

Bronquiectasias y anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Autores: Andrés Avila², Yanet Cervellino¹, Adrián Ceccato², Mariano Fielli², Marcela Heres², Flavia Caputo³, Alejandra González²

Correspondencia:

Alejandra González
E-mail: alestork@yahoo.com.ar

¹Servicio de Clínica Médica

²Sección Neumonología

³Sección Inmunología

Hospital Nacional Alejandro Posadas. Buenos Aires. Argentina

Presentación del caso

Andrés Ávila: Mujer de 17 años de edad con antecedentes de absceso cerebral, tuberculosis pulmonar a los 9 años, retraso madurativo, infecciones respiratorias a repetición e internación por neumonía grave cuatro meses antes de la consulta sin aislamiento de germen.

Consultó por presentar cuadro de 48 horas de evolución caracterizado por dolor e impotencia funcional en tobillo derecho y lesiones en piel. Al examen físico se constató fiebre, taquicardia, taquipnea, regular mecánica ventilatoria y crepitantes bibasales. Además presentaba signos de flogosis en el tobillo derecho y púrpura palpable en ambos pies y mejilla izquierda. Se realizó laboratorio: leucocitos: 11500/mm³; gases arteriales: pH 7.39/ pCO₂ 32/ pO₂ 72.

En la radiografía de tórax se observaron infiltrados alveolares heterogéneos bibasales. La ecografía del tobillo derecho evidenció edema del tejido celular subcutáneo y aumento del líquido intraarticular.

Se interpretó como artritis séptica. Se realizaron hemocultivos, cultivo de esputo y se inició tratamiento con ceftazidime y vancomicina.

Se solicitaron factor antinucleo (FAN) y factor reumatoideo (FR) que resultaron negativos; C3: 106mg/dl; C4: 11mg/dl., el proteinograma electroforético mostró hipergammaglobulinemia policlonal; anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA C) positivo; ANCA MPO (mieloperoxidasa) negativo; Anti PR3 (proteínasa 3) positivo (43 UI/ml); serologías para HIV, HBV, HCV y VDRL negativas; sedimento de orina normal; baciloscopia de esputo negativa.

Se realizó tomografía de tórax que evidenció múltiples bronquiectasias quísticas bilaterales con engrosamiento de paredes bronquiales y acen-

tuación intersticial peribronquial, atrapamiento mucoso y esplenomegalia leve. (Fig 1). No pudo realizar estudios funcionales respiratorios debido a la incomprensión de las maniobras.

Ante la sospecha de fibrosis quística, se realizó test de sudor: 44 meq/l (entre 40-60 valor dudoso, mayor de 60 patológico).

Yanet Cervellino: Con respecto a la artritis, cuyo compromiso era monoarticular, se plantearon distintas causas. La artritis infecciosa es la más frecuente; se evaluó la posibilidad de punción de la articulación que fue descartada por presentar escaso líquido articular. Se desestimó artritis gonocócica por antecedentes y artritis secundaria a depósito de cristales por valores de ácido úrico normales.

Muchas patologías sistémicas pueden presentar artritis. Dentro de ellas podemos encontrar a la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad granulomatosa con poliangeítis; algunas infecciones sistémicas y la fibrosis quística (FQ)¹.

Teniendo en cuenta el antecedente de infecciones pulmonares recurrentes desde temprana edad asociado a radiografía y tomografía de tórax que evidenciaron bronquiectasias, se sospechó FQ; hasta en el 10% de los pacientes portadores de esta patología puede aparecer oligoartritis inflamatoria episódica no destructiva que con frecuencia afecta las articulaciones de las manos y de las extremidades inferiores. Es habitual que las crisis duren unos días y pueden acompañarse de fiebre y lesiones cutáneas dolorosas y púrpura, como en el caso de la paciente. Se cree que esta artritis se debe al depósito de inmunocomplejos causados por infección pulmonar crónica.

Con respecto a los autoanticuerpos y la fibrosis quística, se han establecido asociaciones entre los mismos, siendo uno de los más frecuentes el ANCA,

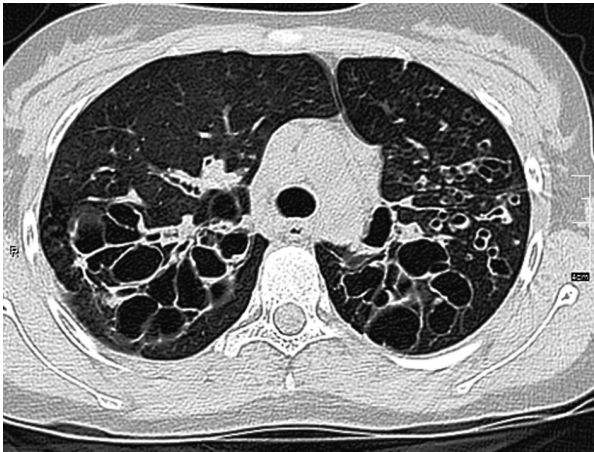


Fig 1. Bronquiectasias quísticas bilaterales

en la mayoría de los casos con especificidad BPI (Bactericidal Permeability Increasing Protein)^{2, 3}.

Adrián Ceccato: En esta internación, se realizó diagnóstico de bronquiectasias de tipo quísticas. La paciente negaba la presencia de broncorrea y disnea habitual, y había presentado varios episodios de exacerbaciones que se manejaron en forma ambulatoria excepto una reciente internación por neumonía; por lo tanto parece una evolución atípica en un paciente con bronquiectasias difusas de larga data.

La etiología puede ser secundaria a desórdenes genéticos, postinfecciosa, inmunodeficiencias, aspiración, malformaciones estructurales congénitas, factores mecánicos, etc. Sin embargo la división más utilizada es entre las secundarias a FQ y las no relacionadas con esta enfermedad, ya que la evolución, pronóstico y tratamiento son diferentes^{4,5}.

El círculo vicioso de Cole explica la evolución de la enfermedad en la que la distorsión y destrucción de las vías aéreas llevan a un trastorno en el clearance del moco y las secreciones, la colonización bacteriana provoca la inflamación crónica por proteasas de los neutrófilos, lo que perpetua el cuadro⁶. Un factor que comparten las bronquiectasias de los pacientes no fibroquísticas y fibroquísticas es el rol fundamental que juegan las infecciones y la colonización bacteriana.

Mariano Fielli: Como ya se mencionó, uno de los diagnósticos probables de la paciente es FQ, aunque al interrogatorio dirigido no hay evidencia de patología respiratoria en sus familiares de primer grado. Esta enfermedad afecta múltiples órganos y sistemas, fundamentalmente al aparato digestivo y respiratorio. El compromiso de este último

condiciona el pronóstico sombrío de esta patología, a través de la obstrucción bronquial cíclica con secreciones, la infección y la inflamación relacionada. Esto produce la aparición de bronquiectasias y la alteración progresiva en la arquitectura del parénquima pulmonar, reflejada a nivel funcional como un trastorno obstructivo.

A partir de los avances en el campo del diagnóstico, ligados al mejor entendimiento de la enfermedad y la descripción de nuevas mutaciones, se ha ampliado el espectro de manifestaciones clínicas abarcando desde formas oligosintomáticas (con una sobrevida semejante a la población general) hasta las más graves, clásicamente descritas. A las primeras se las ha catalogado como formas “no clásicas”.

Ante la sospecha clínica de FQ, que por los motivos expuestos más arriba no debe limitarse a la población pediátrica, se pueden utilizar los siguientes métodos: test del sudor, estudio genético (caracterización de la mutación) o estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial. El estudio a solicitar inicialmente es el test del sudor, cuyo resultado negativo no descarta la enfermedad, particularmente en aquellos casos en los que están presentes mutaciones menos prevalentes y en las formas “no clásicas” de enfermedad. Se confirma la patología con: un resultado positivo de la prueba del sudor en al menos 2 ocasiones, o la presencia de 2 mutaciones del gen causante de FQ, o demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

En el caso de nuestra paciente, el pretest elevado, explicado por la presencia de bronquiectasias quísticas –sin otra causa–, algunas manifestaciones gastrointestinales aisladas y un descenso ponderal marcado obliga a la realización del test del sudor y, si este fuese negativo, al estudio genético o al análisis del potencial nasal transepitelial⁷⁻⁹.

Alejandra González: Si bien la sospecha de FQ era fuerte, el primer test del sudor fue de valores intermedios, lo que no descarta la enfermedad dado que hay formas no clásicas o FQ “atípicas”, que tienen una prevalencia entre el 2 y el 10%. Estas se caracterizan por un comienzo tardío o más lenta evolución en su compromiso pulmonar, con suficiencia pancreática, compromiso de un solo órgano, test del sudor normal o en valores límites, y tiene al menos una copia de la mutación del gen lo que le confiere función parcial de la proteína CFTR^{7, 10}.

En este grupo de pacientes, el diagnóstico es más difícil, como lo demuestra un estudio publicado por Keating y col., donde se analizan un total de 9766 nuevos diagnósticos de FQ en un período de 10 años; el 85% de los casos son menores de 12 años, 6% entre 12 y 18 años y 8.3% mayores de 18 años (con una edad media de 33 años). El test del sudor en los pacientes mayores de 18 años fue indeterminado (40-59) en el 13,6% y normal (<40) en el 10,7%, lo que indica que en el 24% fue inadecuado o no confirmó el diagnóstico¹¹.

En otro artículo se analizan las características de 73 pacientes diagnosticados en la edad adulta. La mayoría de los pacientes tenían sólo compromiso pulmonar y suficiencia pancreática; la media del FEV₁ fue 81 ± 26% y evidencia de bronquiectasias en el 59% de los pacientes. En un tercio de los pacientes, el diagnóstico no pudo ser confirmado por test del sudor o por análisis de las mutaciones del CFRT, recurriendo a la diferencia del potencial nasal como herramienta diagnóstica¹².

Por lo tanto, es importante mantener el grado de sospecha de FQ en todo paciente con enfermedad respiratoria recurrente o persistente, con o sin manifestaciones gastrointestinales y/o nutricionales, ya que la variabilidad de las manifestaciones clínicas y la progresión de las mismas es muy marcada.

Flavia Caputo: Cuando fuimos interconsultados y tuvimos oportunidad de ver a la paciente en la sala, las lesiones cutáneas estaban atenuadas, mediando solo terapia antibiótica. La artritis había evolucionado del mismo modo que las lesiones cutáneas. Nos tocó entonces interpretar la positividad del ANCA en el contexto de una paciente con bronquiectasias quísticas internada con una intercurriencia infecciosa.

Los neutrófilos (PMN), cuando son reclutados al sitio de infección, se activan para llevar a cabo la destrucción de los microorganismos patógenos, a través de varios mecanismos: fagocitosis, degranulación y formación de trampas extracelulares o NETs. Las NETs son liberadas por los neutrófilos a través de un proceso denominado netosis y son estructuras formadas por fibras de cromatina condensada sobre las que se depositan factores microbicidas liberados por los gránulos. Su función principal es atrapar y destruir patógenos¹³.

En los pacientes con FQ, la colonización bacteriana con la consiguiente inflamación crónica promueve la infiltración pulmonar por PMN con la consiguiente liberación de NETs que causa daño

en el epitelio pulmonar, alteración de la secreción del moco y aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias. La liberación al medio extracelular del contenido de los gránulos de PMN podría estimular la producción de ANCA que no tendría un rol patogénico como el descrito en las vasculitis asociadas a ANCA. En general son anticuerpos transitorios, de bajo título¹⁴.

En un trabajo publicado en el 2013, se analizó la positividad de ANCA por IFI (inmunofluorescencia indirecta) y por ELISA en 209 pacientes: el ANCA fue positivo con diagnóstico de vasculitis en 54 y de los restantes 155, 23 pacientes (15%) correspondían a infecciones. Mientras PR3-ANCA y MPO-ANCA son muy específicas para vasculitis ANCA, su valor es incierto en condiciones no vasculíticas¹⁵. En el laboratorio de inmunidad humoral de nuestro hospital, se realizaron observaciones similares.

En esta paciente interpretamos la positividad de ANCA como un epifenómeno secundario a infección en el contexto de su enfermedad de base, probablemente FQ.

Marcela Heres: Uno de los puntos de mayor discusión fue la interpretación del ANCA positivo. Cuando el servicio de neumonología evaluó a esta paciente, se sugirió hacer una serie de estudios para el diagnóstico etiológico de las bronquiectasias que hasta el momento no habían sido estudiadas. En este contexto es que se solicitó el ANCA.

Las enfermedades autoinmunes pueden causar bronquiectasias, aunque es infrecuente. La artritis reumatoidea es la enfermedad del colágeno en la que, con mayor frecuencia, se describe la presencia de bronquiectasias. Según la Guía para Bronquiectasias no fibroquísticas de la British Thoracic Society: si existen datos clínicos relevantes, se debe solicitar factor reumatoideo, factor antinúcleo y ANCA¹⁶.

De las vasculitis primarias, la granulomatosis con poliangeitis y la poliaangeitis microscópica (PAM) han sido las más asociadas a bronquiectasias. La enfermedad pulmonar crónica puede preceder el desarrollo de la enfermedad asociada a ANCA¹⁷. Con respecto a esto, el trabajo más significativo que encontré es un estudio japonés de una cohorte de 26 pacientes con PAM, donde nueve (35%) presentaban bronquiectasias y cuatro de ellos presentaban síntomas respiratorios previos al diagnóstico de PAM¹⁸. Sin embargo, como ya se ha dicho, esto es infrecuente.

Por otro lado, sabemos que en la literatura está ampliamente descrito que los complejos autoin-

munes y los autoanticuerpos pueden acompañar infecciones bronquiales^{19,20}. La Dra Caputo y la Dra Cervellino se refirieron con gran claridad a la relación entre ANCA, infecciones respiratorias y fibrosis quística. Conociendo estos datos, sabiendo que finalmente se desestimó la enfermedad vasculítica y que estábamos frente a una paciente sin signos de vasculitis, creo que no existían datos clínicos relevantes como para solicitar ANCA en este caso.

La paciente continuó su seguimiento en forma ambulatoria, se realizó segundo test del sudor con un valor positivo de 62 meq/l. Se repitió al mes título de PR3 con un valor en descenso de 37UI/ml y luego a los tres meses que resultó negativo. Aislamiento en el esputo de *Haemophilus Influenzae* en dos oportunidades. En conclusión, se interpretó a la paciente con diagnóstico de bronquiectasias secundarias a fibrosis quística y los valores elevados de ANCA secundarios a infección crónica.

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

Bibliografía

- Cecil y Goodman. Tratado de Medicina Interna. 24a Edición. España: Ed. Elsevier, 2013; Cap. 284, pp 1752-1755.
- Lachenal F, Nkana K, Nove-Josserand R, Fabien N, Durieu I. Prevalence and clinical significance of auto-antibodies in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 1079-1085.
- Eiras A, Vizcaino L, Eiras P. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en enfermedades distintas a las vasculitis idiopáticas: correlaciones clínicas y especificidades antigénicas. *Rev Clin Esp* 2007; 207(7): 341-3.
- Barker A. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1383-93.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: (6) 647-656.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147:6-15.
- Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Comités Nacionales de Neumología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. 2014.
- Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2014. Royal Brompton Hospital. 2014.
- Boeck K, Derichs N, Fajac I et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;S53-S66.
- Knowles M, Durie P. What Is Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6), 439-442.
- Claire L, Xinhua L, Di Mango E. Classic Respiratory Disease but Atypical Diagnostic Testing Distinguishes Adult Presentation of Cystic Fibrosis. *Chest* 2010; 137(5): 1157-1163.
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis E. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diagnosis in Adulthood. *Chest* 2004;126:1215-1224.
- Abbas AK. Inmunología celular y molecular. 7ma Edic. Barcelona: Ed. Elsevier, 2012, pp 78-80.
- Branzk N, Papayannopoulos V. Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 513-530.
- Debard A, Thibaudin L, Thibaudinet D et al. Spectrum of ANCA-Associated Disorders According to Serological Phenotype in Routine Care: Retrospective Case Series of 209 patients. *Journal of Autoimmune Diseases and Rheumatology* 2013; 1: 36-45.
- Guideline for non-CF Bronchiectasis. British Thoracic Society. Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. *Thorax* 2010; 65.
- Sitara D, Hoffbrand BI. Chronic bronchial supuration and antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) positives y systemic vasculitis. *Postgrad Med J* 1990; (190) 6: 669-671.
- Takahashi K, Hayashi S, Ushiyama O, Sueoka N, Fukuoka M, Nagasawa K. Development of Microscopic Polyangiitis in Patients with Chronic Airway Disease. *Lung* 2005; 183 (4): 273-281.
- Matsuyama W, Wakimoto J, Watanabe A et al. Bronchiectasis with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody and bactericidal/permeability-increasing protein antineutrophil cytoplasmic antibody. *Intern Med* 1999; 38(10): 813-6.
- Kadowaki T, Yano S, Yamadori I et al. A case of sinobronchial syndrome complicated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: review of the literature. *Intern Med* 2012; 51(7): 763-7.