

Artigo

Classificação e clínica das vasculites pulmonares

Rodrigo C Gaudio¹, Manuella Lima Gomes Ochtrop², Ana Beatriz Santos Bacchiega²

Resumo

As vasculites sistêmicas são doenças raras e heterogêneas que acometem diferentes sistemas. A gravidade da manifestação clínica depende do tamanho, local e extensão do comprometimento do leito vascular. O reconhecimento das manifestações clínicas por diferentes especialidades médicas permite o diagnóstico e o tratamento precoce, interferindo decisivamente no prognóstico. Muitas dessas doenças acometem o trato respiratório e o pneumologista é, com frequência, o especialista envolvido na propedêutica inicial. É importante conhecer as formas de classificação desenvolvidas na tentativa de categorizar as vasculites. O presente artigo propõe-se a rever tais classificações, assim como as doenças que acometem o trato respiratório e os possíveis diagnósticos diferenciais que costumam mimetizar as vasculites. Destacamos que o acometimento pulmonar ocorre principalmente nas vasculites de pequenos vasos, associadas ao ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*), que incluem a granulomatose com poliangiite (GPA, antiga granulomatose de Wegener), a poliangiite microscópica (MPA), granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA, antiga doença de Churg-Strauss). A respeito dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR), reforçamos que servem para nomear e classificar a vasculite previamente documentada, mas não incluem o exame de ANCA e apresentam restrições em separar pacientes com GPA e MPA.

Descritores: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificação, diagnóstico diferencial.

Summary

Systemic vasculitis are rare and heterogeneous diseases that affect different systems. The severity of clinical manifestation depends on the size, location and distribution of vessel involvement. The prompt recognition of the clinical manifestations allows early diagnosis and treatment, improving the prognosis. There are many vasculitis that affect the respiratory tract, therefore the pulmonologist is often a specialist involved in the initial workup. It is important to know the forms of classification developed in an attempt to categorize vasculitis. This article proposes to revise such classification, as well as diseases affecting the respiratory tract and the possible differential diagnoses that often mimic vasculitis. We emphasize that the pulmonary involvement occurs mainly in ANCA-associated small vessel vasculitis (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*), which include granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA formerly Churg-Strauss Syndrome). Regarding the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR), it is important to reinforce its use in naming and classifying vasculitis after rule out infectious and neoplastic diseases, but remember that it does not include the ANCA exam and has its limits in separating patients with GPA and MPA.

Key words: antineutrophil anticytoplasmic antibodies, classification, differential diagnosis.

1 - Médico residente do Serviço de Reumatologia – HUPE/UERJ

2 - Médica Reumatologista – HUPE/UERJ

Endereço para correspondência: Boulevard 28 de setembro, 77. Vila Isabel. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20551-031

Serviço de reumatologia / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – HUPE/UERJ

Email: anabeatrizsantosbacchiega@yahoo.com

Introdução

As vasculites sistêmicas são doenças raras e heterogêneas. O termo vasculite refere-se ao acometimento inflamatório da parede vascular causando isquemia e necrose tecidual em decorrência do estreitamento luminal ocasionado por espessamento dessa parede e consequente trombose. Os pacientes com o diagnóstico de vasculite também podem apresentar aneurismas em virtude do adelgaçamento do vaso sanguíneo.

Esse grupo de doenças acomete diferentes sistemas e a gravidade da manifestação clínica depende do tamanho, local e extensão do comprometimento do leito vascular. O reconhecimento das manifestações clínicas por diferentes especialidades médicas permite o diagnóstico e o tratamento precoce, interferindo decisivamente no prognóstico.

Dada à heterogeneidade das doenças, habitualmente não é o reumatologista o primeiro médico a abordar esses pacientes. Portanto, é importante que as diversas especialidades, em destaque a Pneumologia, reconheçam uma síndrome vasculítica com alto grau de suspeição diagnóstica ao se deparar com sintomas constitucionais associados ao acometimento de diferentes órgãos e sistemas.

Algumas formas de classificação foram desenvolvidas na tentativa de categorizar as vasculites, mas o sistema mais aceito utiliza o tamanho dos vasos predominantemente acometidos (pequenos, médios ou grandes vasos), a associação com algum agente etiológico ou doença (primária X secundária) e a associação com os anticorpos ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Vale ressaltar a necessidade de considerarmos uma ampla lista de diagnósticos diferenciais antes de aplicarmos qualquer critério para classificação, uma vez que algumas doenças infecciosas e drogas são mimetizadoras das vasculites sistêmicas.^{1,2,3} (Tabela 1)

Tabela 1 – Condições que mimetizam vasculites sistêmicas.

Embólica	Trombótica	Condições Vasculares	Infecciosas
Cristais de colesterol	Síndrome antifosfolipídeo	Displasia fibromuscular	HIV
Mixoma atrial	Púrpura trombocitopênica trombótica	Vasoespasma induzido por drogas (cocaína, ergotamina, anfetamina, etc)	Viroses (Hantavírus, Dengue).
	Calcifilaxia	Neurofibromatose	Sepse bacteriana
	Necrose cumarinica	Coartação	Leptospirose
	Outras trombofilias	Papulose atrófica maligna	Endocardite infecciosa

Em 1990, foi publicado o critério classificatório para vasculites sistêmicas do *American College of Rheumatology* (ACR), para utilização nas pesquisas clínicas e epidemiológicas. A utilização dos anticorpos ANCA tornou-

-se amplamente disponível apenas após essa publicação. Dessa forma, a classificação mediante a presença dos autoanticorpos não fez parte desse critério, assim como a poliangiíte microscópica não foi descrita separadamente.

Em 1994, foi publicada a nomenclatura para vasculites proposta pelo CHCC (*Chapel Hill Consensus Conference*). Um segundo consenso internacional foi realizado em 2012, na tentativa de aprimorar a nomenclatura existente, baseado no melhor entendimento das doenças.⁴ Foi realizado um esforço para que epônimos fossem substituídos por termos que representassem o avanço no estudo da fisiopatologia das vasculites. A nomenclatura proposta pelo Consenso de Chapel Hill não deve ser utilizada com o intuito classificatório ou diagnóstico. Trata-se de um sistema de nomenclatura apenas, que visa especificar o nome a ser utilizado para um processo patológico definido. (Tabela 2)

Tabela 2 - Chapel Hill Consensus Conference 2012

Vasculite de grandes vasos
Arterite de Takayasu
Arterite de células gigantes
Vasculite de vasos de médio calibre
Poliarterite nodosa
Doença de Kawasaki
Vasculite de pequenos vasos
Vasculites associadas ao ANCA
Poliangiíte microscópica
Granulomatose com poliangiíte (Wegener)
Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (Churg-Strauss)
Vasculite de pequenos vasos por imunocomplexos
Doença do anticorpo anti-membrana basal glomerular
Vasculite crioglobulinêmica
Vasculite por IgA (Henoch Schönlein)
Vasculite urticarial hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q)
Vasculites de calibres variáveis
Doença de Behçet
Síndrome de Cogan
Vasculite de órgão único
Angiíte leucocitoclástica cutânea
Arterite cutânea
Vasculite primária do sistema nervoso central
Aortite isolada
Outras
Vasculites associadas à doença sistêmica
Vasculite lúpica
Vasculite reumatoide
Vasculite sarcoide
Outras
Vasculites associadas a etiologias prováveis
Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C
Vasculite associada ao vírus da hepatite B
Aortite associada à sífilis
Vasculite por imunocomplexos associada às drogas
Vasculite associada ao ANCA relacionada às drogas
Vasculite associada ao câncer
Outras

Vasculites com acometimento do trato respiratório

O acometimento do trato respiratório pode ser dividido em: vias aéreas superiores, vias aéreas inferiores (traqueia, brônquios) e parênquima pulmonar. Mencionamos também, o acometimento da artéria pulmonar.

Envolvimento vias aéreas superiores

Algumas vasculites sistêmicas podem acometer as vias aéreas superiores. As vasculites ANCA-associadas são as mais relacionadas. Em virtude da alta frequência das manifestações sinonasais (64-80% dos pacientes), o diagnóstico de **GPA** deve ser considerado como potencial entre pacientes com sinusite persistente (Tabela 3).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença das vias aéreas superiores nos pacientes com **GPA** não estão bem estabelecidos. Muitos fatores foram identificados, incluindo necrose fibrinoide de vasos de pequeno calibre, formação de granulomas e inflamação crônica. A vasculite complica com necrose, levando a destruição tecidual e óssea. O processo inicia-se no septo irrigado pelo plexo de Kiesselbach, eventualmente complicando com a apresentação clínica mais comum de perfuração do septo nasal anterior. Evolutivamente ao acometer o septo cartilaginoso, o paciente pode apresentar desabamento do nariz, o chamado "nariz em sela". Os sintomas podem variar de crostas nasais, sintomas de rinosinusite crônica, obstrução nasal, descarga nasal serosanguinolenta. Pode ocorrer ainda: rinorreia fétida, epistaxe, hiposmia ou anosmia e epífora (por obstrução granulomatosa do ducto lacrimal).⁵

É importante a histopatologia da lesão, apesar da tríade diagnóstica de GPA (granuloma, necrose fibrinoide e vasculite) raramente estar presente. A sensibilidade da biópsia nasal é baixa. Vasculite ou granuloma está presente em menos de 10% dos casos, mas a sensibilidade aumenta para quase 50% quando são biopsiadas lesões maiores e mais profundas nos seios nasais, necessitando de anestesia geral.⁶ Quando uma lesão granulomatosa está presente, é importante reforçar o quão vasto é o diagnóstico diferencial para essas lesões nas vias aéreas (Tabela 4).

Rinite pseudoalérgica, sinusite e pólipos nasais são as manifestações de vias aéreas superiores mais comuns nos pacientes com **EGPA**. Ao contrário da GPA, esses pacientes menos comumente apresentam lesões erosivas e destrutivas.

Envolvimento traqueobrônquico

Ao contrário do envolvimento das vias aéreas su-

periores e do parênquima pulmonar muito bem estabelecido na **GPA**, as manifestações das vias aéreas inferiores (traqueobrônquicas) são subdiagnosticadas pelos médicos. A estenose subglótica que afeta 10-20% dos pacientes com **GPA** e pode ser manifestação isolada da doença será discutida detalhadamente na seção sobre "Situações Especiais". É importante ressaltar que o paciente pode não apresentar atividade de doença sistêmica, e a resposta ao tratamento instituído para outras manifestações não se correlaciona com o grau de estenose subglótica.

A doença obstrutiva de pequenas vias aéreas também pode ocorrer nos pacientes com **GPA**, com acometimento lobar, segmentar ou subsegmentar. Os mecanismos responsáveis incluem áreas localizadas ou difusas de comprometimento do lúmen brônquico, bronquiectasia, cicatrização e bronquiomalácia. Tal acometimento merece especial atenção uma vez que em uma grande coorte (n=701) de pacientes com GPA, até 15% dos pacientes relataram que os sintomas iniciais foram erroneamente atribuídos à asma.⁸

Envolvimento do parênquima pulmonar

A vasculatura pulmonar pode ser acometida em qualquer calibre - artérias pulmonares, capilares e veias pulmonares, no entanto o sítio mais comumente afetado nas vasculites é o capilar pulmonar. A Hemorragia alveolar difusa (HAD) devido à capilarite é a mais frequente manifestação de envolvimento pulmonar, mais comumente associada à **MPA** e à **GPA**. Menos frequentemente, também tem sido associada com síndrome de Goodpasture, EGPA, púrpura de Henoch-Schönlein, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, crioglobulinemia, poliarterite nodosa ou doença de Beçhet.⁹⁻¹³ Essa manifestação será abordada mais profundamente na seção de "Situações Especiais".

Pacientes apresentando HAD e glomerulonefrite de forma concomitante são classificados como portadores da "síndrome pulmão-rim". Estes casos são mais comumente atribuíveis às etiologias imuno-mediadas, tais como as vasculites ANCA-associadas, Lupus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do anticorpo anti-membrana basal (síndrome de Goodpasture – **SG**). Esta última é rara e o acometimento pulmonar da síndrome (isto é, hemorragia pulmonar) ocorre mais frequentemente em adultos jovens (idade < 30 anos).¹⁵ A presença variável de doença pulmonar parece refletir a falta de acesso dos anticorpos circulantes anti-GBM à membrana basal alveolar. Assim, os pacientes com acometimento pulmonar muitas vezes têm lesão pulmonar subjacente devido ao tabagismo ou, menos frequente, à infecção, à inalação de cocaína, ou à exposição de hidrocarbonetos.

Tabela 3 - Manifestações das vasculites sistêmicas nas vias aéreas. ANCA = anticorpo anti citoplasma de neutrófilo

Manifestações das vasculites sistêmicas nas vias aéreas		
Vasculite	Manifestação clínica principal/clássica	Manifestação das vias aéreas
Vasculites ANCA-associadas		
<ul style="list-style-type: none"> GPA (Granulomatose com poliangiite) 	<ul style="list-style-type: none"> Principais órgãos acometidos: vias aéreas, rim (glomerulonefrite pauci imune) e pulmão (hemorragia alveolar, nódulos) Duas formas de apresentação: <ul style="list-style-type: none"> -localizada/limitada/não grave/precoce (sistêmica ou não sistêmica) -generalizada/grave/sistêmica Associação com c-ANCA (anti proteinase-3) 	<ul style="list-style-type: none"> Ulceração da mucosa nasal/crostras. "Nariz em sela", perfuração do septo nasal/fístulas. Sinusite: dolorosa, frequentemente erosiva (com destruição óssea) e/ou atrófica. Otite média serosa: recorrente e/ou crônica, possibilidade de evoluir para mastoidite. Lesões granulomatosas do ouvido interno/perda auditiva (neurosensorial ou de condução). Anosmia ou hiposmia. Gengivite("gengivite em forma de morango"). Epiglote/glote/laringe: ulceração, hemorragia, edema, granulação e estenose (estenose subglótica, vale ressaltar). Traqueia e brônquios: ulceração, hemorragia, edema, granulação e estenose, mucosa em "pedra de calçamento", fístula submucosa, pólipos e pseudopólipos, massas, necrose, traqueobroncomalacia, fístula traqueoesofageana.
<ul style="list-style-type: none"> EGPA (Granulomatose eosinofílica com poliangiite) 	<ul style="list-style-type: none"> História prévia de polipose pseudoalérgica e/ou asma de início tardio/eosinofilia e infiltrado tecidual eosinofílico. Associação com p-ANCA (anti mieloperoxidase) em até 1/3 dos casos. Cardiomiopatia: principal fator de mau prognóstico (mais frequente em pacientes ANCA negativo). 	<ul style="list-style-type: none"> Rinite pseudoalérgica. Podem ocorrer crostras e epistaxe. Polipose nasal. Anosmia ou hiposmia. Sinusite (não erosiva).
<ul style="list-style-type: none"> MPA (Poliangiite microscópica) 	<ul style="list-style-type: none"> Principais órgãos acometidos: rim (glomerulonefrite pauci imune) e pulmão (hemorragia alveolar). Associação com p-ANCA (anti mieloperoxidase). 	<ul style="list-style-type: none"> Rinite ou sinusite não específica em até 1/3 casos. Não erosiva.
Vasculites de médios vasos		
<ul style="list-style-type: none"> Doença de Kawasaki 	<ul style="list-style-type: none"> Vasculite na infância Febre, manifestações de pele e mucosa, linfadenopatia. Risco de aneurisma de artérias coronárias. 	<ul style="list-style-type: none"> Faringite e queilite na fase inicial.
<ul style="list-style-type: none"> Poliarterite nodosa 	<ul style="list-style-type: none"> Pode estar relacionada à infecção pelo vírus da hepatite B. Febre, púrpura, mononeurite múltipla, dor abdominal, hipertensão arterial sistêmica, orquite. Microaneurismas nas artérias renais. 	<ul style="list-style-type: none"> Necrose de língua (muito raro).
Vasculites de grandes vasos		
<ul style="list-style-type: none"> Arterites de células gigantes 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes > 50 anos. Sensibilidade na região temporal, cefaleia de início recente, claudicação de mandíbula. Risco de neurite óptica anterior isquêmica. VHS (velocidade de hemossedimentação) muito alto. 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ocorrer necrose/infarto de língua, lábios, septo nasal, laringe.
<ul style="list-style-type: none"> Arterite de Takayasu 	<ul style="list-style-type: none"> Mulheres jovens preferencialmente acometidas. Claudicação de membros, ausência de pulsos, diferença de pressão arterial entre membros, sopros (principalmente, carótidas e subclávia), hipertensão arterial de difícil controle por estenose das artérias renais. 	<ul style="list-style-type: none"> Necrose/infarto do septo nasal. Carotidinia.

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial de lesão granulomatosa nas vias aéreas

Diagnóstico diferencial de lesão granulomatosa nas vias aéreas
Causas infecciosas
Hanseníase (<i>Micobacterium leprae</i>)
Tuberculose (<i>Micobacterium tuberculosis</i>)
Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)
Rinoscleroma (<i>Klebsiella rinoscleromatis</i>)
Actinomicose (<i>Actinomyces israelii</i>)
Histoplasmose (<i>Histoplasma capsulatum</i>)
Paracoccidiodomicose (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)
Leishmaniose cutâneo-mucosa (<i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensi</i> e <i>L. amazonensis</i>)
Causas neoplásicas
Histiocitose X
Linfoma não-Hodgkin células B
Granuloma Letal de linha média
Autoimune
GPA (Granulomatose com poliangiite)
Sarcoidose
Outros
Granuloma de reparação após trauma.
Granuloma piogênico.
Granuloma induzido por uso de cocaína.

Diferentemente das vasculites, queixas e sinais sistêmicos, como mal estar, perda de peso, febre, ou artralgia, são geralmente ausentes na SG.¹⁶

A fibrose pulmonar, assim como HAD, também pode ser manifestação da MPA. Pode estar presente no momento do diagnóstico e sua apresentação precoce associa-se ao pior prognóstico da doença.¹⁷

A presença de nódulos pulmonares está associada com algumas vasculites ANCA-associadas. Na GPA evidenciamos múltiplos nódulos pulmonares, geralmente bilaterais e, ocasionalmente, cavitados.¹⁸ Tais achados são muitas vezes associados a sinais de obstrução brônquica, infiltrado ou fibrose do parênquima pulmonar. Os nódulos pulmonares podem apresentar o "sinal do halo", um anel característico de opacidade em vidro fosco circunjacente ao nódulo. A presença do padrão em vidro fosco associado a nódulos pulmonares maiores do que três centímetros sugere doença em atividade.¹⁹ Embora os achados radiológicos sejam evidentes, o diagnóstico da doença não é sempre simples, porque o desempenho da biópsia transbrônquica ou citologia do LBA é pobre. O melhor método para o diagnóstico histopatológico é a biópsia pulmonar aberta. Na presença de infiltrados pulmonares ou nódulos é possível encontrar granulomas e vasculite necrosante em até 90 % dos casos. Embora muitas lesões do parênquima possam melhorar após o tratamento, é possível encontrar lesões cicatriciais residuais na maioria dos pacientes.

A EGPA é outra vasculite ANCA-associada de grande interesse para pneumologia. O curso evolutivo da doença geralmente apresenta várias fases. Inicialmente, existe a presença da asma alérgica com rinite e sinusite e, ocasionalmente, polipose nasal. Posteriormente, eosinofilia aparece no sangue periférico, e finalmente, as manifestações de vasculite sistêmica. A presença da asma é quase constante, está presente em 95 % dos pacientes²⁰ e pode preceder a vasculite por vários anos.²¹ Na maioria dos casos, a asma remite depois da vasculite, mas pode persistir por anos mais tarde. Outras manifestações pulmonares menos frequentes são HDA, anteriormente descrita, e a presença de derrame pleural. Da mesma forma, ela pode afetar outros órgãos além dos pulmões, tais como o sistema nervoso, cardiovascular sistema, pele ou músculo. A apresentação histopatológica nos pulmões pode combinar a presença de granulomas extravasculares, vasculite e pneumonia eosinofílica, no entanto, a coexistência das três lesões é incomum. Os granulomas são constituídos por um centro de eosinófilos cercado por um infiltrado de histiócitos, e a vasculite é também caracterizada por um infiltrado de eosinófilos na camada média e íntima dos vasos sanguíneos.

Envolvimento da artéria pulmonar

O aneurisma da artéria pulmonar é uma das complicações vasculares na **doença de Behçet**, e constitui a principal causa de óbito nesses pacientes.²² Existe uma associação com sexo masculino, sendo considerada manifestação quase exclusiva de homens jovens. A hemoptise é o sintoma clínico mais comum, mas também

Tabela 5 - Critérios classificatórios ACR das vasculites ANCA-associadas

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener)	Granulomatose eosinofílica com angiite (Churg- Strauss)
Inflamação nasal ou oral (ulcera oral indolor ou dolorosa ou secreção purulenta ou hemorrágica nasal)	Asma (história de "chiado" ou achado de broncoespasmo durante a expiração)
Alterações radiológicas pulmonares mostrando nódulos, infiltrados fixos ou cavitações	Eosinofilia de >10% no diferencial de leucócitos
Alteração do sedimento urinário (hematúria microscópica ou cilindros hemáticos)	Mononeurite (incluindo múltipla) ou polineuropatia
Infiltrado granulomatoso em biópsia da artéria ou de área perivascular	Opacidade pulmonar transitória ou migratória detectada radiologicamente
A presença de 2 ou mais dos 4 critérios tem 88% de sensibilidade e 92% de especificidade	Anomalia nos seios paranasais
	Biópsia vascular mostrando um acúmulo de eosinófilos em uma área extravascular
	A presença de 4 ou mais critérios tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 99,7%

podem ocorrer tosse, dispneia, febre e dor pleurítica, por exemplo.

Em resumo, podemos concluir que o acometimento pulmonar ocorre principalmente pelas vasculites de pequenos vasos, associadas ao ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*), que incluem a granulomatose com poliangiite (GPA, antiga granulomatose de Wegener), a poliangiite microscópica (MPA), granulomato-

se eosinofílica com poliangiite (EGPA, antiga doença de Churg-Strauss). Na Tabela 5 encontram-se representados os critérios classificatórios do *American College of Rheumatology*, citados anteriormente. Vale ressaltar que esses critérios servem para nomear e classificar a vasculite documentada e não incluem o exame de ANCA, amplamente utilizado atualmente, além de apresentarem restrições em separar pacientes com GPA e MPA.

Referências:

1. Naides SJ. Known infectious causes of vasculitis in man. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII15-9. Review.
2. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S71-81. Review.
3. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jan;20(1):29-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f1dcf2. Review.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
5. Alam DS, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med*. 2012 Nov;79 Suppl 3:S16-21.
6. Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13541.
7. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):755-75, vi
8. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29(2):309-16.
9. Cartin-Ceba R, Krause ML, Specks U, Peikert T. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 November ; 32(4): 587-600.
10. Myers JL, Katzenstein AL. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:895-8.
11. Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:702-8.
12. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis: review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:315-33.
13. Yoshimura N, Matsubara O, Tamura A, Kasuga T, Mark EJ. Wegener's granulomatosis: associated with diffuse pulmonary hemorrhage. *Acta Pathol Jpn*. 1992;42:657-61.
14. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JM. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake: application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med*. 1976;295:1391-6.
15. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):301.
16. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(11):2446.
17. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J*. 2010;36:116-21.
18. Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:21-38.
19. Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2003;13:36-42.
20. Lanham JC, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:65-81.
21. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:26-37.
22. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S138-40.