

Glomerulonefriti e vasculiti nel paziente anziano: diagnosi e terapia

Antonello Pani, M.D.

Division of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italy

Corrispondenza a:

Antonello Pani, M.D.
Divisione di Nefrologia e Dialisi,
Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari, Italy
Email: antonellopani@aob.it
Phone: +39070539496



Antonello Pani

Introduzione ed epidemiologia

L'età anziana è definita arbitrariamente come quel tempo della vita vissuto da un individuo quando supera i 65 anni dalla nascita. È un concetto relativo, privo di determinazioni obiettive, che varia da soggetto a soggetto in quanto la biologia di un individuo rispetto ad un corrispettivo di pari età può non corrispondere in termini di fatti acquisiti (e.g. esposizione a fattori di rischio, attività lavorativa, eventi infettivi, gravidanza, genetica, aspetti psicologici). In sintesi, è ciò che è stato acquisito da un individuo fino ai 65 anni che determina "l'anzianità", in aggiunta al genotipo.

Ulteriore sottoclasse è rappresentata dai "very elderly" (>80 anni), categoria che si è significativamente espansa negli ultimi decenni, complici le migliorate condizioni sanitarie e di welfare tipiche delle società "occidentali". Infatti, la speranza di vita media alla nascita di uomini e donne in Italia è attualmente superiore agli 80 anni (rispettivamente 80.6 vs. 85.0). Sempre secondo il rapporto ISTAT sulla popolazione residente del 2016, gli individui "anziani" (>65 anni) residenti nel territorio nazionale superavano i 13,5 milioni, rappresentando il 22,3% della popolazione totale (11,7 milioni nel 2007, pari al 20,1%). Sempre nel 2016, i *very elderly* erano circa 4,1 milioni, pari al 6,8% della popolazione residente totale, gli ultranovantenni 727mila (1,2% del totale), mentre gli ultracentenari ammontavano a 17mila individui. Tale realtà è ben espressa graficamente dalla piramide della popolazione residente in Italia pubblicata nello stesso report [1]. Pertanto, la medicina dell'anziano riguarda poco meno di un quarto della popolazione residente in Italia ed ha l'obiettivo di discernere il normale adattamento tissutale all'invecchiamento dagli stati morbosi.

Diagnosi di nefropatia nel paziente anziano

Nei pazienti anziani e nei *very elderly*, la patologia renale è ancor più sfuggente rispetto alle altre classi di età; i motivi sono medesimi a quanto prima riportato, ovvero l'assenza di un chiaro confine tra declino funzionale e stato morboso. Lo scarso numero di studi osservazionali/trial clinici nei pazienti >65 anni non permette una maggiore definizione dello stato di patologia renale.

Lo slope annuale di funzione renale nell'individuo anziano "sano" è di 1.7 ml/min per anno, in assenza di anomalie urinarie o proteinuria di entità moderata o severa [2]. Lo slope annuale della funzione renale deve essere seguito attraverso la determinazione della clearance della creatinina; il dato della creatinina sierica in sé non è utile se non per diagnosticare un sensibile e progressivo peggioramento della funzione renale o episodi di danno renale acuto. Le formule di stima del GFR (eGFR) sono un pratico strumento per la stima del filtrato glomerulare nella popolazione generale, in particolare la formula descritta nel Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) in pazienti con GFR inferiore a 60 ml/min, ed il Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

(CKD-EPI). Nel 2012, il Berlin Initiative Study (BIS) Group ha pubblicato due formule volte alla stima del GFR nei pazienti ultrasettantenni: una considerava il dosaggio sierico della cistatina C (BIS 2), l'altra della creatinina (BIS 1). Secondo quanto riportato dagli autori, BIS 2 sarebbe la più sensibile tra le formule di stima del GFR (ottenuto con la clearance dello ioexolo) di uso quotidiano, sia basate sulla creatinina (considerate Cockcroft-Gault aggiustata per superficie corporea, MDRD a 4 variabili, CKD-EPI), che sulla cistatina C (cystatin C equation 2 proposta dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [3]; tuttavia, tale sensibilità non è stata confermata in successivi studi di riproducibilità [4, 5]. Candidata a perfezionare il CKD-EPI per la stima del GFR nella popolazione anziana è l'equazione FAS (Full Age Spectrum), seppur sia modesto il numero di lavori che ne abbiano verificato la riproducibilità [6, 7].

Biopsia renale nel paziente anziano

La presenza di anomalie urinarie (microematuria e cilindri infiammatori), di proteinuria > 500 mg/24h o un peggioramento del filtrato glomerulare superiore a quanto atteso annualmente, suggeriscono la presenza di una patologia renale. L'incidenza di glomerulonefriti primitive, che nella popolazione generale è di 25,7 casi PMP, è di 30,8 casi PMP nella popolazione ≥ 65 anni [8]. Pertanto, tali condizioni necessitano un monitoraggio dello specialista nefrologo, che potrà indicare alla biopsia renale una volta pesati i rischi ed i benefici di tale procedura per singolo paziente.

Nella nostra Divisione, abbiamo praticato tra il 2010 e il 2017 un totale di 90 accertamenti bioptici, di cui 41 donne (M/F 1.19) e 13 ultraottantenni (14.4%) in considerazione della sindrome clinica nefrologica in atto e della possibile evoluzione della nefropatia. Il gruppo di controllo della nostra coorte (pazienti non sessantacinquenni) mostrava una prevalenza di sindromi cliniche nefrologiche simile rispetto ai pazienti anziani (anomalie urinarie 42.6% vs. 36.6%, sindrome nefrosica 50.4% vs. 56.6%, macroematuria 4.4% vs. 1.1%, sindrome nefritica 3.9% vs. 3.3%, p: ns.); i pazienti anziani avevano una prevalenza superiore di danno renale acuto (30.8% vs. 44.4%, p 0.02) o un dato anamnestico di insufficienza renale cronica (10.2% vs. 17.7%, p 0,0003) rispetto al gruppo di controllo. Altre patologie quali neoplasie (7.8% vs. 18.8%, p 0.005), ipertensione arteriosa (58.8% vs. 73.3%, p 0.02) e diabete mellito insulino-trattato (3.4% vs. 14%, p 0.001), erano prevalenti negli anziani, come atteso. Il profilo istologico dei pazienti sottoposti ad agobiopsia renale, anziani e non, era sovrapponibile ad esclusione delle vasculiti ANCA (controllo 3,4% vs. 9,0%, p 0.047) e della nefropatia a prevalenti depositi di IgA, più frequente nei giovani adulti (controllo 12,7% vs. 1,1%, p 0.001). Quest'ultimo dato potrebbe aver subito l'influenza di un minore indirizzo specialistico da parte dei curanti allo specialista nefrologo una volta pesati i rischi ed i benefici dell'agobiopsia renale (spesso la patologia mostra anomalie urinarie isolate e lieve-moderata proteinuria) o per la presenza di condizioni che ne mascheravano il quadro (es. infezioni delle vie urinarie, ipertrofia prostatica benigna, neoplasie del tratto urinario).

Nella nostra coorte, la patologia con prevalenza maggiore è la glomerulonefrite membranosa primitiva (20.2%), seguita dalla glomerulosclerosi focale e segmentaria primitiva e dalla malattia a lesioni minime (entrambe al 12.4%) e la poliangoite microscopica MPO-ANCA (9%). Tali percentuali sono sovrapponibili ad altre casistiche italiane [9] e ai dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali, che vedono la glomerulonefrite membranosa il pattern istologico prevalente tra i pazienti che hanno praticato agobiopsia renale dopo i 65 anni di età. Il rischio di complicanze intra e post-bioptiche è risultato sovrapponibile tra anziani e non: uno studio piuttosto datato metteva in evidenza una incidenza del 7.9% di complicanze su 1000 pazienti, indebolendo l'ipotesi di un presunto maggior rischio di complicanze nei pazienti anziani rispetto ai più giovani (8.1%)[10]. Altre esperienze in letteratura sono sovrapponibili [11, 12].

Trattamento delle nefropatie dell'anziano

Glomerulonefrite infettiva

Definiamo glomerulonefrite infettiva (o intra-infettiva) una patologia infiammatoria prevalentemente glomerulare che presenta: 1) evidenza di infezione in atto; 2) sindrome nefritica coesistente all'episodio infettivo[13]. La glomerulonefrite infettiva è causata dalla flogosi glomerulare generata dai detriti cellulari e dagli antigeni circolanti dell'agente infettivo responsabile; l'obiettivo del nefrologo è la bonifica della sede di infezione dal patogeno per interrompere il rifornimento di antigeni circolanti.

Le più comuni infezioni associate a glomerulonefrite infettiva sono associate a batteri Gram positivi. Il patogeno più comune è lo *Streptococcus Hemolyticus*, responsabile di infezioni delle alte vie respiratorie quali faringiti, sinusiti, otite media e cellulite. Il danno renale si osserva dopo pochi giorni dall'esordio infettivo fino a diverse settimane. Altri patogeni del genere *Staphylococcus* sono responsabili di celluliti, osteomieliti, endocarditi e infezioni di altri siti, causando una infiammazione glomerulare simile alla precedente, ma con prevalenza di depositi di IgA (glomerulonefrite stafilococcica mediata da IgA) [13].

La glomerulonefrite infettiva si caratterizza per una glomerulonefrite proliferativa diffusa con numerosi elementi non residenti, spesso granulocitari, secondaria alla presenza di ricchi depositi di IgG e C3 in sede mesangiale, sub-endoteliale e sub-epiteliale (*humps*); la persistenza delle IgG nei depositi è limitata ad alcuni giorni dalla risoluzione dell'infezione, per cui una diagnosi istologica "ritardata" può non mostrare positività per IgG nei depositi glomerulari, che saranno esclusivamente C3 positivi. Le forme secondarie ad infezione stafilococcica si associano ad una glomerulonefrite proliferativa diffusa con depositi grossolani di IgA e C3 in sede mesangiale, sub-endoteliale e sub-epiteliale [13].

La terapia è diretta all'individuazione della sede di infezione e all'eradicazione del patogeno.

Glomerulonefrite post-infettiva

Si definisce glomerulonefrite post-infettiva un quadro clinico-istologico caratterizzato da: 1) evidenza di recente infezione, non più in atto al momento della diagnosi; 2) latenza temporale, di 1 e 4 settimane; 3) sindrome clinica nefrologica (sindrome nefritica, nefritico-nefrosica o insufficienza renale rapidamente evolutiva) con esordio successivo al periodo di latenza prima descritto. La patogenesi è autoimmune, susseguente ad uno stimolo infettivo in prima ipotesi per mimetismo molecolare.

L'indagine istologica è fondamentale per confermare la diagnosi e definire l'approccio terapeutico. Il quadro istologico è sovrapponibile a quanto descritto per la glomerulonefrite infettiva.

La terapia di supporto è associata o meno a terapia immunosoppressiva previa valutazione del rapporto rischi benefici. In letteratura è indicata da più autori che la condizione limite alla terapia conservativa è la presenza di proliferazione extracapillare in >30% dei glomeruli campionati. Il trattamento è sovrapponibile alle vasculiti ANCA relate, ovvero boli di corticosteroidi (meglio se desametasone) seguiti da prednisone 0.5 mg/kg/dì per 4-8 settimane (da ridurre progressivamente fino a sospendere), plasmaferesi a sostituzione di albumina (6-10 sedute, soprattutto nei pazienti in dialisi), agenti alchilanti (ciclofosfamide orale 1.5-2.0 mg/kg/die per 4-8 settimane per ridurre rapidamente la dose di corticosteroidi di attacco)[13]. Fondamentale la terapia di supporto, quale inibizione del sistema renina angiotensina (RAAS), profilassi antibiotica (es. trimetoprim-sulfametoxazolo) e controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Glomerulonefrite membranosa, primitiva

La glomerulonefrite membranosa è un pattern istologico caratterizzato da immunodepositi subepiteliali granulari di IgG e C3 con minima o assente reattività delle cellule residenti, con esordio clinico caratterizzato da sindrome nefrosica. A seconda delle casistiche considerate, essa si associa in circa il 70% dei casi ad anticorpi circolanti diretti contro alcuni epitopi del recettore tipo M della fosfolipasi A2 (PLA2R); la positività degli anticorpi è suggestiva per una forma primitiva, ovvero di natura esclusivamente autoimmunitaria. I restanti casi rappresentano forme secondarie di natura autoimmunitaria sistemica, infettiva o paraneoplastica. L'approccio terapeutico nei pazienti anziani è pressoché sovrapponibile alla standard. È utile: 1) praticare screening laboratoristico e strumentale per escludere patologie secondarie[14]; 2) ricercare nel siero gli anti PLA2R e gli anti thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A), se disponibili [15]; 3) ricercare l'antigene PLA2R1 o THSD7A su tessuto renale, la cui positività si dimostra con un pattern granulare parietale sovrapponibile a quanto osservato con gli antisieri IgG e IgG4; 4) esaminare l'immunofluorescenza, l'immunoistochimica e la microscopia elettronica glomerulare, e determinare caratteri di atipicità (es. presenza di depositi mesangiali o parietali grossolani ed irregolari); 5) sottotipizzazione di IgG nel tessuto (IgG4+ nelle forme anti-PLA2R e anti-THSD7A associate, IgG3+ o IgG1+ nelle forme monoclonali o secondarie)[16]; 6) verificare la presenza di un numero di cellule non residenti atipico (>8 leucociti per glomerulo). La terapia dovrebbe essere riservata ai pazienti anziani ad elevato rischio di progressione (pazienti con GFR <45 mL/min./1.73 m², incremento della creatinina sierica di oltre il 25% in 6 mesi, mancata risposta della sindrome nefrosica alla terapia sintomatica) poiché tale categoria di individui è particolarmente esposta ad eventi infettivi, effetti collaterali della terapia immunosoppressiva. I cicli terapeutici consigliati sono sovrapponibili con quanto raccomandato per gli affetti nella popolazione generale[17]: 1) ciclofosfamide e steroidi per 6 mesi, con attento monitoraggio degli effetti collaterali; 2) ciclosporina A qualora sia controindicato il precedente ciclo. Il miglioramento della funzione renale era evidente nei soggetti trattati con ciclofosfamide + corticosteroidi (74%), meno nei soggetti trattati con esclusivo blocco del RAAS (23%), che presentavano un progressivo peggioramento della funzione renale nel 42% [18]. L'utilizzo del rituximab (1000 mg al tempo 0 e a 15 giorni dalla prima infusione) è da prendere in considerazione nei pazienti anziani per la maggiore praticità d'uso e per il superiore profilo di sicurezza rispetto al regime ciclofosfamide + steroidi[19].

Nefrite lupica

La diagnosi di lupus eritematoso sistemico nel paziente anziano è infrequente e da valutare come una condizione paraneoplastica fino a prova contraria; è utile dosare nel siero il fattore reumatoide, gli anti-Ro/Sjögren syndrome (SS)A e gli anti-La/SSB poiché più frequentemente positivi negli anziani. La nefrite lupica nell'anziano ha caratteristiche identiche all'esordio nei più giovani. L'approccio terapeutico nei pazienti anziani è pressoché sovrapponibile[20].

Gammopatie monoclonali di significato renale (MGRS) ed amiloidosi AL

Le gammopatie monoclonali di significato renale si definiscono con la presenza di una proteina monoclonale che direttamente o indirettamente interagisce con le strutture renali, danneggiandole. Il clone responsabile della produzione di tale proteina non ha criteri clinici per essere definito neoplastico, ma esclusivamente preneoplastico o non neoplastico, e deriva da una plasmacellula, da un linfocita B o da una cellula linfoplasmacitica. Obiettivo del clinico è dimostrare che il danno renale identificato sia espressione della gammopatia, pertanto la biopsia renale è sempre necessaria. Il trattamento delle MGRS e dell'amiloidosi AL è di competenza ematologica; i

cicli attualmente proposti (in particolare gli inibitori del proteasoma) mostrano una migliore tolleranza rispetto al passato (prevalentemente basati su agenti alchilanti quali il melphalan). Tale evoluzione terapeutica ha permesso una migliore aderenza alle cure degli outcome.

Vasculiti ANCA relate

Le vasculiti ANCA-relate (AAV) formano un gruppo di patologie infiammatorie dei piccoli vasi che comprende la poliangiite microscopica, la granulomatosi con poliangiite, e la granulomatosi eosinofila con poliangiite [21]. Alcune AAV (poliangiite microscopica e granulomatosi con poliangiite) hanno maggiore incidenza e prevalenza nel paziente anziano, motivo per cui l'esperienza clinica in questa categoria è superiore rispetto ad altre patologie renali; infatti, il 19% dei pazienti di età ≥ 80 anni che necessitano una biopsia renale è affetto da AAV, percentuale che sale al 33% nei pazienti di identica categoria con insufficienza renale acuta [22]. Diversi studi hanno dimostrato che la sopravvivenza generale e renale è inferiore nel paziente anziano [23] e che l'età è un fattore indipendente di outcome avversi [24, 25]. Tuttavia, come nel paziente giovane ed adulto, le percentuali di risposta renale sono simili [23], seppur vi siano esperienze contrastanti [26]. Nonostante le AAV colpiscano comunemente i pazienti più anziani, gli outcome del trattamento nei pazienti di età > 75 anni sono oscuri e vi sono pochi studi osservazionali incentrati su pazienti anziani [27]. Di particolare interesse clinico è un lavoro della Columbia University che ha mostrato dopo un follow-up di oltre 1 anno dall'avvio di un regime random di terapia immunosoppressiva una riduzione del 73% del rischio di ESRD e del 67% del rischio di morte rispetto al gruppo di controllo dei non trattati, indicando la terapia immunosoppressiva in tutte le classi di età negli affetti da AAV [28].

A causa di un aumentato rischio di eventi avversi [23], negli studi clinici sono stati effettuati aggiustamenti della dose di ciclofosfamide [29], raccomandati anche dalle linee guida EULAR [30]. In persone di età superiore a 65 anni una riduzione del 25% della dose prevista di ciclofosfamide è sicura e riduce il rischio di leucopenia, non inficiando gli outcome.

Glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) e malattia a lesioni minime (MCD), primitive

La FSGS è una podocitopatia frequente nell'adulto, rappresentando in Italia il 9.1% delle biopsie renali praticate sopra i 75 anni di età. Nella stessa fascia di età, la MCD risulta più rara (2.2%)[9]. Non vi sono in letteratura dati che suggeriscano un differente approccio diagnostico e terapeutico in pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, sono valide le precauzioni sul rischio di effetti avversi già affrontate nei precedenti paragrafi.

Conclusioni

Alla luce delle attuali evidenze, i pazienti anziani affetti da nefropatie evolutive meritano un approccio diagnostico, prognostico e terapeutico indipendente dall'età. Ogni caso dovrà essere però valutato in funzione delle esistenti comorbidità, rispettando il rapporto rischi/benefici. È tuttavia fondamentale includere il paziente anziano negli studi di profilazione del rischio e determinazione dell'efficacia delle nuove terapie in quanto la prevalenza delle nefropatie evolutive appare indipendente dall'età per la maggior parte delle patologie renali, ed i pazienti anziani rappresentano un quarto della popolazione esposta al rischio di nefropatie evolutive.

BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT: Indicatori demografici – Stime per l'anno 2016. 2017.
2. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culeton BF: Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006, 69(12):2155-2161.
3. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kuhlmann MK, Schuchardt M, Tolle M, Ziebig R *et al*: Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012, 157(7):471-481.
4. Guo M, Niu JY, Ye XW, Han XJ, Zha Y, Hong Y, Fang H, Gu Y: Evaluation of various equations for estimating renal function in elderly Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging* 2017, 12:1661-1672.
5. Bjork J, Grubb A, Gudnason V, Indridason OS, Levey AS, Palsson R, Nyman U: Comparison of glomerular filtration rate estimating equations derived from creatinine and cystatin C: validation in the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik elderly cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2017.
6. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST *et al*: An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31(5):798-806.
7. Omuse G, Maina D, Mwangi J, Wambua C, Kanyua A, Kagotho E, Amayo A, Ojwang P, Erasmus R: Comparison of equations for estimating glomerular filtration rate in screening for chronic kidney disease in asymptomatic black Africans: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 2017, 18(1):369.
8. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G, Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of N: Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001, 14(5):340-352.
9. Rollino C, Ferro M, Beltrame G, Quattrocchio G, Massara C, Quarello F, Roccatello D: Renal biopsy in patients over 75: 131 cases. *Clin Nephrol* 2014, 82(4):225-230.
10. Diaz-Buxo JA, Donadio JV, Jr.: Complications of percutaneous renal biopsy: an analysis of 1,000 consecutive biopsies. *Clin Nephrol* 1975, 4(6):223-227.
11. Nair R, Bell JM, Walker PD: Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004, 44(4):618-626.
12. Parrish AE: Complications of percutaneous renal biopsy: a review of 37 years' experience. *Clin Nephrol* 1992, 38(3):135-141.
13. Glasscock RJ, Alvarado A, Prosek J, Hebert C, Parikh S, Satoskar A, Nadasdy T, Forman J, Rovin B, Hebert LA: Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining "post" is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2015, 65(6):826-832.
14. Ponticelli C, Glasscock RJ: Glomerular diseases: membranous nephropathy—a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014, 9(3):609-616.
15. Tomas NM, Beck LH, Jr., Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS *et al*: Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014, 371(24):2277-2287.
16. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C, Aucouturier P, Godin M, Ronco P: Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3kappa targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol* 2012, 23(12):1949-1954.
17. Angioi A, Lepori N, Lopez AC, Sethi S, Fervenza FC, Pani A: Treatment of primary membranous nephropathy: where are we now? *J Nephrol* 2018, 31(4):489-502.
18. Passerini P, Como G, Vigano E, Melis P, Pozzi C, Altieri P, Ponticelli C: Idiopathic membranous nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8(12):1321-1325.
19. van den Brand J, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, Wetzels JFM, Remuzzi G: Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017, 28(9):2729-2737.
20. Pani A: Standard immunosuppressive therapy of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmun Rev* 2013, 12(8):848-853.
21. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC *et al*: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013, 65(1):1-11.
22. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, Markowitz GS, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Agati VD: Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(6):1073-1082.
23. Harper L, Savage CO: ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44(4):495-501.
24. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L, European Vasculitis Study G: Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69(6):1036-1043.
25. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Hoggund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A *et al*: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70(3):488-494.
26. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao MH: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients. *Medicine (Baltimore)* 2008, 87(4):203-209.
27. Tarzi RM, Pusey CD: Vasculitis: Risks and rewards of treating elderly patients with vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2011, 7(5):253-255.
28. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, Shirazian S, Herlitz LC, Stokes B, D'Agati VD, Markowitz GS: ANCA-

- associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int* 2011, 79(7):757-764.
29. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, de Groot K, Luqmani R *et al*: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012, 71(6):955-960.
30. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG *et al*: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(3):310-317.