

Enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a vasculitis ANCA

Autores: Hugo Karlen¹, Vanina Martín¹, Valentina Di Boscio³, Luis Cattogio², Marco Antonio Solís^{1,4}, Sebastián Lamot¹

Correspondencia:

Hugo Karlen
e-mail: hugokarlen@hotmail.com

¹Fundación Sanatorio Güemes

²Hospital Italiano de Buenos Aires

³Instituto de Rehabilitación Psicofísica de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

⁴Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer

Hugo Karlen: Presentamos un paciente masculino de 72 años, casado, nacido en la Provincia de Buenos Aires, no tabaquista, jubilado, ex trabajador de la industria textil. En agosto del 2013, consultó por astenia, adinamia e hiporexia, asociado a pérdida de peso (6 kilos en los 3 meses previos). Concomitantemente, refería equivalentes febriles, poliartralgias de pequeñas y grandes articulaciones asimétricas que cedían con antiinflamatorios no esteroideos y parestesias en miembros inferiores. Presentaba antecedentes personales de hipertensión arterial, glaucoma, rinitis alérgica y cáncer de próstata por lo que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Dentro de los antecedentes respiratorios, tiene historia de asma de 30 años de evolución en tratamiento con budesonide-formoterol, al momento de la consulta controlada. El cuadro fue interpretado como bisinosis. En 2010, por presentar episodios a repetición de disnea progresiva y tos, se arribó al diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Sebastián Lamot: La tomografía computada (TC) de tórax de 2010 mostraba, principalmente, engrosamiento reticular sub-pleural, de predominio en bases y en lóbulo inferior derecho. Se

observaban áreas con vidrio esmerilado bilateral, parcheadas. Se puede describir patrón de panalización, caracterizado por quistes dispuestos –en empalizada–, compatible con neumonía intersticial usual (UIP) definitiva^{1, 2}.

Hugo Karlen: El estudio funcional respiratorio (EFR) del año 2010 era normal (Tabla 1). En el análisis de laboratorio presentaba eosinofilia de 8%, IgE de 694, FAN 1/80 de patrón nucleolar, velocidad de eritrosedimentación (ERS) de 29 mm, factor reumatoideo (FR), anti-DNA, ANCA negativos.

Durante los próximos dos años presentó múltiples internaciones por progresión de disnea, tos y síndrome febril, con buena respuesta al tratamiento con antibióticos y corticoides sistémicos. En la última internación, se externó con oxígeno complementario domiciliario.

Si comparamos los EFR desde noviembre de 2010 hasta abril del 2013, previo a la internación, observamos una caída de la capacidad vital forzada (CVF) de casi 4 litros (Tabla 1). En la prueba de caminata de seis minutos presentó disminución de los metros caminados y del valor final de la oximetría de pulso (Tabla 2).

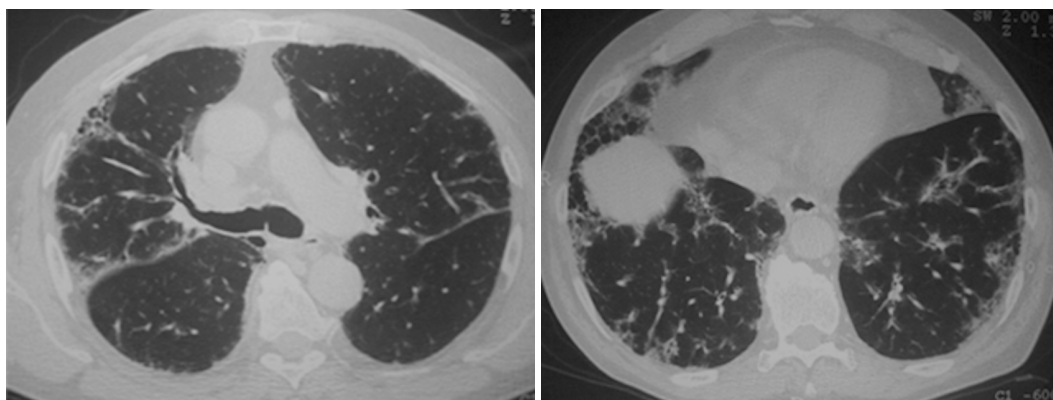


Figura 1. TC de tórax 2010.

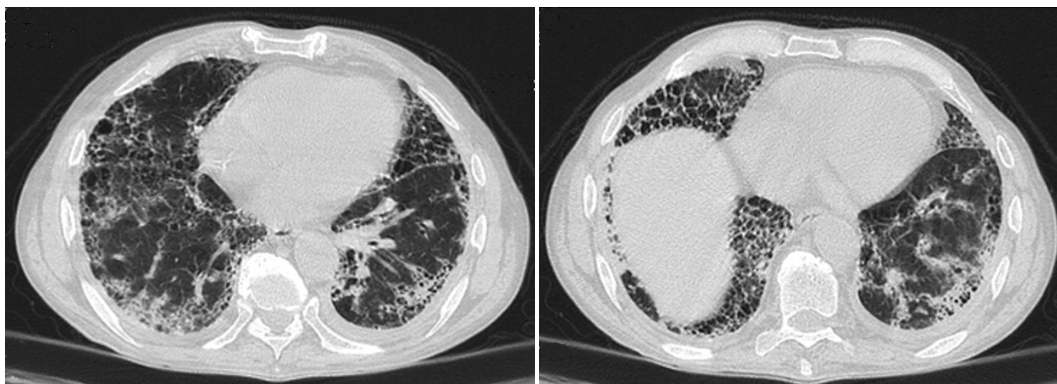


Figura 2. TC de tórax 2014.

TABLA 1. Examen funcional respiratorio

	Oct-10	Abr-11	Sep-11	May-12	Dic-12	Feb-13	Abr-13
FVC	3.99 (105%)	3.55 (93%)	3.28 (83%)	3.32 (85%)	2.77 (73%)	2.27 (59%)	2.66 (70%)
FEV1	3.11 (119%)	2,75 (106%)	2.51 (94%)	2.61 (98%)	2.24 (85%)	1.85 (71%)	2.13 (82%)
FEV1/FVC	78	78	77	79			
TLC	5.19 (93%)	5.30 (95%)			4.7 (84%)		
DLCO	23.3 (124%)	17,4 (92%)	19.2 (100%)	16.7 (87%)	12.7 (68%)		11.1 (60%)

TABLA 2. Prueba de caminata

	Nov-10	Sep-11	May-12	Dic-12	Abr-13	Ago-13
Distancia (mts)	640	540	590	600	460	410
Saturación inicial	93%	93%	97%	92%	94%	91%
Saturación final	93%	94%	91%	81%	80%	86%

Retomando con la enfermedad actual, el paciente se encontraba afebril, oximetría de pulso de 96% (con cánula nasal a 2 lts). Se auscultaban rales secos –tipo velcro– bilaterales y no presentaba signos de insuficiencia cardíaca. En el laboratorio presentaba anemia e insuficiencia renal aguda (hematocrito 30%, Hb 10 g/dl, urea 265 mg/dl, creatinina 9,5 mg/dl, K⁺ 5.5 mEq/dl), reactantes de fase aguda elevados (ERS 120 mm, PCR 18 mg/dl) y sedimento de orina con hematuria, cilindros granulosos y proteinuria (0,59 mg/dl en 24 hs). Sin hallazgos patológicos significativos en ecografías renal y vésico-prostática. Inició hemodiálisis y se programó biopsia renal. La TC de senos paranasales presentó engrosamiento de mucosa del seno maxilar derecho.

Sebastián Lamot: En la TC de tórax actual, comparada con la anterior, se observó marcada progresión. Se evidenció engrosamiento reticular subpleural, panalización, bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción de predominio en lóbulos inferiores y la língula, consistente con patrón de UIP definitiva¹⁻³.

Hugo Karlen: Se tomaron biopsias de los pólipos nasales, cuyo resultado fue mucosa con fibrosis e inflamación crónica inespecífica. La muestra renal informó glomerulonefritis paucimmune con semilunas. En el nuevo laboratorio presentó FAN negativo, complemento normal, anticuerpos anti-MPO > 80 (VN: hasta 5), y anti-PR3 de 3,9, anti-MB negativo. Con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA, se inició tratamiento con me-

tilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis. El EFR posterior presentaba FVC de 2,56 lts. (70%), VEF1 de 2,09 (79%) y DLCO 47%. Se presenta el paciente a discusión.

Vanina Martín: En resumen, estamos frente a un paciente varón de 72 años, no tabaquista, jubilado, trabajador textil, con antecedente de asma controlada de 30 años de evolución, anemia y una FPI diagnosticada hace 4 años, con un patrón de UIP definitivo. Tres años después se diagnostica FPI asociada a ANCA.

Evaluando los antecedentes personales, dudamos del diagnóstico de bisinosis. Si bien está descripto que al alejarse de la exposición los síntomas mejoran, en ocasiones progresan y persisten con manifestaciones similares a una bronquitis crónica, clínica asma *like*⁴. Las imágenes muestran patrón de UIP, que no vemos habitualmente en la bisinosis, por lo cual no sería concluyente este diagnóstico. Como parte del estudio de la FPI, se descartaron factores asociados, como enfermedades del colágeno, uso de drogas y exposiciones ambientales o responsables de hipersensibilidad, y no se registraron antecedentes familiares². Cuando conocimos al paciente, padecía una enfermedad intersticial de 3 años de evolución, insuficiencia renal y un valor ANCA positivo. Encontramos una enfermedad intersticial difusa (EPID) y vasculitis ANCA-MPO, dentro de las cuales se encuentran la poliangeítis microscópica (PAM), la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener-GW) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, conocida como Síndrome de Churg-Strauss (SCS), según la clasificación de Chapel Hill⁵. Todas afectan predominantemente los vasos de pequeño y mediano calibre. La PAM es una vasculitis necrotizante con ninguno o pocos depósitos inmunes, es común la glomerulonefritis necrotizante y la capilaritis pulmonar, estando ausente la inflamación granulomatosa. Con respecto a la GW es una inflamación granulomatosa necrotizante, compromete tracto respiratorio superior e inferior. También es usual la glomerulonefritis necrotizante y la capilaritis pulmonar con hemorragia alveolar, siendo común la inflamación extravascular granulomatosa y no granulomatosa. El SCS, como la anterior, es una inflamación granulomatosa necrotizante, pero rica en eosinófilos. A menudo con compromiso del tracto respiratorio, cursa con asma y eosinofilia. Son comunes los pólipos nasales. El ANCA es más frecuente cuando la glomerulonefritis está presen-

te y la presencia de eosinofilia en sangre periférica y tejidos es una característica esencial⁵⁻⁷.

Me pregunto si estamos ante dos enfermedades distintas en un mismo paciente o son diferentes manifestaciones de una sola. Ambas entidades son poco comunes, las vasculitis tienen una incidencia de 10 a 25/1.000.000 habitantes en América del Norte y Europa^{6, 7}, y la FPI 7.4 a 10.7/100.00 habitantes^{1, 3}, por lo cual la asociación entre las dos es aún menos frecuente.

Sebastián Lamot: ¿Es similar la FPI a la enfermedad pulmonar difusa asociada a ANCA? ¿Puede un paciente con FPI tener ANCA positivo, cuando inicialmente era negativo?

Vanina Martín: Al momento del diagnóstico, la clínica, la radiología y el EFR son similares, la prevalencia de ANCA en pacientes con FPI no fue estudiada ampliamente, pero se estima en alrededor del 9%⁸. Valores de ANCA elevados, así como el desarrollo de PAM en pacientes con FPI se asocian con mal pronóstico. Foulon y col. demuestran que 40% de los pacientes con ANCA positivo y EPID evolucionan a PAM⁹. Puede ocurrir también en pacientes con diagnóstico de FPI. Se midió ANCA-MPO consecutivamente a los pacientes con FPI y la prevalencia en la presentación inicial fue de 4,9% y durante el periodo de seguimiento aumentó a 14.8%. La eosinofilia en el BAL y áreas de baja atenuación en la TC de tórax pueden predecir la conversión¹⁰.

Hugo Karlen: ¿La FPI puede ser la forma de presentación de una vasculitis ANCA positiva y precederla, aún en 3 años?

Vanina Martín: Está descripto que la FPI puede presentarse entre 1 y 10 años antes a la aparición de vasculitis, según la serie analizada. Es una manifestación reconocida de la PAM, por ejemplo^{8,10}. Por lo tanto, resulta importante evaluar sistemáticamente la presencia de ANCA en pacientes con FPI.

Marco Antonio Solís: Otro interrogante sería si los pacientes con FPI asociada a ANCA responden a las características de nuestro paciente, en cuanto al sexo, la edad, al estatus de tabaquismo, al patrón tomográfico, a la especificidad de ANCA.

Vanina Martín: Publicaciones sobre compromiso pulmonar en vasculitis asociada a ANCA demuestran que el mayor porcentaje de pacientes que tienen anticuerpos positivos, principalmente MPO, son de mediana edad, tabaquistas y con patrón tomográfico de UIP definitiva. En gran parte de los

pacientes citados, la FPI precede al desarrollo de la vasculitis^{8,10,12}. O sea que los estudios muestran características clínicas comunes a nuestro paciente, como el sexo masculino y la edad avanzada. El estudio de Foulon y col. informó que el estatus de fumador tiende a ser mayor en los pacientes ANCA positivos con FPI, que en los pacientes control ANCA negativo⁹. Otros autores, Cesa y col. describieron mayor prevalencia de tabaquismo en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) debida a vasculitis asociada a ANCA. El humo de cigarrillo probablemente se asocia con la expresión de MPO en las células epiteliales e induce infiltración neutrofílica en el tejido pulmonar a través de la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Abundantes MPO en el tejido pulmonar podrían contribuir a la generación de ANCA-MPO¹². Esto no está a favor de nuestro caso, porque el paciente nunca fumó.

Con respecto a la especificidad del ANCA, se ha descrito asociación de FPI con PAM o GNRP en pacientes con ANCA-MPO positivo. La distribución de ANCA PR3 y MPO en la GW es 70-80% y 10%, en PM 40% y 60% y en SCS 5% y 40%, respectivamente¹⁰. Un diagnóstico preciso puede ser difícil, a su vez puede cambiar a medida que la enfermedad se desarrolla. En la distinción entre el GW y la PAM, la afectación del tracto respiratorio y la presencia de granulomas ayuda a diferenciarlas. En la primera, el tracto respiratorio superior (TRS) presenta un proceso inflamatorio y destructivo de la mucosa con erosiones, perforación del tabique, hasta deformidad de la nariz. En la PAM, el TRS sufre alteraciones leves, limitadas a rinitis y sinusitis⁵⁻⁷, parecidos a lo que encontramos en nuestro paciente. Diferentes estudios muestran especificidad de ANCA-MPO en casi todos los pacientes con FPI, como en nuestro caso. En un estudio de Nosu y col los pacientes con FPI, con título elevado de anticuerpos mayor a 50, tuvieron peor pronóstico que los ANCA negativo, siendo vulnerables a desarrollar poliangéitis. En una serie publicada en *Rheumatology* entre la asociación entre ANCA-MPO y EPID, de 97 pacientes con anticuerpos positivos, 94% mostró un patrón peri-nuclear y el 85% especificidad para MPO^{12,13}.

El paciente nunca tuvo manifestaciones clínicas de hemorragia alveolar difusa (HAD), sí antecedente de anemia y episodios repetidos de fiebre y progresión de la disnea, interpretados como neumonía o exacerbaciones de su enfermedad de base. Por

lo tanto, debemos analizar si es posible la fibrosis pulmonar sin HAD. La afectación pulmonar en la vasculitis asociada a ANCA-MPO puede aparecer pragmáticamente con una HAD por capilaritis o producirse de forma insidiosa con el desarrollo gradual de la fibrosis pulmonar como evolución de la inflamación pulmonar y de hemorragia alveolar recurrente. Se postuló que la presencia de MPO tiene un papel patogénico en el desarrollo de la FPI. Una hipótesis remarca la presencia de hemorragias "ocultas" o sub-clínicas recurrentes que estimularían el efecto pro-fibrogénico de los anticuerpos. Se ha sugerido que los anticuerpos ANCA-MPO causan lesión tisular directa por liberación de los productos de neutrófilos activados, con el desarrollo de fibrosis posterior, consecuencia del proceso de reparación de lesión pulmonar crónica¹¹.

Concluyendo: el diagnóstico de la vasculitis asociada a ANCA se fundamenta en los hallazgos clínicos mediante la biopsia de un órgano involucrado y la presencia de ANCA. Nuestro paciente parece corresponder al caso de una PAM. El riñón es el órgano comúnmente afectado en esta patología, pero el compromiso pulmonar ocurre entre el 25 y 30% de los casos, siendo lo más frecuente la HAD^{7,8}. Otra manifestación descrita en los últimos años asociada a la PAM es la EPID. Este subtipo de pacientes tiene pronóstico pobre. Se sugiere que la búsqueda de ANCA debe realizarse en todos los pacientes con diagnóstico de FPI.

Valentina Di Boscio: Hasta el año 2010, conocemos dos enfermedades: una prevalente y otra de peso desde una perspectiva respiratoria, asma y FPI. Cuando se presenta con insuficiencia renal aguda y se arriba al diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA, el primer interrogante es ¿qué entidad engloba un paciente con asma, EPID y daño renal con presencia de ANCA positivo? Respecto a la enfermedad pulmonar, considero que hasta la segunda TC no hubiera dicho que es una UIP típica. Tenía infiltrado en vidrio esmerilado y carecía de predominio de panalización subpleural típica en las bases^{1,2}. Dudo si los episodios que tuvo desde el 2010 al 2013 eran reagudizaciones de su enfermedad o eran neumonías, quizás eran infiltrados migratorios en el contexto del compromiso pulmonar que pueden tener los pacientes que desarrollan vasculitis relacionada a ANCA, sobre todo GW o SCS^{7,8}. Hoy no cabe duda de que el paciente tiene un patrón UIP típico, donde el intercambio gaseoso es lo más deteriorado. La disminución

de la FVC, como los volúmenes pulmonares, es menor que la caída drástica de la saturación, ya sea por oximetría basal, la prueba de caminata o la DLCO. ¿Qué otra cosa pienso? Hasta ahora nos focalizamos en el compromiso intersticial. Cuesta dejar el diagnóstico de asma de lado, siendo que en las vasculitis, principalmente en el SCS, es una característica predominante. Diría que es una PAM por la alta prevalencia de asociación con EPID, con lo cual debería aceptar que tiene vasculitis con compromiso intersticial y renal. No deja de ser un desafío el diagnóstico debido a la presencia de eosinofilia e IgE aumentada, que podrían corresponder al SCS, pero no encaja debido a la ausencia de granulomas, y a la presencia de enfermedad intersticial, no descrita en este síndrome^{8, 13}. El caso presentado es interesante porque tiene un patrón tomográfico actual típico de UIP^{1, 3}. En las tres vasculitis relacionadas a ANCA, este sería el patrón más concordante de compromiso pulmonar.

Ustedes no describen en la biopsia la vasculitis necrotizante. Eso es un dato importante. Pregunto ¿en la biopsia renal pudieron constatar que había focos de necrosis?

Vanina Martín: No, no hay más datos que lo descripto.

Valentina Di Boscio: Es una característica contundente para diagnosticar PAM. Me inclinaría a pensar que es una PAM con patrón fibrótico, una UIP definitiva como la que tiene este paciente, como forma de presentación atípica^{2, 3, 13}. Por otro lado, la ausencia de vasculitis necrotizante, para el diagnóstico de PAM. Queda sin poder unir el diagnóstico de asma con eosinofilia e IgE alta, que podría ser parte de asma concomitante a una vasculitis.

Respecto al pronóstico, considero que el tratamiento inicial fue adecuado. Es importante recalcar que las pacientes con ANCA-MPO presentan mayor probabilidad de recaídas, a diferencia de los ANCA-PR3 que poseen mayor riesgo de mortalidad. En el principal estudio que respalda el uso de rituximab en el tratamiento de las vasculitis relacionadas a ANCA, publicado en 2010, fue igual de eficaz que ciclofosfamida para la inducción, pero más eficaz para disminuir las recaídas en las vasculitis ANCA-MPO principalmente^{15, 18}.

Luis Catoggio: No descartaría que el asma esté vinculado y que esto haya sido SCS. Lo descripto en la histología renal puede verse en este síndrome^{5, 6} aunque falta la descripción de los vasos.

En algún momento se planteó el diagnóstico de bisinosis. Se podría pensar que está todo relacionado, porque está descrita la aparición de ANCA-MPO secundario a drogas y a exposición ambiental. Si bien no tengo experiencia en esta patología, encontré un *paper* donde había imágenes de bisinosis similares a la tomografía del caso. Se debería tener presente porque este diagnóstico podría unificar todas las manifestaciones clínicas.

Lo concreto, ahora, es la urgencia ante un pulmón tan comprometido y que el paciente presentó buena respuesta al tratamiento, ya que la función renal se encuentra prácticamente normal. Entonces, cómo se llame su enfermedad no es lo más relevante. Lo más importante es cómo vamos a seguir. Con respecto al planteo de la Dra. Di Boscio sobre rituximab, adoptaré un rol crítico porque creo que los costos son importantes. Hay una pequeña diferencia a favor del rituximab¹⁸, pero es mucho más costoso que ciclofosfamida oral, azatioprina o metotrexato^{15, 17}. Es cierto que el paciente tuvo una muy buena respuesta y, entonces, uno quisiera darle la mejor opción aunque la diferencia respecto a otras drogas sea estadísticamente poco significativa¹⁶. Adoptando otra postura, lo trataría con azatioprina o ciclofosfamida oral o micofenolato (aunque también es costoso). Y, si el paciente presentara una recaída, indicaría rituximab^{17, 19}. En las series descriptas no estaba estipulado exactamente cada cuánto hay que administrarlo. Por lo tanto, si se indica una vez por año y se encuentra en remisión, probablemente sea “más barato” que los efectos adversos que pueden tener otras alternativas terapéuticas^{18, 19}.

Respecto al FAN 1/80, a veces se plantea como un dato categórico. Ese resultado no es significativo, salvo si se describe un patrón nucleolar puro, lo que es altamente sugestivo de esclerodermia^{8, 14}, no en este caso. En cambio, tiene valor una ERS de 120 mm. Me parece que estos hallazgos descartan una FPI².

Frente a una UIP que tiene reactantes de fase aguda mucho más elevados que los que se suele ver en la forma idiopática, ¿ustedes no lo tratan, independientemente del pronóstico?

Sebastián Lamot: Cuando se realiza el diagnóstico de FPI, se solicita laboratorio inmunológico. Si es normal, continuamos con el algoritmo diagnóstico, descartando otras entidades asociadas^{2, 14}. La duda a partir de este paciente sobre la frecuencia de las pruebas serológicas es cada cuánto tiempo

solicitarlo. Generalmente cuando el primero es normal, el control posterior del paciente es con EFR, TC y valoración clínica².

Luis Catoggio: Es infrecuente un valor de ANCA positivo con ERS normal, sin hematuria y sin otra manifestación clínica. Yo pediría FAN y ANCA, así como reactantes de fase aguda una vez por año, debido a la asociación frecuente con EPID².

Valentina Di Bosio: Ante una prueba serológica positiva, en ciertas ocasiones se espera que mejore el pronóstico y que la sensibilidad al tratamiento sea mayor en estos pacientes, similar a lo que sucede relacionado a las enfermedades de tejido conectivo (ETC)^{1, 2}. Existen dos cosas descritas en la bibliografía. Por un lado, la prevalencia de anticuerpos positivos en la población sana, en los que padecen FPI y en la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo es similar⁸. No hay trabajos con evidencia contundente que establezcan diferencia en la sobrevida en los pacientes con FPI y serologías positivas. Está descrito que los pacientes con una ETC, o lo que Vij y col denominaron EPID con eventos autoinmunes, tienen mejor pronóstico¹⁴.

Sabemos que la enfermedad intersticial puede preceder en años la presentación de ETC, con lo cual comparto el hecho de solicitar al menos anualmente serologías en el seguimiento de los pacientes con FPI. Así mismo los anticuerpos anti-nucleares (ANA), en títulos mayores a 320 y FR a 60, son los de mayor prevalencia¹⁴, siendo infrecuente valores de ANCA positivo, en pacientes con FPI sin manifestaciones clínicas^{11,12}.

La aparición de una ETC definida por criterios clínicos y serológicos cambia el pronóstico en estos pacientes, no solo la presencia de anticuerpos^{2, 14}.

Luis Catoggio: El concepto de EPID con eventos autoinmunes puede ser importante desde el punto de vista neumonológico, pero es incompleto desde el punto de vista del reumatólogo. La entidad engloba todo: FAN, FR, anti esclero-70 como si fueran lo mismo, sin embargo cada anticuerpo significa cosas diferentes. Excepto el lupus que tiene como un abanico de anticuerpos, las otras entidades tienen patrones serológicos definidos. Tienen anticuerpos específicos. Entonces creo que si queremos hablar de enfermedad pulmonar intersticial con autoinmunidad deberíamos definirlo mejor. Porque autoinmunidad es la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1 y también la esclerodermia, y todas son totalmente diferentes.

Yo sería más cauteloso con esta clasificación que parece estar poniéndose de moda.

Sebastián Lamot: Con el diagnóstico de FPI y luego el de vasculitis asociada a ANCA ¿empeora el pronóstico de la enfermedad pulmonar? En esta circunstancia existe un tratamiento para ofrecerle, que antes no teníamos, los inmunosupresores.

Valentina Di Bosio: Es de peor pronóstico desarrollar FPI en el contexto de una PAM. Sin dudas, no podemos salir del camino de los inmunosupresores. Los fármacos “antifibróticos” quedaron fuera del tratamiento. La estrategia terapéutica debe basarse en el mantenimiento con un inmunosupresor eficaz, con adecuado perfil de seguridad, como azatioprina, en dosis a 2 a 3 mg/kg¹⁵⁻¹⁷.

Marco Antonio Solís: La enfermedad intersticial no es lo más típico como forma de presentación en las vasculitis ANCA positivas, la mayoría debutan con HAD^{7,11}.

Valentina Di Bosio: El riesgo a desarrollar HAD depende de la actividad de la vasculitis, no de la fibrosis pulmonar. En la medida que se instaure un tratamiento inmunosupresor adecuado para el control de la enfermedad vascular, el riesgo de hemorragia disminuye¹⁷.

Luis Catoggio: Lo destacado del caso es la forma de presentación, si el debut hubiera sido con HAD, el pronóstico es aún más ominoso, porque la mortalidad es elevada. En cuanto a la terapia de mantenimiento, si a pesar de utilizar dosis adecuadas de azatioprina presenta recaída, como hemorragia alveolar o hematuria, iniciaría tratamiento con rituximab^{17, 18}.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An OfficialATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
2. Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 193-214.
3. Devaraj A. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 215-219.
4. Dube K, Ingale L, Ingle S. Respiratory Impairment in Cotton-Ginning Workers Exposed to Cotton Dust. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics* 2013; 19(4): 551-560.

5. Jennette J, Falk R, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (2): 187-92.
6. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
7. Hellmich B, Flossmann O, Wolfgang L et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 605-617.
8. Lee J, Kim E, Lynch K et al. Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 249-255.
9. Foulon G, Delaval P, Valeyre D et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008; 102(10): 1392-8.
10. Ando M, Miyazaki E, Ishii T et al. Incidence of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 608-615.
11. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9(2): 190-6.
12. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2015; 2(1).
13. Yamada H. ANCA: associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(3): 322-7.
14. Vij R, Mary E, Strek E. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease. *Chest* 2011; 140(5): 1292-1299.
15. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417-427.
16. Rúa-Figueroa Fernández I, Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin* 2010; 6(3): 161-172.
17. Luqmani R. State of the art in the treatment of systemic vasculitis. *Frontiers in Immunology* 2014; (5) 471: 1-9.
18. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417-27.
19. Thiel J, Hässler F, Salzer U et al. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): 1-9.