

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)**

**POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA COM SÍNDROME PULMÃO-  
RIM: RELATO DE CASO.**

**Mariana Vitória Pedrosa da Silva**

**Trabalho de conclusão do curso de medicina da Faculdade Pernambucana de  
Saúde (FPS)**

**Outubro/2019**

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO  
FIGUEIRA (IMIP)**

**POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA COM SÍNDROME PULMÃO-  
RIM: RELATO DE CASO.**

**Orientador:** Filipe Correia Portella

**Autores:** Ana Rodrigues Falbo e Mariana Vitória Pedrosa da Silva

**outubro/2019**

## **POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA COM SÍNDROME PULMÃO-RIM: RELATO DE CASO**

**Autor e Orientador:**

**FILIPPE CORREIA PORTELLA**

Clínico Geral. Preceptor da enfermagem de Clínica Médica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

**E-mail:** filipeportella@gmail.com

**Autora:**

**MARIANA VITÓRIA PEDROSA DA SILVA**

Estudante do 12º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

**E-mail:** mari\_vps@hotmail.com

**Autora:**

**ANA RODRIGUES FALBO**

Graduada em Medicina pela Universidade de Pernambuco (1983), Residência Médica em Pediatria no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) (1986), Mestra em Saúde Materno Infantil pelo IMIP (1995), Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP - Fiocruz) (2003). Atualmente é coordenadora do Comitê de Desenvolvimento Docente da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), coordenadora do Programa de Iniciação Científica da FPS, coordenadora da comissão dos trabalhos de conclusão de curso da FPS. É docente permanente do Mestrado Profissional em Educação para o Ensino na Área de Saúde da FPS e Pesquisadora da Diretoria de Pesquisa do IMIP.

**Email:** anarfalbo@gmail.com

## RESUMO

**CENÁRIO:** A Poliangeíte microscópica é uma forma de vasculite sistêmica de pequenos vasos, associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), que preferencialmente acomete vênulas, capilares e arteríolas, e que pode envolver artérias e veias. Está entre as vasculites sistêmicas primárias de pequenos vasos mais frequentes. Uma das formas de apresentação da doença é o surgimento de hemorragia pulmonar e glomerulonefrite rapidamente progressiva, caracterizando a síndrome pulmão-rim. Uma evolução potencialmente fatal quando o tratamento não é instituído precocemente. **OBJETIVO:** relatar o caso de um paciente do sexo masculino com poliangeíte microscópica que apresentou na sua evolução hemorragia alveolar difusa e disfunção renal como forma de apresentação clínica. **RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 65 anos, portador de hipertensão arterial sistêmica e ex-tabagista, com história prévia de infarto agudo do miocárdio deu entrada no serviço com queixa de hemoptise associada a dispneia e perda ponderal (16kg em 2 meses). Diante do quadro clínico e epidemiologia foi aventada a possibilidade de tuberculose, no entanto, exames foram negativos. Tomografia de tórax com achado inespecífico e presença de linfonodos mediastinais com padrão de vidro-fosco, granuloma calcificado e derrame pleural bilateral. Durante o internamento evoluiu com hematúria e elevação das escórias nitrogenadas. Diante da inconclusão diagnóstica e hemoptise maciça, paciente realizou arteriografia dos vasos pulmonares, a qual não demonstrou alterações sugestivas de doença da macrovasculatura, sugerindo etiologia alveolar. Durante o procedimento, paciente intercorreu necessitando ser transferido para UTI (unidade de terapia intensiva). Após descartar a possibilidade de doenças da macrovasculatura e infectocontagiosas, foi aventada a possibilidade de vasculite já que nesse período foi evidenciado ANCA positivo. Diante do diagnóstico presuntivo de vasculite causando síndrome pulmão rim, optou-se em iniciar teste terapêutico, para indução da remissão, com terapia imunossupressora (metilprednisolona 1g/dia durante 5 dias). Progrediu com desmame de ventilação mecânica, recebendo alta para enfermaria, onde evoluiu com infecção relacionada a assistência (hemoculturas isolaram *S. aureus* MRSA) sendo realizado tratamento com Vancomicina. Após estabilização do quadro infeccioso e término de ciclo de corticoide em pulsoterapia se iniciou a manutenção da remissão com ciclofosfamida

(1mg/kg/dia) em doses semanais permanendo assintomático em acompanhamento ambulatorial.

**PALAVRAS-CHAVES:** Poliangeíte Microscópica; Glomerulonefrite; Vasculites;

## **ABSTRACT**

Microscopic Polyangiitis is a form of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated small-vessel vasculitis that preferentially involves venules, capillaries and arterioles and may also involve arteries and veins. It is one of the most common primary systemic small-vessel vasculitis. The forms of presentation of the disease is the appearance of pulmonary hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis, characterizing the lung-kidney syndrome. A potentially fatal outcome when treatment is not instituted early. **OBJECTIVE:** The case of a patient man with microscopic polyangiitis presenting with alveolar hemorrhage and renal dysfunction as a clinical presentation is reported discussion of the differential diagnosis and focusing on differential diagnosis and early institution of treatment. **CASE REPORT:** A male patient, 65 years old, with hypertension and ex-smoker , with a previous history of acute myocardial infarction gave entry into service with complaint of dyspnea and hemoptysis associated to weight loss (16 kg in 2 months). Based on the clinical and epidemiology was raised the possibility of tuberculosis, however, tests were negative. Computed tomography scan of the chest with nonspecific findings and the presence of mediastinal lymph nodes with a pattern of ground-glass opacities, calcified granuloma and bilateral pleural effusion. During the internment evolved with hematuria and lifting of nitrogenous waste. Before the without conclusion diagnosis and massive hemoptysis, patient execute arteriography of the pulmonary vessels, which showed no changes suggestive of disease of the macrovasculature, suggesting alveolar etiology. During the procedure, the patient intercorreu needing to be transferred to the ICU (Intensive Care Unit). After discarding the possibility of diseases of the macrovasculature and contagious, it was suggested the possibility of vasculitis that already in this period was evidenced positive ANCA. Before the presumptive diagnosis of vasculitis causing lung syndrome rim, it was decided to start a therapeutic test, for induction of remission, with immunosuppressive therapy (methylprednisolone 1g/day for 5 days). Progressed with weaning from mechanical ventilation, being discharged to the ward, where evolved with infection related to assistance (hemocultures isolated *S. aureus* MRSA) being treated with vancomycin. After stabilization of the infection and end of cycle of corticosteroids in therapy started the maintenance of remission with cyclophosphamide (1 mg/kg/day)

in weekly doses stay asymptomatic in outpatient follow-up.

**KEY WORDS:** Microscopic Polyangeitis; Glomerulonephritis; Vasculitis;

## **INTRODUÇÃO**

As vasculites são constituídas por um grupo de doenças caracterizadas por inflamação e necrose da parede dos vasos resultando em estenose, oclusão do lúmen ou formação de aneurismas e/ou hemorragias. As vasculites primárias são raras, com incidências de 20 -100 casos/milhão e prevalência de 150-450 casos/milhão.

A patogênese da reação inflamatória da parede vascular nas vasculites primárias permanece desconhecida, acreditando-se que mecanismos imunológicos estejam implicados no surgimento destas doenças. A distribuição dos vasos envolvidos varia consideravelmente e serve de base para a classificação das síndromes vasculíticas: grandes vasos (arterite de Takayasu, arterite temporal); pequenos e médios vasos (poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener, vasculites nas doenças reumáticas); e pequenos vasos (vasculite de hipersensibilidade, púrpura de Henoch-Schonlein, poliangeíte microscópica, crioglobulinemia).

Dentre as vasculites, tem-se a poliangeíte microscópica (PAM) que é uma vasculite necrosante sistêmica pauci-imune; geralmente associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), que afeta preferencialmente os pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas)<sup>1-4</sup>. A doença foi inicialmente descrita em 1985 por Savage et al.<sup>1</sup> e sua incidência é rara sendo estimada em aproximadamente 13 a 19 casos/milhão, com um leve predomínio no sexo masculino e uma média de idade de início dos sintomas de 50 anos, embora indivíduos de qualquer idade possam ser acometidos.<sup>1,3,4</sup>

O quadro clínico, em geral, inicia-se de forma abrupta, caracteriza-se pelo acometimento renal e/ou pulmonar, e inserem-se nas chamadas síndromes pulmonar-renais. Entretanto, cursa com diferentes manifestações clínicas iniciais e cerca de 30% dos pacientes podem permanecer até um ano sem diagnóstico da doença.

Manifestações inespecíficas iniciais são comuns, entre elas febre (55%-62%), perda de peso (45%-50%), artralgia (45%-50%), mononeurite multiplex (57%), mialgia (21%-48%), hipertensão arterial (25%-34%), artrite (14%), púrpura (14%-41%), livedo reticular (12%), nódulos (3%- 13%), pericardite (10%) e urticária (3%). O acometimento renal ocorre em 78%-97% dos casos, manifestando-se por hematúria microscópica

isolada, síndrome nefrítica ou nefrótica e até insuficiência renal dialítica. Manifestações pulmonares, como tosse e dispneia, são frequentes (90%), dor torácica (17%) e hemoptise discreta (79%); esta última, na maioria das vezes, associa-se à imagem radiológica de opacidade ou infiltrado alveolar e por achados de hemácias em número significativo ao lavado broncoalveolar.<sup>5-7</sup> Glomerulonefrite necrosante com formação de crescentes e capilarite pulmonar hemorrágica são manifestações frequentes e as mais importantes causas de morbidade e mortalidade da doença.

O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pode ser o responsável pela lesão endotelial e pelas lesões vasculíticas e tem sido utilizado como marcador sorológico para o diagnóstico e também para monitorização da doença. Além da pesquisa dos anticorpos na PAM, faz-se necessário a biópsia pulmonar e/ou renal de acordo com a apresentação clínica.

O tratamento preconizado nas vasculites tem dois componentes principais: indução da remissão com terapia imunossupressora inicial e manutenção da remissão com terapia imunossupressora por um período variável para evitar recaídas. A indução de remissão completa é o objetivo e a expectativa de tratamento com terapia imunossupressora na PAM é definida como a ausência de doença ativa (ou seja, a ausência de quaisquer manifestações clínicas consideradas secundárias à vasculite ativa em andamento).

O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico de poliangeíte microscópica que apresentou na sua evolução manifestação pulmonar e renal, em um hospital escola, bem como alertar os profissionais da área da saúde a diagnosticar e instituir precocemente a terapêutica.

## **RELATO DE CASO**

Paciente do sexo masculino, 65 anos, branco, casado, natural e procedente da cidade de Passira-PE, portador de hipertensão arterial sistêmica, ex-tabagista (50 maços/ano), com passado de infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST no ano de 2015. Nesse contexto, foi submetido a revascularização miocárdica em julho/2015 seguindo em acompanhamento ambulatorial. Retornou ao serviço em maio/2019 com quadro de insuficiência cardíaca descompensada e episódios de



hemoptise e dispneia há 01 semana da admissão. Referia ainda perda ponderal (16kg em 2 meses) associada a anorexia.

Na admissão, com 63kg, paciente se encontrava dispneico, hipocorado (+3/+4), sem alterações na ausculta cardíaca, normotenso, ausculta respiratória evidenciando redução global de murmúrios vesiculares sem a presença de ruídos adventícios e oximetria de pulso de 93% em ar ambiente. Foi solicitada radiografia de tórax que evidenciou infiltrado pulmonar difuso com padrão intersticial e alveolar. O hemograma revelava anemia (9,5g/dL).

Na primeira semana de internamento na enfermaria de clínica médica foi solicitada tomografia de tórax, para elucidação diagnóstica, que evidenciou a presença de linfonodos mediastinais com padrão de vidro fosco, granuloma calcificado e derrame pleural bilateral (maior à esquerda, sendo realizada toracocentese diagnóstica com saída de 350ml de líquido citrino). Diante do quadro clínico e da epidemiologia se aventou a possibilidade de tuberculose (4 amostras de escarro para pesquisa de BAAR negativas). Nesse contexto, realizada broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar para pesquisa de germes piogênicos, fungos e Bacilo de Koch. Ambos exames com resultados negativos. Solicitada a pesquisa de ANCA, Fator anti-nuclear, fator reumatoide, VDRL e pesquisa de anticorpos anti-DNA e anti-SM.

Ainda na primeira semana na enfermaria de clínica médica, evoluiu com quadro de hematúria (<100 hemácias/campo) e elevação das escórias nitrogenadas (depuração de creatinina endógena foi de 0,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal). Sendo realizada USG de rins e vias urinárias que demonstrou presença de alterações inespecíficas e leve acentuação da diferenciação corticomedular, compatível com nefropatia parenquimatosa.

Diante da inconclusão diagnóstica e quadro de hemoptise maciça, foi optado por realizar arteriografia dos vasos pulmonares, a qual não demonstrou alterações sugestivas de doenças da macrovasculatura, sugerindo etiologia alveolar. Durante o procedimento paciente intercorreu com hemorragia alveolar maciça, necessitado de intubação orotraqueal (IOT) para proteção de vias aéreas e internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

Na terceira semana após admissão, paciente foi admitido na UTI clínica deste serviço, onde necessitou do uso de drogas vasoativas para controle de choque hemorrágico e evoluiu com difícil desmame da ventilação mecânica, sendo submetido a traqueostomia. Nesse período, paciente apresentou instabilidade clínica, necessitando de politransfusões sanguíneas para manter níveis de hemoglobina dentro da normalidade. Apresentou piora importante da função renal sendo submetido a hemodiálise. Evidenciado resultado de ANCA positivo nesse período.

Após 7 dias da admissão na UTI, diante da inconclusão diagnóstica e após descartar a possibilidade de doenças da macrovasculatura e infectocontagiosas, foi aventada a possibilidade de vasculite. Diante do diagnóstico presuntivo de vasculite causando síndrome pulmão rim, optou-se em iniciar teste terapêutico, para indução da remissão, com terapia imunossupressora (metilprednisolona 1g/dia durante 5 dias). Paciente apresentou melhora dos parâmetros ventilatórios e da função renal, sendo afastada a necessidade de plásmáfereze.

Na quarta semana de internação hospitalar, ainda na UTI, progrediu com desmame de ventilação mecânica, recebendo alta para enfermaria, onde evoluiu com infecção relacionada a assistência (hemoculturas isolaram *S. aureus* MRSA) sendo realizado tratamento com Vancomicina.

Após estabilização do quadro infeccioso e término de ciclo de corticoide em pulsoterapia se iniciou a manutenção da remissão com ciclofosfamida (1mg/kg/dia) em doses semanais. Até o final deste relato, com 6 semanas de evolução, o paciente não apresentou quaisquer manifestações clínicas consideradas secundárias à vasculite ativa e mantém acompanhamento ambulatorial neste serviço.

## **DISCUSSÃO**

A síndrome pulmão-rim (SPR) é definida como a coexistência de hemorragia alveolar difusa e glomerulonefrite, como apresentado pela paciente do caso. O diagnóstico diferencial da SPR é amplo, envolvendo patologias mediadas por imunocomplexos (síndrome de Goodpasture, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, púrpura de Henoch-Schönlein, outras nefropatias por IgA e crioglobulinemia), vasculites associadas ao ANCA (granulomatose de Wegener,

poliangiite microscópica), síndrome de Behçet e outras condições (síndrome do anticorpo antifosfolípideo, estenose mitral, rejeição aguda ao transplante pulmonar, transplante de medula óssea, endocardite bacteriana subaguda e drogas ilícitas como cocaína e crack).<sup>5</sup>

O acometimento renal na PAM é comum, enquanto o acometimento pulmonar com hemorragia pulmonar devido à capilarite alveolar necrotizante pode ocorrer em até metade dos pacientes. Os principais sintomas de hemorragia alveolar nesses pacientes são dispneia, tosse, hemoptise e dor torácica pleurítica.<sup>5,7,8</sup> Outras manifestações pulmonares menos comuns atribuídas à doença são aneurisma da artéria pulmonar e panbronquiolites.<sup>6,7</sup>

Em relação ao rim, as manifestações podem variar desde alterações no sedimento urinário assintomáticas até doença renal terminal. As manifestações urinárias mais comuns são oligúria, hematúria e proteinúria não nefrótica.<sup>7,8,9</sup> As glomerulonefrites pauci-imunes são a causa mais comum de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP).<sup>2,3,5,8,9</sup> O envolvimento do rim está presente em 100% dos pacientes com PAM e é caracterizado por uma glomerulonefrite pauci-imune necrotizante com crescentes, sendo a biópsia renal padrão ouro para o diagnóstico.

O diagnóstico de PAM é realizado através da combinação entre achados clínicos, estudo de imagem, testes laboratoriais básicos não específicos e exclusão de outras causas de síndrome pulmão-rim. Não obstante, podem ser utilizados métodos mais específicos como a dosagem do ANCA e a biópsia do órgão afetado. Não existindo, portanto, exame ou achado patognomônico.<sup>2,3,8,9</sup>

Atualmente, não existe método com especificidade diagnóstica para PAM. O ANCA é detectado em 50 a 75% dos pacientes com a doença, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. O ANCA relacionado à PAM geralmente apresenta padrão de coloração perinuclear (p-ANCA), no entanto a positividade do p-ANCA pode estar presente em outras patologias autoimunes e inflamatórias<sup>18,19,21</sup>.

Na imunofluorescência, não há evidências de depósitos de imunocomplexos no glomérulo ou depósitos lineares de IgG. A presença de granuloma é um dos parâmetros úteis para diferenciar a PAM da granulomatose de Wegener, mesmo não estando presente em todos os casos desta.<sup>8,9</sup>

O uso de imunossupressão agressiva com glicocorticóides em altas doses combinados com ciclofosfamida ou rituximabe constitui o tratamento de escolha para a induzir a remissão da PM.<sup>3,4</sup> A combinação de ciclofosfamida oral e glicocorticóides induz remissão em 85 a 90% dos pacientes, com aproximadamente 75% experimentando remissão completa<sup>7,8,22, 23,.</sup>

A ciclofosfamida é administrada por via oral em uma dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia em dose continua até que uma remissão estável seja induzida, o que geralmente é alcançado dentro de três a seis meses. A contagem de glóbulos brancos deve ser monitorada de forma constante (por exemplo, semanalmente) e a dose de ciclofosfamida deve ser ajustada para evitar leucopenia grave. Em longo prazo, busca-se evitar seu uso devido ao risco de complicações e toxicidade elevadas.

O uso do rituximabe é uma alternativa eficaz à ciclofosfamida para o tratamento inicial de pacientes com doença diagnosticada recentemente ou para pacientes que apresentaram recidiva dos sintomas após outra terapia imunossupressora. No entanto, as taxas de eventos adversos são semelhantes as outras opções de terapia imunossupressora.<sup>18,19.</sup>

Depois que a remissão é induzida com terapia com ciclofosfamida ou rituximabe (que geralmente ocorre dentro de três a seis meses), os pacientes passam para terapia de manutenção com outras modalidades imunossupressoras, muitas vezes menos tóxicas, geralmente azatioprina, rituximabe, micofenolato mofetil (MMF) ou metotrexato. Objetivando aumento da taxa de remissão e diminuição da taxa de recidiva<sup>5,7,8,15,21,22.</sup> A plasmaférese em associação à imunossupressão agressiva geralmente é reservada para os casos que evoluíram com hemorragia alveolar.<sup>8,9,10</sup>

O presente caso ilustra uma complicação incomum e de elevada morbimortalidade da PAM. Trata-se de um paciente com evolução clínica grave que obteve remissão dos sintomas com o tratamento imunossupressor instituído permanecendo assintomático durante após conclusão deste relato.

## REFERÊNCIAS

1. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Reis AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985; 56: 467-83.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3:122-33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043.
3. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36:545-58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003.
4. Muhammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology*, 2007;46:1329-37. DOI: 10.1093/rheumatology/kem107.
5. Brusselle G. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clin Belg.* 2007; 62:88-96. DOI: 10.1179/acb.2007.016.
6. Ortiz-Santamaria V, Olive A, Holgado S, et al. Pulmonary aneurysms in microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2003; 22:498-9. DOI: 10.1007/s10067-003-0765-7.
7. Park J, Banno S, Sugiura Y, Yoshikawa K, Naniwa T, Wakita K, et al. Microscopic polyangiitis associated with diffuse panbronchiolitis. *Intern Med.* 2004; 43: 331-5.
8. Binda V, Moroni G. and Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2017. DOI: 10.1007/s40620-017-0412-z.
9. Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012; 2:233-9. DOI:10.1038/kisup.2012.26.
10. Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol.*, 2017; 57(S2):484-96. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.06.003. PMID: 28754431.

11. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863.
12. Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:905.
13. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:33.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221.
15. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369:417.
16. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1178.
17. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670.
18. 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.
19. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:955.
20. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:736.
21. Habib A, MacKay K, Abrons HL. Wegener's granulomatosis complicating pregnancy: presentation of two patients and review of the literature. *Clin Nephrol* 1996; 46:332.
22. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:36.

23. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:736.