

CZU: 616.24-002-02:616-056.3+612.017.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.35>

CONTROVERSE DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE ASOCIATE CU ANCA

Diana CALARAȘ^{1,2}, dr. șt. med., conferențiar universitar,

Akmal SHARAF¹, student,

Alexandru CORLĂTEANU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Disciplina de Pneumologie și alergologie

²IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: diana.calaras@usmf.md

Rezumat.

Vasculitele asociate cu ANCA (AAV) sunt boli rare, dar cu impact prognostic major. Tot mai multe date arată că acestea nu se limitează la inflamația vasculară, ci pot asocia boală interstițială pulmonară (PID), frecvent cu pattern UIP, asociat cu mortalitate crescută. Situația este deosebit de relevantă deoarece PID poate preceda diagnosticul de vasculită, fiind adesea confundată cu fibroză pulmonară izolată, ceea ce crește riscul de subdiagnostic. Tratamentele standard pentru vasculite s-au dovedit ineficiente în controlul fibrozei și au amplificat riscul infecțios, în timp ce agenții antifibrotici deschid noi perspective, dar dovezile rămân limitate. Lipsa unor ghiduri și a studiilor dedicate generează incertitudine clinică, iar AAV-PID se conturează ca un domeniu emergent în pneumologie și reumatologie, unde nevoia de cercetare este urgentă și potențialul de a îmbunătăți prognosticul este considerabil.

Cuvinte cheie: Vasculite ANCA, Pneumopatii interstițiale, terapie antifibrotică

Резюме. Диагностические и терапевтические особенности АНЦА-ассоциированных интерстициальных заболеваний лёгких.

АНЦА-ассоциированные васкулиты — редкие заболевания с высоким прогностическим значением. Все больше данных свидетельствует о том, что они не ограничиваются воспалением сосудов, но могут сочетаться с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), чаще всего с паттерном UIP, что связано с высокой смертностью. Проблема особенно актуальна, поскольку ИЗЛ может предшествовать васкулиту и имитировать изолированный легочный фиброз, что повышает риск поздней диагностики. Стандартные схемы терапии васкулитов оказались неэффективными в контроле фиброза и повышают инфекционный риск, тогда как антифибротические препараты открывают новые перспективы, но доказательная база ограничена. Отсутствие четких рекомендаций и клинических исследований формирует неопределенность, а АAV-ИЗЛ становится актуальной междисциплинарной проблемой, требующей срочных научных решений и способной улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: АНЦА-васкулиты, Интерстициальные заболевания лёгких, Антифибротическая терапия.

Summary. Diagnostic and management controversies in ANCA-associated interstitial lung diseases.

ANCA-associated vasculitides (AAVs) are rare but carry major prognostic significance. Increasing evidence shows that they extend beyond vascular inflammation and frequently involve interstitial lung disease (ILD), most often with a UIP pattern, which is linked to high mortality. The issue is particularly relevant since ILD may precede vasculitis and mimic isolated pulmonary fibrosis, raising the risk of underdiagnosis. Conventional vasculitis therapies have proven ineffective in halting fibrosis and increase infection risk, while antifibrotic agents offer promise but remain insufficiently studied. The absence of clear guidelines and dedicated trials creates clinical uncertainty, making AAV-ILD an emerging field at the crossroads of pulmonology and rheumatology, where urgent research is needed and the potential to improve outcomes is considerable.

Key-words: ANCA vasculitis, Interstitial lung disease, Antifibrotic therapy.

Introducere.

Vasculitele asociate cu ANCA reprezintă un grup rar, dar sever de afecțiuni sistemice, care depășesc prin complexitatea lor paradigma clasică a inflamației vasculare. În ultimii ani, tot mai multe date au evidențiat asocierea lor cu pneumopatiile interstițiale difuze (PID), în special cu pattern-ul UIP, care determină o mortalitate semnificativ crescută și o rezistență la tratamentele convenționale. Problema este deosebit de actuală, întrucât PID poate preceda sau masca debutul vasculitei, ceea ce crește riscul de subdiagnostic și întârziere terapeutică. În același timp, strategiile de tratament rămân controversate: terapiile imunosupresoare clasice utilizate în vasculite par insuficiente în controlul fibrozei, iar introducerea agenților antifibrotici deschide perspective promițătoare, dar insuficient validate. În lipsa unor ghiduri clare și a unor studii clinice dedicate, AAV-PID se conturează ca un teritoriu de frontieră între pneumologie și reumatologie, unde o mai bună înțelegere a mecanismelor patogenice și a caracteristicilor clinico-imagistice este esențială pentru a contura protocoale terapeutice eficiente.

Scopul acestui articol este de a analiza particularitățile diagnostice și terapeutice ale pneumopatiilor interstițiale asociate cu vasculitele ANCA, prin evidențierea mecanismelor patogenice, a caracteristicilor clinico-imagistice și a strategiilor terapeutice actuale, cu accent pe controversele existente și pe necesitatea unor ghiduri și studii dedicate.

Materiale și metode.

Articolul reprezintă o revizuire narativă a literaturii, realizată prin analiza publicațiilor indexate în principalele baze de date medicale (PubMed, Scopus, Web of Science), incluzând studii originale, serii de cazuri, meta-analize și ghiduri internaționale relevante privind vasculitele ANCA și pneumopatiile interstițiale asociate. Au fost utilizate următoarele cuvinte cheie „ANCA vasculitis”, „interstitial lung disease”, „pulmonary fibrosis”, „UIP pattern”, „antifibrotic therapy”

Rezultate și Discuții.

Vasculitele asociate cu anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA) reprezintă un grup eterogen de boli rare, caracterizate printr-o inflamație necrozantă la nivelul vaselor de sânge mici și medii. Din punct de vedere clinic și anatomo-patologic, aceste vasculite sunt împărțite în patru entități principale: granulomatoza cu poliangeită (GPA), poliangeita microscopică (MPA), granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA) și vasculita cu afectare exclusiv

renală [1, 2]. În majoritatea cazurilor, vasculitele ANCA asociate se remarcă prin prezența unor autoanticorpi orientați împotriva componentelor granulelor neutrofilelor. Cele mai frecvente sunt proteinaza 3 (PR3-ANCA), întâlnită predominant în GPA, și mieloperoxidaza (MPO-ANCA), prezentă în MPA, EGPA și vasculita cu afectare exclusiv renală.

Dincolo de manifestările vasculare clasice, vasculitele ANCA sunt din ce în ce mai frecvent asociate cu boala interstițială pulmonară, fapt ce sugerează existența unor mecanisme patogenice comune între autoimunitate și remodelarea fibrotică [3]. Studii recente arată că vasculitele ANCA asociate nu se rezumă doar la inflamația vasculară, ci pot contribui și la apariția bolilor interstițiale pulmonare, conturând un fenotip pulmonar încă insuficient recunoscut [3, 4]. Date experimentale sugerează că MPO-ANCA poate contribui direct la patogeneza fibrozei pulmonare prin inducerea stresului oxidativ (acid hipocloros) și eliberarea enzimelor proteolitice neutrofile, precum elastaza, care au demonstrat capacitatea de a stimula proliferarea fibroblastelor și de a induce fibroză pulmonară în modele animale [4].

Semnificația anticorpilor ANCA și epidemiologie

Există mai multe trăsături caracteristice ale acestui tip de pneumopatie interstițială asociată cu ANCA. Este de obicei observată la pacienți cu vârsta peste 65 de ani [5], cu o ușoară predominanță a sexului masculin [6]. *Kagyama și colegii* au arătat că la momentul diagnosticului de FPI cca 4 % au fost pozitivi pentru MPO-ANCA și 3% pentru PR3-ANCA. Niciunul dintre acești pacienți ANCA-pozitivi nu prezenta semne sau simptome de PAM. [7]. Astfel, este de notat că implicarea pulmonară interstițială poate apare concomitent sau precede vasculita ca diagnostic. Unele surse remarcă prezența pneumopatiei interstițiale înaintea diagnosticării vasculitei în 14–85% din cazuri, afectarea pulmonară interstițială simultan cu afectarea altor organe în 36–67% și raportată după diagnosticarea ca vasculită ANCA în 8–21% [7, 8]. Cazurile de fibroză pulmonară diagnosticată înaintea vasculitei puteau descrie o latență între cele 2 diagnostice de până la 12 ani. Pe de altă parte, prevalența anticorpilor ANCA în cohortele de pacienți care s-au prezentat inițial cu afectare pulmonară interstițială izolată (nu doar cu pattern UIP) variază între 4–36% pentru MPO-ANCA și 2–4% pentru PR3-ANCA [9, 10]. În timp, 1,7–25,7% dintre pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică ANCA negativi au dezvoltat autoanticorpi împotriva MPO sau PR3 [7, 10].

Particularități comparative ale manifestărilor clinice

Simptomele dominante ale pacienților cu fibroză pulmonară izolată ANCA-positivă sunt dispneea progresivă (50–73%) și tusea seacă (21–60%) [11]. Alte manifestări, precum hemoragia pulmonară și hemoptizia (5%) sau simptomele constituționale – febră (31%) și scădere ponderală (5%) – au fost observate mai rar [11, 12]. Titrurile ANCA nu par să coreleze cu severitatea fibrozei pulmonare [11]. În schimb, pacienții cu PID care întruneau criteriile de MPA prezentau tipic simptome constituționale (aproximativ 80%) și afectare extrapulmonară (70–100%). În aceste cazuri, stare de rău (31–63%), febra (52–90%) și scăderea ponderală (52–58%) erau frecvent detectate la diagnostic [13]. În plus, implicarea vasculitică era frecventă la nivel cutanat (8–31%), al sistemului nervos periferic (8–53%), articulațiilor și mușchilor (23–31%) sau rinichilor (57–100%) [13, 14]. Manifestările pulmonare includeau dispneea progresivă (30–100%), hemoragia alveolară (21–49%) și tusea cronică (23–84%) [13, 14]. De remarcat că, la compararea pacienților cu MPA cu și fără fibroză pulmonară, unii autori au raportat că primii prezentau de obicei un răspuns inflamator sistemic mai puțin sever, evidențiat prin VSH mai scăzut și niveluri mai ridicate ale hemoglobinei, o frecvență redusă a hemoragiei alveolare difuze clinic evidente, precum și a afectării nervilor periferici și a rinichilor [6]. Aceste studii mai sugerează și alți factori predictivi de conversie a PID izolat ANCA pozitiv la vasculite ANCA: prezența altor autoanticorpi, cum ar fi factorul reumatoid, o viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) >40 mm/h, eozinofilia în lavajul bronhoalveolar și ariile crescute de atenuare redusă pe imaginile de la tomografie computerizată (CT).

Aspecte imagistice

La pacienții cu AAV și PID *pattern*-ul imagistic predominant pe HRCT este UIP, raportat în 43–83% dintre cazuri [15, 16]. În AAV *pattern*-ul de UIP asociază și alte modificări precum opacități de tip sticlă mată, îngroșarea pereților bronșici, zone de consolidare și creșterea atenuării în jurul ariilor de tip fagure de miere [15]. Alte *pattern*-uri raportate includ NSIP, prezent la aproximativ 39% dintre pacienți [16], pneumonită organizantă (OP) în formele active de AAV [17] (Figura 1) și, mai rar, fibroza pulmonară combinată cu emfizem (CPFE) [15].

Evoluție și prognostic

Prognosticul pacienților este puternic influențat de *pattern*-ul imagistic și morfologic al PID. Dintre acestea, UIP se distinge prin impactul negativ major asupra supraviețuirii, fiind asociat cu o eficiență redusă a terapiei imunosupresoare și cu un risc crescut de complicații infecțioase. Prezența UIP cu predilecție la pacienții cu MPA explică, în parte, evoluția mai nefavorabilă a acestora comparativ cu GPA [6, 15]. Supraviețuirea altor tipuri de PID a fost studiată în unele studii pe cohorte mici și serii de caz. Astfel, pacienții cu AAV și NSIP asociază mai multe simptome sistemice, însă nu există date solide care ar evalua supraviețuirea în acest subgrup [15, 16]. Forma cu OP pare să fie cu potențial de recuperare completă spontan, dar mai ales sub acțiunea tratamentului cu corticosteroizi și imunosupresoare [18]. Aceste date sugerează că prognosticul pacienților non-UIP este relativ mai bun, ceea ce ar putea fi atribuit răspunsului mai bun la glucocorticoizi și imunosupresoare. Prin urmare, diferențele dintre *pattern*-urile de PID funcție de subtipurile AAV pot explica variațiile de evoluție: MPA este asociată cu un prognostic mai prost, în timp ce GPA răspunde mai bine la terapia imunosupresoare, dar prezintă o tendință mai mare la recădere.

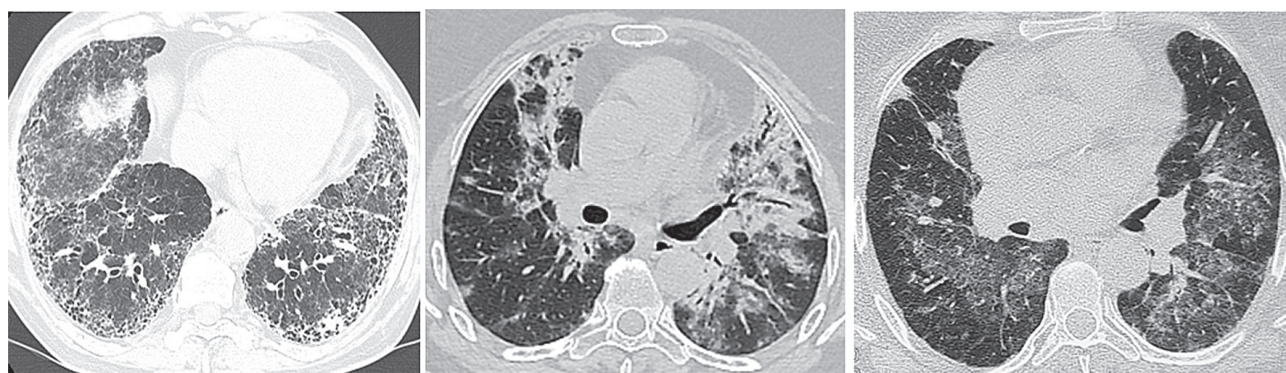


Figura 1. Pattern-uri imagistice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive (MPA) și afectare pulmonară. A. Pattern UIP: fagure de miere subpleural și zone de sticlă mată adiacent. B. Pattern OP: zone de consolidări cu predilecție în regiunile peribronchovasculare, cu bronhogramă aerică, sticlă mată. C. Pattern NSIP: sticlă mată răspândită difuz, central cu respectarea zonelor subpleurale.

De notat este că riscul de mortalitate a fost chiar mai mare în studiile cu o durată mai scurtă de urmărire (de până la 48 de luni), sugerând că afectarea pulmonară în AAV nu este asociată doar cu supraviețuirea proastă pe termen lung, ci reprezintă și un factor de prognostic nefavorabil pentru supraviețuirea pe termen scurt. Una dintre posibilele explicații pentru aceste diferențe este abordarea terapeutică controversată.

Controverse terapeutice

În ciuda importanței sale clinice, AAV cu implicare pulmonară interstițială nu beneficiază de un tratament standardizat din cauza lipsei studiilor controlate, iar strategiile terapeutice actuale se bazează în mare măsură pe tratamentele sistemice utilizate în AAV [19, 20]. De regulă, activitatea inflamatorie din vasculită este redusă prin administrarea de corticosteroizi (CS) în combinație cu ciclofosamidă (CYC) sau, cel mai frecvent, rituximab (RTX). În studiul publicat de Comarmond C. și colegii, rata decesului a fost de 83% la pacienții tratați doar cu glucocorticoizi, comparativ cu 48% la cei care au primit glucocorticoizi în asociere cu CYC, subliniind importanța terapiei combinate în reducerea mortalității [14]. Printre alte opțiuni imunomodulatoare Metotrexatul (MTX), azatioprina (AZA) și micofenolatul mofetil (MMF)

reprezintă alternative eficiente. Este de remarcat că MMF se asociază cu un risc crescut de recădere. RTX (rituximab) este considerat un tratament sigur la pacienții cu PID cauzate de colagenoze, deși se asociază cu un risc crescut de infecții și toxicitate pulmonară acută, pe lângă reacțiile adverse legate de infuzie [21, 22]. Aceste studii și au servit drept fundamentul aplicării acestor scheme de tratament și la pacienții cu AAV și afectare pulmonară interstițială. Ulterior, mai multe cercetări pe pacienți cu AAV-PID au confirmat lipsa de eficacitate a acestora [16, 23]. Mai mult, terapia de menținere cu corticosteroizi și imunosupresoare a crescut riscul de infecții, ce de cele mai dese ori a determinat creșterea mortalității în acest grup [24, 25].

În plus, la pacienții cu *pattern* UIP, asemănările histologice și radiologice cu FPI pot sugera utilizarea terapiilor antifibrotice, respectiv pirfenidonă și nintedanib în conformitate cu ghidurile existente. Studiul INBUILD, un studiu, dublu-orb, controlat placebo, a demonstrat eficacitatea nintedanibului nu doar în fibroza pulmonară idiopatică, ci și într-o gamă largă de boli pulmonare fibrozante [26]. Deși evidențele sunt solide despre beneficiul acestui medicament antifibrotic la pacienții cu fibroză pulmonară progresivă, o limitare este că în cohorta

Tabel 1.

Profil comparativ al spectrului de entități cu anticorpi ANCA

Caracteristică	AAV (fără PID)	AAV + PID	PID izolat ANCA-pozitiv	PID idiopatic (ANCA negativ)
Particularități clinice	Simptome constituționale + afectare multi-organ	Semne sistemice similare AAV, + predomină dispnee progresivă și tuse cronică; +/-hemoragia alveolară posibilă	Tabloul clinic aproape identic cu FPI	Dispnee progresivă, tuse cronică
Manifestări imagistice	Fără modificări interstițiale pulmonare specifice; hemoragie alveolară acută	Pattern predominant UIP (43–83%), NSIP (≈39%) sau OP;	UIP frecvent, NSIP fibrotic	UIP tipic, NSIP etc
Tratament	CS ± CYC/RTX; (AZA, MMF, MTX)	CS± CYC/RTX; răspuns slab în UIP; risc crescut de infecții; +/- (nintedanib, pirfenidonă)	- Inițial tratați ca FPI; -necesită reevaluare; - terapie antifibrotică +/- monitorizare imunologică	Antifibrotice (nintedanib, pirfenidonă); corticoterapia în UIP nu aduce beneficii
Prognostic	Variabil, dependent de severitatea organelor implicate; mortalitate prin insuficiență renală sau complicații vasculitice	Prognostic nefavorabil, mai ales în UIP; mortalitate ridicată;	Prognostic intermediar; un subset evoluează către AAV; mortalitate legată de progresia fibrozei	Prognostic nefavorabil (în special UIP); supraviețuire ≈ redusă la 3–5 ani în FPI
Abrevieri: AAV – vasculite ANCA pozitive, PID – pneumopatie interstițială difuză, UIP – pneumonită interstițială uzuală/comună, NSIP – pneumonită interstițială nespecifică, OP- pneumonită organizantă, CS – corticosteroizi, MTX – metotrexat, MMF – micofenolat mofetil, AZA – azatioprină, CYC – ciclofosamidă, RTX - rituximab				

de studiu au fost incluși în special pacienți cu sclerodermie și PID, eficiența nintedanibului anume la pacienții cu AAV-PID rămâne incertă. Reperele clinice, imagistice de pronostic și particularități de evoluție și tratament au fost sumarizate în tabelul 1.

Concluzii.

PID este o complicație rară a vasculitelor MPO-ANCA și PR3-ANCA, asociată cu un prognostic nefavorabil. De cele mai multe ori, fibroza pulmonară precede sau apare concomitent cu debutul simptomelor de vasculită sistemică. Vasculita ANCA trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al fibrozei pulmonare „idiopatice”, astfel testarea ANCA ar trebui să facă parte din algoritmul diagnostic al pneumopatiilor interstițiale difuze, atât la debut, cât și periodic pe parcursul evoluției bolii. Sunt necesare studii dedicate pe cohorte extinse de pacienți cu pneumopatii interstițiale asociate ANCA pentru elaborarea unor protocoale terapeutice optimizate pentru această subpopulație de pacienți.

Bibliografie.

1. Watts R.A., Scott D.G. *ANCA vasculitis: to lump or split? Why we should study MPA and GPA separately.* *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51(12): p. 2115-7.
2. Qasim A., Patel J.B. *ANCA-Associated Vasculitis.* 2025. <https://doi.org/NBK554372> [bookaccession]
3. Doliner B., Rodriguez K., Montesi S.B., et al. *Interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis: associated factors, radiographic features and mortality.* *Rheumatology (Oxford)*, 2023; 62(2): p. 716-725.
4. Alba M.A., Flores-Suarez L.F., Henderson A.G., et al. *Interstitial lung disease in ANCA vasculitis.* *Autoimmun Rev*, 2017; 16(7): p. 722-729.
5. Schirmer J.H., Wright M.N., et al. *Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort.* *Rheumatology (Oxford)*, 2016; 55(1): p. 71-9.
6. Fernandez Casares M., Gonzalez A., et al. *Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis.* *Clin Rheumatol*, 2015; 34(7): p. 1273-7.
7. Kagiya N., Takayanagi N., et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* *BMJ Open Respir Res*, 2015; 2(1): p. e000058.
8. Eleftheriou D., Katsenos, S. et al. *Pulmonary fibrosis presenting as an early manifestation of microscopic polyangiitis.* *Monaldi Arch Chest Dis*, 2012; 77(3-4): p. 141-4.
9. Tanaka T., Otani K., Egashira R., et al. *Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients.* *Respir Med*, 2012; 106(12): p. 1765-70.
10. Kono M., Nakamura Y., et al. *Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis.* *PLoS One*, 2014; 9(4): p. e94775.
11. Nozu T., Kondo M., Suzuki K., et al. *A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients.* *Respiration*, 2009; 77(4): p. 407-15.
12. Ando M., Miyazaki E., Ishii T., et al. *Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis.* *Respir Med*, 2013; 107(4): p. 608-15.
13. Huang H., Wang Y.X., Jiang C.G., et al. *A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China.* *BMC Pulm Med*, 2014; 14: p. 8.
14. 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 (Baltimore)*, 2014; 93(24): p. 340-349.
15. Yamagata M., Ikeda K., Tsushima K., et al. *Prevalence and Responsiveness to Treatment of Lung Abnormalities on Chest Computed Tomography in Patients With Microscopic Polyangiitis: A Multicenter, Longitudinal, Retrospective Study of One Hundred Fifty Consecutive Hospital-Based Japanese Patients.* *Arthritis Rheumatol*, 2016; 68(3): p. 713-23.
16. Maillet T., Goletto T., Beltramo G., et al. *Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor.* *J Autoimmun*, 2020; 106: p. 102338.
17. Imokawa S., Uehara M., Uto T., et al. *Organizing pneumonia associated with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody.* *Respirol Case Rep*, 2015; 3(4): p. 122-4.
18. Takada K., Miyamoto A., Nakahama H., et al. *Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with a unique imaging presentation of organizing pneumonia: A case report.* *Respir Med Case Rep*, 2020; 31: p. 101294.
19. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., et al. *EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis.* *Ann Rheum Dis*, 2016; 75(9): p. 1583-94.
20. Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J.H., et al. *EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.* *Ann Rheum Dis*, 2024; 83(1): p. 30-47.
21. Xu C., Xu Z., Ren J. *Use of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a narrative review.* *Front Med (Lausanne)*, 2025; 12: p. 1555442.

22. Vacchi C., Manfredi A., Cassone G., et al. *Efficacy and safety of rituximab in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease*. *Drugs Context*, 2021; 10.
23. Shi J., Shen Q., Chen X.M., et al. *Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal involvement: a study of 124 Chinese patients*. *BMC Nephrol*, 2019; 20(1): p. 339.
24. Ono N., Inoue Y., Miyamura T., et al. *The Association of Airway Comorbidities With the Clinical Phenotypes and Outcomes of Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Vasculitis*. *J Rheumatol*, 2021; 48(3): p. 417-425.
25. Zhao W., Dai H., Liu Y., et al. *Clinical features and prognosis of microscopic polyangiitis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis*. *Clin Respir J*, 2019; 13(7): p. 460-466.
26. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., et al. *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. *N Engl J Med*, 2019; 381(18): p. 1718-1727.