Granulomatoza Wegener – o afecțiune bipolară (pulmonară-renală) mereu de actualitate

WEGENER'S GRANULOMATOSIS – A BIPOLAR DISORDER (PULMONARY-RENAL) ALWAYS CURRENT

Oana Haralam, Florin Mihălțan

Institutul de Pneumologie „M. Nasta", Bucureşti

Rezumat

Boala Wegener este și va rămâne întotdeauna o provocare pentru clinician. Autorii trec în revistă aspecte legate de epidemiologia, patogenia, clinica și liniile terapeutice ale acestei afecțiuni cu determinări pulmonare și renale.

Cuvinte cheie: *granulomatoza Wegener, afecțiune bipolară*

Abstract

Wegener is and will always be a challenge for the clinician. Authors review the issues related to the epidemiology, pathogenesis, clinical and therapeutic lines of this disease with pulmonary and renal measurements.

Key words: *Wegener's granulomatosis, bipolar disorder*

Lista abrevierilor

GW – granulomatoza Wegener
EUVAS – European Vasculitis Study Group
p.o. – per oral
Atc – anticorpi
Ag – antigen
MPO – mieloperoxidază
PR-3 – proteinaza 3
ANCA – anticorpi anticitoplasmă a neutrofilelor
c-ANCA – anticorpi anticitoplasmă a neutrofilelor anti-proteinaza 3
p-ANCA – anticorpi anti-citoplasmă a neutrofilelor anti-mieloperoxidază
PAN – poliarterită nodoasă
ELISA – enzyme-linked-immuno-sorbent assay

Granulomatoza Wegener (GW) reprezintă o boală autoimună, multisistemică, de etiologie necunoscută, caracterizată prin apariția de vasculită necrozantă la nivelul vaselor mici şi mijlocii şi granulomatoză peri- şi extravasculară. (1)

Primele referiri la această patologie au fost realizate către Friedrich Wegener în anul 1936, însă cazuri documentate au fost relatate mai târziu, când a fost descrisă ca o boală inflamatorie generalizată cu prezența de granuloame la nivelul tractului respirator şi la nivel renal. (2,3)

Adresa de corespondență:
Dr. Oana Haralam, Institutul de Pneumologie „M. Nasta", Şoseaua Viilor nr. 90, sector 5, Bucureşti

A. PREVALENȚĂ. MORTALITATE

Conform Lane S.E. et al., reprezintă o boală rară, având o frecvență de 3 cazuri din 100.000 locuitori în SUA (4) şi de 250 cazuri din 1.000.000 în Marea Britanie. (4,5)

În Europa incidența variază, fiind raportate 0,4 cazuri la un milion de locuitori în anii '70, şi 8,5 la un milion în anii 2000; incidența anuală era, în 2009, de 3-14 la milionul de locuitori din Europa. (3) Apare cel mai des între 35-55 de ani, raportul pe sexe B/F fiind de 1,5/1, şi are o frecvență mai crescută în nordul Europei şi la caucazieni. (4-6)

Este o afecțiune care, netratată, duce la deces în 90% dintre cazuri, având o supraviețuire medie de 50 de ani, cu o rată de mortalitate de 82% la 1 an. Odată depistată, după introducerea terapiei imunosupresoare, supraviețuirea a fost notabil îmbunătățită; conform unei metaanalize efectuate de către Philip et al., sub tratament supraviețuirea la 5 ani a fost de 74-79%. (7,8)

B. FACTORI PROGNOSTICI CU IMPLICARE ÎN SUPRAVIEȚUIRE

S-a demonstrat prin numeroase studii că aproximativ 20-60% dintre pacienții cu implicare renală şi niveluri serice ale creatininei crescute la începutul inițierii terapiei imunomodulatoare au dezvoltat boală renală terminală, principala cauză de deces fiind nivelul crescut al ureei din ser. (9)

Factorii de prognostic negativ sunt reprezentați de: vârsta înaintată > 60 ani, creatininemie mai mare de 4 mg/dl, scleroză interstițială sau glomerulară, leziuni active severe: proliferare extracapilară, infiltrat interstițial şi extensia necrozei. De asemenea, un factor important de prognostic negativ îl reprezintă şi repozitivarea sau absența negativării titrului de anticorpi ANCA după terapia imunosupresivă, portajul de S. aureus şi deficitul congenital de alfa-1-antitripsină. (8,10-14)

Spectrul etiologic este necunoscut până la ora actuală, însă au fost implicate numeroase cauze, documentate prin studii clinice. Unul din factorii implicați este reprezentat de expunerea la diverşi agenți infecțioşi la nivelul arborelui respirator. Un studiu efectuat de către Stergeman et al. a demonstrat faptul că purtătorii de stafilococ auriu asociază recăderi frecvente în cadrul GW, iar tratamentul cu trimetoprim sulfametoxazol ar reduce recăderile cu 60% (16), însă studii mai recente au arătat faptul că PR3 conține peptide omoloage cu ale stafilococului auriu, fapt ce ar explica acțiunea favorabilă a antibioticului. (17) Imunitatea mediată pe cale umorală, şi anume anticorpii c-ANCA direcționați împotriva antigenelor PR-3, reprezintă un mecanism care nu a fost pe deplin elucidat; numeroase studii s-au efectuat în acest sens, iar implicarea lor are în final o valoare certă. (18)

Predispoziția datorată unui polimorfism genetic reprezintă un alt factor adus în discuție. Studii au arătat implicarea unor alele deficitare din cadrul alfa-1-antitripsinei, care favorizează producerea necrozei tisulare, a celulelor T şi polimorfismul CTLA-4, ce au o strânsă legătură cu mecanismul patogenetic al bolii. (19,20)

Nu în ultimul rând, s-au adus în discuție alergiile şi expunerea la diverse noxe respiratorii (21), neconcretizate însă prin studii certe.

C. MECANISME PATOGENETICE

În cadrul patogenezei, implicarea anticorpilor c-ANCA cu specificitate pentru antigenul proteinaza 3(PR3) reprezintă deja un fapt demonstrat. Factori diverşi precum infecțiile, expunerea la factori alergenici, iritanții, noxele respiratorii determină producerea de citokine prinflamatorii de către neutrofile. Acestea, la rândul lor, induc extravazarea unor granule din proteinele intracitoplasmatice, ce servesc drept antigene pentru anticorpii c-ANCA, pe de o parte PR3 – întâlniți în granulomatoza Wegener (85-90%), poliangeita microscopică (45%), sindromul Churg-Strauss (10%), iar pe de alta MPO prezenți în sindromul Churg-Strauss, poliangeita microscopică, PAN şi anumite forme de sclerodermie. Conformația moleculelor de adeziune ale neutrofilelor se schimbă datorită interacțiunii Ag-Atc, determinând aderarea neutrofilelor de celulele endoteliale de la nivelul vaselor de sânge. Are loc eliberare de specii reactive de oxigen, enzime proteolitice şi proteine activatoare de complement care lezează endoteliul, pe de o parte, iar pe de alta determină neutrofilele să secrete suplimentar citokine proinflamatorii care atrag suplimentar alte neutrofile, procesul repetându-se. După lezarea peretelui vascular are loc depunere de fibrină datorită factorilor de coagulare din plasmă, constituindu-se astfel necroza fibrinoidă. (1,24)

S-a demonstrat strânsa legătură dintre această patogenie şi anticorpii c-ANCA prin prezența acestora în perioada de stare a bolii (11,17,18), prin persistența ANCA după remisie, creşterea titrului acestora în perioadele de recădere (19,20), cât şi implicarea lor în activitatea celulelor neutrofile (21-23).

D. EXPRESII CLINICE CU VALENȚE DIAGNOSTICE

Din punct de vedere clinic, reprezintă o boală multisistemică cu determinări multiple, predominant situate la nivelul tractului respirator şi al rinichilor. Substratul histopatologic este reprezentat de triada: vasculită necrozantă, inflamație granulomatoasă la nivelul tractului respirator şi glomerulonefrită necrozantă. (1) Alte regiuni anatomice implicate sunt reprezentate de manifestări oftalmologice (conjunctivită, episclerită, uveită, vasculita nervului optic, ocluzie a arterei retiniene, ocluzia ductului naso-lacrimal) (1,23), musculo-scheletale (mialgii, artralgii, artrită), cutanate (purpură, ulcere cutanate, pioderma gangrenosum), cardiace (infarct miocardic, moarte subită), nervoase (mononevrită, polineuropatii, paralizii de nervi cranieni) şi, de asemenea, de leziunile asociate cu tropism ureche-nas-faringe, sinuzita cronică fiind o manifestare de debut cu o frecvență a apariției de 67% (1,25), la care se mai pot alătura rinita, epistaxisul, deformarea tipică a nasului în formă de şa şi otită seroasă (1,25).

Simptomatologia la începutul bolii este dominată de manifestări ale tractului respirator superior, putând fi prezentă tusea, rinoreea cronică, dar şi dispneea şi, ulterior, hemoptizia. Manifestările renale apar mai tardiv şi sunt dominate de prezența hematuriei şi a proteinuriei cu evoluție progresivă spre insuficiență renală.

E. INVESTIGAȚII PARACLINICE ŞI DIAGNOSTICE

GW este caracterizată de un sindrom inflamator decelabil prin prezența leucocitozei, anemiei inflamatorii şi prin creşterea markerilor de inflamație. Sindromul nefritic se manifestă prin prezența proteinuriei şi a hematuriei. (26,27)

Radiografia pulmonară poate evidenția infiltrate şi noduli care se pot excava. (28)

Elementul cheie al diagnosticului este reprezentat de punerea în evidență a anticorpilor c-ANCA. (29-31). EUVAS recomandă realizarea testului de imunofluorescență indirectă, pentru a pune în evidență caracterul citoplasmatic sau perinuclear şi testul ELISA. (29-31)

Diagnosticul de certitudine este reprezentat de examenul histopatologic, foarte util şi în cadrul cazurilor cu c-ANCA negativi. (29-31)

Semnele histopatologice de vasculită sunt reprezentate de necroza fibrinoidă sau glomerulonefrita pauci-imună. Biopsia renală pune în evidență necroză segmentară la mai mult de 85% dintre cazuri şi proliferare extracapilară la mai mult de 90% pacienți. (32)

Conform American College of Rheumatology, diagnosticul se stabilește în urma asocierii a două dintre următoarele caracteristici (33):

- inflamație orală/nazală prin prezența de ulcerații bucale sau secreție nazală sangvinolentă sau purulentă;
- anomalii radiologice pulmonare concretizate prin vizualizarea de noduli, infiltrate sau caverne;
- anomalii urinare materializate de prezența hematuriei microscopice şi de prezența de cilindri hematici;
- depistarea la examenul histopatologic a inflamației granulomatoase.

F. LINII TERAPEUTICE

Tratamentul standard al granulomatozei Wegener este reprezentat de asocierea de ciclofosfamidă și glucocorticoizi, considerat eficient pentru controlul bolii active, dar și pentru prevenirea recăderilor, și constă în 3 etape: inducerea remisiei, menținerea sa și prevenția recăderilor. (29-31)

Legat de modul de administrare și alegerea unor combinații eficiente, cu efecte cât mai puțin toxice și inducerea unei perioade de remisie favorabile s-au realizat numeroase studii.

Unul dintre eleeste CYCLOPS (Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up), fondat de UE și efectuat în 2009, care a evaluat drept alternativă în cadrul administrării orale continue a ciclofosmamidului, puls terapia. Deși reducerea perioadei de remisie a fost nesatisfăcătoare, cu recăderi mai frecvente, administrarea de ciclofosfamamid sub fomă de terapie-puls a constituit o alternativă rezonabilă pentru inducerea remisiei. Unele din beneficii au fost reprezentate de reducerea cu 50% a dozei cumulative, neasocierea cu mortalitate și morbiditate crescute pe termen lung, monitorizarea mai eficientă și prezența unei compliante superioare administrării continue. De notat ar fi totuși și câteva puncte slabe ale cercetării, și anume durata studiului, de 18 luni, insuficientă pentru determinarea unei

perioade optime de terapie și a unei evaluări pertinente în ceea ce constau remisiile și recăderile, în special prin prisma cauzei recăderilor. (34)

În 1998 s-a efectuat studiul NORAM („Non renal wegener's granulomatosis treated alternatively with methotrexate"), realizat de către ECSYVA STRIAL, în încercarea de a găsi o metodă alternativă a tratamentului cu ciclofosfamidă, din cauza toxicității ridicate cumulative a acestui medicament. S-a evaluat ca înlocuitor metotrexatul, utilizat cu succes în cadrul mai multor boli reumatoide, care are o toxicitate mai redusă și cu efecte favorabile în GW. Rezultatele au arătat că metotrexatul reprezintă o opțiune validă la înlocuirea ciclofosfamidului pentru inducerea remisiei la pacienții cu boală incipientă. (35)

Un alt studiu – MEPEX („Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis") a arătat o mai bună recuperare a pacienților cu boală renală (caracterizată de niveluri ale creatininei > 500 µmol/L) prin utilizarea de plasmafereză în detrimentul metilprednisolonul, rezultat notat și de Pusey *et al în studiul său.* (36,37)

În funcție de severitatea bolii şi de diferitele grade de afectare organică, s-au observat reacții diferite de răspuns la terapie raportat la protocoalele de tratament. Astfel, EUVAS recomandă:

- în vasculitele în care există implicare renală sau multiorganică cu manifestări extinse Prednison p.o. 1 mg/kg/zi, cu scăderea progresivă a dozelor până la atingerea pragului de 0,25 mg/kg/zi, asociat cu ciclofosfamid p.o. 2 mg/kg/zi până la obținerea remisiunii;
- în cazul în care interesarea este multiorganică, însă fără implicare renală, se recomandă Prednison p.o. 1 mg/kg/zi asociat cu Metotrexat în doză inițială de 0,3 mg/kg cu creșterea dozei cu câte 2,5 mg/săptămână până la suplinirea unei doze de întreținere de 20-25 mg/săptămână;
- formele localizate pot necesita doar administrare de Prednison;
- în cazul insuficienței renale rapid progresive care necesită dializă se recomandă utilizarea de bolusuri i.v. (0,5-1 g/zi x 3 zile consecutiv) de metilprednisolon și/sau plasmafereză. (29-31)

Terapia de întreținere a remisiunii constă în continuarea terapiei de inducție cu reducerea progresivă a dozei de ciclofosfamid sau înlocuind-o cu azatioprină, menținută pe o perioadă de cel puțin 24 de luni, conform Societății Britanice de Reumatologie. De asemenea, în studiul CYCAZAREM („Randomised trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA positive Systemic Vasculitis"), s-a urmărit suplinirea tratamentului clasic cu azatioprină în scopul scăderii expunerii la tratamentul clasic cu ciclofosfamid. Rezultatele au arătat că, după inducerea remisiei, această substituție nu a crescut rata recăderilor, însă durata expunerii la ciclofosfamid poate fi redusă în acest context. (38)

Suplinirea cu trimetroprim-sulfametoxazol la terapia de menținere a remisiei poate reduce riscul de recădere. (39)

Terapiile alternative de întreținere a remisiunii sunt reprezentate de metotrexat, cotrimoxazol, mupirocină. Se recomandă profilaxia Pneumocistis jidoveci şi terapia imunomodulatoare cu imunoglobuline intravenos. (40,41)

G. PROGNOSTIC ŞI MONITORIZARE

Prognosticul depinde de stadiul la momentul diagnosticării şi de precocitatea instituirii tratamentului. În lipsa terapiei, prognosticul pacienților cu vasculite asociate cu ANCA este de 90% spre deces în mai puțin de 2 ani. Introducerea terapiei cu corticoizi a ameliorat şansele de supraviețuire până la 50% la 5 ani, iar în prezent asocierea propusă de National Institute of Health, ciclofosfamidă împreună cu corticoizi, a devenit terapia standard, rata de supraviețuire pentru 5 ani urcând la 70-90%.

După inițierea tratamentului se recomandă utilizarea unei evaluări clinice structurate, întrucât implicarea multiorganică este cronică, iar recăderile iminente. Astfel, la intervale de timp regulate, se recomandă monitorizarea urinei, a markerilor de inflamație, a funcției renale şi a hemoleucogramei pentru evaluarea toxicității medulare. O scădere a globulelor albe, precum si leucopenia ar putea necesita o reducere a medicației imunosupresive. (29-31)

H. CONCLUZII

Granulomatoza Wegener reprezintă o afecțiune rară, ale cărei determinări principale sunt la nivel renal și pulmonar, cu o evoluție rapid progresivă spre exitus în lipsa tratamentului. De aceea, alegerea unei strategii terapeutice compliante reprezintă un factor decisiv în inducerea remisiei bolii, prevenirea afectărilor secundare, precum și pentru creșterea calității vieții.

Tratamentul actual nu este capabil de a preveni recăderile, efectele secundare și o remisie eficientă și

de durată, fiind astfel necesare studii suplimentare care ar trebui să abordeze strategii diferite și să evalueze mai ales cauza apariției recăderilor. Cu toate acestea, progresele diagnostice și terapeutice ne permit să privim cu interes și optimism această afecțiune bipolară.

Bibliografie

1. **Ball G.V., Fessier B.J., Bridges S.L.** Oxford Textbook of Vasculitis Oxford University Press, 1 feb. 2014
2. **Falk R., Gross W., Guillevin L. et al** Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis, 2011, *Ann. Rheum. Dis.* 70:74.
3. **Grcevska L., Ristovska V., Nikolov V.** Renal Histopathology and clinical course in pacients with Wegener's Granulomatosis – single centre experience from the Republic of Macedonia, Contributions, *Sec. Biol. Med. Sci.*, MASA, XXXII, 1, p. 69-86 (2011)
4. **Lane S.E., Watts R., Scott D.** Epidemiology of systemic vasculitis *Curr Rheumathtol.* 2005, 7:270-275
5. **John H., Stone M.** Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial, *Arthritis & Rheumatism*, 48(8), 2299-2309, 2003
6. **Watts R., Lane S.E., Koldingsmes W.** Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum. Dis.* 2001, 60(12):1156
7. **Little M., Nightingale P., Verburgh C.** Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.*, June 2010; 69(6):1036-43
8. **Philip R., Luqmani R.** Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2008, 26:94-104
9. **Takala J., Kantrainen H., Lerisala R.** Survival of pacients with Wegener's Granulomatosis-diagnosed in Finland in 1981-2000 *Scand. J. Rheumathology* 2010, 39(1):71-6
10. **Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B.** Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systemic revire by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum. Dis.* July 2008; 67:1004-1010
11. **Hauer H., Bajena I., Van Houwelingen H. et al.** Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 pacients. *Kidney Int.* November 2002; 62(5):1732-1742
12. **Walsh M., Merkel P., Mahr A. et al.** Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplamic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res*, 2010; 62(8):1166-73
13. **Dominique B., Alfred M., Philippe T.** Predicting Mortality in Systemic Wegener's Granulomatosis: A Survival Analysis Based on 93 Patients, 2004 *Arthritis & Rheumatism* (Arthritis Care & Research) 51(1) 2004, pp 83-91
14. **Marjan C., Jan W., Casper F.** Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement, Kidney International, Vol. 63 (2003), 670-677
15. **Ahmad B., Mark S., George N. et al.** Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management of Ocular and Systemic Disease, Survey Ophthalmology, 55(5), 2010:429-444
16. **Stegeman C., Tervaert J., Sluiter W. et al.** Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(1):12-17
17. **Pendergraft W., Preston G., Shah R.** Autoimmunity is triggered by cPR-3, a protein complementary to human autoantigen proteinase 3, *Nat Med*, 2004; 10(1):72-9
18. **Kain R., Exner M., Brandes R. et al.** Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomeulonephritis, *Nat Med*, 2008; 14(10):1088-96
19. **Spagnolo P., DuBois R.** Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29:610-619
20. **Carr E., Niederer H., Williams J. et al.** Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet.* 2009, 10:121
21. **Moosig F., Lamprecht P., Gross W.** Wegener's Granulomatosis: the current view, *Clin Allergy Immunol*, 2008; 35(1-2):19-21
22. **Holle J., Gross W.** Neurlogical involvement in Wegeners's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* Jan 2011; 23(1):7-11
23. **Ahmad B., Mark S., George N. et al.** Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, Differential Diagnosis and Management of Ocular and Systemic Disease, Survey Ophthalmology, 55(5), 2010:429-444
24. **Mulder A., Stegeman A., Kallenberg M. et al.** Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA, *Clin Exp Immunol* 1995; 101:227-232
25. **Steven B., Cannady M., Pete S. et al.** Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases, *The Laryngoscope*, 2009, 119(4): 757-761
26. **Kallenberg C.G.** Pathophysiology of ANCA – associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:399-405
27. **Halshtok O., Eshet Y.** Computed tomography scan in necrotizing granulomatosis. *Isr Med Assoc J* 2010; 12:191.
28. **Jennifer P., Steven L., Nestor L. et al.** Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution ct findings, RG 20(6) 1623-1634
29. **Neil B., Richard W., Ingeborg B.** Points to consider-EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1744-1750
30. **Mukhtyar C., Guillevin L., Dasgupta B.** EULAR recommendations for the management ofprimary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-317
31. **Christian B., Jörg H., Yannick A.** EULAR recommendations for conducting/reporting clinical trials, *Ann Rheum Dis* 2011;70:1178-1182
32. **Asarad K. et al.** Renal hystopathology and clinical course in 94 pacients with Wegeners Granulomatosis, *Nephrology dial transplant*, 2001, 16(5): 953-60
33. **Leavitt R., Fauci A., Bloch D.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*. 1990 33(8):1101-7
34. **Harper L., Morgan M.D., Walsh M.** EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis:

long-term follow-up *Ann Rheum Dis.* 2012 71(6):955-60.

35. **Faurschou M., Westman K., Rasmussen N.,** European Vasculitis Study Group – Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum.* 2012 Oct; 64(10):3472-7
36. **David R., Gaskin G., Niels R.** Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis *JASN* 2007 18 (7) 2180-2188
37. **Pusey C., Rees A., Evans D. et al.** Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 40: 757-*763,* 1991
38. **David J., Niels R., Konrad A. et al.** A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies *N Engl J Med* 2003; 349:36-44 July 3, 2003
39. **Nowack R., Gobel U., Klooker P. et al.** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999, 10(9):1965-71
40. **Muso E., Ito-Ihara T., Ono Tet al.** Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004 57(5):S17-8.
41. **Jayne D.R., Chapel H., Adu D. et al.** Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000, 93(7):433-9.