

Compromiso renal en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Recomendaciones de consenso de las Sociedades Chilenas de Nefrología y Reumatología

VERÓNICA AGUIRRE¹, MIRIAM ALVO², LEOPOLDO ARDILES³, ALBERTO FIERRO⁴, ANNEISE GOECKE⁵, MIRENTXU IRURETA GOYENA⁶, ROBERTO JALIL⁷, LORETO MASSARDO⁸, GONZALO P. MÉNDEZ⁹, SERGIO PALMA¹⁰, EMILIO ROESSLER¹¹, FRANCISCO SILVA¹², ANDRÉS WURGAFT¹³

Renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides. Recommendations of the Chilean Societies of Nephrology and Rheumatology

Renal involvement is a frequent complication in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides, adding morbidity and mortality, such as chronic kidney disease and the need for renal replacement therapy. With the aim of reaching a consensus on relevant issues regarding the diagnosis, treatment and follow-up of patients with these diseases, the Chilean Societies of Nephrology and Rheumatology formed a working group that, based on a critical review of the available literature and their experience, raised and answered consensually a set of questions relevant to the subject. This document includes aspects related to the clinical diagnosis, the histological characteristics, the therapeutic alternatives to induce and maintain the remission of the disease, relapse surveillance strategies and complementary therapies.

(Rev Med Chile 2018; 146: 241-248)

Key words: Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Consensus; Kidney; Systemic Vasculitis.

¹Reumatología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁴Nefrología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile y Programa Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁸Centro de Biología Celular y Biomedicina. Facultad de Medicina. Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

⁹Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

¹⁰Reumatología, Clínica Alemana; Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

¹¹Nefrología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

¹²Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

¹³Nefrología, Clínica Las Condes; Hospital Barros Luco-Trudeau, Santiago, Chile.

Recibido el 26 de enero de 2018, aceptado el 3 de abril de 2018.

Correspondencia a:
Leopoldo G. Ardiles
Laboratorio de Nefrología,
Facultad de Medicina
Universidad Austral de Chile.
Valdivia, Chile.
leopoldoardiles@gmail.com

Las vasculitis primarias son inflamaciones no infecciosas de los vasos sanguíneos, frecuentemente asociadas a manifestaciones multiorgánicas dada la existencia ubicua de la vasculatura. El consenso internacional de Chapell Hill¹ las clasifica según el tamaño de los vasos comprometidos, lo que determina sus manifestaciones

clínicas. Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos humanos (ANCA) son enfermedades inflamatorias necrotizantes multisistémicas, que comprometen vasos de pequeño calibre como arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares, vénulas y venas². Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) presentan un

marcador serológico característico: la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos principalmente contra proteinasa-3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). El compromiso renal es una de las afectaciones más características, con alta probabilidad de dejar como secuela una enfermedad renal crónica que requiera terapias de reemplazo renal.

Entre las entidades clínicas incluidas en este grupo de enfermedades se encuentran¹:

- Granulomatosis con poliangéitis (GPA, previamente Granulomatosis de Wegener): inflamación granulomatosa, necrotizante de vasos pequeños que compromete frecuentemente la vía aérea superior e inferior y se acompaña comúnmente de glomerulonefritis necrotizante.
- Poliangéitis microscópica (PAM): Inflamación necrotizante no granulomatosa de vasos pequeños, que incluye muy comúnmente glomerulonefritis necrotizante y frecuentemente capilaritis pulmonar.
- Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GPEA, previamente Síndrome de Churg-Strauss): inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con frecuente compromiso del tracto respiratorio e infrecuente compromiso renal, asociado a asma y eosinofilia periférica.

Las VAA afectan igualmente a ambos sexos, con un promedio de inicio en la quinta década de la vida que incrementa con la edad². La incidencia es baja, hasta 12 casos por millón en Europa³.

Son enfermedades graves que sin tratamiento tienen una mortalidad de 93% en los 2 primeros años debido al compromiso pulmonar y renal⁴ pero gracias a las terapias actuales pueden alcanzar sobrevivencias de sobre 75% a 5 años⁵. Otra característica es su tendencia a las recaídas; uno de cada tres pacientes recae antes de los 5 años posteriores a la remisión^{6,7}. La enfermedad y/o su terapia se asocian a mayor frecuencia de infecciones⁸, morbilidad cardiovascular⁹, neoplasias¹⁰ y alteraciones metabólicas como diabetes, hipertensión y riesgo de fracturas¹¹.

Se ha estimado necesario realizar un trabajo conjunto entre las sociedades chilenas de Nefrología y Reumatología para homogeneizar criterios de pesquisa, terapia y seguimiento en un esfuerzo por aumentar el conocimiento y sensibilizar a la comunidad médica nacional en la importancia del reconocimiento y manejo adecuado de estas patologías. Como metodología de trabajo, se reunieron

miembros de ambas sociedades en grupos con al menos un reumatólogo y un nefrólogo, los que, utilizando la bibliografía actualmente disponible, respondieron preguntas planteadas por el grupo en general, para luego ser discutidas hasta alcanzar un consenso en reuniones ampliadas.

I. Aspectos clínicos fundamentales

1. ¿Cuándo sospechar una VAA?

En general el paciente presenta síntomas sistémicos (fiebre, compromiso general, baja de peso) y manifestaciones sugerentes de falla orgánica simple o múltiple donde destacan el compromiso cutáneo (púrpura palpable, úlceras y necrosis), vía aérea superior (sinusitis, nariz en silla de montar), pulmón (hemoptisis, disnea, nódulos pulmonares, asma), oftalmológico (escleritis, uveítis, proptosis), sistema nervioso central (cefalea, compromiso de conciencia) o periférico (mononeuritis múltiple) y, muy frecuentemente, el riñón¹².

2. ¿Qué condiciones clínicas pueden simular VAA?

Muchas, destacando otras vasculitis de vaso pequeño (asociadas a complejos inmunes, lupus eritematoso sistémico, drogas), síndrome antifosfolípidos, infecciones (endocarditis, tuberculosis, micosis), enfermedad tromboembólica, mixomas, enfermedad por IgG4, neoplasias y otras neuropatías no vasculíticas.

3. ¿Cuáles son los elementos clínicos que sugieren compromiso renal de las VAA?

El compromiso renal se manifiesta con hematuria microscópica, dismórfica o acompañada de cilindros eritrocitarios y hemáticos. La proteinuria suele estar presente pero el síndrome nefrótico es infrecuente. El espectro clínico es amplio, pudiendo ir desde una microhematuria aislada hasta la característica falla renal rápidamente progresiva.

4. ¿Cuáles son los criterios de gravedad o extensión en VAA?

La enfermedad se considera grave¹³ si amenaza funcionalmente órganos vitales o la vida del paciente (glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia pulmonar, isquemia mesentérica, escleritis, y compromiso del sistema nervioso central) y ello determina la agresividad de la terapia¹⁴.

5. ¿Cuáles son los síndromes más característicos del compromiso renal asociado a VAA?

- i. *Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP)*: Síndrome caracterizado por elementos de glomerulonefritis asociado a importante deterioro funcional renal que evoluciona en un período corto de tiempo (semanas a meses), y que se caracteriza histológicamente por la extensa formación de crecientes glomerulares¹⁵.
- ii. *Síndrome Riñón-Pulmón (SRP)*: Cuadro caracterizado por la presencia de GNRP asociada a hemorragia alveolar. Se presenta con tos, fiebre, disnea y hemoptisis de inicio agudo. La hemoptisis puede estar ausente aún con hemorragia alveolar severa, en cuyo caso la caída del hematocrito, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y el lavado broncoalveolar ayudan al diagnóstico. La lesión característica es la capilaritis pulmonar¹⁶. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica, con mortalidad elevada (25-50%)¹⁷.
- iii. *Vasculitis cutánea asociada a compromiso renal*: En estos casos, la presencia de lesiones cutáneas, si bien inespecíficas, ayudan al diagnóstico¹⁸. El 50% de los pacientes con VAA tienen lesiones de púrpura palpable con predominio en extremidades inferiores, que pueden ser escasas, requiriendo su búsqueda dirigida¹⁹.

II. Utilidad de los exámenes de laboratorio e imagenológicos

Característicamente en VAA existen hallazgos inflamatorios inespecíficos, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, elevación de VHS, PCR y marcadores del compromiso de órganos.

1. ¿Cuáles son los exámenes serológicos específicos en VAA?

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) están dirigidos contra proteínas de los gránulos primarios y secundarios del citoplasma de los neutrófilos y son fundamentales en el diagnóstico de las vasculitis. Las técnicas más comúnmente utilizadas para la detección de estos anticuerpos son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el enzimo-inmuno ensayo en fase sólida (ELISA)²⁰. En la IFI se pueden distinguir dos tipos de patrones de fluorescencia intracelular:

citoplasmático (c-ANCA) y perinuclear (p-ANCA). La técnica de ELISA permite identificar los antígenos específicos de esta respuesta siendo los más frecuentes la proteinasa 3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO). Tradicionalmente se ha asociado la presencia de IFI de patrón citoplasmático con especificidad PR3 para la GPA y algo menos el patrón perinuclear con especificidad MPO para la PAM, aunque existen numerosas excepciones. El valor predictivo de estos análisis es mucho mejor cuando son solicitados en presencia de un cuadro clínico compatible llegando a ser de 90% en casos de SRP o GNRP. Aun así, su negatividad tanto en IFI (11-17% de los casos) como en ELISA (9-16%) no descarta la enfermedad²¹.

2. ¿Cuál es la utilidad de los títulos de ANCA por ELISA en el seguimiento clínico?

El seguimiento de los títulos de ANCA, aislados del contexto clínico, no ha demostrado ser útil para determinar la actividad de la enfermedad²².

3. ¿Cuál es la utilidad de los estudios imagenológicos o endoscópicos?

Se debe realizar ecotomografía abdominal con evaluación de la forma, tamaño y ecogenicidad renal. En el caso de la presentación como GRP, el tamaño renal y la ecogenicidad pueden estar conservados, a diferencia de casos más avanzados con menores expectativas de reversibilidad. Otros estudios de imágenes pueden requerirse para evaluar compromiso inflamatorio de otros órganos (tórax, cavidades paranasales, etc.). La resonancia nuclear magnética con gadolinio no debe usarse si hay disfunción renal importante²³.

III. Rol de la histología renal

El diagnóstico definitivo de una vasculitis involucra la confirmación histológica²⁴. En el contexto de un cuadro clínico sistémico con compromiso renal y serología ANCA (+), de no poderse obtener una comprobación histológica mediante un acceso menos riesgoso, se recomienda realizar una biopsia renal.

1. ¿Cuáles son los hallazgos característicos en los riñones comprometidos por las VAA?

Corresponden a lesiones inflamatorias altamente destructivas de los capilares glomerulares,

particularmente necrotizantes, de distribución global o segmentaria, y acompañadas de lesiones proliferativas celulares extracapilares que ocupan el espacio de Bowman ("crecientes" o "semilunas").

La microscopía óptica da información de la gravedad y extensión del compromiso glomerular, vascular y túbulo-intersticial activo^{24,25}.

En la inmunofluorescencia característicamente es negativa con muy débil reactividad, patrón que se describe como "pauci-inmune" (escasamente inmune). La microscopía electrónica confirma la ausencia de complejos inmunes.

3. *Qué información debe contener una biopsia renal en VAA?*

El diagnóstico anatomopatológico final debe precisar el patrón de lesión glomerular crecénico y/o necrotizante, su extensión y si presenta o no el carácter "pauci inmune". Debe incluir también los porcentajes de extensión de la atrofia tubular y fibrosis del intersticio y la intensidad de esclerosis vascular.

IV. Tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA

1. *¿Cuáles son los objetivos del tratamiento de las VAA con compromiso renal?*

El objetivo de la terapia es inducir la remisión completa de la enfermedad, en todos sus órganos comprometidos y mantenerla el mayor tiempo posible sin recaídas, con la máxima preservación funcional y la menor tasa de complicaciones derivadas de la terapia.

Para ello se incluyen una fase de inducción y una fase de mantención de remisión.

2. *¿Cómo se realiza la inducción de remisión en VAA y cuánto tiempo dura esta fase?*

La inducción tiene por objetivo lograr una inactivación de la vasculitis y en general comprende un período de 3 a 6 meses de tratamiento. Clásicamente se utilizan glucocorticoides en altas dosis y ciclofosfamida ya sea oral o endovenosa, logrando inducir remisión en 70 a 90% de los casos de vasculitis con compromiso renal, la mayoría a los 2-6 meses de terapia²⁶⁻²⁸.

Los esquemas recomendados son metilprednisolona iv 0,5-1 g por tres días, seguidos por prednisona oral 1 mg/kg por 2-4 semanas, con descenso

gradual, alcanzando en promedio 20 mg/día a las 8 semanas. La ciclofosfamida oral se usa a dosis de 2 mg/kg y la intravenosa a 15 mg/kg cada 3 o 4 semanas ajustadas según función renal y recuento de leucocitos, por tres a seis meses dependiendo de la gravedad y magnitud de la respuesta. Ambas vías de administración logran porcentajes similares de remisión, aunque la intravenosa tiene mayor porcentaje de recaídas (45 vs 26%). Por otra parte, el tratamiento oral utiliza el doble de la dosis y los pacientes presentan más neutropenia e infecciones²⁸. Debe recordarse el carácter recidivante de esta enfermedad por lo que las dosis y el uso prolongado pueden tener efectos oncogénicos acumulativos²⁹. Una buena hidratación y el uso de MESNA son recomendables cuando se use la vía intravenosa.

Rituximab ha mostrado igual resultado que ciclofosfamida cuando se usa asociado a glucocorticoides como inductor de remisión, sin diferencias en efectos adversos. Los esquemas recomendados utilizan bolos de metilprednisolona iv seguidos de prednisona + rituximab 375 mg/kg 1 vez a la semana por 4 dosis^{30,31}. Un esquema alternativo, es rituximab 1 g por dos veces, separado por 2 semanas. Considerando su costo superior, recomendamos usar rituximab como primera línea solo en casos especiales (preservación de fertilidad, riesgo de neoplasia o leucopenia). No existen datos suficientes para evaluar la respuesta a rituximab en pacientes de extrema gravedad (creatinina sérica > 4 mg/dL o en ventilación mecánica por compromiso pulmonar).

3. *¿Cuál es el rol de la plasmaféresis en la terapia de inducción?*

Esta terapia está usualmente reservada para pacientes con compromiso renal severo y requerimiento dialítico (creatinina > 5,7 mg/dL)³² y, aunque no existen datos adecuados que lo apoyen, para hemorragia alveolar difusa no controlada²². La plasmaféresis reduce la incidencia de enfermedad crónica terminal a corto plazo en 36%^{32,33} pero su efecto en función renal y mortalidad se pierde en el largo³⁴.

Los esquemas recomendados utilizan 7 sesiones en 2 semanas (60 ml/kg en cada sesión), con reposición preferencial de albumina salvo que exista riesgo de sangramiento o biopsia renal reciente, en cuyo caso parte o toda la sustitución debiera ser con plasma fresco³².

La plasmaféresis también está indicada en casos que exista concomitancia con anticuerpos anti membrana basal³⁵.

4. *¿Cómo se evalúa al éxito o fracaso de la inducción?*

El objetivo ideal de la inducción a nivel renal es la remisión completa, es decir ausencia de actividad de la enfermedad sistémica y renal (ausencia de hematuria o < 5 GR por campo y estabilización o disminución de la creatinina sérica). Hay que distinguir entre inactividad y daño irreversible o secuelas, por ejemplo, persistencia de creatinina elevada, proteinuria residual o secuelas en otros órganos.

Sin embargo, no es raro lograr solo una remisión parcial, entendida como persistencia de la hematuria a pesar de mejoría o estabilización de la creatinina y en ausencia de compromiso inflamatorio de otros parénquimas.

En caso de no lograrse estabilización de la función renal en el plazo de un mes debe considerarse fracaso de inducción y usarse el esquema alternativo. Otros esquemas de inducción de remisión como el metotrexato, utilizados en formas menos graves de VAA, no tienen indicación cuando existe compromiso renal^{36,37}.

5. *¿Se puede suspender la terapia al alcanzar la remisión de la enfermedad con la inducción?*

Existen datos que muestran que las VAA son enfermedades con altas tasas de recurrencia (25% en GEPA y aproximadamente 50% en PAM o GPA a los 3-5 años). Por esto, se recomienda que luego de alcanzar una remisión estable, el paciente continúe recibiendo tratamiento inmunosupresor, lo que se denomina terapia de mantención de remisión^{36,38,39}.

6. *¿Cuándo se inicia la terapia de mantención de remisión?*

Dada la potencial toxicidad asociada a la terapia de inducción, se recomienda que la terapia de mantención, utilizando drogas con un mejor perfil de seguridad, se inicie tan pronto como la remisión estable de la enfermedad sea alcanzada. Esto es especialmente importante en los esquemas de terapia de inducción que incluyen ciclofosfamida, cuyas dosis acumuladas y uso prolongado se asocian a mayor toxicidad²⁹.

7. *¿Cómo se realiza la terapia de mantención de remisión en las VAA?*

Al momento de alcanzar remisión, en general el paciente estará recibiendo un inmunosupresor mayor, con frecuencia ciclofosfamida, y los corticoides estarán a dosis bajas (< 10 mg equivalentes de prednisona/día) o suspendidos.

La azatioprina (1,5-2 mg/kg/día) demostró eficacia para mantener la remisión⁴⁰ y suele ser el fármaco de elección. Una alternativa con eficacia y seguridad similar a la azatioprina en mantención es el metotrexato (20-25 mg/semanal) aunque esta opción se reserva para pacientes con buena función renal.

Más recientemente se ha demostrado que rituximab a dosis intermitentes de 500 mg cada 6 meses es una alternativa eficaz en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, con eficacias que pudieran ser mejores que las de la azatioprina y similar perfil de seguridad. Dado el alto costo actual del rituximab es opinión de este grupo que se use como una segunda elección o reservarse para pacientes que tengan una enfermedad con historia de frecuentes reactivaciones⁴¹.

El micofenolato de mofetil (2 g/día) es considerado de segunda línea como terapia de mantención de remisión en VAA pues comparado con azatioprina muestra un mayor riesgo de recaídas (*Hazard Ratio* 1,68)⁴². Otra alternativa para mantención es la leflunomida a 30 mg/día.

Finalmente, el uso de corticoides como parte de la terapia de mantención de remisión es un tema no zanjado. Algunos grupos recomiendan suspenderlos una vez alcanzada la remisión dada la asociación a mayor frecuencia de eventos adversos con mayores dosis acumuladas o mayor tiempo de uso de corticoides. Por otra parte, algunos datos sugieren que la mantención de dosis bajas por mayor tiempo pudiera disminuir la tasa de reactivaciones, por lo que proseguir con prednisona a dosis equivalentes a 5-7,5 mg/día, en especial en pacientes con algún grado de actividad residual, es una alternativa aceptada⁴³.

8. *¿Cómo se trata una reactivación?*

En general se define reactivación como el incremento en 1 punto de la escala de actividad de Birmingham, BVAS⁴⁴. Sin embargo, pueden existir reactivaciones de poca intensidad o reactivaciones de enfermedad sistémica grave, entre los que se incluye la reactivación renal. La terapia

debe entonces ser ajustada a su magnitud y para aquellos con enfermedad localizada o sistémica temprana, el inicio o aumento moderado de la dosis de corticoides con incremento de dosis del inmunosupresor usado para mantención de remisión puede ser suficiente. Para reactivaciones con enfermedad sistémica grave en cambio se recomienda reinstituir la terapia de inducción de remisión.

9. *¿Cuánto tiempo debe durar la terapia de mantención de remisión?*

Se recomienda una terapia de mantención al menos 24 meses luego de haberse alcanzado los criterios de remisión clínicos y de laboratorio, con un retiro lento de la inmunosupresión. Datos recientes sugieren que terapia de mantención de > 24 meses se asocia a mejor sobrevida renal y menor tasa de recurrencias⁴⁵. Considerando la gravedad del compromiso renal, se sugiere una terapia de mantención prolongada que puede llegar a los 3-5 años^{46,47}.

V. Nefroprevención, diálisis y trasplante

La vasculitis renal, como toda nefropatía, tiene carácter progresivo, que es más evidente en ausencia de tratamiento adecuado y precoz.

1. *¿Cuáles son las medidas más importantes para evitar la progresión de la enfermedad renal?*

La oportuna inducción, mantención y vigilancia de recaídas es fundamental.

En los casos que exista hipertensión y/o proteinuria residual, es recomendable el bloqueo farmacológico del eje renina angiotensina⁴⁸.

2. *Una vez ingresado a hemodiálisis crónica, ¿existe la posibilidad de recuperación funcional al punto de poder suspenderla?*

En algunos pacientes se puede revertir significativamente el proceso inflamatorio, permitiendo el retiro, al menos temporal, de la terapia de sustitución⁴⁹.

3. *¿Se debe continuar la inmunosupresión en hemodiálisis?*

Siempre que se considere activa la enfermedad deberá mantenerse la terapia inmunosupresora. Por otra parte, si esta se descarta por un tiempo

razonable, habitualmente es posible suspenderla sin perder de vista la permanente posibilidad de reactivación⁵⁰.

4. *¿En qué condiciones puede considerarse el trasplante renal?*

Las indicaciones y contraindicaciones de trasplante renal no varían mayormente en este grupo de pacientes. Con esas consideraciones, debe asegurarse la inactividad de la enfermedad por un periodo de al menos 6 meses antes de efectuar el trasplante^{51,52}.

Referencias

1. 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): 1-11.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016; 3 (3): 122-33.
3. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (12): 1560-5.
4. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43 (1): 8-14.
5. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, 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 (7): 1004-10.
6. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017.
7. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoggund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2): 542-8.
8. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 1036-43.
9. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Hoggund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's

- granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (4): 588-96.
10. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stucker I, Scott DG, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (8): 1415-21.
 11. Luqmani RA. Discontinuation of therapies in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (4 Suppl 78): S93-7.
 12. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117 (1): 39-50.
 13. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research G. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (8): 2299-309.
 14. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: classification, diagnosis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41 (1): 1-19.
 15. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 599-605.
 16. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156 (4): 440-5.
 17. Boyce NW, Holdsworth SR. Pulmonary manifestations of the clinical syndrome of acute glomerulonephritis and lung hemorrhage. *Am J Kidney Dis* 1986; 8 (1): 31-6.
 18. González-Gay MA, García-Porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17 (1): 56-61.
 19. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27 (6): 504-28.
 20. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (4): 507-13.
 21. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis* 2016; 76 (4): 647-53.
 22. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (9): 1583-94.
 23. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals* 2016; 29 (3): 365-76.
 24. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1628-36.
 25. Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 2012; 19 (2): 111-24.
 26. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116 (6): 488-98.
 27. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997; 90 (6): 401-9.
 28. de Groot K, Adu D, Savage CO, Euvas. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (10): 2018-27.
 29. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (10): 1307-11.
 30. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-32.
 31. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211-20.
 32. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180-8.
 33. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 73.
 34. Clark WF, Huang SS, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM. Plasmapheresis for the treatment of

- kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90 (5): 974-84.
35. Glomerulonephritis KCPGf. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Inter Suppl* 2012; 2: 139-274. *Kidney inter Suppl*. 2012: 139-274.
 36. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8): 2461-9.
 37. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Høglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (10): 3472-7.
 38. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4): 776-84.
 39. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (5): 842-52.
 40. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349 (1): 36-44.
 41. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371 (19): 1771-80.
 42. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (21): 2381-8.
 43. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (8): 1166-73.
 44. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (12): 1827-32.
 45. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (10): 1662-8.
 46. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (2): 82-90.
 47. de Joode AA, Sanders JS, Rutgers A, Stegeman CA. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 1: i150-8.
 48. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57 (5): 1803-17.
 49. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (5): 905-13.
 50. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76 (6): 644-51.
 51. Barbouch S, Hajji M, Aoudia R, Ounissi M, Zammouri A, Goucha R, et al. Outcome of Renal Transplant in Recipients With Vasculitis. *Exp Clin Transplant* 2017; 15 (Suppl 1): 93-6.
 52. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; 71 (12): 1296-301.