

Un caso di IPF o meglio di non IPF

A case of IPF or better of non IPF

Paolo Pretto¹, Mariella Pittertschatscher¹, Maria Stephanie Fischer²

¹ Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige; ² UO di Nefrologia ed emodialisi, Ospedale di Bolzano

Riassunto

Il processo diagnostico per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) richiede l'esclusione di altre entità nosologiche con *pattern* radiologici e anatomopatologici caratterizzati da *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP). La UIP associata a sieropositività degli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA, *Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies*), in particolare degli anticorpi antimieloperossidasi (MPO), che può essere espressione di poliangiite microscopica, è un'entità nosologica descritta da più di un decennio da molti autori, la cui sistematica esclusione sierologica non è tuttavia raccomandata nella diagnostica della IPF dalle maggiori società scientifiche mondiali.

In questo articolo viene presentato un paziente con "UIP probabile" su base radiologica e "UIP definite" su base anatomopatologica, in cui è stata posta inizialmente diagnosi di IPF, che è stato quindi trattato con antifibrotici e che al quarto anno del *follow-up* clinico ha sviluppato una poliangiite microscopica MPO-positiva con grave insufficienza renale progressiva.

Parole chiave: Polmonite Interstiziale Usuale (UIP), Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), vasculite ANCA-associata

Summary

A diagnostic work-up for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) requires the exclusion of other nosological entities with a radiological and histopathological pattern of Usual Interstitial Pneumonia (UIP). A UIP pattern associated with positive Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies (ANCA) testing, particularly with anti-Myeloperoxidase (MPO) positivity, which may develop into microscopic polyangiitis, is a nosological entity which was described over a decade ago by several authors; however, its systematic serological exclusion in IPF diagnosis is not recommended by the world's leading scientific societies.

This article presents the case of a patient with a radiological "UIP probable" and histopathological "UIP definite" pattern who was initially diagnosed with IPF and was therefore treated with antifibrotic therapy; however, by the fourth year of clinical follow-up the patient developed MPO-positive microscopic polyangiitis with severe progressive renal failure.

Key words: Usual Interstitial Pneumonia (UIP), Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), ANCA-associated vasculitis

Introduzione

Le raccomandazioni delle maggiori società scientifiche mondiali sul processo diagnostico della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) in presenza di *pattern* radiologico e istopatologico di *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP) suggeriscono l'esclusione di altre entità patologiche in grado di generare un *pattern* UIP^{1,2}. Fra queste vi sono le malattie del connettivo, laddove per la loro esclusione è suggerita la sistematica esecuzione di specifici esami sierologici. Non è invece raccomandata l'esecuzione sistematica degli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA, *Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies*), *bio-marker* sierologici per vasculite ANCA-associata, che può manifestarsi

Ricevuto il 18-9-2019

Accettato il 19-5-2020

Corrispondenza

Paolo Pretto

Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
piazza W.A. Loew Cadonna 12, 39100 Bolzano
paolo.pretto@sabes.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo:

Pretto P, Pittertschatscher M, Fischer MS. Un caso di IPF o meglio di non IPF. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020;35:118-122. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A028>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

anch'essa come pneumopatia interstiziale fibrosante a *pattern* UIP.

Nell'associazione UIP e ANCA-positività (UIP-ANCA) gli ANCA sono rappresentati nel 30-80% dei casi da anticorpi antimieloperossidasi (MPO) e nel 10-30% da anticorpi anti-proteinasi 3 (PR3)³. L'associazione di UIP e vasculite sistemica ANCA-positiva (UIP-ANCA-V), che si presenta quasi esclusivamente quale poliangoite microscopica (MPA), è un'entità rara e pertanto descritta in letteratura in casistiche numericamente limitate.

Le entità UIP-ANCA e UIP-ANCA-V possono pertanto essere presenti in casistiche con diagnosi di IPF o risultare dallo sviluppo di UIP-ANCA-V successivo alla diagnosi iniziale di IPF.

Caso clinico

Uomo caucasico di 62 anni alla prima osservazione clinica, ex fumatore 15 *pack-year* sino all'età di 42 anni, di professione spazzacamino, inviato alla nostra osservazione dal suo medico di Medicina Generale perché accusava da mesi dispnea da sforzo (*Medical Research Council* grado 2) e tosse secca. Oltre all'esposizione professionale non sono note esposizioni ad altre polveri ambientali. Nel paziente sono associate comorbidità, quali diabete mellito, cardiopatia ischemica cronica e obesità di classe II. Non vengono rilevati sintomi o segni di malattia del connettivo né di vasculite. L'esame obiettivo ha evidenziato eupnea a riposo, dita a bacchetta di tamburo, unghie a vetrino di orologio, obesità di classe III, crepitii a velcro alle basi polmonari, assenza di cianosi centrale a riposo. La funzionalità respiratoria ha dimostrato una capacità vitale forzata (FVC) e un volume espiratorio massimo a un secondo (FEV₁) in *range* di normalità (FVC: 106%, FEV₁: 98% del teorico), una diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio del 78% del teorico, una saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente del 97% e una distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti di 472 m con desaturazione ossiemoglobinica sino a 89% al 5° minuto.

Agli accertamenti iniziali la radiografia e la TC ad alta definizione (HRCT) del torace hanno mostrato rispettivamente un'accentuazione dell'interstizio polmonare e una pneumopatia interstiziale fibrosante con reticolazioni da ispessimento dei setti interlobulari, con predominante distribuzione subpleurica e basale, presenza di bronchiectasie e bronchioloectasie e di distorsione dell'architettura polmonare, in assenza di *honeycombing* e di opacità di esteso *ground-glass*. Il quadro è pertanto compatibile con *pattern* UIP *probable* (Fig. 1). Il lavaggio broncoalveolare (BAL) ha dimostrato una cellularità totale aumentata (2,9 x 1.000/uL) con alveolite neutrofila (macrofagi 68%, linfociti 4%, neutrofil

26%, eosinofili 2%); la ricerca dei corpuscoli dell'asbesto ha dato esito negativo.

In riferimento alle raccomandazioni² è stata quindi eseguita biopsia chirurgica tramite VATS che ha evidenziato un *pattern* UIP *definite* (Figg. 2A-B) per la presenza di foci fibroblastici, di eterogeneità spazio-temporale della fibrosi con distorsione architetturale, in assenza di corpuscoli d'asbesto e di caratteristiche di vasculite o di diagnosi alternativa. Gli esami di laboratorio relativi a emocromo, esame standard delle urine, creatinemia, ANA, ENA, anticorpi anti-peptidi citrullinati, fattore reumatoide, precipitine per antigeni del fieno, muffe e aviari hanno dato valori di normalità.

In questa fase diagnostica iniziale non vi erano pertanto elementi clinici, del BAL, *pattern* radiologici e anatomo-patologici delle biopsie polmonari indicativi per la presenza di vasculite e su questa base non è stata richiesta la sierologia per MPO- e PR3-ANCA. Pertanto abbiamo posto diagnosi di IPF e avviato terapia antifibrotica con pirfenidone alla dose di 801 mg x 3 volte/die regolarmente assunta dal paziente e ben tollerata.

Al 40° mese dalla diagnosi iniziale e al 36° dall'inizio della terapia con antifibrotici si evidenziava tuttavia un significativo peggioramento della FVC e alla HRCT una progressione della pneumopatia fibrosante e contestualmente un progressivo incremento della creatinemia sino a insufficienza renale di grado avanzato e presenza di positività alla MPO-ANCA (696 CU) con PR3-ANCA in *range* di normalità. È stata pertanto sospesa la terapia antifibrotica e il paziente è stato ricoverato in ambito nefrologico per accertamenti, dove è stata eseguita biopsia renale che ha dimostrato la presenza di glomerulonefrite pauci-immune altamente florida con semilune soprattutto cellulari e necrosi delle anse in 2/3 dei glomeruli (Fig. 2C); era inoltre presente una nefrite interstiziale acuta. È stata quindi avviata terapia con ciclofosfamide 100 mg/die p.o. e Corticosteroidi Orali (CSO) ad alte dosi. Attualmente il paziente è in trattamento con azatioprina 150 mg/die con sospensione di CSO e si osserva un buon controllo clinico-

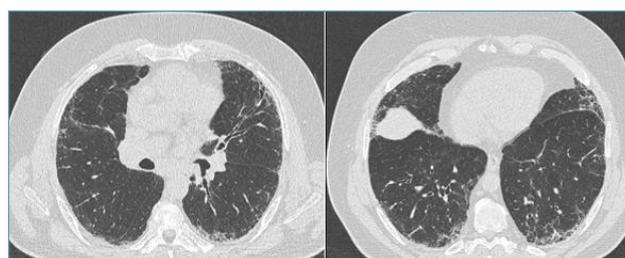


Figura 1. Pneumopatia interstiziale fibrosante con reticolazioni da ispessimento dei setti interlobulari a predominante distribuzione subpleurica e basale, presenza di bronchiectasie e bronchioloectasie, in assenza di *honeycombing* e di *ground-glass* esteso, compatibile con *UIP probable*.

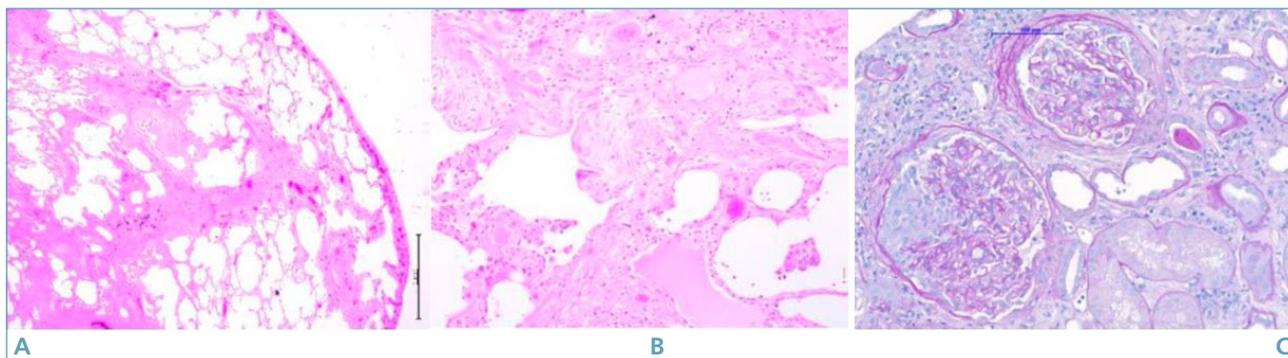


Figura 2. A-B) Biopsia polmonare mediante VATS evidenziante *pattern UIP definite* per presenza di foci fibroblastici, distorsione architetturale e di eterogeneità spazio-temporale, in assenza di caratteristiche di vasculite o di diagnosi alternativa; C) biopsia renale con evidenza di glomerulonefrite altamente florida (cortesia del Dr. Rodolfo Carella, Servizio di Anatomia Patologica, Bolzano).

laboratoristico della vasculite dal punto di vista renale e stabilità della MPO-ANCA, mentre dal punto di vista polmonare si evidenzia un progressivo peggioramento clinico-funzionale e radiologico della pneumopatia fibrosante. A causa della presenza delle succitate comorbidità il paziente non è stato eleggibile per il trapianto rene-polmone.

Discussione

Sulla base dei dati clinici, radiologici, anatomopatologici, laboratoristici e in conformità alle raccomandazioni delle attuali linee guida delle maggiori società scientifiche mondiali^{1,2} al nostro paziente è stata inizialmente posta diagnosi di IPF e iniziato il trattamento con antifibrotici. Al terzo anno di *follow-up* terapeutico con antifibrotici il paziente ha sviluppato un'insufficienza renale grave da MPA MPO-positiva.

In generale le pneumopatie interstiziali diffuse fibrosanti possono occasionalmente associarsi a positività degli ANCA ed essere espressione di vasculite⁴. Fra queste il *pattern* radiologico e anatomopatologico più comune in associazione ad ANCA o a vasculite ANCA-positiva è di tipo UIP e in tal caso si profila l'entità UIP-ANCA o UIP-ANCA-V⁵⁻⁷, la cui presenza esclude pertanto la diagnosi di IPF. Sul piano sierologico la letteratura segnala una netta predominanza di MPO-ANCA rispetto agli PR3-ANCA, con o senza manifestazioni vasculitiche che, se presenti, sono quasi esclusivamente quale variante MPA⁵⁻⁸.

Già più di un decennio fa Hervier e collaboratori hanno pubblicato una casistica numericamente limitata con caratteristiche radiologiche di pneumopatia fibrosante prevalentemente a *pattern* UIP associato a vasculite ANCA-positiva⁹. La casistica presenta pazienti in cui è stata posta diagnosi di UIP-ANCA-V di età media attorno al 71° anno di vita (*range* 64-78 anni), vale a dire di età più elevata rispetto all'età media di insorgenza delle vasculiti ANCA-associate senza manifestazione

polmonare, e una predominanza del genere maschile attorno al 75%. Tutti i 12 pazienti dello studio hanno evidenziato una positività alla sola MPO e la vasculite si è presentata quale variante MPA in 10 casi e in 2 quale granulomatosi di Wegener. In 3 dei 12 casi studiati la UIP è insorta diversi anni prima dell'esordio della vasculite, in 8 casi le due entità sono state a esordio sincrono e in 1 solo caso la UIP ha esordito diversi mesi dopo la diagnosi iniziale di vasculite.

Nello studio numericamente più cospicuo di Kagiyama³ l'associazione UIP-ANCA è stata diagnosticata all'esordio della UIP nel 7,2% dei pazienti e l'associazione UIP e MPA nel 2% dei casi. Nel *subset* di pazienti in cui è stata posta diagnosi iniziale di IPF la successiva ANCA-conversione è avvenuta nell'11% dei casi in un periodo temporale di *follow-up* sierologico con mediana di 5 anni (*range* interquartile: 3,1-8,0 anni) e lo sviluppo di MPA nello stesso *subset* nell'1,3% dei casi. All'esordio clinico della UIP altri autori attribuiscono una prevalenza di ANCA-positività tra il 4,9-36%⁵⁻¹⁰, il cui titolo non sembra correlare con la gravità della UIP, benché in merito non vi siano attualmente dati univoci in letteratura. Ando ha riscontrato all'esordio della UIP una prevalenza dell'associazione UIP e MPO-positività del 4,9% e la successiva conversione sierologica della MPO in pazienti con diagnosi iniziale di IPF del 10,3% sviluppata in un periodo con mediana di 23 mesi (*range* 0-71 mesi)¹⁰. Inoltre lo stesso autore ha evidenziato nel *follow-up* dei pazienti con diagnosi iniziale di IPF lo sviluppo di MPA nel 3,3% dei casi.

In generale la letteratura conferma che la UIP precede l'esordio della MPA nella maggioranza dei casi, con un intervallo temporale tra le due diagnosi da 6 mesi a 12 anni³⁻⁷ e una prevalenza maschile del 60-65% dei casi⁵.

Vi sono invece a tutt'oggi dati non univoci circa la relazione causale che intercorre sia tra UIP e ANCA sia tra UIP e MPA ANCA-positiva. Almeno due ipotesi

di base sono presenti in letteratura: alcuni riscontri fanno ipotizzare che il processo fibrotico polmonare possa indurre la produzione di MPO-ANCA e quindi anche l'insorgenza di MPA ¹¹. Altri evidenziano che gli MPO-ANCA giochino un ruolo diretto nella patogenesi della UIP ⁹⁻¹².

L'associazione UIP-ANCA senza manifestazioni vasculitiche e la IPF non presentano sostanziali differenze in termini di *pattern* HRCT o di segni ancillari ⁴. Sono invece descritte in letteratura caratteristiche differenzianti di ordine istopatologico, poiché nel caso di UIP-ANCA in assenza di vasculite è presente rispetto alla IPF un maggior grado di infiammazione interstiziale con infiltrazione plasmacellulare, presenza di follicoli linfoidi con centri germinativi e bronchiolite cellulata ⁴⁻¹³, sebbene altri autori non abbiano riscontrato significative differenze istopatologiche tra IPF e UIP-ANCA ¹⁰. Sono descritte in letteratura caratteristiche HRCT talvolta differenzianti tra IPF e UIP-ANCA-V, poiché in quest'ultima possono evidenziarsi maggiormente *pattern ground-glass* e/o consolidativi e/o nodulari ³.

Non vi sono inoltre dati univoci circa il quadro citometrico del lavaggio bronchioloalveolare, poiché per alcuni autori IPF e UIP-ANCA non mostrano sostanziali differenze ⁶⁻¹⁴, mentre altri autori hanno descritto quadri eosinofili nei pazienti con UIP-ANCA ¹⁰.

Secondo la maggioranza degli autori la mediana di sopravvivenza risulta essere più favorevole in pazienti con UIP-ANCA e UIP-ANCA-V rispetto ai pazienti con IPF ³. Secondo altri invece non vi sono differenze statisticamente significative di sopravvivenza complessiva ^{4,6,10,14}. In particolare nello studio di Ando ¹⁰ le mediane di sopravvivenza nei gruppi UIP-ANCA e IPF non mostrano significativa differenza tra loro (rispettivamente 62 mesi e 63 mesi).

Nonostante vi siano ancora pochi dati in merito, nei pazienti con UIP-ANCA senza manifestazioni vasculitiche sembra avere efficacia il trattamento con CSO, talvolta associati a immunosoppressori, nel ridurre il rischio di sviluppo di MPA ⁷. Nei pazienti con UIP-ANCA-V gli immunosoppressori (ciclofosfamide, rituximab e altri) in aggiunta ai CSO sono efficaci nel ridurre la mortalità della vasculite, che ha esito fatale se non trattata ^{3,4,10}. L'efficacia di questi trattamenti sulla progressione della UIP nei pazienti con UIP-ANCA e UIP-ANCA-V è invece materia controversa ¹⁵. Nel nostro caso abbiamo riscontrato, a fronte di un miglioramento renale, un progressivo peggioramento clinico-funzionale e radiologico della UIP.

Attualmente non sono disponibili evidenze di efficacia sul trattamento con pirfenidone e nintedanib nella UIP-ANCA e UIP-ANCA-V.

Conclusioni

Le linee guida delle maggiori società scientifiche non raccomandano né la sistematica valutazione sierologica degli ANCA nel processo diagnostico iniziale per IPF, né il loro monitoraggio nel *follow-up* della malattia ^{1,2}. Molti autori hanno tuttavia dimostrato sia la possibile presenza dell'associazione di UIP-ANCA che di UIP-ANCA-V all'esordio della UIP, sia la ANCA-conversione e lo sviluppo di MPA nel *follow-up* clinico di pazienti con diagnosi di IPF.

Su questa base viene suggerita dagli stessi autori la loro valutazione sierologica in fase diagnostica iniziale e nel *follow-up* clinico della malattia, senza tuttavia suggerirne la tempistica o uno specifico *subset* di pazienti, perché in grado di identificare una differente entità nosologica UIP-associata con differente prognosi e terapia ^{3-6,10}.

Bibliografia

- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Kagiyama N, Takayanagi, Kanauchi TN, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Resp Res* 2015;2:e000058. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000058>
- Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016;21:920-6. <https://doi.org/10.1111/resp.12763>
- Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16:722-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.008>
- Nozu T, Kondo M, Tamaoki I, et al. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009;77:407-15. <https://doi.org/10.1159/000183754>
- Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1273-7. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2676-1>
- Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2035-43. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker236>
- Hervier B, Pagnoux C, Agard C, 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.096131>
- ¹⁰ Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasm antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:608-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.006>
- ¹¹ Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest* 2003;123:297-301. <https://doi.org/10.1378/chest.123.1.297>
- ¹² Guilpain P, Chéreau C, Goulvestre C, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2011;37:1503-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148409>
- ¹³ Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. *Respir Med* 2012;106:1765-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.08.024>
- ¹⁴ Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med*. 2008;102:1392-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.023>
- ¹⁵ 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* 2014;93:340-9. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000217>