

Vasculitis asociadas a ANCA en pediatría, serie de casos clínicos

Pediatric ANCA-associated vasculitis, a case series

Bárbara Javiera Cid^a, Teo Feuerhake^b, Gonzalo P. Méndez^b, Eduardo Talesnik^a, Arturo Borzutzky^{a,c}

^aDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^bDepartamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

^cInstituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 04 de marzo de 2021; Aprobado: 30 de mayo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las vasculitis asociadas a ANCA son un grupo de patologías infrecuentes en niños caracterizadas por inflamación necrotizante de vasos pequeños. En Latinoamérica existen escasos reportes de este tipo de vasculitis en edad pediátrica.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se reporta la primera serie chilena de 5 pacientes pediátricos con vasculitis asociadas a ANCA. En esta serie, destaca el compromiso renal en poliangeítis microscópica y orbitario en granulomatosis con poliangeítis. Todos los pacientes tuvieron respuesta favorable a tratamiento inmunosupresor.

Resumen

Las vasculitis asociadas a ANCA (AAV) son enfermedades infrecuentes en la edad pediátrica. La literatura internacional en pediatría es escasa y la mayoría de las publicaciones se refieren a otras vasculitis de mayor incidencia en la infancia, como la vasculitis IgA y enfermedad de Kawasaki. **Objetivo:** Describir las características clínicas y de laboratorio de una serie de pacientes pediátricos con diagnóstico de AAV. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes con diagnóstico de AAV atendidos en un centro terciario de salud en Santiago, Chile, entre los años 2000 y 2020. Se revisaron fichas electrónicas recolectando datos epidemiológicos, de laboratorio, imágenes y biopsias. **Resultados:** Se presentan cinco pacientes pediátricos con AAV de severidad variable, rango de edad al debut 5,5 a 13,5 años. Destaca una frecuencia elevada de compromiso renal en casos de poliangeítis microscópica (MPA) y el compromiso orbitario de tipo pseudotumor inflamatorio en pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA); manifestación poco frecuente en series pediátricas internacionales. Los pacientes fueron tratados según recomendaciones extrapoladas de ensayos clínicos en población adulta con respuesta clínica satisfactoria; en su mayoría con corticoides sistémicos y ciclofosfamida o rituximab en etapa de inducción. Durante la mantención, la mayoría de pacientes se mantuvo estable con rituximab, azatioprina o metotrexato. Ningún paciente evolucionó

Palabras clave:

Vasculitis;
Granulomatosis con
Poliangeítis;
Poliangeítis
Microscópica;
ANCA

con secuelas en órganos afectados y todos lograron suspender la terapia corticoidal. **Conclusión:** El presente reporte describe las características clínicas de una serie de pacientes pediátricos con AAV. En esta serie, la afectación renal fue frecuente en MPA y la afectación ocular por pseudotumor inflamatorio en GPA. La respuesta clínica con tratamiento según recomendaciones extrapoladas de población adulta fue favorable.

Abstract

ANCA-associated vasculitis (AAV) is an infrequent disease in childhood. International literature about pediatric vasculitis is scarce, and it mainly refers to other systemic vasculitides with a higher incidence in childhood, such as IgA vasculitis and Kawasaki disease. **Objective:** To describe the clinical and laboratory characteristics of a series of pediatric cases with AAV. **Patients and Method:** Retrospective, descriptive study of patients with diagnosis of AAV treated at a tertiary health center from Santiago, Chile, between 2000 and 2020. Electronic medical records were reviewed collecting epidemiological, laboratory, images, and biopsies data. **Results:** There were five cases of pediatric patients with AAV, with varying degrees of severity, and the age range at the onset was 5.5 to 13.5 years. We observed frequent renal involvement in microscopic polyangiitis (MPA) and eye involvement due to orbital pseudotumor in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), an infrequent manifestation in the international pediatric literature. Patients were treated according to recommendations extrapolated from clinical trials in adult populations, showing excellent clinical response to induction therapy with systemic corticosteroids and cyclophosphamide or rituximab. During maintenance therapy, most of the patients were stable on rituximab, azathioprine, or methotrexate. No patient developed organ damage and all cases achieved discontinuation of the corticosteroid therapy. **Conclusion:** This report describes the clinical characteristics of AAV in a series of pediatric patients. In this series, renal involvement was common in MPA and eye involvement due to orbital pseudotumor in GPA. The clinical response with treatment according to recommendations extrapolated from the adult population was favorable.

Keywords:

Vasculitis;
Granulomatosis with
Polyangiitis;
Microscopic
Polyangiitis;
ANCA

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA) son enfermedades raras y heterogéneas caracterizadas por inflamación necrotizante de vasos sanguíneos pequeños. Agrupan a la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (MPA) y la granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (EGPA)¹. Los ANCA pueden estar específicamente dirigidos contra los antígenos mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3 (PR3), lo que se asocia a diferentes fenotipos clínicos. En adultos, la GPA es el subtipo más frecuente, afecta predominantemente a hombres entre la cuarta y quinta década de la vida y se asocia más frecuentemente a ANCA anti-PR3²; le siguen en frecuencia la MPA y luego la EGPA, ambas generalmente asociadas a ANCA anti-MPO³.

En población pediátrica, los datos epidemiológicos de vasculitis asociada a ANCA (AAV) son escasos, pero se estima que la incidencia de estas enfermedades en niños es de 10-20 casos por millón de habitantes al año³, afectan predominantemente al sexo femenino⁴ y la edad media al diagnóstico es de 12-14 años⁵. Las manifestaciones clínicas de las AAV son diversas y pueden

comprometer diversos órganos con grados variables de severidad. Su etiopatogenia es desconocida y parece ser el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y desregulación de la inmunidad, innata y adaptativa⁵.

La información sobre vasculitis pediátrica en Latinoamérica es escasa⁶ y la gran mayoría de las publicaciones disponibles tratan sobre vasculitis sistémicas clásicas de la infancia, como la vasculitis por IgA (purpura de Schönlein-Henoch) y la enfermedad de Kawasaki^{6,7}. Las publicaciones sobre AAV existentes en general corresponden a reportes de casos⁸ o series predominantemente de pacientes adultos^{9,10}. En Chile, no existen series de pacientes pediátricos con AAV. Por lo anterior, es importante contar con más información clínica que permita una mejor caracterización y tratamiento de las AAV pediátricas en pacientes latinoamericanos.

El objetivo de este manuscrito es describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con diagnóstico de AAV al debut de la enfermedad, atendidos en un centro terciario de salud. Se destacan hallazgos relevantes del estudio imagenológico e histopatológico y el tratamiento utilizado para controlar la enfermedad.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes evaluados en la Red de Salud UC CHRISTUS, ubicada en Santiago de Chile. Se revisaron fichas electrónicas de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de AAV atendidos por la unidad de Reumatología Pediátrica entre los años 2000 y 2020. El diagnóstico de AAV se realizó según hallazgos clínicos compatibles y la presencia de anticuerpos ANCA positivos, ya sea por IFI o por ELISA, apoyado por estudio histopatológico de haber sido realizado. Se obtuvieron datos respecto a las características demográficas, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, imágenes, biopsias, tratamientos y evolución clínica durante el seguimiento.

Resultados

Se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA; cuatro mujeres y un hombre. El rango de edad al debut de la enfermedad fue 5,5 a 13,5 años. Dos de los casos corresponden a MPA, uno

a GPA sistémica y dos a GPA localizada. No hubo casos de EGPA. En cuatro de cinco pacientes, se realizaron estudios histopatológicos que apoyaron el diagnóstico de AAV. Las principales características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Uno de los pacientes con GPA tenía diagnósticos previos de asma y sinusitis recurrente; los niños restantes eran previamente sanos. La manifestación más frecuente al debut fueron síntomas constitucionales (decaimiento, fatiga, y disminución del apetito). Tres pacientes presentaron compromiso renal al debut, correspondientes a los dos pacientes con MPA y el paciente con GPA sistémica; en todos ellos se realizó biopsia renal que demostró glomerulonefritis crecética pauci-inmune (figuras 1 y 2). Los tres pacientes con GPA tuvieron compromiso ocular al debut de la enfermedad, con ptosis palpebral e imágenes concordantes con pseudotumor inflamatorio en la resonancia magnética (RM) de órbita (figura 3A). En estos 3 pacientes se descartaron otras causas de masa orbitaria incluyendo enfermedad relacionada a IgG4. Un caso de MPA tuvo compromiso respiratorio alto y bajo, con nódulos pulmonares bilaterales. El paciente con GPA sistémica

Tabla 1. Principales características clínicas y biopsia de los casos al debut

CASO	1	2	3	4	5
Edad debut (Años)	5	14	5	7	13
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Tipo de Vasculitis	MPA	MPA	GPA	GPA localizada	GPA localizada
ANCA por IFI*	pANCA 1/80	pANCA > 1/80	pANCA 1/40	-	ANCA IFI (-)
ANCA por ELISA**	Anti-MPO 99,4U/ mL	-	Anti-MPO 4,58	Anti-MPO 10,14	Anti-PR3 10,9 Anti MPO 9,2
Síntomas constitucionales	Si	Si	Si	Si	Si
Compromiso renal	Si	Si	Si	No	No
Compromiso Respiratorio alto	No	Si	No	No	No
Compromiso respiratorio bajo	No	Si	Si	No	No
Compromiso Ocular	No	No	Si	Si	Si
Compromiso SNC	No	No	Si	No	No
Biopsia	Renal: Glomerulonefritis crecética necrotizante pauci inmune	Renal: Glomerulonefritis crecética necrotizante pauci inmune	Renal: Glomerulopatía crecética pauci inmune	Tu Orbitario: Angeítis granulomatosa necrotizante	Sin biopsia
Tratamiento de inducción	Ciclofosfamida	Rituximab	Ciclofosfamida Plasmaféresis	Rituximab	Rituximab
Tratamiento de mantención	Rituximab Azatioprina	Rituximab Metotrexato	Azatioprina	Rituximab Micofenolato	Rituximab Metotrexato

MPA: poliangeítis microscópica; GPA: granulomatosis con poliangeítis; MPO: antígenos mieloperoxidasa; ANCA: anticuerpos anticito plasma de neutrófilos; PR3: proteinasa 3; SNC: sistema nervioso central. *Valores normales ANCA por IFI: Negativo a dilución 1/20. **Valores normales ANCA por Elisa: Anti-MPO: Menor o igual a 9U/mL. Anti-PR3: Menor o igual a 3,5U/mL.

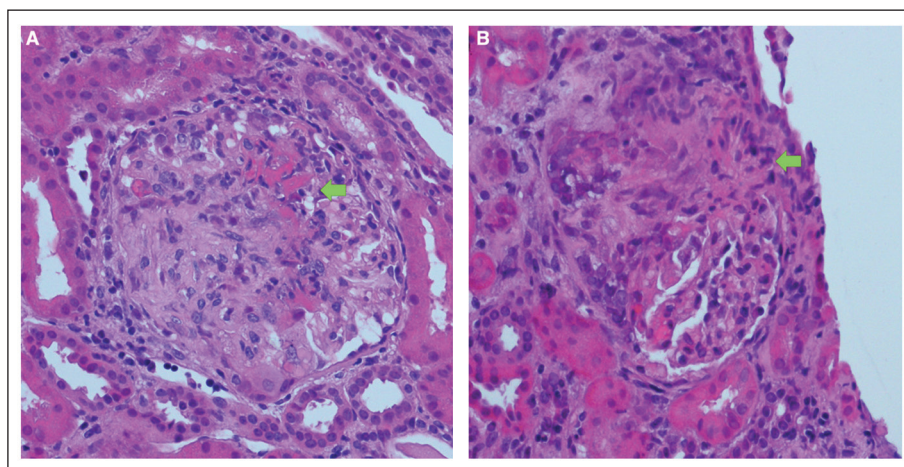


Figura 1. Microscopía óptica de biopsia renal (Caso 2). Se observa: **A)** Glomérulo con necrosis segmentaria (Flecha); **B)** Glomérulo con creciente fibrocelular (Flecha). A, B; HE, 400x.

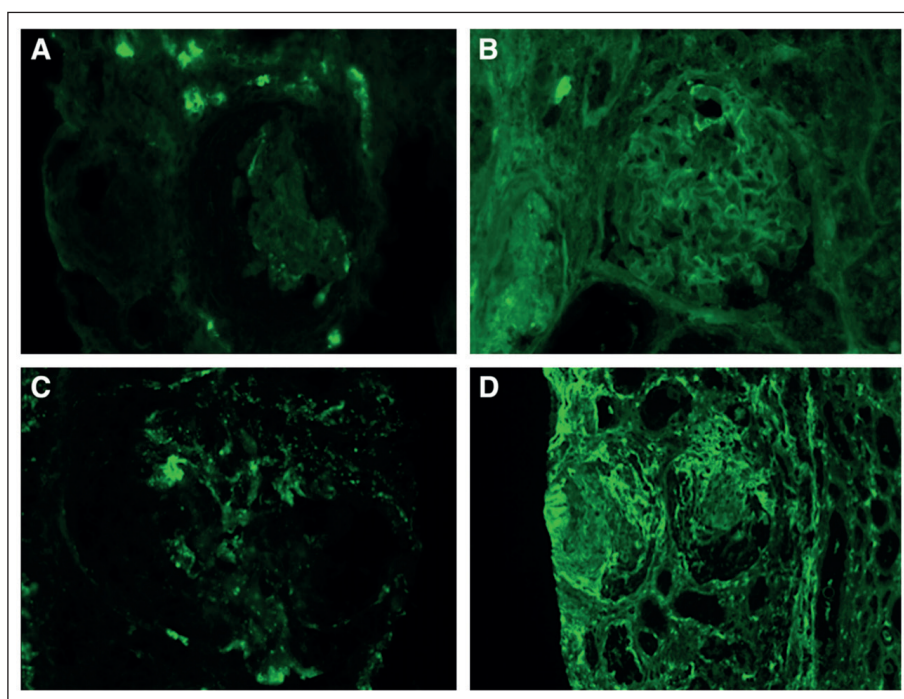


Figura 2. Microscopía de inmunofluorescencia de biopsia renal (caso 2). Se observa patrón de reacción pauci inmune, con reacción: **A)** negativa para IgA (400x); **B)** negativa para IgG (400x); **C)** negativa para C3 (400x); **D)** positiva en grumos para fibrina en dos glomérulos, compatible con necrosis (200x).

presentó compromiso respiratorio bajo extenso, con imágenes pulmonares difusas en vidrio esmerilado y múltiples nódulos en la tomografía computada (TC) (figura 3B y C).

Respecto a la serología, en todos los pacientes se confirmó la presencia de anticuerpos ANCA en suero mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) ($n = 3$) o ELISA ($n = 4$). Ambos pacientes con MPA tuvieron p-ANCA/ANCA-MPO (+). Dos pacientes con GPA tuvieron p-ANCA/ANCA-MPO (+) y un paciente con GPA localizada fue ANCA (-) por IFI y ANCA-MPO y PR3 (+) por ELISA. Los pacientes con vasculitis sistémica tuvieron parámetros inflamatorios elevados al debut; por el contrario, los pacientes con GPA locali-

zada presentaron parámetros inflamatorios normales.

En relación con el tratamiento inicial y de inducción, todos los pacientes recibieron corticoides sistémicos, dos pacientes con afectación renal recibieron ciclofosfamida endovenosa (1 MPA y GPA sistémica) y tres pacientes recibieron rituximab (1 MPA, y 2 GPA), este último en dosis de 750 mg/m^2 por 2 veces, separado por 14 días. La paciente con GPA sistémica tuvo un curso clínico grave, con afectación renal y pulmonar extensa, y recibió plasmaféresis. Durante la etapa de mantención, cuatro de los cinco pacientes recibieron rituximab, el cual fue efectivo para la mantención de la remisión. Un paciente con MPA recibió metotrexato y el segundo recibió azatioprina. El paciente de GPA

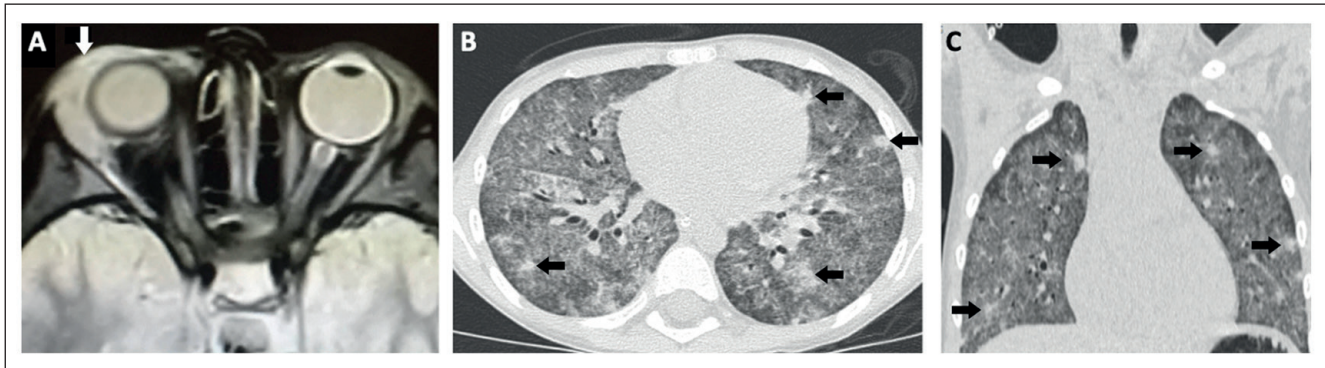


Figura 3. Paciente caso 3. **A)** Resonancia Magnética (RM) de órbita: Extenso proceso infiltrativo orbitario bilateral de predominio derecho con compromiso de glándulas lacrimales y tejido adiposo intraorbitario superolateral de ambas órbitas (Flecha blanca). **B y C)** Tomografía Computada (TC) pulmonar paciente caso 3. Opacidades difusas en vidrio esmerilado, múltiples nódulos difusos, algunos excavados de predominio en lóbulos superiores (Flechas negras).

sistémica se mantuvo con azatioprina. Un paciente con GPA localizada se mantuvo con micofenolato mofetil y el otro con metotrexato.

Al seguimiento, de los pacientes con GPA localizada, el paciente 5 tuvo una evolución clínica favorable, sin embargo, la paciente 4 evolucionó con hipogamaglobulinemia persistente luego del tratamiento con rituximab, asociada a infecciones recurrentes, con requerimiento de inmunoglobulina de reemplazo mensual hasta la actualidad. La paciente tenía niveles normales de inmunoglobulinas previo al inicio de rituximab y un estudio mediante panel genético de inmunodeficiencias primarias no demostró variantes que expliquen sus manifestaciones clínicas e hipogamaglobulinemia. Ambos pacientes con GPA localizada lograron suspender la corticoterapia sistémica, con resolución de los síntomas secundarios de pseudotumor orbitario. El caso de GPA sistémica con compromiso renal y pulmonar (Paciente 3), también tuvo una evolución clínica satisfactoria, con suspensión de corticoides y azatioprina sin incidentes. Ambos pacientes con MPA se mantienen en seguimiento con reactivaciones intercurrentes de la enfermedad, tanto por medición de anticuerpos como por afectación renal, que se han manejado con corticoterapia sistémica, antiproteinúricos y rituximab con respuesta favorable y sin requerimientos de terapia de reemplazo renal o mayores intervenciones. No hubo pacientes fallecidos en esta serie.

Discusión

El presente reporte muestra las características clínicas y de laboratorio de 5 pacientes pediátricos con AAV, un grupo de patologías infrecuentes en este grupo etario³. En esta serie, la afectación renal fue frecuente en MPA y el compromiso ocular por pseudotu-

mor inflamatorio en GPA. El diagnóstico de las AAV es principalmente clínico y se apoya en exámenes de laboratorio; si bien existen criterios diagnósticos sugeridos para el diagnóstico de GPA en la edad pediátrica, no existen criterios establecidos para MPA ni EGPA en pediatría¹¹.

La determinación de anticuerpos ANCA es útil para el diagnóstico de AAV. Como se observa en nuestra serie, los ANCA evaluados únicamente por IFI pueden no ser suficientes para el diagnóstico y, de existir una sospecha clínica alta, se recomienda solicitar anticuerpos ANCA tanto por IFI como por ELISA con el objetivo de aumentar la sensibilidad y la especificidad¹².

El estudio histopatológico es de utilidad, particularmente en casos de dificultad diagnóstica y para pesquisa y graduación de daño renal. Los hallazgos de granulomatosis y angéitís necrotizante de vasos pequeños apoyan el diagnóstico de GPA o EGPA, según la presencia de granulocitos eosinófilos, por sobre otras enfermedades inflamatorias¹³, como puede ser la enfermedad relacionada a IgG4. En casos de MPA, solo se observa angitis necrotizante¹³. En el caso específico del tejido renal, la glomerulonefritis asociada a ANCA se suele presentar con glomerulonefritis pauci-inmune, crecéntrica y necrotizante; independiente del tipo de AAV¹⁴. Los hallazgos morfológicos más frecuentes de esta manifestación son glomérulos con interrupción de la membrana basal, necrosis y crecientes con grados variables de organización, de celulares a fibrosantes. También puede haber inflamación periglomerular en relación a alteraciones de la membrana basal, a veces granulomatosa, y daño tubular con atrofia y fibrosis por eliminación de eritrocitos. Como el nombre de su patrón lo implica, la inmunofluorescencia suele ser negativa¹⁴. La microscopía electrónica puede mostrar, en algunos casos, depósitos de complejos inmunes, rotura de la membrana basal, fibrina o crecientes glomerulares¹⁴.

Similar a series internacionales de AAV pediátrica³, en nuestra serie se observó un predominio de sexo femenino (4 de los 5 casos). Sin embargo, la edad media al debut fue menor a la descrita en otras series, habitualmente de 11 a 14 años^{15,16}, posiblemente debido al reducido tamaño de esta serie. El compromiso renal fue el que provocó la mayor morbilidad y necesidad de terapia farmacológica agresiva, conforme a lo descrito en otras series pediátricas^{5,17}. Igualmente, los casos de EGPA en pediatría son infrecuentes, y en nuestra serie ningún paciente presentó este tipo de AAV.

Es necesario destacar la frecuencia de afectación ocular de tipo pseudotumor orbitario en los pacientes con GPA, donde todos se presentaron con clínica e imágenes concordantes. El compromiso ocular es frecuente en GPA y comprende manifestaciones diversas como conjuntivitis, epiescleritis o compromiso retiniano¹⁸. En series pediátricas, se reporta una frecuencia de compromiso ocular de hasta 52% (Akikusa, et al)¹⁹, sin embargo, en la cohorte multicéntrica más grande publicada hasta la fecha, de 293 pacientes pediátricos con AAV (Cabral et al), 112 pacientes tuvieron algún grado de compromiso ocular y, de estos, solo 10 pacientes (3,41% del total) presentaron proptosis, pseudotumor o masas retroorbitarias¹⁶. Esto contrasta con lo descrito en nuestra serie, donde todos los pacientes con GPA tuvieron compromiso ocular de tipo pseudotumor orbitario.

Respecto al tratamiento, este se realizó según a lo observado en ensayos clínicos randomizados (RCTs) de AAV en población adulta²⁰ y a recomendaciones extrapoladas a población pediátrica¹¹. En la fase de inducción se utilizaron corticoides sistémicos asociados a ciclofosfamida o a rituximab. Se ha evidenciado en RCTs que el uso de rituximab en la etapa de inducción no es inferior a ciclofosfamida endovenosa, por lo tanto ambos fármacos son opciones a considerar en la etapa inicial de la enfermedad²¹. En la fase de mantenimiento, habitualmente se utilizó rituximab, azatioprina o metotrexato. RCTs han evidenciado que azatioprina y metotrexato son alternativas comparables en la etapa de mantención de AAV²³, y el uso de rituximab se ha asociado incluso a una mejor mantención de la remisión a largo plazo en AAV²¹. Afortunadamente, todos los pacientes evolucionaron de forma favorable, con remisión y retiro de la terapia corticoidal sistémica.

Ningún paciente tuvo compromiso renal residual grave o necesidad de terapia de reemplazo renal. De particular interés es monitorizar los niveles de inmunoglobulina previo y luego del uso de rituximab, dado el riesgo de hipogamaglobulinemia persistente y de infecciones secundarias, donde es necesario considerar el uso de inmunoglobulina de reemplazo²⁴. También hay que recalcar la importancia de un manejo multidiscipli-

plinario, que involucre reumatólogos pediátricos, nefrólogos, broncopulmonares, oftalmólogos y patólogos, dependiendo del tipo de compromiso de órganos que afecte al paciente.

Finalmente, es importante destacar la falta de RCTs de AAV en pediatría, principalmente debido a la baja prevalencia e incidencia de esta enfermedad en este grupo etario. Recientemente, el grupo CARRA (The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) publicó un consenso de recomendaciones de tratamiento en pacientes pediátricos, basada en RCTs de pacientes adultos con AAV²⁵. Este consenso representa una estrategia prometedora, para poder estandarizar de mejor forma el tratamiento de AAV en niños.

Conclusión

En esta serie de niños con AAV destaca el frecuente compromiso renal en MPA y ocular tipo pseudotumor inflamatorio en GPA. Los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento farmacológico indicado, extrapolado de guías de AAV de adultos. Es necesario aumentar el reporte de AAV en pacientes pediátricos en Latinoamérica, para poder definir mejor sus características demográficas, clínicas y de respuesta al tratamiento, y así poder optimizar el manejo de este grupo de pacientes.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
2. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;14-22.
3. Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clin Immunol* 2020;211:108325.
4. Grajales CM, Martínez LCM, Garnica RME, et al. Childhood- Versus Adult-Onset Primary Vasculitides: Are They Part of the Same Clinical Spectrum? *Pediatr Rheumatol*. 2019;15(1):1-11.
5. Jariwala MP, Laxer RM. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr*. 2018;6:1-11.
6. Iglesias-Gamarra A, Coral P, Quintana G, et al. Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. *Rev Colomb Reumatol*. 2007;14(4):261-86.
7. Ochoa CD, Ramírez F, Quintana G, et al. Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación con lo informado para Latinoamérica. *Rev Colomb Reumatol*. 2009;16(3):248-63.
8. Grajales CM, Martínez LCM, Garnica RME. Granulomatosis con poliangeitis en pediatría: A propósito de un caso con síndrome pulmón-riñón. *Iatreia*. 2013;26(2):207-14.
9. Rodrigues CEM, Callado MRM, Nobre CA, et al. Wegener's granulomatosis: Prevalence of the initial clinical manifestations - report of six cases and review of the literature. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):157-64.
10. Córdoba JP, González C, Huérfano M, et al. Síndrome pulmón-riñón: serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22(1):11-5.
11. De Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides- the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(4):656-71.
12. Savige J, Dimech W, Fritzler M, et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Quality Control Guidelines, Comments, and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(3):312-8.
13. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):71.
14. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Pauci-immune Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis*. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):e31-2.
15. Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: A French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:i104-12.
16. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2514-26.
17. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: Recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-9.
18. Sattui SE, Lally L. Localized Granulomatous with Polyangiitis (GPA): Varied Clinical Presentations and Update on Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(10):56.
19. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res*. 2007;57(5):837-44.
20. Lee JY, Alsaleem A, Chiang GPK, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1-15.
21. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27.
22. Akamine K, Punaro M. Biologics for childhood systemic vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2295-309.
23. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-803.
24. Tieu J, Smith R, Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: Expert consensus guidelines. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(4):e24-32.
25. Morishita K, Wagner-Weiner L, James K, et al. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody- Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;0-2.