

Informe de caso

Granulomatosis con poliangeítis, doble positividad de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos y granuloma renal

Sebastián Herrera Uribe^a, Elisa Bernal Sierra^b, Luis Fernando Arias^c
y Adriana Lucía Vanegas García^{d,*}

^aDepartamento de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^bDepartamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^cDepartamento de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^dHospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2014

Aceptado el 2 de junio de 2014

Palabras clave:

Granulomatosis de Wegener
Vasculitis asociada a anticuerpos
contra el citoplasma de neutrófilos
Anticuerpos contra el citoplasma
de neutrófilos

Keywords:

Wegener Granulomatosis
Anti-Neutrophil Cytoplasmic
Antibody-Associated Vasculitis
Antibodies Antineutrophil
Cytoplasmic

R E S U M E N

Las vasculitis sistémicas idiopáticas se caracterizan por inflamación y necrosis de las paredes de los vasos de origen desconocido¹; se han propuesto medicamentos e infecciones como posibles disparadores de estas enfermedades². A continuación se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis, con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos tanto antiproteínasa 3 como antimieloperoxidasa y con el hallazgo poco usual de granuloma renal.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Granulomatosis with polyangiitis with antibodies to neutrophil cytoplasm, anti-proteinase 3, and anti-myeloperoxidase, plus an unusual finding of a renal granuloma

A B S T R A C T

Idiopathic systemic vasculitis is characterized by inflammation and necrosis of the vessel walls of unknown origin. Medications and infections have been proposed as potential triggers of these diseases. The case is presented on a patient diagnosed with granulomatosis with polyangiitis with antibodies to neutrophil cytoplasm, as well as anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase, plus the unusual finding of renal granuloma.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adriavaneegas@gmail.com (A.L. Vanegas García).

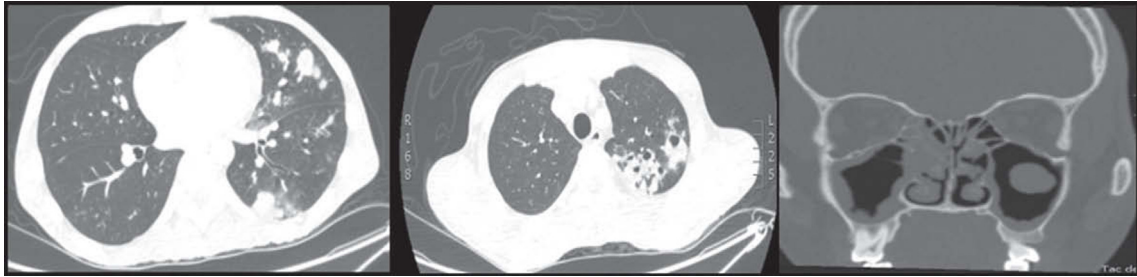


Figura 1 – Tomografía de alta resolución de tórax (izquierda y centro) y tomografía de senos paranasales (derecha).

Reporte de caso

Hombre de 29 años, previamente sano, sin antecedente de consumo de tabaco ni otros tóxicos ni de contacto con tuberculosis, que se presentó con cuadro clínico de 2 años de evolución de tos con expectoración purulenta, ocasionalmente hemoptoica, disnea y sibilancias, para lo cual recibió tratamiento con broncodilatadores con mejoría parcial, pero con posterior aparición de fiebre hasta 39 °C, sin patrón específico, pérdida de 20 kg de peso, un episodio de melenas, parestesias de distribución en guante y calcetín, con disminución de la fuerza muscular distal y aparición de úlceras necróticas en tobillos y pies.

En el examen físico se encontraba caquético, febril, taquicárdico, normotenso, con ganglios palpables generalizados menores de 1 cm, disminución de los ruidos respiratorios de forma global, sin dolor a la palpación abdominal ni hepatoesplenomegalia. En tobillos y pies tenía úlceras de aspecto necrótico, con bordes violáceos bien delimitados, algunas con costra superficial y otras que habían cicatrizado dejando un área central atrófica e hipocrómica. La fuerza muscular se encontraba disminuida distalmente (3/5 en miembros superiores y 4/5 en miembros inferiores), con hipoestesia y disestesias hasta los codos y muslos e hiporreflexia aquiliana.

En los exámenes de laboratorio se encontró elevación de los reactantes de fase aguda (leucocitosis hasta 24.000 células/mm³ con neutrofilia de 21.000 células/mm³, trombocitosis hasta 645.000 células/mm³, eritrosedimentación de 120 mm/h y proteína C reactiva hasta 9,38 mg/dl), anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina hasta 6,8 g/dl con volumen corpuscular medio de 80,8) con ferritina de 870 ng/dl y niveles bajos de hierro sérico. Tenía hematuria microscópica y proteinuria de 986 mg/24 h con depuración de creatinina de 142 ml/min.

Los anticuerpos contra el citoplasma de neutrofilos (ANCA) por ELISA fueron positivos tanto para antiproteinasa 3 (PR3)-ANCA como para antimieloperoxidasa (MPO)-ANCA (39,1 U/ml y 38,9 U/ml, respectivamente, con valor normal < 5). Los anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra los antígenos extractables del núcleo, el anti-ADN, ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana, la serología para hepatotropos y la prueba serológica para la sífilis fueron negativos.

La tomografía de alta resolución de tórax demostró consolidación de la llingula, nódulos centrolobulillares, signo del halo con patrón de árbol en gemación y nódulos cavitados hacia

el vértice pulmonar izquierdo y escasos nódulos sólidos en lóbulo superior derecho (fig. 1 izquierda y centro). La tomografía de senos paranasales mostró pansinusitis (fig. 1 derecha). Se realizó fibrobroncoscopia, observándose en la comisura posterior del pliegue vocal derecho una lesión blanquecina de base verrugosa, cuya histología mostró inflamación aguda sin granulomas (fig. 2 izquierda), además, una estenosis de tipo diafragma en el subsegmento del segmento posterior del lóbulo posterior izquierdo (fig. 2 derecha). Las coloraciones de Ziehl Nielsen y la proteína C reactiva para *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativas en esputo y en lavado broncoalveolar. Se demostró colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina en tracto respiratorio superior, pulmón y oído medio.

La electromiografía y conducciones nerviosas confirmaron polineuropatía sensitivo motora axonal con denervación. La endoscopia de vías digestivas superiores demostró la presencia de una úlcera gástrica activa sin que se reportara en la histología malignidad ni vasculitis.

La biopsia de piel no fue concluyente pero en la biopsia renal se confirmó la presencia de vasculitis necrosante de pequeños vasos con granuloma sin eosinófilos (fig. 3), ratificando la sospecha diagnóstica de vasculitis asociada a ANCA tipo granulomatosis con poliangeítis (PG) (antigua granulomatosis de Wegener).

Durante la evolución, tuvo otitis media aguda por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina para lo que recibió tratamiento antibiótico por 7 días con resolución. Con el inicio del protocolo de la Sociedad Europea de Vasculitis con esteroides en dosis altas y ciclofosfamida venosa³, el paciente tuvo resolución del síndrome constitucional, disminución del

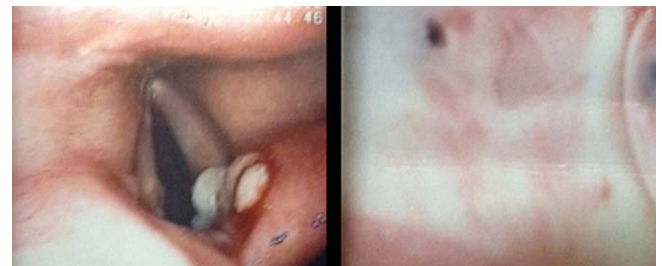


Figura 2 – Fibrobroncoscopia. Izquierda: lesión blanquecina en comisura posterior del pliegue vocal derecho. Derecha: estenosis de tipo diafragma en el subsegmento del segmento posterior del lóbulo posterior izquierdo.

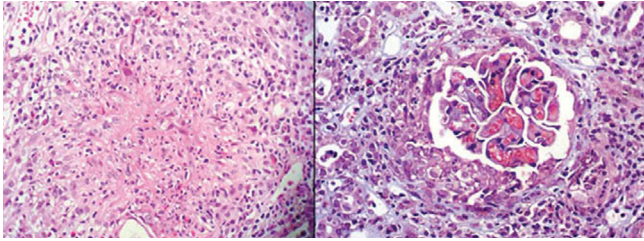


Figura 3 - Estudio histopatológico renal. Izquierda: granuloma (hematoxilina-eosina 400×). Derecha: semiluna y necrosis (tricromico 400×).



Figura 4 - Úlceras. Izquierda: al ingresar. Derecha: luego de iniciar el tratamiento.

tamaño de los nódulos y cavitaciones pulmonares, mejoría sintomática de la polineuropatía y cicatrización casi completa de las úlceras (fig. 4).

Discusión

Las vasculitis asociadas a ANCA incluyen la GP, la poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y la vasculitis pauci-inmune limitada al riñón⁴. Su diagnóstico es complejo dado que sus manifestaciones son muy diversas; el diagnóstico diferencial es amplio (otras enfermedades autoinmunes, infecciones por virus, hongos y micobacterias, neoplasias y reacciones a medicamentos)⁵ y los criterios de clasificación son de poca utilidad para el diagnóstico temprano^{6,7}.

Generalmente se presentan con síntomas multisistémicos⁸, el pico de incidencia oscila entre los 65 y 74 años, pero varía según la población^{7,9-14}, y tienen un gradiente de incidencia relacionado con la latitud, pues al parecer es más común en Europa y en pacientes de raza blanca¹⁵. Se ha identificado un aumento en su incidencia¹⁶ y una mayor prevalencia¹⁷ probablemente relacionadas con una mayor detección de las mismas.

Hasta el momento, su patogénesis no es clara, pero se han propuesto múltiples vías que no son excluyentes entre sí. Hay una importante predisposición genética¹⁸ con la participación variable de autoanticuerpos (ANCA y otros dirigidos contra células endoteliales)^{19,20}, de macrófagos y neutrófilos²¹⁻²⁴, del complemento²⁵ y alteración en la producción de diferentes citocinas (aumento de interleucina-17 e interleucina-1β)²⁶⁻²⁹.

La detección en suero de los ANCA es una herramienta diagnóstica valiosa, sin embargo, su positividad varía, siendo del 80-90% en los casos de GP y PAM y solamente del 50% en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Cuando se combina la detección por inmunofluorescencia indirecta y por ELISA, la sensibilidad de esta prueba diagnóstica es del 80% con una especificidad del 95%³⁰. Los pacientes con GP, generalmente son positivos para el tipo c-ANCA, específicamente PR3-ANCA³¹; sin embargo, el 16,7% de los pacientes tienen MPO-ANCA y hasta en el 14,8% de pacientes, los ANCA son indeterminados³² y podrían estar dirigidos contra la elastasa o la lactoferrina³³. El tipo de ANCA tiene valor pronóstico pues se ha descrito que los pacientes PR3-ANCA positivos tienen una mayor probabilidad de presentar recaídas de su enfermedad durante el tratamiento³⁴.

La doble positividad de PR-3 ANCA y MPO-ANCA en el mismo paciente es un evento poco común, describiéndose hasta en el 11% de pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, de una serie japonesa³⁵.

En una serie de 173 pacientes con PAM o GP y compromiso renal, solo 3 pacientes tenían doble positividad, 2 de ellos tenían c-ANCA por inmunofluorescencia indirecta y 1 no tenía reporte del inmunofluorescencia indirecta³⁶. En una serie de pacientes chinos, de 426 pacientes con vasculitis asociada a ANCA, un total de 10 pacientes era anti-PR3 y anti-MPO positivos, de estos, 1 tenía c-ANCA, 8p-ANCA, y 1 c-ANCA/p-ANCA positivos³⁷.

En una serie holandesa con suero de 275 pacientes con vasculitis, 184 controles con otras enfermedades autoinmunes y 740 controles sanos (total 1.204), 100 eran positivos tanto para anti-PR3 como para anti-MPO³⁰. Luego de reexaminar las muestras, en solo 10 de ellos persistía la doble positividad, 7 con predominio de anti-MPO y bajos títulos anti-PR3, 2 tenían niveles elevados de anti-PR3 y bajos de anti-MPO, solo 1 era fuertemente positivo para ambos. Dos pacientes tenían GP (uno c-ANCA y el otro p-ANCA), 5PAM, 1 poliarteritis nodosa, 1 glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática y 1 lupus eritematoso sistémico³⁰.

Sin embargo, la doble positividad para PR3-ANCA y MPO-ANCA no es exclusiva de las enfermedades autoinmunes, aun más, se ha descrito una mayor frecuencia en algunas infecciones, llegando hasta un 35% de los casos³⁸ (siendo las más comunes endocarditis subaguda, infecciones por *M. tuberculosis* y hepatitis C). Igualmente, la doble positividad se ha descrito en casos de vasculitis inducida por medicamentos². Cuando se sospecha que la condición subyacente asociada a los ANCA positivos no es una vasculitis primaria algunos elementos que podrían ayudar en su diferenciación serían: hipocomplementemia, crioglobulinemia y la positividad para otros anticuerpos (como anticardiolipinas, anti-B2GPI), que sugieren la presencia de una infección crónica subyacente³⁸.

Un hallazgo poco habitual encontrado en este paciente es la evidencia de la reacción granulomatosa en la biopsia renal, evidente solamente en el 2-9% de los casos de GP, pues la descripción más común es la de glomerulonefritis necrosante con semilunas en el 65% de los casos³⁶, y la reacción granulomatosa, por su parte, es evidente en el 2-9% de los casos de granulomatosis con GP^{36,37}.

El tratamiento de esta enfermedad^{8,39,40} y el de sus posibles diagnósticos diferenciales son muy diferentes y sería catastrófico administrar la inmunosupresión requerida en una vasculitis sistémica en pacientes con una infección de base. Se requiere de un alto grado de certeza, que muchas veces no se tiene, para el inicio de medicamentos.

En el caso presentado, se consideró el diagnóstico de granulomatosis con GP por la forma de presentación con manifestaciones multisistémicas, síndrome constitucional, presencia de infiltrados y nódulos cavitados pulmonares, pansinusitis, lesión inflamatoria de aspecto verrugoso en pliegues vocales con estenosis bronquial, afección renal con hematuria y proteinuria en rango no nefrótico, polineuropatía, úlceras en miembros inferiores, elevación de reactantes de fase aguda, ANCA positivos y exclusión de otras causas; se contó con una gran ventaja adicional que fue el hallazgo de la histopatología característica en la biopsia renal de vasculitis necrosante de pequeños vasos con granuloma sin eosinófilos, lo que constituyó la confirmación diagnóstica en este paciente con doble positividad para los ANCA.

Conclusión

El hallazgo de granulomas en la biopsia renal y la doble positividad para anti-PR3 y anti-MPO en la GP son eventos poco comunes, el primero orientando hacia el diagnóstico pero el segundo actuando como un factor de confusión. El manejo adecuado de estas patologías es un gran reto para el clínico debido a la diversidad de manifestaciones clínicas y al amplio diagnóstico diferencial.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses en el momento de la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045170>
- Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:43-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770659>
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7.
- Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989;135:921-30. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1880110&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:491-506. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688246>
- Patarroyo PA, Restrepo JF, Rojas SA, Rondón F, Matteson EL, Iglesias-Gamarra A. Are classification criteria for vasculitis useful in clinical practice? Observations and lessons from Colombia. *J Autoimmune Dis*. 2009;6:1. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2654892&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:478-82. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753166&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:507-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688247>
- Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1994;33:897-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646607>
- Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(4):270-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045829>
- Cotch MF, Rao JK. New insights into the epidemiology of systemic vasculitis. *Current Opin Rheumatol*. 1996;8:19-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867534>
- Scott D, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:161-3.
- Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:355-61. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2696872&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Watts RA, González-Gay MA, Lane SE, García-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:170-2. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753459&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:447-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688243>
- Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S81-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799060>

17. 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790134>
18. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Research Ther.* 2010;12:202. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2875655&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Flint J, Morgan MD, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:463-77.
20. Kettritz R. How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils. *Clin Exp Immunol.* 2012;169:220-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861361>
21. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood.* 2012;120:3007-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932797>
22. Freeley SJ, Coughlan AM, Popat RJ, Dunn-Walters DK, Robson MG. Granulocyte colony stimulating factor exacerbates antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;72:1053-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087180>
23. Halbwegs L, Lesavre P. Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1449-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942199>
24. Tadema H, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CG, Heeringa P. Increased expression of Toll-like receptors by monocytes and natural killer cells in ANCA-associated vasculitis. *PloS One.* 2011;6:e24315. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3167839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007;170:52-64. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1762697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Hu N, Westra J, Rutgers A, Doornbos-Van der Meer B, Huitema MG, Stegeman CA, et al. Decreased CXCR1 and CXCR2 expression on neutrophils in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides potentially increases neutrophil adhesion and impairs migration. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R201. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3334654&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Schreiber A, Pham CT, Hu Y, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. Neutrophil serine proteases promote IL-1 β generation and injury in necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:470-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241891>
28. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, Turner JE, Steinmetz OM, Wolf G, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302:F1663-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442208>
29. Cao Y, Yang J, Colby K, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, et al. High basal activity of the PTPN22 gain-of-function variant blunts leukocyte responsiveness negatively affecting IL-10 production in ANCA vasculitis. *PloS One.* 2012;7:e42783. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3411839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int.* 1998;53:743-53.
31. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1521-37. Disponible en: [http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1521::AID-ART2>3.0.CO;2-A](http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1521::AID-ART2>3.0.CO;2-A)
32. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM.* 2005;98:97-111. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655098>
33. Talor MV, Stone JH, Stebbing J, Barin J, Rose NR, Burek CL. Antibodies to selected minor target antigens in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Clin Exp Immunol.* 2007;150:42-8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2219289&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3452-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023777>
35. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, et al. Clinicopathological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2010;20:54-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821007>
36. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002;61:80-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786087>
37. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao MH. Clinical [corrected] and pathological characteristics of Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated systemic vasculitides: a study of 426 patients from a single centre. *Postgrad Med J.* 2005;81:723-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1743382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, Dimcic Z, Ivanovic B, Nikolic M. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol.* 2010;29:893-904. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20306213>
39. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1615-6.
40. Ntatsaki E, Mooney J, Watts RA. ANCA vasculitis: time for a change in treatment paradigm? Not yet. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1019-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292735>