



SINDROMI PNEUMO-RENALI

Alessandro Naticchia, Ludovico Luca Sicignano, Pietro Manuel Ferraro

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, Programma Renale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Pulmonary-renal syndromes

Pulmonary-renal syndromes (PRS) are characterized by the simultaneous presence of diffuse alveolar hemorrhage and acute glomerulonephritis. The most common causes of PRS are ANCA-associated vasculitides, Goodpasture's syndrome and systemic lupus erythematosus. The clinical picture of PRS includes hemoptysis (not always present), acute-onset anemia and renal abnormalities ranging from isolated urinary abnormalities to rapidly progressive glomerulonephritis. The severity of the pulmonary involvement determines the mortality risk as well as the need for mechanical ventilation in intensive care. The diagnosis of PRS is based upon clinical, serological, radiological and histological findings. Immunosuppressive therapy, along with an adequate support therapy (especially aimed at avoiding microbial infection), needs to be started promptly and effectively to reduce both the mortality risk and long-term complications such as end-stage renal disease.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Alveolitis,
Glomerulonephritis,
Pulmonary renal syndrome

PAROLE CHIAVE:

Alveolite,
Glomerulonefrite,
Sindrome pneumo-renale

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alessandro Naticchia
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Complesso Integrato Columbus
Università Cattolica del Sacro Cuore
Via G. Moscati 31
00168 Roma
e-mail: anaticchia@gmail.com

INTRODUZIONE

È ben noto che alcune patologie, un nome per tutte la sindrome di Goodpasture, possono dare il contemporaneo coinvolgimento di rene e polmone, ma la trattazione sistematica delle sindromi pneumo-renali è poco frequente in letteratura, probabilmente per la rarità della condizione. Infatti, i lavori pubblicati in letteratura sull'argomento descrivono numeri esigui di casi (Tab. I) (1-17).

Le sindromi pneumo-renali si caratterizzano per la contemporanea presenza di un'emorragia intralveolare diffusa e di una glomerulonefrite acuta.

Non rappresentano una singola entità, ma sono causate da numerose e varie patologie, di cui le più frequenti sono le vasculiti ANCA-associate e la sindrome di Goodpasture.

È importante diagnosticare prontamente quale sia la patologia responsabile del quadro clinico e trattarla il prima possibile, in quanto è frequente l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria acuta e/o l'insufficienza renale acuta, con la necessità di un ricovero in reparti di terapia intensiva e con una mortalità che può raggiungere tassi del 25%-50% (18).

Eziologia ed epidemiologia

Originariamente, con il termine sindrome pneumo-renale, si indicava la sindrome di Goodpasture, descritta per la prima volta nel 1919 dal Dr. Goodpasture sull'*American Journal of the Medical Sciences* (19) e così chiamata nel 1958 da Stanon e Tange (20), termine che oggi si riferisce solo a quella particolare forma di glomerulonefrite e alveolite da anticorpi anti membrana basale. L'incidenza della sindrome di Goodpasture è di 1 caso/milione popolazione/anno, ma essa è causa di insufficienza renale acuta in circa il 20% dei casi di tutte le glomerulonefriti rapidamente progressive. Sebbene essa ne sia la forma paradigmatica, la forma più frequente di sindrome pneumo-renale è rappresentata dalle vasculiti ANCA-associate; l'emorragia intralveolare si riscontra, infatti, nel 10-40% delle glomerulonefriti "pauci-immuni", la cui incidenza globale in Europa e negli USA è di 10-20 casi/milione popolazione/anno (granulomatosi di Wegener 5-10/milione, poliangeite microscopica 6-8/milione, sindrome di Churg-Strauss 1-3/milione) (18:21).

La distribuzione della frequenza di tali vasculiti è diversa tra nord e sud Europa (la granulomatosi di

Wegener è più frequente nel nord Europa, mentre la poliangite microscopica è più frequente nel sud) e tra Europa e Giappone, dove la maggior parte delle vasculiti a interessamento renale è rappresentata dalla poliangite microscopica (22).

La prevalenza del LES globale è di circa 40 casi/100000 nel nord Europa e di oltre 200 casi/100000 nella razza nera, con un'incidenza di circa 1-10 nuovi casi/anno/100000. L'emorragia alveolare diffusa (che può presentarsi indipendentemente dal coinvolgimento renale) ha un'incidenza stimata del 2-6% delle presentazioni acute, con una mortalità che va dal 50 al 70% (23).

Tra le cause più rare di sindrome pneumo-renale annoveriamo la sindrome "catastrofica" da anticorpi antifosfolipidi, la crioglobulinemia, la glomerulonefrite da IgA e la porpora di Schonlein-Henoch, la sclerosi sistemica, l'artrite reumatoide e le connettiviti miste. Anche alcuni farmaci come il propiltiouracile, il carbimazolo, l'idralazina e sostanze da abuso come la cocaina possono innescare una sindrome pneumo-renale (Tab. II).

PRESENTAZIONE CLINICA E PATTERNS ANTICORPALI

La classica presentazione clinica dell'emottisi di accompagnamento alla glomerulonefrite non è costante, anzi è, probabilmente, meno frequente rispetto a modalità di presentazione più subdole e caratterizzate da sintomi aspecifici come calo ponderale, artralgie e mialgie, febbricola o febbre, tosse, dispnea e anemia. Infatti, l'emottisi, nell'emorragia alveolare, può mancare fino in un terzo dei casi (24). Sebbene l'anemia possa essere cronica e legata a un danno renale cronico, essa può anche insorgere acutamente a causa dell'emorragia alveolare. A tale proposito, nei pazienti a rischio di alveolite emorragica (i vasculitici, i lupici), una rapida anemizzazione può essere l'indizio di una emorragia alveolare diffusa. Sono, per definizione, presenti i segni e i sintomi della glomerulonefrite (ematuria, proteinuria, cilindri). Anche qui, tuttavia, accanto alla classica presentazione della glomerulonefrite rapidamente progressiva, si hanno quadri che insorgono con microematuria, proteinuria, cilindruria e ipertensione arteriosa e che, solo succes-

TABELLA I - ALCUNE CASISTICHE RAPPRESENTATIVE DELLA SINDROME PNEUMO-RENALE PRESENTI IN LETTERATURA

Autori	Numero casi descritti	Numero casi vasculiti	Numero casi Goodpasture	Numero casi LES	Numero altri casi
Arimura et al.	1	1	0	0	0
Lauque et al.	28	28	0	0	0
Merino et al.	10	10	0	0	0
Gallagher et al.	14*	13	(2)	1	0
Cruz et al.	2	1	1	0	
Sengul et al.	1	0	0	1	0
Hughson et al.	2	0	0	2	0
Zamora et al.	14	0	0	14	0
Shen et al.	26	0	0	26	0
Gomez-Tello et al.	1	0	0	0	1
Weinkauff et al.	1	1	0	0	0
Cigarràn et al.	1	1	0	0	0
Patel et al.	17	0	17	0	0
Barile et al.	11	0	0	11	0
Al Bshabshe et al.	1	1	0	0	0
Wang CC et al.	1	1	0	0	0
Salam N. et al.	4	0	4	0	0

*Due casi di poliangite microscopica presentavano in concomitanza anticorpi anti membrana basale

Per altri casi si intendono patologie presenti nella Tabella II diverse da quelle esplicitamente inserite nella Tabella I

TABELLA II - QUADRI CLINICI PRINCIPALI, CHE POSSONO MANIFESTARSI CON UNA SINDROME PNEUMO-RENALE

Quadro clinico	incidenza
Cause comuni	
• Vasculiti ANCA-associate	60%
- M. Wegener	
- Poliangeite microscopica	
• Sindrome di Goodpasture	20%
• Lupus eritematoso sistemico	10%
Cause rare	10%
• Crioglobulinemia mista essenziale	
• Vasculite reumatoide	
• Sclerodermia, polimiosite	
• Porpora di Schonlein-Henoch	
• M. Behçet	
• Vasculiti farmaco-indotte:	
- penicillina, idralazina	
- propiltiouracile	
• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	
• Porpora trombotica trombocitopenica	

sivamente, evolvono verso l'insufficienza renale.

A queste manifestazioni si accompagnano, poi, sintomi specifici delle singole patologie quali le alterazioni cutanee, l'interessamento delle vie aeree superiori (sinusiti, otiti) e le manifestazioni asmatiche.

In una casistica di 29 pazienti affetti da poliangeite microscopica con sindrome pneumo-renale il 62% presentava febbre, il 52% artralgie e mialgie, il 31% sintomi alle vie aeree superiori e il 17% un coinvolgimento cutaneo (2).

Fondamentale, nella diagnostica differenziale, è la sierologia: ANCA e anticorpi anti MBG, Ab anti DNA a doppia elica e anti Sm nel LES, LAC e Ab anticardiolipina nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, crioglobuline nella crioglobulinemia e anti centromero/anti Scl 70 nella sclerosi sistemica. Altrettanto importanti sono lo studio della coagulazione e la conta piastrinica, in particolare nella diagnostica differenziale con patologie emorragiche e discoagulative.

Gli anticorpi responsabili della sindrome di Goodpasture sono diretti contro il primo dominio non collagenico della catena $\alpha 3$ del collagene tipo IV (NC1- $\alpha 3$ IV), espressa a livello delle membrane basali di glomeruli, tubuli renali, alveoli, plesso corioideo, capillari retinici e membrana di Bruch.

A livello renale, gli anticorpi si legano alla mem-

brana basale glomerulare e attivano il complemento e alcune proteasi, provocando il danno alla struttura glomerulare con la conseguente perdita di proteine e la formazione delle "semilune". Sono state descritte una forte associazione tra HLA DRB1*1501 e malattia e un'associazione meno forte con il DR-4.

Sono descritti casi di sindrome pneumo-renale con positività sia agli anticorpi anti membrana basale che agli ANCA, prevalentemente contro la MPO.

Nel LES, abbiamo un danno innescato dalla deposizione di immunocomplessi sia a livello renale che alveolare (25).

ANATOMIA PATOLOGICA

Dal punto di vista anatomico-patologico il danno renale rispecchia la patologia sottostante. La lesione fondamentale è la vasculite necrotizzante, con la presenza di semilune sia nella sindrome di Goodpasture che nelle vasculiti. All'immunofluorescenza, è caratteristica la deposizione lineare di IgG lungo la membrana basale nella sindrome di Goodpasture.

A livello polmonare, si osserva una capillarite con infiammazione e necrosi fibrinoide, da cui derivano trombi di capillari, venule e arteriole polmonari e danno all'architettura polmonare. Conseguentemente al danno vascolare, si hanno un'infiltrazione dei setti interalveolari da parte dei neutrofili e uno stravasamento di materiale proteinaceo e globuli rossi (25).

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Alla radiografia *standard* del torace, l'emorragia alveolare si presenta con infiltrati sfumati bilaterali diffusi (Fig. 1). Se gli episodi di alveolite emorragica recidivano frequentemente, si può instaurare un quadro di fibrosi polmonare che radiologicamente appare con delle opacità reticolo-interstiziali (a nido d'ape). La diagnosi differenziale è con le polmoniti infettive.

La TC torace ad alta risoluzione mette bene in evidenza un aspetto a "vetro smerigliato", espressione del coinvolgimento alveolare e del conseguente aumento della densità tissutale; la distribuzione degli infiltrati è principalmente peri-ilare o predomina nei campi medio-basali (Fig. 2) (24).

ALTRE INDAGINI

Tra le indagini diagnostiche, la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) è diagnostica per l'emorragia alveolare. Nel BAL si osservano emazie e siderofagi.

Sotto il profilo funzionale, è possibile riscontrare la



Fig. 1 - Alveolite emorragica. Rx torace: opacità multiple a bassa densità, di aspetto sfumato, distribuite in entrambi i polmoni con tendenza alla confluenza, prevalentemente distribuite nelle porzioni centrali.

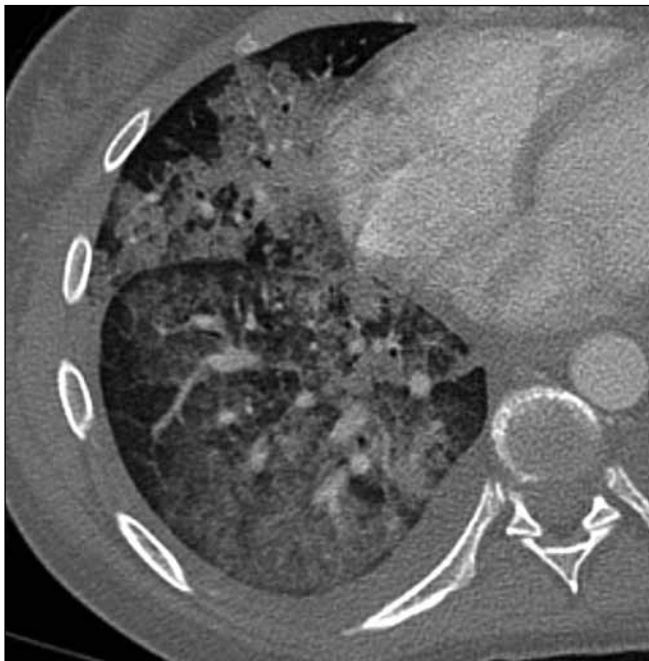


Fig. 2 - Alveolite emorragica. TC torace senza m.d.c.: particolare della base dx, ove si riconosce un impegno alveolare a zolle confluenti del lobo inferiore dx e di parte del lobo medio. Coesiste un iniziale impegno di alcuni setti interlobulari. Rispettate le strutture bronchiali e vascolari.

TABELLA III - PRINCIPALI QUADRI CLINICI, CHE POSSONO IMITARE UNA SINDROME PNEUMO-RENALE

Malattie infettive	da Hantavirus da Legionella da Micoplasmi da Leptospire
Glomerulonefrite acuta (per esempio, post/para-infettiva)	con polmonite
Insufficienza renale acuta	con edema polmonare
Trombosi venosa renale	con embolia polmonare
Polmonite bilaterale con	insufficienza renale pre-renale
Polmonite lupica	nel LES con nefrite lupica
Interessamento polmonare diverso	in corso di vasculite

presenza di un danno di tipo restrittivo, caratterizzato da una riduzione dei volumi polmonari. Questa alterazione, tuttavia, è comune a numerose altre patologie, mentre ha maggiore specificità se si associa a un aumento della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Quest'ultimo dato è giustificato dall'emoglobina accumulata nello spazio interstizio-alveolare e non è riscontrabile quando il danno evolve in una condizione di fibrosi polmonare. Il gold standard per la diagnosi di sindrome pneumo-renale è, ovviamente, la biopsia polmonare e/o renale.

La biopsia renale, sicuramente di più facile esecuzione, è gravata da un minor rischio di complicanze rispetto alla biopsia polmonare trans-bronchiale o chirurgica ed è diagnostica nella sindrome di Goodpasture e fortemente indicativa, insieme ai dati clinici e laboratoristici negli altri casi. È bene eseguirla precocemente, poiché una diagnosi precoce permette una pronta terapia con un minor rischio di evoluzione della patologia (26, 27).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nella diagnostica differenziale delle sindromi pneumo-renali si devono prendere in considerazione sia le patologie immunologiche che quelle non immunologiche: Tabella II, Tabella III e Tabella IV.

TERAPIA

La terapia di induzione della sindrome di Goodpasture prevede l'uso della plasmaferesi quotidiana associata alla terapia immunosoppressiva (steroidi endovenosi in boli più ciclofosfamide per 3-6 mesi), seguita, poi, da una terapia di mantenimento con steroidi per via orale a dosi scalari, eventualmente associata alla ciclofosfamide o ad altri immunosoppressori per via orale.

TABELLA IV - CAUSE DI EMORRAGIE POLMONARI DIFFUSE**Malattie infiammatorie**

- Vasculiti sistemiche, m. Behçet
- Sindrome di Goodpasture
- Collagenosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, artrite reumatoide
- Porpora di Schonlein Henoch, nefropatia da IgA

Malattie infettive

- Aspergillosi invasiva, legionellosi, leptospirosi, micoplasmosi
- Citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), herpes simplex virus (HSV), HIV, epatite C, hantavirus

Farmaci/Inquinanti chimici

- d-Penicillamina, sirolimus, infliximab
- Propiltiouracile, fenitoina, amiodarone, nitrofurantoina
- Tirofiban, abciximab, anticoagulante per uso orale
- Citostatici, amfotericina B, derivati del retinolo
- Cocaina
- Isocianati, anidride trimellitica

Disturbi della coagulazione

- Coagulopatie, trombocitopenia
- Coagulazione intravasale disseminata, uremia
- Porpora trombotica trombocitopenica

Malattie cardiovascolari

- Insufficienza cardiaca sinistra, vizi mitralici, endocardite subacuta
- Malattia veno-occlusiva polmonare
- Ipertensione arteriosa maligna

Neoplasie

- Carcinoma a cellule renali, angiosarcoma, sarcoma di Kaposi
- Leucemia promielocitica acuta, mieloma multiplo
- Angiomatosi polmonare, linfangioleiomiomatosi

Cause fisiche

- Edema polmonare, barotrauma
- Radiazioni ionizzanti

Complicazioni a seguito di trapianti

- Trapianto del midollo osseo allogenico, malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD)
- Rigetto a seguito di un trapianto di polmone

Emosiderosi idiopatica

La necessità di una terapia sostitutiva dialitica al momento della presentazione clinica è un fattore prognostico sfavorevole per la futura funzione renale.

Nelle vasculiti ANCA-associate, essendo la sindrome pneumo-renale una forma aggressiva e potenzialmente fatale, il trattamento prevede steroidi endovenosi (metilprednisolone) associati a ciclofosfamide sempre endovenosa (minore dose cumulativa con minori effetti collaterali).

Il trattamento di *plasma exchange* migliora la prognosi renale (riduce la progressione verso l'insufficienza renale *end-stage* e il trattamento sostitutivo) e, da alcuni lavori, si deduce abbia effetti favorevoli anche sull'emorragia alveolare diffusa.

Nelle relativamente limitate casistiche riportate in letteratura di LES con sindrome pneumo-renale, sono stati utilizzati approcci terapeutici diversi. Prevalentemente impiegati sono gli steroidi in associazione con la ciclofosfamide, spesso insieme al *plasma exchange*, nei casi non rispondenti alle sole terapie farmacologiche.

Tra le terapie di supporto, è fondamentale instaurare una terapia antibiotica a largo spettro di copertura, data l'immunosoppressione, ai primi segni di infezione o, meglio, in profilassi.

La ventilazione assistita deve essere instaurata in oltre il 50% dei pazienti (4, 25-28).

CONCLUSIONI

Indipendentemente dalla patologia di base, l'emorragia alveolare diffusa ha una mortalità intraospedaliera che varia a seconda delle casistiche dal 20% al 100%. Nella sindrome pneumo-renale associata alla vasculite, la mortalità precoce è, in media, del 50%, pur riportando alcuni lavori una mortalità del 10%. Il LES presenta una mortalità, in caso di alveolite emorragica, che arriva fino al 70% dei casi. La gravità dell'insufficienza renale si correla con la prognosi.

In genere, la sindrome pneumo-renale è una complicanza grave e potenzialmente fatale; pertanto, la patologia che ne è la causa deve essere trattata in modo più aggressivo e tempestivo rispetto a forme cliniche di minore severità, anche se questo può essere causa di complicanze dovute alla terapia stessa (per esempio, gravi infezioni), che rappresentano uno dei principali motivi di ricovero di questi pazienti nei reparti di terapia intensiva e di mortalità intraospedaliera. È, quindi, consigliabile un approccio diagnostico aggressivo (broncoscopia), al fine di confermare la diagnosi e, contemporaneamente, di escludere un processo infettivo, per iniziare prontamente una terapia immunosoppressiva il più precocemente possibile.

TEST DI VERIFICA**1) Qual è la causa più frequente di sindrome pneumo-renale?**

- Sindrome di Goodpasture
- Vasculiti ANCA-associate
- LES
- Nefropatia a depositi di IgA.

2) L'incidenza della sindrome di Goodpasture è:

- 1 caso/100000/anno
- 40 casi/100000/anno
- 1 caso/1000000/anno
- Non è una malattia rara.

3) L'emottisi nella sindrome pneumo-renale è:

- a. Sempre presente
- b. Mai presente
- c. Presente in circa 2/3 dei casi
- d. Presente in circa 1/3 dei casi.

4) Gli anticorpi anti membrana basale glomerulare presenti nella sindrome di Goodpasture sono diretti contro il collagene di tipo:

- a. I
- b. II
- c. III
- d. IV.

5) A volte, in presenza di anticorpi anti membrana basale glomerulare, si ha una positività per:

- a. LAC
- b. Anticorpi anti ds-DNA
- c. ANCA
- d. Nessuno dei precedenti.

6) Quale esame di diagnostica per immagini è più indicato per la diagnosi di sindrome pneumo-renale?

- a. Rx del torace
- b. Scintigrafia polmonare
- c. Tc torace ad alta risoluzione (HRCT)
- d. Tc torace con mezzo di contrasto.

7) Il danno funzionale polmonare conseguente alla sindrome pneumo-renale ha un quadro caratterizzato da un'alterazione di tipo:

- a. Restrittivo e ostruttivo associati
- b. Ostruttivo
- c. Restrittivo con un aumento della capacità di diffusione della CO
- d. Restrittivo con una riduzione della capacità di diffusione della CO.

8) Il gold standard per la diagnosi di sindrome pneumo-renale è:

- a. BAL
- b. Misurazione della capacità di diffusione della CO
- c. Biopsia renale e/o polmonare
- d. Tc torace ad alta risoluzione.

9) La plasmateresi viene sempre effettuata come terapia della sindrome pneumo-renale secondaria a:

- a. Vasculiti ANCA-associate
- b. LES

- c. Sclerodermia
- d. Sindrome di Goodpasture.

10) La mortalità in caso di sindrome pneumo-renale secondaria al LES è:

- a. Inferiore a quella secondaria a vasculiti ANCA-associate
- b. Superiore a quella secondaria a vasculiti ANCA-associate
- c. Di circa il 5%
- d. Di circa il 15%.

RIASSUNTO

Le sindromi pneumo-renali si caratterizzano per la contemporanea presenza di un'emorragia intralveolare diffusa e di una glomerulonefrite acuta.

La causa più frequente di tale quadro clinico è rappresentata dalle vasculiti ANCA-associate, seguite dalla sindrome di Goodpasture e dal LES.

La presentazione clinica comprende l'emottisi, non sempre presente, l'anemizzazione acuta e le alterazioni renali, che vanno dalle anomalie urinarie isolate alla glomerulonefrite rapidamente progressiva. La severità del quadro polmonare determina la mortalità e il ricorso a un supporto respiratorio in terapia intensiva.

La diagnosi è clinica, sierologica, radiologica e biptica.

La terapia immunosoppressiva, associata a una terapia di supporto adeguata (profilassi antiinfettiva), deve essere quanto più tempestiva e intensa possibile, al fine di ridurre la mortalità e le sequele a lungo termine (insufficienza renale end-stage con la necessità di una terapia dialitica cronica).

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Prof. F.M. Danza, Istituto di Radiologia, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, UCSC, Roma, per le immagini radiologiche.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al. [A case of anti-myeloperoxidase antibodies-associated idiopathic crescentic glomerulonephritis with pulmonary hemorrhage]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33 (10):1011-6.
2. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (4): 222-33.
3. Merino JL, Galeano C, Espejo B, et al. A retrospective study on outcome of microscopic polyangiitis in chronic renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
4. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (1): 42-7.
5. Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (10): 1183-8.
6. Sengul E, Eyleten T, Ozcan A, Yilmaz MI, Yenicesu M. Diffuse alveolar hemorrhage as an unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2009.
7. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125 (4): 475-83.
8. 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 (3): 192-202.
9. Shen M, Zeng X, Tian X, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus* 2010; 19 (11): 1326-30.
10. Gómez-Tello V, Oñoro-Cañaverl JJ, de la Casa Monje RM, et al. Diffuse recidivant alveolar hemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Intensive Care Med* 1999; 25 (3): 319-22.
11. Weinkauf J, Puttagunta L, Stewart K, et al. Lung transplantation for severe antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Transplant Proc* 2010; 42 (7): 2707-10.
12. Cigarrán S, Castro MJ, Pousa M, Paredes S, Bernardo H, Porteiro M. Plasmapheresis in diffuse alveolar hemorrhage as perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis relapse on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2010; 14 (3): 368-72.
13. Patel D, Nivera N, Tunkel AR. Anti-glomerular basement membrane disease superimposed on membranous nephropathy: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2010; 4: 237.
14. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez F, García-Figueroa JL, Miranda-Limón JM. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6 (5): 445-8.
15. Al bshabshe AA, Al-Khalidy H, Omer HA, et al. Pulmonary renal syndrome associated with Wegener's granulomatosis: a case report and review of literature. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 (1): 80-4.
16. Wang CC, Shiang JC, Tsai MK, et al. Prompt plasmapheresis successfully rescue pulmonary-renal syndrome caused by ANCA-negative microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (12): 1457-60.
17. Salam N, Rezki H, Fadili W, Hachim K, Ramdani B. Goodpasture's syndrome - four case reports. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18 (2): 235-8.
18. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes--an update for intensivists. *Crit Care* 2007; 11 (3): 213.
19. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the aetiology of pneumonia. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-70.
20. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med* 1958; 7 (2): 132-44.
21. Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (3): 161-3.
22. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 3928-31.
23. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus* 2010; 19 (12): 1365-73.
24. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (4): 258, 260, 264-5.
25. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5 (2): 107-15.
26. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (1): 48-57.
27. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129 (2): 452-65.
28. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007; 298 (6): 655-69.