

Poliangeítis microscópica Trece años de su reconocimiento y 91 años a la sombra de la poliarteritis nodosa

Microscopic polyangiitis 13 years after its recognition and 91 years as a shadow of polyarteritis nodosa

JUAN PABLO CAMARGO, JORGE DE JESÚS CANTILLO • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivos: 1) Identificar los aspectos fundamentales en el desarrollo histórico de la poliangeítis microscópica (PAM). 2) Establecer de manera detallada los principales aspectos en el conocimiento patológico, diagnóstico, manejo y pronóstico de la PAM. 3) Realizar un aporte al clínico en el conocimiento de las vasculitis, como parte de la orientación en los diagnósticos diferenciales.

Material y métodos: revisión sistemática de la literatura desde 1900 a 2007 a través de Pubmed, Embase, Ovid, Scencedirect, SpringerLink, Blackwell Synergy, MD Consult, ProQuest, Highwire, biblioteca y hemeroteca de la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados: se encontraron 544 artículos con relación a la PAM, de los cuales los seleccionamos en idiomas inglés y alemán con énfasis en revisiones históricas médicas, ensayos clínicos relevantes, estudios controlados, aleatorizados y revisiones en general. De igual forma se encontraron 5468 artículos con asociación a la poliarteritis nodosa (PAN), de los cuales incluimos únicamente los de relevancia histórica. Del total recolectado se incluyó información con interés para las principales asociaciones médicas y a consideración de los autores de esta revisión, quedando al final un conglomerado de 79 fuentes bibliográficas. Algunas de las descripciones iniciales no se incluyeron por información no clara y por lo tanto podrían generar confusión en cuanto a los objetivos inicialmente descritos.

Conclusiones: la información obtenida permite aclarar que la PAM estuvo a la vista de muchos autores por bastante tiempo. Sólo con la pericia científica y los avances tecnológicos se logró establecer sus principales características y diferencias con la PAN. Los datos iniciales se centran en Europa sin embargo, en los últimos 10 años la literatura asiática aporta importante información de su fisiopatología e incluso variedades clínicas desconocidas en muchas partes del mundo. Esto permite generar nuevas fuentes de explicación a un gran número de patologías de etiología no establecida. (*Acta Med Colomb 2008; 32: 90-100*).

Palabras clave: *poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa microscópica, mieloperoxidasa, vasculitis necrosante.*

Abstract

Objectives: 1) Identification of the main aspects in the historical development of the microscopic polyangeitis (PAM). 2) Description of all the details related to the main aspects of pathology, diagnosis, management and prognosis of PAM. 3) To contribute with the clinician in the knowledge related to vasculitis as part of the orientation in the differential diagnosis.

Material and methods: systematic review of the literature from 1900 to 2007 through Pubmed, Embase, Ovid, Science direct, SpringerLink, Blackwell Synergy, MD Consult, ProQuest, Highwire, library and journals of the National University of Colombia.

Results: 544 articles related to PAM were found, of which we selected those in English and German with emphasis in medical historical reviews, relevant clinical trials, controlled randomized trials and revisions in general. Likewise 5468 articles associated to poliarteritis nodosa were found (PAN), of which we only included those of historical relevant. Information that could be interesting for the main medical associations was included. At the end a total of 79 bibliographic sources remained. Some of

Dr. Juan Pablo Camargo Mendoza, Residente de Medicina Interna III año Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.; Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay, Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal E.S.E; Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá D.C.

Correspondencia Dr. Jorge Cantillo Turbay,

E-mail: md_cantillo@yahoo.com

Recibido: 13/XI/07 Aceptado: 13/II/08

the initial descriptions were not included due to unclear information that could lead to confusions with regards to the objectives initially described.

Conclusions: the information obtained helps in clarifying that the PAM had already been looked at by many authors and for a long time. Only with the scientific skills and the technological advances was it possible to establish its characteristics and differences with PAN. The initial data are centered in Europe, however, the Asian literature of the last 10 years contributes with important information about its physiopathology and even clinical varieties unknown in many parts of the world. This helps to explain many pathologies of non well established etiology. (*Acta Med Colomb* 2008; 32: 90-100).

Key words: *microscopic polyangeitis, poliarteritis nodosa, microscopic periarthritis nodosa, mieloperoxidase, necrotizing vasculitis.*

Introducción

Las vasculitis se caracterizan patológicamente por inflamación de los vasos sanguíneos que llevan a grados variables de oclusión e isquemia tisular. Dentro de su clasificación se encuentran las vasculitis primarias de pequeños vasos que comprometen arteriolas, capilares y vénulas, donde se incluyen la granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg Strauss (CS) y la poliangeítis microscópica (PAM), las cuales son asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) (1).

La poliangeítis microscópica se caracteriza por inflamación vascular sistémica necrosante, en ausencia de formación de granuloma que permite diferenciarle de la GW(2). Su incidencia anual es de 3,6 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes (3). Se presenta con mayor frecuencia en varones entre los 40 y 60 años de edad. Su cuadro es similar a otras enfermedades inmunológicas, donde el síndrome constitucional, artralgias y fiebre son los componentes de manifestación característicos. El riñón es el órgano afectado con mayor frecuencia y no es inusual la insuficiencia renal. El compromiso cutáneo se presenta como una púrpura palpable. Otros órganos como el tracto gastrointestinal, el ojo o el sistema nervioso periférico son raramente afectados. Las manifestaciones pulmonares varían desde la hemoptisis hasta la hemorragia alveolar masiva (4).

En Colombia existen datos de la enfermedad desde 1996 con los informes de autopsia de 16 pacientes en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá; posterior a esto, se han realizado notificaciones, todos en las cuales el compromiso renal y pulmonar eran las formas de presentación (5).

La PAM se consideraba como una entidad similar a la PAN, tanto en hallazgos histopatológicos como en su presentación clínica. En esta recopilación histórica se realizará un recorrido en la evolución de esta enfermedad hasta ser totalmente independiente y se recalcará de alguna manera la importancia en la diferenciación de los agentes causales y desigualdad en el tratamiento.

Año 1897

Una descripción no clara

Rosenblath en Kassel reporta la autopsia de un paciente masculino de 37 años el cual falleció por una enfermedad que generaba arteritis de pequeños vasos, describió nódulos

en arterias coronarias en la microscopía e igualmente nefritis. Su descripción no es muy detallada por lo que no se ha considerado un caso de PAM, más aún, con algunas aclaraciones que él mismo hace en textos de la época (6).

Año 1903

Primera descripción compatible con PAM

Vézspremi y Jancsó en Kolozsvár reportan el primer caso de poliarteritis nodosa a través de microscopía. Describieron cambios en arterias coronarias e intestinales en un paciente de 14 años hospitalizado por estado comatoso en octubre de 1900. Había presentado lesiones exantemáticas en codos y extremidades. Estos investigadores son reconocidos por algunos por haber informado el primer caso conocido de periarteritis (poliarteritis) nodosa diagnosticada por microscopía (7) (Figura 1).

Año 1905

Monckeberg describió las manifestaciones de la PAN con algunas variantes, las cuales se correlacionaban con diferencias histológicas. Realiza una recopilación de los casos reportados hasta el momento y da posibles causas para las diferencias (8).

Año 1911

Cooke describe el caso de un inmigrante ruso de 19 años que falleció después de siete semanas de enfermedad. La autopsia, una hora después de su deceso, demostró glomerulonefritis caracterizada por proliferación de la cápsula de Bowman y nefritis hemorrágica. No eran descritos nódulos macroscópicamente pero sí en la microscopía de las arteriolas renales (9).

Año 1914

En esta oportunidad Limb reporta un caso de un hombre de 26 años a quien se le diagnóstico PAN a través de examen microscópico en las arterias coronarias. De igual forma describió de manera detallada los cambios sugestivos de glomerulonefritis, donde el glomérulo mostraba todas las características de adherencia a la cápsula con proliferación de epitelio y trombos hialinos, además se evidenciaba una arteria renal engrosada y fibrótica, con inflamación transmural. Todo lo anterior se correlaciona hacia la PAM (10).



Figura 1. Jancsó Miklós (1868-1930). Hungría.

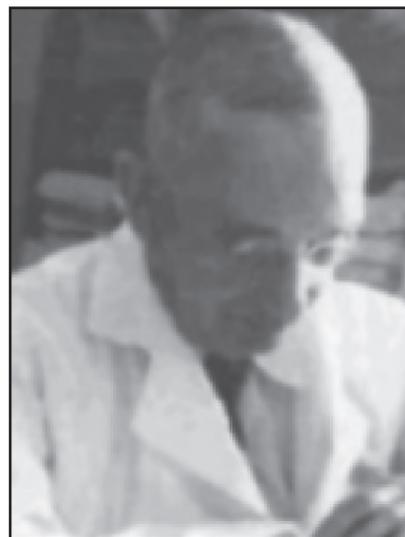


Figura 2. Friedrich Wohlwill (1881-1958). Alemania.

Año 1917

Klotz y Pittsburgh en 1917 identificaron 5 de 40 casos en los cuales el diagnóstico de vasculitis necrosante no fue realizado por estudio macroscópico. Estos cinco casos fueron examinados por Albert Lamb en Nueva York confirmando el diagnóstico por microscopía (11).

Año 1923

Wohlwill, un neuropatólogo de St. George Hospital en Hamburg, introdujo el término de poliarteritis nodosa microscópica en dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis. Su clínica se basaba en mialgias, parestias, edemas, hematuria y diferentes alteraciones neurológicas. En la descripción del nervio periférico refiere infiltrados celulares de predominio linfocitario seguido de proliferación de células en la pared de los vasos con predominio en algunos sitios del corte transversal. Otra descripción interesante por parte de Wohlwill es la presencia de venulitis con o sin la presencia de arteritis, la cual había sido nombrada en pocas oportunidades (12) (Figuras 2 y 3).

Año 1936

M. Masugi y T. Isibasi demostraron lesiones leucocitoclasticas en animales sensibilizados, producidas por inyección de suero de caballo o clara del huevo asociadas con antígeno, produciendo glomerulonefritis y lesiones de periarteritis nodosa (13).

Año 1939

Emanuel Libman dio gran acreditación a lo descrito por Wohlwill con el reporte que se asociaría con la PAM. Al examinar los casos de PAN y asma, Libman recordó, y dijo este comentario: “Como ustedes saben, la descripción original de la enfermedad fue dada por Kussmaul y Maier. Hicieron referencia a casos en los que el diagnóstico se realizó al en-

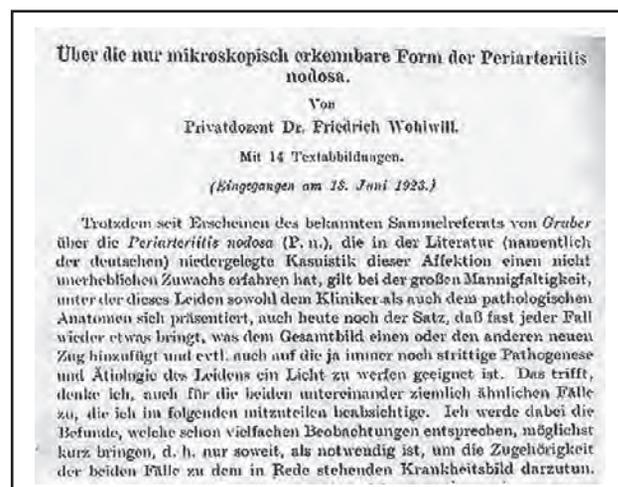


Figura 3. Facsímil artículo Dr. Wohlwill, donde introduce el término de poliarteritis nodosa microscópica.

contrar aneurismas definitivos. Hoy estamos hablando de una gran cantidad de PAN que es sólo un asunto microscópico... mucho más tarde Wohlwill describe dos casos clínicos con las características que se describen por Kussmaul y Maier, en el que él mismo detectó los cambios en las arterias, pero los aneurismas estaban ausentes. Por lo que he utilizado el término periarteritis nodosa microscópica” (14).

Año 1946

Robert More, Gardner McMillan y G. Lyman Duff reconocieron que los vasos pequeños (arterias, arteriolas, vénulas y capilares) estaban comprometidos en vasculitis de hipersensibilidad, lo que se ve reflejado en la alteración de numerosos órganos incluyendo los pulmones. Estos autores usaron el término “polivasculitis” para describir estos cambios (15).

Año 1948

Davson y colaboradores describieron los cambios renales encontrados en 14 pacientes que consideraban como PAN y los dividieron en dos grupos. El grupo A incluía nueve pacientes que se caracterizaban por vasculitis de pequeño vaso, glomerulonefritis necrosante, falla renal sin hipertensión y ausencia de aneurismas. Granulomas renales se identificaron en tres pacientes, uno de ellos con antecedente de cirugía Caldwell-Luc por flujo nasal crónico. Con esto concluyeron que las vasculitis cuyo patrón principal era arteritis necrosante, deberían diferenciarse entre las que presentan o no glomerulonefritis de tipo segmentario, lo que llevaría a diferenciarla de la PAN. Dichas hipótesis fueron tomadas más adelante en la nomenclatura de Chapell Hill para diferenciar las formas de periarteritis nodosa y en ese momento la llamada poliarteritis microscópica (16).

Por otra parte, Zeek informa siete casos de vasculitis de pequeño vaso no granulomatosa, uno de ellos asociado a hipersensibilidad por sulfonamidas. Las lesiones en estos casos estaban ampliamente distribuidas en diferentes órganos incluyendo pulmón. Todos estos casos mostraban un tipo inusual de glomerulonefritis necrosante que no se había visto en PAN (17) (Figura 4).

Año 1950

J. Wainwright y J. Davson usaron el termino “poliarteritis microscópica” para describir pacientes con glomerulonefritis necrosante y falla renal rápidamente progresiva, los cuales tenían enfermedad de pequeñas y medianas arterias a nivel extrarrenal. Sin embargo, lesiones granulomatosas fueron encontradas en tres casos de este informe así como en otras descripciones subsecuentes (18).

Año 1951

WN Slinger y V. Starck describen la vasculitis necrosante confinada a la piel, sin compromiso sistémico. Estos pacientes manifestaban fiebre, artralgias, úlceras en la piel y



Figura 4. Pearl M. Zeek (USA).

ocasionalmente las lesiones nodulares subcutáneas descritas inicialmente por Kussmaul y Maier (19).

Año 1952

Pearl M. Zeek en Cincinnati presenta una clasificación de las vasculitis necrosantes basada en sus observaciones clínicas y patológicas, incluye a la angeítis de hipersensibilidad, angeítis granulomatosa alérgica, arteritis reumática, periarteritis nodosa y arteritis temporal (20).

Año 1953

En esta oportunidad Zeek hace una distinción de las vasculitis de hipersensibilidad de la poliarteritis nodosa clásica dando un gran aporte a la nosología de dichos síndromes (Figura 5). Define la periarteritis nodosa como una enfermedad inflamatoria necrosante progresiva y recurrente, con predominio en la musculatura arterial de vasos de mediano y pequeño calibre como las regiones hiliares de las vísceras abdominales y cerca a las ramas mesentéricas del intestino. Igualmente considera a la angitis de hipersensibilidad como una inflamación necrosante aguda de las pequeñas ramas de vasos arteriales y venosos de las vísceras y tejido conectivo incluyendo la piel. Considera la necrosis fibrinoide como el punto primordial en la búsqueda de la etiología de las vasculitis antes mencionadas (21).

Año 1954

Godman y Churg dan conceptos de las vasculitis reconocidas hoy como PAM, GW y el síndrome de CS. Consideran que tienen un espectro continuo de cambios tisulares desde formación granulomatosa y necrosis a angeítis pura con combinaciones intermedias, y que estos procesos están patogénicamente relacionados. Dicha teoría fue la base para el posterior reconocimiento de los ANCA y comprensión de la inmunología de dichas enfermedades (22).

Año 1974

JL. Díaz-Pérez y RK. Winkelman diferencian la vasculitis necrosante confinada a la piel de la PAN clásica (23).

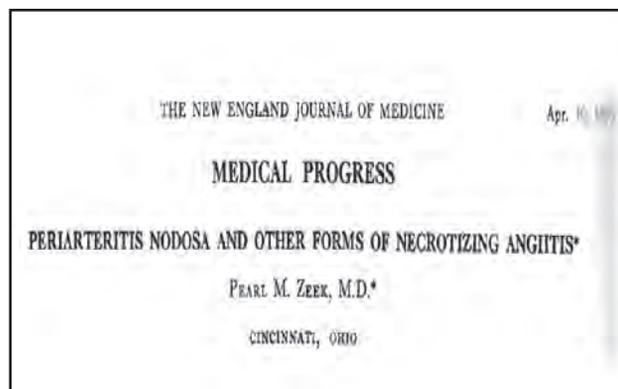


Figura 5. Facsímil del artículo de Zeek, con una excelente recopilación sobre el conocimiento de las vasculitis necrotizantes.

Años 1978

Fauci, Haynes y Katz publican una revisión completa sobre las vasculitis, en ella describen aspectos fisiopatológicos en cuanto la formación de complejos inmunes, teorizan con respecto al exceso de antígenos circulantes y factores que causan daño a la pared de los vasos como factores precipitantes. Describen la sensibilización por parte de los linfocitos, al igual que el papel de los macrófagos en la producción de citocinas. En cuanto a las vasculitis necrosantes, anotan aspectos fundamentales de la poliarteritis nodosa. Aunque no detallan a la PAM como tal, sí realizan acotaciones características de la misma, principalmente en la clasificación de los desórdenes. Detalles similares se pueden destacar en la vasculitis por hipersensibilidad, incluso en la GW (24) (Figura 6).

Año 1982

En Australia se realiza el descubrimiento de los ANCA, hecho importante obtenido de una serie de ocho pacientes con vasculitis necrosante sistémica y GN necrosante segmentaria. Se descubren en forma accidental en el curso de un estudio pormenorizado de anticuerpos antinucleares (ANAS) por técnica de inmunofluorescencia indirecta en la que se utilizaron leucocitos de donantes normales como sustrato celular (25).

Año 1984

JB May y colaboradores contribuyen con nuevos casos de vasculitis necrosante de pequeños vasos con enfermedad renal y pulmonar. Se trataba de cuatro individuos quienes presentaban tinción positiva en el citoplasma del neutrófilo, en una prueba para factor antinuclear. Durante ocho años de estudio y después de varias pruebas de laboratorio, los cuatro presentaron enfermedad sistémica difusa con poliartalgias y síntomas pulmonares. Tres de los cuatro tenían compromiso renal y en dos de los cuatro se documentó vasculitis en biopsia de piel (26).

Año 1985

Savage y colaboradores recopilan 34 casos de vasculitis no granulomatosa de pequeños vasos y glomerulonefritis,

la mayoría con formación proliferativa. En dicho reporte se incluyen casos de poliarteritis microscópica y angeítis de hipersensibilidad y consideran otro tipo de forma de presentación de vasculitis sistémica que afecta pequeños vasos asociada a glomerulonefritis necrosante segmentaria, que no cumplen las características de la PAN, GW y las otras vasculitis descritas (27). Por su parte, Van der Woude y colaboradores encuentran asociación entre proteinasa-3 ANCA y casos de GW (28).

Año 1988

Falk y Jennette usaron la presencia de tipos específicos de ANCA para separar enfermedades y observar la especificidad de estos autoanticuerpos en sus respectivos antígenos. Esta distribución era confirmada por ELISA usando neutrófilos de lisato como antígeno. Dos tipos de autoanticuerpos fueron identificados, uno con reactividad a mieloperoxidasa (MPO) en ELISA produciendo inmunotinción perinuclear de alcohol fijado a los neutrófilos y otro sin reactividad de MPO produciendo inmunotinción citoplasmática. La presencia de algunos marcadores serológicos en pacientes con enfermedad limitada al riñón, arteritis necrosante asociada y glomerulonefritis crescética, incluían GW y PAN sugiriendo patogénesis similar (29, 30).

Año 1990

El Colegio Americano de Reumatología desarrolla criterios de clasificación para varios tipos de vasculitis sistémicas, pero no distinguió entre PAN y PAM. Los criterios fueron destinados para ratificar siete tipos de vasculitis: PAN, síndrome de CS, GW, vasculitis de hipersensibilidad, púrpura de Henoch-Schönlein, arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Como se puede observar, el colegio en su propuesta conservó el término “vasculitis de hipersensibilidad” y no usó el término “poliangeítis microscópica” (31). Simon Lie y colaboradores dan un aporte igualmente significativo al realizar ítems de orientación histopatológicas para las diferentes vasculitis (32). Por su parte Sitara y Hoffbrand reportaron dos casos de pacientes que después de 10 a 12 años de supuración bronquial desarrollaron ANCAs positivos, con cambios histológicos sugestivos de GW y que se considerarían hoy en día como PAM (33). En este importante año para la historia de las vasculitis, Wegener da su aporte considerando a la vasculitis de hipersensibilidad y a la “poliangeítis microscópica” como la misma enfermedad (34).

Año 1991

J. Churg separó las vasculitis en idiopáticas y secundarias e incluyó entre las vasculitis idiopáticas a la periarteritis nodosa, la GW, la enfermedad CS, la vasculitis granulomatosa primaria del SNC, la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la vasculitis granulomatosa idiopática, la vasculitis de pequeños vasos, la púrpura de Henoch-Schönlein, la enfermedad de Behcet's y la tromboangeítis

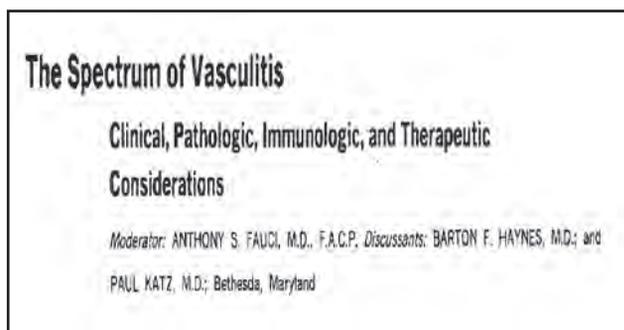


Figura 6. Facsímil sobre artículo de revisión de vasculitis, considerado el más completo de la época.

obliterante. Además incluyó una lista amplia de todas las patologías asociadas a vasculitis secundarias. Da un aporte importante relacionado con el daño vascular a nivel de todas las paredes vasculares, clasificando las lesiones vasculares en tres tipos: necrosisleucocitoclástica sobre la pared vascular, inflamación granulomatosa y necrosis fibrinoide parecida a la PAN (35).

Año 1992

Stankus y Johnson describen el primer caso de vasculitis asociadas a ANCA en pacientes que recibieron medicación antitiroidea. Se reportan 100 casos en los que existía elevación ANCA-MPO (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo específicos a mieloperoxidasa) y se documentaba consumo de propiltiouracilo, la mayoría de ellos en Japón. Se considera que el propiltiouracilo se acumula en los leucocitos polimorfonucleares y altera la estructura de mieloperoxidasa y este mecanismo estaría implicado en la producción anormal de ANCA-MPO (36).

Año 1993

Se reporta un caso de una adolescente de 13 años quien presenta sangrado gástrico asociado a la que se reconocería como PAM, quien se complica con enfermedad diarreica aguda, salmonelosis y glomerulonefritis necrosante. No presento perforación en el transcurso de la enfermedad, pero sus múltiples complicaciones la llevaron a la muerte (37). Este caso da un gran aporte en lo que se refiere a vasculitis necrosantes en niños.

Año 1994

En la conferencia de consenso de Chapel Hill, se recopila la información y recomendaciones de muchos autores destacados anteriormente y se reconoce a la PAM como una vasculitis independiente de la PAN. Se define la PAN como una enfermedad de arterias o venas de pequeño y mediano calibre sin glomerulonefritis. En cuanto a la PAM los participantes la definen como una vasculitis necrosante, con pocos o ningún depósito inmune, afectando pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas), en la cual están involucradas arterias de pequeño y mediano calibre; la glomerulonefritis es bastante común y la capilaritis pulmonar no es infrecuente. Se destaca el retiró del término "vasculitis de hipersensibilidad" de la nomenclatura de las vasculitis sistémicas (38).

En este año donde se aclaran conceptos y contradicciones de las vasculitis, se destaca la publicación de un índice para evaluar la severidad de las formas de vasculitis necrosante; el BVAS (The Birmingham Vasculitis Activity Score) el cual se basa en síntomas y signos de nueve sistemas de órganos. Su utilidad fue superior a otros índices como el PGA (physician's global assessment) (39).

Año 1995

Guillevin L. y Lhote F. enfatizan que la PAN clásica y la PAM son entidades distintas y por tanto, con implicaciones

en el tratamiento, ya que por ejemplo la PAN asociada con hepatitis (particularmente infección por virus B) puede ser tratada específicamente con agentes antivirales y tal vez recambios plasmáticos (40).

Año 1996

Watts y colaboradores dirigen un estudio donde quisieron analizar los efectos de la clasificación Chapel Hill en comparación con la del American College of Rheumatology (ACR), en la definición clásica de PAN e igualmente de la reciente reconocida PAM (Figura 7). Encontraron que la incidencia anual de PAM era de 3,6/millón (IC 95%; 1,7-6,9) observándose un incremento con respecto a datos previos (0,5/millón) que evidencia un efecto importante de la reciente clasificación, más aún si tenemos en cuenta la divulgación de los ANCA. En cuanto a la incidencia de la PAN (criterios ACR) fue de 2,4/millón (IC 95%; 0,9-5,3), donde se evidencia un aumento significativo que hace concluir en esta época el impacto de los criterios aún vigentes (41).

El grupo de reumatología del Hospital Metropolitano Ohtsuka en Tokio reporta un caso de PAM, que debutó con hipoacusia progresiva bilateral; hasta ese momento existían siete casos reportados en la literatura en su mayoría en relación con PAN. Se trataba de una paciente de 52 años cuyos síntomas secundarios asociados eran fiebre, mialgias y pérdida de peso. Sus análisis de laboratorios evidenciaron VSG aumentada, proteinuria, hematuria, leucocitosis, hipoproteinemia, azoados elevados y ANCA-MPO positivos. La biopsia renal confirma la etiología y el manejo con esteroides mejoró los síntomas (42).

Año 1997

Se considera las artralgias como un síntoma frecuente en estadios iniciales de la PAM. En este punto, el Departamento de Medicina del Hospital de René-Dubos reporta un caso de poliartrosis como primera manifestación, cuyos p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear) se encontraban en niveles intermedios. Seis meses después en presencia de falla renal progresiva se realiza biopsia renal y se realizan cambios compatibles con PAM. En este caso, los p-ANCA mostraron especificidad antimieloperoxidasa. De manera similar se expone que los ANCA están presentes

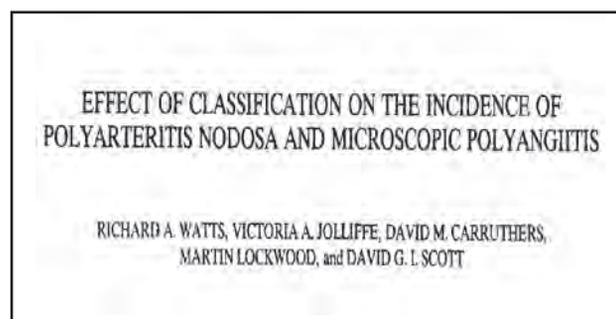


Figura 7. Facsimil primer artículo que evalúa el impacto de la clasificación Chapel Hill.

en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, para lo cual los p-ANCA con especificidad antimieloperoxidasa en un paciente con poliartritis sugiere hacia una posible vasculitis (43).

Se realiza un metaanálisis con el fin de evaluar el beneficio de la plasmaféresis en pacientes con PAM y síndrome de CS con presencia de glomerulonefritis. Se comparó corticoides contra corticoides más plasmaféresis y corticoides más ciclofosfamida contra corticoides más ciclofosfamida y plasmaféresis. Las manifestaciones clínicas eran comparables en los grupos antes del tratamiento: pérdida de peso 84,4%, fiebre 62,5%, mononeuritis múltiple 62,5%, púrpura 28,1%, compromiso gastrointestinal 43,8%, artritis 37,5%, asma 12,5%, manifestaciones del sistema nervioso 9,4% y compromiso cardíaco 9,4%. Puntos como disminución de la creatinina, requerimiento de diálisis y sobrevida fueron similares en los grupos, no se demostró ningún beneficio adicional de la plasmaféresis en este tipo de pacientes (44).

Año 1998

Inaguma y colaboradores reportan el primer caso de PAM en un paciente con sangrado gastrointestinal masivo, el cual fue controlado a través de embolización transarterial. En este caso, se describe recurrencia del sangrado tres días posterior al procedimiento (45). Por otra parte, Haubitz y colaboradores publican un estudio prospectivo aleatorizado donde se demuestra que en pacientes con GW y PAM la ciclofosfamida intravenosa era tan efectiva como la oral, en puntos como: sobrevida, tasa de recaída y complicaciones de la función renal. Sin embargo, complicaciones como leucopenia e infecciones severas eran menores en el grupo de ciclofosfamida intravenosa (46).

Año 1999

Se publica un estudio retrospectivo de cohortes cuyo objetivo era analizar los síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio y complicaciones en pacientes con PAM. Se analizaron 38 mujeres y 47 hombres cuyas edades oscilaban entre $56,8 \pm 14,6$ años. Se encontró que las manifestaciones renales eran las de mayor frecuencia en un 78,8%, le siguen la pérdida de peso con 72,9%, compromiso de piel 62,4%, fiebre 55,3%, mononeuritis múltiple 57,6%, artralgias 50,6%, mialgias 48,2%, hipertensión 34,1%, compromiso pulmonar 24,7% (hemorragia alveolar 11,8%) y falla cardíaca 17,6%. ANCA eran positivos en 74,5% de los casos, antiproteinasa -3 en cuatro pacientes y antimieloperoxidasa en 31. La mortalidad era menor en los pacientes tratados con esteroides e inmunosupresores (24,1%) en comparación a los que recibieron esteroides únicamente (48,4%). La tasa de sobrevida a cinco años era 74% (47).

Por otra parte, Lien y colaboradores hacen el primer reporte de PAM p-ANCA positivo asociado a gammapatía monoclonal en un paciente de 58 años con glomerulonefritis aguda, neuropatía, pérdida de peso y anemia. Electroforesis de proteínas mostró IgM monoclonal, electroforesis de orina

reveló cadenas kappa ligeras y la biopsia de médula 50% de celularidad y 4% de células plasmáticas (48).

Nowack y colaboradores realizan un estudio prospectivo en cuatro centros de nefrología en Alemania donde demuestran que la combinación de micofenolato de mofetilo y bajas dosis de esteroides es efectivo y bien tolerado como terapia de mantenimiento en GW y PAM (49).

Año 2000

Se conduce un estudio multicéntrico retrospectivo para categorizar el espectro clínico de las manifestaciones pulmonares de la PAM. Dicho estudio se realizó con base en el registro del Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Hemorragia alveolar (HA) era diagnosticada en 27 pacientes de los 31 ingresados (cuatro no cumplían los criterios de inclusión), en donde el aspecto hemorrágico en el lavado brocoalveolar y el marcado nivel de hemosiderina en los macrófagos eran característicos. Se considera el lavado brocoalveolar en ese momento como la mejor herramienta diagnóstica en HA. Las características radiológicas eran similares a las encontradas y descritas en síndrome de Goodpasture, GW y el lupus eritematoso sistémico. Se corrobora la gran utilidad de los ANCA en el diagnóstico y se encontró que todos los pacientes presentaban glomerulonefritis necrosante y vasculitis leucocitoclástica en piel. El 31% de los pacientes fallecieron en un seguimiento a seis meses. La sobrevida a un año era 82% y a los cinco años 68% (50).

De igual forma se publica un estudio donde se demuestra que un ciclo de dosis altas de inmunoglobulina (Ig), disminuye la actividad de la enfermedad en pacientes con GW y PAM, en donde el tratamiento convencional no ha sido efectivo (51). Kandeel y colaboradores reportan el caso de un paciente de 17 años con síndrome renopulmonar y manifestaciones características de PAM. Vasculitis no granulomatosa era demostrada en la piel, pulmones y riñones, niveles de c-ANCA (anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo de tinción citoplasmática) eran superiores a p-ANCA. El paciente presentó respuesta significativa al manejo con esteroides y ciclofosfamida. Este caso, se pone evidente la considerada inusual manifestación de la PAM, que da valor a la descripción realizada por Monckeberg en 1905 (52).

Año 2001

Se publica por parte del grupo The European Vasculitis Study Group (EUVAS) un metaanálisis en donde se demuestra que en pacientes con GW y PAM, la ciclofosfamida intravenosa es menos tóxica en lo que se refiere a leucopenia, infecciones y cistitis hemorrágica, en comparación con la ciclofosfamida vía oral diaria. Igualmente se demuestra que la primera forma de administración era más efectiva en lograr remisión, pero menos efectiva en prevenir recaídas. No hubo diferencia en la presencia de falla renal terminal y muerte en los dos regímenes de tratamiento (53). El mismo grupo promueve un estudio multicéntrico y aleatorizado

(CYCAZAREM) donde comparó la inducción de remisión con ciclofosfamida durante tres meses seguida de azatioprina, con 12 meses de ciclofosfamida, demostrándose que la azatioprina es igual de eficaz para mantener la remisión y evitar recaídas, con menos efectos secundarios (54).

Por otra parte, el grupo de inmunología y reumatología de la Universidad de Florida y de la Universidad Lubeck, realizan un estudio donde demuestran que las regiones anfiopáticas presentes en segmentos VH de anticuerpos monoclonales, pueden comportarse como activadores de linfocitos en sangre periférica en pacientes con ANCA-PR3 (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo específicos a proteinasa 3) positivos en GW y PAM difusa. Las células primarias B representan la producción de anticuerpos específicos de los constituyentes de los gránulos de polimorfonucleares y en éstos se encuentran los anti-PR 3 los cuales proporcionan una amplificación de la respuesta inflamatoria autoinmune. Estos procesos son regulados por los segmentos anfiopáticos de los receptores de células T. Los autores proponen suprimir estas regiones para evitar la activación de la GW y PAM (55).

Año 2002

El grupo EUVAS dirige un estudio en donde se definen los determinantes de complicación en los pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA. Ellos encuentran que la tasa de filtración glomerular (TFG) con la fórmula de Cockcroft Gault al inicio del diagnóstico y lesiones características de enfermedad renal crónica, son potentes predictores de complicación con la comparación de la TFG a los 18 meses (56).

Wang y colaboradores describen la posible asociación entre eventos coronarios extensos y la presencia de PAM. Esta presentación podría darse sin la presencia de compromiso renal y pulmonar en fases tempranas y podría explicar casos de muerte súbita. El diagnóstico de infarto del miocardio y asociación de PAM es bastante complejo, lo que conllevaría a tener alto índice de sospecha y ser más incisivo en factores de riesgo (57).

Año 2003

Ya que no existía un dato claro sobre el tiempo de tratamiento con ciclofosfamida para la PAN severa sin infección viral y PAM, se conduce un estudio en donde se evidencia que 12 pulsos de ciclofosfamida tenían baja probabilidad de recaída y mayor supervivencia libre de eventos en comparación con seis ciclos. En cuanto a la mortalidad no hubo diferencias significativas. En las características de los pacientes se evidencia mayor compromiso renal en el grupo de seis ciclos, lo que orientaría a la superioridad del esquema de 12 ciclos en pacientes con PAN y PAM con pobre pronóstico (58).

Se describe la asociación de PAM y coagulación intravascular diseminada, en la cual proteínas altamente catiónicas como lo es la MPO, causan daño endotelial directo, precipitando de primera mano al sangrado y posteriormente

al consumo de los factores de la coagulación. Todo esto asociado a la interacción de b ICAM-1 y CD-18, que incrementa la toxicidad asociada a neutrófilos (59). Jayne y colaboradores dirigen un estudio aleatorizado en pacientes con PAM y GW para evaluar la eficacia de la sustitución de ciclofosfamida por azatioprina en la etapa de remisión y a la cual se llegó después de tres meses de manejo con ciclofosfamida y prednisona. La tasa de recaídas fue similar en los grupos evaluados, aunque en el subgrupo de pacientes con PAM la tasa de recaídas fue menor en el grupo de azatioprina en comparación con el de ciclofosfamida. Los efectos secundarios en general fueron similares en ambos grupos (60).

Año 2004

El grupo de nefrología de la Universidad de Fujita publica un pequeño trabajo, donde corroboran la eficacia de la granulocitoferesis y leucocitoferesis, asociado a esteroides en el manejo de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar asociados a PAM. El trabajo fue basado en las teorías previas sobre el papel que representa en el daño vascular las citocinas, moléculas de adhesión celular, granulocitos y células endoteliales vasculares (61). Por otro lado, se reporta el primer caso de PAM en un hombre de 69 años cuya presentación inicial eran úlceras colónicas con hemorragia y abscesos en criptas. Este caso da a la medicina un aporte importante en la consideración diferencial de las vasculitis como causa de úlceras colónicas (62).

Por otra parte, el doctor Milne y colaboradores publican el primer caso en la literatura de PAM definido por los criterios de Chapell Hill y embarazo. Se trataba de una joven de 20 años con 24 semanas de gestación y antecedente de diabetes mellitus tipo 1, quien ingresó por cuadro de dos días de disnea y hemoptisis franca. Se documenta hemorragia alveolar y glomerulonefritis, cuya biopsia la catalogó como focal y segmentaria necrosante. Se confirma el diagnóstico con ANCA- MPO, iniciándose manejo con ciclofosfamida y metilprednisolona con adecuada respuesta, se mantiene manejo hasta las 35 semanas donde se induce el parto por ruptura espontánea de membrana (63).

Año 2005

En búsqueda de una alternativa para el manejo de vasculitis de pequeño vaso (GW y PAM), ya que la toxicidad por ciclofosfamida y prednisona era alta, se realiza un estudio prospectivo doble-ciego, aleatorizado y controlado, buscando determinar la eficacia del metotrexate en reemplazo de la ciclofosfamida en la fase temprana de la enfermedad. Se encontró que la tasa de remisión no era inferior con el uso de metotrexate con mejores resultados en GW en comparación con PAM. Si embargo, la tasa de recaída a 18 meses era mayor en el grupo de metotrexate. Dentro de los efectos secundarios la leucopenia fue menor en comparación con ciclofosfamida, pero fue mayor la disfunción hepática (64).

Se publica un estudio retrospectivo observacional donde se encontró que los ANCA-MPO eran bajos en los pacientes con enfermedad de la vía aérea crónica en comparación a los pacientes que no la tenían. Se considera como posible explicación a dichos resultados, que los pacientes con patología aérea previa podrían modular los eventos inmunológicos en presencia de PAM. Sin embargo, datos previos de PAM con enfermedad de la vía aérea, disminuye el poder de dicha teoría, lo que simplemente nos llevaría a concluir diferencias en el curso clínico (65).

Agarwal y colaboradores reportan el primer caso de iniciación temprana de oxigenación por membrana extracorpórea en un adolescente de 16 años con falla respiratoria hipoxémica, secundaria a hemorragia alveolar por PAM. Lo anterior da una opción prometedora ya que protege el pulmón de la injuria iatrogénica por utilización de altas presiones, volumen corriente y toxicidad por oxígeno. Se recalca en este caso, la titulación de la dosis de heparina para prevenir la exacerbación del sangrado (66). Sato y colaboradores realizan una asociación entre la PAM en fase y la cardiopatía de Takotsubo, donde la hipoquinesia ventricular difusa es el patrón principal. Este reporte abre el camino a la asociación no sólo de esta reciente cardiomiopatía, sino de otras cuya etiología no es muy bien establecida (67).

El Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Yamanashi reporta un caso considerado el primero con adecuada asociación patológica, de una mujer de 84 años con antecedente de PAM que dos meses después de su diagnóstico e inicio de tratamiento fallece. La autopsia reveló lesiones vasculíticas necrosantes a nivel del páncreas. Este caso lleva a los clínicos a pensar en dicho compromiso si la clínica, antecedentes y paraclínicos lo complementan (68). En otro extremo, el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de París lleva a cabo un estudio retrospectivo para evaluar factores pronósticos en pacientes con vasculitis necrosante, que progresaron a enfermedad fulminante y murieron en el primer año. Se encontró que el compromiso cardiovascular era la mayor causa de muerte en pacientes con Churg Strauss, insuficiencia renal en pacientes con PAM y el compromiso gastrointestinal en pacientes con PAN y hepatitis B asociada (69).

Año 2006

El papel de la plasmáferesis fue el objetivo en el ensayo clínico Methylprednisolone versus Plasma Exchange (MEPEX), en el cual se comparaba con la metilprednisolona. Se enrolaron 151 pacientes con diagnóstico nuevo de GW o PAM y glomerulonefritis necrosante creciente, los cuales presentaban signos severos de enfermedad renal, con intención de diálisis en las siguientes 48 horas y creatinina mayor a 5,7 mg/dL. Unos pacientes fueron sometidos a plasmáferesis y otros a pulsos de metilprednisolona. No obstante, todos recibían el tratamiento estándar con ciclofosfamida y prednisona por tres meses seguido de azatioprina para mantenimiento. A un año de seguimiento, los pacientes que

fueron sometidos a plasmáferesis tenían mayor probabilidad de estar en diálisis en comparación al grupo que recibió metilprednisolona (54% versus 32%); pero no había diferencia en la mortalidad (29% versus 21%) (70).

Se describe el caso de una paciente de 42 años con enfermedad del tejido conectivo y síndrome de Sjögren, quien se encontraba en manejo con prednisona. La paciente falleció al presentar agudización de falla renal, hemorragia alveolar y anemia. Se documentó ANCA ligados a mieloperoxidasa y los hallazgos que en el estudio patológico eran compatibles con PAM, considerándose una rara asociación de la enfermedad (71). Han y colaboradores publican una rara complicación de la PAM, consistente en hemorragia cerebral fatal. Dicha presentación había sido descrita con mayor frecuencia en pacientes con WG y síndrome de CS. Se consideró que esta forma de alteración clínica es de origen multifactorial donde patologías que pongan en estrés hemodinámico la pared endotelial deben considerarse, como por ejemplo la hipertensión arterial (72).

Parambil y colaboradores realizan una interesante descripción sobre la respuesta anómala de las células T y la interacción de las mismas con las células B en respuesta a vasculitis asociadas a ANCA. Hacen la correlación del timoma con la presentación de PAM posterior a la timentomía. Al parecer, la realización de este procedimiento disminuye el número de linfocitos T reguladores y podría generar la inducción de enfermedades autoinmunes en pacientes predisuestos genéticamente (73).

Año 2007

Del grupo de gastroenterología y hepatología de la Universidad de Osaka, se publica el primer caso de PAM asociada a compromiso de esófago. Previamente se habían publicado cuatro casos de compromiso esofágico pero en GW. Este reporte de caso, al igual que muchos de los nombrados anteriormente, permiten abrir el conocimiento de esta patología que en algunas oportunidades ha pasado por alto (74).

Spahn y colaboradores describen un raro caso de hemobilia causada por una fístula arterioiliar secundario a compromiso de la arteria hepática en un paciente con PAM. Cuatro meses antes de su admisión había debutado con falla renal, donde mediante biopsia se corroboró glomerulonefritis necrosante y en conjunto con las pruebas inmunológicas se consideró manejo con ciclofosfamida y prednisona. El diagnóstico del origen del sangrado se llevó a cabo a través de angiografía digital y el manejo se ejecutó a través de embolización arterial (75).

El grupo de Medicina Interna de la Universidad de Miyasaki, evaluó el pronóstico de pacientes que debutan con vasculitis renal. Se demostró que la tasa de complicación es independiente al grado de compromiso renal y pulmonar al inicio de la terapia de inmunosupresión. La mayor causa de muerte en este estudio se asoció en forma indirecta a complicaciones por infecciones de predominio en pulmón,

en los cuales gérmenes como *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente y *Pneumocistis jirovecii* fueron los implicados (76). Por otra parte, el grupo de neurología del Colegio de Medicina de la Universidad de Tokio reporta el primer caso de paquileptomeningitis inducido por propitiouracilo en una mujer 34 años con antecedente de hipertiroidismo. Los síntomas que eran motores y cognitivos asociado al engrosamiento meníngeo descrito por imágenes, eran asociados con niveles altos de ANCA- MPO. Aunque las imágenes en este caso eran diferentes de las descritas en paquimeningitis típica, se demostraba un robusto engrosamiento leptomeníngeo y de allí la orientación diagnóstica (77).

Se realiza importante publicación consistente en una revisión sistemática de ensayos clínicos que tenían como objetivo primario evaluar las complicaciones de las vasculitis asociadas a ANCA siguiendo las recomendaciones del EULAR. Datos que de alguna manera se nombraron anteriormente se suman en este estudio. Una tasa de remisión en PAM entre 75% y 89%, tasa de recaída 34% en 70 meses, 41% en 32 meses y 8% en 18 meses, se corrobora que la tasa de recaída es mayor en GW. La sobrevida en un año oscila entre 82% y 92%, y en cinco años 45% y 76% la cual es mas baja que en la GW (78).

La Escuela de Medicina de la Universidad Marianna en Japón publica un estudio retrospectivo que tenía como objetivo evaluar las lesiones cutáneas de los pacientes con PAM. Se encontró que todos los pacientes presentaron máculas eritematosas en miembros inferiores, 68% livedo reticularis y 68% lesiones purpúricas la mayoría con extensión a equimosis. Todos los pacientes manifestaron mialgias y 75% artralgiás. Se pudo encontrar una correlación entre el curso clínico lento de la PAM, el compromiso profundo de la dermis y la severidad de la infiltración de neutrófilos en la biopsia (79).

Agradecimiento

María Elvira Ramírez C. Conmutación Bibliográfica - Dirección Nacional de Bibliotecas. Universidad Nacional de Colombia

Referencias

1. Harper L, Weidanz F. Small vessel vasculitides. *Medicine* 2006; **34**: 456-63.
2. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; **18**: 855-79.
3. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 421-30.
4. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; **64**: 61-6.
5. Cantillo J, Restrepo J, Coral P, Álvarez F, Herrera F, Sánchez A, et al. Vasculitis primarias: 62 años de historia en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* 2006; **13**: 288-305.
6. Rosenblath W. Ein seltener fall von erkrankung der kleinen arterien der muskeln und nerven, der klinisch als dermatomyositis imponierte. *Deutsche Ztschr Med* 1897; **33**: 547-62.
7. Veszpremi D, Jancso M. Ueber einen fall von periarteritis nodosa. *Beitr pathol Anat Allg Pathol* 1903; **34**: 1-25.
8. Monckeberg JB. Über periarteriitis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol*. 1905; **38**: 101-34.
9. Cooke JV. A case of periarteritis nodosa. *Proc Pathol Soc Philadelphi* 1908; **19**: 305-24.
10. Lamb AR. Periarteritis nodosa: a clinical and pathological review of the disease, with a report of two cases. *Arch Int Med* 1914; **14**: 481-516.
11. Klotz O. Periarteritis nodosa. *J Med Res Bost* 1917; **37**: 1-49.
12. Wohlwill F. Ueber die nur mikroskopisch erkennbare form der periarteriitis nodosa. Virchows. *Arch Pathol Anat* 1923; **246**: 377-411.
13. Masugi M, Isibasi T. Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektion vom Standpunkt der experimentellen Forschung; Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1936; **96**: 391-425.
14. Rackemann FM, Greene JE. Periarteritis nodosa and asthma. *Trans Assoc Am Physicians* 1939; **54**: 112-8.
15. More RH, McMillan GC, Duff GL. Pathology of sulfonamide allergy in man. *Am J Pathol* 1946; **22**: 703-35.
16. Davson J, Ball J, Platt R. Kidney en periarteritis nodosa. *QJM* 1948; **17**: 175-202.
17. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. *Am J Pathol* 1948; **24**: 889-917.
18. Wainwright J, Davson J. Renal appearances in microscopic form of periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol* 1950; **62**: 189-96.
19. Slinger WN, Starck V. Cutaneous form of polyarteritis nodosa: report of a case. *AMA Arch Derm Syphilol* 1951; **63**: 461-8.
20. Zeek PM. Periarteritis nodosa: critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; **22**: 777-90.
21. Zeek PM. Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N Engl J Med* 1953; **248**: 764-72.
22. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of literature. *AMA Arch Pathol* 1954; **58**: 533-53.
23. Diaz JL, Winkelman RK. Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974; **110**: 407-14.
24. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 660-76.
25. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; **285**: 606.
26. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med* 1984; **14**: 277-8.
27. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; **56**: 467-83.
28. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; **1**: 425-9.
29. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1651-7.
30. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; **135**: 921-30.
31. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1065-7.
32. Lie JT. Members and consultants of the American College of Rheumatology's subcommittee on classification of vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1074-87.
33. Sitara D, Hoffbrand BI. Chronic bronchial suppuration and antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) positive systemic vasculitis. *Postgrad Med J* 1990; **66**: 669-71.
34. Wegener F. Wegener's granulomatosis: thoughts and observations of a pathologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; **247**: 133-42.
35. Churg J. Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; **18**: 148-53.
36. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; **102**: 1595-6.
37. Kotiloglu E, Caglar M, Akyuz C, Hazar V, Koyuncuoglu N. Vasculitis as a cause of diarrhea and gastrointestinal hemorrhage: a case report. *Pediatr Pathol* 1993; **13**: 127-32.
38. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92.

39. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) Dim system necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; **87**: 671-8.
40. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol* 1995; **7**: 20-4.
41. Watts RA, Jolliffe VA, Carruthers DM, Lockwood M, Scott DGI. Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 1208-12.
42. Koseki Y, Suwa A, Nojima T, Ishiyama K, Nakajima A, Tanabe M, et al. A case of microscopic polyangiitis accompanied by hearing loss as the initial sign of the disease. *Ryumachi* 1997; **37**: 804-9.
43. Pizzuti P, Kemiche F, Pertuiset E. Polyarthritis with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody inaugurating microscopic polyangiitis. Report of a case. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; **64**: 342-4.
44. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, Lhote F, Jarrousse B, Callard P. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; **148**: 198-204.
45. Inaguma D, Kurata K, Ishihara S, Machida H, Yaomura T, Kumon S. A case of MPO-ANCA-related vasculitis that recurred as gastrointestinal bleeding and presented difficulty in treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; **40**: 560-5.
46. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arthritis Rheum* 1998; **1**: 1835-44.
47. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. 1999; **42**: 421-30.
48. Lien Y, Maricic M, Scout K, Ditmanson L, Wolters S. *Journal of Clinical Rheumatology* 1999; **5**: 373-374.
49. Nowack R, Bel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude F. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: A Pilot Study in 11 Patients with Renal Involvement *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1965-71.
50. Dominique L, Cadranel J, Romain L, Jacques P, Pierre R, Loïc G, et al. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM«O»P). *Medicine* 2000; **79**: 222-33.
51. Jayne D, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity Lockwood *QJM* 2000; **93**: 433-39.
52. Kandeel A, Ramesh S, Chen Y, Celik C, Jenis E, Ambrus J. Microscopic polyangiitis in a pediatric patient. *Arch Fam Med* 2000; **9**: 1189-92.
53. De Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 2018-27.
54. Jayne DR; Update on the European Vasculitis Study Group trials (EUVAS). *Curr Opin Rheumatol* 2001; **13**: 48-55.
55. Peen E, Malone C, Myers C, Williams RC, Peck AB, Csernok E, et al. Amphipathic variable region heavy chain peptides derived from monoclonal human Wegener's anti-PR3 antibodies stimulate lymphocytes from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol* 2001; **125**: 323-31.
56. Hauer H, Bajeza I, Houwelingen H, Ferrario F, Noel L, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; **62**: 732-1742.
57. Wang L, Thelmo WL, Axiotis CA. Microscopic polyangiitis with massive myocardial necrosis and diffuse pulmonary hemorrhage. *Virchows Arch* 2002; **441**: 202-04.
58. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; **49**: 93-100.
59. Saito T, Tsuchiya M, Shikata C, Yamaguchi H, Miyata S, Matsuo S, et al. Microscopic polyangiitis associated with marked systemic bleeding tendency caused by disseminated intravascular coagulation. *Intern Med* 2003; **42**: 850-55.
60. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; **349**: 36-44.
61. Hasegawa M, Kawamura N, Murase M, Koide S, Kushimoto H, Murakami K, et al. Efficacy of granulocytapheresis and leukocytapheresis for the treatment of microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 2004; **8**: 212-16.
62. Tsai CN, Chang CM, Chuang CH, Jin YT, Liu MF, Wang CR. Extended colonic ulcerations in a patient with microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 1521-22.
63. Milne KL, Stanley KP, Temple RC, Barker TH, Ross CN. Microscopic polyangiitis: first report of a case with onset during pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 234-37.
64. 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**: 2461-69.
65. Takahashi K, Hayashi S, Ushiyama O, Sueoka N, Fukuoka M, Nagasawa K. Development of microscopic polyangiitis in patients with chronic airway disease. *Lung* 2005; **183**: 273-81.
66. Agarwal HS, Taylor MB, Grzeszczak MJ, Lovvorn HN, Hunley TE, Jabs K, et al. Extra corporeal membrane oxygenation and plasmapheresis for pulmonary hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 526-28.
67. Sato T, Hagiwara K, Nishikido A, Miyamoto S, Komiyama K, Matsuno H, et al. Takotsubo (Ampulla-shaped) cardiomyopathy associated with microscopic polyangiitis. *Intern Med* 2005; **44**: 251-55.
68. Haraguchi K, Gunji K, Ito Y, Yokomori N, Kawaguchi A, Ohomori M. Extensive pancreatic necrosis in microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2005; **9**: 326-33.
69. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. A retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; **84**: 323-30.
70. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 2264-74.
71. Kitaoura K, Miyagawa T, Asano K, Oouchi S, Miki T, Fujisawa T, et al. Mixed connective tissue disease associated with MPO-ANCA-positive polyangiitis. *Intern Med* 2006; **45**: 1177-82.
72. Han S, Rehman HU, Jayaratne PS, Carty JE. Microscopic polyangiitis complicated by cerebral haemorrhage. *Rheumatol Int* 2006; **26**: 1057-60.
73. Parambil JG, Keogh KA, Fervenza FC, Ryu JH. Microscopic polyangiitis associated with thymoma, exacerbating after thymectomy. *Am J Kidney Dis* 2006 **48**: 827-31.
74. Matsumoto M, Nakamura T, Ohashi T, Okuno T, Takasu K, Hoshino S, et al. Esophageal involvement in microscopic polyangiitis: A case report and review of literature. *Intern Med* 2007; **46**: 663-67.
75. Spahn TW, Ullerich HJ, Lebitz P, Wormanns D, Gaubitz M, Mueller MK, et al. Gastrointestinal bleeding secondary to hepatic artery involvement of microscopic polyangiitis: Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2007 **52**: 1558-61.
76. Uezono S, Sato Y, Hara S, Hisanaga S, Fukudome K, Fujimoto S. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki prefecture. *Intern Med* 2007; **46**: 815-22.
77. Abe T, Nogawa S, Tanahashi N, Shiraishi J, Ikeda E, Suzuki N. Cerebral pachyleptomeningitis associated with MPO-ANCA induced by PTU Therapy. *Intern Med* 2007; **46**: 247-50.
78. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon PA, Cid MC, Cohen Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the EULAR Systemic Vasculitis Task Force. *Ann Rheum Dis* 2007; Oct 2.
79. Kawakami T, Kawanabe T, Saito C, Kannari M, Mizoguchi M, Nagafuchi H, et al. Clinical and histopathologic features of 8 patients with microscopic polyangiitis including two with a slowly progressive clinical course. *J Am Acad Dermatol* 2007; **57**: 840-48.