

Diagnostic tardiv într-un caz de granulomatoză cu poliangeită (Wegener) cu manifestări inițiale articulare

Abstract

Delayed diagnosis in a case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with initial predominance of joint involvement

The authors present the case of a 53-year-old female, initially admitted in a rheumatology department for fever and diffuse arthritis – being diagnosed with sero-positive rheumatoid arthritis. Although the chest X-ray and CT scan of thorax showed several abnormal features (medium lobe atelectasis, pseudo-cyst in the posterior segment of the right upper lobe with satellite millitary nodules, mediastinal lymph node enlargement), the investigations performed in our pneumology department couldn't establish the etiology of radiological abnormalities. With non-steroidal antiinflammatory treatment, the patient got worse, being readmitted in our hospital after 3 months for high fever, diffuse arthralgia with functional impairment, small hemoptysis, loss of hearing and left ear ache and on chest X-ray with bilateral macronodules, some of these with cavitation. The investigations showed a slight alveolar hemorrhagic syndrome, positive cANCA antibodies, negative antiCCP antibodies – the diagnosis of Wegener's granulomatosis with lung and ENT involvement being established. Puls-therapy with Solumedrol and i.v. Cyclophosphamide was thereafter initiated with a favorable evolution. This case is special because of the initial misdiagnosis due to the atypical pulmonary manifestations and the non-specific paraclinical findings, in the context of diffuse arthritis with positive rheumatoid factor.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, Wegener, rheumatoid factor, arthritis, alveolar hemorrhagic syndrome

Rezumat

Se prezintă cazul unei paciente de 53 de ani, internată inițial într-un serviciu de reumatologie pentru sindrom febril și artralgie - diagnosticată cu poliartrită reumatoidă sero-pozitivă. Deși aspectul radiologic pulmonar nu era normal la acea dată (atelectazie de lob mediu, imagine pseudochistică lob superior drept cu micronoduli sateliți, adenopatii mediastinale), investigațiile efectuate în serviciul nostru nu au putut stabili cu certitudine etiologia modificărilor radiologice. Sub tratament antiinflamator non-steroidian, evoluția a fost nesatisfăcătoare, pacienta fiind readmisă în clinica noastră după 3 luni cu febră înaltă, artralgie difuze cu impotență funcțională, hemoptizii minime, hipoacuzie și otalgie stângă și imagini macronodulare, unele excavate, situate în ambele câmpuri pulmonare. Investigațiile efectuate au evidențiat, de această dată, un sindrom hemoragic alveolar ușor, anticorpi cANCA pozitivi, anticorpi antiCCP negativi, stabilindu-se diagnosticul de granulomatoză Wegener cu determinări pulmonare, posibil și ORL. Ulterior, s-a inițiat puls-terapie cu solumedrol și ciclofosfamidă i.v., cu evoluție favorabilă. Particularitatea cazului este reprezentată de eroarea de diagnostic inițial, din cauza manifestărilor pulmonare atipice și rezultatelor investigațiilor lipsite de relevanță, în context de artrită difuză cu factor reumatoid pozitiv.

Cuvinte-cheie: granulomatoză cu poliangeită, Wegener, factor reumatoid, artrită, sindrom hemoragic alveolar

Anca Macri¹,
Ruxandra Ulmeanu²,
Florin Mihălțan¹,
Gabriela Popa¹,
Radu Stoica³

Institutul de Pneumoftiziologie
„Marius Nasta” București

1. Secția Pneumologie III

2. Serviciul de Bronhologie

3. Secția ATI

Correspondență:

Anca Macri,
secția Pneumologie III –
Institutul de Pneumoftiziologie
„Marius Nasta” București,
Șos. Vililor nr. 90, sector 5,
050159, București, România
e-mail: ancamacri@yahoo.com

Istoric

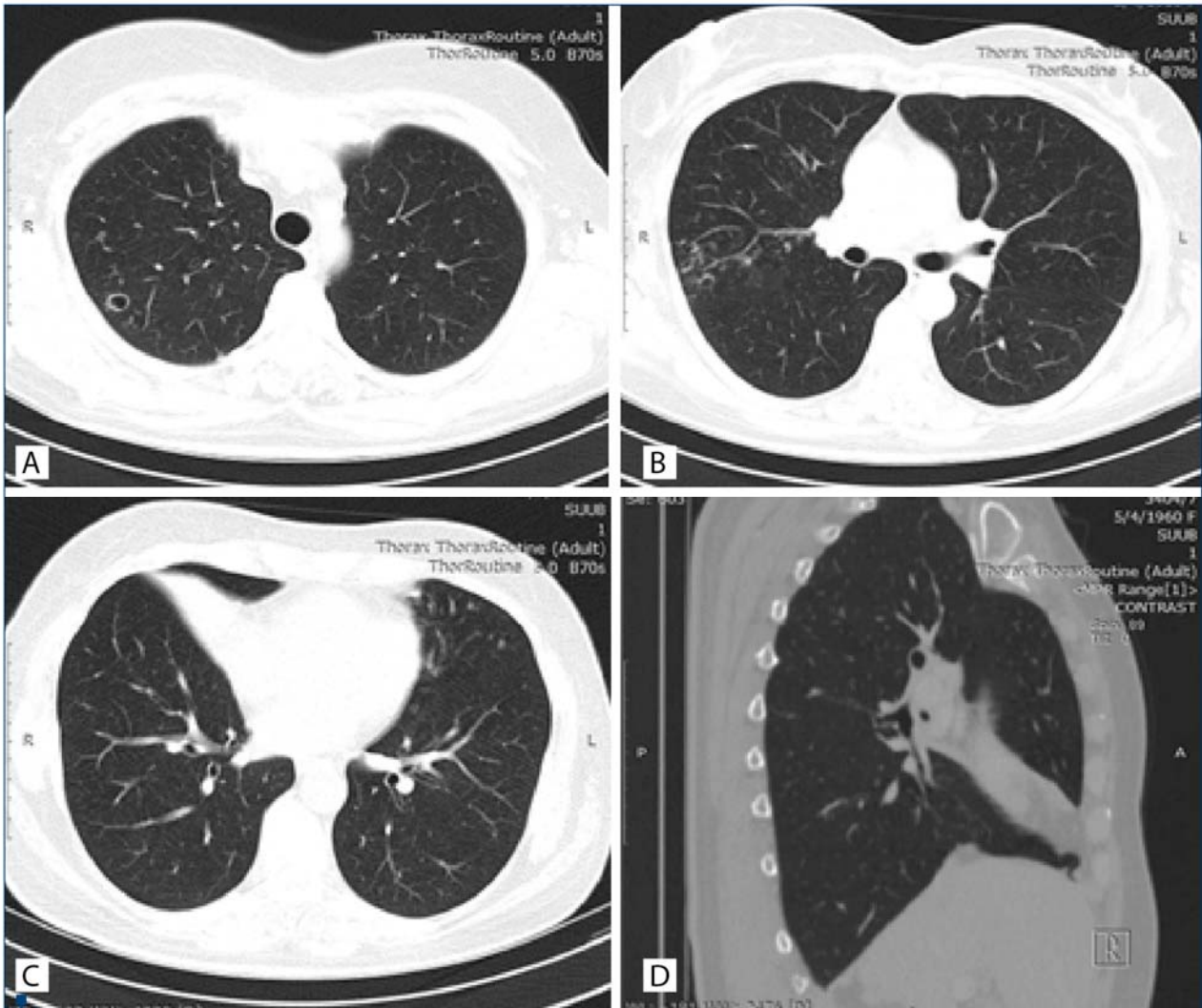
Episodul iunie - iulie 2013:

Pacienta T.V., în vârstă de 53 ani, nefumătoare, fără expunere la noxe profesionale și fără antecedente patologice personale semnificative, a fost inițial evaluată într-un serviciu de reumatologie pentru sindrom reumatoid manifestat prin artrite difuze cu impotență funcțională parțială, sindrom febril. În contextul clinic descris și în prezența unui sindrom biologic inflamator prezent, asociind rezultat pozitiv pentru factorul reumatoid (FR) seric, s-a stabilit diagnosticul de „poliartrită reumatoidă seropozitivă” și s-a recomandat tratament pe termen lung cu antiinflamator nesteroidian (meloxicam 15 mg/zi).

Radiografia toracică efectuată la acea dată, completată ulterior de examen CT toracic au evidențiat ano-

malii polimorfe: atelectazie de lob mediu fără proces expansiv centro-hilar; opacități miliare pe fond de interstițiu densificat reticulo-micronodular, asociate cu o unică imagine de hipertransparență circumscrisă cu perete subțire și contur net, de 1 cm diametru, situată apico-dorsal în lobul superior drept; minime bronșiectazii bilaterale; adenopatii mediastinale izolate în etajul mijlociu mediastinal, cea mai mare situată laterotraheal drept inferior de circa 1,7 cm, posibil conținând mici concrețiuni calcare (figurile 1a, 1b, 1c, 1d).

Fibrobronhoscopia a evidențiat tracțiuni, cuduri, deformări de statică bronșică, fără leziuni proliferative endobronșic, cu secreții mucopurulente aderente cu aspect de mulaje ce proveneau din periferia lobare medii. Rezultatele prelevatelor au fost non-diagnostice: BAAR negativ, lavaj bronhoalveolar - aspect sugestiv



Figurile 1a-1d. Imagini CT torace iunie 2013 (imagine pseudo-chistică segment dorsal lob superior drept, micronoduli miliari sateliți, atelectazie lob mediu)

pentru proces supurativ (număr total celule: 224×10^6 cu 82% granulocite neutrofile, floră microbială prezentă).

Pletismografia a arătat valori normale ale volumelor pulmonare, debitelor ventilatorii și rezistenței centrale la flux; difuziunea alveolo-capilară a fost în limite normale.

S-a efectuat **puncție ganglionară mediastinală ghidată ultrasonografic (EBUS)**, însă examenul histopatologic a evidențiat doar „limfadenopatie cronică nespecifică” (masă hematică ce înglobează limfocite, fragmente de țesut ganglionar cu histiocitoză sinusală).

În acest context, s-a recomandat continuarea la domiciliu a tratamentului recomandat din clinica de reumatologie, cu reevaluare peste 3 luni.

Episodul septembrie 2013:

Pacienta revine în luna septembrie a aceluiași an, cu stare generală alterată, febră ($38,3^{\circ}\text{C}$), poliartrită difuză cu impotență funcțională cvasicompletă, astenie fizică, tuse cu expectorație minimă hemoptoică, otalgie stângă cu hipoacuzie. Fenomenele nu s-au remis după

inițierea tratamentului corticosteroid cu Medrol 8 mg/zi, recomandat de medicul reumatolog.

Examenul clinic nu a evidențiat modificări notabile, cu excepția manifestărilor de poliartrită cu impotență funcțională pe toate articulațiile.

Radiografia toracică a arătat prezența unor multiple opacități macronodulare imprecis delimitate, de intensitate costală, unele cu hipertransparență centrală, situate în ambele câmpuri pulmonare (figura 2).

Examenul CT cranio-cerebral, toracic și abdominal cu substanță de contrast i.v., a arătat mastoidită stângă, procese de condensare triunghiulare cu bronhogramă aerică situate dorsal în LSD și în LM; condensarea din LSD are periferic trei imagini excavate cu pereți groși; mai multe imagini nodulare cu densitate centrală fluidă și parafluidă, de dimensiuni de până la 50 mm, cele mai mari parțial excavate, situate pulmonar bilateral. Adenopatii mediastinale în loja Baretty de 17 mm, precarinale de 14 mm, hilare bilateral de până la 20 mm, infracarinale de 15 mm (figurile 3a-3g).



Figura 2. Radiografie toracică incidentă frontală, septembrie 2013

Investigațiile de laborator: Hb=12,5 g/dl, Ht=36%, Tr=497000/mm³, L=9770/mm³ (Ne=65%, Ly=24,5%, Mo=6%, Eo=3,5%), uree=36mg/dl, creat=1 mg/dl, **TGP=66 UI/l, TGO=44 UI/l**, glicemie=119mg/dl, **VSH=100mm/h, fibrinogen=617,9mg/dl, protein C reactivă > 6mg/dl, factor reumatoid > 8**, test HIV 1,2: negativ, Ac anti-CCP negativi, **Ac cANCA=50U/ml** (VN<7U/ml), Ac pANCA<0,7U/ml (negativ). Examenul sumar de urină: numeroase epiteliile plate, frecvente epiteliile rotunde, frecvente leucocite, prezente levuri.

Pletismografia a evidențiat valori normale ale volumelor pulmonare, debitelor ventilatorii și rezistenței centrale la flux, dar cu difuziunea alveolo-capilară scăzută ușor și constanta de transfer normală.

Bronhoscopia a arătat aspecte endoscopice similare celor de la examinările anterioare; s-a efectuat lavaj bronhoalveolar fracționat (segment dorsal lob superior drept, lob mediu, teritorii inferioare lob inferior drept). Rezultatele lavajului bronhoalveolar (tabelul I) indică o alveolită neutrofilică și sindrom hemoragic alveolar ușor.

Diagnostic pozitiv

Contextul clinic amintit (sindrom febril asociind artralgiile, hemoptizii, hipoacuzie și otalgie), coroborat cu aspectul radiologic înalt sugestiv (macronoduli excavați) și cel de laborator (anticorpi cANCA pozitivi, sindrom hemoragic alveolar și alveolită neutrofilică) au permis

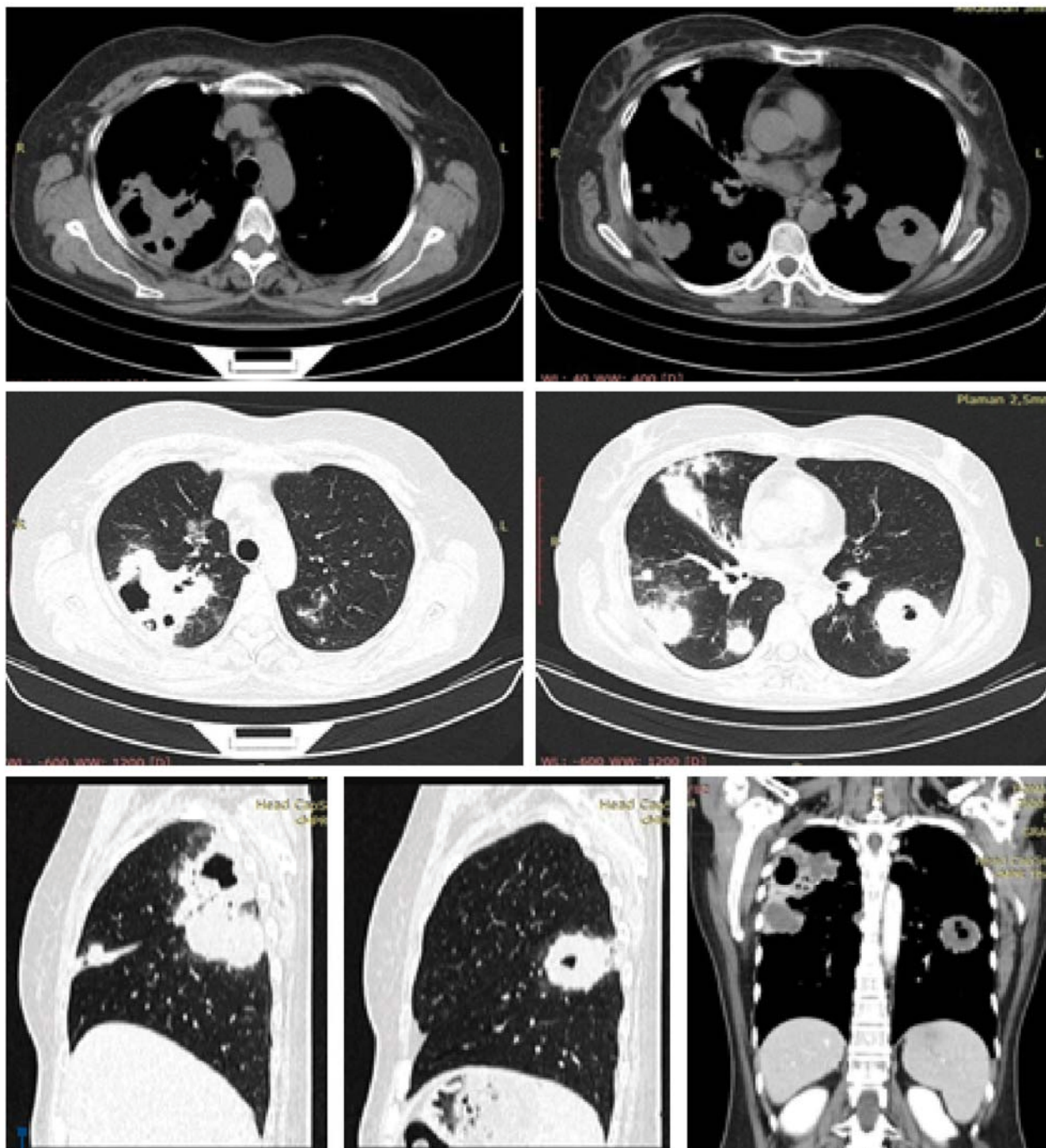
formularea diagnosticului de „Granulomatoză cu poliangeită (boală Wegener) cu manifestări pulmonare, articulare și posibil ORL”. Biopsia pulmonară, necesară pentru confirmarea histopatologică a diagnosticului și diferențierea de alte vasculite ANCA-pozitive, nu s-a efectuat, din cauza refuzului bolnavei.

Pacienta a fost ulterior transferată în clinica de reumatologie a Spitalului „Sf. Maria”, unde s-a inițiat pulstherapie cu Solumedrol și Ciclofosamidă, sub care evoluția clinică și cea radiologică au fost favorabile (răspuns clinic imediat al febrei și artralgiilor, remisiunea sindromului inflamator, regresia modificărilor radiologice pulmonare după 3 luni).

Discuții

Utilizarea factorului reumatoid (FR) drept criteriu unic de diagnostic al poliartritei reumatoide. Se știe că valoarea FR în diagnosticul poliartritei reumatoide (PR) este limitată (sensibil dar nespecific)¹⁻², ceea ce ar fi impus extinderea bilanțului inițial: utilizarea unor marker mai specifici pentru PR, ca Ac antiCCP, și explorarea mai multor boli cu mecanism autoimun (inclusiv granulomatoza Wegener) care puteau fi luate în discuție la o pacientă cu poliartralgii și sindrom febril.

O serie de alte situații³ pot determina reacții pozitive pentru FR: prezența complexelor imune circulante, mononucleoza infecțioasă, hepatita, sifilisul, sindromul Sjögren, sclerodermia, dermatopolimiozita, hiperga-



Figurile 3a-3g. Imagini CT torace, septembrie 2013: condensare excavată LSD, noduli pulmonari bilaterali cu densitate fluidă/parafluidă, unii excavați, atelectazie LM

maglobulinemiile, diferite pneumopatii, patologie limfoproliferativă B-celulară, diferite neoplazii, ciroza biliară primară, vârsta înaintată. Mai mult de 30% din pacienții cu LES care nu au semne de artrită reumatoidă au factorul reumatoid pozitiv. De asemenea, incidența rezultatelor pozitive la subiecți aparent sănătoși este de 3-5%.

Depistarea anticorpilor către peptida citrulinică ciclică (ACCP) reprezintă un test diagnostic de laborator optim în stabilirea diagnosticului pozitiv al artri-

tei reumatoide⁴. Testul este util pentru diagnosticarea artritei reumatoide seronegative (rata prezenței ACCP este 34-69%), pentru diagnosticul diferențial al artritei reumatoide cu alte maladii inflamatorii ale țesutului conjunctiv, precum și pentru evaluarea prognostică a riscului de dezvoltare a destrucțiilor articulare (specificitatea diagnostică: 57-82%, sensibilitatea diagnostică: 67-78%, valoarea predictivă pozitivă: 63-88%, valoarea predictivă negativă: 58-90%). La pacienții cu ACCP se observă o afectare

Tabelul 1 Rezultatul lavajului bronhoalveolar

Tip celule	Rezultat %	Valori normale %
Macrofage	58	> 84
Limfocite	4,2	< 13
Granulocite	37,6	< 3
Neutrofile	31,8	< 3
Eozinofile	5,8	< 0.5
Mastocite	0,2	< 0.5
Plasmocite	0	0
Celule epiteliale	23	
Celule tumorale	0	
Observații	Aspect ușor sanghinolent Siderofage 14% Colorație Ziehl-Neelsen negativă Fără floră microbiană sau fungi	

Tabelul 2 Manifestări de organ în cadrul vasculitelor ANCA-pozitive⁶

Organ afectat	Gran. Wegener	Poliangeita microscopică	Sindrom Churg-Strauss
Căi respiratorii superioare	90-95%	Nu	50-60%
Parenchim pulmonar	54-85%	20%	30%
Hemoragie alveolară	5-15%	10-50%	<3%
Glomerulonefrită	51-80%	60-90%	10-25%
Tract gastrointestinal	<5%	30%	30-50%
Ochi	35-52%	<5%	<5%
Sistem nervos	20-50%	60-70%	70-80%
Cord	8-16%	10-15%	10-15%
Piele	33-46%	62%	50-60%
Eozinofilie	Rar		Da
Astm	Nu*	Nu*	Da
Inflamație granulomatoasă	Da	Nu	Da

*Nu mai mult decât în populația generală

mai gravă a țesutului cartilajinos. Totodată, ACCP servește drept un indice prognostic important de dezvoltare a artritei reumatoide la persoane sănătoase (OP: 15,9), precum și la pacienți cu artrită recentă nediferențiată (OP: 37,8). Valoarea prognostică a metodei crește dacă este utilizată împreună cu factorul reumatoid. Până la momentul actual, combinația ACCP + factorul reumatoid a fost cea mai bună opțiune diagnostică în stabilirea diagnosticului de artrită reumatoidă.

Granulomatoza Wegener (denumire actuală: „granulomatoza cu poliangeită”) este o vasculită sistemică ce poate afecta orice organ, dar de obicei se manifestă prin granuloame în tractul respirator superior și inferior, glomerulonefrită și leziuni de vasculită ce afectează de regulă vasele medii și mici^{5, 6, 7, 8, 10}. Face parte din cadrul mai amplu al „vasculitelor ANCA- pozitive”, alături de poliangeita microscopică și sindromul Churg-Strauss⁶ (tabelul II).

Afectarea pulmonară din cadrul bolii se traduce clinic prin: dispnee, tuse însoțită frecvent de hemoptizii, febră, uneori dureri toracice. Din punct de vedere radiologic, determinarea pulmonară poate îmbrăca aspecte variate: noduli pulmonari bilaterali, frecvent excavați, infiltrate alveolare difuze (substrat lezional: hemoragia intra-alveolară), opacități reticulare sau pneumonice etc.^{7, 9}. Bronhoscopic, se pot întâlni aspecte variate: stenoza traheală subglotică, ulceratii, pseudotumori, sindrom hemoragic alveolar^{6, 11, 12}.

Afectarea renală este de tip glomerular și se manifestă sub formă de hematurie (în general, microscopică), cilindri hematici, proteinurie^{7, 8}.

Afectarea ORL este frecvent întâlnită, putând îmbrăca, de asemenea, aspecte polimorfe: rinosinuzită trenantă, ulceratii cu posibilă perforare a septului nazal, ulceratii bucale, gingivită, otită medie seroasă/purulentă, surditate prin afectarea urechii medii și perforație de timpan etc.^{8, 9, 11}.

Alte manifestări posibile în cadrul bolii^{6, 7}: articulare (artralgi), musculare (mialgi), cutanate (purpură, ulceratii, noduli subcutanați), oculare (pseudotumoră retroorbitală cu exoftalmie, uveită, episclerită, conjunctivită, afectare nerv optic), neurologice (neuropatii periferice sau/și de nervi cranieni, afectare SNC).

Anticorpilor c-ANCA (citoplasmatici) pozitivi, deși au specificitate mare pentru granulomatoza Wegener (~90%), nu pot susține diagnosticul de certitudine, pentru care este necesară efectuarea biopsiei din organele afectate (pulmonară, ORL, renală, cutanată etc.)^{5, 6, 12, 13}. Absența lor nu exclude diagnosticul de granulomatoză Wegener (sensibilitate redusă), dar pot fi utili în monitorizarea bolii.

Leziunea histologică tipică din granulomatoza Wegener^{8, 9, 11, 13} asociază: a) vasculita vaselor mici și medii cu formare de microabcese, infiltrate inflamatorii, necroză fibrinoidă; b) formare de granuloame cu histiocite „în palisadă” și celule gigante; c) necroză, formare de microabcese cu neutrofile. La nivel renal este frecvent întâlnit aspectul de glomerulonefrită

necrozantă pauciimună cu semilune – comună mai multor vasculite.

Tratamentul bolii Wegener necesită un diagnostic rapid de stadializare a leziunilor, urmat de asocierea precoce a corticoterapiei cu imunosupresoare. În cazurile severe (glomerulonefrită rapid progresivă, alveolită hemoragică), însoțite de o mortalitate de până la 50%, se recurge la puls-terapie lunară¹⁴ cu Solu-Medrol (500-1000 mg i.v., 3 zile), asociată cu Ciclofosfamidă (500-1000 mg/m²/3 zile i.v.), urmată de corticoterapie orală (echivalența unei doze de 40-60 mg/zi Prednison). Puls-terapia poate fi asociată cu plasmafereză¹⁵ sau cu administrare i.v. de imunoglobuline în doză mare (400 mg/kgc/zi, 5 zile/lună)¹⁶. Dacă după 6 pulsuri Solu-Medrol + Ciclofosfamidă (SMCPA) se obține remisiunea, se trece la terapia de consolidare¹⁷, înlocuind CPA cu Azatioprină (1,5-2 mg/kgc/zi p.o.) sau Micofenolat mofetil (1-2 g/zi)²⁰, pentru evitarea efectelor secundare pe termen lung ale CPA (afectare gonadică, cistită, neoplasm vezical).

În formele ușoare (în special cele cu afectare ORL, fără afectare pulmonară), se administrează inițial Prednison oral (1 mg/kgc/zi), cu scădere lentă a dozei - după cel puțin o lună de remisiune, asociată cu Metotrexat (7,5-20 mg/săptămână), sub control hematologic¹⁸.

În toate formele este utilă asocierea continuă de Cotrimoxazol (inițial 4 cp. de 480 mg/zi, apoi 2 cp./zi)¹⁹.

În formele severe, rezistente la puls-terapie, se poate recurge fie la alte imunosupresoare (15-dezoxispergualină), fie la terapie biologică (anti-TNFα^{21, 22}: Etanercept, Infliximab, sau anti-CD2023: Rituximab, în doză de 375 mg/m²/săptămână i.v., într-un ciclu de 4 săptămâni). Experiența privind eficacitatea și efectele secundare ale acestor agenți terapeutici în tratamentul bolii Wegener este însă limitată.

Dializa renală cronică, urmată de transplant renal, este utilă în formele cu evoluție spre insuficiență renală cronică.

Evoluția bolii este dictată în special de tipul de afectare renală¹⁰. Prezența insuficienței renale la debut (creatinină serică > 2 mg/dl), ca și persistența sedimentului „activ” (microhematurie, cilindri hematici) sunt factori prognostici de cronicizare.

Titulul ANCA poate fi util^{11, 12} în precizarea puseului acut al bolii, împreună cu testele de inflamație; cu toate acestea, valoarea lor în acest sens nu trebuie absolutizată.

Afectarea pulmonară este, în general, rapid reversibilă sub terapia combinată; totuși, alveolita hemoragică severă, însoțită de insuficiență respiratorie, necesită adesea protezare respiratorie și plasmafereză¹¹.

Inducerea remisiunii sub tratament se obține la aproximativ 75-93% din cazuri. Recăderile apar la 50% din cazuri în primii 5 ani^{10, 11}, în funcție de factorii de prognostic nefavorabil prezenți. Predictorii ai recăderilor sunt fie c-ANCA (antiproteinază 3) în titru cres-

cut, fie afectarea tractului respirator superior sau inferior, iar asocierea acestor factori implică o creștere de 3,7 ori a riscului de recădere.

Durata tratamentului pentru menținerea remisiunii nu este în prezent bine standardizată. În general, după o fază de inducere a remisiunii de 6 luni, urmează terapia de menținere a remisiunii de circa 12 luni. Pacienții cu recăderi repetate necesită tratamente prelungite de menținere a remisiunii¹¹.

Tratamentul produce la peste 45% din pacienți o multitudine de efecte adverse redutabile: complicații infecțioase, cistită hemoragică, cancer vezical, mielodisplazie. Alte efecte adverse frecvent citate sunt:

osteoporoză, diabet zaharat, infertilitate^{11, 12}.

Particularitatea cazului

Particularitatea cazului este reprezentată de dificultatea orientării inițiale către diagnosticul corect în fața unui tablou clinic dominat de manifestările articulare, asociind factor reumatoid pozitiv și determinări pulmonare nespecifice.

Principala lipsă o reprezintă speranța confirmării histopatologice a diagnosticului, care ar fi fost necesară pentru diferențierea clară de celelalte vasculite ANCA- pozitive. ■

Bibliografie

- Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog.
- Lothar Thomas. Autoantibodies in Systemic Rheumatic Diseases. In Clinical Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt /Main, Germany, 1 Ed., 1998; 810-811.
- <http://www.eurolab.md/ro/medicilor/algorithmi-de-diagnosticare/diagnosticul-de-laborator>; Sursa: Arthritis Research & Therapy 2008, 10:R142
- <http://www.eurolab.md/ro/medicilor/algorithmi-de-diagnosticare/diagnosticul-de-laborator>; Sursa: K. Egerer, H. Bang, A. Gailliard, K. Lthke, E. Feist, E.P. Rudolph, W. Berg, G.-R. Burmester.
- Macri A, Stoica R, Ion I, Dănilă E, Tănăseanu Șt. Granulomatoză Wegener cu sindrom de hemoragie alveolară severă. Pneumologia, 2007; 56; 3: 137-141.
- Specks U. Pulmonary Vasculitis, in Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, part IX: Disorders of the Pulmonary Circulation, 2008, The McGraw-Hill Companies, Inc.; 1449-1465.
- Cilț C - Algoritm de diagnostic în granulatozele cu determinări pulmonare, în Algoritm de diagnostic în pneumologie, sub redacția FI. Mihăițan, Editura Curtea Veche, București 2007, 143-146.
- De Remeo RA - Pulmonary vasculitis, in Fishman's manual of pulmonary disorders, 3rd edition, edited by Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. New York, McGraw Hill, 2002: 1357-1374.
- Specks U - Pulmonary vasculitis in interstitial lung diseases, 3rd edition, edited by MI Schwartz, King TE Hamilton, BC Decker, 1998: 507-534.
- Rubin LJ - Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension in Textbook of respiratory medicine, 3rd edition, edited by Murray JF, Nadel JA. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 1533-1557.
- Keogh K, Specks U - Pulmonary vasculitis, in Diffuse Lung Disease, edited by RP Baughman, RM du Bois, JP Lynch, AU Wells, Arnold, 2004: 11, 185-195.
- Langford CA, Hoffman GS - Wegener's granulomatosis, Thorax 1999; 54: 629-637.
- Cordier JF - Pulmonary vasculitis in Eur Resp Monography 2000, 14: 226-243.
- de Groot K, Adu D, Savage CO - The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. Nephrol Dialysis Transplant 2001; 16: 2018-2027.
- Gaskin G, Pusey CD - Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. Ther Apheresis 2001; 5: 176-181.
- Jayne DR, Black CM, Davies M, Lockwood CM - Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet 1991; 337: 1137-1139.
- Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC - A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. Arthritis Rheum 1999; 42: 2666-2673.
- Jayne DR - Conventional treatment and outcome of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Cleveland Clin J Med 2002; 69: S1110-S1115.
- Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG - Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 1996; 335: 16-20.
- Nowack R, Gobel U, Klooker P - 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: 1965-1971.
- WGNET Research Group. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGNET). Controlled Clin Trials 2002; 23: 450-468.
- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T - Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2002; 41:1303-1307.
- Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC - Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum 2001; 44: 2836-2840.