

Polyneuropathiaként jelentkező mikroszkópos polyangiitis esete

ZÖLD Éva, HORVÁTH Ildikó Fanny, TARJÁN Péter, BARTA Zsolt, ZEHER Margit



POLYNEUROPATHY AS A FIRST SIGN OF MICROSCOPIC POLYANGIITIS

A mikroszkópos polyangiitis (MPA) a kisereket érintő, nekrotizáló gyulladással jellemzett szisztémás kórkép, mely az ANCA-asszociált vasculitisek csoportjába tartozik. A betegség általános tünetek mellett leggyakrabban a vese, bőr, idegrendszer, tüdő vagy más szervek megbetegedését okozza. ESETISMERTETÉS – 2013. januárban az 56 éves nőbetegnél felső légúti hurutos tüneteket követően, fogyás, alsó végtagi zsibbadás, járásnehezítettség, majd alsó végtagi petechiák jelentkeztek. Egy hónappal később laboratóriumi leleteiben romló vesefunkciós paraméterek, fokozódó anaemia és gyulladáshozmarkerek voltak észlelhetők. Részletes bakteriális infekció és tumor irányú vizsgálatai történtek, negatív eredménnyel. A tünetek hátterében szisztémás vasculitis merült fel, melyet a vesebiopszia szövettana és az ENG-vizsgálat is támogatott, glomerulonephritissel és szenzoromotoros polyneuropathiával járó mikroszkópos polyangiitis volt véleményezhető. Provokáló tényezőként hepatitis B-vírus (HBV) -hordozásra derült fény. Kortikoszteroid- és ciklikus ciklofoszfamidkezeléssel remisszió volt indukálható, vesefunkciója javult, tünetei regrediáltak. Aktiválódott HBV-fertőzése miatt 2013 októberében antivirális kezelése indult. Újonnan jelentkező pulmonalis manifesztáció miatt 2013 novemberében ciklofoszfammal szinkronizált plazmaferézis-kezelése történt jó effektivitással. Bázisterápiaként jelenleg methotrexatot kap, remisszióban van, veseműködése tartósan rendezett.

KÖVETKEZTETÉS – Az eset részben ritkasága miatt érdemes közlésre, részben a késlekedő diagnózis veszélyeire hívja fel a figyelmet. A polyneuropathiás tünetek és körlefelvály alapján felmerülő szisztémás vasculitissnél a mihamarabbi diagnózisra,

INTRODUCTION – Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic autoimmune disease characterized by necrotizing small vasculitis. MPA belongs to the ANCA-associated vasculitides. The disease can affect many of the body's organ systems. Major organs involved are kidneys, skin, peripheral nerves and lungs. In addition, generalized symptoms such as fever and weight loss are very common.

CASE REPORT – In January 2013 a 56-year old woman presented with weight loss, lower leg numbness, walking difficulty and petechiae on the lower legs. One month later, laboratory examinations showed progressive kidney dysfunction, anemia, hypersedimentation and elevated C reactive protein level, but further tests and investigations for potential bacterial infection and tumors were all negative. In sum, clinical signs and symptoms suggested systemic vasculitis, which was proved by the kidney biopsy and ENG examination. From these findings, microscopic polyangiitis was diagnosed with polyneuropathy and glomerulonephritis. The patient was a Hepatitis B (HBV) virus carrier, which can be provoking factor for vasculitis. Corticosteroid and six treatment cycles of intravenous pulse cyclophosphamide were performed for induction of remission. After treatment her symptoms improved and kidney function was normalized. Antiviral treatment was started because of HBV reactivation in October 2013. As a new manifestation of MPA, pulmonary symptoms were appeared in November 2013 and the patient was treated with synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide with good clinical effectivity. Now, she is treated with methotrexate as immunosuppressive treatment and control exa-

dr. ZÖLD Éva (levelező szerző/correspondent), dr. HORVÁTH Ildikó Fanny, dr. ZEHER Margit: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Immunológiai Tanszék, Belgyógyászati Intézet/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute of Medicine, Division of Immunology; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: zold_eva@yahoo.com
dr. TARJÁN Péter: MÁV Kórház/MÁV Hospital; Szolnok
dr. BARTA Zsolt: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gasztroenterológiai Tanszék, Belgyógyászati Intézet/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute of Medicine, Division of Gastroenterology; Debrecen

Érkezett: 2014. július 29.

Elfogadva: 2014. augusztus 19.

majd korai, hatékony immunszuppresszív kezelésre kell törekedni. A provokáló tényezők feltárása és szanálása a kezelés része. Rendszeres követéssel a betegségre jellemző relapszusok idejében felismerhetőek, ezáltal a maradandó szervkárosodások elkerülhetőek.

minations indicate the remission of the disease with proper renal function.

CONCLUSION – We draw attention to a rare case of vasculitis and underline the importance of both the early diagnosis and the early and effective immunosuppressive therapy. Peripheral neuropathy may occur as a result of having systemic vasculitis. Nevertheless, the exploration and elimination of provoking factors are also must be part of the management and the regular follow-up is essential to recognize the disease relapses, thus avoid permanent organ damage.

polyangiitis, glomerulonephritis, neuropathia, hepatitis B

polyangiitis, glomerulonephritis, neuropathia, hepatitis B

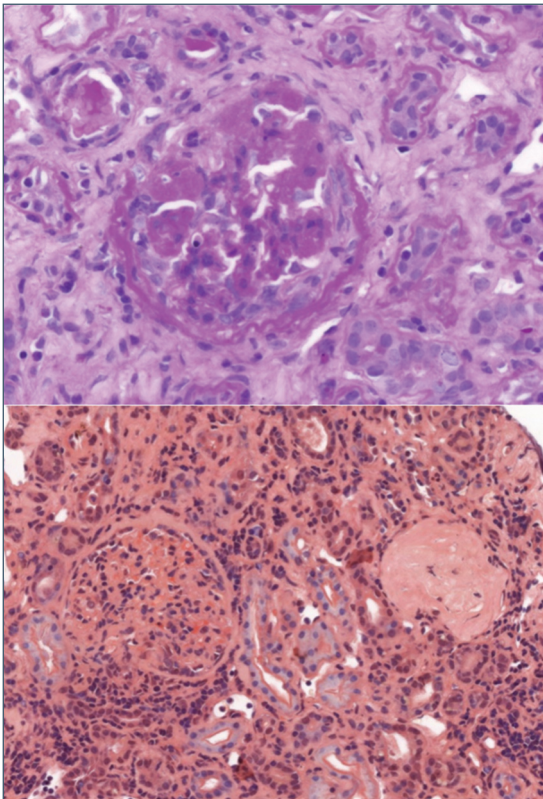
A mikroszkópos polyangiitis (MPA) a kisereket (arteriolákat, kapillarisokat és venulákat) érintő gyulladással jellemezhető ritka kórkép. Leggyakoribb a vese, a bőr és az idegrendszer károsodása, de a betegség más szerveket is érinthet, szisztémás jellegű. Az egyéb vasculitisekhez hasonlóan az MPA is jelentkezhet primeren, ilyenkor a kiváltó ok nem ismert, valamint infekcióhoz, tumorokhoz és egyéb autoimmun betegségekhez társultan. A gyulladás mindkét háttér esetén immunológiai mechanizmusok útján alakul ki, így a kezelési stratégiában alapvető az immunszuppresszió/immunmoduláció, amelyet a felismert oki/fenntartó tényező eliminálásával kell kiegészíteni. Esetünkben polyneuropathia klinikai képében megjelenő, bőrtünetekkel és veseelégtelenséggel szövődött, majd a későbbiekben tudómanifesztációt mutató mikroszkópos polyangiitises beteget mutatjuk be.

kompenzált, normotoniás, sinus tachycardiát (90–100/perc) mutató beteg, laboratóriumi paraméterei közül hypochrom, microcytaer anaemia (hemoglobin 84 g/l; normáltartomány 115–150 g/l), hiperszedimentáció (We 90 mm/h; normáltartomány <20 mm/l), emelkedett CRP (200–456 mg/l; normáltartomány <4,6 mg/l), beszűkült vesefunkció (kreatinin 140 μ mol/l; normáltartomány 44–97 μ mol/l) emelhető ki. Vizeletleletében mikroszkópos haematuria volt észlelhető. Hasi ultrahangvizsgálattal minimális hepatomegaliát, jelzett jobb oldali pyelectasiát találtak, a mellkasröntgen-vizsgálat kórosat nem mutatott. A tünetek és laboratóriumi eltérések háttérében felmerülő infekció, illetve paraneoplasia lehetősége miatt további részletes gastroenterológiai (gasztroszkópia, kolonoszkópia), nőgyógyászati, urológiai (cisztoszkópia, urográfia) és hematológiai (sternumpunkció) vizsgálatok történtek, melyek érdemi eltérést nem igazoltak. Echokardiográfia során relaxációs zavar, megtartott szisztolés balkamra-funkció, mitralis prolapszus volt észlelhető, vegetációra gyanús képlet nem volt. Bakteriális fertőzés kizárható volt. Néhány hét alatt vesefunkciója gyorsan romlott (kreatinin 352–416 μ mol/l), anaemiája fokozódott (hemoglobin 71 g/l), mely utóbbi miatt 2 E választott vörösvértestmassza-transzfúzióban részesült. A fentiek mellett, az első klinikai tünetek jelentkezését követő 3–4 hét elteltével mindkét oldali bel bokán több apró hyperaemiás petechia jelent meg, amelyből biopszia történt. A szövettani vizsgálat speciális eltérést nem észlelt, gyulladással járó beszűkítés nem volt látható. A körlelet alapján szisztémás vasculitis merült fel, amelynek gyanújával immunológiai konzultációt követően 2013. február végén ke-

A gyulladás immunológiai mechanizmusok útján alakul ki, így alapvető az immunszuppresszió/immunmoduláció.

Esetismertetés

Az 56 éves nőbeteg távolabbi anamnézisében egy éve ismert és kezelt hypertonia szerepelt. Ismert kockázati tényezői nem voltak, családjában anyai ágon mélyvénás thrombosis fordult elő. 2012 decemberében elhúzódó felső légúti hurutos tünetek miatt többféle, váltott antibiotikumkezelésben részesült. 2013. január elején előbb a bal, majd a jobb lábszára kezdett zsibbadni, fájni, fokozatosan járási nehezítettség alakult ki, illetőleg egy hónap alatt 6 kg-os fogyás jelentkezett, amelyek miatt kivizsgálást kezdtek más intézményben. A fizikálisan cardiorespiratoricusan



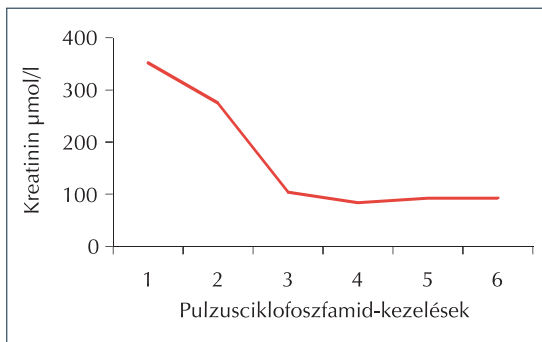
1. ábra. Vesebiopszia szövettana hematoxilin-eozin (HE) és kongófestéssel

rült tanszékünkre. Immunszerológiai vizsgálataiban MPO-pozitivitás igazolódott, emellett antikardiolipin, anti-B2GPI antitestjei, komplement szintjei normáltartományban voltak, cryoglobulin, ENA-antitestek negatívak, direkt

Coombs pozitív. Vírusserológiai lelete hepatitis B-vírus (HBV) -hordozó státust igazolt, aktív vírusreplikáció nélkül, normál májfunkciós paraméterekkel. Klinikailag a polyneuropathiás tünetcsoport dominált, amelyet az ENG-vizsgálat megerősített; a myelint és az axonokat egyaránt érintő kevert típusú szenzomotoros polyneuropathia igazolódott. Vizeletürítése megfelelő, a vizelet összfehérje/kreatinin értéke magasabb 71 mg/mmol (normáltartomány <15 mg/mmol) volt. Tekintettel romló vesefunkciós paramétereire vesebiopszia történt, melynek immunhisztológiai és elektronmikroszkópos vizsgálata immundepozícióval nem járó, enyhe fokban mesangialis proliferatív glomerulopathiát igazolt, a glomerulusok közel 90%-át érintő endocapillaris sejtdússággal, kacsneerosisissal, a glomerulusok közel 10%-ában félholdképződéssel. Összességében a klinikai kép (fogyás, polyneuropathia, petechiák, veseelégtelenség), hisztológiai (glomerulopathia) (1. ábra) és laboratóriumi eredmények (MPO-pozitivitás) mikroszkópos polyangiitisre utaltak (1. táblázat). Provokáló tényezőként a HBV állhatott a háttérben. Parenteralis methylprednisolon (Medrol) -kezelés indult 1,5 mg/kg kezdő dózisban, fokozatosan csökkentve, 2×32 mg orális napi fenntartó dózissal. Bázisterápiaként pulzusciklofoszamid-kezelésben (600 mg Endoxan) részesült havonta, összesen hat alkalommal. A bőrtünetek két héten belül nyomtalanul megszűntek, a vesefunkciós paraméterei fokozatosan javultak, folyadékretenció nem alakult ki (2. ábra). 2013 októberében a kontroll-ENG-vizsgálat az alsó

1. táblázat. A mikroszkópos polyangiitis jellemző klinikai képe és esetünk összevetése

MPA legjellemzőbb klinikai tünetei, szervi érintettség	Esetünkben szervi manifesztációk
Fogyás (>70%)	Igen
Láz (~50%)	Igen
Általános gyulladási paraméterek	Microcytaer anaemia (Hgb: 76 g/l) Thrombocytosis (Thr: 562 G/l) Hiperszedimentáció (We: 90 mm/l)
Bőrtünet (>60%)	Igen (szövetan specifikus eltérés nélküli)
Vese (60-90%)	Vizeletmennyiség: 1500-2000 ml Beszűkült vesefunkció (kreatinin: 359 μmol/l, GFR 12 ml/perc) Mikroszkópos haematuria Vizelet összfehérje/kreatinin 71 mg/mmol (N: <15) → vesebiopszia
Idegrendszer (60-70%)	ENG: kevert típusú szenzomotoros polyneuropathia
Tüdő (12-20%)	Eltérés nélkül (a diagnózis idején)
Gastrointestinalis rendszer (30%)	Eltérés nélkül
Szív (10-15%)	Eltérés nélkül
Szem (<5%)	Eltérés nélkül



2. ábra. A vesefunkció változása a pulzus ciklofoszfamid-kezelések függvényében



3. ábra. Multiplex perifériás elhelyezkedésű góccok mindkét tüdő alsó lebenyében (mellkas-CT)

végtagi idegeket érintő, közepesen súlyos szenzoros túlsúlyú polyneuropathia egyértelmű javulását mutatta. 2013 nyarán laboratóriumi vizsgálataiban transzamináz- (GPT 63–107 E/l; normáltartomány <40, GOT 24–33; normáltartomány <40) emelkedés jelentkezett, a HBV-DNS-vizsgálat aktív vírusreplikációt igazolt, amely antivirális kezelést tett szükségessé. HBeAg-negatív krónikus B-vírus hepatitis miatt 2013 októberében nukleozidanalóg, napi 0,5 mg entecavir (Baraclude) -terápia indult, fenntartó napi 8 mg orális methylprednisolon (Medrol) -kezelése mellett.

2013 novemberében köhögéses panaszok jelentkeztek, a mellkas-röntgenfelvételen a megvastagodott pleura mellett a tüdőparenchymában több perifériás elhelyezkedésű borsnyi-babnyi kerekded árnyék volt látható, melyet mellkas-CT-vizsgálat pontosított (3. ábra). A multiplex góccok autoimmun betegségének újonnan megje-

lenő pulmonalis manifesztációjának feleltek meg. Ciklofoszfamiddal (600 mg Endoxan) szinkronizált plazmaferézis-kezelést indítottunk, amelyet havonta összesen három alkalommal alkalmaztunk, jó effektivitással, a mellkasröntgenvizsgálat egyértelmű regressziót igazolt. A kezelési ciklusok befejeződésével, 2014 márciusában jó vérkép, máj- és vesefunkciós paraméterek mellett bázisterápiaként methotrexatot (Trexane) állítottunk be fokozatosan emelve a dózist, napi 4 mg methylprednisolon (Medrol) kíséretében. A beteg folyamatos ellenőrzés alatt áll, jelenleg panaszmentes, jó klinikai állapotban van, remisszió véleményezhető.

Megbeszélés

Az MPA kisereket érintő vasculitis. A betegség a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzus Konferencián revidált vasculitis nomenklatúra alapján olyan nekrotizáló vasculitis, mely kevés vagy hiányzó immundepozitumokkal jár és elsődlegesen a kisereket érinti (kapillárisokat, venulákat és arteriolákat), de a nekrotizáló arteritis a kis és közepes nagyságú artériákon is megjelenhet. Az új nevezéktan a definíció pontosításával a patofiziológiai folyamatokat is jobban érzékelteti (1, 2). A betegség szisztémás megjelenésű, vagyis sokféle szervet érinthet. Gyakori tünet az általános gyengeség, fogyás, láz, ízületi és izomfájdalom, emellett bőrtünetek (purpura, petechia) és a perifériás idegek érintettsége következtében kialakuló fájdalmak, zsibbadások fordulhatnak elő.

A betegünk esetében észlelt perifériás neuropathia a szisztémás vasculitisek jól ismert komplikációja, ugyanakkor az esetek kisebb részében jelentkezik a betegség első tüneteként. Egy német munkacsoport 89 beteget magában foglaló prospektív tanulmányában a vizsgált vasculitises betegek mintegy 25%-ában volt az első klinikai tünet, leggyakrabban eosinophil granulomatosisban (60%), legritkábban mikroszkópos polyangiitisben (6%) észlelték (3). A polyneuropathia jellegét tekintve gyakrabban mononeuropathia multiplex, ritkábban szimmetrikus jellegű. A megjelenő neuropathia önmagában az életet nem veszélyezteti, az életminőséget azonban jelentősen rontja (4).

MPA-ban a nekrotizáló glomerulonephritis nagyobb (60–90%-ban), a pulmonalis capillaritis kisebb gyakoriságú (12–20%), a granulomatosus gyulladás hiányzik (1. táblázat). Az MPA az ANCA-asszociált vasculitisekhez (AAV) tartozik, melyben az ANCA elsősorban a mieloperoxidáz (MPO-ANCA) ellen irányul, de a bete-

2. táblázat. Antitestek pauci-immun vasculitisekben

	Mikroszkópos polyangiitis	Wegener-granulomatosis	Churg–Strauss-vasculitis
Proteináz 3-ANCA (cANCA)	40%	75%	10%
MPO-ANCA (pANCA)	50%	20%	60%
Negatív	10%	5%	30%

gek kisebb hányadában proteináz-3 elleni antitest (PR3-ANCA) is előfordulhat (2. táblázat).

Az MPA-ban a vese érintettsége leggyakrabban mikroszkópos haematuriában nyilvánul meg, esetenként nem masszív proteinúriával társultan vagy az üledékben sejt elemekkel. A többi AAV-khez [granulomatosis polyangiitissal (Wegener-GPA), eosinophil granulomatosis polyangiitissal (Churg–Strauss-szindróma, EGPA)] hasonlóan a progresszív glomerulonephritis a betegség legsúlyosabb szervi manifesztációja. MPA-ban a diagnózis idején a betegek 30%-a oliguriás, míg 10%-uknál már végstádiumú veseelégtelenség észlelhető (5). Szöveti megjelenését tekintve a nemzetközi ajánlások fokális (≥50% normál glomerulus), crescendo (≥50% glomerulus érintett), kevert típusú (elsődlegesen nem glomerularis megjelenésű) és scleroticus (≥50% scleroticus glomerulus) formákat különböztetnek el, amelyek korrelálnak a vesefunkció romlásával és a prognózissal (6).

A tüdő kevésbé gyakori érintettsége nehézlégzésben, köhögésben, máskor vérköpésben manifesztálódik. A mellkasröntgen alveolaris kitöltöttséget jelentő foltos rajzolatot mutathat. Súlyos, rossz prognózissal járó szövődmény a pulmonalis haemorrhagia, különösen a gyorsan progresszív glomerulonephritissel megjelenő tüdő-vese szindróma eseteiben (7). Betegünknel bizonytalan általános tüneteket, fogyást, lábszibbadást követően jelentkeztek bőrtünetek, melyet a későbbiekben a salakanyagszintek emelkedése kísért. A többszervi érintettség, a rapidan romló vesefunkció szisztémás vasculitisre utalt, melyet a vesebiopszia alátámasztott. A klinikai kép, a granulomatosis és az aneurysmák hiánya, valamint az MPO-ANCA-pozitivitás alapján mikroszkópos polyangiitis volt véleményezhető. A későbbiekben megjelenő pulmonalis érintettség a gondozás, folyamatos ellenőrzés fontosságára hívja fel a figyelmet.

Az MPA terápiás stratégiájának felépítésében a vasculitisek kezelésében általában érvényben lévő irányvonalak meghatározóak. Alapvető a betegség súlyosságának, aktivitásának és a szervi érintettségnek a felmérése. A betegségaktivitás megállapításában vasculitisaktivitási pontrendszer segít, mely a különböző szervek érintettségének jelölése mellett funkcionális és vitális para-

métereket is tartalmaz. A vasculitis károsodási index, a már definitív laesio megállapításával, a terápiás hatékonyság, a mellékhatások és komorbiditások jelzésével, a primer stádium meghatározásában és a követésben is hasznos. A betegség súlyossága és aktív fázisa, a további szervkárosodások megelőzése végett, mihamarabbi hatékony terápiás beavatkozást igényel. Ismert etiológiájú vagy más betegséghez társult vasculitisben a terápiát a kiváltó tényező eliminálásával, kezelésével kell kiegészíteni.

A vasculitis remissziójának indukciója standard módon, nagy dózisú kortikoszteroidkezelést (1 mg/ttkg/nap vagy három napig 500–1000 mg pulzus) és ciklofoszfamidot jelent, ez utóbbi általában ciklikusan, infúzió formájában (0,75 m² illetőleg 7,5–15 mg/ttkg/2–4 hét), vagy naponta kis dózisban, szájon át (2 mg/ttkg/nap). Súlyos, progresszív szervkárosodás fennállásakor, az előbbieket plazmaferézis-kezeléssel szükséges kombinálni (8, 9). Ez utóbbi esetekben, illetve a kiterjedt szisztémás formák kezelési stratégiájában a rituximab jelent alternatívát a remisszió indukciójában (10, 11). Refrakter esetekben az infliximab hatékonyságáról számoltak be (12).

A remisszió fenntartására immunmoduláns szerként első vonalban azathioprin (2 mg/ttkg) és methotrexat (20–25 mg/hét) alkalmazandó, másodvonalbeli szerként leflunomid (20 mg/nap) és mycofenolat mofetil (2 g/nap) jöhet szóba, de ez utóbbi a remisszió fenntartásban kevésbé bizonyult hatékonyak (9, 13).

Esetünkben a korai kortikoszteroid- és ciklikus intravénás ciklofoszfamidkezelés eredményesnek bizonyult a remisszió indukciójára, a veseműködés három hónap elteltével tartósan normalizálódott, a polyneuropathiás tünetek szubjektíven és ENG-vizsgálattal is megerősíthetően javultak.

A relapszusarány MPA-ban a GPA-hoz és az EGPA-hoz képest kisebb, irodalmi adatok szerint 35% (14). A hosszú távú életminőség és túlélés szempontjából a prognosztikai faktoroknak (mint a diagnóziskori veseműködés és szövettani klasszifikáció) nagyobb a szerepük. A súlyos prognosztikai faktorokkal nem rendelkező betegeknél az öt éves túlélés nem különbözött a relapszust mutató és nem mutató betegek között (15).

A korai, hatékony immunszuppresszív kezelés, a provokáló tényezők feltárása, eliminálása megelőzheti a maradandó szervkárosodásokat.

Betegünknel négy hónapos remissziós időszakot követően jelentkezett relapszus, új szervi manifesztáció formájában, melyet a provokáló tényező (HBV) aktiválódása is magyarázhat. Az antivirális kezeléssel kombinált plazmaferézis/ciklofoszfamid kezelés a pulmonalis tünetek regresszióját eredményezte. Ismételt aktivitás az azóta eltelt négy hónapban nem jelentkezett, májfunkciós paramétereire javultak, antivirális és immunszuppresszív bázis-terápiás kezelése folyamatos.

Esetünk jól példázza, hogy a klinikai kép alapján felmerülő szisztémás vasculitissnél a mihamarabbi diagnózisra kell törekedni. A *polyneuropathia hátterében állhat vasculitis*. A korai, hatékony immunszuppresszív kezelés, a provokáló tényezők feltárása, lehetőség szerinti eliminálása meg-

előzheti a maradandó szervkárosodásokat. Szisztémás vasculitisekben a relapszusok idejében történő felismeréséhez rendszeres gondozás, követés szükséges, amelynek érdekében tanácsos a beteget megfelelően felkészült klinikai immunológiai centrumba irányítani.

Köszönetnyilvánítás

Az esetismertetés a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválósági Program- „Hazai hallgatói és kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Irodalom

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Zeher M. Vasculitisek-2013. Milyen változást hozott a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia? *Orv Hetil* 2013;154:1571-8.
- Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau AJ, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol* 2013;260:1061-70.
- Koike H, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:683-5.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628-36.
- Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996;156:440-5.
- Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;1:12-7.
- Smith RM, Jones RB, Jayne DR. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:210.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
- Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2010;24:253-64.
- Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquières G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1343-6.
- Jones R, Harper L, Ballarin J, Blockmans D, Brogan P, Bruchfeld A. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis. *Presse Med* 2013;42:678e9.
- Langford CA. Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2001;44:508-12.
- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Puéchal X, et al, French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186-97.