

POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA E FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA*Microscopic polyangiitis and fever of undetermined origin*Bruno Cesar Amaral¹, David Lima Pedrosa², Vitorino Modesto dos Santos,³ Luciana Nunes Daameche⁴, Taynara Barros Alves⁵**RESUMO**

Febre de origem indeterminada representa um desafio para o diagnóstico clínico diferencial. Relata-se o estudo de caso de um homem de meia idade com febre de origem indeterminada, cuja etiologia presuntiva foi tuberculose pulmonar em virtude de história de contatos com portadores dessa doença e imagens sugestivas na tomografia de tórax. No entanto, não houve resposta à terapia específica e também os exames bacteriológicos e as pesquisas gênicas e antigênicas foram negativos. Os dados da história clínica e do exame físico foram inespecíficos, sem evidência de causas infecciosas ou neoplásicas. Os exames laboratoriais de rotina revelaram elevação de marcadores inflamatórios e trombocitopenia. A positividade de anticorpo antimieloperoxidase e a biópsia pulmonar compatível com pneumonia intersticial; além da exclusão de outras doenças autoimunes, levaram ao diagnóstico de poliangeíte microscópica. Houve boa resposta clínica e laboratorial à terapia de indução com ciclofosfamida e prednisona em doses imunossupressoras.

Palavras-chave: diagnóstico, febre, indeterminada, poliangeíte, microscópica

ABSTRACT

Fever of undetermined origin constitutes a challenge for differential clinical diagnosis. The case study of a middle-aged man with fever of indeterminate origin, whose presumptive etiology was pulmonary tuberculosis due to a history of contacts with patients with this disease and suggestive images on chest tomography, is reported. However, there was no response to specific therapy and bacteriological examinations, and gene and antigenic research were negative. Data from the clinical history and physical examination were non-specific, without evidence of infectious or neoplastic causes. Routine laboratory tests revealed elevated inflammatory markers and thrombocytopenia. The anti-myeloperoxidase antibody positivity and lung biopsy compatible with interstitial pneumonia, besides the exclusion of other autoimmune diseases, suggested the diagnosis of microscopic polyangiitis. There was good clinical and laboratory responses to the induction therapy with cyclophosphamide and prednisone at immunosuppressive doses.

Key-words: diagnostic, fever, undetermined, microscopic, polyangiitis

¹ Médico Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas – HFA – Brasília –DF.

² Preceptor de Reumatologia do HFA.

³ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília – UCB. Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA.

⁴ Médica Residente de Clínica Médica do HFA.

⁵ Médica Residente de Clínica Médica do HFA.

INTRODUÇÃO

Febre de origem indeterminada (FOI) foi classicamente definida por Petersdorf (1961) como febre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) em diversas ocasiões e mais de três semanas sem diagnóstico definido, após uma semana de investigação durante hospitalização.^{1,2} Em 1991, foi proposta mudança no prazo de investigação mínima exigida para três consultas ambulatoriais ou três dias de internação. Esse prazo pode ser abreviado para duas semanas, no caso a avaliação diagnóstica não esclarecer a etiologia.² As principais causas de FOI são doenças infecciosas, neoplasias e colagenoses.^{1,2} Dentre as etiologias infecciosas, em nosso meio destaca-se a tuberculose extrapulmonar ou disseminada. Também devem constar no diagnóstico diferencial: infecções urinárias, abscessos pélvicos e abdominais, e infecções dentárias, além de endocardite infecciosa.^{1,2} Recomenda-se que sejam realizados na avaliação inicial de causas infecciosas: hemograma completo, dosagem de eletrólitos, enzimas hepáticas, urinálise e urocultura, além de hemoculturas repetidas e radiografia de tórax.² São considerados subtipos de FOI: as nosocomiais, as neutropênicas e as associadas ao HIV.² Elevação acentuada de hemossedimentação (VHS) sugere abscessos intracavitários, osteomielite ou endocardite, mas não exclui doenças autoimunes, neoplásicas ou inflamatórias não infecciosas.²

Ferritina elevada é relacionada com doenças inflamatórias não infecciosas, e níveis muito altos sugerem doença de Still do adulto; procalcitonina é um marcador para infecções bacterianas, com especificidade de até 98%.² Outros exames recomendados são a pesquisa de auto anticorpos, e painel sorológico para HIV, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, e pesquisa de anticorpos antineutrófilos. Caso o diagnóstico permaneça elusivo, pode-se optar por pesquisa de crioglobulinas, estudos do complemento sérico, eletroforese de proteínas; além de procedimentos invasivos como biópsias de fígado, de linfonodo ou de artéria temporal.² Exame de medula óssea pode ser útil em casos de malignidade ou infecções, em especial tuberculose miliar disseminada.² Dentre os exames de imagem mais utilizados, incluem-se as tomografias de tórax, abdome e pelve em casos elusivos, e o ecocardiograma transesofágico quando há suspeita de endocardite infecciosa.^{1,2} Avaliação secundária inclui a realização de tomografia com emissão de pósitrons e cintilografias.² O uso empírico de antibióticos ou corticosteroides deve ser reservado para casos com indicação.²

Poliangeíte microscópica (PAM) é uma doença que afeta vasos sanguíneos de pequeno calibre em vias aéreas e rins, associada com auto-anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA).³⁻¹² Doença pulmonar intersticial tem relação com

a vasculite, em especial com ANCA positivo para mieloperoxidase e a pneumopatia é um fator de mau prognóstico da vasculite.^{1,6,12} Relata-se um estudo de caso de PAM que se apresentou como febre de origem indeterminada.³⁻⁶

RELATO DO CASO

Homem branco de 62 anos hipertenso, admitido em 05/05/18 com relato de febre intermitente há 30 dias, além de calafrios, sudorese noturna e dor no corpo. Atendido em serviço de emergência, teve hipótese diagnóstica de dengue e foi liberado com medicação sintomática. Persistiu com febre diária vespertina (38-38,5°C) que cedia com uso de paracetamol, além de astenia, hiporexia e perda ponderal (2 kg). No mês anterior à internação, apresentou hipotensão arterial (90 x 50 mmHg), sem melhora mesmo com interrupção da medicação anti hipertensiva. Na véspera da internação, além dos sintomas citados, apresentou cefaleia holocraniana, sem náuseas, vômitos ou escotomas. Paciente etilista social e ex-tabagista, com histórico de angioplastia há dois anos, em uso diário de ácido acetilsalicílico (81 mg), sinvastatina (20 mg), atenolol (25 mg), candesartana (16 mg), e clopidogrel (75 mg). Submeteu-se a cirurgia bariátrica em 2012 e a polipectomia no cólon em 2017. Teve malária na infância (vivax e falciparum) e contato prévio com portadores de tuberculose; em 1980 foi evidenciada

leishmaniose cutânea. Em 2013 teve diagnóstico de fibrose pulmonar e bronquiectasias em bases. Em 2015 apresentou PPD forte reator, mas não usou esquema orientado por pneumologista. De 2015 a 2017 evoluiu com imagens pulmonares de “árvore em brotamento”. Exames de admissão revelaram leucocitose discreta, aumento de marcadores inflamatórios e trombocitose (Tabela 1).

Tabela 1. Controle de exames de paciente com poliangeíte microscópica e febre prolongada

Parâmetros	D1	D22	D40	D46	D55
Hemoglobina (13,5-18,0 g/dL)	11,8	10,4	7,3	8,3	10,2
Hematócrito (42-52%)	34,3	30,6	22,9	26,1	30,2
Leucócitos (4-11 x 10 ⁹ /L)	13.990	11.310	11.750	12.280	5.283
Plaquetas (140-450 x 10 ⁹ /L)	569	587	435	518	390
Proteína C-Reativa (0,5-0,9 mg/dL)	13,0	—	24,6	4,3	0,6
Aspartato amino-transferase (< 32 UI/dL)	19	—	20,6	—	—
Alanina aminotransferase (< 33 UI/dL)	17,6	—	12,7	—	—
Fosfatase alcalina (40-130 UI/L)	71,1	—	76,4	—	—
Gama-GT (5-36 UI/L)	26	—	164	—	—
Ureia (10-50 mg/dL)	37,2	—	18,3	27,9	27,3
Creatinina (0,6-1,3 mg/dL)	0,91	—	0,57	0,58	0,62
Cálcio iônico (1,17-1,32 mol/l)	—	—	1,21	1,18	1,26
Sódio (135-145mg/dL)	129	—	136	137	139
Potássio (3,5-5,1 mg/dL)	4,4	—	3,9	3,9	4,7

D1: 05/05/2018. **Negrito:** Dados alterados.

Tendo como base o padrão intersticial difuso visto na radiografia de tórax (Figura 1A), iniciou antibioticoterapia empírica com amoxicilina-clavulanato e azitromicina.

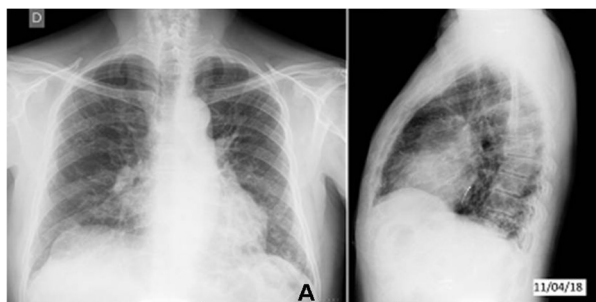


Figura 1. A: Radiografias de tórax: imagens de infiltrado intersticial difuso bilateral

Como permaneceu febril, a antibioticoterapia foi escalonada para piperacilina-tazobactam no D4 e iniciou investigação para febre de origem indeterminada. A exclusão de infecções incluiu leishmaniose, malária, sífilis, e viroses (HIV, HTLV, mononucleose, toxoplasmose, citomegalovirose, hepatites). Em D18, o ecocardiograma transesofágico não mostrou vegetações, e as hemoculturas foram negativas. Mesmo com pesquisa de BAAR negativa, considerando a história epidemiológica e a imagem da tomografia de tórax (TC) com padrão de “árvore em brotamento” (Figura 1B), foi iniciado esquema terapêutico para tuberculose.



Figura 1B - Imagens de tomografia de tórax sem contraste evidenciando o padrão de “árvore em brotamento” (B), além de acentuada fibrose pulmonar difusa e bronquiectasias bilaterais (C e D).

Com duas semanas de tratamento, persistiram a febre intermitente (Figura 2), astenia e artralgia na cintura pélvica, mandíbula e tornozelo direito.

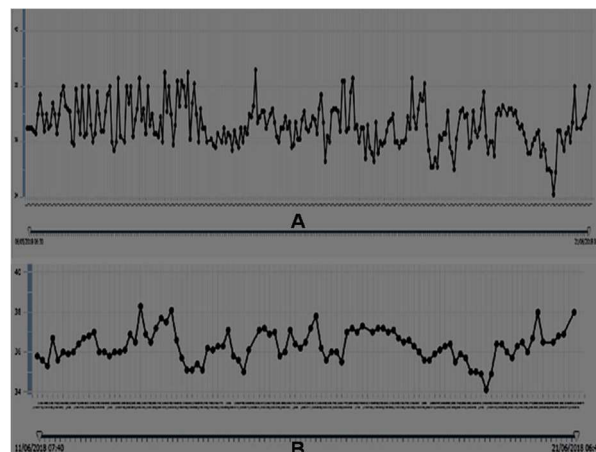


Figura 2: Características da curva febril registrada antes (A), e após a pulsoterapia (B).

Realizou PET-TC, que não evidenciou alterações sugestivas de neoplasia ou abscessos intracavitários. Em D26, não havia sinais de artrite, ou focos infecciosos em imagens de ressonância magnética de articulações (incluindo-se as coxo-femorais e temporomandibulares), ou no abdome.

Na manhã de D36, o paciente teve quadro súbito de hemiparesia desproporcionada à direita, e foi utilizado trombolítico; porém, a administração do medicamento foi interrompida por um episódio de cefaleia intensa e rebaixamento da consciência. A TC de crânio revelou sangramento intracraniano (Figura 3A) e ao exame de controle (Figura 3B) observou-se aumento da hemorragia intraparenquimatosa (6,4 cm x 4,8 cm x 2,9 cm), com presença de sangue nos cornos posteriores dos ventrículos laterais e no corpo e corno anterior do ventrículo lateral esquerdo, e desvio da linha média (4 mm), sem herniação.

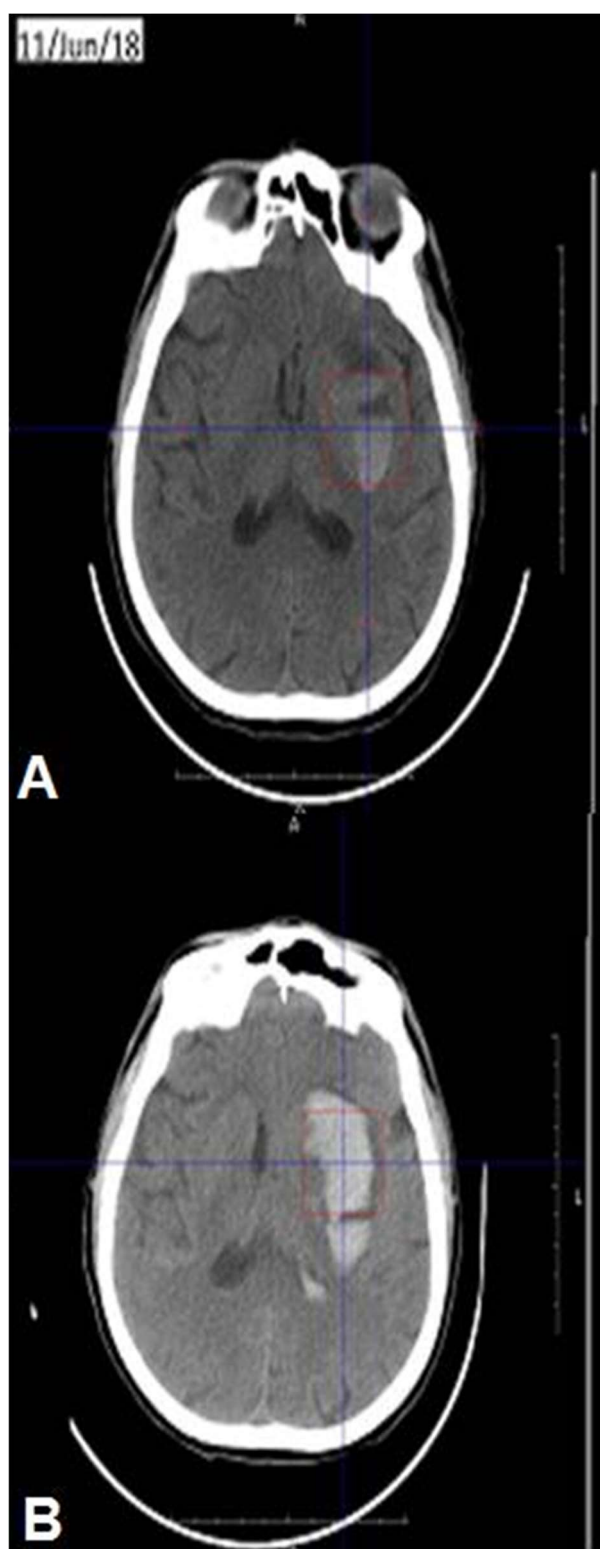


Figura 3 A e B. Tomografia de crânio sem contraste com imagem de transformação hemorrágica de AVC nas primeiras 24 horas (A e B).

As imagens de ressonância magnética (RNM) confirmaram as alterações vistas na

tomografia e em D51 o controle não mostrou mudança na lesão (Figura 3C e D).

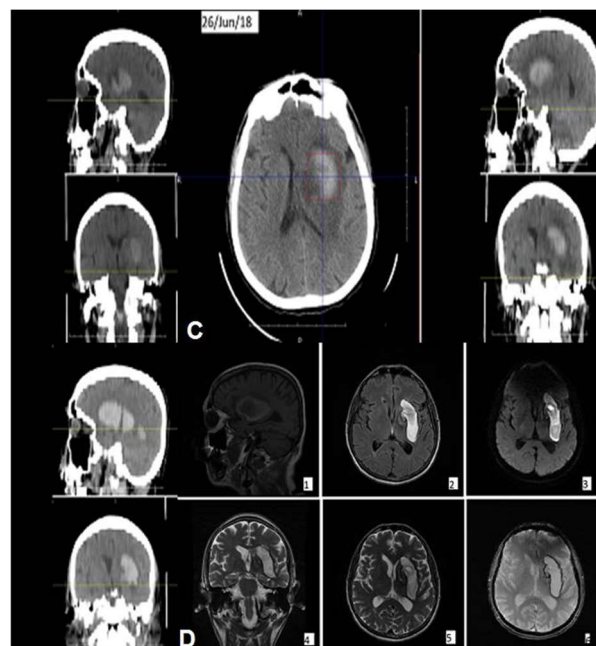


Figura 3 C e D. Tomografia de crânio sem contraste com imagem da evolução do AVC hemorrágico após 15 dias (C). RNM de crânio - AVC hemorrágico no segundo dia de evolução (D).

Com a estabilização clínica, foi realizada biópsia pulmonar transtorácica que revelou pneumopatia intersticial inespecífica de características autoimunes, consistente com poliangeíte microscópica. Havia infiltrado mononuclear denso formando folículos linfoides com centro germinativo proeminente e permeados por fibrose; além de hiperplasia muscular dos vasos arteriais de médio calibre. Os espaços aéreos apresentavam-se dilatados e fusionados, com focos de metaplasia ciliar, de células gigantes inespecíficas, sem a presença de granulomas ou de microorganismos (Figura 4).

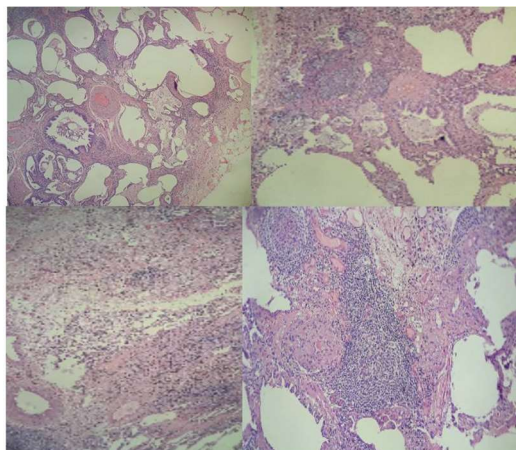


Figura 4 (Fotomicrografias de amostras pulmonares): infiltrado mononuclear denso formando folículos linfoides com centros germinativos proeminentes permeados por fibrose, e hiperplasia muscular dos vasos arteriais de médio calibre. Os espaços aéreos apresentam-se dilatados e fusionados, há focos de metaplasia ciliar, e notam-se células gigantes (H&E; em pequeno aumento).

Durante a internação, permaneceu com plaquetose e marcadores inflamatórios elevados (VHS até 106 mm/h e proteína C-reativa até 24,6 mg/dL), hematúria dismórfica e microalbuminúria. Considerando o achado de pANCA positivo (antimieloperoxidase) e demais exames afastando a hipótese de tuberculose pulmonar ativa e outras infecções, foi iniciada pulsoterapia mensal com ciclofosfamida e metilprednisolona, mantendo-se o esquema de tratamento para tuberculose latente. Teve alta sem sintomas e os exames de laboratório permanecem normais em controle ambulatorial.

DISCUSSÃO

Após a exclusão de pneumonia bacteriana atípica, tuberculose pulmonar foi a principal hipótese no início da investigação, com base na história pregressa positiva e no padrão

radiológico. No entanto, essa possibilidade diagnóstica não foi confirmada por investigação específica (pesquisa de BAAR, reação em cadeia da polimerase, *GeneXpert MTB/RIF assay*, e *Interferon Gamma Release Assay*; e não houve resposta ao esquema para tuberculose pulmonar. Em D13 broncoscopia e lavado brônquico, com culturas, não revelaram alterações significativas. Quanto à endocardite não havia achados clínicos indicativos; as hemoculturas coletadas em diversas ocasiões foram todas negativas; e o ecocardiograma transesofágico não evidenciou vegetações. Os exames complementares não revelaram indícios de infecções que pudessem justificar o quadro. Não foram detectadas imagens sugestivas de abscessos intracavitários ou neoplasias no PET-CT em D17. A ausência de causa maligna foi sugerida com base nos resultados da pesquisa de marcadores tumorais - (CA 15.3 (<25): 16,2; CA 19.9 (<34): 24,3; CA 125 (<35): 32,2; CEA (<5,0): 1,47; PSA total: 0,19, e PSA livre: 0,06). Nos níveis de imunoglobulinas - IgA (70-400 mg/dL): 533, IgG (700-1.600 mg/dL): 1.586, IgM (40-230 mg/dL): 91, e IgE (< 100 UI/ml): 80; e no mielograma normal. Em relação a doenças autoimunes, a presença de pANCA e elevação de VHS são achados descritos no lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculites, doença de Still do adulto e na artrite reumatoide. LES foi descartado pela falta

dados consistentes - anti-dsDNA (< 20 UI/mL): 16; FAN negativo; anti proteinase 3 (< 5 UR/mL): 1,2; anti mieloperoxidase (< 20 UR/mL): 18,5; anti RO (< 10 U/mL): 3,6; anti La (<10 U/mL): 0,3; anticardiolipina IgA (< 20 U/mL): 9,1; anticardiolipina IgG (< 40 U/mL): 1,5; anticardiolipina IgM (< 40 U/mL): 1,9; e o anticoagulante lúpico foi negativo. Apesar da ferritina (23-336 ng/mL): 466,6 e fator reumatóide (<20): 197 elevados indicarem doença de Still, manifestações como exantema e hepatoesplenomegalia não ocorreram. Embora o fator reumatoide seja marcador característico da artrite reumatoide, esse achado não é específico. Além disso, a ausência de artrite e o anticorpo AntiCCP negativo tornaram esse diagnóstico muito pouco provável. Já a dosagem de complemento normal não favoreceu a possibilidade de vasculite crioglobulinêmica. Vasculites associadas com ANCA caracterizam-se por alteração pauci-imune necrosante de pequenos vasos.¹⁰ ANCA são anticorpos contra enzimas azurofílicas de neutrófilos e lisossomos de monócitos, mais comumente mieloperoxidase e proteinase 3.¹¹ As variantes clínicas principais dessas vasculites são: granulomatose com poliangeíte (GPA); poliangeíte microscópica (PAM); e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA).⁷ Apesar de sintomas clássicos como púrpura palpável e proteinúria relatadas nas vasculites de pequenos vasos,⁹

as vasculites sistêmicas podem se apresentar com uma ampla gama de sintomas.¹² A apresentação mais comum dessas vasculites são sintomas constitucionais inespecíficos como febre e adinamia. O diagnóstico diferencial é desafiador, incluindo infecções, neoplasias, collagenoses e intoxicações.⁹ No paciente desse relato a ausência de eosinofilia e de aumento de IgE tornam a GEPA menos provável. De fato, o padrão de acometimento pulmonar, a presença de hematúria dismórfica e o perfil de auto anticorpos foram consistentes com PAM; como a hipótese diagnóstica mais provável.

Fibrose pulmonar ocorre concomitantemente ou precedem a PAM em até 10 anos na maioria dos casos.¹⁰ Doença pulmonar intersticial precede a síndrome clínica em 14-85% dos pacientes; e simultaneamente em 36-67%.⁷ Embora sintomas pulmonares ocorram em 25-55% dos pacientes com GPA e PAM, com fibrose pulmonar sendo a apresentação clínica inicial em até 33% dos casos de PAM; há acometimento subclínico em até 97% dos pacientes com PAM à tomografia.

De fato, anormalidades pulmonares em exames de imagem são mais frequentes nas vasculites com anticorpo antimieloperoxidase positivo (pANCA).^{5,12} Na fibrose pulmonar isolada, os sintomas mais comuns são dispneia progressiva e tosse seca.⁷ A apresentação mais comum é a de doença pulmonar intersticial (DPI),¹² observada em

pacientes acima de 65 anos, usualmente no padrão de pneumonia intersticial usual, que ocorre tipicamente na PAM e está associada à maior prevalência de sintomas constitucionais como febre, astenia e perda de peso; e manifestações extrapulmonares, como artralgia, nefropatia ou neuropatia periférica. VHS e PCR estão elevadas na maioria destes pacientes à admissão, assim como alterações na urinálise. À espirometria, observa-se padrão restritivo com diminuição da capacidade pulmonar total.⁹ Essa apresentação tem pior prognóstico em longo prazo, em comparação com a hemorragia alveolar difusa. Esta é a apresentação clínica de maior gravidade em curto prazo, especialmente quando associada a anticorpos anti-membrana basal, cursando com falência respiratória e injúria renal. Não há tratamento clínico específico para DPI associada às vasculites, embora a terapia de indução com ciclofosfamida possa levar à remissão clínica e laboratorial na maioria dos pacientes.¹²

A partir da história clínica e do exame físico acurado a tomografia *multi-slice* tem sido também utilizada como exame de imagem inicial, considerando sua excelente resolução espacial. Em relação às arterites de pequenos vasos é comum o acometimento pulmonar. A GPA, por exemplo, apresenta-se como nódulos pulmonares múltiplos e bilaterais, com cavitação central em até metade dos nódulos com mais de 2 cm, opacidades em

vidro fosco, e espessamento de vias aéreas. A GEP apresenta-se com consolidação subpleural de distribuição lobular, nódulos centrolobulares e espessamento de parede brônquica e de septos interlobulares.⁹ A apresentação mais comum da PAM à tomografia é de pneumonia intersticial idiopática, e os achados mais comuns são opacidades em vidro fosco, infiltrado reticular, espessamento septal interlobular, consolidações e faveolamento, podendo cursar também com bronquiolite, espessamento de parede brônquica e bronquiectasia.^{7,8} Nesse paciente o infarto com hemorragia cerebral pode representar uma rara complicação da PAM, como descrito em estudos histopatológicos do sistema nervoso central em casos da doença.¹³⁻¹⁵

O tratamento das vasculites associadas com ANCA (vANCA) varia conforme a gravidade. Consiste na fase de indução e manutenção, sendo a primeira prescrita ao paciente com doença ativa, seja no diagnóstico ou em recidiva; e a segunda, para evitar recaídas. Todo protocolo de tratamento de vANCA inclui uso de corticóides na dose de 1 mg/kg/dia de equivalente da prednisona, e deve ser mantido de 6 meses a dois anos com redução gradual. Em pacientes com manifestações graves e acometimento sistêmico, é preferida a pulsoterapia com metilprednisolona (0,5 a 1,0 g/dia por até 3 dias) no início do tratamento. Nesse caso,

utiliza-se a associação com ciclofosfamida ou rituximabe para indução de remissão. Esses pacientes devem receber profilaxia para pneumocistose ao longo do tratamento. O metotrexato é uma alternativa para tratar a doença precoce ou localizada.¹¹

CONCLUSÃO

O diagnóstico etiológico de febre de origem indeterminada constitui grande desafio clínico. Em regiões com elevada prevalência de tuberculose essa infecção deve ser adequadamente descartada do elenco de hipóteses mais prováveis. Nesse contexto, manifestações pulmonares e ou antecedente de contato com portadores de tuberculose exige uma investigação específica acurada. No presente estudo de caso tuberculose pulmonar foi hipótese diagnóstica inicial, depois descartada com base em resultados de exames complementares que diagnosticaram poliangeíte microscópica. Essa vasculite de pequenos vasos causa alterações em vias aéreas mimetizando processo infeccioso, mas não se inclui na relação das mais frequentes causas de febre de etiologia indeterminada.³⁻⁶ Relatos de caso podem aumentar o índice de suspeita a respeito de condições ainda pouco descritas.

REFERÊNCIAS

1. Cunha BA, Syed U, Hamid N. Fever of unknown origin caused by late-onset rheumatoid arthritis. *Hear Lung*. 2006;35(1):70-3.
2. Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):91-6.
3. Akar H, Ozbasli-Levi C, Senturk T, Kadikoylu G, Levi E, Bolaman Z. MPO-ANCA-associated small vessel vasculitis presenting as fever of unknown origin. Report of one case. *Nephron*. 2002;92(3):673-5.
4. Kuyumcu S, Turkmen C, Ozluk Y, Kilicaslan I, Unal S. Microscopic polyangiitis on ¹⁸F-FDG PET/CT of a patient with fever of unknown origin presenting as isolated diffuse renal hypermetabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1295-6.
5. Ohnuma K, Hosono O, Katayose T, Yoshikawa N, Kawasaki H, Fujii T, et al. Microscopic polyangiitis initiated with liver dysfunction, calf pain and fever of unknown origin. *Rheumatol Int*. 2010;30(12):1651-6.
6. Ziaj S, Mitchell C, Roufosse C, Dubrey SW. Occult microscopic polyangiitis presenting as pyrexia of unknown origin. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75(3):172-3.
7. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):722-9.
8. Flores-Suárez LF, Alba MA, Mateos-Toledo H, Ruiz N. Pulmonary involvement in systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(9):56.

9. Hur JH, Chun JE, Kwag HJ, Yoo JY, Kim HY, Kim JJ, et al. CT Features of vasculitides based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. *Korean J Radiol.* 2017;18(5):786-98.
10. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9(Suppl 1):51-6.
11. Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, Ochrop MMLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(Suppl 2):484-96.
12. Talarico R, Barsotti S, Elefante E, Baldini C, Tani C, Mosca M. Systemic vasculitis and the lung. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):45-50.
13. Aratani S, Sakai Y, Tsuruoka S. A case of microscopic polyangiitis with subarachnoid hemorrhage and cardiovascular complications. *J Nippon Med Sch.* 2017;84(5):251-5.
14. Isoda K, Nuri K, Shoda T, Kotani T, Satoh T, Ishida S, et al. Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and hemorrhage: a case report and review of literature. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2010;33(2):111-5.
15. Matsuda H, Harada T, Ando Y, Nakamori A, Nakatsuka S, Takama T, et al. [Case of microscopic polyangiitis accompanied by central nervous system symptoms and brain vasculitis observed histopathologically]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2011;53(4):648-53