

Síndrome pulmo-renal en poliangeitis con granulomatosis (Granulomatosis de Wegener): estudio de 13 casos

Sebastián Andrés Muñoz¹, Alberto Omar Orden², Ignacio Javier Gandino¹, Rubén Francisco Barbera³, Bruno Lococo⁴, Valeria Alberton⁵, Alberto Allievi⁶

¹Servicio de Clínica Médica División "A", Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

²Jefe de Servicio de Reumatología, Hospital Aeronáutico Central.

³Servicio de Clínica Médica, Clínica San Camilo.

⁴Jefe de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

⁶Ex-Jefe del Servicio de Clínica Médica División "A", Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

Instituciones asociadas a la Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

Resumen

Las vasculitis ANCA asociadas son la causa más frecuente de síndrome pulmo-renal (SPR); dentro de este grupo se halla la poliangeitis con granulomatosis (GPA). El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes con SPR y GPA, y comparar su sobrevida con un grupo de GPA graves sin SPR. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 37 casos de GPA pertenecientes a dos centros terciarios de la Ciudad de Buenos Aires. Se incluyeron para el análisis 13 casos con GPA/SPR; 7 fueron de sexo femenino, la media de edad al diagnóstico fue de 48 años. La media de seguimiento fue 4,66 años. El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) inicial fue de $31,31 \pm 7,99$ vs. $18,19 \pm 4,45$ en el grupo de GPA sin SPR. Doce casos fueron ANCA-c positivos. El tratamiento consistió inicialmente en esteroides y ciclofosfamida; en los casos cuyo compromiso renal fue severo (creatinina plasmática ≥ 5 mg/dl) se realizó plasmaféresis y diálisis. Se obtuvo la remisión en 8 casos; 2 recayeron durante el seguimiento. Se observaron 6 muertes; 2 fueron debidas a la actividad de la enfermedad, 3 debidas a infecciones y 1 a un accidente cerebrovascular. Todos fallecieron dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico. La mortalidad a los 30 días fue 38,46% en el grupo de GPA/SPR vs. 4,16% en el grupo de GPA sin SPR. El SPR es una de las formas más graves de la GPA y conlleva una elevada morbimortalidad. El diagnóstico debe ser rápido, excluyéndose otras posibles etiologías para poder instaurar un adecuado tratamiento que pueda modificar la mortalidad temprana que se observa en este síndrome. La determinación precoz de los ANCA en el contexto clínico adecuado sería una herramienta de gran utilidad diagnóstica.

Palabras clave: vasculitis sistémicas, vasculitis ANCA asociadas, Granulomatosis de Wegener, síndrome pulmo-renal.

Correspondencia

Dr. Sebastián Andrés Muñoz, Servicio de Clínica Médica División "A".

Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356 (CP: 1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: sebastianamunoz@gmail.com

Summary

ANCA-associated vasculitis is the most frequent cause of pulmonary renal syndrome (PRS); granulomatosis with polyangiitis (GPA) belongs to this group. The aim of this study was to describe the clinical and laboratory features of patients with GPA and PRS, and to compare their survival with a group of severe GPA without PRS. We retrospectively reviewed the medical records of 37 cases of GPA from two tertiary centers in the city of Buenos Aires. Thirteen cases with GPA/PRS were included for the analysis. Seven cases were female; at diagnosis the mean age was 48 years. Mean follow-up was 4.66 years. The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) was 31.31 ± 7.99 in GPA/PRS vs. 18.19 ± 4.45 in GPA without PRS. Twelve cases were c-ANCA positive. Corticosteroid and cyclophosphamide were the initial treatment, and in cases where renal involvement was severe (serum creatinine ≥ 5 mg/dl), plasmapheresis and dialysis were performed. Remission was achieved in 8 cases; 2 relapses were observed during follow-up. There were 6 deaths; two were due to disease activity, 3 due to infections and 1 due to stroke. All died within 12 months after the diagnosis of the disease; the 30-day mortality rate was 38.46% in GPA/PRS vs. 4.16% in GPA without PRS. The PRS is one of the most severe clinical forms of GPA, with high morbidity and mortality. Early diagnosis and appropriate treatment could modify disease prognosis. ANCA test is a useful tool for diagnosis.

Key words: systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, Wegener's Granulomatosis, pulmonary renal syndrome.

Introducción

El SPR se define como la combinación de hemorragia pulmonar difusa y glomerulonefritis extracapilar o necrotizante. Las causas más frecuentes de SPR son las vasculitis de pequeños vasos ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo) asociadas, la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal (Síndrome de Goodpasture) y el lupus eritematoso sistémico¹⁻³.

Bajo la denominación de vasculitis ANCA asociadas se incluyen la poliangeitis microscópica, la poliangeitis con granulomatosis (GPA) (Granulomatosis de Wegener) y la poliangeitis con granulomatosis eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss)⁴. La GPA es una enfermedad crónica, inflamatoria y sistémica caracterizada por lesiones granulomatosas, necrosis tisular y vasculitis de pequeños y medianos vasos; cualquier órgano o sistema puede estar comprometido, siendo lo habitual la afección del tracto respiratorio superior, el pulmón y el riñón⁵. Una de las manifestaciones más graves de la GPA es el compromiso pulmonar y renal en forma de hemorragia alveolar y glomerulonefritis rápidamente evolutiva respectivamente.

El objetivo de nuestro trabajo fue realizar una revisión detallada de las características clínicas y de laboratorio de 13 casos de GPA con síndrome pulmo-renal, y comparar la sobrevida con un grupo de GPA graves sin SPR.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos de una cohorte de 37 casos con diagnóstico de GPA entre los años 1994 y 2010 en dos centros terciarios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y Hospital Aeronáutico Central)⁶. Fueron incluidos para este análisis 13 casos de GPA con diagnóstico de síndrome pulmo-renal, y 24 casos de GPA sin síndrome pulmo-renal. Todos los casos incluidos cumplieron al menos con dos de los cinco criterios clasificatorios de enfermedad de Wegener del Colegio Americano de Reumatología⁷.

Definiciones

Hemorragia alveolar: fue determinada, clínicamente, por la presencia de disnea y/o hemoptisis y/o anemia y/o insuficiencia respiratoria aguda junto a una radiografía o tomografía de tórax con infiltrados de distribución alveolar. Evidencia en el estudio fibrobronoscópico con lavado broncoalveolar de sangrado macroscópico y/o macrófagos cargados con hemoderina en el estudio citológico del líquido^{8,9}.

Compromiso renal: definido por la presencia de microhematuria de origen glomerular (≥ 5 glóbulos rojos dismórficos por campo de alta definición y/o cilindros hemáticos) en el sedimento de orina y/o proteinuria¹⁰. Hallazgo en la anatomía patológica de glomerulonefritis proliferativa extracapilar focal o difusa con presencia de semilunas o lesiones necrotizantes, y ausencia de depósitos inmunes (glomerulonefritis pauciinmune).

Insuficiencia renal aguda: se definió como el aumento reciente (horas o días) del valor de creatinina plasmática y/o caída del flujo urinario (creatinina $>1,3$ mg/dl o incremento $>1,5$ veces del valor basal o disminución del filtrado glomerular $>25\%$; flujo urinario $<0,5$ ml/kg/h)¹¹.

Para los diferentes niveles de severidad de la enfermedad, se utilizó la categorización propuesta por el grupo europeo de estudio vasculitis (EUVAS)¹²; para las definiciones de enfermedad-estados de actividad y respuesta terapéutica se utilizaron las recomendadas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)¹³.

Evaluación de la enfermedad y medición de resultados

Actividad de la enfermedad: se utilizó el Birmingham Vasculitis Activity Score modificado versión 3 (BVAS v.3) al momento del diagnóstico¹⁴.

Daño: para la evaluación del daño permanente (acumulado) de la enfermedad se utilizó el Vasculitis Damage Index (VDI) al fin del seguimiento¹⁵.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como n y porcentaje, y las cuantitativas como media y desvío estándar. Para estimar la probabilidad de sobrevida acumulada se utilizó el método de Kaplan-Meier y se construyeron curvas de supervivencia para los casos de GPA con y sin SPR. Se analizó la diferencia entre las curvas a cinco años, estimándose por Log Rank Test y considerándose significativo un p-valor menor a 0,05. Los análisis estadísticos fueron efectuados utilizando el programa SPSS versión 18 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

En la Tabla 1 se detallan en forma comparativa las características demográficas, de laboratorio y el índice de actividad al momento del diagnóstico de los casos de GPA/SPR y GPA sin SPR. Las manifestaciones clínicas del grupo de GPA/SPR agrupadas por órganos o sistemas se detallan

	GPA/SPR (n=13)	GPA sin SPR (n=24)	GPA (n=37)
Edad al diagnóstico (años); media ± DS	48,0 ± 15,3	48,8 ± 15,0	48,5 ± 12,01
Masculino; n (%)	6 (46,15)	13 (54,16)	19 (51,3)
Seguimiento (años); media ± DS	4,66 ± 5,53	6,36 ± 4,62	6,2 ± 5,07
ANCA (IFI) +; n (%)	13 (100)	21 (87,50)	34 (91,9)
ANCA-c	12 (92,31)	20 (83,33)	32 (86,5)
ANCA-p	1 (7,69)	1 (4,16)	2 (5,4)
BVAS; media ± DS	31,31 ± 7,99	18,19 ± 4,45	22,8 ± 5,7
GPA: Poliangeitis con granulomatosis; GPA/SPR: Poliangeitis con granulomatosis y síndrome pulmo-renal; GPA sin SPR: Poliangeitis con granulomatosis sin síndrome pulmo-renal; DS: Desvío estándar; ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; IFI: Inmunofluorescencia indirecta; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Index.			

Tabla 1. Comparación entre las características demográficas, de laboratorio e índice de actividad al diagnóstico de los casos GPA/SPR y GPA sin SPR.

en la Figura 1. Todos los casos de GPA/SPR presentaron al momento del diagnóstico signos y síntomas generales (astenia, adinamia, anorexia), compromiso pulmonar y renal. Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas más frecuentes, la vasculitis leucocitoclástica cutánea estuvo presente en 4 casos y 3 presentaron compromiso de nervio periférico (polineuropatía sensitivo-motora en dos y

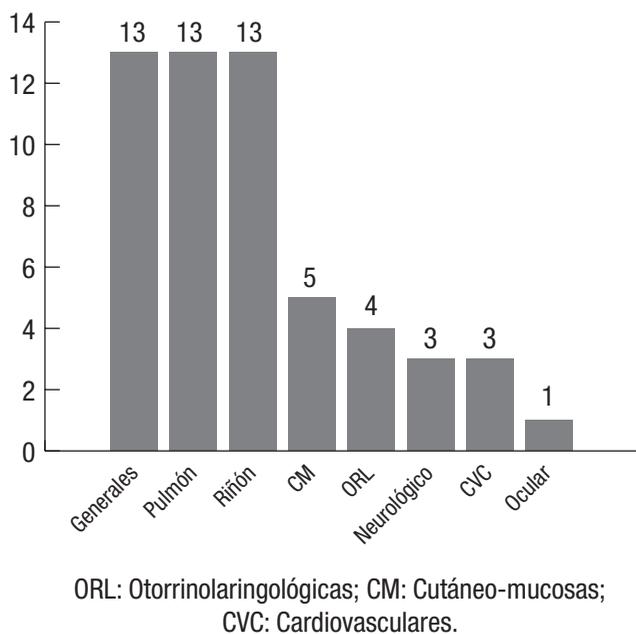


Figura 1. Manifestaciones clínicas de los 13 casos de SPR/GPA.

mononeuritis múltiple en uno). Tres casos tuvieron insuficiencia cardíaca aguda.

Los 13 casos fueron ANCA positivos al momento del diagnóstico, 12 (92,31%) ANCA-c positivos y solo un caso fue ANCA-p positivo. Este último caso además de presentar hemorragia alveolar y compromiso renal (glomerulonefritis necrotizante y proliferativa extracapilar focal pauciinmune) tuvo vasculitis cutánea, hipoacusia neurosensorial, sinusitis crónica y nódulos pulmonares.

Se realizó biopsia renal en 7 casos al momento del diagnóstico, todos presentaron en la anatomía patológica una glomerulonefritis necrotizante y proliferativa extracapilar pauciinmune; en solo uno, además, se observó en la inmunofluorescencia depósitos lineales (Síndrome de superposición). En ninguna de las biopsias se observaron lesiones granulomatosas.

Todos los casos recibieron esteroides por vía endovenosa (EV) (metilprednisolona 500-1000 mg por tres días) y 10 casos ciclofosfamida (CF) en pulsos mensuales EV (15 mg/kg de peso) o por vía oral (2 mg/kg de peso) como tratamiento de inducción. En casos puntuales, debido a la falta de respuesta inicial, contraindicación formal para el uso de CF o recaída se utilizaron como alternativas terapéuticas inmunoglobulina humana hiperinmune, bloqueantes del TNF-alfa (infliximab) o anti-CD20 (rituximab). En aquellos casos cuyo compromiso renal fue severo (creatinina plasmática ≥ 5 mg/dl) se instauró tratamiento con plasmaféresis (4 casos) y diálisis (2 casos) (Tabla 2).

Ocho (61,54%) casos lograron la remisión de la enfermedad, siendo completa en 5 y parcial en 3 casos. En el seguimiento posterior solo hubo 2 recaídas; el órgano afectado en estos casos fue el pulmón en forma de hemorragia alveolar.

La mortalidad global fue del 46,15% (6 casos); 2 muertes fueron debidas a la actividad de la enfermedad (insuficiencia respiratoria secundaria a hemorragia alveolar), 3 debidas a infecciones y 1 a un accidente cerebrovascular. Ninguno falleció como consecuencia directa de la afección renal. Todos fallecieron dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico de la enfermedad; cinco de los 6 (38,46%) casos fallecieron dentro del primer mes (Tabla 2). En la Figura 2 se detallan las curvas de supervivencia de los casos de GPA/SPR y casos de GPA sin SPR de nuestra serie de 37 casos de GPA. Se puede observar que, si bien a largo plazo la supervivencia de ambos grupos es similar ($p=0,2$), la mortalidad temprana de los casos de GPA/SPR es mayor (38,46% vs. 4,16%) comparada con las GPA sin SPR.

De los casos fallecidos, cinco (83,33%) tenían al diag-

	GPA/SPR (n=13)	GPA sin SPR (n=24)	GPA (n=37)
Tratamiento de inducción; n (%)			
Metilprednisolona EV	13 (100)	24 (100)	37 (100)
Ciclofosfamida	10 (76,92)	23 (95,83)	33 (89,18)
Plasmaféresis	4 (30,76)	3 (12,5)	7 (18,91)
Rituximab	1 (7,7)	3 (12,5)	4 (10,81)
Inmunoglobulina EV	2 (15,4)	0	2 (5,4)
Infliximab	1 (7,7)	0	1 (2,7)
Evolución; n (%)			
Remisión	8 (61,54)	17 (70,83)	24 (64,86)
Recaídas	2 (25)	10 (41,66)	12 (32,43)
Mortalidad global	6 (46,15)	8 (33,33)	14 (37,8)
Mortalidad 30 días	5 (38,46)	1 (4,16)	6 (16,21)
Diálisis	2 (15,4)	2 (8,33)	4 (10,8)
GPA: Poliangeítis con granulomatosis; GPA/SPR: Poliangeítis con granulomatosis con síndrome pulmo-renal; GPA sin SPR: Poliangeítis con granulomatosis sin síndrome pulmo-renal; EV: Endovenosa.			

Tabla 2. Tratamientos recibidos y evolución de la enfermedad en los casos de GPA/SPR y GPA sin SPR.

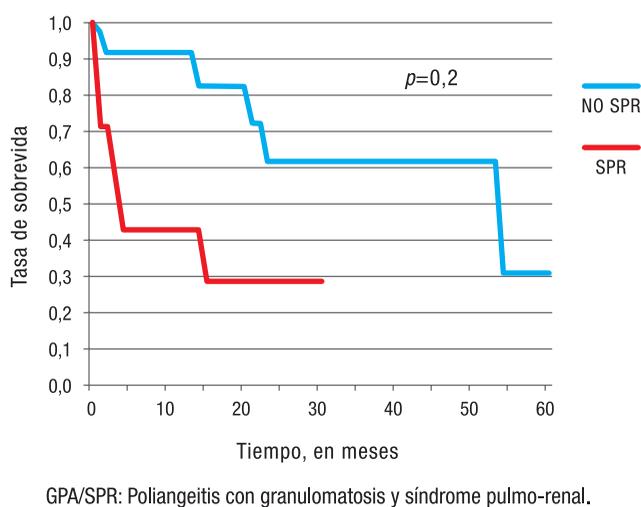


Figura 2. Curva de supervivencia comparativa entre GPA/SPR y GPA sin SPR.

nóstico inicial IRA, mientras que solo 1 de 7 (14,29%) casos vivos la presentaban.

Cuatro casos presentaron durante la evolución herpes zoster como complicación del tratamiento inmunosupresor y el 14,29% (1/7 casos) de los sobrevivientes continuaron en diálisis crónica.

El índice de daño acumulado (VDI) de los 7 casos vivos al finalizar el seguimiento fue una mediana de 1 (0-7).

Discusión

El SPR, independientemente de la etiología subyacente, implica un gran desafío diagnóstico y terapéutico para el equipo de salud. Este síndrome exhibe una importante heterogeneidad en la presentación clínica, en la severidad y el pronóstico. El reconocimiento temprano depende de un elevado índice de sospecha clínico, la utilización juiciosa de estudios serológicos, radiológicos, histológicos y por supuesto la exclusión de diagnósticos alternativos. La presentación frecuente del SPR es un paciente que se presente con disnea progresiva, hemoptisis, fiebre, infiltrados pulmonares y compromiso renal. Un número significativo de casos se deterioran rápidamente requiriendo ingreso urgente a unidad de cuidados críticos, con asistencia respiratoria mecánica y diálisis de urgencia. En estos casos, el diagnóstico no suele ser claro inicialmente. Es aquí donde ciertos datos del examen clínico y de laboratorio ayudan a establecer el diagnóstico de SPR; los síntomas constitucionales (anorexia, astenia y pérdida de peso), la presencia de rash purpúrico, artralgias, el compromiso del sistema nervioso periférico y el sedimento de orina activo son datos clínicos relevantes y muy útiles para la disquisición diagnóstica. No existe un solo test de laboratorio diagnóstico, pero la determinación de los ANCA en este contexto son sumamente importantes para la toma de decisiones clínicas con elevada sensibilidad y especificidad^{16,17}.

Sin lugar a dudas, distinguir entre vasculitis e infección es esencial; más aún debemos tener en cuenta que ciertas infecciones son desencadenantes de vasculitis preexistentes. Las muestras microbiológicas persistentemente negativas en el contexto de una enfermedad inflamatoria, hace el diagnóstico de vasculitis más probable. La realización de una fibrobroncoscopia, cuando sea seguro y factible, debería ser realizada para excluir infecciones y confirmar la hemorragia alveolar.

Antes de comenzar la inmunosupresión, la confirmación histológica de vasculitis es recomendable; el riñón y

el pulmón son los órganos más accesibles para la toma de muestra. En este sentido, la biopsia percutánea de riñón es más oportuna debido a una menor morbilidad que la pulmonar, la cual solo debe realizarse cuando no existe otra posibilidad de obtener una muestra en otro órgano. Clásicamente, la histopatología renal de la GPA muestra una glomerulonefritis necrotizante y/o extracapilar que puede ser focal o difusa de acuerdo al momento evolutivo en que se realice la biopsia, y en el estudio de inmunofluorescencia ausencia o escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Con menor frecuencia pueden hallarse signos de vasculitis leucocitoclástica o la presencia de lesiones granulomatosas.

El tratamiento del SPR/GPA requiere por un lado de las medidas de sostén aportadas en las unidades de cuidados críticos, como ser el soporte ventilatorio no invasivo o de ser necesario el invasivo (asistencia respiratoria mecánica), la diálisis, el uso de fármacos inotrópicos y los antibióticos, y por otro lado del tratamiento específico recomendado en las vasculitis ANCA asociadas (agentes inmunosupresores y procedimientos como el recambio plasmático que intervienen en la remoción de la circulación de los ANCA y de sustancias biológicamente activas).

La intensidad de la inmunosupresión dependerá de la extensión y severidad de la enfermedad. Por lo general el SPR/GPA entra en la categoría de enfermedad generalizada o severa/con compromiso de vida¹², en donde la recomendación es la utilización de esteroides parenterales (usualmente metilprednisolona 500-1000 mg por 3-5 días) y ciclofosfamida oral o endovenosa (2 mg/kg/peso y 15 mg/kg/peso respectivamente). Nuestro grupo, basados en el estudio CYCLOPS¹⁸, prefiere la utilización de ciclofosfamida endovenosa a la oral. Este estudio demostró que los pulsos endovenosos de ciclofosfamida tuvieron similar eficacia que la vía oral en inducir la remisión de la actividad en vasculitis ANCA asociadas, con menor dosis acumulada y menor riesgo de leucopenia. El momento oportuno para la administración de la ciclofosfamida en el escenario de un SPR con insuficiencia respiratoria y asistencia mecánica ventilatoria es controversial, y varía de acuerdo a la experiencia del equipo interviniente y el caso individual. La utilización de dosis elevadas de inmunoglobulina endovenosa es segura en estos casos, tiene efectos antivasculíticos, y parece ser una alternativa inicial a la administración de ciclofosfamida en casos donde el riesgo de infección es elevado¹⁹.

El estudio MEPEX²⁰ demostró que el recambio plasmático produce una mejoría de la función renal en las

vasculitis ANCA asociadas cuando el valor de la creatinina plasmática era mayor a 500 $\mu\text{mol/l}$, pero también podría beneficiarse aquellos casos con menor compromiso renal²¹. Aún queda por confirmar si la plasmaféresis es útil para modificar la sobrevida en casos con compromiso pulmonar en forma de hemorragia alveolar. Para ello se encuentra en marcha el estudio PEXIVAS (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00987389) que evaluará la eficacia de la plasmaféresis en caso de ANCA vasculitis con compromiso renal y hemorragia pulmonar de cualquier severidad.

La depleción de linfocitos CD20 con el anticuerpo monoclonal rituximab parece tener un mejor perfil de seguridad que la ciclofosfamida, es efectivo en la remisión de la actividad en vasculitis ANCA asociadas, con la ventaja de ser aún mejor que ciclofosfamida en el subgrupo de vasculitis refractarias o recaídas²²⁻²⁴. Por ahora la indicación apropiada en el SPR espera ser confirmada.

Una alternativa a tener en cuenta en hemorragias pulmonares refractarias es el factor VII recombinante (rFVIIa) endovenoso o endobronquial. El rFVIIa promueve la hemostasia activando la vía extrínseca de la coagulación, y a pesar de que inicialmente se utilizó para el tratamiento de la hemofilia, su uso se extendió a casos de hemorragia alveolar masiva por diferentes causas²⁵⁻²⁸ y más recientemente a las vasculitis ANCA asociadas con resultados prometedores²⁹⁻³¹. Aún faltan trabajos a mediana y gran escala como para utilizar esta opción terapéutica en la práctica clínica diaria.

La búsqueda de nuevas terapéuticas se basa en hechos clínicos evidentes que también nosotros observamos. La mortalidad global del SPR permanece extremadamente elevada a pesar de los tratamientos actuales. En las distintas series es del 50-60% (independientemente de la etiología del SPR)³², y es muy elevada inicialmente sobre todo en los primeros 30 días (27-36%)^{33,34} estando directamente relacionada con la actividad de la enfermedad (hemorragia alveolar), las infecciones (íntimamente relacionadas con el tratamiento inmunosupresor - altas dosis de esteroides y ciclofosfamida) y a la insuficiencia renal (mortalidad temprana)³⁴. Aquí es donde se deben hacer los mejores esfuerzos, ya que superado este primer momento de la enfermedad la sobrevida a largo plazo es similar a otros subgrupos de vasculitis ANCA asociadas sin SPR (67-75% a dos años)^{32,35,36}.

Conclusiones

El SPR es sin dudas una de las formas más graves de la GPA, conlleva una elevada morbilidad y genera un gran desafío diagnóstico y terapéutico para el equipo médico, sobre todo en áreas críticas.

El diagnóstico debe ser rápido, agresivo y certero, excluyéndose otras posibles etiologías para poder instaurar un adecuado tratamiento inmunosupresor que pueda modificar la mortalidad temprana que se observa en este síndrome. La determinación precoz de los ANCA en el contexto clínico adecuado sería una herramienta de gran utilidad para dicho propósito.

Potenciales refinamientos terapéuticos irán delineando y adjudicando el lugar apropiado para los fármacos y procedimientos existentes (ej. plasmaféresis), incorporando nuevas y prometedoras drogas en el armamentario terapéutico del SPR.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés al momento de la redacción del presente trabajo.

Bibliografía

1. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani RA. Pulmonary-renal syndrome: An update for respiratory physicians. *Respiratory Medicine* 2011; 105:1423-1421.
2. Saxena R, Bygren P, Arvastson B, Wieslander J. Circulating autoantibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary renal syndrome. *J Intern Med* 1995; 238:143-152.
3. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156:440-445.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):187-192.
5. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
6. Orden AO, Muñoz SA, Basta MC, Allievi A. Clinical Features and Outcomes of 37 Argentinean Patients with Severe Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener Granulomatosis). *J Clin Rheumatol* 2013; 19(2):62-66.
7. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1101-1107.
8. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25:583-592.
9. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137(5):1164-1171.
10. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348:2330-2338.
11. Akay A, Turkmen K, Lee DW, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3:129-140.
12. 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.
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR Recommendations for Conducting Clinical Studies and/or Trials in systemic vasculitis: Focus on ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5):605-617.
14. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12):1827-1832.
15. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40(2):371-340.
16. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of Antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on anti-myeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28:1584-1590.
17. Vassilopoulos D, Niles JL, Villa-Forte A, et al. Prevalence of Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with various pulmonary diseases or multiorgan dysfunction. *Arthritis Rheum* 2003; 49(2):151-155.
18. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(10):670-680.
19. Jayne DR, Chapel H, Adu E, et al. Intravenous

- immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93(7):433-439.
20. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7):2180-2188.
 21. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis- a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1):206-213.
 22. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-232.
 23. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211-220.
 24. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:15-23.
 25. Olomu N, Kulkarni R, Monaco-Johnson M. Treatment of severe pulmonary hemorrhage with recombinant factor VII (cFVIIa) in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2002; 22:672-674.
 26. Wheeler MJ, Mead GM, Bhandari S, Fennel J. Recombinant factor VIIa in the management of pulmonary hemorrhage associated with metastatic choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1008-1010.
 27. Macdonald JA, Fraser JS, Foot CL, Tran K. Successful use of recombinant factor VII in the treatment of massive hemoptysis due to community acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:577-579.
 28. Schreiber J, Lautenschlaeger F, Breuer S, Zagrodnick J, Kachel R, Schueck R. Treatment of diffuse pulmonary hemorrhage with factor VIIa. *Euro J Trauma Emerg Surg* 2008; 34:315-318.
 29. Betensley AD, Yankaskas JR. Factor VIIa in alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1291-1292.
 30. Estella A, Jareño A, Perez-Bello Fontaña L. Intrapulmonary administration of activated recombinant activated factor VII in diffuse alveolar hemorrhage: a report of two case stories. *Cases J* 2008; 1:150.
 31. Mandal SK, Sagar G, Sahoo M, Jasuja S. Recombinant activated factor VII for diffuse alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Indian J Nephrol* 2012; 22:130-132.
 32. Gallagher H, Kwan JTC, Jayne DRW. Pulmonary renal syndrome: A 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):42-47.
 33. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Otto M. The role of ANCA and Anti-GBM antibodies in pulmonary-renal syndrome due to Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5:839-846.
 34. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology* 2011; 50:697-702.
 35. Ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, van Schijndel RJ, Hoorntje SJ. Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996; 110:357-362.
 36. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113:656-663.