

Klinička obilježja vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima

Morović-Vergles, Jadranka; Čulo, Melanie-Ivana; Sutić, Anamarija

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2014, 136, 228 - 231

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:303537>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



ljena klinički prepoznatljiva i primjenjiva razlika između mikroskopskog poliangiitisa i nodoznog poliarteritisa.³

Vaskulitisi povezani s ANCA-protutijelima ubrajaju se u skupinu vaskulitisa koji zahvaćaju pretežno male krvne žile. Drugi vaskulitisi iz skupine vaskulitisa koji zahvaćaju male krvne žile su vaskulitisi obilježeni odlaganjem imunokompleksa u stijenci zahvaćenih krvnih žila. Za razliku od vaskulitisa povezanih s protutijelima ANCA (pauci imuni) u ovoj je skupini karakterističan histološki nalaz obilnih imunodepozita u stijenci krvne žile.⁴

Konsenzus u Chapell Hillu iz 2012. godine predlaže uvođenje dviju novih skupina vaskulitisa – vaskulitise udružene sa sustavnom bolesti te vaskulitise s vjerojatno poznatom etiologijom (tzv. sekundarni vaskulitisi). U obje kategorije su terapijski postupak ali i liječenje usmjereni na osnovnu bolest.³

Zadržavanje osnovnog načela podjele vaskulitisa prema veličini krvne žile, uvažavanje novih spoznaja o patogenezi i uvođenje novih skupina vaskulitisa, terminološke promjene s izbjegavanjem eponima te pokušaj izbora imena koje bolje opisuje pojedini entitet – osnovne su značajke nove nomenklature predložene na skupu u Chapel Hillu 2012. godine. Vrlo je izvjesno da predložena nomenklatura nije konačna te da će i ona s vremenom doživjeti izmjene. Uspr-

kos mogućim primjedbama može se zaključiti da je nova podjela pragmatična, praktična i prihvatljiva za svakodnevni klinički rad s bolesnicima te da istodobno pruža dobru polaznu osnovu za klinička i temeljna istraživanja vaskulitičnih entiteta.

LITERATURA

1. *Hunder GG, Arend WP, Bloch DA i sur.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065–67
2. *Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur.* Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
3. *Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012;65:1–11.
4. *Stone JH.* The classification and epidemiology of systemic vasculitis. U: *Harris ED, Budd RC, Firestein GS i sur.* ur. *Kelley's textbook of rheumatology*, 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1336–42.
5. *Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R.* Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011(suppl1):11–123.
6. *Kallenberg CGM.* Biology and immunopathogenesis of vasculitis. U: *Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH,* ur. *Rheumatology*, 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008, str. 1499–1508.

KLINIČKA OBILJEŽJA VASKULITISA POVEZANIH S ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM PROTUTIJELIMA

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES ASSOCIATED VASCULITIS

JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES, MELANIE-IVANA ČULO, ANAMARIJA SUTIĆ*

Deskriptori: Vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima – klasifikacija, dijagnoza; Poliangiitis s granulomatozom – dijagnoza; Poliangiitis s eozinofilnim granulomima – dijagnoza; Mikroskopski poliangiitis – dijagnoza

Sažetak. ANCA vaskulitisi su rijetke bolesti, koje se u prosjeku javljaju u 30 na milijun stanovnika. Riječ je o sistemskim nekrotizirajućim vaskulitisima (histološki se nalazi nekroza medije uz upalu intime i adventicije), a u pojedinim ANCA vaskulitisima granulomi okružuju krvne žile. U skupinu ANCA vaskulitisa ubrajaju se poliangiitis s granulomatozom (GPA), nekad nazivan Wegenerovom granulomatozom, mikroskopski poliangiitis (MPA) i poliangiitis s eozinofilnim granulomima (EGPA), prije poznat kao Churg-Straussov vaskulitis. Prema novoj nomenklaturi eponimi se zamjenjuju odgovarajućim opisnim nazivima za pojedine entitete. ANCA vaskulitisi čine zasebnu skupinu vaskulitisa s obzirom na to da najčešće zahvaćaju malene, katkad i srednje velike krvne žile, obično su udruženi s ANCA protutijelima i povezani s visokim rizikom od nastanka glomerulonefritisa te dobrim odgovorom na imunosupresivno liječenje ciklofosfamidom.

Descriptors: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – classification, diagnosis; Wegener granulomatosis – diagnosis; Churg-strauss syndrome – diagnosis; Microscopic polyangiitis – diagnosis

Summary. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides are rare diseases, with the average of 30 new cases per million inhabitants per year. Their main characteristic is systemic involvement with necrosis of the vessel

* Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava (prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles, dr. med.; Melanie-Ivana Čulo, dr. med.; Anamarija Sutić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Morović-Vergles, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: jmorovic@kdb.hr

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

walls (histological changes showing necrosis of the media and inflammation of adventitia and intima). In some forms granulomas may be found surrounding the vessels. ANCA-associated vasculitides include granulomatosis with polyangiitis (GPA, previously called Wegener's), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, previously called Churg-Straus). Honorific eponyms are now changing to a disease-descriptive or etiology-based nomenclature. ANCA-associated vasculitides are a distinctive group of vasculitides because they dominantly involve small sized vessels, sometimes even medium sized vessels, are associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies with high risk of developing glomerulonephritis and respond well to immunosuppression with cyclophosphamide.

Liječ Vjesn 2014;136:226–229

ANCA vaskulitisi čine zasebnu skupinu s obzirom na to da su upalom najčešće zahvaćene malene, katkad i srednje velike krvne žile i obično su udruženi s ANCA protutijelima. U ovu skupinu ubrajaju se poliangiitis s granulomatozom (GPA), nekad nazivan Wegenerovom granulomatozom, mikroskopski poliangiitis (MPA) i poliangiitis s eozinofilnim granulomima (EGPA), prije poznat kao Churg-Strausov vaskulitis. Dije mnoga zajednička klinička obilježja, ali imaju i neke različitosti po kojima se može dijagnosticirati pojedini entitet. Navedeno utječe na odabir liječenja, a ujedno i prognozu bolesnika.

1. Poliangiitis s granulomatozom (GPA)

Glavno obilježje GPA jest granulomatozna nekrotizirajuća upala sluznice gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava. Kod zahvaćenosti gornjeg dijela dišnog sustava (uho, grlo, nos) koja se javlja u 75% bolesnika na samom početku bolesti, bolesnici imaju bolne i/ili bezbolne ulceracije sluznica. Javljaju se gnojna ili krvava sekrecija iz nosa, kraste, kronični rinitis, sinusitis, otitis media, mastoiditis s posljedičnim gubitkom sluha, sedlasti nos, perforacija nosnog septuma i/ili subglotična stenozna s promuklošću i stridorom.^{1,2} Kod zahvaćenosti donjeg dijela dišnog sustava, koja je prisutna u 2/3 bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze, tipični je radiološki nalaz fiksni infiltrati, a u svakoga drugog bolesnika nalaze se noduli s kavitacijama i/ili alveolarni kapilaritis (u 8 – 12% bolesnika) u kojih se u BAL-u nađe krv.² Klinički se zahvaćenost donjeg dijela dišnog sustava očituje hemoptizama, hemoptoama, zaduhom, intolerancijom napora, bolima u prsima, a rjeđe akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS-om). U bolesnika se nerijetko javlja i anemija.²

Bubreg je nakon gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava najčešće zahvaćen organ. Često se zahvaćenost bubrega očituje klinički brzoprogresivnim glomerulonefritsom. Učestalost zahvaćenosti bubrega, ovisno o kliničkim studijama, kreće se od 40 do 100% (potonji podatak ako su kliničke studije provedene na nefrološkom odjelu).³ Patohistološki se u biopsiji bubrega nalazi žarišni, nekrotizirajući, polumjesečasti (*rescentic*), pauci-imunosni glomerulonefritis.^{3,4}

U oko 30% bolesnika zahvaćen je neurološki sustav. Većinom je riječ o zahvaćenosti perifernoga živčanog sustava, i to uglavnom na samom početku bolesti. Najčešće se javlja mononeuritis multiplex (u oko 79%), rjeđe simetrična senzomotorna polineuropatija, dok je zahvaćenost središnjega živčanog sustava, obično u kasnijoj fazi bolesti, rijetka (6 – 13%). Zahvaćenost središnjega živčanog sustava klinički se očituje pahimeningitisom, cerebrovaskularnim inzultom, encefalopatijom, glavoboljom ili konvulzijama.⁵

Koža je zahvaćena u 10 – 15% bolesnika, što se očituje brojnim morfama. Najčešće se javljaju palpabilna purpura (slika 1.), nekrotizirajuće papule ekstenzornih površina udova, potom noduli s patohistološkim nalazom granuloma i/ili nekrotizirajućeg vaskulitisa. Od kožnih promjena u GPA se nalazi i livedo retikularis, a rjeđe ulceracije.⁶



Slika 1. *Palpabilna purpura*
Figure 1. *Palpable purpura*

Oko je rijetko zahvaćeno (najčešće se radi o episkleritisu/skleritisu), dok je zahvaćenost srca iznimno rijetka (0 – 10%).

Razlikuju se dva oblika GPA: sistemski/generalizirani i limitirani/lokalizirani. Sistemski, generalizirani oblik GPA vaskulitis je pretežno s prevagom, odnosno središnjom ulogom limfocita Th2. Često u ovom obliku GPA i nakon što se postigne kontrola nad bolesti i dalje perzistira i zaostaje lokalno aktivna bolest gornjeg dijela dišnog sustava. U ovom je obliku tipično zahvaćen bubreg, a i pluća s posljedičnim alveolarnim krvarenjem, a nerijetko i drugi organi odnosno organski sustavi.⁶ U pravilu prisutni su opći simptomi: povišena tjelesna temperatura, gubitak tjelesne težine, artralgijske i/ili mialgijske, a u oko 90% bolesnika prisutna su i protutijela c-ANCA. U lokaliziranome (limitiranom) obliku GPA pretežno se nalaze granulomatozne lezije, a središnju ulogu imaju limfociti Th1. Ovaj se oblik naziva limitiranim jer je uglavnom ograničen (limitiran) na gornji dio dišnog sustava, dok je rjeđe zahvaćena koža (u oko 1/3 bolesnika), što ujedno može biti i jedina manifestacija bolesti. Javlja se češće u žena mlade životne dobi. U oko 50% bolesnika pozitivna su c-ANCA protutijela. Karakteristična je za ovaj oblik GPA pojava relapsa. Nadalje, limitirani oblik može prijeći u sistemski, a u do 80% bolesnika s limitiranim oblikom bolesti tijekom vremena razvije se glomerulonefritis.⁷

2. Mikroskopski poliangiitis (MPA)

Većina bolesnika s MPA ima opće simptome bolesti (56 – 76%) prije postavljanja dijagnoze, kao što su povišena tjelesna temperatura, mialgijske, artralgijske/artritisne te gubitak tjelesne težine. Čest je indolentni tijek bolesti od nekoliko mjeseci ili čak godina prije dijagnosticiranja MPA s blagim generaliziranim simptomima ili povremenim hemoptizama

(koje često prođu nezapaženo).^{3,8} Glavna značajka MPA je zahvaćenost bubrega s kliničkom slikom brzoprogresivnoga glomerulonefritisa. Većina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima oštećenje bubrega koje brzo progredira ako se ne liječi.⁹ U početku bolest bubrega može biti »tihan« (mikrohaturija i/ili proteinurija u 90% bolesnika). Bolesnici mogu imati i do nekoliko blažih relapsa MPA koji budu klinički neprepoznati pa se u trenutku dijagnoze u biopatu bubrega već nalaze »ožiljci«. Zahvaćenost bubrega može biti jedino očitovanje bolesti pa se govori o »limitiranoj bubrežnoj bolesti«, no u većine se bolesnika tijekom vremena, ako se ne liječe, razvije kompletna klinička slika MPA.¹⁰

Zahvaćenost uretera (upala s nalazom nekrotizirajućeg vaskulitisa uretera uz stenozu) tipičnija je za GPA, a rijetka u MPA.

Koža je zahvaćena u svakoga drugog bolesnika. Najčešći je nalaz makulopapuloznih purpurnih lezija na donjim udovima. Također se javljaju ulceracije u ustima, nekroze i ulceracije kože, noduli, livedo retikularis, eritem prstiju i oteklina lica.

Pluća su zahvaćena u 25 – 55% bolesnika. Kod GPA kao i kod Goodpastureova sindroma može se javiti plućni kapilaritis s alveolarnom hemoragijom, a klinički očitovati hemoptizama, zaduhom, ARDS-om, bronhijalnim arteritisom i/ili difuznim alveolarnim oštećenjem s posljedičnom fibrozom pluća.^{11,12}

Neurološki sustav zahvaćen je u oko 20% bolesnika (SZS i PŽS). Mononeuritis multiplex najčešće se javlja i čini 2/3 svih kliničkih očitovanja zahvaćenosti neurološkog sustava. Rjeđe se javlja simetrična senzomotorna polineuropatija u koje se u biopatu suralnog živca u 80% bolesnika nalazi nekrotizirajući vaskulitis. SZS i kranijalni živci zahvaćeni su u manje od 10% bolesnika.

Gastrointestinalni sustav rijetko je zahvaćen (1 – 3%), što se klinički očituje bolima u trbuhu, krvarenjem zbog ishemije tankog i debelog crijeva, odnosno posljedičnim ulceracijama i perforacijama. I kardiovaskularni sustav zahvaćen je rijetko u bolesnika s MPA. Najčešće se to očituje supkli-

ničkim infarktomiokarda sa zatajenjem srca i/ili perikarditisom.

Zahvaćenost oka očituje se upalom vjeda, iridociklitisom (anteriornim uveitisom), skleritisom, koroiditisom /koro-retinitisom (posteriornim uveitisom) i/ili retinalnim vaskulitisom.¹³

Značajka GPA je zahvaćenost gornjeg dijela dišnog sustava, dok se u MPA eventualno može javiti negranulomatozna, neerozivna upala sinusa. U tablici 1. navedena su osnovna obilježja GPA i MPA.

3. Poliangiitis s eozinofilnim granulomima (EGPA)

Obilježje EGPA je sistemski vaskulitis malih krvnih žila s nalazom eozinofilije i ekstravaskularnih granuloma u bolesnika s astmom, alergijskim rinitisom i sinusitisom. Najčešće su zahvaćena pluća iako svaki organ može biti zahvaćen. EGPA se razlikuje od ostalih ANCA vaskulitisa po češćem zahvaćanju srca i gastrointestinalnog sustava.

Karakteristične su tri faze bolesti: prodromalna, eozinofilna i vaskulitična faza.¹⁴ U prodromalnom periodu bolesnici se liječe od astme i/ili drugih alergijskih bolesti kao što su alergijski rinitis i polipoza sinusa. U nekih bolesnika prodromalni period može trajati i do 30 godina! Eozinofilnu fazu označavaju periferna eozinofilija i eozinofilna infiltracija brojnih organa, najčešće pluća i gastrointestinalnog sustava pa se očituje Löfflerovim sindromom, kroničnim eozinofilnom pneumonijom i eozinofilnim gastroenteritisom. Eozinofilni infiltrati u ovoj fazi bolesti mogu se pojavljivati i povlačiti i godinama prije razvoja sistemskog vaskulitisa. Sistemski bolest razvija se u prosjeku 8 – 10 godina nakon dijagnoze astme,¹⁵ no ako se razvije ranije, to su bolesnici s često lošijom prognozom. U trećoj fazi bolesnici imaju opće simptome bolesti. Važno je napomenuti da u bolesnika ne moraju biti prisutne sve tri faze bolesti, niti moraju biti u slijedu.

Astma je glavno obilježje EGPA i u gotovo svih bolesnika prethodi razvoju EGPA. Astma se obično dijagnosticira kasnije, oko 35. godine života. Učestalost i težina astmatskih napadaja rastu prije pojave vaskulitisa i oko polovine bolesnika za kontrolu astme treba primjenu sistemskih glukokortikoida i nerijetko zahtijevaju hospitalno liječenje, dok je u trenutku pojave sistemskog vaskulitisa (treće faze bolesti) karakteristična značajna remisija astme. U bolesnika s astmom koji se liječe glukokortikoidima ne mora biti eozinofilije kao ni ostalih obilježja EGPA.¹⁶ Diferencijalno-dijagnostički moraju se isključiti infekcija parazitima i hipereozinofilni sindrom (u kojeg je karakteristična mutacija FIP1L1-PDGFRA).

Zahvaćenost pluća očituje se prisutnošću plućnih infiltrata (38 – 77%), koji su karakteristično tranzitorni i migrirajući. Pleuralni je izljev rijedak (3%). Gornji dio dišnog sustava zahvaćen je u 3/4 bolesnika i klinički se očituje alergijskim rinitisom, polipozom sinusa i često maksilarnim sinusitisom.

Od neuroloških manifestacija bolesti često se, kao i u drugim ANCA vaskulitisima, javlja mononeuritis multiplex (64 – 75%), dok je središnji živčani sustav rijetko zahvaćen, ali s lošijom prognozom.

U 50% bolesnika zahvaćeno je srce što je i glavni uzrok smrtnog ishoda u bolesnika s EGPA (odgovorno za oko 50% smrtnih ishoda). Riječ je o granulomatoznoj infiltraciji miokarda i koronarnih krvnih žila s mogućnošću posljedičnoga brzog kongestivnog zatajenja srca, nastanka aritmija, perikarditisa, dok se angina pectoris i infarkt miokarda

Tablica 1. Obilježja GPA i MPA
Table 1. Characteristics of GPA and MPA

| | Poliangiitis s granulomatozom (GPA) /Poliangiitis with granulomatosis (GPA) | Mikroskopski poliangiitis (MPA) /Microscopic poliangiitis (MPA) |
|--|---|---|
| Značajke /Characteristics | granulomatozna upala respiratornog sustava /granulomatous inflammation of respiratory tract | nema granulomatozne upale /without granulomatous inflammation |
| Bubrežne promjene /Renal impairments | fokalni, segmentalni, nekrotizirajući, proliferativni glomerulonefritis /focal, segmental, necrotizing, proliferative glomerulonephritis | fokalni, segmentalni, nekrotizirajući, proliferativni glomerulonefritis /focal, segmental, necrotizing, proliferative glomerulonephritis |
| Plućne promjene /Pulmonary impairments | infiltrati, čvorići, hemoragije, alveolarni kapilaritis /infiltrates, nodules, hemorrhage, alveolar capillaritis | hemoragije, alveolarni kapilaritis /hemorrhage, alveolar capillaritis |
| ANCA | najčešće PR3 (75 – 90%) /most often PR3 | najčešće MPO (50 – 80%) /most often MPO |
| Ostale promjene /Other | perforacija nosnog septuma; sedlasti nos; mononeuritis multiplex/nasal septal perforation; saddle-nose; mononeuritis multiplex | mononeuritis multiplex; vrućica /mononeuritis multiplex, fever |

rijetko javljaju. Za procjenu zahvaćenosti srca metoda pretrage je magnetska rezonancija.¹⁷

Gastrointestinalni sustav često je zahvaćen (37 – 62%). Vaskulitis s posljedičnom ishemijom crijeva klinički se očituje bolima u trbuhu, krvarenjem, ulceracijama i perforacijama crijeva s uglavnom lošom prognozom za bolesnika.¹⁸

Kožna očitovanja slična su kao i u drugim ANCA vaskulitima. Javljaju se u oko 50% bolesnika u obliku purpura, nodula, livedo retikularisa, urtikarija, nekroza i ulceracija kože. Bolesnici često imaju artralgijske, dok je artritis rijedak, nije erozivna, ne rezultira deformacijama i zahvaća velike zglobove. Bubrezi su rjeđe zahvaćeni (oko 22%), čest je nalaz fokalnoga segmentalnoga glomerulonefritisa s nekrotizirajućim, polumjesečastim lezijama.¹⁹ Zahvaćenost oka očituje se uveitisom, retinalnim vaskulitisom, episkleritisom i konjunktivalnim nodulima.

Protutijela anti-MPO pozitivna su u samo 30 – 40% bolesnika. Jasna razlika u kliničkoj slici u ovisnosti o prisutnosti odnosno odsutnosti protutijela upućuje na mogućnost da se radi o različitim patogenetskom mehanizmu nastanka bolesti (citotoksičnost samih eozinofila u odsutnosti protutijela), što je predmet daljnjeg istraživanja.

Zaključak

Moguće posljedice svih ANCA vaskulitisa, pogotovo neprepoznatih i neadekvatno liječenih jesu periferna neuropatija s neurološkim deficitom, terminalno zatajenje bubrega i srca, potom brojne maligne bolesti, neplodnost i preuranjena ateroskleroza s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. U prvim mjesecima bolesti smrtni ishodi u pravilu su posljedica teške, aktivne bolesti usprkos adekvatnom liječenju ili infekcija kojima su bolesnici podložniji zbog primjene imunosupresivnih lijekova. U kasnijim pak fazama bolesti uzrok smrti je u kardiovaskularnim ili malignim bolestima od kojih potonje mogu biti i posljedicom samog liječenja. Prema novijim kliničkim istraživanjima u bolesnika s GPA, MPA i EGPA povećan je rizik, u aktivnim fazama bolesti, od duboke venske tromboze, ali zasada bez preporuka za primjenu tj. profilaksu antikoagulantnim lijekovima u aktivnim fazama bolesti.²⁰

Zaključno, s obzirom na sve navedeno, rana dijagnoza (što podrazumijeva prepoznavanje brojnih i različitih kliničkih očitovanja bolesti) i rano adekvatno liječenje bolesnika s ANCA vaskulitisom preduvjet su bolje prognoze, preživljenja i kvalitete života bolesnika.

LITERATURA

1. Solans-Laue R, Bosch-Gil J, Canela M i sur. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008;17:832–6.
2. Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009;136:1101–11.
3. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1999;131:656–63.
4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC i sur. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–36.
5. Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS, Specks U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:E5.
6. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA i sur. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:605–12.
7. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299–309.
8. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–23.
9. Guillevin L, Durand Gasselien B, Cevallos R i sur. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421–30.
10. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004;65:2145–52.
11. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39–50.
12. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ i sur. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985;56:467–83.
13. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:445–53.
14. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:21–8.
15. Cottin V, Khouatra C, Dubost R i sur. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy* 2009;64:589–95.
16. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320–23.
17. Neumann T, Manger B, Schmid M i sur. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:236–43.
18. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M i sur. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270–81.
19. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U i sur. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;47:770–9.
20. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stagemn CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis-incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:530–34.