

# Súlyos nekrotizáló primer vasculitis

Griger Zoltán, Szántó Antónia, Szabó Nóra Anna, Soltész Pál,  
Zeher Margit

**BEVEZETÉS** – A vasculitis az erek valamilyen immunológiai mechanizmus következtében primer (idiopathiás) vagy szekunder okok (infekció, daganat, gyógyszerek, szisztémás autoimmun kórképek) következtében létrejött, gyakran nekrotizáló társuló, gyulladásos elváltozása.

**ESETISMERTETÉS** – Az 57 éves dohányos nőbeteg kórelőzményében bal oldali bokatörésen kívül más betegség nem szerepelt. Négynapos felső légúti hurutot követően lázas, legyengült általános állapotban, kifejezett alsó végtagi fájdalommal érkezett első alkalommal intézményünkbe. Fizikális státusából mindkét alsó végtag számos livid elváltozása, több lábujj praegangraenás állapota, hypertensio emelendő ki. Az emelkedett transzaminázsintek, gravis thrombopenia, anaemia, leukocytosis alapján thromboticus thrombocytopeniás purpura, illetve vasculitis lehetősége merült fel. Szeptikus embólia lehetőségét a vizsgálatok alapján elvetettük; nagy dózisu szteroidterápia mellett plazmaferézis-kezelést alkalmaztunk. Időközben elkészült leletei alapján a polyarteritis nodosa klaszifikációs kritériumait állapítottuk meg (vasculitis, livedo reticularis, friss diasztolés hypertonia, polyneuropathia), így az eddigi terápiát frakcionált cyclophosphamiddal szinkronizáltuk. A kezelés hatására a folyamat megállt, a nekrotikus területek eltávolítása után sem alakult ki lényegi funkciókiesés.

**KÖVETKEZTETÉSEK** – Vasculitis esetén a diagnózis gyors és korai megállapítása alapvető jelentőségű, és igen fontos az ennek megfelelő, hatékony kezelés.

**polyarteritis nodosa,  
vasculitis, plazmaferézis**

## SEVERE NECROTISING PRIMARY VASCULITIS – CASE REPORT

**INTRODUCTION** – Vasculitis is an inflammatory disorder of the vessels, often associates with necrosis. The primary (idiopathic) form caused by distinct immunological mechanisms, the secondary form caused by infection, tumor, drugs or systemic autoimmune disease.

**CASE REPORT** – 57-year-old smoking female patient with a medical history of the left ankle fracture. Four days earlier had sore throat, at admission was febrile and generally weak and had severe pain in her lower extremities. Physical examination revealed numerous livid alterations in both lower extremities, necrotic change of some toes and new onset of diastolic hypertension. Elevated serum transaminase levels, severe thrombopenia, anemia, leukocytosis suggested the possibility of thrombotic thrombocytopenic purpura and vasculitis. Tests ruled out septic embolism, therefore we applied high dose steroid treatment and plasma exchange. Meanwhile the results fulfilled the classification criteria of polyarteritis nodosa (vasculitis, livedo reticularis, polyneuropathia and new onset of diastolic hypertension), accordingly we synchronized the treatment with fractionally administered intravenous cyclophosphamide. The process revealed responsive to therapy and the substantive function of the legs remained after surgical removal of the necrotic areas.

**CONCLUSIONS** – Early rapid diagnosis of vasculitis is fundamental and we emphasize the significance of the efficient treatment.

**polyarteritis nodosa,  
vasculitis, plasma exchange**

dr. Griger Zoltán (levelező szerző/correspondent), dr. Szántó Antónia, dr. Szabó Nóra Anna, dr. Soltész Pál, dr. Zeher Margit: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Internal Medicine; H-4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: grigerz@googlemail.com

Érkezett: 2008. január 14. Elfogadva: 2008. május 14.

**A** vasculitis az érfal olyan gyulladásos elváltozása, amelynek során károsodnak az ér fal struktúrái, s ez vérzéshez vagy a lumen elzáródásával következményes ischaemiához és nekrotizációhoz vezet. Jelentkezhet primeren – ekkor a pontos kiváltók nem ismert, ugyanakkor egyre több bizonyíték szól az autoimmun patomechanizmus mellett –, vagy szekunder formában: tumorokhoz, infekcióhoz, autoimmun betegségekhez társulva.

A polyarteritis nodosa a nekrotizáló vasculitisek ritka, agresszív formája; a kis és közepes ereket érinti, gyakran fatális kimenetelű (1, 2). A körképet elsőként *Kussmaul* és *Maier* írták le 1866-ban (3). Prevalenciája 2–33/millió között mozog a világban, Európa különböző régióiban ez 4,4–9,7/millióra tehető (4–6). Leggyakrabban a középkorú és idősebb populációt érinti; a betegség incidenciája az életkorral növekszik, csúcsát a hatodik évtizedben éri el (4, 6, 7), emellett másfélszeres férfi dominancia észlelhető.

Patogenezise a mai napig nem ismert minden részleteiben. A betegség gyakran asszociálódik hepatitis B-vírussal (HBV), emellett ritkábban humán immunodeficiencia-vírus- (HIV-) fertőzéssel vagy hajjas sejtes leukaemiával; primer poliszisztémás autoimmun betegséggel való társulását is leírták (8). Patogenezisében az immunkomplexek játszanak kitüntetett szerepet. A vasculitis károsodás (szegmentális, transmuralis gyulladás) végeredményben az immunkomplex-depozíció, a komplementaktiváció és a neutrophil kemotaxis következtében jön létre (8). Ellentétben számos más szisztémás vasculitisszel [például antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA) asszociálta vasculitisek], a polyarteritis nodosa nem érinti a vénákat, illetve granulomatosis gyulladást sem fordul elő. A betegség

jelentkezésekor számos szisztémás tünet (fáradtság, fogyás, láz, arthralgia) léphet fel, illetve szervkárosodás jelei (veseelégtelenség, polyneuropathia, hypertonia, hasi fájdalom) mutatkozhatnak. Az 1. táblázat a polyarteritis nodosa leggyakoribb tüneteit, illetve azok előfordulási gyakoriságát mutatja (9). A diagnózishoz a jellegzetes klinikai tünetek, fizikális vizsgálat és laboratóriumi eredmények mellett – amennyiben lehetséges – szövettani vizsgálat vagy angiográfia is szükséges. Az Amerikai Reumatológiai Társaság 1990-ben létrehozott egy diagnosztikai kritériumrendszert (2. táblázat); a polyarteritis nodosa diagnózisát vasculitises betegnél három kritérium jelenléte viszonylag magas szenzitivitással és specificitással igazolja (10).

## Esetismertetés

Az 57 éves nőbeteg korábbi anamnézisében bal oldali bokatörésen kívül más nagyobb megbetegedés nem szerepel. A cardiovascularis rizikótényezők közül a több mint 25 éve folytatott dohányzás, napi három kávé fogyasztása emelhető ki. Intézményünkbe való felvétele előtt négy nappal felső légúti fertőzés tüneteivel zajlottak; magas láz (39,5 °C), nagyfokú gyengeség, torokfájdalom miatt háziorvosa bronchodilatátort, expectorant, antibiotikumot (levofloxacin, napi 1×500 mg) adott. A tünetek jelentkezését követő napon igen intenzív, kétoldali alsó végtagi fájdalom és zsibbadás jelentkezett, mindkét lába lividdé vált. Emiatt háziorvosa a területileg illetékes belgyógyászatra utalta. Az ott elvégzett vizsgálat során az alsó végtagokon jó perifériás pulzusokat tapintottak. Laboratóriumi vizsgálatokor emelkedett CRP- és Westergreen-értéket, balra tolt vérképet, magas transzamináz- és laktát-dehidrogenáz-szintet, masszívan pozitív D-dimert találtak. Antibiotikumot (cefuroxim), pentoxifilint állítottak be, terápiás dózisban kis molakulatömegű heparin- (LMWH-) kezelést kezdtek. A képalkotó vizsgálatokon (mellkasröntgen, hasi ultrahang) kóros eltérés nem ábrázolódott. Az alkalmazott kezelés ellenére másnapra a beteg alsó végtagjain praegangraena jeleit észlelték, súlyos thrombocytopenia alakult ki; a felmerülő vasculitis miatt kérték áthelyezését intézményünkbe.

Klinikánkon az első jelentkezés során elvégzett vizsgálatokor intenzív kétoldali alsó végtagi fájdalomra, gyengeségre panaszkodott. Fizikális státusából mindkét alsó végtag bőrén a középső harmadtól distalisán livedo reticularis jeleit észleltük. Bal oldalon valamennyi lábujja, jobb oldalon a II.-III. lábujj livid volt; jól tapintható perifériás pulzusok mellett kezdődő, helyenként már definitív nekrotizist

### 1. TÁBLÁZAT

*A polyarteritis nodosa klinikai manifesztációi (9)*

Manifesztáció	Előfordulási gyakoriság (%)
Általános tünetek (láz, gyengeség, fogyás)	70
Neuropathia (mononeuritis multiplex, polyneuropathia)	65
Arthralgia, illetve myalgia, az alsó végtagok diffúz nyomásérzékenysége	50
Bőrirritettség (livedo reticularis, purpura, fekély)	50
Veseirritettség (szérumkreatinin-emelkedés, hematuria, glomerulonephritis)	50
Gastrointestinalis érintettség (hasi fájdalom, vérzés)	40
Hypertonia (újonnan jelentkező)	25
Légzőrendszeri érintettség (infiltrátum, nodulus, tályog)	25
Központi idegrendszeri érintettség (stroke, zavartság)	20
Orchitis (testicularis fájdalom, duzzanat)	20
Coronariairritettség (angina, myocardialis infarctus, szívelégtelenség)	10
A fül, orr, torok érintettsége (epistaxis, torokgyulladás)	7

2. TÁBLÁZAT

*A polyarteritis nodosa klasszifikációs kritériumai. Három kritérium jelenléte magas szenzitivitással és specificitással igazolja a diagnózist vasculitises beteg esetén*

- Mással nem magyarázható, 4 kg-ot meghaladó fogyás.
- Livedo reticularis.
- Testicularis fájdalom, nyomásérzékenység.
- Myalgia (kivéve a váll- és csípőövi izmokat), izomgyengeség, a láb izmainak nyomásérzékenysége vagy polyneuropathia.
- Mononeuropathia vagy polyneuropathia.
- Újonnan jelentkező diasztolés hypertonia (>90 Hgmm).
- Emelkedett szérumkarbamidszint (>40 mg/dl vagy 14,3 mmol/l), vagy -kreatinin (>1,5 mg/dl vagy 132 μmol/l) szint.
- Bizonyított hepatitis B-vírus-fertőzés (antitest- vagy antigén-szerológia).
- Jellegzetes angiográfiai abnormalitás, ami nem noninflammatoricus betegség következménye.
- Polimorfonukleáris sejtekkel infiltrált kis vagy közepes érből származó biopszia.

láttunk (1. ábra). Státusában új tünetként diasztolés nyomásterheléssel is járó friss hypertonia jelenlétét tapasztaltuk, ezt napi három alkalommal mért, 100 Hgmm-t meghaladó diasztolés vérnyomás regisztrálásával igazoltuk. A tüdők fölött bronchitises zörejeket hallottunk, a szív auscultációs leletéből az aortabillentyűnek megfelelő punctum maximummal szisztolés zörejt említendő. A beteg igen intenzív kétoldali szimmetrikus végtagzsibbadást és gyengeséget panaszolt. A laboratóriumi vizsgálatok során leukocytosist (17,94 G/l), súlyos thrombocytopeniát (28 G/l), valamint emelkedett enzimszinteket észleltünk (CK: 5647 U/l, SGOT: 307 U/l, LDH: 1098 U/l, SGPT: 132 U/l). Az etiléndiamin-tetraecetsav (EDTA) indukálta thrombocytopenia lehetőségét – citrátos vérből végezve a vizsgálatot – egyértelműen kizártuk. A képkötő vizsgálatok kontrolljánál pulmonalis infiltrátum, intraabdominalis góc lehetőségét is elvetettük. A láz és az alsó végtagi tünetek alapján szeptikus embolia gyanúja merült fel; emellett a klinikai kép és a laboratóriumi paraméterek alapján nekrotizáló vasculitis, induló thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) magyarázhatta betegünk állapotát. Ennek megfelelően vizsgálatainkat kiterjesztettük (komplett immunszerológiai

meghatározások, komplementvizsgálat, antifoszfolipid antitestek meghatározása, hepatitis irányában vírusszelológia, hemokultúra). Ezzel párhuzamosan a betegnél nagy dózisu (5 mg/ttkg) szteroidterápiát kezdtünk gastroprotectio mellett, valamint proszttaglandin-E<sub>1</sub>-analóg infúziós kezelést állítottunk be és folytattuk az antibiotikum-kúrát. A normotenzio elérésére harmadik generációs kalciumcsatorna-blokkoló adásával törekedtünk. Az önmagában alkalmazott szteroidkezelés hatására a beteg thrombocytaszáma másnapra emelkedni kezdett (2. ábra), azonban az alsó végtagi tünetek és panaszok érdemben nem változtak. Emiatt – az eddigi kezelés mellé – friss fagyasztott plazma adását láttuk szükségesnek és plazmaferézist indikáltunk, amelynek a stabil hemodinamikai paraméterek és az emelkedő thrombocytaszám láttán már nem volt kontraindikációja.

A hemokultúrának időközben megérkezett az eredménye: kórokozó nem tenyésztett ki; immunszerológiai eltérés (dsDNS, Ena, SM, Sm/RNP, SS-A, SS-B, SCL-70, Jo1, centromer, valamint antifoszfolipid antitest) nem mutatkozott. Krioglobulin, antineutrophil citoplazmatikus antitest, lupus antikoaguláns (LA) jelenléte sem igazolódott. A hepatitis irányában végzett vírusszelológiai vizsgálatok kizárólag a korábban lezajlott hepatitis A-vírus- (HAV-) fertőzést igazolták, HBV- vagy hepatitis C-vírus- (HCV-) infekcióra utaló jel nem volt. Igazoltuk azonban a csökkent komplement-3-szintet (C3: 0,57 g/l) és összkomplement-aktivitást (CH50: 30,9/ml). Szövetteni vizsgálatot a végtag megmentésének célja miatt nem végeztünk; angiográfiára sem került sor az igen rapidan kialakuló végtagischaemia miatt, de a klinikai kép (1. ábra) alap-

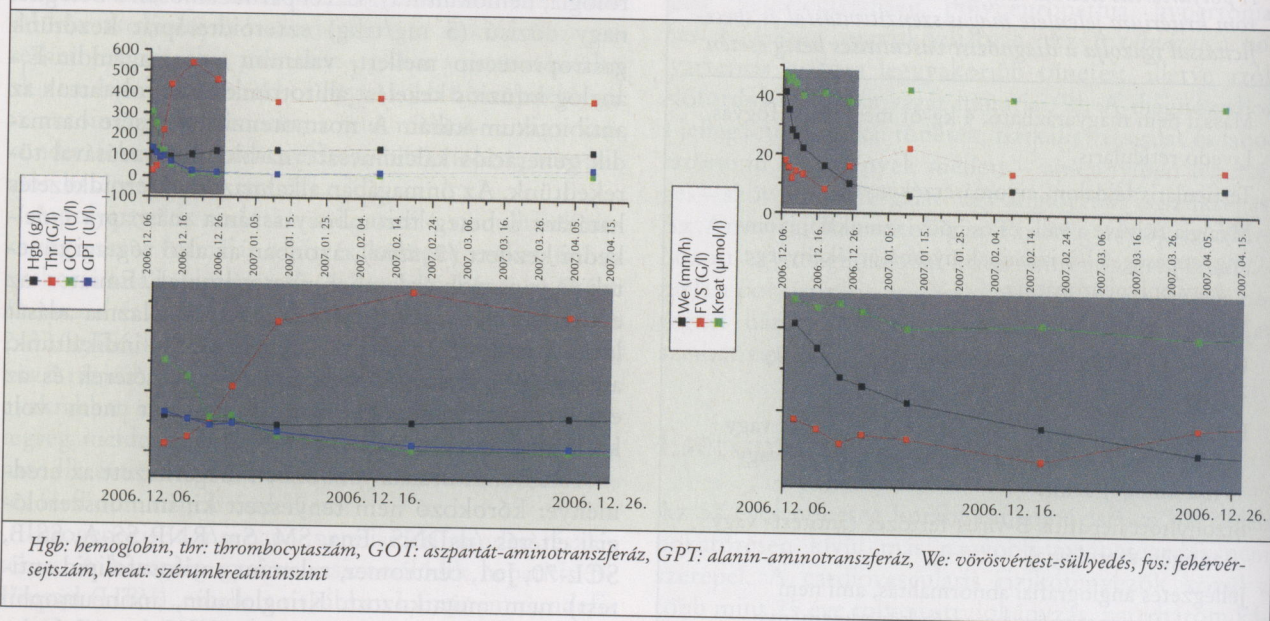
1. ÁBRA

*A beteg első jelentkezésekor észlelt klinikai kép. Livedo reticularis, kezdődő nekrotizis*



2. ÁBRA

A laboratóriumi paraméterek változása a kezelés folyamán



Hgb: hemoglobin, thr: thrombocytaszám, GOT: aszpartát-aminotranszferáz, GPT: alanin-aminotranszferáz, We: vörösvértest-süllyedés, fus: fehérvérsejtszám, kreat: szérumkreatininszint

ján egyértelmű volt a kis-közepes ereket érintő szegmentális érelzáródás. Ezzel párhuzamban a kétoldali szimmetrikus alsó végtagi zsibbadás és gyengeség leginkább polyneuropathiának felelt meg. Így összességében a diagnosztikai kritériumokat figyelembe véve (2. táblázat) – a vasculitissel társuló láz, friss diasztolés hypertonia, livedo reticularis, polyneuropathia alapján – polyarteritis nodosa diagnózisát állítottuk fel. Ezért a plazmaferézist követően a szteroidkezelést a remiszióindukció miatt frakcionált cyclophosphamid (600 mg) adásával szinkronizáltuk. Ennek hatására a folyamat megállt, az alsó végtagi livedo reticularis teljesen eltűnt, újabb laesio nem alakult ki. A beteget 1 mg/ttkg-os metilprednizolon-terápiával engedjük otthonába, majd a szteroidkezelés fokozatos csökkentése mellett havonta 600 mg cyclophosphamidot kapott bolus-infúzióban, antiemetikus védelemben, összesen hat alkalommal. A későbbiekben elektroneurográfiát végeztünk, amelynek során az alsó végtagi perifériás idegek motoros és szenzoros rostjaiban jelen lévő súlyos

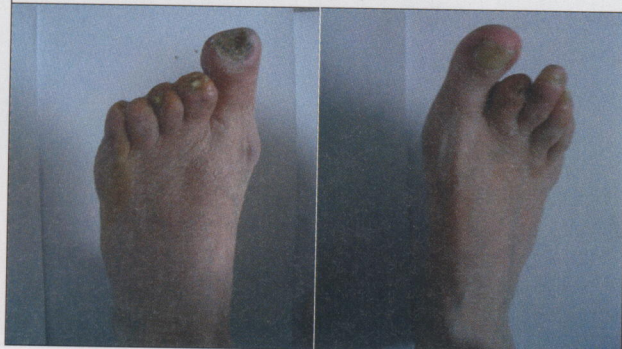
szenzomotoros polyneuropathia igazolódott, alátámasztva ezzel a korábbi klinikai diagnózisunkat. Időközben a nekrotizált területek demarkálódtak, amputációt nem kellett végezni. A remiszió fenntartására hét hónappal a tünetek kezdete után azathioprin bázisterápiát állítottunk be, 2 mg/ttkg-os dózisban. A következő hónapban került sor a nekrotikus területek eltávolítására: kizárólag a jobb láb II. ujjának distalis és középső, a bal láb összes ujjának (részleges vagy teljes) distalis ujjpercét kellett csonkolni (3. ábra). Összességében a betegség, illetve az annak következtében szükségessé vált amputáció lényegi funkciókiesést nem okozott a betegnek.

Megbeszélés

A vasculitis – köztük a polyarteritis nodosa – nagyon gyakran súlyos, olykor fatális kimenetelű betegség; azonnali felismerést és kezelést igényel. Mindemellet számos olyan kórkép ismeretes (fertőző betegségek, thromboemboliák, vasospasmus), amely a vasculatúrát érintve mimikálhatja a polyarteritis nodosát, és ezzel differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat. Esetünkben az anamnézisben szereplő felső légúti infekció és láz szeptikus embolia, szubakut bakteriális endocarditis lehetőségére irányította a figyelmet; ugyanakkor a beteg hemokultúrájából kórokozó nem tenyésztett ki, a korábban kezdett antibiotikus kezelés ellenére a folyamat progrediált. Több hivatkozás ismert azonban, hogy a HBC-, HCV-, HIV-infekciók mellett a Streptococcus-fertőzés indukáló vagy relapsust okozó szerepet játszhat a polyarteritis nodosa esetében (11, 12). Az immunserológiai leletek nem valószínűsítették primer poliszisztémás autoimmun betegség, antifoszfolipid szindróma jelenlétét, az elvégzett képalkotó

3. ÁBRA

A klinikai kép hét hónappal a kezelés megkezdését követően, a nekrotikus területek eltávolítása után



vizsgálatok pedig esetleges tumor, tuberkulózis, sarcoidosis fennállását. A laboratóriumi vizsgálatok során észlelt csökkent C3-szint, valamint CH50-aktivitás immunkomplex-mediált vasculitis felé terelte a figyelmet. A krioglobulin-negativitás alapján cryoglobulinaemiás vasculitis kizárható volt; HCV-fertőzést sem tudtunk igazolni, amely gyakran társul ezen vasculitishoz, ilyen esetekben a glomerularis laesióban a vírus C22 antigénje mutatható ki (13).

A polyarteritis nodosa kezelésében a mai napig a legalapvetőbb gyógyszer továbbra is a kortikoszteroid. A szteroidok megjelenésével az 1960-as évek közepére az öt éves túlélés 10%-ról 55%-ra növekedett (14). Mindemellett fontos megjegyezni, hogy a kortikoszteroidok az endothelsejtek prosztaglandinszintézisét is csökkentik, ezért átmenetileg ronthatják az ischaemiás tüneteket (15). Ezért ischaemiás tünetekkel járó vasculitisben prosztaglandin alkalmazása is szükséges, mert a szteroidok mellékhatásai ezzel ellensúlyozhatók. Súlyosabb esetekben, belső szervi érintettségnél remiszióindukcióhoz további immunosuppresszáns kezelés, cyclophosphamid adása szükséges (16). Jelenleg már egyértelmű, hogy az orális kezeléssel szemben az intravénás pulzus-cyclophosphamidterápiát kell preferálni, ennek sokkal gyorsabb klinikai válasz eredményező hatása miatt (17). Alapvető jelentőségű, hogy a remiszió

eléréséig négyhetente alkalmazzuk intravénás bolusban a cyclophosphamidot, majd a remiszió fenntartására azathioprin vagy methotrexat bázissterápia adása szükséges 12–18 hónapig (17, 18). Amennyiben a polyarteritis nodosa hepatitisinfekcióval társul, a terápiás stratégia mindenképpen kiegészítést igényel, ugyanis az immunosuppresszív kezelés elősegíti a vírusreplikációt, valamint a HBV-fertőzés cirrhosis – illetve hepatocellularis carcinoma – irányú progresszióját. Ezért HBV-asszociált polyarteritis nodosa esetében a kezdeti agresszív kortikoszteroidterápiát antivirális kezeléssel (vidarabin, interferon- $\alpha$ 2b vagy még inkább lamivudin) és plazmaferézissel kell kombinálni (19), amivel emelhető a HBe-antigén anti-HBe-antitest-szerokonverziós ráta (17, 20).

Mivel a polyarteritis nodosa akut, néha életet veszélyeztető betegség, a kezelést a diagnózis felállítását követően azonnal meg kell kezdeni. Alapvető jelentőségű, hogy részletes kivizsgálást folytassunk a szekunder okok kizárására, valamint a kiváltó tényezők, társbetegségek keresésére, amelyek gyakran terápiás változtatásokat eredményezhetnek.

**Jelenleg már egyértelmű, hogy az orális kezeléssel szemben az intravénás pulzus-cyclophosphamidterápiát kell preferálni.**

## IRODALOM

1. Balow JE. Renal vasculitis. *Kidney Int* 1985;27:954.
2. Sato O, Conn DL. Polyarteritis and microscopic polyangiitis. In: Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA (eds.). St Louis: Mosby; 2003.
3. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche arterienkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskel-lähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484-517.
4. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multi-ethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92.
5. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 1998;17:364.
6. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1156.
7. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414.
8. Zeher M. A vasculitisek immunpatogenezeise. *LAM* 2005;15(2): 117-22.
9. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):911-47.
10. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-93.
11. Till SH, Amos RS. Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:909-11.
12. Albornoz MA, Benedetto AV, Korman M, McFall S, Tourtellotte CD, Myers AR. Relapsing cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infections. *Int J Dermatol* 1998;37:664-6.
13. Lamprecht P, Moosig F, Gause A, Herlyn K, Csernok E, Hansen H, et al. Immunological and clinical follow-up of hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med* 2001;60: 385-90.
14. Frohnert P, Sheps S. Long term follow-up study of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1967;43:8-14.
15. Conn DL, Tompkins RB, Nichols WL. Glucocorticoids in the management of vasculitis A double edge sword? *J Rheumatol* 1988;15:1181-3.
16. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003;49:93-100.
17. Guillevin L, Pagnoux C. Therapeutic strategies for systemic necrotizing vasculitides. *Allergology International* 2007;56:105-111.
18. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dado-niené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
19. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P; French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):313-22.
20. Segelmark M, Selga D. The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:33-8.