

# Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un centro de tercer nivel de enfermedad respiratoria (1982-2010)

Luis Felipe Flores-Suárez\* y Marco A. Alba

Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** A pesar de que las manifestaciones respiratorias en las vasculitis asociadas a ANCA son comunes, existen pocos reportes derivados de centros especializados en enfermedades respiratorias. **Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas, radiológicas, de exámenes de laboratorio y el pronóstico de los casos con vasculitis asociadas a ANCA de un centro de tercer nivel especializado en enfermedades respiratorias de la Ciudad de México. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con vasculitis asociada a ANCA diagnosticados entre 1982 y 2010. Los casos fueron identificados en una base de datos de egresos y se clasificaron mediante los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) o las definiciones de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill. **Resultados:** Se describen las características de 74 pacientes con granulomatosis con poliangitis (GPA), de 10 con poliangitis microscópica (MPA) y de 6 con granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA). El tiempo promedio entre la sospecha inicial y el diagnóstico definitivo fue de 30 meses. Al comparar esta serie con otras, las manifestaciones de las vías aéreas fueron semejantes, pero la estenosis subglótica (ESG) fue más frecuente. Durante el tiempo de seguimiento (promedio: 22 meses), la supervivencia en esta serie fue del 83%; el 87% de pacientes alcanzaron la remisión y el 9%, respuesta. Siete pacientes murieron, principalmente por infecciones. **Conclusiones:** Este estudio documenta que, en general, las manifestaciones de las vías aéreas de las VAA en mexicanos son semejantes a lo descrito en la literatura, pero el tiempo para arribar al diagnóstico es largo. Con los datos presentados, insistimos en las manifestaciones respiratorias principales de estos pacientes, particularmente para facilitar el diagnóstico a quienes se dedican a la medicina respiratoria.

**PALABRAS CLAVE:** Vasculitis. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Vías aéreas. Pulmón.

## Abstract

**Introduction:** Respiratory manifestations in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AASV) are common, though their suspicion is lower than expected in respiratory devoted centers, with few descriptions coming from them. **Objective:** To describe the clinical, paraclinical and radiological manifestations, plus the prognosis of AASV patients seen in a respiratory referral center in Mexico City. **Material and methods:** Retrospective review of patients with final diagnosis of AASV, based on the American College of Rheumatology criteria and the 1994 Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature, from 1982 to 2010. **Results:** The characteristics of 74 granulomatosis with polyangiitis, 10 microscopic polyangiitis, and six eosinophilic granulomatosis with polyangiitis cases are described. Mean time elapsed from initial suspicion to definitive diagnosis was 30 months. As expected, respiratory findings dominated this cohort, but no significant differences were observed

### Correspondencia:

\*Luis Felipe Flores-Suárez

Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Calzada de Tlalpan, 4502

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail: felipe98@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 16-01-2014

Fecha de aceptación: 19-05-2014

when compared to other series with AASV, except for a higher frequency of subglottic stenosis. After a mean follow-up of 22 months, 83% of patients were alive, with remission being achieved in 87% and response in 9%. Seven patients died, mostly from infectious complications. Conclusion: This study documents that airway manifestations in Mexican patients with AASV are similar to what has been previously described. However, time to diagnosis is long. Respiratory specialists should be more aware of the modes of presentation in AASV patients in order to facilitate their recognition. (Gac Med Mex. 2015;151:176-85)

**Corresponding author:** Luis Felipe Flores-Suárez, felipe98@prodigy.net.mx

**KEY WORDS:** ANCA-associated vasculitis. Airways. Lung.

## Introducción

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una inflamación de la pared vascular que lleva a la destrucción de la misma y, consecuentemente, a isquemia tisular<sup>1</sup>. Su diagnóstico representa todo un reto, debido no sólo a que los signos y síntomas son diversos y amplios, sino también porque otras enfermedades no asociadas con el desarrollo de inflamación vascular tienen características clínicas, resultados de laboratorio y hallazgos radiológicos semejantes<sup>2</sup>. Por estas razones, la confirmación histológica es fundamental y se recomienda, aunque no siempre es asequible<sup>3</sup>.

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por inflamación de los vasos de pequeño calibre, con predilección por los de las vías respiratorias y los riñones<sup>4</sup>. Bajo este término se agrupan la GPA (Wegener), la MPA y la GEPA (Churg-Strauss). El curso de estas enfermedades puede ser rápido y peligroso, con manifestaciones que ponen en riesgo la vida o provocan un daño irreversible en la función de órganos específicos<sup>5</sup>. Por ello, realizar un diagnóstico oportuno es fundamental para iniciar un tratamiento óptimo con la finalidad de lograr una supervivencia adecuada (actualmente del 80% a los cinco años) y disminuir la probabilidad de desarrollar lesiones crónicas irreversibles que afectan de manera importante la calidad de vida de estos pacientes<sup>6-8</sup>.

Ya que se consideran enfermedades infrecuentes, y existe escasez de datos a este respecto en poblaciones no caucásicas, particularmente en Latinoamérica<sup>9-12</sup>, el objetivo de este estudio es describir las manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas con énfasis en las vías aéreas, así como el pronóstico observado en una serie retrospectiva de 90 pacientes mexicanos derivados exclusivamente de un centro de referencia para las enfermedades respiratorias.

## Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva, con información obtenida a partir del registro de egreso institucional

y de libretas de datos de egresos, en donde se identificaron los términos *granulomatosis*, *granulomatosis de Wegener*, *enfermedad de Wegener*, *síndrome de Wegener*, *vasculitis*, *vasculitis pulmonar*, *síndrome pulmón-riñón*, *síndrome neumorrenal*, *hemorragia alveolar*, *hemorragia alveolar difusa*, *hemorragia pulmonar*, *poliangitis microscópica*, *síndrome de Churg-Strauss*, *eosinofilia pulmonar*, *neumonitis eosinofílica*, *neumonía eosinofílica*, *neumonía eosinofílica aguda*, *neumonía eosinofílica crónica*, *síndrome de Löffler*, *estenosis subglótica*, *estenosis subglótica idiopática*, *estenosis traqueal* y *estenosis traqueal idiopática*. También se acudió al registro del laboratorio clínico, donde se detectaron pruebas de ANCA con resultado positivo, por lo que posteriormente se revisó el expediente clínico en busca de datos pertinentes. Una vez identificados los pacientes con dichos datos, en todos los casos dos autores realizaron una revisión de forma independiente. Cuando hubo discrepancia respecto a la inclusión o no de casos para el análisis, se buscó evidencia que apoyase GPA, MPA o EGPA, y se llegó a un consenso. En caso de resultados de ANCA positivos, si tenían otra explicación (infecciones, neoplasias, uso de fármacos) o si los resultados no se justificaban razonablemente, el caso en cuestión no se consideraba relacionado con una VAA.

El periodo de estudio fue de 1982 a 2010 y la sede, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de México, que es un centro de referencia para enfermedades pulmonares y otorrinolaringológicas que atiende primordialmente a pacientes no asegurados de la zona metropolitana de la Ciudad de México y los Estados aledaños, provenientes sobre todo de las regiones centrales y sureñas del país, si bien hay referencia de pacientes de cualquier parte de la nación. Además, cualquier paciente puede solicitar atención en la Unidad de Urgencias Respiratorias debido a molestias relativas a este aparato, sin referencia previa obligatoria.

La clasificación de las diversas VAA se estableció sobre la base de las definiciones del ACR de 1990 para la GPA<sup>13</sup> y la GEPA<sup>14</sup>. Ya que no existen criterios clasificatorios de la ACR para la MPA, se utilizó la

definición de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis, de 1994, para este tipo de vasculitis<sup>15</sup>.

Con base en un formulario electrónico preestablecido de 400 variables, elaborado por los investigadores, se recolectaron datos referentes al género, la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico inicial sospechado por el médico de referencia (de atención primaria o primer médico tratante en el INER, un especialista de urgencias, medicina interna o neumología), los síntomas iniciales, las manifestaciones clínicas por aparatos y sistemas en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento, y las complicaciones relacionadas con la enfermedad y el tratamiento. Además, se recabaron los resultados de histopatología y los datos de laboratorio iniciales, como los niveles de hemoglobina, de creatinina sérica, de velocidad de sedimentación globular (VSG) y de proteína C reactiva, así como el recuento de leucocitos, con su respectivo diferencial, y de plaquetas. También se registraron los hallazgos de los estudios de radiología simple y tomografía computarizada (TC).

Las manifestaciones recabadas por sistemas fueron las siguientes:

- Articulares, cuando los pacientes presentaron artritis o artralgias.
- Cutáneas: presencia de úlceras cutáneas cuyo origen no era infeccioso o por estasis venosa o insuficiencia arterial crónica, púrpura palpable, nódulos cutáneos, gangrena y en mucosas, úlceras orales persistentes.
- Oculares: úlceras corneales, epiescleritis, escleritis, obstrucción nasolagral, proptosis o masas orbitarias, uveítis o vasculitis retiniana.
- Del sistema nervioso: se dividió en afección periférica, en el caso de la polineuropatía periférica sensitiva o motora, o la mononeuritis múltiple, y afección central, para los infartos cerebrales, las lesiones granulomatosas intracraneales, la meningitis aséptica, la paquimeningitis y la oftalmoplejía externa.
- Gastrointestinales: infarto intestinal o úlceras isquémicas, con evidencia de sangrado del tubo digestivo alto o bajo.
- Cardíacas: miocarditis o pericarditis.
- Renales: hematuria (excluyéndose otro origen), insuficiencia renal aguda asociada a glomerulonefritis rápidamente progresiva con síndrome nefrítico o proteinuria no explicada por otras causas.
- Otorrinolaringológicas: costras persistentes hemorrágicas o úlceras nasales, rinitis, anosmia, sinusitis, epistaxis, erosión en conchas, plenitud ótica, otitis media o interna, acúfenos, otorrea,

parálisis facial, deformidad nasal en «silla de montar», hipoacusia conductiva o neurosensorial de causa no establecida.

- De las vías aéreas y pulmones: ESG y/o traqueal, asma persistente grave de causa no explicada, hemorragia alveolar, nódulos o cavitaciones pulmonares y engrosamiento bronquial o pleural.

Para describir el resultado del tratamiento se utilizaron las definiciones propuestas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), es decir, remisión, respuesta, recaída y presencia de enfermedad refractaria<sup>16</sup>. La actividad de la enfermedad y el daño crónico se midieron con el Índice de Extensión de la Enfermedad (*Disease Extent Index* [DEI])<sup>17</sup> y el Índice de Daño en Vasculitis (*Vasculitis Damage Index* [VDI])<sup>18</sup>, respectivamente. Brevemente, se consideró que un paciente se encontraba en remisión cuando mantenía un tratamiento estable (sin cambio en la dosis o en el número de inmunosupresores o de glucocorticoides) y no existían datos de actividad de la VAA. Se definió como respuesta la reducción del 50% en el DEI, además de la ausencia de nuevas manifestaciones clínicas. La reaparición de las manifestaciones de la VAA una vez alcanzada la remisión se consideró recaída, que podía ser grave, cuando el reinicio de las manifestaciones tenía una intensidad que ponía en peligro la vida o la función de un órgano, o leve, cuando no representaba una amenaza para la vida o la función de un órgano específico. Finalmente, un paciente refractario era aquél cuya actividad medida por el DEI aumentaba en las primeras cuatro semanas después de iniciar el tratamiento atrás el diagnóstico o como la falta de respuesta después de seis semanas de terapia. Para la descripción de las características imanográficas en estudios de TC se usaron las definiciones del glosario internacional publicado en 1996<sup>19</sup>.

## Análisis estadístico

Los resultados de las variables continuas se presentaron como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DS) y las variables categóricas, como porcentajes. La comparación de los datos se realizó mediante la prueba t de Student para las variables continuas y mediante  $\chi^2$  para las categóricas, con el uso del paquete estadístico PAWS statistics versión 18 (SPSS, Inc. 2009, Chicago, Illinois). La significancia estadística se situó con valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se identificaron 102 pacientes con diagnóstico final de GPA, MPA o GEPA (Churg-Strauss) entre 1982 y

**Tabla 1. Características demográficas\***

	GPA	MPA	GEPA	Total
Número de pacientes (%)	74 (82)	10 (11)	6 (7)	90
Hombres/mujeres (%)	30/44 (40.5/59.5)	1/9 (10/90)	4/2 (67/33)	35/55 (39/61)
Edad de diagnóstico (años ± DS)	42 ± 12 años	47 ± 11 años	34 ± 15 años	42 ± 12 años
Seguimiento en meses (intervalo)	21 ± 32 (0.3-198)	19 ± 18 (1.0-46.8)	47 ± 56 (6-148)	22 ± 33 (0.3-198)
Vivos (%)	61 (82)	9 (90)	5 (83)	75 (83)
Muertos (%)	7 (9.5)	0 (0)	0 (0)	7 (8)
Perdidos durante el seguimiento (%)	6 (8)	1 (10)	1 (17)	8 (9)

\*Se muestran porcentajes redondeados.

2010. De ellos, no se tuvo información completa de 12 casos o no se pudieron clasificar de acuerdo con los instrumentos y definiciones empleados, por lo que fueron excluidos. El número de pacientes diagnosticados por década fue el siguiente: 2 de 1982-1989, 9 de 1990 a 1999, 67 de 2000 a 2009 y 12 en el año 2010. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 42 ± 12 años (intervalo: 17-68) y la relación mujer:hombre, de 1.5:1. El diagnóstico más frecuente fue GPA (82%). Las características demográficas se presentan en la tabla 1. El tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 30 ± 62 meses (intervalo: 0.3-414 meses). En relación con los diagnósticos sospechados inicialmente, es importante comentar que, a pesar del largo periodo entre el inicio de la enfermedad y el establecimiento del diagnóstico correcto, solamente en uno de los casos se sospechó en una enfermedad relacionada (poliarteritis nodosa), mientras que alguna otra enfermedad autoinmune (enfermedad inflamatoria ocular, enfermedad pulmonar intersticial, lupus eritematoso generalizado o artritis reumatoide, entre otras) fue sospechada en el 21% de casos.

### Manifestaciones clínicas

El síntoma inicial fue tos en 18 pacientes (20%), disnea, rinitis o fiebre en 15 casos (16.6% cada uno), artralgias en 8 (8.8%), otorrea o plenitud ótica en 7 (7.7%), hipoacusia u ojo rojo o dolor ocular en 4 (4.4% cada uno), disfonía en 3 (3.3%) y úlceras orales en 1 (1.1%). En el momento del diagnóstico 50 pacientes presentaron síntomas generales: 34 (37.8%) presentaron fiebre; 25 (27.8%), debilidad; 21 (23.3%), pérdida de peso (media de 10 kg en dos meses), y 8 (8.9%), diaforesis nocturna. El 62% de los casos tenían afección de más de un órgano (ojos, pulmones, articulaciones, piel, riñones o nervios periféricos), aunque, como era de esperar, el tracto respiratorio fue el más frecuentemente involucrado. El DEI promedio basal fue de 5.27 ± 2.9 (intervalo: 2-13). Los

síntomas extrapulmonares incluyeron manifestaciones articulares (artritis o artralgias) en 37 (41%) casos, renales (insuficiencia renal aguda o síndrome nefrítico) en 22 (24%), oculares inflamatorias (epiescleritis, escleritis, uveitis o masa orbitaria) en 21 (23%), cutáneas (púrpura palpable o úlceras cutáneas) en 14 (15%), del sistema nervioso periférico (neuropatía periférica sensitiva o motora o mononeuritis múltiple) en 13 (14%) y del tracto gastrointestinal (hematoquezia) y el sistema nervioso central (infarto cerebral) en 2 (2%).

### Manifestaciones de las vías aéreas

La afección de las vías aéreas estuvo presente en 85 pacientes (94%), y fue la única documentada en 32 (35.5%). Las que afectaban a las vías aéreas superiores estuvieron presentes en 67 pacientes, mientras que los pulmones se vieron afectados en 39 casos (43%).

El síntoma más frecuente en el momento del diagnóstico de toda la serie retrospectiva estudiada fue la disnea, usualmente leve, en el 58% de casos. Las manifestaciones otorrinolaringológicas fueron las siguientes: tos (49%), rinitis purulenta (33%), constipación nasal (31%), sinusitis (30%) y cada una de las siguientes estuvo presente en < 25% de casos: epistaxis, disfonía, anosmia, rinitis, erosión de cornetes y parálisis facial. En 18 (20%) casos se presentó hemoptisis, que fue el principal síntoma pulmonar. Ocho (9%) pacientes requirieron ventilación mecánica debido a que su enfermedad respiratoria era grave y puso en riesgo su vida. La tabla 2 muestra de forma completa las manifestaciones iniciales de las vías aéreas superiores e inferiores.

En relación con los síntomas y signos característicamente asociados con cada una de las VAA, se identificaron algunos, presentes solamente en la GPA. La deformidad nasal en «silla de montar» y la ESG se hallaron exclusivamente en tal enfermedad; para clasificar su gravedad se usó el sistema propuesto por Myer, et al.<sup>20</sup> mediante el empleo de la nasofibrolaringoscopia flexible:

Tabla 2. Manifestaciones en las vías respiratorias en el momento del diagnóstico\*

	GPA (n = 74)	MPA (n = 10)	GEPA (n = 6)	Total (n = 90)
Disnea	40 (54)	6 (60)	6 (100)	52 (58)
Tos	30 (40.5)	8 (80)	6 (100)	44 (49)
Sinusitis	26 (35)	—	1 (17)	27 (30)
Constipación nasal	24 (32)	2 (20)	2 (33)	28 (31)
Rinorrea purulenta	24 (32)	3 (30)	3 (50)	30 (33)
ESG	23 (31)	—	—	23 (26)
Costras nasales	21 (28)	—	—	21 (23)
Epistaxis	16 (22)	2 (20)	1 (17)	19 (21)
Estertores	15 (20)	3 (30)	1 (17)	19 (21)
Rinitis	15 (20)	1 (10)	2 (33)	18 (20)
Disfonía	15 (20)	—	—	15 (17)
Hemoptisis	13 (18)	5 (50)	—	18 (20)
Estridor laringeo	13 (18)	—	—	13 (14)
Hiposmia/anosmia	5 (7)	—	—	5 (6)
Dolor torácico	2 (3)	2 (20)	—	4 (4)
Traqueomalacia	2 (3)	—	—	2 (2)
Fistula traqueal	1 (1)	—	—	1 (1)
Estenosis bronquial	1 (1)	—	—	1 (1)
Asma	—	—	6 (100)	6 (7)

\*Todos los pacientes presentaron más de una manifestación. Los porcentajes se presentan redondeados.

grado I: hasta el 50% de obstrucción luminal; grado II: del 51 al 70%; grado III: más del 70% con cualquier calibre luminal observado, y grado IV: ausencia de lumen patente. Hubo 23 pacientes con ESG: 18 de grado I, 2 de grado II y 3 de grado III. Otras manifestaciones exclusivas de la GPA fueron: pérdida auditiva en 20 (27%) pacientes, otitis media en 14 (19%), plenitud ótica en 9 (12%), úlceras orales en 9 (12%), otorrea en 6 (8%) y parálisis facial en 3 (4%).

### Evaluación diagnóstica paraclínica

#### Radiología

Todos los pacientes contaban al menos con una radiografía de tórax y/o tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). Estos datos se muestran en la tabla 3. Las radioopacidades o infiltrados parenquimatosos fueron los hallazgos más frecuentes, presentes en la radiografía simple o la TACAR en el 22% de pacientes con GPA, el 50% de pacientes con MPA y en la totalidad de los pacientes con GEPA.

#### Datos de laboratorio

En la tabla 4 se muestran los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales. Se documentó anemia (hemoglobina < 12 g/dl) en 36/89 (40%) enfermos, VSG > 30 mm/h en 20/63 (32%), trombocitosis > 450,000/ $\mu$ l en 13/88 (15%), leucocitosis en 23/88 (26%), creatinina sérica

> 1.5 mg/dl en 12/89 (13.5%) y eosinofilia > 1,500/ $\mu$ l en 7/86 (8%). La única pero esperable y obvia diferencia entre estos parámetros entre las tres VAA fue la eosinofilia, presente en el 83% de pacientes con Churg-Strauss; se encontró también en la GPA (3%), pero en ningún paciente con MPA ( $p < 0.0001$ ). En 67 pacientes (74%) se midieron los ANCA por inmunofluorescencia indirecta (IFI), y las especificidades antigenicas contra proteinasa-3 y mieloperoxidasa por *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) en 30 (34.4%). Es importante señalar que estas pruebas por ambos métodos se introdujeron de forma regular en nuestro centro en 2009, a partir de la creación de la Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias. Anteriormente, en algunos casos se efectuó solamente la medición de ANCA por IFI. Por ende, hubo discrepancias entre el número de pruebas por IFI y ELISA. La positividad por IFI se estableció como aquella en dilución 1:40 y para MPO y PR-3 ANCA en > 20 U/ml para cada una, de acuerdo con el fabricante (Euroimmun, Lübeck, Alemania). Se consideraron como positivos los resultados para anticuerpos antinucleares por IFI a dilución > 1:160; los resultados fueron positivos en 20 pacientes. Además, 13 pacientes tuvieron factor reumatoide positivo, con un intervalo de 27 a 288 UI/ml.

#### Histopatología

Se efectuaron 119 biopsias en 59 pacientes: 109 en 51 pacientes con GPA, 4 en 3 pacientes con MPA y 6 en 5 pacientes con Churg-Strauss (GEPA). En 33 pacientes

**Tabla 3. Hallazgos radiológicos en el momento del diagnóstico\***

	GPA	MPA	GEPA	Total
<b>Rayos X</b>				
- Infiltrados pulmonares micronodulares	12 (16)	4 (40)	5 (83.3)	21 (23)
- Nódulos pulmonares	16 (21.6)	-	-	16 (18)
- Nódulos cavitados	7 (9)	-	-	7 (8)
- Derrame pleural	2 (3)	-	-	2 (2)
<b>TC</b>				
- Hemorragia alveolar	1 (1)	1 (10)	-	2 (2)
- Nódulos pulmonares	12 (16)	1 (10)	1 (16)	14 (16)
- Nódulos cavitados	5 (7)	-	-	5 (5.5)
- Derrame pleural	2 (3)	-	-	2 (2)
- Bronquiectasias	1 (1)	-	1 (17)	2 (2)
- Absceso pulmonar	1 (1)	-	-	1 (1)
- Adenopatía mediastinal	1 (1)	1 (10)	-	2 (2)
- Infiltrado intersticial (vidrio esmerilado) <sup>†</sup>	4 (5)	3 (30)	2 (33)	9 (10)
- Infiltrado intersticial (panalización/fibrosis) <sup>‡</sup>	-	1 (10)	1 (17)	2 (2)
- Infarto pulmonar	-	1 (10)	-	1 (1)

\*Todos los pacientes tuvieron más de una manifestación radiológica. Los porcentajes se presentan redondeados.

<sup>†</sup>Aumento brumoso de la atenuación que respeta los márgenes de la vasculatura y los bronquios adyacentes.

<sup>‡</sup>Quistes agrupados de espacio aéreo con paredes engrosadas bien definidas, usualmente de localización subpleural, con un diámetro de entre 0.3 y 1 cm.

se realizaron dos o más biopsias. En sólo un caso de MPA y Churg-Strauss, en riñón y pulmón, respectivamente, las biopsias mostraron las características clásicas de estas VAA, es decir, glomerulonefritis necrosante pauci-inmune con semilunas en el caso de la MPA y vasculitis de pequeño vaso con un abundante infiltrado eosinofílico en el caso de la GEPA. En la GPA, la histología se consideró positiva cuando se dio la combinación de inflamación granulomatosa compuesta por mezcla de neutrófilos, linfocitos, histiocitos y/o eosinófilos, vasculitis de vasos pequeños a medianos y necrosis geográfica. La relación de especímenes positivos en la biopsia sobre el total de biopsias efectuadas fue, para cada localización, la siguiente: tejido orbitario: 2/3; mucosa nasal: 18/38;

cavidad oral: 4/7; subglotis: 4/12; tráquea o bronquios: 4/18; pulmón: 8/14; riñón: 1/3; piel: 4/6; nervio periférico: 1/1; mama: 1/1, y otros (médula ósea, músculo): 0/6.

### Tratamiento y desenlace

El tratamiento consistió en pulsos de metilprednisolona en 25 casos (27.8%): 22 pacientes recibieron tres bolos de metilprednisolona de 0.5 o 1 g, mientras que un paciente recibió cinco pulsos y otro, seis. El 84.4% de los sujetos reportados en esta serie recibieron prednisona oral ( $n = 76$ ; promedio  $\pm$  DS:  $50 \pm 15$  mg/día; intervalo: 20-80 mg/día) y el 66.7%, ciclofosfamida ( $n = 60$ ; 17 casos con administración por vía oral, 11 por

**Tabla 4. Resultados de laboratorio en el momento del diagnóstico**

Parámetro (media $\pm$ DS)	GPA	MPA	GEPA	Total
VSG, mm/h	$21.5 \pm 14.7$	$26.7 \pm 14.7$	$14 \pm 22$	$21.77 \pm 15.1$
Proteína C reactiva, mg/dl	46.6	$2.6 \pm 3.73$	$0.56 \pm 0.46$	$3.77 \pm 6.32$
Hemoglobina, g/dl	$12.6 \pm 2.7$	$11.15 \pm 2.6$	$14.37 \pm 2.3$	$12.6 \pm 2.7$
Plaquetas $\times 10^3/\text{mm}^3$	$334 \pm 174$	$371 \pm 134$	$390 \pm 155$	$342 \pm 168$
Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$	$8.8 \pm 4$	$10.2 \pm 5$	$12 \pm 5.1$	$9.1 \pm 4.3$
Eosinófilos $\times 10^3/\text{mm}^3$	$0.25 \pm 0.51$	$0.17 \pm 0.11$	$3.9 \pm 3.1$	$0.5 \pm 1.3$
Creatinina (mg/dl)	$1.2 \pm 1.5$	$1 \pm 0.9$	$0.9 \pm 0.17$	$1.2 \pm 1.3$
ANCA por IFI*	53 (71)	10 (100)	4 (66.7)	67 (74)
C-ANCA <sup>†</sup>	41 (77)	5 (50)	0	46 (68.7)
P-ANCA <sup>†</sup>	5 (9.4)	5 (50)	1 (25)	11 (17.9)
ANCA por ELISA*	23 (31)	7 (70)	1 (16.7)	30 (34.4)
PR-3-ANCA <sup>†</sup>	15 (65.2)	0 (0)	0 (0)	15 (48.4)
MPO-ANCA <sup>†</sup>	5 (21.7)	7 (100)	0 (0)	12 (38.7)

\*Número de pacientes en los que se realizó la determinación de ANCA.

<sup>†</sup>Número de pacientes con resultado positivo.

vía intravenosa y en el resto no se especificó la ruta de administración). En el caso de la vía oral, la dosis acumulada promedio fue de  $29 \pm 12.2$  g (intervalo: 13.5-47 g) y en el de la vía intravenosa (media: 7 ± 2 bolos), de  $14 \pm 12.3$  g (intervalo: 0.5-30 g). Otros inmunosupresores utilizados fueron: metotrexato en el 40% de casos (36 individuos; dosis mínima: 10 mg/semana; dosis máxima: 30 mg/semana; promedio:  $21.9 \pm 5.3$ ), azatioprina en el 47.8% (43 casos; dosis mínima: 75 mg/día; dosis máxima: 150 mg/día; promedio:  $120 \pm 27.3$ ), rituximab en el 10% (n = 9; promedio: 2 g de dosis total), micofenolato de mofetilo en el 3.3% (n = 3), trimetoprim-sulfametoxazol en el 18.9% (n = 17, todos con dosis de 800/160 mg tres veces por semana), y la para erradicación de *Staphylococcus aureus* en portadores crónicos en mucosa nasal se usó mupirocina tópica en 19 pacientes (21.1%). Treinta pacientes requirieron tratamiento quirúrgico, todos con diagnóstico de GPA. Dieciocho pacientes se sometieron a una resección del segmento estenótico de la laringe subglótica afectada por la inflamación granulomatosa. Este procedimiento se complementó con frecuentes dilataciones mecánicas y aplicación de mitomicina C tópica en los cuatro cuadrantes del área estenótica. Nueve pacientes requirieron una timpanostomía con inserción de tubos de ventilación para el tratamiento de la otitis media. Finalmente, 14 individuos requirieron una traqueostomía para la protección de la vía aérea.

Se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en el 63.3% (n = 57) de los pacientes; los glucocorticoides fueron los responsables en el 43% (n = 39). Los efectos adversos más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (16.7%) y diabetes mellitus (7.8%), inducidas por glucocorticoides y síndrome de Cushing, que se estableció ante la presencia de hirsutismo, acné, plétora facial, estrías abdominales, giba dorsal y debilidad muscular proximal. En algunos casos también estuvieron presentes las dos primeras complicaciones más frecuentes arriba citadas como parte de las otras manifestaciones del síndrome.

Durante el seguimiento, 7 (7.8%) pacientes murieron y 8 (8.9%) se perdieron, es decir, dejaron de acudir regularmente a la visita médica de control durante más de un año. En un único caso se consideró que la causa del fallecimiento estaba directamente relacionada con la actividad de la enfermedad (hemoptisis masiva en un paciente con MPA). Dos pacientes murieron por causas no relacionadas con la vasculitis (pancreatitis necrosante y hemorragia del tubo digestivo alto). Cuatro pacientes murieron por choque séptico. Es probable que en dos casos la terapia de la VAA contribuyera al desarrollo de la sepsis, ya que se presentaron 0.5 y 2 meses después del

diagnóstico, durante la fase de mayor inmunosupresión debida al tratamiento (inducción a la remisión)<sup>21</sup>. Los otros dos pacientes con choque séptico fallecieron después de 7 y 52 meses de seguimiento.

De los 82 pacientes con seguimiento completo hasta el momento de la obtención de datos, alcanzaron remisión 72 (87%) y respuesta satisfactoria 7 (9%), mientras que 3 (4%) casos fueron refractarios al tratamiento. Las recaídas estuvieron presentes en 33 pacientes (40%), y 15 de ellos presentaron al menos dos episodios de actividad. El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta la primera recaída fue de  $27.5 \pm 19.8$  meses (intervalo: 1-71). La mayoría de los pacientes que recurrieron (28 [85%] pacientes) lo hicieron con la misma manifestación con que habían iniciado su enfermedad. Las recaídas de las vías aéreas superiores e inferiores se observaron en 14 (42%) y 7 (21%) pacientes, respectivamente. Los índices finales de extensión de la enfermedad y de daño crónico (media ± DS) fueron  $3.14 \pm 2.9$  y  $3.12 \pm 2.5$ , respectivamente. Al final del periodo de seguimiento, el 82% de los pacientes (n = 68) tuvieron un puntaje de daño > 0 (VDI = 1 en el 15% [n = 13]; VDI = 2 en el 19% [n = 16]; VDI = 3 en el 9% [n = 8]; VDI = 4 en el 37% [n = 31]). Las manifestaciones más frecuentes de daño crónico documentadas en el VDI fueron las siguientes: pérdida auditiva en el 24% de los pacientes (n = 20; 19 con diagnóstico de GPA y 1 con MPA), deformidad nasal en «silla de montar» en el 23% (n = 19, todos de GPA), ESG que requirió cirugía en el 22% (n = 18, todos de GPA), neuropatía periférica en el 17% (n = 14, 7 casos de GPA, 3 de MPA y 4 de GEPA), disnea crónica en el 15% (n = 13, 3 casos de MPA y el resto, GPA) y ceguera unilateral en el 10% (n = 9, todos de GPA).

## Discusión

Este estudio contribuye a aumentar la información relacionada con las VAA en Latinoamérica, donde los resultados demuestran que, en general, los pacientes mexicanos tienen una presentación clínica, bioquímica y estudios de imagen semejantes a lo reportado en el resto del continente americano. Si bien somos conscientes de que no proporcionamos descubrimientos seminales, este trabajo tiene las siguientes fortalezas: es uno de los pocos que provienen en su totalidad de un centro respiratorio y es el primero que ofrece datos en este contexto en Latinoamérica.

Un aspecto a destacar de la presente serie es el tiempo promedio entre los síntomas iniciales y el diagnóstico final, que fue de 30 meses, cifra similar a la observada en un estudio previo realizado en México

en un Departamento de Reumatología<sup>9</sup>. Este lapso es mayor que el reportado en países con centros especializados en estas enfermedades<sup>22-25</sup>, donde el promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo es de 4-6 meses. A ello contribuye que uno de los problemas más importantes en el ejercicio diagnóstico de las VAA es la falta de criterios específicos para dicho fin. Los criterios del ACR para la clasificación de las vasculitis y las definiciones de nomenclatura de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill son útiles sólo en casos estandarizados y con fines de investigación clínica<sup>26</sup>. Actualmente hay un esfuerzo internacional en marcha, con estricta metodología, para el desarrollo de criterios diagnósticos (*Diagnosis and Classification of Vasculitis [DCVAS]*)<sup>27</sup>, lo cual es altamente necesario.

Existen tres series recientes sobre estas enfermedades en la región<sup>10-12</sup>. La primera, proveniente de Chile y reportada en 2005, incluyó a 123 pacientes, 65 con MPA y 58 con GPA, en el lapso de 11 años<sup>11</sup>. La mortalidad reportada en ese estudio fue, en términos globales, un 10% mayor que la nuestra. La serie más reciente es de Brasil, se limita a la GPA y es la que mayor número de pacientes con esta enfermedad reporta en nuestra región, un total de 123<sup>10</sup>. Los síntomas respiratorios fueron dominantes, como en el caso que nos ocupa, y los pacientes provinieron de Departamentos de Reumatología y Neumología, aunque no se definió cuántos de cada uno. Al igual que en la serie chilena, la mortalidad fue mayor que en la nuestra y se repartió equitativamente entre complicaciones infecciosas, crónicas debidas a la enfermedad y la combinación de ambas causas. En 2007, nosotros reportamos la hasta entonces mayor serie de pacientes con GPA en Latinoamérica<sup>9</sup>. En dicho estudio, proveniente de un centro terciario dedicado a la medicina interna, una cuarta parte de los 65 pacientes atendidos en el Departamento de Reumatología, en un lapso cercano a 30 años, tuvo síntomas pulmonares; los más frecuentes fueron los de las vías aéreas superiores, presentes en tres cuartas partes de los enfermos.

Estudios previos han reportado una incidencia de hemorragia alveolar del 5-45% en la GPA<sup>22,28,29</sup> y del 15-55% en la MPA<sup>30,31</sup>. Esta manifestación es mucho menos frecuente en la GEPA, pues se presenta sólo en el 4% de los pacientes<sup>32</sup>. La mortalidad aguda asociada con esta grave manifestación es aproximadamente del 60% y es seis veces mayor que en los pacientes con vasculitis pero sin la presencia de hemorragia alveolar difusa<sup>24,33</sup>. En la serie de Chile, es llamativo el número de pacientes con hemorragia alveolar difusa, que supera lo observado por nosotros; es incluso más frecuente en la GPA que en la MPA, lo cual contrasta con reportes de diferentes regiones

geográficas donde estas enfermedades son más comunes<sup>22,28-32</sup>. Es probable que ello explique la mayor mortalidad observada. Por otro lado, en contraste con los datos de un estudio epidemiológico efectuado en Perú<sup>12</sup>, parece que en nuestro país es más frecuente la GPA que la MPA, lo cual se observó tanto en el centro donde se efectuó el estudio publicado en 2007<sup>9</sup> como en el presente.

La mayor parte de las descripciones de la enfermedad respiratoria se inserta en datos de cohortes provenientes de Unidades de Nefrología o Reumatología<sup>23,24,31,34,35</sup>, y son pocos los reportes que derivan exclusivamente de centros especializados en atención respiratoria<sup>36-38</sup>. Cuando se comparan las manifestaciones clínicas presentes en el grupo más grande de VAA observado, el de GPA, con las derivadas de una serie realizada en un centro especializado en enfermedades respiratorias, formada por 77 pacientes caucásicos con una edad promedio de 46.5 años<sup>36</sup>, encontramos que la ESG fue más frecuente en nuestro estudio (31 vs. 2.5%), mientras que la tos (40 vs. 78%), la rinitis (20 vs. 42%), la hemoptisis (18 vs. 39%) y el dolor torácico (3 vs. 32%) fueron menos frecuentes. Como en otras series<sup>10,36,39-41</sup>, los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron los infiltrados o radioopacityes y las masas o nódulos pulmonares (Tabla 5).

Para establecer el diagnóstico histológico de vasculitis, el mayor rédito se obtuvo con biopsias de pulmón (57% positivas) y de mucosa nasal (47%); este último porcentaje, cercano al 50%, es mayor al reportado en otras series, que en conjunto se aproxima, en el mejor de los casos, al 25 o 30%<sup>42</sup>. Aunque las muestras de senos paranasales o mucosa nasal son fácilmente accesibles y tienen un amplio rango de seguridad, la sensibilidad descrita para las biopsias a este nivel es baja. En una descripción previa de 126 biopsias de 70 pacientes con GPA, sólo el 16% de especímenes de las vías aéreas superiores (senos paranasales, nariz y subglotis) presentaban la triada de vasculitis, necrosis y granulomas<sup>42</sup>. En cambio, la biopsia pulmonar es diagnosticada con frecuencia en centros con experiencia y patólogos altamente competentes, pero requiere un procedimiento invasivo, no siempre asequible, dadas las condiciones de muchos pacientes. En un reporte de 87 biopsias pulmonares a cielo abierto en 67 pacientes con GPA el 90% de las muestras tuvieron vasculitis demostrable<sup>28</sup>. En nuestra serie, una buena alternativa para obtener confirmación histológica provino del tejido orbital y la cavidad oral.

Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio: su naturaleza retrospectiva, la ausencia de recolección estandarizada de datos, el hecho de que varios médicos intervinieron en el cuidado de los pacientes, lo cual incluyó el abordaje diagnóstico inicial, la evaluación

Tabla 5. Comparación de las principales manifestaciones clínicas y hallazgos radiológicos en varias cohortes de GPA\*

	Estudio actual (n = 74)	Stone, et al. <sup>39</sup> (n = 180)	De Souza, et al. <sup>10</sup> (n = 134)	Cordier, et al. <sup>36</sup> (n = 77)	Lohrmann, et al. <sup>40</sup> (n = 38)	Lee, et al. <sup>41</sup> (n = 30)
Grupo étnico	Mestizos mexicanos	Blancos/afroamericanos	Mestizos	Caucásicos	Caucásicos	Asiáticos
Periodo	1982-2010	2000-2002	1999-2009	1967-1989	1993-2003	1993-2001
Origen	México	EE.UU.	Brasil	Francia	Alemania	Corea
Centro de referencia	Neumología/Otorrinolaringología <sup>†</sup>	Reumatología <sup>‡</sup>	Reumatología/Neumología <sup>†</sup>	Neumología <sup>‡</sup>	Reumatología <sup>†</sup>	Neumología <sup>†</sup>
Disnea	40 (54)	—	—	43 (56)	—	4 (13)
Tos	30 (40.5)	—	—	60 (78)	—	15 (50)
Sinusitis	26 (35)	84 (47)	97 (72)	35 (45)	—	—
Constipación nasal	24 (32)	—	—	—	—	11 (37)
Costras nasales	21 (28)	106 (59)	111 (83)	—	—	—
Rinorrea purulenta	24 (32)	—	72 (54)	—	—	2 (7)
ESG	23 (31)	21 (11)	15 (11)	2 (2.5)	—	—
Pérdida auditiva	20 (27)	41 (23)	33 (25)	17 (22)	—	—
Epistaxis	16 (22)	—	—	11 (14)	—	—
Rinitis	15 (20)	—	—	32 (42)	—	—
Otitis	14 (19)	—	23 (17)	24 (31)	—	—
Hemoptisis	13 (18)	—	54 (40)	30 (39)	—	4 (13)
Dolor torácico	2 (3)	—	—	25 (32)	—	—
Estenosis bronquial	1 (1)	—	—	13 (17)	—	—
Infiltrados pulmonares	16 (22)	52 (29)	43 (32)	41 (53)	9 (24)	7 (23)
Nódulos o masas pulmonares	16 (22)	56 (31)	53 (40)	53 (69)	35 (92)	27 (90)
Nódulos cavitados	7/16 (43)	—	23/53 (43)	26/53 (49)	—	13/27 (48)
Derrame pleural	2 (3)	—	—	—	5 (13)	—
Opacidades pleurales	—	—	—	9 (12)	6 (16)	4 (13)
Bronquiectasias	1 (1)	—	—	—	6 (16)	—
Adenopatía torácica	1 (1)	—	—	1 (1)	5 (13)	—

\*Datos en el momento del diagnóstico utilizados para esta tabla comparativa. En todos los estudios se utilizaron los criterios de clasificación del ACR<sup>13</sup>. Se muestra el número y entre paréntesis, los porcentajes.

<sup>†</sup>Monocéntrico.

<sup>‡</sup> Multicéntrico.

subsecuente con ese fin, la confirmación diagnóstica definitiva, el tratamiento ulterior y, finalmente, la obtención de datos durante el seguimiento. Es necesario reconocer estos problemas para incidir de forma posterior en su corrección, particularmente en un centro donde el sesgo de referencia conlleva, al menos potencialmente, una mayor probabilidad de asistencia o referencia de pacientes con estas enfermedades, además de una obligación inherente, dadas las características del centro, de lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos.

En conclusión, este estudio documenta que, en general, las manifestaciones de las vías aéreas de las VAA en mexicanos son semejantes a lo descrito en la literatura. El diagnóstico continúa siendo un reto. Esto no sólo es aplicable a nuestra área geográfica, donde las VAA parecen menos frecuentes que en otras, sino también en hospitales donde no existen unidades dedicadas al cuidado de pacientes con estas enfermedades. Centrados en nuestro país y América Latina en general, se necesitan más estudios con el fin de expandir el interés, conocimiento y capacidades de los clínicos para sospechar VAA, y, por ende, mejorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

## Bibliografía

- Watts RA, Scott DG. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):429-43.
- Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):29-34.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1065-7.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
- Khan SA, Subba MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest*. 2007;131(4):972-6.
- Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):491-506.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
- Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):207-11.
- Flores-Suárez LF, Villa AR. Spectrum of Wegener granulomatosis in a Mexican population. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:400-9.
- de Souza FH, Radu Halpern AS, Valente Barbas CS, Shinjo SK. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):855-60.
- Cisternas M, Soto L, Jacobelli S, et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica en Santiago-Chile , 1990-2001. *Rev Med Chile* 2005;133: 273-8.
- Sánchez Torres A, Acevedo Vásquez E, Sánchez Schwartz C, et al. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Reumatología*. 2005;21:145-50.
- 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):1101-7.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-100.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-92.
- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, 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):605-17.
- de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol*. 2001;55(1):31-8.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371-80.
- Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. 1996;200(2):327-31.
- Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(4 Pt 1):319-23.
- Charlton C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):658-63.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-98.
- Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992;83(302):427-38.
- Hissaria P, Cai FZ, Ahern M, Smith M, Gillis D, Roberts-Thomson P. Wegener's granulomatosis: epidemiological and clinical features in a South Australian study. *Intern Med J*. 2008;38(10):776-80.
- Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(6):435-8.
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):345-52.
- Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol*. 2011;164 Suppl 1:1-3.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(4):315-33.
- Howarth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6484):1775-8.
- Laque D, Cadrelan J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM'O'P)*. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):222-33.
- Guillemin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):421-30.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):270-81.
- Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest*. 1996;110(5):1305-16.
- Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1):26-37.
- Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1021-32.
- Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990;97(4):906-12.
- Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1127-34.
- Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004;9(2):190-6.
- Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2299-309.
- Lohrmann C, Uhl M, Schaefer O, Ghanem N, Kotter E, Langer M. Serial high-resolution computed tomography imaging in patients with Wegener granulomatosis: differentiation between active inflammatory and chronic fibrotic lesions. *Acta Radiol*. 2005;46(5):484-91.
- Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol*. 2003;13(1):43-51.
- Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebowics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(6):555-64.