

Poliangeíte microscópica como causa de glomerulonefrite rapidamente progressiva em uma paciente geriátrica: estudo de caso

Microscopic polyangiitis as cause of rapidly progressive glomerulonephritis in a geriatric patient: a case study

Poliangeítis microscópica como causa de glomerulonefritis rápidamente progresiva en um paciente geriátrico: estudio de caso

Fernanda Ferreira Bicalho Moreira¹, Felipe Augusto Azevedo Leão¹, Matheus Vieira Moura^{1*}, Thereza Drummond Campos¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de diagnóstico da poliangeíte microscópica, em paciente na terceira idade, em contexto de glomerulonefrite rapidamente progressiva. **Detalhamento do caso:** Paciente 75 anos, previamente diabética e hipertensa, com histórico de adinamia e mialgia difusa há 2 meses, associados a picos subfebris diários. Admitida em hospital terciário, ao exame físico sem alterações relevantes, exames laboratoriais com evidência de anemia, leucocitose, elevação de proteína C reativa, alteração de escórias renais, sem relato de doença renal prévia, exame de urina rotina com hematúria e proteinúria subnefrótica. Realizada extensa propedêutica com evidência de marcadores reumatológicos alterados e P-ANCA (anticorpo anti-neutrófilos) positivo em títulos elevados. Além da realização de biópsia renal evidenciando histologia compatível com Poliangeíte Microscópica. Realizado pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida. Paciente não necessitou de iniciar terapia de substituição renal. Recebeu alta após a terapia realizada, com melhora da função renal. **Considerações finais:** As Glomerulopatias ANCA positivas, devem ser consideradas como diagnóstico diferencial da Injúria Renal Aguda (IRA), principalmente em contexto rapidamente progressivo, inclusive na população idosa. O diagnóstico precoce, permite o tratamento imediato, reduzindo a morbidade e proporcionando melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Poliangeíte microscópica, Glomerulonefrite, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

ABSTRACT

Objective: To report a case of diagnosis of microscopic polyangiitis, in an elderly patient, in the context of rapidly progressive glomerulonephritis. **Case details:** Patient 75 years old, previously diabetic and hypertensive, with a history of adynamia and diffuse myalgia for 2 months, associated with daily subfebrile peaks. Admitted to a tertiary hospital, physical examination showed no relevant changes, laboratory tests with evidence of anemia, leukocytosis, elevation of C-reactive protein, alteration of renal slag, with no report of previous kidney disease, routine urinalysis with hematuria and subnephrotic proteinuria. Extensive workup was performed with evidence of altered rheumatological markers and positive P-ANCA (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody) in high titers. In addition to performing a renal biopsy showing histology compatible with Microscopic Polyangiitis. Pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide was performed. Patient did not need to start renal replacement therapy. He was discharged after the therapy performed, with improvement in renal function. **Final considerations:** Positive ANCA Glomerulopathies should be considered as a differential diagnosis of Acute Kidney Injury (AKI), especially in a rapidly progressive context, including in the elderly population. Early diagnosis allows immediate treatment, reducing morbidity and providing a better quality of life.

Key words: Microscopic polyangiitis, Glomerulonephritis, Antineutrophil cytoplasmic antibodies.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de diagnóstico de poliangeítis microscópica, en un paciente de edad avanzada, en el contexto de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. **Detalles del caso:** Paciente de 75 años, previamente diabético e hipertenso, con antecedentes de adinamia y mialgias difusas de 2 meses de

¹ Hospital Felício Rocha / Fundação Felice Rosso, Belo horizonte – MG. *E-mail: mthsvmoura@gmail.com

evolución, asociado a picos subfebriles diarios. Ingresa en hospital de tercer nivel, al examen físico no presenta cambios relevantes, exámenes de laboratorio con evidencia de anemia, leucocitosis, elevación de proteína C reactiva, alteración de escoria renal, sin reporte de enfermedad renal previa, análisis de orina de rutina con hematuria y proteinuria subnefrótica. Se realizó un estudio exhaustivo con evidencia de marcadores reumatológicos alterados y P-ANCA (anticuerpo antineutrófilo) positivo en títulos altos. Además de realizar una biopsia renal mostrando histología compatible con Poliangeítis Microscópica. Se realizó pulsoterapia con metilprednisolona y ciclofosfamida. El paciente no necesitó iniciar terapia de reemplazo renal. Es dado de alta tras la terapia realizada, con mejoría de la función renal. **Consideraciones finales:** Las Glomerulopatías ANCA positivas deben ser consideradas como diagnóstico diferencial de Daño Renal Agudo (IRA), especialmente en un contexto rápidamente progresivo, incluso en población anciana. El diagnóstico precoz permite un tratamiento inmediato, reduciendo la morbilidad y proporcionando una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Poliangeítis microscópica, Glomerulonefritis, Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

INTRODUÇÃO

A Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (GNRP) é um quadro caracterizado pela piora rápida da função renal, em geral se desenvolve ao longo de dias a semanas, havendo a possibilidade de estar associado a manifestações de síndrome nefrítica aguda. É classificada em três tipos, de acordo com os achados da imunofluorescência. O tipo 3, denominado de GNRP pauci-imune, é relacionado ao grupo das vasculites sistêmicas e normalmente evidencia-se a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (YATES M, et al., 2016).

A Poliangeíte Microscópica (PM) é uma vasculite de pequenos vasos de característica necrosante, com pouco ou nenhum depósito de imunocomplexo (SALVADOR F, 2020). A PM, juntamente com a Granulomatose com Poliangeíte (GPA) e a Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA), constituem os representantes das chamadas vasculites associadas ao ANCA (JAIN V e TIWARI V, 2021). Estas condições se caracterizam pela infiltração de leucócitos em vasos sanguíneos, necrose fibrinóide e dano vascular (SMITH RM, et al., 2020). A epidemiologia da PM ainda é pouco descrita na literatura, sendo estimada uma incidência anual de 3,3 casos em 100.000 pessoas, sendo mais comum na população branca, com idade média de início em torno de 50 anos e mais prevalente no sexo masculino (JAIN V e TIWARI V, 2021).

A fisiopatologia da doença está associada ao ANCA, autoanticorpo contra grânulos primários presentes em neutrófilos e monócitos (JAIN V e TIWARI V, 2021). A lesão renal associada à PM se caracteriza por uma glomerulonefrite crescêntica necrotizante pauci-imune e a doença pode ocorrer com ou sem manifestações extra renais (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO), 2021). Pequenos vasos de qualquer órgão podem ser afetados (YATES M, et al., 2016). Os indivíduos afetados podem apresentar sintomas insidiosos e inespecíficos como febre, mal-estar, perda de peso, anormalidade urinárias, tosse com hemoptise e púrpura palpável (JAIN V e TIWARI V, 2021). O diagnóstico é uma combinação de achados clínicos, exames de imagem e laboratoriais, sendo que a confirmação diagnóstica é realizada via biópsia (MOHAMMAD AJ, et al., 2017).

O tratamento se divide em duas fases: indução e manutenção (KDIGO 2021). Inclui uso de corticosteroides e outros agentes imunossupressores em combinação. A escolha depende da gravidade da doença, levando em consideração ameaça ou não de órgãos, avaliada pela extensão da doença, taxa de progressão e grau de inflamação (KISZRAJN GM, et al., 2005; JAIN V e TIWARI V, 2021). O relato de caso do presente artigo teve como objetivo descrever um diagnóstico de PM, em paciente na terceira idade, em contexto de injúria renal aguda rapidamente progressiva, na qual foi detectada p-ANCA positivo, seguido de biópsia renal característica.

DETALHAMENTO DO CASO

O presente artigo foi conduzido como estudo observacional do tipo relato de caso, submetido a Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos (CAAE 55347322.7.0000.5125, número do comprovante 005861/2022).

Paciente de 75 anos, sexo feminino, aposentada, trabalhava como professora, branca, residente em Belo Horizonte-MG. Admitida em unidade hospitalar em novembro de 2021, com relato de ter iniciado há dois meses com quadro de mialgia, inapetência, náuseas, perda de força e picos febris. Além do relato de perda de 2 kg no último mês. Refere ter feito uso de amoxicilina e clavulanato (875mg + 125mg) durante seis dias, precedentes a admissão, devido á leucocitose evidenciada em hemograma, sem melhora.

Previamente diabética, hipertensa, portadora de hipotireoidismo. Histórico de PTI há 3 anos, tratado com dexametasona e imunoglobulina humana. Negou alergias. Relatou ser ex-tabagista 20 anos/maço. Etilismo social.

Ao exame físico inicial, sem alterações relevantes. Aos exames realizados a admissão evidencia de elevação de escórias renais e proteína C reativa, além de leucocitose. Exame de sedimento urinário (EAS) com proteinúria e hematúria (**Tabela 1 suplementar**).

Solicitado TC de tórax em avaliação para provável foco infeccioso, sendo evidenciado discreto espessamento difuso das paredes brônquica sugestivo de broncopatia inflamatória e micronódulos pulmonares sólidos esparços bilateralmente, de aspecto calcificado, incomuns, sem demais achados (**Figura 1**).

Figura 1 - Tomografia de Tórax evidenciando micronódulos pulmonares incomuns e broncopatia inflamatória.

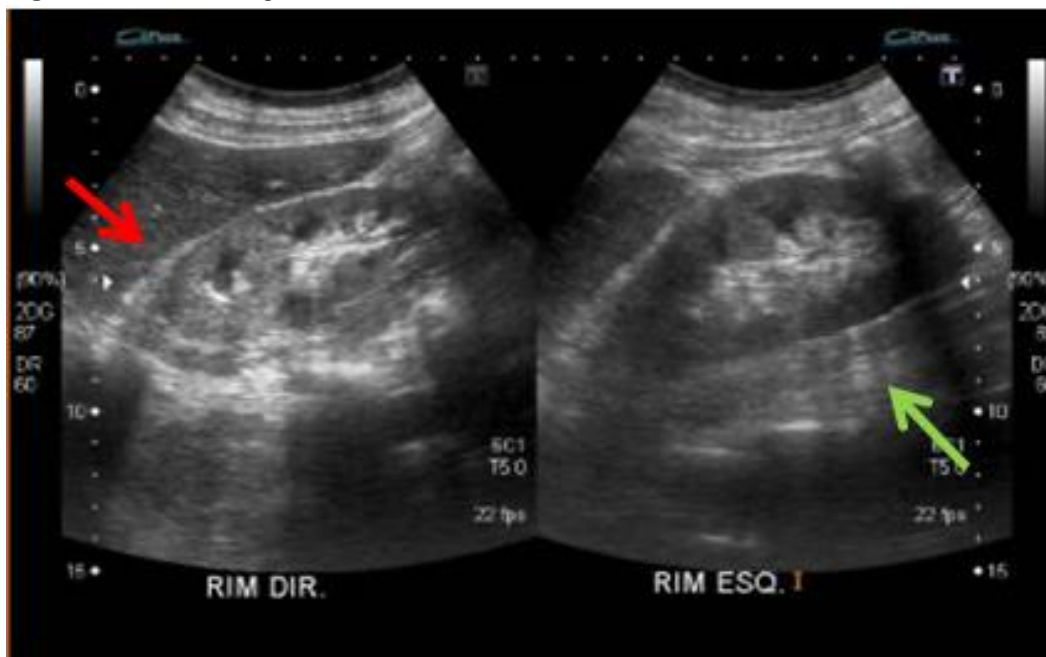


Legenda: À direita da imagem, letra R em azul (Right), indicando lado direito do tórax da paciente. **Fonte:** Moreira FFB, et al., 2022.

Ainda durante período de observação no pronto atendimento, paciente intercorreu com hipotensão e piora do estado geral, considerado sepse, realizado expansão volêmica e iniciado Piperacilina + Tazobactam. Solicitado hemocultura e urocultura. Apresentou aumento da FC, com ECG evidenciando FA de alta resposta, com reversão ao ritmo sinusal espontaneamente. Sendo, solicitada vaga para monitorização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Ao ser encaminhada a UTI, foi solicitado parecer da equipe de nefrologia e hematologia, além de Ultrassonografia de abdome total e outros exames de imagem (**Figura 2**).

Figura 2 - Ultrassonografia de abdome total.



Legenda: Seta vermelha indicando rim direito, com topografia e dimensões normais, medindo aproximadamente 9,5 x 3,1cm. Seta verde indicando rim esquerdo medindo aproximadamente 10,1 x 5,3cm, ambos com evidência de aumento leve da ecogenicidade parenquimatosa. **Fonte:** Moreira FFB, et al., 2022.

Inicialmente considerado pela nefrologia IRA KDIGO II, creatinina basal informada pela paciente era de 1,0. Em EAS evidência de proteinúria e hematúria, considerado GNRP como diagnóstico diferencial e solicitado BX renal. Associado ao quadro, seguia em tratamento para infecção sem foco definido, culturas iniciais sem crescimento bacteriano e em propeidética para anemia normocítica e normocrômica. Solicitado extensa propeidética hematológica e reumatológica (**Tabela 2 Suplementar**).

Evidenciado nos exames, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), Fator Reumatoide (FR) fracamente positivo, Fator Antinuclear (FAN) positivo em títulos 1:80 e P-ANCA reagente em títulos 1:320. Neste contexto, paciente foi avaliada pela hematologia, considerado anemia de doença crônica, secundária a provável doença autoimune. Mesmo com Coombs direto reagente, a bilirrubina total se encontrava dentro da faixa e a haptoglobina aumentada, descartando a hipótese de anemia hemolítica.

Durante a permanência na UTI a paciente permaneceu apresentando piora da função renal, apresentando picos febris diários, sem instabilidade hemodinâmica. Mantido antibioticoterapia. Sendo realizado Tomografia de abdome, com ausência de cálculos ou dilatação dos sistemas coletores renais, sem alteração na espessura cortical usual. Conteúdo hiperdenso na luz vesicular, podendo corresponder a microcalculos/ barro biliar de avaliação limitada ao método. Alças intestinais com distribuição usual na cavidade abdominal. Divertículos cólicos esporádicos, sem sinais inflamatórios agudos. Hérnia umbilical de conteúdo gorduroso. Ausência de linfonodomegalias mesentéricas ou retroperitoneais (**Figura 3**).

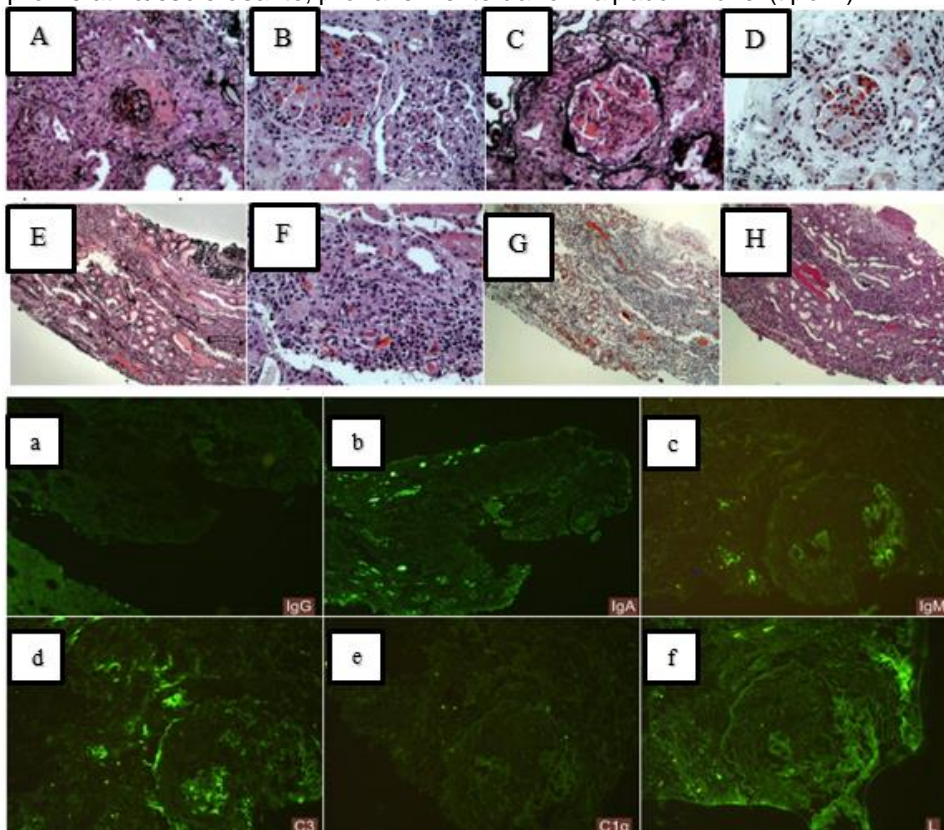
Mediante ao quadro clínico inespecífico apresentado pela paciente e laboratório com piora rápida de função renal, proteinúria e hematúria, além de fator reumatoide elevado e p-ANCA positivo; levantou-se a hipótese de uma GNRP, questionando-se PM. Para fechamento de diagnóstico, diante de suspeita levantada, foi realizada a biópsia renal. Foi evidenciado á microscopia de luz presença de crescentes necrotizantes, tal fato associado aos achados da imunofluorescência, foi considerado como conclusão quadro de Glomerulonefrite crescêntica, mais provavelmente do grupo das formas pauci-ímmunes (tipo III). Logo, podendo corresponder a Vasculites associadas ao ANCA tal como PM. Tais achados são descritos abaixo na **Figura 4**.

Figura 3 – Tomografia de abdome total evidenciando rins com dimensões normais, mantendo espessura cortical usual.



Legenda: A direita da imagem, letra R em azul (Right), indicando lado direito do abdome da paciente. **Fonte:** Moreira, FFB, et al., 2022.

Figura 4 – Biópsia Renal: Glomerulonefrite crescêntica, em fase proliferativa/esclerosante, provavelmente da forma pauci-imune (tipo III).



Legenda: Letras A-D: Avaliação da lâmina em microscopia de luz, sendo identificado um glomérulo com lesão necrotizante dentre os sete glomérulos amostrados, sendo quadro destes esclerosados globalmente. Letras E-H:

Evidenciam o espaço túbulo intersticial também em microscopia de luz, se encontrando difusamente alargado por edema, com moderado infiltrado granulomonuclear com plasmócitos, além de fibrose (30-40%) com proporcional atrofia tubular. Letras a-f: Avaliação por imunofluorescência revelando paucireatividade, destacando-se C3 (letra d) em alças capilares. As demais pesquisas realizadas, que incluíram IgA, IgM, IgG, C1q, IgM, Kappa e Lambda, foram negativas. **Fonte:** Moreira FFB, et al., 2022.

Considerado como diagnóstico do contexto apresentado a Poliangeíte Microscópica, optado por pulsoterapia com metilprednisolona no 10º dia da internação, durante 3 dias, sendo realizado profilaxia para doenças oportunistas. Após pulsoterapia, mantido alterações de escórias renais no último dia da pulsoterapia, sendo optado pelo início de ciclofosfamida. Apresentou melhora clínica, recebendo alta para prosseguimento de cuidados em unidade de internação no 14º dia após a admissão hospitalar, associado a melhora importante da função renal (**Tabela 3 suplementar**).

Avaliada pela reumatologia que sugeriu replicar a dose da ciclofosfamida 15 dias após aplicação da primeira dose, associada a 1g de metilprednisolona, devido a manutenção da alteração na função renal, conforme evidenciado na tabela acima. Mantido prednisona no intervalo entre as doses, dose aproximada de 1mg/kg, e após 2ª dose, iniciado desmame lento.

A paciente recebeu o segundo ciclo de ciclofosfamida e recebeu alta hospitalar no dia seguinte a aplicação, totalizando 27 dias de internação. Não necessitou durante a internação de iniciar terapia de substituição renal. Em seguimento realizado com a paciente dois meses após a alta hospitalar, foi referido melhora importante na qualidade de vida, segue em uso de imunossuppressores, com boa resposta terapêutica.

DISCUSSÃO

A PM é uma vasculite sistêmica de pequenos vasos, caracterizada pela ausência de depósitos imunes vasculares, sendo associada ao ANCA na grande maioria dos casos. O que se observa comumente é a glomerulonefrite associada a capilarite pulmonar, podendo acometer outros leitos capilares sistêmicos, como do trato gastrointestinal (JAIN V e TIWARI V, 2021).

Estudos recentes, contrastando a epidemiologia da doença em diferentes locais, evidenciaram diferenças geográficas e étnicas. Sendo evidenciado uma predominância para início do quadro entre 50 e 60 anos (KARRAS A, 2018). Analisando o presente caso, estamos diante de uma paciente que não se enquadra na faixa etária mais encontrada na literatura.

As manifestações renais podem estar presentes em até 90% dos indivíduos, podendo se apresentar como glomerulonefrite no início do quadro ou com a progressão da doença (JAIN V e TIWARI V, 2021). As manifestações pulmonares ocorrem em 50% dos casos, e podem se manifestar na forma de hemorragia alveolar, que afeta cerca de 10% dos pacientes e está associada a aumento importante da mortalidade (KDIGO, 2021; JANNETE J, et al., 2013).

Dentre os achados laboratoriais, destaca-se, leucocitose, anemia, VHS elevado, elevação de escórias renais, sedimentos urinários anormais como proteinúria, hematúria e cilindros eritrocitários. Apenas 70% dos casos de PM possuem ANCA positivo no momento do diagnóstico (JAIN V e TIWARI V, 2021). O diagnóstico definitivo é realizado via biópsia, nos casos de GNRP associada à positividade do ANCA é feita através da biópsia renal (KIRSZTAJN GM, et al., 2005).

A microscopia óptica do rim frequente mente revela glomerulonefrite necrosante ativa, com proliferação extracapilar de crescentes. Tais achados, podem evoluir para lesões glomerulares crônicas e irreversíveis, como glomerulosclerose segmentar ou global. A imunofluorescência é crucial para descartar vasculites associadas a deposição de complexos imunes (KARRAS A, 2018).

Contextualizando com caso acima, trata-se de paciente idosa, previamente diabética, hipertensa e hipotireoidea, com história previa de doença autoimune que iniciou o quadro com sintomas inespecíficos, associado a disfunção renal encontrada a admissão. Evolução inicial considerado provável quadro de GNRP.

Em propedêutica realizada, encontrado ANCA positivo. Sendo o diagnóstico do presente caso, confirmado através de biópsia com achados de crescentes, forma pauci-imune, compatível com Poliangeíte Microscópica.

Com relação ao tratamento, a abordagem é realizada em dois estágios. Iniciando pela fase de indução (primeiros 3 a 6 meses), com o objetivo de suprimir o processo inflamatório. Seguido da fase de manutenção, durante 2 a 4 anos, visando prevenir a recidiva da doença (KDIGO 2021). Atualmente, ainda é considerado controverso o uso de biomarcadores para determinar a dosagem de medicamentos durante a fase da remissão ou duração da terapia (JAYNE D, 2021).

Considerando PM ameaçadora a vida, na fase de indução, recomenda-se o uso de glicocorticoide associado a Ciclofosfamida (evidência 1A) ou a Rituximabe (evidência 1B) (YATES M, et al., 2016). Destacando-se que em pacientes com doença renal severa, existe pouca informação disponível acerca do uso do Rituximabe (MOHAMMAD AJ, et al., 2017). Já na PM sem ameaça a algum órgão, recomenda-se associar glicocorticoide com Metotrexate (1B) ou Micofenolato (1B). Para a fase de manutenção, associam-se baixas doses de glicocorticoide com Rituximabe (1B), Azatioprina (1B), Metotrexate (1B) ou Micofenolato (1B). É recomendado que a terapia de manutenção permaneça por pelo menos 24 meses após uma indução sustentada (KISZRAJN GM, et al., 2005).

Ainda com alusão a terapia da PM, é sabido que o metotrexato e o micofenolato são recomendados como agentes de indução alternativos, visto que estão associados a altas taxas de recidiva precoce e subsequente necessidade de uso do Rituximabe ou Ciclofosfamida. Em pacientes com disfunção renal em estágio terminal ou nos idosos deve-se considerar ajuste da terapia imunossupressora (JAYNE D, 2021; ZONOZI R, et al., 2018). Na prática, a realização de plasmaférese é mais restrita, uma metanálise desenvolvida no ano de 2021, evidenciou que a plasmaférese para vasculites associadas ao ANCA, incluindo a PM, não foi significativamente associada a redução da mortalidade ou remissão clínica (YAMADA Y, et al., 2021).

Mediante ao exposto acima, em alusão ao caso clínico, a paciente apresentava critérios para início com a terapia de indução dupla, mediante ao risco iminente da perda da função renal. A definição e rápido início do tratamento da paciente com glicocorticoide associado a Ciclofosfamida, se mostrou de suma importância para a recuperação da mesma clínica e laboratorialmente. Não necessitando de iniciar terapia de substituição renal durante a internação.

A PM é uma condição difícil de ser tratada devido à heterogeneidade da apresentação clínica e ao tratamento específico que cada apresentação exige, sendo necessário o acompanhamento multidisciplinar do paciente (JAIN V e TIWARI V, 2021). Anteriormente ao tratamento, estimava-se uma mortalidade de 93% em dois anos para as vasculites associadas ao ANCA. Após a introdução dos medicamentos, a remissão da doença ocorre em cerca de 80% dos pacientes em um ano (SMITH RM, et al., 2020).

A Poliangeíte Microscópica é uma doença pouco comum na prática clínica, a qual deve ser suspeitada em casos de perda rápida da função renal, mesmo em pacientes que se encontram fora da faixa epidemiológica mais frequente, conforme o caso clínico discutido neste artigo. A biópsia renal é de fundamental importância para fechamento do diagnóstico, tendo em vista os possíveis diagnósticos diferenciais frente à GNRP. O tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, visando melhorar o prognóstico, qualidade de vida e redução da morbidade. Deve-se considerar a individualidade de cada paciente ao escolher a terapia a ser instituída e definir sua duração, sendo de suma importância a educação dos pacientes durante o tratamento, quanto as características da PM, a importância de seguir a terapia proposta e sobre os riscos de recidiva da doença.

REFERÊNCIAS

1. GEETHA D, JEFFERSON JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*, 2020; 75(1): 124-137.
2. HARIGAI M, et al. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med*, 2019; 34(3): 492-503.
3. HEIJL C, et al. Malignancies in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: A Population-based Cohort Study. *J Rheumatol*. 2020; 47(8): 1229-1237.

4. JAIN V, TIWARI V. Microscopic Polyangiitis. StatPearls. UpToDate. 2021.
5. JAYNE D. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Management 2020: Where Are We Now? *J Rheumatol*, 2021; 48(4): 479-481.
6. JENNETTE JC, et al. Revisão Anual de Patologia: Mecanismos de Doença, 2013; 8: 139-160
7. KARRAS A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018; 39(4): 459-464.
8. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD–MBD), 2021; 9: S193-206
9. KIRSZTAJN GM, et al. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos – Recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol*, 2005; 27(Supl 1):1-38.
10. MOHAMMAD AJ, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *The Journal of Rheumatology*, 2017; 44: 10.
11. SALVADOR F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med.*, 2020; 74: 18-28.
12. SMITH RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 1243–1249.
13. YAMADA Y, et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 2021; 14; 23(1): 28.
14. YATES M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2016; 75:1583–1594.
15. ZONOZI R, et al.. Renal Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018.