitis Presenting with Splenic Infarction: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Feb 9;57(2):157.
- [6] García-Nava M, Mateos-Toledo H, Guevara-Canseco APG, Infante-González CE, Reyes-Nava DA, Estrada-Castro E. Early interstitial lung disease in microscopic polyangiitis: Case report and literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018 Mar-Apr;14(2):106-108. English, Spanish.
- [7] Guillevin L, Durand-Gasselin 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(3):421-30.
- [8] Wilke L, Prince-Fiocco M, Fiocco GP. Microscopic polyangiitis: a large single-center series. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2014;20(4):179-82.
- [9] N. Arulkumaran, N. Periselneris, G. Gaskin, N. Strickland, P.W. Ind, C.D. Pusey, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: A retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 50 (2011), pp. 2035-2043
- [10] G. Foulon, P. Delaval, D. Valeyre, B. Wallaert, M.P. Debray, M. Brauner, et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med*, 102 (2008), pp. 1392-1398
- [11] G. Eschun, S. Mink, S.Sharma. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest*, 123 (2003), pp. 297-301.
- [12] Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERMOP). *Medicine (Baltimore)* 2000;79(4):222-33.
- [13] Akikusa B, Sato T, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis. Incidence, histopathogenesis, and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(2):144-9.
- [14] Collins CE, Quismorio FP. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):447-51.
- [15] Katzenstein A-L A. Capillaritis syndromes. Histologic features of capillaritis. In: Katzenstein and Askin´s surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 4th edition. Philadelphia PA: Ed. Saunders; 2006. p. 229-32.
- [16] Jennings CA, King TE, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauci-immune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1101-9.
- [17] 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(6):488-98.
- [18] Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2001;16(5):953-60.
- [19] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):270-81.
- [20] Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taillé C, Vaglio A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(1):16-23.