



Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace

Rodríguez-Chagolla JM¹, Gutiérrez-Bernal J², García-Alcalá MC³, Estrada-Castro E², García-Nava M¹, Rivero-Navarro MÁ⁴, Meléndez-Mercado C⁵, Valdespino-Vázquez MY⁶, Mateos-Toledo H⁷

Resumen

ANTECEDENTES: la hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico patológico que se caracteriza por la existencia de eritrocitos en el espacio alveolar; éstos son originados por el capilar pulmonar.

OBJETIVO: describir la frecuencia, causa y desenlace de la hemorragia alveolar difusa en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, Estado de México.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de expedientes clínicos de marzo de 2008 a marzo de 2013 para clasificar los casos de hemorragia alveolar difusa según los criterios vigentes.

RESULTADOS: se identificaron 15 casos de hemorragia alveolar difusa. Las causas principales fueron las enfermedades autoinmunitarias: 40% por lupus eritematoso sistémico y 40% por vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); en el resto de los casos no pudo definirse el origen. El 46% de los pacientes ingresó a la unidad de terapia intensiva y requirió ventilación mecánica invasiva, con estancia media de 10 días y mortalidad de 20%.

CONCLUSIONES: las principales causas de la hemorragia alveolar difusa fueron las enfermedades autoinmunitarias (con la misma proporción lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociada con ANCA); la mortalidad fue de 20%. La única asociación con muerte fue la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

PALABRAS CLAVE: hemorragia alveolar difusa, enfermedades autoinmunitarias.

Med Int Méx. 2016 March;32(2):169-175.

Diffuse alveolar hemorrhage: frequency, cause and outcome.

Rodríguez-Chagolla JM¹, Gutiérrez-Bernal J², García-Alcalá MC³, Estrada-Castro E², García-Nava M¹, Rivero-Navarro MÁ⁴, Meléndez-Mercado C⁵, Valdespino-Vázquez MY⁶, Mateos-Toledo H⁷

Abstract

BACKGROUND: Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a clinical pathological syndrome that describes the presence of erythrocytes in the alveolar space; these are originated from pulmonary capillarity.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del servicio de Geriátrica.

⁵ Jefe del servicio de Reumatología.

Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

⁶ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

⁷ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Jefe del pabellón de neumopatías intersticiales, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Recibido: 9 de septiembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Chagolla JM, Gutiérrez-Bernal J, García-Alcalá MC, Estrada-Castro E y col. Hemorragia alveolar difusa: frecuencia, causa y desenlace. Med Int Méx. 2016 mar;32(2):169-175.

OBJECTIVE: To describe the frequency, etiology and outcome of DAH in the ISSEMyM Hospital Center, Toluca, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive and retrospective study was done based on the review of medical records from March 2008 to March 2013 to classify the DAH cases according to current criterion.

RESULTS: Fifteen cases of DAH were identified. The main causes were autoimmune diseases: 40% lupus erythematosus (LES) and 40% ANCA's associated vasculitis (AAV); 46% of patients were admitted to intensive care unit, and they required invasive mechanical ventilation (IMV), with an average stay of ten days and mortality of 20%.

CONCLUSIONS: The main causes of DAH were autoimmune diseases (in the same proportion LES-AAV), showing a mortality of 20%. The only association with death was the IMV necessity.

KEYWORDS: diffuse alveolar hemorrhage; autoimmune diseases

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del servicio de Geriatria.

⁵ Jefe del servicio de Reumatología.

Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

⁶ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

⁷ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Jefe del pabellón de neumopatías intersticiales, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondence

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

ANTECEDENTES

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico patológico que se caracteriza por la existencia de eritrocitos en el espacio alveolar; éstos se originan por el capilar pulmonar. El primer registro de hemorragia alveolar difusa se atribuye a Virchow, quien describió un caso de hemosiderosis pulmonar idiopática en el siglo XIX.¹ El cuadro clínico típico se distingue por hemoptisis y anemia. Las imágenes de la radiografía muestran un llenado alveolar difuso en el tórax. El cuadro clínico concluye en insuficiencia respiratoria que puede ser grave. La ausencia de hemoptisis no excluye el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa debido a que puede no manifestarse en 40% de los casos;² no obstante, el descenso en las concentraciones de hemoglobina de 2 g en 24 horas y de hematocrito es suficiente para el diagnóstico.

La hemorragia alveolar difusa es de difícil diagnóstico porque los síntomas son inespecíficos y la causa del síndrome es diversa;³ muestra de ello es que en la actualidad no existe un consenso

de criterios clínicos para determinar hemorragia alveolar difusa y la mayor parte de los centros clínicos utilizan una combinación de criterios sumados al contexto clínico apropiado.⁴ Esta situación es alarmante porque el retraso en el diagnóstico y tratamiento conduce a mortalidad hospitalaria de 20 a 50% de los casos.⁵

Para el diagnóstico oportuno, primero debe identificarse el origen de la hemorragia en la zona bronquial o en la vía aérea superior; por eso, es indispensable la broncoscopia. Ésta permite analizar el lavado bronquioalveolar para identificar causas infecciosas por medio de cultivos. Si se comprueba la presencia de hemosideróforos⁶ con tinciones como azul de Prusia o de Pearl, entonces puede confirmarse el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.⁷⁻⁹ La determinación de autoanticuerpos es necesaria para el diagnóstico de vasculitis primarias o causas autoinmunitarias. Asimismo, el estudio del sedimento urinario y las pruebas de función renal ayudan a identificar causas relacionadas con el síndrome riñón-pulmón.



La biopsia pulmonar quirúrgica está indicada cuando no hay una causa específica y se busca confirmar la hemorragia alveolar difusa. La biopsia también ayuda a descartar enfermedades de origen infeccioso, capilaritis y otras causas no vasculíticas. Los patrones morfológicos son capilaritis alveolar, hemorragia pulmonar sin capilaritis y daño alveolar difuso.^{7,10,11} La biopsia renal está indicada cuando sobreviene el síndrome riñón-pulmón y ésta puede complementarse con pruebas de inmunofluorescencia (IgG, IgA, IgM, C3c, C1q, C4c, fibrinógeno) que permiten clasificar las enfermedades por complejos inmunitarios o pauciinmunitarios.⁸ Con frecuencia la biopsia transbronquial es insuficiente para el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa.¹²

El tratamiento de la hemorragia alveolar difusa secundaria a autoinmunidad es la metilprednisolona en dosis altas e inmunosupresores (por ejemplo, ciclofosfamida). Estos últimos pueden prescribirse cuando los esteroides no son efectivos o cuando se tiene un diagnóstico específico, como la granulomatosis con poliangeítis. Cuando el síndrome de Goodpasture aparece, la plasmaféresis está indicada en hemorragia alveolar difusa. Se han propuesto otros tratamientos, como la inmunoglobulina endovenosa y el factor VII humano recombinante activado, pero sin mostrar un nivel de evidencia claro.^{13,14}

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron todos los expedientes en los que había sospecha de hemorragia pulmonar al ingreso de los pacientes según los siguientes criterios:

Síntomas: tos, disnea, esputo, hemoptisis, dificultad respiratoria, fiebre y dolor torácico.

Bioquímicos: anemia (hombres: menor de 13 g/dL, mujeres: menor de 11 mg/dL) o descenso de hemoglobina de 2 gramos en 24 horas.

Radiológicos: infiltrados alveolares difusos bilaterales en radiografía de tórax o tomografía axial computada y lavado bronquioalveolar hemorrágico, o demostración de macrófagos con hemosiderina en citología.

Se excluyeron todos los casos en los que se concluyó un diagnóstico distinto al de hemorragia alveolar difusa durante el internamiento. Las principales limitaciones de este estudio son su diseño retrospectivo y el tamaño de la muestra.

La información recabada en los expedientes incluyó: edad, sexo, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, enfermedad pulmonar previa, tos, disnea, expectoración, hemoptisis, dolor torácico, fatiga, fiebre, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, creatinina, proteinuria, eritrocituria, estancia en la unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica invasiva, defunción y egresos. Se analizaron los estudios radiológicos, el lavado bronquioalveolar positivo para hemorragia alveolar difusa y el resultado histopatológico.

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se clasificó según los criterios EULAR 2012. En caso de serología positiva ANCA (MPO o PR3), se tomó en cuenta el diagnóstico de vasculitis y se clasificó según el consenso de Chapel-Hill 2012 (CHCC2012).

RESULTADOS

Se revisaron 31 expedientes en los que se había consignado hemorragia pulmonar. De los 31 expedientes, se diagnosticó hemorragia alveolar difusa en 15 pacientes, ocho hombres y siete mujeres, con media de edad de 45 ± 16 años. Seis pacientes se clasificaron con lupus eritematoso sistémico, otros seis se clasificaron con vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y de los tres restantes no se documentó la causa (Cuadro 1). El diagnóstico

Cuadro 1. Características demográficas y manifestación clínica de los pacientes con hemorragia alveolar difusa

Variables	Núm. (15)	Lupus eritematoso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa determinada (n=3)
Edad (años), media±DE	45±16	37±12	46±6	67±16	35±14
Masculino, núm. (%)	8 (53)	0	3 (100)	2 (66)	3 (100)
Tabaquismo, núm. (%)	8 (53)	3 (50)	2 (66)	1 (33)	2 (66)
Enfermedad cardiovascular previa, núm. (%)	2 (13)	1 (16)	1 (33)	0	0
Enfermedad respiratoria previa, núm. (%)	3 (20)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)
Tos, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Disnea, núm. (%)	14 (93)	6 (100)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Expectoración, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Hemoptisis, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)
Dolor torácico, núm. (%)	5 (33)	1 (16)	1 (33)	2 (66)	1 (33)
Fatiga, núm. (%)	7 (46)	2 (33)	2 (66)	2 (66)	1 (33)
Fiebre, núm. (%)	6 (40)	2 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (66)

más frecuente en hombres fue la vasculitis asociada con ANCA (33%), mientras que en mujeres fue el lupus eritematoso sistémico (40%).

El 46% de los casos requirió internamiento en la unidad de terapia intensiva; la media de estancia fue de 10 días (4-36). El 47% de los casos requirió ventilación mecánica invasiva y la mortalidad fue de 20%: dos casos por lupus eritematoso sistémico y uno por vasculitis asociada con ANCA (Cuadro 2).

Los casos de lupus eritematoso sistémico ocurrieron a la edad promedio de 37±12 años. El 33% requirió ventilación mecánica invasiva y 50% ingresó a la unidad de cuidados intensivos

con estancia promedio de 6.5 días. Se registraron dos defunciones (33%) por esta causa (Cuadro 2).

Los casos de vasculitis asociada con ANCA se dividieron en poliangeítis microscópica (50%) y granulomatosis con poliangeítis (50%), con media de edad de 67±16 y 46±6 años, respectivamente. El 83% era del sexo masculino, del que 33% requirió manejo en la unidad de terapia intensiva y 17% ventilación mecánica invasiva, con estancia promedio de seis días en los casos de poliangeítis microscópica y de 36 días en pacientes con granulomatosis con poliangeítis. Se registró sólo una defunción en un paciente con granulomatosis con poliangeítis.

Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con hemorragia alveolar difusa al ingreso

Variables	Núm. (15)	Lupus eritematoso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa determinada (n=3)
Hemoglobina (g/dL), media±DE	11±2	11±1	12±4	9±3	13±2
Leucocitos mediana (RI)	7.8 (6-10)	6.2 (6-7)	8 (7-12)	9 (8-10)	9 (8-12)
Plaquetas, mediana (RI)	224 (89-388)	130 (89-208)	257 (241-354)	357 (195-388)	277 (224-356)
Creatinina (mg/dL), mediana (RI)	0.90 (0.72-1.3)	0.8 (0.5-1.4)	0.9 (0.64-2.7)	4.07 (0.9-6.2)	0.82 (0.75-0.9)
Eritrocituria, núm. (%)	9 (60)	3 (50)	2 (66)	2 (66)	1 (33)

Los síntomas más frecuentes fueron: tos (80%), disnea (93%), expectoración (80%), hemoptisis (80%), dolor torácico (33%), fatiga (47%) y fiebre (40%). Los resultados de laboratorio más importantes fueron: hemoglobina 11 ± 2 g/dL, leucocitos 7,800 células/ μ L (6,000-10,000), plaquetas 224,000 células/ μ L (89,000-38,800), creatinina 0.9 mg/dL (0.72-1.30 mg/dL) y eritrocituria (más de cinco células por campo) en 60% de los casos (Cuadro 3).

Se realizaron estudios de radiografía de tórax y tomografía axial computada en todos los casos. Los hallazgos más frecuentes fueron radioopacidades bilaterales difusas (Figura 1), así como imágenes de llenado alveolar difusas, áreas de vidrio esmerilado y consolidaciones bilaterales (Figura 2).

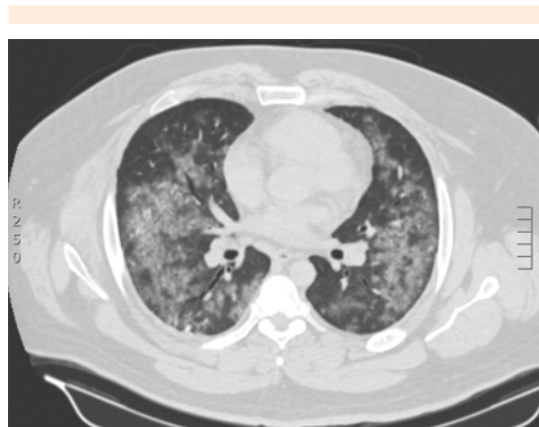


Figura 1. Tomografía axial computada de un paciente de 35 años de edad con hemorragia alveolar difusa, en la que se observan imágenes de llenado alveolar con distribución bilateral y difusa.

DISCUSIÓN

En nuestro centro hospitalario se documentaron 15 casos de pacientes con hemorragia alveolar difusa en un periodo de cinco años. Este resultado es similar al de Buendía-Roldán y colaboradores en 2010, quienes reportaron 17 casos de hemorragia alveolar difusa en un periodo de seis a siete años. En todo el mundo, el conjunto más grande de hemorragia alveolar difusa en un solo centro hospitalario es de 112 pacientes en un lapso de 29 años.¹ Estos resultados son consistentes con las series nacionales e internacionales descritas en número anual de casos de hemorragia alveolar difusa.

En general, la vasculitis asociada con ANCA es la principal causa de hemorragia alveolar difusa, con incidencia que alcanza 8 a 36%. Entre la vasculitis asociada con ANCA, la poliangeítis microscópica representa la causa más frecuente, seguida de granulomatosis con poliangeítis.^{4,15} Las enfermedades autoinmunitarias fueron la causa principal de hemorragia alveolar difusa en nuestra serie, este hecho coincide con las series locales¹ e internacionales.^{3,11,16} La descripción realizada por Buendía-Roldán y colaboradores en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias señala que la causa más frecuente fue vasculitis asociada con ANCA. Sin embargo, en

Cuadro 3. Evolución hospitalaria de los pacientes con hemorragia alveolar difusa

Variables	Núm. (15)	Lupus eritematoso sistémico (n=6)	Granulomatosis con poliangeítis (n=3)	Poliangeítis microscópica (n=3)	Sin causa determinada (n=3)
Unidad de cuidados intensivos (UCI), núm. (%)	7 (46)	3 (50)	1 (33)	2 (66)	1 (33)
Días en la unidad de cuidados intensivos	10 (4-36)	6.5	36	6	7
Ventilación mecánica invasiva, núm. (%)	7 (46)	2 (33)	1 (33)	2 (66)	2 (66)
Defunciones, núm. (%)	3 (20)	2 (33)	1 (33)	0	0
Mejoría, núm. (%)	12 (80)	4 (66)	2 (66)	3 (100)	3 (100)



Figura 2. Telerradiografía de tórax de un paciente con hemorragia alveolar difusa en la que se observan imágenes radioopacas, bilaterales, difusas.

nuestra serie se observó una frecuencia elevada en los casos asociados con lupus eritematoso sistémico. Esta discrepancia puede explicarse por el hecho de que nuestros pacientes asistieron a un hospital de referencia general, mientras que los pacientes de Buendía-Roldán y colaboradores asistieron al INER, un centro especializado en padecimientos respiratorios.

En términos generales, la hemorragia alveolar difusa complica al lupus eritematoso sistémico en 5-9% de los pacientes hospitalizados, pero se ha observado que esta complicación es más frecuente en mujeres.^{17,18} En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes con hemorragia alveolar difusa-lupus eritematoso sistémico eran del sexo femenino. Estos datos coinciden con los reportados en otras series de México, en las que se documenta una prevalencia de hemorragia alveolar difusa en mujeres, de 75 a 94%.¹⁷⁻¹⁹

Nuestros datos relacionados con la prevalencia no pueden compararse con estudios internacionales, porque se obtuvieron de poblaciones

seleccionadas, sin contemplar las causas generales. No obstante, al considerar la prevalencia de los casos documentados durante cinco años, los registros de vasculitis asociada con ANCA y lupus eritematoso sistémico son similares a lo descrito en las series internacionales.^{3,13,15}

La mortalidad general de los pacientes con hemorragia alveolar difusa es de 30 a 50%;^{1,18} en nuestro estudio, la mortalidad fue de 20% (tres casos), lo que resulta inferior a lo reportado en la bibliografía nacional e internacional. En pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, la mortalidad global es de 50%.^{17,18} Una vez más, en nuestra serie, la mortalidad fue inferior (33%), aunque el lupus eritematoso sistémico fue la primera causa de muerte. Según la serie revisada de la vasculitis asociada con ANCA, la mortalidad es de 30%; en nuestro estudio ésta fue de 17%.

La menor mortalidad en nuestra serie puede explicarse por el tamaño de la muestra (es menor) y probablemente por un diagnóstico y tratamiento oportunos. Esto se afirma por tratarse de un centro de atención especializada de primer contacto, porque estas intervenciones tienen un efecto positivo en la evolución de los pacientes con hemorragia alveolar difusa.^{20,21}

La mitad de los pacientes con hemorragia alveolar difusa requirió ventilación mecánica invasiva y atención en cuidados intensivos. Todos los casos de defunción se admitieron a la unidad de terapia intensiva y requirieron ventilación mecánica invasiva. Estos datos, en conjunto con la severidad del índice APACHE II al ingreso y azotemia, son factores independientes, aunque asociados con la mortalidad.¹⁷ En el grupo de vasculitis asociada con ANCA la hemorragia alveolar difusa aumenta seis a ocho veces el riesgo relativo de mortalidad, por lo que es uno de los factores de predicción más fuertes de mortalidad temprana.^{22,23}



CONCLUSIONES

La prevalencia de hemorragia alveolar difusa en nuestro centro es similar a lo descrito en la bibliografía nacional e internacional. La principal causa de la hemorragia alveolar difusa es la autoinmunidad relacionada con vasculitis asociada con ANCA y lupus eritematoso sistémico. La mortalidad es alta en todas las series revisadas, incluida la nuestra. Uno de los factores más importantes asociados con mortalidad es la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Por último, se comprueba que el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia alveolar difusa deben realizarse oportunamente para lograr un efecto positivo en la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

- Buendía-Roldán I, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin* 2010;6:196-198.
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258, 260, 264-255.
- De Prost N, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med* 2012;106:1021-1032.
- West Stephen , Arulkumar N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2013;52:5-13.
- Benoit FL, Rulon CB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964;37:424-444.
- Zamora MR , Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192-202.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583-592.
- Gómez-Román JJ. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. *Arch Bronconeumol* 2008;44:428-436.
- Corrin B, Nicholson A. *Pathology of the lung*. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2011;135-153.
- Lara AR, Frankel SK, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: *Interstitial lung disease*. Schwarz MI, King TE Jr (eds). 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House, 2011;805.
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112-1125.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137:1164-1171.
- Ioachimescu OC, et al. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosis it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258-280.
- Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:151-162.
- Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:77-82.
- Schreiber J, Knolle J, Kachel R, Schück R. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage. *Pneumologie* 2006;60:347-354.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:568-574.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin* 2014;10:248-253.
- Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, García-Figueroa J, Miranda-Limon J. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:445-448.
- Sneller MC. Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995;273:1288-1291.
- Lynch JP, White E, Tazelaar H, et al. Wegener's granulomatosis: evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:491-521.
- Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.
- Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1775-1778.