

Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México

Hernando Cervera-Castillo,^a Francisco Blanco-Favela,^b Yolanda Floriberta Silva-López,^c Guadalupe Eugenia Paredez-Rivera,^d Verónica Torres-Caballero^e

ANCA-associated vasculitides at Mexico City's metropolitan eastern area

Background: The anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated (ANCA) vasculitides includes granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPW), Churg-Strauss syndrome (CSS) and microscopic polyangiitis (MPA). Since it has low incidence in our field, there are a few published papers. The aim of this study was to report the clinical characteristics, activity and damage of these vasculitides in Mexico City's metropolitan eastern area.

Methods: We studied 28 cases with ANCA-associated vasculitis in the aforementioned area. The classification was made according to the ACR 1990 criteria, the Chapel Hill 2012 consensus, and the EULAR 2007 recommendations. We collected demographic data, as well as data of clinical manifestations, laboratory, management and outcomes. The activity was established using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and the damage using the Vasculitis Damage Index (VDI). We used paired *t* test and 95% confidence intervals (95% CI).

Results: 15 females and 13 males were included, 20 with GPW and 8 with CCS. The mean age was 50.1 ± 12.7 years, and the evolution time was 69 ± 49.6 months. We didn't find cases of MAP. 23 patients (82.1%) had general symptoms. The initial and final BVAS means were 10.5 and 1.5 ($p < 0.001$) and the global VDI was 2.4.

Conclusions: The presence of ANCA-associated vasculitides is rare in the eastern Metropolitan area of Mexico City. GPW was predominant over CCS, and MPA was absent. They are multi-system vasculitides with high scores of initial activity and moderate damage.

Keywords

ANCA-associated vasculitis
Granulomatosis with polyangiitis
Churg-Strauss syndrome
Microscopic polyangiitis

Palabras clave

Vasculitis asociadas a ANCA
Granulomatosis con poliangeítis
Síndrome de Churg-Strauss
Poliangeítis microscópica

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas, de baja incidencia mundial, naturaleza autoinmune, etiología desconocida, curso variable y si hay retraso en el diagnóstico y el tratamiento son potencialmente fatales. Pueden dividirse en primarias o secundarias (estas últimas asociadas con enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide [AR], síndrome de Sjögren, otras enfermedades del tejido conectivo, infecciones, malignidad o drogas).^{1,2} En el caso de las vasculitis primarias, se consideran entidades que afectan vasos grandes e incluyen la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes. También están las vasculitis que afectan a vasos medianos e incluyen la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki. Y, también entre las primarias, están las vasculitis que afectan pequeños vasos como la poliangeítis microscópica (PAM); la granulomatosis de Wegener, denominada formalmente en la actualidad como granulomatosis con poliangeítis (Wegener's) (GPW);³ el síndrome de Churg-Strauss (SchS), también denominado formalmente como granulomatosis eosinofílica con poliangeítis;³ la púrpura de Henoch-Schönlein o vasculitis IgA; la vasculitis crioglobulinémica o púrpura crioglobulinemia esencial y la angéitis leucocitoclástica cutánea.^{1,4}

En relación con las vasculitis que tienen participación en vasos pequeños, la PAM, la GPW y el SchS se han separado para su estudio epidemiológico, evolutivo, tratamiento y pronóstico de otras vasculitis, esto por su clara asociación patogénica y clínica con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, conocidos como ANCA (por sus siglas en inglés *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), con reactividad presente entre el 80 y el 90% de los casos.⁵ Estas entidades en la actualidad se denominan en conjunto como vasculitis asociadas a ANCA, tienen una incidencia de aproximadamente 20 habitantes por cada millón, muestran

^aConsulta Externa de Reumatología, Hospital General Regional 25

^bUnidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI

^cUnidad de Medicina Familiar 87, Ozumba, Estado de México

^dServicio de Genética Médica, Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI

^eCoordinación Médica, Unidad de Medicina Familiar 35

Instituto Mexicano del Seguro Social

^{a,b,d,e}Ciudad de México

México

Comunicación con: Hernando Cervera-Castillo

Correo electrónico cervera.ch@hotmail.com

Teléfono: (55) 5524 0341

Recibido: 09/11/2015

Aceptado: 14/03/2016

Introducción: las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) incluyen la granulomatosis con poliangeítis (GPW), el síndrome de Churg-Strauss (SChS) y la poliangeítis microscópica (PAM). Como son de baja incidencia, los informes son escasos. El objetivo fue reportar las características clínicas, la actividad y el daño de casos con estas vasculitis en la zona oriente de la Ciudad de México.

Métodos: Se incluyeron 28 casos. La clasificación de las vasculitis se hizo según los criterios ACR 1990, Chapel Hill 2012 y EULAR 2007. Se recabaron datos demográficos, manifestaciones clínicas, de laboratorio, tratamientos y evolución clínica. Se determinó el puntaje de actividad de Birmingham (BVAS) y el daño

de la vasculitis (VDI). Se utilizó la prueba *t* pareada e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: 15 mujeres y 13 hombres fueron incluidos, 20 con GPW y 8 con SChS, con edad de 50.1 ± 12.7 años y evolución de 69 ± 49.6 meses. No hubo casos con PAM. Presentaron ataque al estado general 23 (82.1%). Los promedios BVAS inicial y final fueron: 10.5 y 1.5 ($p < 0.001$) y el VDI global fue de 2.4.

Conclusiones: las vasculitis asociadas a ANCA son raras en esta zona de la Ciudad de México. Predominaron los casos de GPW sobre SChS y fueron nulos para PAM. Tienen presentación multisistémica, altos puntajes de actividad inicial y daño moderado.

Resumen

variaciones geográficas y étnicas, son de mayor ocurrencia en el hemisferio norte y han mostrado tendencia al incremento en los últimos 20 años.^{6,7,8}

La PAM es una vasculitis necrosante no granulomatosa, con escasos o nulos depósitos autoinmunes y que afecta principalmente pequeños vasos, aunque puede haber participación de vasos medianos. La glomerulonefritis suele ser muy común. Otros órganos afectados son los pulmones (capilaritis) y también puede haber participación de la vía aérea superior y de la piel. Puede presentarse como glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar. La reactividad principal es el patrón perinuclear o pANCA, el cual tiene una especificidad anti mieloperoxidasa.^{4,9}

La GPW se caracteriza por vasculitis granulomatosa necrosante de capilares, vénulas, arteriolas, arterias de mediano calibre y venas. Afecta el tracto respiratorio superior e inferior y con ella es común la presencia de glomerulonefritis y la participación ocular. Se reconocen formas limitadas que pueden progresar a enfermedad generalizada. Se relaciona principalmente con el patrón citoplasmático o cANCA con especificidad para la proteinasa-3 (PR3-ANCA).^{4,9,10}

El SChS es una vasculitis necrosante eosinofílica que produce inflamación granulomatosa y cursa con afección del tracto respiratorio, púrpura, mononeuritis, además de que se asocia con asma, rinitis alérgica y eosinofilia. La reactividad a los ANCA es más frecuente en presencia de daño renal, y se relaciona con reactividad pANCA.^{4,11,12}

Usualmente para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA se utilizan los glucocorticoides y la ciclofosfamida (CFM) como inmunosupresor, con mejoría clínica y en la supervivencia del 80 al 90% de los casos; sin embargo, las recaídas y la toxicidad relacionada (que supera el 50% de los casos), así como la búsqueda de la mejora en la efectividad, han permitido el empleo de otras modalidades terapéuticas que inclu-

yen la azatioprina (AZA), el micofenolato de mofetilo (MMF), la leflunomida, el trimetoprim con sulfametoxazol (TMS) y el empleo de terapia biológica.^{9,13,14}

En nuestro medio son escasos los informes relacionados con las vasculitis asociadas a ANCA, por lo que el propósito de este estudio es informar y describir las características clínicas, los tratamientos, la actividad y el daño en una serie de 28 casos con diagnóstico de vasculitis asociadas a ANCA, colectados en un periodo de 18 años en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México.

Métodos

Fueron incluidos casos de pacientes adultos consecutivos de ambos sexos, con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA atendidos en la consulta reumatológica de la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México, con un seguimiento mínimo de tres meses, en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 1997 y el 17 de octubre de 2014. El diagnóstico de vasculitis y su clasificación asociada a ANCA se llevó a cabo como fuera posible según los criterios del ACR (por sus siglas en inglés *American College of Rheumatology*) para GPW y SChS,^{15,16} las definiciones del Consenso Internacional de la Conferencia de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis,⁴ o de las recomendaciones del grupo EULAR (por sus siglas en inglés: *European League Against Rheumatism*) para la clasificación de las vasculitis asociadas a ANCA y de la poliarteritis nodosa.² Se excluyeron casos con ANCA reactivo y malignidad, infecciones (hepatitis, B, C, VIH, endocarditis y tuberculosis), consumo de drogas (hidralazina, propiltiuracilo, cocaína y alopurinol), vasculitis secundarias, otras enfermedades sistémicas con participación vascular (Behcet, Takayasu, púrpura de Henoch Schönlein, Kawasaki, etcétera), enfermedades que simulan vasculitis, enfermedades

granulomatosas no asociadas a vasculitis, aquellos que tuvieran datos incompletos o que estuvieran bajo tratamiento o seguimiento vigente en otros servicios de Reumatología de la Ciudad de México. Del expediente clínico de cada caso se recabó la información necesaria sobre diagnóstico, datos demográficos (edad, sexo, ocupación, tiempo de evolución —en meses tomados desde el inicio del padecimiento, hasta la fecha de corte del estudio, pérdida del seguimiento o deceso del paciente—), servicio de referencia y tiempo transcurrido a la referencia al servicio de Reumatología, antecedentes de tabaquismo o exposición a tóxicos ambientales, estación del año de inicio del padecimiento, manifestaciones clínicas, estudios de gabinete y de laboratorio, reactividad a los ANCA, estudios histopatológicos realizados, tratamientos y desenlaces clínicos. Se determinó el puntaje de la actividad de la vasculitis de Birmingham o BVAS (por sus siglas en inglés *Birmingham Vasculitis Activity Score*)¹⁷ en la primera y en la última evaluación clínica, así como el índice de daño de la vasculitis o VDI (por su siglas en inglés *Vasculitis Damage Index*).¹⁸ Para el análisis estadístico se determinaron medidas de tendencia central, porcentajes y prueba *t* para grupos pareados (alfa 0.05), e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para proporciones de dos grupos independientes.

Resultados

Se incluyeron un total de 28 casos de la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México, 26 del Hospital General Regional 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y dos de la práctica clínica privada: 15 mujeres y 13 hombres con edad promedio de 50.17 ± 12.73 años de edad. Los 28 pacientes cumplieron los criterios del ACR y de las recomendaciones del grupo EULAR y solo 18 cumplieron las definiciones del Consenso de Chapel Hill. Veinte casos fueron clasificados con diagnóstico de GPW y ocho con diagnóstico de SchS; no se identificaron casos con PAM. El tiempo de evolución fue de 69.07 ± 49.64 meses. Los pacientes fueron referidos o valorados en algún momento de su curso evolutivo por otros servicios, principalmente por el servicio de Medicina Interna, con 14 casos, seguido por Otorrinolaringología con 11, Nefrología, Neumología, Neurología y Hematología con tres casos cada uno. Otros servicios participantes en menor medida fueron Oftalmología, Oncología y Cirugía con dos casos, Endocrinología, Alergia y Urgencias con un caso, y dos casos fueron referidos por otros servicios de Reumatología. El tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento y su referencia al servicio de Reumatología fue de 23.89 meses (recorrido de tres meses a ocho años).

Fueron excluidos cinco casos: un hombre de 41 años con manifestaciones pulmonares, adenopatía generalizada, hipereosinofilia, pANCA reactivo, síndrome de desgaste y HIV reactivo. Otro de una mujer de 27 años, caso catalogado como vasculitis sistémica, con participación pulmonar, articular, pANCA y anti-DNA reactivos, la cual se atendía en otra unidad hospitalaria. Otro caso de una paciente de 46 años, con púrpura vascular, polineuropatía, pANCA reactivo y AR. Otro de un hombre de 48 años con GPW, el cual presentó participación de tracto respiratorio superior, otitis, epiescleritis, púrpura vascular, cANCA reactivo y biopsia de piel con vasculitis granulomatosa, el cual tenía un seguimiento de menos de tres meses. Finalmente el caso de una mujer de 34 años con diagnóstico de GPW con información incompleta.

Presentación clínica

De los casos, 23 (82.14%) tuvieron ataque al estado general, acompañados de pérdida de peso en 10 casos (de 4 a 20 kg), poliartralgia y artritis en nueve, fatiga y fiebre de hasta 39 y 40 °C en cuatro casos, esto en adición a las manifestaciones propias de las vasculitis. Las principales afecciones a órganos y sistemas fueron manifestaciones otorrinolaringológicas en 24 casos (85%), luego la participación pulmonar en 17 (60.71%), seguida por manifestaciones oculares en 14 (50 %), sin desprestigiar la participación renal en 12 casos (42.85%). El resto de las manifestaciones clínicas se anotan en el cuadro I.

Participación de tracto respiratorio superior

Como se mencionó previamente, la afección en el tracto respiratorio superior fue la más frecuente, dado que solo cuatro pacientes no presentaron estas manifestaciones. Presentaron sinusitis en sus distintas modalidades 19 casos con GPW y cinco con SchS; usualmente presentaron sinusitis maxilar en la mayoría de los casos, lo cual provocó obstrucción, úlceras, fetidez, descarga mucopurulenta nasal, retrorinal y epistaxis. Algunos casos presentaron rinosinusitis, pansinusitis, otitis media y mastoiditis. Estas manifestaciones en el tracto respiratorio superior provocaron daño permanente, con pérdida auditiva en cuatro casos, desviación y perforación de septo nasal, con la característica deformidad en silla de montar en cinco casos (figura 1), además de estenosis laringotraqueal en un paciente. La disposición para la toma de muestras patológicas y cultivos fue dominante en relación con otros sitios. En los cultivos tomados en pacientes con GPW se logró aislar *Staphylococcus aureus* en tres casos, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en un caso; se indicaron cursos con antibióticos con buena respuesta.

Cuadro I Características demográficas, clínicas, actividad y daño en 28 casos con vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México

Característica	Promedio	DE
Edad (en años)	50.1	12.73
	Femenino	Masculino
Sexo	15	13
	<i>n</i>	%
Síntomas generales (fiebre, fatiga, pérdida de peso y artralgia)	23	82.14
Participación en tracto respiratorio superior, oído, nariz y garganta	24	85.71
Participación pulmonar	17	60.71
Participación ocular	14	50
Participación renal	12	42.85
Participación cutánea	10	35.71
Participación neuropsiquiátrica	8	28.57
Participación gastrointestinal	4	14.28
Participación cardiovascular	3	10.71
ANCA reactivo	25 (de 27)	92.59
	Inicial	Final
BVAS	10.5	1.5*
VDI		2.4

DE = desviación estándar; ANCA= *antineutrophil cytoplasmic antibodies*; BVAS = puntaje de la actividad de la vasculitis de Birmingham; VDI = puntaje de daño de la vasculitis

*Ese puntaje de la BVAS presentó una $p < 0.001$

Participación pulmonar

Presentaron participación pulmonar 17 de 28 casos, los cuales tuvieron presencia de infiltrado intersticial y reticular principalmente; en ocho de esos casos con GPW se identificaron nódulos pulmonares fijos, de distribución bilateral y en algunos casos cavitados (figuras 2 y 3). En un solo caso con GPW solo se documentó cisuritis. Ocho casos presentaron solo infiltrado intersticial difuso, seis correspondieron a SchS y cuatro de esos casos tenían antecedente de asma. Estos pacientes presentaron usualmente molestias respiratorias, entre las que predominó la dificultad respiratoria y la tos productiva mucopurulenta y hemoptoica en pacientes con GPW, en tanto que en pacientes con SchS la tos fue seca y persistente, sobre todo en los pacientes con asma. Estas manifestaciones concatenadas a la sintomatología del tracto respiratorio superior complicaron aún más el bienestar de los pacientes y generaron fatiga y dificultad para dormir. En cuatro casos presentaron daño permanente, en tres casos los pacientes requirieron oxígeno suplementario, y uno de estos casos con SchS desarrolló hipertensión pulmonar y otro con GPW desarrollo estenosis traqueal y fue incluido en un protocolo para dilatación frente a cirugía. La severidad de la participación pulmonar y renal fue determinante para el deceso de una paciente con GPW.

Participación renal

Se detectó daño renal en 12 casos, de los cuales 10 correspondieron a pacientes con GPW y dos a SchS. Todos tuvieron presentación clínica variable, desde casos subclínicos y asintomáticos hasta presentaciones clínicas debutantes y dominantes. La constante clínica fue la presencia de alteraciones en el sedimento urina-



Figura 1 Nariz en silla de montar en un caso de GPW



Figura 2 Radiografía de tórax de un caso con GPW; se observa infiltrado nodular y cavitaciones

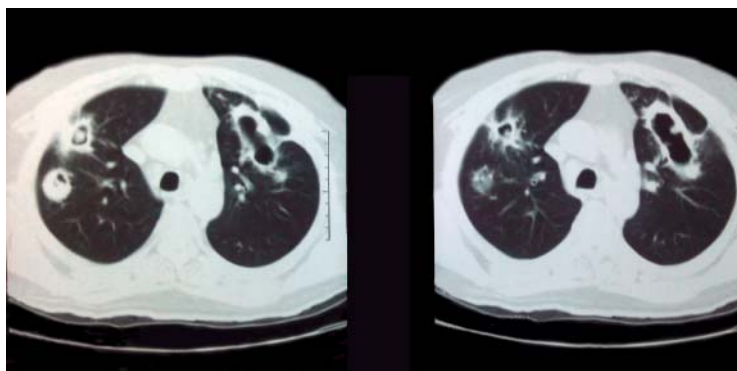


Figura 3 TAC de tórax en cortes transversales; se observan nódulos fijos cavitados bilaterales en un caso con GPW

rio en todos los casos. Se documentó la presencia de hematuria y proteinuria en 11 casos y solo un paciente con SChS presentó proteinuria. No obstante que solo se tomaron tres biopsias renales, el comportamiento clínico fue de glomerulonefritis proliferativa en cinco casos con GPW, los cuales cursaron con hipertensión arterial, retención hídrica, hematuria franca, leucocituria y proteinuria +++ y evolucionaron a daño renal permanente con depuración de creatinina < 50 mL/min. a pesar de la terapéutica suministrada, que incluyó inmunosupresores y antihipertensivos. En uno de estos casos se aisló *Staphylococcus aureus* en el urocultivo. Solo dos casos ameritaron hemodiálisis, uno de los cuales falleció. Cabe señalar que la participación renal estuvo acompañada de participación orgánica múltiple, invariablemente en tracto respiratorio superior, seguida por participación pulmonar y en menor medida casos con afección oftalmológica o neurológica.

Participación oftálmica

Las manifestaciones oculares superaron en frecuencia a las renales. Las manifestaciones fueron heterogéneas, desde manifestaciones menores hasta pérdida de uno de los órganos visuales. Estas manifestaciones incluyeron epiescleritis en cinco casos, proptosis en cuatro, conjuntivitis en tres, uveítis en dos, vitritis, *amaurosis fugax* y dolor retroocular en un caso cada condición. Generalmente predominó el daño en un solo ojo. Estas manifestaciones se presentaron principalmente en pacientes con GPW, solo tres pacientes con SChS presentaron manifestaciones oculares: uno conjuntivitis, uno *amaurosis fugax* y otro un pseudotumor. La participación ocular se presentó en el contexto de pacientes con participación multisistémica, como ya se ha comentado previamente en otros apartados. Esto se asoció con la participación del tracto respiratorio superior y pulmonar, y en menor medida con la participación renal. A pesar de los tratamientos

instaurados, cinco pacientes presentaron daño ocular permanente, con pérdida visual parcial o total en dos casos, proptosis, enucleación del órgano y escleromalacia en un caso cada condición.

Participación neuropsiquiátrica

Estas manifestaciones fueron detectadas en ocho pacientes (28.57%). Predominó la presencia de neuropatía periférica en seis casos, cuatro de los cuales correspondieron a SChS y otro caso lesión del VI par. Hubo dos casos con GPW con manifestaciones neuropsiquiátricas; un caso en un hombre de 34 años con convulsiones, pérdida de las funciones mentales superiores y atrofia cortical derecha. El otro caso fue el de una mujer de 43 años con infartos cerebrales que presentó hemiparesia faciocorporal, cefalea, diplopía, alteraciones cognitivas y depresión. Se diagnosticó inicialmente como leucoencefalopatía y probable esclerosis lateral amiotrófica por los servicios de Neurología y Neurocirugía.

Participación en otros órganos y sistemas

La afección cutánea tuvo menor participación: 10 casos presentaron estas manifestaciones, nueve con GPW y uno con SChS; tres casos presentaron púrpura palpable y también tres casos, manos de mecánico; dos casos tuvieron eritema disseminado en cara, tórax palmas y piernas, uno con pápulas y otro caso con una úlcera en pubis.

Por otra parte las manifestaciones en el tracto gastrointestinal se detectaron en cuatro pacientes (tres casos con GPW); y aun cuando fue baja la frecuencia, por el contrario la severidad y la gravedad fueron considerables. Estos pacientes presentaron abdomen agudo, por lo que fue necesaria cirugía de urgencia. Un caso presentó perforación intestinal y fue necesaria la resección y la realización de colostomía. Otro caso presentó hemorragia de tubo digestivo y se le

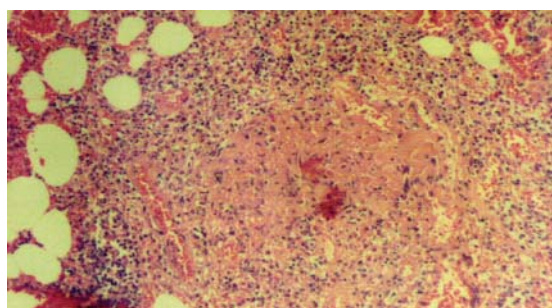


Figura 4 Histopatología de pieza quirúrgica de apéndice cecal; se observa infiltrado inflamatorio, vasculitis necrotizante y granuloma

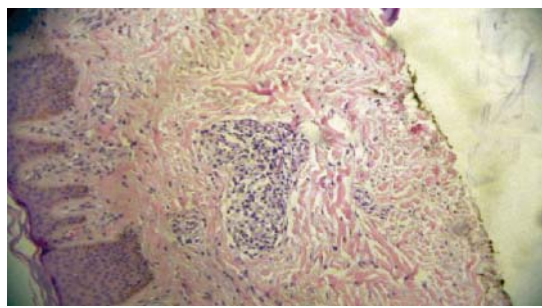


Figura 5 Biopsia con hiperqueratosis epidérmica, papilomatosis, vasculitis dérmica, infiltrado inflamatorio perivascular crónico mixto y fibrosis en un caso con SchS

practicó laparotomía; los hallazgos quirúrgicos fueron úlcera duodenal y apendicitis; asimismo, el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica fue consistente con vasculitis granulomatosa (figura 4). Finalmente el último caso presentó dolor abdominal agudo y fiebre de 40 °C; la paciente fue intervenida quirúrgicamente y los hallazgos fueron: isquemia intestinal y pancreatitis edematosa. Solo un caso de SchS tuvo afección gastrointestinal; en él, el paciente presentó hemorragia del tubo digestivo alto y los hallazgos de la endoscopia reportaron pangastropatía mínima. Se trató con omeprazole y se resolvió el evento.

Asimismo, se detectó con poca frecuencia participación cardiovascular en tres pacientes, todos con SchS. Un caso presentó un trombo auricular y dos pacientes, insuficiencia cardíaca, uno relacionado a cardiomegalia y otro a hipertensión pulmonar (85 mmHg).

Serología

En 25 de 27 de los casos (92.59%) se detectó reactividad para ANCA. El patrón predominante fue cANCA en 16 casos (59.25%) y en 11 casos se detectó pANCA reactivo (40.74%). Fueron reactivos para ANCA 18 de 20 pacientes con GPW; el patrón predominante fue cANCA en 12 casos, uno de estos también fue reactivo para PR3-ANCA y cuatro casos fueron pANCA reactivos; en adición, dos casos presentaron reactividad para ambos patrones y en dos casos la determinación de ANCA fue no reactiva. En contraparte, siete de ocho pacientes con SchS fueron reactivos para ANCA; cinco tuvieron patrón pANCA y dos fueron cANCA; en un caso no se determinaron los ANCA.

Estudios histopatológicos

En 17 de 28 pacientes se realizaron 19 estudios histopatológicos, 17 biopsias, un análisis de pieza quirúrgica (apéndice cecal) y un lavado broncoalveolar; 13 estudios se realizaron en pacientes con GPW y seis en

pacientes con SchS. Los principales sitios de toma de biopsias fueron de mucosa de seno paranasal, mucosa nasal y paladar con siete, seguidos de biopsias renales y de piel con tres cada sitio, dos de médula ósea, una de órbita y otra pulmonar.

Generalmente en las biopsias de los pacientes con GPW se reportó vasculitis de pequeño vaso con infiltrado linfocitario y linfoplasmocitario, necrosis, infiltrado mixto; solo en cuatro biopsias y en la pieza quirúrgica se reportó la presencia de granulomas. En una de las biopsias renales se reportó glomerulonefritis proliferativa, fibrosis intersticial con cicatrices segmentarias de tipo pauciinmune y en dos no se dispuso del reporte en el expediente, por haberse realizado en otras unidades hospitalarias. La biopsia de órbita reportó infiltrado inflamatorio agudo y crónico. El lavado broncoalveolar reportó infiltrado inflamatorio mixto con presencia de neutrófilos, linfocitos y macrófagos. De igual forma las biopsias de los pacientes con SchS reportaron infiltrados mixtos linfocitarios y eosinofílicos sin granulomas (figura 5) y las biopsias de médula ósea tomadas en dos casos informaron hipereosinofilia.

Datos de laboratorio

Las alteraciones inespecíficas de laboratorio más constantes fueron: anemia (Hb promedio de 11.72 g/dL) y leucocitosis (cuenta media de 10 509/mm³). La mayoría de los pacientes tanto con GPW como con SchS presentaron leucocitosis. Solo dos pacientes presentaron leucopenia de menos de 4000/mm³. Por otra parte la eosinofilia estuvo presente en todos los pacientes con SchS, con un promedio de 25.41% (recorrido 6-69%). En adición, en cinco de estos casos se documentó hiper IgE (media 3174.8 UI/mL y recorrido 184-11 500 UI/mL). Usualmente las cuentas plaquetarias fueron normales, solo tres pacientes presentaron trombocitopenia < 100 x 10³/μL. La elevación de la VSG estuvo presente en cada paciente (media 47.33 mm por hora); en ocho casos se determinó PCR, en

cinco cuantificada con media de 33.7 mg/L (recorrido 9.3 a 73.1 mg/L), en dos se reportó como positiva y en una paciente la determinación fue negativa. Se determinó FR positivo en 2 de 8 casos, uno con anti-CCP negativo. En cuatro pacientes la búsqueda intencionada para tuberculosis, hepatitis B, C y VIH se reportaron exámenes no reactivos.

Tratamiento, actividad y daño

La mayoría de los pacientes (18 de 28) recibieron terapia inicial con prednisona, con dosis variables de 10 a 60 mg/día. Esta posteriormente se redujo entre la sexta y la octava semana. Concomitantemente se combinó con terapia inmunosupresora. La ciclofosfamida fue utilizada en 15 pacientes, siete en la modalidad de pulsos o ciclos mensuales por seis meses (solo un paciente la recibió por nueve meses) y en ocho casos los pacientes la recibieron en forma oral entre 100 y 150 mg por día. Todos los pacientes excepto uno tenían diagnóstico de GPW. La azatriopina fue el segundo inmunosupresor más empleado, con un total de 12 usuarios a dosis de 50 a 150 mg por día. Fue usada en ocho pacientes con GPW, como droga de transición en seis y como primer inmunosupresor en dos; descontinuaron esta droga dos pacientes: uno porque no mejoraba y el otro por intolerancia. En SChS, la AZA se utilizó como primer inmunosupresor en cuatro casos. En relación con el micofenolato de mofetilo, se empleó en 11 pacientes a dosis de 1.5 a 3 g/día y fue usado en ocho pacientes con GPW, en siete como droga de transición y solo en uno como primer inmunosupresor. En SChS se empleó en tres pacientes como primer inmunosupresor. El trimetoprim con sulfametoxazol se empleó en 11 casos a dosis de 160/800 mg dos veces por día; solo se empleó en casos de GPW, combinado con CFM en nueve y en uno combinado con infliximab. En cuatro casos se empleó metotrexato (MTX) en dosis de 10 a 30 mg por semana. Este tratamiento usualmente se empleó como terapia de transición.

En general los casos mostraron mejoría clínica sustancial con los tratamientos instaurados, como se demuestra en la modificación del BVAS promedio inicial de 10.5 ± 4.4 y final de 1.5 ($p < 0.001$). En 16 de los casos (57.14%) el valor del BVAS fue de 0, y en 6 el VAS fue ≤ 2 . Solo seis casos presentaron actividad clínica al cierre del registro con BVAS ≥ 3 ; cinco con GPW y uno con SChS. Se registraron 14 recaídas, cuatro con más de dos recaídas durante el seguimiento, dos pacientes con recaída reciente (la fecha de cierre del estudio fue < 3 meses), dos pacientes abandonaron el seguimiento (uno de los cuales falleció). No obstante la mejoría clínica, el registro final de VDI fue de 2.4 ± 1.4 y no hubo dife-

rencia entre el VID promedio de GPW con 2.4 ± 1.46 frente a 2.62 ± 1.3 para SChS.

Mortalidad y pérdidas de seguimiento

Dos pacientes con diagnóstico de GPW fallecieron, ambos casos de sexo femenino con afección pulmonar severa, presencia de nódulos fijos y daño renal. Una de las pacientes, de 52 años de edad, con tiempo de evolución de dos años, desarrolló rápidamente insuficiencia renal por glomerulonefritis progresiva que ameritó hemodiálisis, con antecedente de intervención cardiaca por trombo auricular derecho. Su Hb fue de 5.6 g/dL, sus leucocitos de $11\,410/\text{mm}^3$ y su creatinina de 11.7 mg/dL. La paciente fue enviada por sospecha de GPW por presentar tos productiva, hemoptoica y persistente. Los ANCA fueron reactivos tanto para cANCA como para pANCA con títulos de 1:120 y 1:40, respectivamente. La paciente presentó derrame pleural, síndrome urémico e insuficiencia cardiaca.

La otra paciente fallecida tenía 28 años de edad y un tiempo de evolución de la enfermedad de seis meses. Presentó pérdida de peso de 6 kg y fiebre, hemoptisis masiva que llegó a Hb de 6 g/dL. Se le diagnosticó rinosinusitis y la TAC mostró infiltrados reticonodulares fijos, proteinuria ++ y depuración de creatinina de 53 mL/min. Fue hospitalizada y se le administró ceftriaxona por 14 días en los que presentó mejoría clínica. Su Hb fue de 11.7 g/dL; los pANCA fueron positivos 1:80 y luego solo se trató con prednisona por embarazo, el cual se resolvió con éxito (con producto vivo, que fue un varón de 2.5 kg de peso). La paciente dejó de acudir a sus consultas por perder vigencia de derechos y luego se atendió en otro centro hospitalario y falleció por complicaciones respiratorias.

Hubo un total de siete abandonos, seis pacientes con GPW y un paciente con SChS. Se desconoce la causa de dichos abandonos. En cuatro casos ya no hubo registro de movimientos en el expediente y en tres casos los pacientes siguieron con atención en los servicios de Nefrología y Neumología. Todos tenían participación renal y pulmonar, evolucionaron a insuficiencia renal crónica y también de manera inexplicable dejaron de acudir a esos servicios.

Ocupación y estación del año de inicio del padecimiento

No encontramos una actividad predominante que sugiriera una condición de exposición a contaminantes que pudieran tener relación con las vasculitis y que ameritaran un mayor análisis. Así, se registraron siete pacientes dedicadas al hogar, cuatro pensionados, dos pacientes dedicados a las ventas, empleados, un maestro, una enfermera, un sastre, un guardia de seguridad y uno que

era personal de intendencia. Solo destacaron dos casos, un paciente con SChS dedicado a las artes gráficas y expuesto a solventes y otro con GPW que laboró en la construcción, la pintura y la industria textil. En adición cuatro casos tuvieron antecedente de tabaquismo.

En 23 pacientes (82.14%) pudo establecerse la estación del año de inicio del padecimiento, en nueve pacientes la presentación fue en otoño, en siete en primavera, en seis en invierno y en uno en verano. En 15 pacientes (53.57%) la presentación del padecimiento fue en la temporada otoño-invierno.

Discusión

Las vasculitis asociadas a ANCA comprenden entidades históricamente bien reconocidas y ahora con relativa reciente definición. El advenimiento de los ANCA desde 1982, y su relación clínica y patogénica con las vasculitis necrosantes, ha permitido una revolución en la nomenclatura, el abordaje clínico y el pronóstico de estas entidades.^{2,4,14}

Por décadas ha sido confusa la terminología para poder clasificar las vasculitis; por una parte, el desarrollo y la validación de los criterios del ACR de 1990^{15,16} permitió clasificar enfermedades bien definidas, pero esta validación es inoperante para vasculitis sistémicas recién definidas. Por otra parte, en ausencia de criterios, aplicar definiciones y una nueva nomenclatura establecida por consenso para enfermedades bien definidas, e intentos clasificatorios a partir de estas definiciones, puede resultar algo rígido en su aplicación en la práctica clínica. Se ha argumentado que a partir de una definición establecida y clara podrán desarrollarse y validarse nuevos criterios clasificatorios para las vasculitis en el futuro.⁴ Por el momento los clínicos no tenemos más opción que utilizar todas las herramientas clasificatorias disponibles para el estudio de nuestros pacientes con vasculitis del mundo real.^{2,19}

Presentamos una serie de 28 pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA. La enfermedad más frecuente fue la GPW, seguida por el SChS y, asimismo, no se detectaron casos de PAM. Al parecer esta es una constante en la población mexicana, de la que solo existen reportes de casos aislados,^{20,21} a diferencia de otras series latinoamericanas, en las que la PMA tiene mayor incidencia en poblaciones sudamericanas, en especial la vasculitis asociada ANCA, que es dominante en peruanos y chilenos. En contraparte en nuestra serie dominó la GPW y el SChS, los cuales tienen una menor incidencia en los reportes sudamericanos.^{19,22,23,24}

La edad promedio de presentación es sobre los 50 años, lo cual está en concordancia con lo reportado en otras series, con un ligero predominio por el sexo feme-

nino. El tiempo de referencia de nuestros casos fue de casi 24 meses, contra el promedio de tres a cuatro meses en otras series.^{10,19} Esto puede explicarse a partir de los diversos servicios participantes en la atención de nuestros casos, con abordajes diagnósticos y tratamientos diversos, como la sospecha de tuberculosis, síndrome convulsivo, neoplasias, sinusitis, asma, síndrome hipe-reosinofílico, entre otros, lo que nos lleva a un retraso para establecer un diagnóstico y un tratamiento apropiado, así como a una expresión clínica más severa.

Más allá de criterios y definiciones, destacamos la naturaleza sistémica de nuestros casos, con participación multiorgánica de similar presentación y severidad a lo reportado para GPW y SChS en otras series norteamericanas, europeas y sudamericanas.^{10,12,19,25,26} La mayoría de nuestros pacientes presentaron un ataque al estado general, participación del tracto respiratorio superior, pulmonar, ocular, renal e incluso en algunos casos manifestaciones inusuales, como daño al sistema nervioso central, pancreatitis y apendicitis. Nuestros casos tuvieron al menos dos o más manifestaciones clínicas de sistemas simultáneamente, como se demuestra con los altos puntajes del BVAS inicial en la primera evaluación reumatológica. Para el presente estudio se decidió utilizar BVAS porque está validado y es aplicable a las diferentes vasculitis sistémicas, si bien sabemos que hay una variante de BVAS especial para GPW.²⁷

En el estudio de las vasculitis siempre será deseable tener una mayor documentación histopatológica, sobre todo para aquellos casos en los que es fundamental para establecer un diagnóstico en concordancia con la nueva nomenclatura.⁴ Sin embargo, en la práctica clínica puede ocurrir que no se disponga del estudio histopatológico o que el mismo estudio no aporte los elementos de juicio suficientes para establecer un diagnóstico definitivo, por lo que es válido utilizar otras herramientas disponibles que puedan cubrir la necesidad de una biopsia para poder clasificar los casos.^{15,16} En adición con el advenimiento de los ANCA y con su importancia patogénica, así como con su valor diagnóstico y predictivo, se tiene la posibilidad de no requerir métodos invasivos, sobre todo para aquellos casos con fuerte sospecha clínica y en los que no se dispone de una biopsia o en los que la biopsia no es concluyente.^{2,10,25} No obstante, se debe tener cuidado con los ANCA "falsos positivos" presentes en otras entidades y que simulan vasculitis, como en el caso de los linfomas, el SIDA, la tuberculosis, o las enfermedades reumáticas, entre otros, como ocurrió con algunos de nuestros casos excluidos. Hay que tomar en cuenta que estos ANCA pueden derivar en tratamientos inapropiados.^{28,29}

En nuestra serie solo fueron tomados 19 estudios histopatológicos y no en todos los casos se determi-

naron los ANCA. Esto puede explicarse gracias a que nuestros casos fueron referidos por otros servicios, como hemos mencionado. Y pensamos que esto no solo repercutió en el diagnóstico y el tratamiento; también en la decisión de la toma de biopsias. Cabe señalar que también el tiempo para establecer el diagnóstico de estas vasculitis se ha reducido de un promedio de 15 meses (hasta antes de la introducción de los ANCA) a un promedio de tres meses actualmente.^{10,19} La reducción en el tiempo diagnóstico es vital para tomar la biopsia e instaurar tratamientos pertinentes, lo cual reducirá la morbilidad y el daño permanente.

En relación con el tratamiento, es bien conocido que el manejo inicial de las vasculitis asociadas a ANCA se basa en el empleo de corticoesteroides e inmunosupresores,^{13,21} en especial la CFM ha probado su utilidad en ambas modalidades (por vía intravenosa y oral) y ha cambiado la historia natural de las vasculitis, en especial para la GPW.³⁰ Sin embargo, la toxicidad asociada ha permitido que se desarrollen otras modalidades, que incluyen la AZA, MFM, con buena respuesta, así como el empleo de terapia biológica, en especial la depleción de células B mediante el empleo de rituximab.¹³ Por fortuna la mayoría de nuestros casos mostró mejoría clínica con el uso de inmunosupresores, en especial con CFM, utilizada en pulso y oral por un tiempo promedio de dos años y luego su transición hacia otras modalidades terapéuticas menos tóxicas, como el empleo de AZA y MFM, lo cual permite niveles de BVAS ≤ 2 y 0 en el 78% y 57% de los casos, respectivamente, con un VDI moderado de 2.4, que es menor que lo reportado en otras series para GPW con VDI de 6.2.³¹ No obstante, se sabe que cualquier incremento en el VDI se asocia con mortalidad.¹⁴

Nosotros empleamos TMS en 11 casos. Este antibiótico tiene utilidad sobre todo para pacientes con GPW con manifestaciones respiratorias, reduce el riesgo de recaídas y previene la superinfección por *S. aureus* en pacientes usuarios de CFM. También se ha utilizado como monoterapia para casos con GPW y participación en tracto respiratorio superior.^{32,33} Asimismo el MTX ha mostrado que es una alternativa aceptable como terapia de transición y mantenimiento para evitar la recaída en GPW.³⁴ Por otra parte, solo utilizamos infliximab en un paciente. Esta terapia anti-TNF tiene cierta utilidad;¹³ sin embargo, ha sido dominante el empleo de rituximab como terapia biológica para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA, en especial para GPW y MPA, lo cual muestra respuestas con un puntaje BVAS de 0 a los seis meses en el 64% de los casos frente al 53% alcanzado con CFM, con similar tolerancia y toxicidad.³⁵ Además, el rituximab ha mostrado que tiene similitud en recaídas, daño renal crónico y muertes a dos años de uso continuo en pacientes con

vasculitis renal asociada a ANCA de reciente diagnóstico frente a lo observado con el esquema de CFM como inductor de remisión y la AZA como terapia de mantenimiento.³⁶ En relación con la vasculitis de SchS, por su baja frecuencia es limitado el desarrollo de estudios controlados que exploren el desarrollo de terapias; sin embargo, los esteroides y los inmunosupresores, en especial la AZA, son las terapias más recurrentes para tratar a estos pacientes con buenas respuestas, como ocurrió con nuestros ocho casos.²⁶

Si bien un gran porcentaje de nuestros pacientes mostraron mejoría clínica, solo registramos dos decesos y 14 recaídas. Nuestra serie mostró una combinación de atributos, como ser mayor de 50 años, VDI superior a 1, reactividad a ANCA y participación orgánica renal y pulmonar, lo cual incide en que los pacientes estén ante un alto riesgo de recaídas y mortalidad.¹⁴ Predominó el inicio en las estaciones de otoño-invierno en concordancia con lo reportado en otras series, además de que no encontramos una relación de exposición ambiental dominante.³⁷

A pesar de que las vasculitis asociadas a ANCA son padecimientos que pueden considerarse con baja incidencia, es recomendable una mayor difusión entre las distintas especialidades médicas, el primer nivel de atención incluido, para una pronta identificación o sospecha diagnóstica y la pertinente referencia a los servicios tratantes. Cabe señalar que estas vasculitis son enfermedades autoinmunes y por ende competen a los servicios de Reumatología; sin embargo, por su naturaleza sistémica, implican la participación de otros servicios médicos que deben tener conocimiento de estas entidades y participar en el proceso diagnóstico y el tratamiento oportuno.²⁵ Este trabajo cumple el objetivo de difundir las características de estas vasculitis encontradas en nuestro medio.

Considerando el tiempo del estudio y la población de la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México con una población aproximada de seis millones de habitantes, podemos concluir sobre las vasculitis asociadas a ANCA que son entidades raras en la zona, complejas en su abordaje diagnóstico y en su tratamiento, y que predominan los casos de GPW sobre SchS, y son nulos por ahora para PAM; tienen, asimismo, presentación multisistémica, con altos puntajes de actividad inicial y daño moderado; finalmente, son de alta morbilidad y potencialmente fatales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2010 May;160(2):143-60. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04078.x.
2. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):222-7.
3. Falk RJ, Gross WL, Guillemin L, Hoffman GS, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):863-4. doi: 10.1002/art.30286.
4. Jannette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrairo F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
5. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Seminars in Nephrology*. 2000;20(3):233-43.
6. Gibelin A, Maldine C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Jun;32(3):264-73. doi: 10.1055/s-0031-1279824.
7. Knight A, Ekblom A, Brandt L, Askling J. Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol*. 2006;33(10):2060-3.
8. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, Macgregor AJ. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1412-6. doi: 10.1002/art.24544.
9. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergology Int*. 2007;56(2):87-96.
10. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257-66. doi: 10.1002/art.27763.
11. Pagnoux C. Churg-Strauss Syndrome: evolving concepts. *Discovery Med*. 2010; 9(46):243-52.
12. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984 Mar;63(2):65-81.
13. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Jun 24; 6:253-64.
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Gross WL, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):1004-10.
15. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8):1101-7.
16. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, 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.
17. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279.
18. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, 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.
19. Paolini MV, Ruffino JP, Fernández-Romero DS. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrofilos. *Clínica y tratamiento. Medicina (B. Aires)*. 2013;73(2):119-26.
20. Flores-Padilla G, Ávila-Beltrán RR, Moncada-Tobías E. Poliangeítis microscópica y glomerulonefritis de progresión rápida: importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Reporte de un caso. *Med Int Mex*. 2006;22:253-6.
21. Zazueta-Montiel B, Flores Suárez LF. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin*. 2011 Dec;7 Suppl 3:S1-6. doi: 10.1016/j.reuma.2011.10.001.
22. Ochoa CD, Ramírez F, Quintana G, Toro C, Cañas C, Osio LF, et al. Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación con lo informado para Latinoamérica. *Rev Col de Reumatol*. 2009;16 (3):248-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123\(09\)70103-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123(09)70103-3)
23. Sánchez-Torres A, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Schwartz C, Pastor-Asurza C, Perich-Campos R, Alfaro-Lozano J, et al. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Reumatología*. 2005;21(3):145-50.
24. Cisternas MM, Soto SL, Jacobelli GS, Marinovic MA, Vargas BA, Sobarzo VE et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. *Rev Med Chile*. 2005;133(3):273-8.
25. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol*. 2002;29(2):309-16.
26. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology*. 2001;40(1):763-71.
27. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. 2001;44(4):912-20.
28. Davenport A. "False positive" perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody

- results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephron*. 1992;37(3):124-30.
29. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(1):28-36.
 30. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2187-98.
 31. Dadonienė J, Pileckyte M, Baranauskaite A, Kirdaite G. Clinical characteristics and long-term outcomes of 35 patients with Wegener's granulomatosis followed up at two rheumatology centers in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2010(4);46:256-60.
 32. DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31(8):1068-74.
 33. Cervera-Castillo H, Torres-Caballero V, Martínez-García E, Pizaña-Serna M, Blanco-Favela FA. Granulomatosis de Wegener: estado de portador de *Staphylococcus aureus* y terapéutica combinada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(3):249-55.
 34. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A Staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2666-73.
 35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363(3):221-32.
 36. Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomized trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.
 37. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S82-91.