

บทความพิเศษ

Wegener's granulomatosis

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน และ ไพจิตร อัครนบดี

แผนกสูติศาสตร์ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Wegener's granulomatosis (WG) คือโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กซึ่งทำให้เกิดการเน่าตายของเนื้อเยื่อ (necrotizing small vessel vasculitis) โดยเฉพาะในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ปอด และไต โรคนี้มีรายงานครั้งแรกใน ค.ศ. 1931 โดยนักศึกษาแพทย์ชาวเยอรมันได้เขียนรายงานบรรยายลักษณะของโรคว่าคล้ายคลึงกับ periarteritis nodosa¹ ต่อมาใน ค.ศ. 1936² และ 1939³ Fredrick Wegener ซึ่งเป็นพยาธิแพทย์ได้รายงานผู้ป่วยที่มีอาการคล้ายคลึงกันอีก 3 ราย และได้ให้คำบรรยายโรคคร่าวๆ ไว้ว่า rhinogenic granulomatosis ของระบบหลอดเลือดและไต ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของ WG ได้ถูกรายงานเมื่อ ค.ศ. 1954⁴ ไว้อย่างละเอียด และในอีก 20 ปีถัดมาจึงเริ่มมีรายงานว่ารักษาด้วยยา corticosteroid ร่วมกับ cyclophosphamide⁵ สามารถทำให้ผู้ป่วยโรคนี้มีชีวิตยืนยาวขึ้น จึงถือได้ว่าเป็นจุดเริ่มต้นยุคใหม่ของการรักษา WG

WG ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม ANCA-associated vasculitis ทั้งนี้เพราะนอกจากจะมีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กแล้วยังตรวจพบผลบวกของ antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) ร่วมด้วย โรคอีก 2 โรคที่มีลักษณะพิเศษดังกล่าวและถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม ANCA-associated vasculitis เช่นเดียวกันคือ microscopic polyangiitis (MPA) และ Churg-Strauss syndrome (CSS)⁶

Small vessel vasculitis

Systemic vasculitis เป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดเป็นลักษณะเด่น⁷ สามารถแบ่งออกได้เป็นหลายชนิด โดยได้รับต้นฉบับเมื่อ 31 สิงหาคม 2547 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 5 กันยายน 2547 ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

อาศัยรูปแบบของการอักเสบ ขนาดและชนิดของหลอดเลือดที่อักเสบ รวมไปถึงระบบอวัยวะที่มีการอักเสบ โรคที่จัดอยู่ในกลุ่มหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ ได้แก่ WG, MPA, CSS, Henoch-SchÖnlein purpura, essential cryoglobulinemic vasculitis, และ cutaneous leukocytoclastic angiitis (ตารางที่ 1)

Antineutrophil cytoplasmic antibody

ANCA ได้ถูกตรวจพบและรายงานเป็นครั้งแรกใน ค.ศ. 1982 โดยพบในผู้ป่วยไตอักเสบชนิด pauci-immune glomerulonephritis⁸ ในขณะนั้นสันนิษฐานว่าเกิดจากการติดเชื้อ Ross River virus ซึ่งอยู่ในกลุ่ม arbovirus ต่อมาใน ค.ศ. 1985 มีรายงานถึงความสัมพันธ์ของ ANCA กับโรค WG¹⁰ จนกระทั่งหลายปีถัดมาจึงเริ่มมีรายงานความสัมพันธ์ของ ANCA กับโรค MPA และ idiopathic necrotizing glomerulonephritis^{11,12}

การตรวจหา ANCA ที่นิยมใช้ในปัจจุบันมี 2 วิธี คือ indirect immunofluorescence assay (IFA) และ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)¹³ การตรวจโดยวิธี IFA จะมีความไวในการวินิจฉัยโรคสูงกว่า แต่การตรวจโดยวิธี ELISA จะมีความจำเพาะต่อโรคมากกว่า การตรวจโดยวิธี IFA จึงนิยมใช้ในการทดสอบเพื่อคัดกรอง (screening test) เมื่อผลเป็นบวกแล้วจึงจะตรวจโดยวิธี ELISA เป็นการทดสอบเพื่อยืนยัน (confirmatory test) ต่อไป^{14,15} การตรวจโดยวิธี IFA นิยมใช้ ethanol-fixed neutrophil เป็น substrate ลักษณะของการติดสีเรืองแสงของ ANCA แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ cytoplasmic และ perinuclear staining¹³ (รูปที่ 1)

1. Cytoplasmic-ANCA (c-ANCA) คือ ANCA ที่ให้ผลติดสีเรืองแสงของ fluorescein ทั่วไปในบริเวณ cytoplasm ลักษณะเป็นแกรนูลหยาบๆ (coarse granule, centrally accentuated pattern) การจับของแอนติบอดีที่ บริเวณ cyto-

ตารางที่ 1 ชื่อและคำจำกัดความของโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ โดย Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis⁸

SMALL VESSEL VASCULITIS	
Wegener's granulomatosis [§]	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries. Necrotizing glomerulonephritis is common.
Churg-Strauss syndrome [§]	Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and blood eosinophilia.
Microscopic polyangiitis [§] (microscopic polyarteritis)	Necrotizing vasculitis with few or no immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles. Necrotizing arteritis involving small and medium-sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.
Henoch-SchÖnlein purpura	Vasculitis with IgA-dominant immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles. Typically involves skin, gut and glomeruli, and is associated with arthralgias or arthritis.
Essential cryoglobulinemic vasculitis	Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles, and associated with cryoglobulins in serum. Skin and glomeruli are often involved.
Cutaneous leukocytoclastic angiitis	Isolated cutaneous leukocytoclastic angiitis without systemic vasculitis or glomerulonephritis.

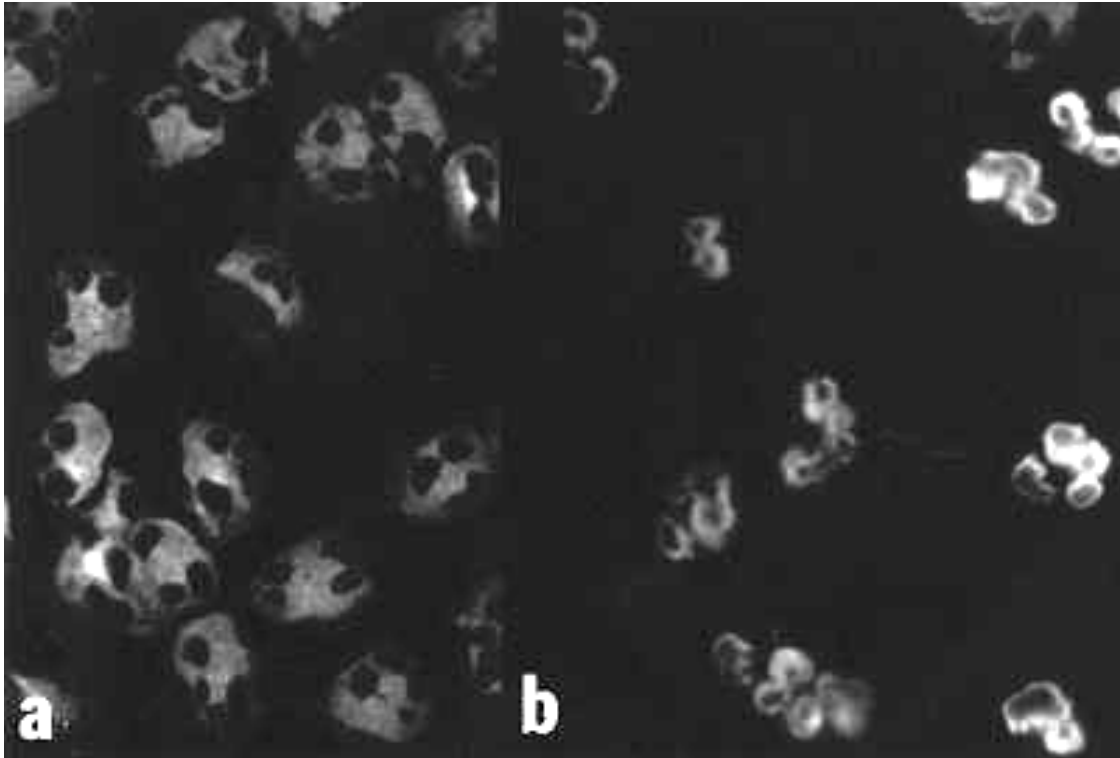
§ Strongly associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA)

plasm นี้ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 เกิดจากแอนติบอดีต่อ proteinase 3 (PR3)¹⁶⁻¹⁸ ส่วนน้อยเกิดจาก แอนติบอดีต่อ bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) และส่วนที่พบน้อยมากคือแอนติบอดีต่อ myeloperoxidase (MPO)¹⁹⁻²⁴ (ตารางที่ 2)

2. Perinuclear-ANCA (p-ANCA) คือ ANCA ที่ติดสีเรืองแสงของ fluorescein ใน cytoplasm บริเวณรอบๆ nucleus การติดสีในลักษณะนี้เกิดเพราะในระหว่างการย้อมนิวโทรฟิลด้วยเอทา

นอลนั้น แกรนูลซึ่งมีประจุบวกจะเคลื่อนที่เข้าหาและเรียงตัวรอบๆผนังของนิวเคลียสซึ่งมีประจุลบ การเรียงตัวของแกรนูลในลักษณะนี้จะไม่เกิดขึ้นหากย้อมนิวโทรฟิลด้วยฟอรมาลิน สำหรับแอนติเจนที่ทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีจนทำให้เกิดการเรืองแสงแบบนี้ส่วนใหญ่เป็น myeloperoxidase (MPO)^{11,25} ส่วนน้อยเป็น elastase^{26,27}, cathepsin G^{28,30}, lactoferrin^{22,31-34}, lysozyme²², azyrocidin^{20,35}, beta-glucuronidase^{36,37}, และ BPI^{20,38-40} (ตารางที่ 2)

การตรวจโดยวิธี ELISA จำเป็นต้องใช้ antigen ที่เหมาะสม



รูปที่ 1 แสดงผลบวกของ ANCA โดยวิธี indirect immunofluorescent assay a) classical ANCA (c-ANCA) และ b) perinuclear ANCA (p-ANCA)

ซึ่งนิยมใช้อยู่ 2 ชนิด^{14,41,42} คือ PR3 และ MPO สารทั้ง 2 ชนิดนี้พบใน azurophilic granules ของ neutrophil และ lysosomes ของ monocyte แอนติบอดีที่จับกับ PR3 และ MPO จะเรียกว่า PR3-ANCA (หรือ anti-PR3) และ MPO-ANCA (หรือ anti-MPO) ตามลำดับ ส่วนแอนติเจนชนิดอื่นๆ เช่น elastase, cathepsin G, lactoferrin, azurocidin, beta-glu-

curonidase, และ BPI ยังไม่เกี่ยวข้องซึ่งในการนำมาใช้ในทางคลินิก

โรคที่มีความสัมพันธ์กับ ANCA

กลุ่มโรคที่มีความสัมพันธ์กับ ANCA มากที่สุดคือ กลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็ก โดยเฉพาะ โรค WG ซึ่งจะตรวจพบ ANCA สูงถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรง

ตารางที่ 2 แอนติเจนเป้าหมายของ ANCA¹³

ANCA target antigen	Associated immunofluorescence pattern on ethanol-fixed PMN
Proteinase 3	c-ANCA; very rarely p-ANCA
Myeloperoxidase	p-ANCA; very rarely c-ANCA
Elastase	p-ANCA
Cathepsin G	p-ANCA
Azurocidin	p-ANCA
Lactoferrin	p-ANCA
Lysozyme	p-ANCA; atypical c-ANCA
Bactericidal/permeability-increasing protein	Atypical c-ANCA or p-ANCA

และร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง^{22,43-46} ดังนั้นการตรวจไม่พบ ANCA ในผู้ป่วยที่สงสัย WG จึงไม่สามารถตัดการวินิจฉัยโรคนี้¹³ ร้อยละ 80-95 ของ ANCA ที่ตรวจพบใน WG จะเป็น c-ANCA^{22,25} ส่วนที่เหลือเป็น p-ANCA เมื่อตรวจโดยวิธี ELISA จะพบว่า c-ANCA ที่พบส่วนใหญ่เป็น PR3-ANCA สำหรับความไวและความจำเพาะของ c-ANCA หรือ PR3-ANCA ในการวินิจฉัย WG จะสัมพันธ์กับความรุนแรงและการกำเริบของโรคในขณะที่ตรวจ^{44,47-49}

โรคอื่นๆ ในกลุ่มหลอดเลือดอักเสบนอกจาก WG ที่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-associated small vessel vasculitis) คือ MPA, CSS และ necrotizing crescentic glomerulonephritis ชนิดไม่ทราบสาเหตุ ความไวของ ANCA ในการวินิจฉัยโรคเหล่านี้แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 50-90 (ตารางที่ 3) จากการศึกษาของกลุ่มประเทศในทวีปยุโรปพบว่า c-ANCA มีความไวในการวินิจฉัย WG มากที่สุด รองลงมาเป็น necrotizing crescentic glomerulonephritis ชนิดไม่ทราบสาเหตุ MPA และ CSS ส่วนความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคสูงถึงร้อยละ 99¹⁵ แต่สำหรับโรคหลอดเลือดอักเสบชนิดอื่นๆ เช่น Henoch-Schönlein purpura⁵⁰⁻⁶¹, Kawasaki disease⁶²⁻⁶⁴, polyarteritis nodosa⁶⁵⁻⁶⁸, giant cell arteritis⁶⁹⁻⁷⁵, Takayasu arteritis⁷⁶⁻⁸⁰ และ Behcet's disease⁸¹⁻⁸⁶ แม้จะมีรายงานการตรวจพบ ANCA อยู่บ้างแต่ก็พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับ ANCA

ผู้ป่วย MPA จะสามารถตรวจพบ p-ANCA ได้ประมาณร้อยละ 40-80^{48,87-92} ส่วนใหญ่เป็นชนิด MPO-ANCA ส่วนน้อยเป็น PR3-ANCA ดังนั้นจะเห็นได้ว่าทั้ง MPO-ANCA และ

PR3-ANCA ตรวจพบได้ทั้งในโรค WG และ MPA ดังนั้นการตรวจพบ ANCA ชนิดใดชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองออกจากกันได้ ถึงแม้ว่าการวินิจฉัยแยกโรค 2 ชนิดนี้ออกจากกันเ็นบางครั้งกระทำไ้ยาก แต่ในทางคลินิกการวินิจฉัยแยกโรคอาจไม่จำเป็นมากนัก เพราะการรักษาของทั้ง 2 โรคนี้ไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วย CSS จะสามารถตรวจพบ ANCA ได้ประมาณร้อยละ 40-70^{15,22,93-98} ส่วนใหญ่เป็น MPO-ANCA และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค⁹⁵

โรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune diseases) เช่น rheumatoid arthritis¹⁰⁰⁻¹¹², systemic lupus erythematosus^{108,113-117}, Sjögren syndrome^{108,118-120}, scleroderma¹²¹⁻¹²⁹, polymyositis/ dermatomyositis¹⁰⁸, juvenile chronic arthritis¹³⁰⁻¹³², reactive arthritis^{103,133-135}, relapsing polychondritis^{136,137} และ antiphospholipid syndrome^{108,138} ก็มีรายงานว่าสามารถตรวจพบผลบวกของ ANCA ได้ โดยชนิดที่ตรวจพบส่วนใหญ่จะเป็น p-ANCA และอาจมีการตีตราแสดงแตกต่างไปจากปกติ (atypical pattern) ได้บ้าง ส่วน c-ANCA นั้นพบน้อยมาก สำหรับชนิดของแอนติเจนที่มีรายงานพบมีหลายชนิดได้แก่ lactoferrin, elastase, lysozyme, cathepsin G และ MPO เป็นต้น โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มโรคนี้จะมีอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบสูงขึ้น แต่การตรวจพบ ANCA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็กลับไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดอักเสบ^{139,140} ดังนั้นการตรวจหา ANCA ในผู้ป่วยกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตนเองจึงมีประโยชน์ในทางคลินิกน้อย

ตารางที่ 3 แสดงโรคที่มีความสัมพันธ์กับ ANCA (ดัดแปลงจาก Kallenberg CG. *Kidney Int*, 1994)⁹⁹

กลุ่มอาการ	ร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลบวกของ ANCA ชนิด PR3 หรือ MPO
Wegener's granulomatosis	90
Microscopic polyangiitis	75
Idiopathic crescentic glomerulonephritis	70
Churg-Strauss syndrome	50
Polyarteritis nodosa	10
Henoch-Schönlein purpura	0
Takayasu arteritis	0
Kawasaki disease	0

โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease, IBD) มีรายงานการตรวจพบ p-ANCA ได้บ้าง¹⁴¹⁻¹⁴⁹ แต่พบว่าแอนติเจนที่เป็นเป้าหมายกลับไม่ใช่ MPO แต่เป็น myeloid cell-specific 50 kilodalton nuclear envelope protein¹⁵⁰, lactoferrin, elastase, lysozyme, cathepsin G^{151,152} และ BPI^{153,154} ความชุกของ p-ANCA ใน ulcerative colitis (ร้อยละ 40-80) จะสูงกว่าใน Crohn's disease (ร้อยละ 10-40)^{32,33,144,155} จากการศึกษาไม่พบว่า p-ANCA ในผู้ป่วย IBD มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงหรือการกำเริบของโรค อีกทั้งไม่ได้ช่วยวินิจฉัยแยกโรคว่าเป็น ulcerative colitis หรือ Crohn's disease^{33,156,157} ดังนั้นการตรวจหา ANCA ในผู้ป่วย IBD จึงไม่มีประโยชน์ในทางคลินิกเช่นกัน

มีโรคติดเชื้อหลายโรคที่สามารถตรวจพบ ANCA ได้ รายงานการตรวจพบ ANCA ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเป็นสิ่งที่น่าศึกษา เพราะอาจอธิบายถึงพยาธิกำเนิดของ ANCA-associated vasculitis ได้¹³ สิ่งที่น่าสนใจมี 2 ประการ ประการแรกคือ ในโรคติดเชื้อบางโรค เช่น โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน^{158,159} และโรคผิวหนังอักเสบ¹⁶⁰⁻¹⁶⁶ อาจพบอาการแสดงของหลอดเลือดอักเสบ ประการที่สองคือ อาจตรวจพบผลบวกของ ANCA ได้ชั่วคราวขณะที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ และจะกลับเป็นผลลบเมื่อรักษาการติดเชื้อจนหายเป็นปกติ แต่ผู้ป่วยที่ยังตรวจพบ ANCA อยู่ตลอดแม้ว่าการติดเชื้อจะได้หายไปแล้ว จะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่จะมีโอกาสเกิดการอักเสบของหลอดเลือดตามมาในอนาคต โรคติดเชื้อที่มีรายงานตรวจพบผลบวกของ ANCA เช่น cystic fibrosis, chromomycosis, HIV infection, malaria และ invasive amoebiasis ผู้ป่วย cystic fibrosis ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียจะตรวจพบ p-ANCA ชนิด anti-BPI IgG สูงถึงร้อยละ 91 และ anti-BPI IgA ร้อยละ 83 นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ (titer) ของแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการทำลายของหลอดลม (airway destruction)¹⁵⁹ ส่วนผู้ป่วย malaria มีรายงานตรวจพบ p-ANCA ชนิด anti-cathepsin G^{28,166} สำหรับผู้ป่วย chromomycosis¹⁶⁷ และ HIV infection^{23,168-172} มีรายงานตรวจพบ ANCA ที่มีลักษณะการติดสีเรืองแสงบริเวณ cytoplasm แบบแปลกๆ (atypical cytoplasmic pattern) ส่วนผู้ป่วย invasive amoebiasis¹⁷³ กลับตรวจพบ c-ANCA ชนิด PR3-ANCA ซึ่งต่างจากโรคติดเชื้อส่วนใหญ่ที่มักตรวจพบ p-ANCA อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายความแตกต่างนี้ได้

Anti-glomerular basement membrane disease (anti-

GBM disease) เป็นโรคที่มีอาการแสดงทางปอดและไต (pulmonary-renal syndrome) คล้ายกับโรค WG และยังสามารถตรวจพบ ANCA ได้ร้อยละ 10-38¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ แต่ชนิดของ ANCA ที่พบส่วนใหญ่เป็น MPO-ANCA มี 2 ทฤษฎีที่พยายามอธิบายการตรวจพบแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน ทฤษฎีแรกเชื่อว่าการสร้างแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดพร้อมๆ กัน¹⁷⁴ ส่วนทฤษฎีที่ 2 เชื่อว่า ANCA ชักนำให้หลอดเลือดขนาดเล็กที่ปอดและไตเกิดการอักเสบก่อน จากนั้นจึงทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ และเมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลาย ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็จะตรวจพบ Good-pasture antigen ของเนื้อเยื่อ ก่อให้เกิดการสร้าง anti-GBM ตามมา (secondary anti-GBM antibody formation)¹⁷⁷ สำหรับความสำคัญทางคลินิกของการตรวจพบแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดคือ anti-GBM และ anti-MPO พร้อมกันนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่ก็พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรค anti-GBM ที่มี ANCA ในระดับต่ำๆ มักจะไม่มีอาการของหลอดเลือดอักเสบ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ตรวจพบ ANCA ก็อาจมีอาการของหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ เช่น purpuric rash, arthralgia และ granuloma ที่ไต ร่วมด้วยได้

นอกจากจะตรวจพบ ANCA ในโรคต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว ยังมีรายงานว่าตรวจพบ ANCA ในอีกหลายโรคเช่น autoimmune hepatitis¹⁷⁸⁻¹⁸³, leprosy^{184,185}, preeclampsia/eclampsia¹⁸⁶, diffuse alveolar hemorrhage¹⁸⁷ และ chronic graft-versus-host disease¹⁸⁸ ความสำคัญของการตรวจพบ ANCA ในโรคเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

มียารักษาโรคหลายชนิดที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบซึ่งสัมพันธ์กับผลบวกของ ANCA (drug-induced ANCA-associated vasculitis) ยาที่มีรายงานเป็นจำนวนมากได้แก่ propylthiouracil, hydralazine, และ minocycline ส่วนยาที่มีรายงานประปรายได้แก่ penicillamine^{189,190}, allopurinol¹⁹¹, procainamide¹⁹², carbimazole^{193,194}, thiamazole¹⁹⁵, clozapine, และ phenytoin¹⁹⁶ ยา propylthiouracil เป็นยาที่มีรายงานการเกิด drug-induced ANCA-associated vasculitis มากที่สุด ความผิดปกติมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่รับประทานยานาน¹⁹⁷⁻²⁰¹ รายงานการศึกษานิตัดตรวจในผู้ป่วยที่รับประทานยานี้เป็นระยะเวลานานพบว่า มีความชุกของการตรวจพบ MPO-ANCA สูงถึงร้อยละ 27²⁰² นอกจากนี้ยังอาจพบ แอนติบอดีต่อ elastase และ PR3²⁰¹ สมมติฐานของการเกิดโรคยังไม่แน่ชัด แต่

สันนิษฐานว่าอาจถูกสะสมใน นิวโตรฟิลและจับกับ MPO จากนั้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ MPO^{203,204} และชักนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีตามมา ยา hydralazine อาจก่อให้เกิดโรคโรคมิมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตนเอง ได้ 2 ชนิดคือ drug-induced lupus ซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง และ drug-induced ANCA-associated vasculitis อาการอาจจะรุนแรงกว่าเพราะมี glomerulonephritis ร่วมด้วย แอนติบอดีที่จะทำปฏิกิริยาต่อต้านกับแอนติเจนชนิดต่างๆ ได้แก่ MPO, elastase²⁰⁵ และ lactoferin²⁰⁶ ยา minocycline ก็มีรายงานว่าทำให้เกิดไข้ ปวดข้อ และ livido reticularis ร่วมกับตรวจพบ ANCA ชนิด p-ANCA ซึ่งทำปฏิกิริยาต่อต้านกับ cathepsin G, elastase, BPI หรือ MPO²⁰⁷⁻²⁰⁹ อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้มักไม่รุนแรง เช่น อาจมี constitutional symptoms, ปวดข้อ, ข้ออักเสบ, และหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนัง ส่วนใหญ่ของอาการเหล่านี้ไม่ต้องการการรักษา เพียงแค่หยุดยาอาการก็จะดีขึ้น ส่วนอาการที่รุนแรงเช่น crescentic glomerulonephritis และ pulmonary hemorrhage นั้นพบได้น้อย แต่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และ cyclophosphamide ควบคู่ไปกับการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

การศึกษาทางระบาดวิทยาของ WG ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1986-1990²¹⁰ พบว่า WG มีความชุกประมาณ 3 คนต่อประชากร 100,000 คน โดยพบในผู้ชายกับผู้หญิงเป็นจำนวนใกล้เคียงกัน อายุเฉลี่ยประมาณ 56 ปี และ ผู้ป่วยร้อยละ 80 เป็นคนเชื้อชาติผิวขาว การศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากรที่กำหนด (defined population) พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 2.8-12.0 ต่อประชากรหนึ่งล้านคน

อุบัติการณ์ของ WG มีความแตกต่างกันอยู่บ้างในแต่ละประเทศ ตัวอย่างเช่น อุบัติการณ์ของ WG ต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี พบประมาณ 2.95 คนในประเทศสเปน²¹¹, ประมาณ 10.6 คนในประเทศอังกฤษ²¹² และพบสูงที่สุดคือประมาณ 12.0 คนในประเทศนอร์เวย์²¹³ ความแตกต่างนี้เชื่อว่าจะน่าจะเป็นผลมาจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและสภาพแวดล้อมที่แตกต่างกัน นอกจากนี้อุบัติการณ์ของ WG ยังพบว่าสูงขึ้นในระยะหลัง โดยการศึกษาในประเทศนอร์เวย์ระหว่างปี ค.ศ. 1984-1988 พบว่าอุบัติการณ์ของ WG (ต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี) อยู่ที่

ประมาณ 5.2 คน แต่หากติดตามการศึกษาต่อในระหว่าง ค.ศ. 1994-1998 พบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 12.0 คน²¹³ ในประเทศอังกฤษก็พบข้อมูลนี้เช่นเดียวกัน คืออุบัติการณ์ในระหว่าง ค.ศ. 1987-1989 พบประมาณ 2.8 คน²¹⁴ แต่เพิ่มเป็น 9.7 คน ใน ค.ศ. 1989-1998²¹⁵ อุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นนี้เชื่อว่าส่วนหนึ่งเป็นจากความสำเร็จของแพทย์ผู้รักษา และพัฒนาการในการตรวจหา ANCA แต่อีกส่วนหนึ่งเชื่อว่าเป็นอุบัติการณ์ของโรคที่เพิ่มขึ้นจริงซึ่งอาจเป็นผลมาจากปัจจัยทางสภาพแวดล้อมที่แปรเปลี่ยนไปตามยุคสมัย²¹⁶

อย่างไรก็ตามการศึกษาทางระบาดวิทยาของ WG ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยน้อย และการศึกษาส่วนใหญ่มาจากทางยุโรปและอเมริกา ส่วนข้อมูลทางทวีปเอเชียยังมีน้อยมาก การศึกษาในประเทศต่างๆ ในแถบเอเชียอาจทำให้ได้ข้อมูลที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อมที่มีผลต่ออุบัติการณ์ของโรค

สาเหตุของโรค (Etiology)

สาเหตุของ WG ยังไม่ทราบแน่ชัด เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดอักเสบและโรคมิมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตนเองอื่นๆ การศึกษาส่วนใหญ่เชื่อว่าจะน่าจะเป็นผลจากพันธุกรรม ร่วมกับปัจจัยแวดล้อม²¹⁷ เช่น ยา เชื้อโรค และสารเคมี ยาบางชนิดเช่น propylthiouracil^{199,218} เป็นยาที่มีรายงานการเกิดหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็ก และยังตรวจพบ MPO-ANCA ได้บ่อย สำหรับเชื้อโรค Staphylococcus aureus^{219,220} เป็นเชื้อที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค WG มากที่สุด ส่วนสารเคมีมีรายงานพบการสัมผัสกับสารซิลิกาบ่อยๆมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค²²¹ แม้ว่าจะมีรายงานหลายฉบับที่ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยแวดล้อมกับการเกิดโรค แต่ก็ยังไม่เพียงพอที่จะยืนยันแน่ชัดว่า ปัจจัยแวดล้อมอะไรบ้างที่เป็นสาเหตุของโรคนี้ นอกจากนี้การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยแวดล้อมกับการเกิดโรคเป็นสิ่งที่กระทำได้ยาก เพราะยังไม่มีที่มีความแม่นยำพอที่จะสามารถวัดปริมาณของปัจจัยแวดล้อมที่มาสัมผัส และการซักถามประวัติการสัมผัสสารต่างๆ ในอดีตก็มักมีอคติเกิดขึ้น นอกจากนี้การเลือกรูปแบบประชากรควบคุมก็มีความไม่แน่นอน

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดโรคนั้นยังไม่แน่ชัด การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่ยีน (gene) ซึ่งควบคุมการตอบสนองต่อการอักเสบของนิวโตรฟิล ลักษณะทางพันธุกรรมที่มีการ

ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วย homozygous (PiZZ) alpha-1 antitrypsin deficiency พบว่ามีความสัมพันธ์กับ PR3-ANCA และมีโอกาสเป็นโรค WG สูงขึ้น²²²⁻²²⁴ แต่รายงานในระยะหลังกลับพบว่าในซีรัมของผู้ป่วย alpha-1 antitrypsin deficiency จะพบ แอนติบอดีต่อ alpha granule และ human leukocyte elastase ในระดับสูง แต่แอนติบอดีต่อ PR3, MPO, lactoferrin, และ bactericidal permeability increasing protein ไม่สูง จึงสันนิษฐานว่า alpha-1 antitrypsin deficiency ไม่น่าจะเป็นสาเหตุหลักของ WG แต่อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้โรครุนแรงขึ้น²²⁵ ความผิดปกติทางพันธุกรรมอีกชนิดที่มีการศึกษาคือ PR3 polymorphism พบว่าผู้ป่วยที่ express PR3 บนนิวโทรฟิลมากมีโอกาสเกิด ANCA-associated vasculitis สูง²²⁶ ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากความผิดปกติของการควบคุม PR3 expression หรือมี PR3 variant การศึกษาเร็วๆ นี้ค้นพบว่า A-564G polymorphism ใน PR3 promoter gene ของผู้ป่วย WG²²⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงาน polymorphism ของยีนในตำแหน่งอื่นๆ อีก เช่น axon 11 ของ CD18 gene มีความสัมพันธ์กับ MPO-ANCA-associated vasculitis²²⁸, ปริมาณของ shortest cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 allele ในผู้ป่วย WG จะน้อยกว่าคนปกติ²²⁹, NA1 allele ของ FcγRIIIb gene มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่ไต²³⁰, และ FcγRIIIa-F158 และ FcγRIIa-R131 เป็นปัจจัยเสี่ยงของการกำเริบของโรค WG²³¹ เป็นต้น

พยาธิกำเนิดโรค (Pathogenesis)

พยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่แน่ชัด ในอดีตเชื่อว่า ANCA และนิวโทรฟิลมีบทบาทสำคัญที่สุด แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่าทำไมจึงมีการสร้าง ANCA ขึ้นมา และอะไรเป็นตัวกระตุ้นให้นิวโทรฟิลตอบสนองต่อ ANCA อย่างผิดปกติ ระยะถัดมาเริ่มมีสมมติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของ T cell โดยเฉพาะ CD4+ cell เนื่องจากมีการศึกษาทางพยาธิวิทยาพบว่า granuloma ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของโรคนี้ ประกอบด้วย CD4+ cell เป็นส่วนใหญ่²³² จนกระทั่งในปัจจุบันความลับต่างๆ ได้ถูกคลี่คลายมากขึ้น ดังจะได้กล่าวต่อไป

กลไกการสร้าง ANCA (Mechanisms of ANCA production)

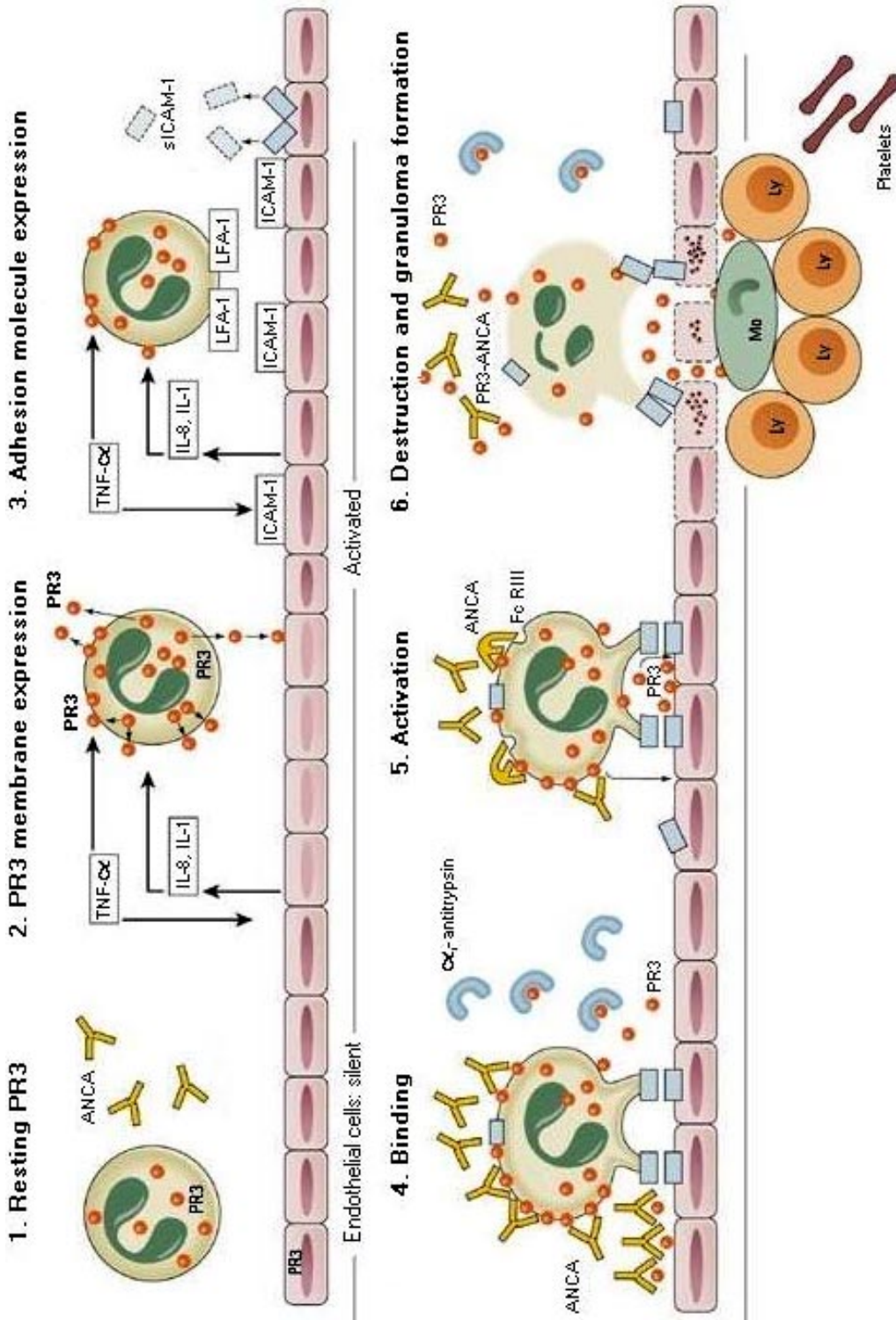
การสร้าง ANCA ซึ่งเป็น autoantibody นั้น สันนิษฐานว่า

น่าจะเกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อ neoepitopes²³³ ของแอนติเจน หลังจากนั้นจึงเกิด epitope spreading และมีการสร้าง ANCA ตามมา neoepitopes นี้อาจพบได้ที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนซึ่งเป็นเนื้อเยื่อระบบแรกๆ ที่เกิดความผิดปกติใน WG กระบวนการเหล่านี้ต้องอาศัยความช่วยเหลือจาก T cell การศึกษาในระยะหลังก็พบว่ามีความผิดปกติของ T cell และโมโนไซต์ที่ร่วมด้วย²³⁴⁻²³⁶ เช่น การตรวจพบปริมาณของ CD4+ T cell และ marker ของการกระตุ้นโมโนไซต์ในผู้ป่วย WG ที่อยู่ในระยะกำเริบจะสูงกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ²³⁷ นอกจากนี้ยังพบว่า มีการสร้าง interleukin (IL)-12, tumor necrotic factor (TNF)-alpha, interferon (INF)-gamma สูงขึ้นอย่างมากในผู้ป่วย WG ที่อยู่ในระยะกำเริบ IL-12 เป็นสารที่หลั่งมาจากโมโนไซต์ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง TNF-alpha และ INF-gamma ตามมา การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เมื่อใส่ IL-10 (ซึ่งต่อต้านการกระตุ้นโมโนไซต์) กับ mononuclear cell ที่มาจากผู้ป่วย WG ที่อยู่ในระยะกำเริบ ทำให้การสร้าง INF-gamma ลดลงได้

ความสัมพันธ์ระหว่างนิวโทรฟิลและ ANCA (Neutrophil activation and ANCA)

นิวโทรฟิลที่อยู่ในภาวะสงบ (resting neutrophil) PR3 และ MPO จะบรรจุอยู่ในแกรนูลของเซลล์ เมื่อมีสารบางชนิด เช่น tumor necrotic factor (TNF), lipopolysaccharide, หรือสารที่ยังไม่ทราบชนิด²¹⁷ ซึ่งสามารถกระตุ้นนิวโทรฟิลให้อยู่ในภาวะเตรียมพร้อม (primed neutrophil) PR3 และ MPO ภายในนิวโทรฟิลเหล่านี้ก็จะเคลื่อนย้ายที่อยู่ (translocation) ออกจากแกรนูลไปสู่ผิวเซลล์²³⁸ (รูปที่ 2) นอกจากนี้นิวโทรฟิลที่กำลังจะเกิด apoptosis ก็มีการ express ของ PR3 ที่ผิวเซลล์เช่นเดียวกัน^{239,240} ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็กที่อยู่ในระยะกำเริบพบว่า นิวโทรฟิลของผู้ป่วยจะ express PR3²⁴¹, CD66b, CD63, และ CD64²⁴² มากขึ้น นอกจากนี้นิวโทรฟิลที่ express PR3 มากก็จะสร้าง superoxide มากขึ้นด้วย²⁴⁰

การจับของ ANCA ต่อ PR3 หรือ MPO ที่ผิวเซลล์ของนิวโทรฟิลที่ถูกในภาวะเตรียมพร้อม (primed neutrophil) เพียงอย่างเดียวยังไม่พอที่จะทำให้เกิดการกระตุ้นนิวโทรฟิลได้อย่างเต็มที่ แต่จำเป็นต้องอาศัยการจับแบบ cross-linking ของ ANCA



รูปที่ 2 แสดงพยาธิกำเนิดโรค WG. 1. นิวโทรฟิลที่อยู่ในภาวะสงบ (resting neutrophil) PR3 จะบรรจุอยู่ในแกรนูลของเซลล์ 2. Cytokines จะกระตุ้นให้นิวโทรฟิลอยู่ในภาวะเตรียมพร้อม (primed neutrophil) PR3 จะเคลื่อนย้ายที่อยู่ (translocation) ออกจากแกรนูลไปสู่ผิวเซลล์ 3. การ express ของ adhesion molecules บน นิวโทรฟิลและ endothelial cells. 4. ปฏิสัมพันธ์ระหว่าง ANCA และ PR3 5. กระตุ้นให้เกิด degranulation, สร้าง oxygen radicals, และหลั่งสาร cytotoxic mediators ต่างๆ ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้ endothelial cells ถูกทำลาย 6. ในขั้นสุดท้ายจะเกิดการแตกสลายของนิวโทรฟิล, เกิดการเน่าตายของเนื้อเยื่อ, และเกิดการสร้าง granuloma ตามมา (ดัดแปลงจาก Gross WL. Ann Med Interne 1998)

กับ Fc receptor ที่อยู่บนผิวเซลล์ของนิวโทรฟิลร่วมด้วย²⁴³⁻²⁴⁶ หลังจากนั้นจะเกิดการกระตุ้นผ่าน tyrosine kinases และ protein kinase C ต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษาในรายละเอียดยังพบว่า signal transduction หลังจากที่ PR3-ANCA จับกับ PR3 แตกต่างจากการจับของแอนติบอดีโดยทั่วไป ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่มี concurrent crosslink ระหว่าง Fc receptor, PR3, และ PR3-ANCA^{247,248} ความรุนแรงของการกระตุ้นนิวโทรฟิลโดย ANCA นั้นพบว่ามีขึ้นอยู่กับการจับหลายประการเช่น ความจำเพาะของ PR3-ANCA ต่อ epitopes ต่างๆ บน PR3^{249,250}, IgG subclass²⁵¹ และ ชนิดของ Fc receptor ที่ ANCA ไปจับ²⁵²

เมื่อนิวโทรฟิลจับกับ ANCA แล้วก็จะหลั่งสาร cytotoxic mediators ต่างๆ ออกมามากมาย เช่น reactive oxygen species, chemokine, cytokine, proteolytic enzyme, และ nitric oxide เป็นต้น สารเหล่านี้จะเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้ endothelial cells ถูกทำลาย นอกจากนี้ยังดึงดูดให้นิวโทรฟิลตัวอื่นๆ เข้ามามากขึ้นกลายเป็น auto-amplifying loop ทำให้เนื้อเยื่อถูกทำลายมากขึ้นเรื่อยๆ²⁵³⁻²⁵⁵ การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่า PR3-ANCA เองก็สามารถทำให้นิวโทรฟิลอยู่ในภาวะเตรียมพร้อมต่อการกระตุ้นของ chemo-attractants เช่น N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP)²⁵⁶ ได้โดยที่นิวโทรฟิลนั้นไม่ต้องอยู่ในภาวะเตรียมพร้อมมาก่อน การกระตุ้นในลักษณะนี้จะทำให้เกิดการสร้าง leukotrienes, เกิด chemotaxis, และลด degranulation ซึ่งตรงข้ามกับการกระตุ้นในแบบแรก (TNF-priming and ANCA activation) ที่ทำให้เกิด respiratory burst และ degranulation ส่วน MPO-ANCA ก็สามารถกระตุ้นนิวโทรฟิลได้โดยที่นิวโทรฟิลนั้นไม่ต้องอยู่ในภาวะเตรียมพร้อมมาก่อนเช่นกัน²⁵⁷

นอกจากจะมีบทบาทในการกระตุ้นนิวโทรฟิลให้สร้างสารต่างๆ แล้ว ยังมีรายงานว่า ANCA ยังทำให้นิวโทรฟิลเองเกิด accelerated apoptosis โดยผ่านทาง reactive oxygen²⁵⁸ นิวโทรฟิลเหล่านี้จะสามารถ express phosphatidylserine ได้ตามปกติ phosphatidylserine นี้มีความสำคัญต่อแมคโครฟาจที่จะมากำจัด apoptotic cells ส่งผลให้แมคโครฟาจไม่สามารถกำจัด apoptotic cells ได้ จึงทำให้นิวโทรฟิลเหล่านี้จึงยังคงปลดปล่อย cytotoxic contents และยังสามารถ express PR3 และ MPO ได้ต่อไปเรื่อยๆ (รูปที่ 3) เมื่อ apoptotic cells ที่ผิดปกติเหล่านี้จับกับ ANCA จะกระตุ้นให้

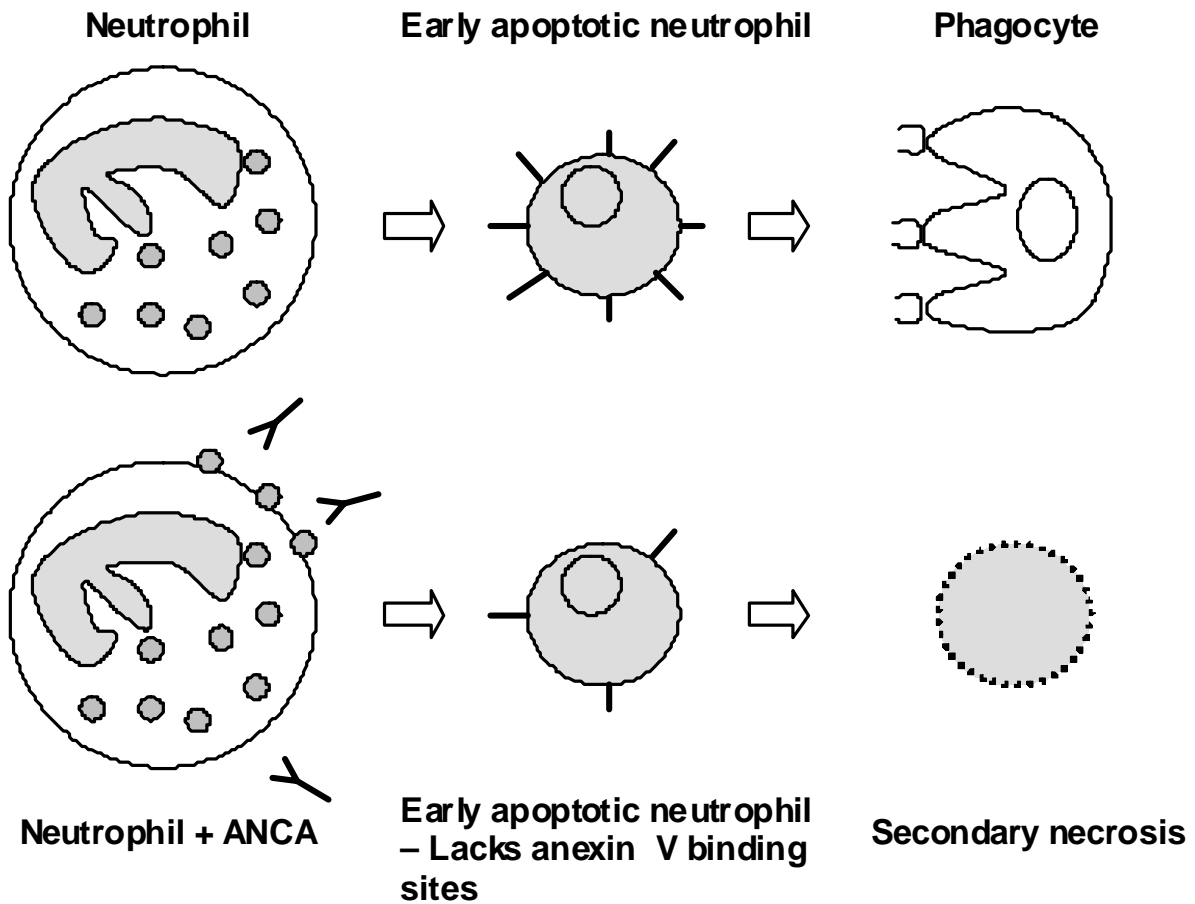
แมคโครฟาจหลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น IL-1, IL-8²⁴⁰ และ TNF-alpha²⁵⁹ แต่ในขณะที่ apoptotic cells ในภาวะปกติจะกระตุ้นให้แมคโครฟาจหลั่ง anti-inflammatory cytokines เช่น IL-10 แทน

การศึกษาถึงบทบาทของ ANCA มักจะเน้นที่นิวโทรฟิลเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็มีบางรายงานพบว่า โมโนไซต์ก็สามารถ express PR3 และ MPO บนผิวเซลล์ เมื่อถูกกระตุ้นด้วย ANCA โมโนไซต์ที่ถูกกระตุ้นเหล่านี้จะหลั่งสาร mediators เช่น IL-8²⁶⁰ แต่การกระตุ้นของ ANCA ต่อโมโนไซต์จะไม่เกี่ยวข้องกับ Fc receptor²⁶¹ รายงานอีกฉบับพบว่า glomerular epithelial cell ในผู้ป่วย WG ที่มี crescent formation ก็สามารถ express PR3-mRNA ได้²⁶² นอกจากนี้ยังพบว่า parenchymal cells (pneumocytes type I and II) และแมคโครฟาจในปอดของผู้ป่วย WG ก็สามารถ express PR3 มากกว่าคนปกติได้เช่นกัน²⁶³

บทบาทของ endothelial cell

นิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้นโดย PR3-ANCA นอกจากจะหลั่ง cytotoxic mediators แล้ว ยังสามารถเปลี่ยนวิธีการเกาะกับ endothelial cell จาก rolling adhesion ไปเป็น stationary adhesion ได้ โดยผ่านการกระตุ้น adhesion molecules เช่น vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)^{264,265} การศึกษาในหลอดเลือดจำลองพบว่า rolling adhesion ของนิวโทรฟิลสามารถเปลี่ยนไปเป็น stationary adhesion ได้อย่างมั่นคงโดยอาศัย PR3-ANCA หรือ MPO-ANCA และ stationary adhesion ยังถูกยับยั้งโดยการใช้ antibody ต่อ CD11b integrin หรือ FcγRIIa นั่นคือ การกระตุ้นนิวโทรฟิลโดย ANCA นั้นจะต้องอาศัย Fc receptor บนนิวโทรฟิล ในขณะเดียวกัน neutrophil immobilization ก็ต้องอาศัย beta₂ integrin (CD11b/CD18) จึงสรุปได้ว่า ANCA เป็น pro-adhesive factor ที่สำคัญในการปฏิสัมพันธ์ระหว่างนิวโทรฟิลกับ endothelial cell²⁶⁶ (neutrophil-endothelial cell interaction)

เมื่อนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้นเกาะกับ endothelial cell ก็จะมีการหลั่งสาร PR3 ซึ่งจะไปจับกับ 111-kilodalton endothelial membrane receptor²⁶⁷ ซึ่งจะกระตุ้น endothelial cell ให้สร้างสารต่างๆออกมาอีกหลายชนิด ได้แก่ IL-8²⁶⁸, monocyte



รูปที่ 3 แสดงการเกิด apoptosis ของนิวโทรฟิล. นิวโทรฟิลที่เกิด apoptosis ในภาวะปกติจะ express phosphatidylserine บนผิวเซลล์ phagocyte สามารถรับรู้และกำจัดเซลล์เหล่านี้ได้ แต่ในกรณีที่นิวโทรฟิลถูกกระตุ้นด้วย ANCA จะเกิด accelerated apoptosis ซึ่งจะไม่ express phosphatidylserine บนผิวเซลล์ ส่งผลให้ phagocyte ไม่สามารถกำจัดเซลล์เหล่านี้ได้ (ตัดแปลงจาก Savage CO. Curr Opin Rheumatol 2002)

chemotactic protein และ express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-I)²⁶⁹ สารเหล่านี้จะช่วยดึงดูดนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ให้เข้ามามากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ PR3 ยังมีส่วนทำให้เกิด endothelial cells เกิด apoptosis^{253,270,271}

การขยายขอบเขตการตอบสนองของการอักเสบ (Escalation of the inflammatory response)

บทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของ T cells นอกจากที่กล่าวมาในเบื้องต้นแล้ว ยังพบอีกว่า peripheral T-cells จากผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็กยังสามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย PR3 และ MPO ได้²⁷²⁻²⁷⁵ แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่โรคสงบแล้ว T-cells ก็ยังอยู่ในสถานะที่ถูกกระตุ้นและระดับของ soluble IL2

receptor ก็ยังสูงอยู่ตลอดเวลา²⁷⁶ จากการศึกษาเหล่านี้ทำให้เกิดข้อสันนิษฐานว่า T-cells เหล่านี้น่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการกลับเป็นซ้ำของโรค การรักษาในปัจจุบันด้วยยากดภูมิคุ้มกันยังไม่ดีพอที่จะยับยั้งกระบวนการกระตุ้น immune และชักนำให้เกิด tolerance ได้ การศึกษาเพิ่มเติมถึงความผิดปกติของการตอบสนองของ T cells พบว่าเซลล์ที่แยกออกมาจาก granuloma ส่วนใหญ่จะเป็น CD4+ T cells²³² และเมื่อวิเคราะห์ cytokines ที่ได้จากเซลล์ของ granuloma หรือ bronchoalveolar lavage ก็พบว่าส่วนใหญ่เป็น Th1 cytokines²⁷⁷ แต่ก็มีบางรายงานพบว่าเป็น Th2 cytokines^{278,279} ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงตั้งสมมติฐานว่า WG เป็นโรคที่มี 2 ระยะ ระยะแรกคือ initial (granulomatous) phase ซึ่งเป็นระยะที่มีการตอบสนองอย่างผิดปกติของ

Th1 ส่วนระยะที่สองคือ generalized (vasculitic) phase ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของความผิดปกติจาก Th1 ไปเป็น Th2^{280,281} แต่ก็มีผู้แย้งว่าทั้ง 2 ระยะน่าจะเป็นความผิดปกติของการตอบสนองของ Th1 เท่านั้น²³⁵

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical presentations)

WG เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและกลาง ส่วนการอักเสบของหลอดเลือดขนาดใหญ่พบน้อยมาก^{282,283} อวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพได้บ่อยคือ ระบบทางเดินหายใจส่วนบน ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง และไต อาการทางคลินิกโดยรวมอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มอาการคือ

1. กลุ่มจำกัดเฉพาะในบางอวัยวะ (limited form หรือ mild form) คือ WG ที่เกิดพยาธิสภาพเฉพาะที่ระบบทางเดินหายใจ อาจเป็นเฉพาะส่วนบนหรือส่วนล่าง หรือทั้งสองส่วนก็ได้²⁸⁴

2. กลุ่มแบบฉบับของโรค (classical form) คือ WG ที่เกิดพยาธิสภาพทั้งที่ระบบทางเดินหายใจและไต²⁸⁵

อย่างไรก็ตามการแบ่งในลักษณะนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เนื่องจากเมื่อติดตามผู้ป่วยไปจะพบว่ากลุ่มที่เป็น limited form จะเกิดพยาธิสภาพที่ไตได้ถึงร้อยละ 80²⁸⁶ นอกจากนี้ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดๆ ที่จะช่วยแยก 2 กลุ่มอาการนี้ออกจากกันได้อย่างชัดเจน

การดำเนินโรคของ WG อาจค่อยเป็นค่อยไปหรือรุนแรงเฉียบพลันก็ได้ ในกลุ่มที่มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปจะมีอาการแสดงไม่ชัดเจน จึงทำให้วินิจฉัยโรคได้ยากหรือทำให้วินิจฉัยโรคผิดพลาดเป็นโรคอื่นได้ง่าย จากการรวบรวมสถิติพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 40 เท่านั้นที่ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องในช่วง 3 เดือนแรกที่มีอาการ⁷ มีบางครั้งที่การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องอาจต้องใช้เวลาเป็นปี

นอกเหนือจากระบบทางเดินหายใจและไตแล้ว WG ยังอาจเกิดขึ้นในระบบอวัยวะอื่นๆ ได้แก่ ตา, ผิวหนัง, ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ, ระบบประสาท, ระบบหัวใจ, ระบบทางเดินอาหาร, และระบบทางเดินปัสสาวะ (ตารางที่ 4) ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

ระบบทางเดินหายใจส่วนบน (Upper respiratory tract)

ระบบทางเดินหายใจส่วนบนเป็นระบบที่พบความผิดปกติได้บ่อยที่สุด โดยจะพบตั้งแต่ในระยะแรกของโรคได้สูงถึงร้อยละ

70 และเมื่อติดตามอาการอย่างต่อเนื่องไป ก็พบความผิดปกติของระบบนี้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90²⁸⁶⁻²⁸⁸

ไซนัสอักเสบ (sinusitis) เป็นอาการเริ่มแรกของโรคได้ประมาณร้อยละ 50-60 และเมื่อติดตามอาการอย่างต่อเนื่องจะพบเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 85^{286,287} (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยอาจมีน้ำเหลืองปนเลือดหรือเลือดกำเดาไหล ปวดโพรงจมูกมาก และมีแผลที่เยื่อบุโพรงจมูก ลักษณะที่สำคัญคือมีไซนัสอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ภาพรังสีของโพรงจมูกจะให้ข้อมูลได้น้อยกว่า computerized tomography (CT) scan โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการทำลายหรือกีดกันของกระดูกรอบๆ โพรงจมูก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีการติดเชื้อร่วมด้วย เชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ Staphylococcus aureus²⁸⁷ เชื้ออื่นที่พบได้บ้างคือ Hemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, และเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการทำลายของโพรงจมูกอย่างรุนแรงก็อาจต้องระวังการติดเชื้อแทรกซ้อน เช่นเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่ต้องการออกซิเจน แบคทีเรียชนิดแกรมลบ รวมไปถึงเชื้อรา เนื่องจากการรักษาโดยให้ยากดภูมิคุ้มกันจะทำให้ภาวะการติดเชื้อรุนแรงมากยิ่งขึ้น

ความผิดปกติของจมูกที่พบได้รองลงมาจากไซนัสอักเสบคือภาวะโพรงจมูกตันจากเยื่อจมูกบวม, แผลที่เยื่อบุโพรงจมูก, ผนังกันโพรงจมูกทะลุ, และที่สำคัญคือ saddle-nose deformity ความผิดปกติของหูที่พบได้บ่อยคือ serous otitis media ซึ่งอาจพบการติดเชื้อร่วมด้วยถึงร้อยละ 25^{289,290} ภาวะหูตึงก็พบได้ถึงร้อยละ 42 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก conductive hearing loss แต่ก็มีรายงานว่าเกิดจาก sensorineural hearing loss⁴ ได้^{288,289} แต่ความผิดปกติของหูชั้นนอก เช่น กระดูกอ่อนของใบหูอักเสบ²⁹¹ และหูชั้นนอกอักเสบ²⁹² พบได้น้อยมาก เช่นเดียวกับความผิดปกติของช่องปากก็มีรายงานน้อยมาก เช่น ulcerative stomatitis²⁹³, hyperplastic gingivitis (strawberry gum)²⁹⁴⁻²⁹⁸, และ painful enlargement of submandibular and/or parotid glands²⁹⁹⁻³⁰⁵

ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงถึงความผิดปกติของคอหอยและหลอดลมที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่มีอาการ, มีเสียงแหบเล็กน้อย, มีเสียง stridor หรือ รุนแรงจนกระทั่งมีการอุดกั้นของทางเดินหายใจจนเป็นสาเหตุให้เสียชีวิต³⁰⁶⁻³¹⁰ ลักษณะเฉพาะของพยาธิสภาพที่สำคัญคือ subglottic stenosis ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 16 ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ในผู้ป่วยอายุน้อยจะพบลักษณะเฉพาะนี้ได้

ตารางที่ 4 แสดงความผิดปกติของระบบอวัยวะต่างๆ ของผู้ป่วย WG

ระบบอวัยวะ	Frequency at onset (%)	Total frequency (%)
Upper respiratory tract	73-93	92-99
Lower respiratory tract	48-55	66-85
Musculoskeletal system	18-54	70-75
Kidney	32-61	67-77
Eye	15-40	52-61
Skin	13-23	30-46
Nervous system	1-21	20-40

สูงถึงร้อยละ 48^{311,312} การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันจะทำให้พยาธิสภาพดีขึ้นเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้น ส่วนที่เหลือจะเรื้อรังและกลายเป็นพังผืด (chronic fibrosis) ซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด^{311,313}

ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง (Lower respiratory tract)

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างโดยเฉพาะปอด พบในระยะแรกของโรคได้ร้อยละ 45 และเมื่อติดตามต่อเนื่องจะพบความผิดปกติได้สูงถึงร้อยละ 85²⁸⁶ อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ ไอ (ร้อยละ 19) รองลงมาคือ ไอเป็นเลือด (ร้อยละ 12) และเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (ร้อยละ 10) อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย (ร้อยละ 34) มีความผิดปกติของภาพรังสีปอดโดยที่ยังไม่มีอาการแสดงใดๆ ความผิดปกติของภาพรังสีปอดที่พบบ่อยที่สุดคือ localized infiltration และ nodule ที่บริเวณส่วนกลางและล่างของปอดได้ร้อยละ 67 และ 58 ตามลำดับ ภาพรังสีชนิด localized infiltration อาจจางหายไปได้เองแม้ว่าจะยังไม่ได้รับการรักษา⁵ ส่วนภาพรังสีชนิด diffuse interstitial infiltration พบได้น้อยมาก สำหรับ pulmonary nodule มีขนาดแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 0.5- 10 เซนติเมตร ส่วนใหญ่มักพบหลายๆ ตำแหน่ง ในปอดทั้ง 2 ข้าง และร้อยละ 50 จะเกิดโพรงอากาศ (cavity)^{285,314,315} ร่วมด้วย นอกจากนี้ความผิดปกติของภาพรังสีปอดอื่นๆ ที่มีรายงานคือ น้ำในช่องเยื่อปอด (pleural effusion), mediastinal or hilar node enlargement, และ diffuse alveolar hemorrhage แม้ว่า diffuse alveolar hemorrhage จะพบน้อยเพียงร้อยละ 8 แต่ก็ควรเฝ้าระวังเพราะเป็นภาวะที่มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 50^{315,316}

ผู้ป่วยที่มีอาการไอหรือหอบเหนื่อย จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะติดเชื้อของปอดเนื่องจากพบได้สูงถึงร้อยละ 40 ของการติดเชื้อทั้งหมดที่พบในผู้ป่วย WG²⁸⁶ และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วย WG คือร้อยละ 16³¹⁴

CT scan ของปอดจะช่วยให้พบความผิดปกติได้มากกว่าภาพรังสีปอดถึงร้อยละ 60^{315,317,318} ความผิดปกติของ CT scan ที่พบบ่อยที่สุดคือ peripheral nodule opacity ซึ่งอาจมีโพรงอากาศร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ความผิดปกติที่พบบรองลงมาคือ หลอดเลือดแดงส่วนปลายของปอดมีรูปร่างผิดปกติ อาจพบ feeding vessels ของ nodule และ peripheral wedge shape infiltration ซึ่งบ่งบอกว่าพยาธิสภาพนี้เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดนั่นเอง นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติอื่นๆ อีก ได้แก่ airspace opacity, bronchovascular cuffing, pleural effusion, mediastinal lymphadenopathy³¹⁹, และ tracheal stenosis³²⁰

ผลการตรวจสมรรถภาพปอด จะพบลักษณะการอุดกั้นของหลอดลม (obstructive pattern) ซึ่งอาจเป็นผลจากการอักเสบของหลอดลม หรือการหดรั้งของพังผืดที่เกิดขึ้นตามหลังการอักเสบก็ได้ อย่างไรก็ตามอาจพบ ลักษณะของ restrictive pattern ร่วมกับมีการลดลงของ carbon monoxide diffusion capacity³²¹

ไต (Kidney)

ในระยะแรกของโรคจะตรวจพบความผิดปกติของไตได้น้อยคือเพียงร้อยละ 11-18 เท่านั้น แต่เมื่อติดตามต่อเนื่องไปจะพบความผิดปกติสูงถึงร้อยละ 77-85^{286,287} ในช่วง 2 ปีแรก ความผิด

ปกติของไตมักพบตามหลังความผิดปกติของระบบอื่น อาจเริ่มตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงใดๆ จนถึง fulminant glomerulonephritis ได้ภายในเวลาเป็นวันหรือเป็นสัปดาห์หากไม่ได้รับการรักษา ในรายที่รุนแรงจะมีระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิต (mean survival time) แค่ 5 เดือน³²² และถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาที่ถูกต้องก็ยังมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 42²⁸⁶

การตรวจปัสสาวะเป็นสิ่งจำเป็นในการประเมินการอักเสบของไต ความผิดปกติที่พบบ่อยคือ ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria), มีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria), มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyuria) และมี RBC cast ซึ่งไม่แตกต่างจาก glomerulonephritis จากโรคอื่น แต่ประเด็นที่น่าสนใจก็คือ มีรายงานว่า การตรวจพบ RBC cast ในผู้ป่วย WG จะมี positive predictive value สำหรับการวินิจฉัยภาวะ glomerulonephritis สูงถึงร้อยละ 100²⁸⁵

ตา (Eye)

ในระยะแรกของโรคความผิดปกติของตาพบได้น้อยคือร้อยละ 8-16 แต่เมื่อติดตามต่อเนื่องไปจะพบความผิดปกติสูงถึงร้อยละ 28-58^{314,323,324} จากการศึกษาของ Harper และคณะ³²⁵ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือร้อยละ 57 จะมีอาการในระบบอวัยวะอื่นนำมาก่อนที่จะมีอาการทางตา มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 13 เท่านั้นที่มีอาการทางตานำมาก่อนหรือพร้อมๆ กับอาการในระบบอวัยวะอื่น ส่วนที่เหลือผู้ป่วยคือร้อยละ 30 จะมีอาการทางตาเพียงอย่างเดียวแม้ว่าจะติดตามการรักษาไปนานถึง 33 เดือน WG สามารถทำให้เกิดความผิดปกติได้กับโครงสร้างหรือส่วนประกอบต่างๆ ของตา เช่น การอักเสบของเยื่อตาดำ (keratitis), การอักเสบของเยื่อตาขาว (conjunctivitis), episcleritis, การอุดตันของ nasolacrimal duct, uveitis, retro-orbital pseudotumor, proptosis, การอุดตันของ retinal vessel และ optic neuritis²⁸⁵

อาการทางตาส่วนใหญ่ไม่มีความจำเพาะกับโรค WG แต่ proptosis ซึ่งเป็นอาการทางตาที่พบน้อยเพียงร้อยละ 2-15 กลับมีความสำคัญในการวินิจฉัยโรค กล่าวคือ ถ้าพบ proptosis ร่วมกับความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจส่วนบน, ปอด หรือ glomerulonephritis ก็ให้สงสัยว่าผู้ป่วยเป็น WG^{5,286} ไว้ก่อน นอกจากนี้ proptosis ยังเป็นอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เลว (poor prognostic sign) เนื่องจากการศึกษาพบว่า

ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี proptosis จะเกิดตาบอดเนื่องจาก optic nerve ischemia²⁸⁶

ผิวหนัง (Skin)

ความผิดปกติของระบบผิวหนังพบในระยะแรกของโรคได้ร้อยละ 13-25 และเมื่อติดตามต่อเนื่องไปจะพบความผิดปกติได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 40-50^{314,326,327} ผื่นผิวหนังที่พบบ่อยคือ จำเลือดนูน (palpable purpura), แผลที่ผิวหนัง (ulcer), ตุ่มใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodule), ผื่นนูน (papule), และตุ่มน้ำ (vesicle) จากการศึกษาพบว่าผื่นผิวหนังในผู้ป่วย WG มักพบร่วมกับการกำเริบของโรค³²⁸⁻³³⁰ ดังนั้นการพบผื่นผิวหนังกำเริบเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งซึ่งบ่งบอกว่าจะมีการกำเริบของโรคในระบบอวัยวะอื่นๆ ตามมา²⁸⁵

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal system)

ความผิดปกติของระบบนี้พบในระยะแรกของโรคร้อยละ 32-53 และเมื่อติดตามต่อเนื่องไปจะพบความผิดปกติได้ร้อยละ 67-76^{286,287,331} โดยจะพบอาการปวดตามข้อและกล้ามเนื้อ (arthralgia และ myalgia) ได้บ่อยที่สุด รองลงมาคือข้ออักเสบ (arthritis) การอักเสบของข้อมีได้หลายรูปแบบ เช่น การอักเสบเพียงข้อเดียว ข้ออักเสบชนิดย้ายที่ (migratory arthritis) ข้ออักเสบชนิดสมมาตรหรืออสมมาตร หรือการอักเสบของข้อหลายๆ ข้อทั้งข้อใหญ่และข้อเล็ก

ผู้ป่วย WG อาจตรวจพบสารรูมาตอยด์ (rheumatoid factor) ได้สูงถึงร้อยละ 60 ผู้ป่วยที่มีอาการเริ่มแรก ด้วยข้ออักเสบหลายข้อแบบสมมาตร (symmetrical polyarthritis) ร่วมกับมีผลตรวจสารรูมาตอยด์ก็อาจได้รับการวินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ได้ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างที่สำคัญระหว่างโรคทั้งสองคือ ในผู้ป่วย WG จะไม่พบการกร่อนหรือทำลายข้อและกระดูก (erosion) หรือความผิดปกติ (deformity) ของข้อ อย่างไรก็ตามมีรายงานประปรายว่าพบการสึกกร่อนของกระดูกในข้อในผู้ป่วย WG ได้^{332,333} และยังมีรายงานพบผู้ป่วยที่เป็นทั้ง 2 โรคร่วมกัน³³⁴

ระบบประสาท (Nervous system)

ความผิดปกติของระบบประสาทพบได้ร้อยละ 22-50^{286,287,314,335,336} มักพบเป็นในระยะติดตามอาการมากกว่าจะพบในระยะแรก

ของโรค และอาจพบความผิดปกติของระบบประสาทหลายๆ ชนิดร่วมกัน ความผิดปกติของระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุดคือ ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย โดยจะพบ mononeuritis multiplex มากกว่า distal symmetrical polyneuropathy การตรวจ nerve conduction velocity และ electromyography จะช่วยในการวินิจฉัยแยกภาวะเหล่านี้ออกจากกัน²⁸⁵

ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางพบบ่อย ความผิดปกติที่มีรายงานเช่น cranial neuropathy (ร้อยละ 6.9), cerebrovascular event (ร้อยละ 4)³³⁷⁻³³⁹, และ CNS vasculitis^{340,341} อย่างไรก็ตามในความเป็นจริงอุบัติการณ์ของความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางเป็นสิ่งที่ประเมินได้ยาก เนื่องจากมีการคาบเกี่ยวกันระหว่างอาการแสดงของความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง กับอาการแสดงของความผิดปกติของตา หู โภจรจมูล หรือผลข้างเคียงของการรักษา

การตรวจวินิจฉัยพิเศษเพิ่มเติมเช่น CT scan หรือ MRI ของสมองจะพบความผิดปกติได้หลายแบบเช่น infarction, hemorrhage, mass lesion, diffuse meningeal enhancement หรือ periventricular white matter lesion การตรวจน้ำไขสันหลังก็มีความจำเป็นเพราะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคติดเชื้อ ส่วนการตรวจ angiogram จะได้ประโยชน์ค่อนข้างน้อยในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากพยาธิสภาพส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่หลอดเลือดขนาดเล็ก²⁸⁵

ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal system)

การประเมินอุบัติการณ์ของความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารนั้นทำได้ยาก เนื่องจากส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรือมีอาการแสดงไม่ชัดเจน ความผิดปกติที่พบบ่อยเช่น ปวดท้อง ท้องเสีย และเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งเกิดจากแผลที่ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่³⁴²⁻³⁴⁸ ความผิดปกติที่พบบ่อยและมีรายงานประปรายได้แก่ bowel perforation^{346,349,350}, cholecystitis²⁸⁴, unexplained ascites²⁸⁷, non-healing perianal ulcer³⁵¹, recurrent pancreatitis³⁵², pancreatic mass with extra hepatic obstruction,³⁵³ และ unexplained elevation of liver enzyme³⁵⁴ มักเป็นอวัยวะที่พบความผิดปกติได้บ่อย แต่ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ รายงานความผิดปกติจากการตรวจศพพยาธิสภาพที่พบได้แก่ infarction, necrosis, vasculitis, และ granuloma^{322,355}

ระบบอวัยวะสืบพันธุ์ (Genitourinary system)

แม้ว่าความผิดปกติของระบบระบบทางเดินปัสสาวะพบบ่อย แต่ก็เกิดขึ้นได้เกือบทุกส่วนของระบบนี้ เช่น urethral obstruction จาก extrinsic inflammatory mass³⁵⁶, hemorrhagic cystitis จาก necrotizing vasculitis ของ bladder wall³⁵⁷, prostatitis³⁵⁸⁻³⁶⁰, necrotizing urethritis^{361,362}, orchitis³⁶³, epididymitis^{364,365}, และ penile necrosis^{362,366}

หัวใจ (Heart)

พบความผิดปกติของหัวใจจากอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกได้ประมาณร้อยละ 6-12^{286,287} แต่รายงานการตรวจศพพบความผิดปกติของหัวใจได้สูงถึงร้อยละ 30³²² ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ³⁶⁷⁻³⁷¹ ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บหน้าอก หรือไม่มีอาการใดๆ เลยก็ได้ การตรวจร่างกายอาจได้ยินเสียง pericardial rub จากการตรวจร่างกาย ส่วนภาวะ pericardial tamponade นั้นมีรายงานน้อยมาก^{369,372,373} การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มหัวใจพบ necrotizing vasculitis และ granuloma ซึ่งอาจพบเป็นบางบริเวณหรือ กระจายทั่วไปก็ได้³⁷⁴ ความผิดปกติอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการอักเสบของหลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจ (coronary vasculitis)^{375,376}, กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ^{377,378}, ลิ้นหัวใจอักเสบ³⁷⁹⁻³⁸⁵, และการเต้นของหัวใจผิดปกติซึ่งอาจเป็น supraventricular arrhythmia³⁷⁴, ventricular arrhythmia³⁸⁶, หรือ complete heart block³⁸⁷

อาการทั่วไป (Constitutional symptoms)

ไข้เป็นอาการเริ่มแรกของโรคได้ร้อยละ 22 และเมื่อติดตามอาการต่อเนื่องจะพบเพิ่มเป็นร้อยละ 50²⁸⁶ ส่วนใหญ่ไข้จะไม่สูงและไม่มีอาการหนาวสั่นร่วมด้วย แต่เนื่องจากผู้ป่วย WG มักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่ตลอด ดังนั้นทุกครั้งที่มีไข้จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคและตรวจหาโรคติดเชื้อร่วมด้วยเสมอ

น้ำหนักลดพบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยบางรายอาจมีน้ำหนักลดได้มากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวเดิม²⁸⁶ อาการอื่นๆ ที่พบได้แต่ไม่จำเพาะต่อโรค เช่น เหงื่อออกมากเวลากลางคืน (night sweat), เบื่ออาหาร (anorexia), และอ่อนเพลียหมดแรง (malaise) อย่างไรก็ตามอาการต่างๆ เหล่านี้มักพบร่วมกับความผิดปกติของ

ระบบอื่นๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

ผลทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory findings)

ความผิดปกติของผลของการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อยในโรค WG ได้แก่ เม็ดเลือดขาวสูงขึ้น (leukocytosis), โลหิตจาง (anemia), เกร็ดเลือดสูง (thrombocytosis), และ ESR สูง ผลการตรวจเหล่านี้ไม่มีความจำเพาะต่อโรค WG การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวและจำเพาะสูงสำหรับโรคนี้ก็คือ ANCA โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PR3-ANCA ซึ่งมีความไวสูงถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะกำเริบของโรค อย่างไรก็ตามความไวของ ANCA จะลดลงในผู้ป่วยที่เป็น limited form และผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ คือเหลือเพียงร้อยละ 60 และ ร้อยละ 40 ตามลำดับ^{22,43-46} สำหรับความจำเพาะของ c-ANCA หรือ PR3-ANCA ในการวินิจฉัย WG จะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 80-100^{22,44,46,388,389} ความไวและความจำเพาะของ ANCA ในการวินิจฉัย WG จะมีความแตกต่างกันในแต่ละรายงาน ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีการตรวจหา ANCA และกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา ข้อควรระวังของการแปลผล ANCA โดยเฉพาะการตรวจด้วยวิธี IFA คือความผิดพลาดจากการอ่านผล ซึ่งต้องอาศัยผู้ที่มีประสบการณ์อ่านผลจากกล้องจุลทรรศน์ จากการศึกษานับหนึ่งพบว่า c-ANCA จาก IFA มี positive predictive value ในการวินิจฉัยโรคเพียงแค่อ้อยู่ที่ 45 แต่ถ้าใช้วิธี ELISA จะมี positive predictive value สูงขึ้นเป็นร้อยละ 83 และถ้าใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกัน positive predictive value จะสูงขึ้นเป็นร้อยละ 88³⁹⁰ นอกจากนี้ผลลบของ ANCA ก็ไม่สามารถตัดโรค WG ออกไปได้ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วย WG ที่มีอาการของโรคไม่รุนแรงอาจตรวจไม่พบ ANCA ได้ถึงร้อยละ 40

การส่งตรวจ ANCA ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้จะช่วยลดการส่งตรวจที่ไม่จำเป็น และผลบวกปลอมลงได้ ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ ANCA³⁹¹ ได้แก่

1. Glomerulonephritis โดยเฉพาะ RPGN
2. Pulmonary hemorrhage โดยเฉพาะ pulmonary-renal syndrome
3. Cutaneous vasculitis ที่มี systemic symptoms
4. Multiple lung nodules
5. Chronic destructive disease of the upper airways
6. Long-standing sinusitis or otitis

7. Subglottic tracheal stenosis
8. Mononeuritis multiplex or peripheral neuropathy
9. Retro-orbital mass

จากรายงาน 2 ฉบับซึ่งศึกษาผลการตรวจ PR3-ANCA เป็นระยะๆ ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบพบว่า ถ้า PR3-ANCA titer สูงขึ้น อาจมีการกำเริบของโรคตามมา^{392,393} แต่ข้อมูลนี้ยังเป็นที่ยกเถียงกันมากเพราะในผู้ป่วยบางรายคือร้อยละ 10-30 ไม่พบว่ามีการกำเริบของโรคเกิดขึ้นเลย^{47,394} การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการกำเริบซ้ำในผู้ป่วยระยะสงบที่มีการเพิ่มขึ้นของ PR3-ANCA titer ในทันที อาจทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดี ปัจจุบันจึงมีข้อเสนอว่า หากมีการเพิ่มขึ้นของ PR3-ANCA titer ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ ก็ให้เฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ยังไม่จำเป็นต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการกำเริบซ้ำของโรค

พยาธิวิทยา (Pathology)

พยาธิสภาพของชิ้นเนื้อที่พบในโรค WG แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม^{7,395} กลุ่มแรกคือ พยาธิสภาพที่จำเพาะกับโรคซึ่งจะช่วยให้ในการวินิจฉัยโรค พยาธิสภาพกลุ่มนี้มี 3 แบบได้แก่

1. Parenchymal necrosis (tissue necrosis) เนื้อตาย อาจมีขนาดเล็กหรือใหญ่ก็ได้ และอาจพบ mononuclear cells, pleomorphic cells, หรือ นิวโทรฟิลแทรกอยู่ในเนื้อเยื่อเหล่านั้น ทำให้มีลักษณะคล้ายฝีขนาดเล็กๆ (microabscess)
 2. Vasculitis การอักเสบของหลอดเลือดพบในหลอดเลือดขนาดเล็กตั้งแต่ small artery, arteriole, capillary, venule, และ vein ในบางครั้งอาจพบการอักเสบของหลอดเลือดขนาดกลางได้ด้วย
 3. Granulomatous inflammation การอักเสบพร้อมกับการเกิด granuloma อาจพบที่บริเวณรอบๆ หลอดเลือด (perivascular region) หรือภายในผนังหลอดเลือดก็ได้
- ส่วนกลุ่มที่สองคือพยาธิสภาพที่พบได้ในโรคนี้แต่ไม่จำเพาะสามารถพบในโรคอื่นได้ ยกตัวอย่างเช่น interstitial fibrosis, alveolar hemorrhage, endogenous lipid pneumonia, bronchoalveolitis obliterans with organizing pneumonia, follicular bronchiolitis, bronchial chondritis, และ capillaritis

จมูกและไซนัส (Nasal and paranasal tissues)

การตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อจมูกและไซนัสเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา มักจะได้ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก ซึ่งทำให้โอกาสที่จะพบพยาธิสภาพที่จำเพาะต่อโรคครบทั้ง 3 แบบมีน้อย³⁹⁶⁻³⁹⁸ จากการศึกษาการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณไซนัสของผู้ป่วย WG พบว่า พยาธิแพทยจะตรวจพบ vasculitis, necrosis, หรือ granulomatous inflammation อย่างใดอย่างหนึ่งประมาณร้อยละ 30-50 ของชิ้นเนื้อทั้งหมด และจะตรวจพบ vasculitis ร่วมกับ necrosis หรือ vasculitis ร่วมกับ granulomatous inflammation เพียงประมาณร้อยละ 20 ส่วนโอกาสที่จะตรวจพบ necrosis, vasculitis, และ granulomatous inflammation ครบทั้งหมดมีเพียงร้อยละ 3-16 ของการตรวจชิ้นเนื้อทั้งหมด (ตารางที่ 5) ดังนั้น การส่งตรวจชิ้นเนื้อจากโพรงจมูกและเยื่อจมูก มักจะได้รับผลการวินิจฉัยว่า “เข้าได้กับโรค” มากกว่าที่จะได้รับการวินิจฉัยว่า “เป็นโรค WG”

ปอดและหลอดลม (Lung and bronchial tissues)

รายงานการศึกษาถึงผลการตรวจชิ้นเนื้อของปอดพบว่า ชิ้นเนื้อที่ได้จากการส่องกล้องทางเส้นลม มีโอกาสที่จะวินิจฉัยโรคได้เพียงร้อยละ 7 เนื่องจากชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเล็ก^{286,395} ส่วนชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อปอด (open lung biopsy) จะให้ผลการวินิจฉัยที่สูงถึงร้อยละ 90 (ตารางที่ 6) ถึงแม้ว่าการส่องกล้องเส้นลมพร้อมกับการตัดชิ้นเนื้อจะมีโอกาสที่จะวินิจฉัยโรคได้น้อย แต่ก็ยังมีความสำคัญ เนื่องจากช่วยในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อต่างๆ เช่น แบคทีเรีย วัณโรค หรือเชื้อรา ซึ่งบางครั้งอาจมีอาการหรืออาการแสดงที่คล้ายคลึงกับโรค WG หรืออาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้โรค WG แผลง²⁸⁵ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของปอดอีกชนิดที่มีรายงานว่าพบบ่อยถึงร้อยละ 35-45^{30,399,400} คือ capillaritis แต่ก็ไม่มีควมจำเพาะกับโรคเนื่องจากพบได้ในอีกหลายโรค³¹⁶

ไต (Kidney)

ลักษณะจำเพาะทางพยาธิวิทยาของไตใน WG ที่แตกต่างจากปอดและโพรงจมูกคือ focal segmental glomerulonephritis^{5, 286,287,314,401,402} นอกจากนี้ยังอาจพบ fibrinoid necrosis และ proliferative change ร่วมด้วย ผู้ป่วย WG ที่มีอาการรุนแรง มักจะพบ epithelial crescent และ sclerotic lesion อย่างไรก็ดีตาม vasculitis ที่พบจากการตรวจชิ้นเนื้อนั้นพบน้อยคือเพียง

ร้อยละ 3-15 เช่นเดียวกับ granulomatous inflammation ที่พบเพียงร้อยละ 34,⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ สิ่งสำคัญยิ่งสำหรับการตรวจทางพยาธิวิทยาของไตที่จำเป็นจะต้องตรวจด้วยทุกครั้งคือการตรวจ electron microscopy หรือ immunofluorescence ซึ่งจะพบ immune complex น้อยมากหรือไม่พบเลย^{286,402,406,407}

อวัยวะอื่นๆ (Other organs)

มีรายงานจำนวนไม่มากที่พบลักษณะทางพยาธิวิทยาในอวัยวะระบบอื่นๆ ได้แก่ ผิวหนัง^{327,329,330}, ระบบประสาทส่วนกลาง^{335,408-410}, ตาและกระบอกตา^{323,411,412}, หัวใจ³⁶⁷, เต้านม⁴¹³, ต่อมไทรอยด์^{304,414}, ทางเดินอาหาร^{348,415}, และม้าม³⁵⁵ เนื่องจากข้อมูลเหล่านี้มีน้อย จึงยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค

โดยสรุป การยืนยันการวินิจฉัยโรค WG จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของอวัยวะที่มีการอักเสบ ผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อของโพรงจมูกและเยื่อจมูกก่อน เนื่องจากมีทำได้ง่ายและมีความเสี่ยงน้อย แต่ผลที่ได้อาจไม่ชัดเจนต่อมาแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อจากไต เนื่องจากทำได้ไม่ยากและให้ผลการวินิจฉัยที่ดี ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติของไตแต่มีความผิดปกติของปอด แนะนำให้ทำ open lung biopsy เพื่อให้ได้ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ถูกต้องและยังมีประโยชน์ในการช่วยแยกโรคจากภาวะการติดเชื้อซึ่งอาจมีอาการหรืออาการแสดงที่คล้ายคลึงกับโรค WG หรืออาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้โรค WG แผลงได้

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค (Diagnostic criteria)

ในปี ค.ศ. 1990 ราชวิทยาลัยรูมาตอลิสซุ่มแห่งสหรัฐอเมริกา (American college of rheumatology, ACR) ได้นำเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโรค WG⁴¹⁶ โดยมีจุดมุ่งหมายสำคัญคือ การกำหนดมาตรฐานของการวินิจฉัยโรคเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาวิจัย เกณฑ์นี้ประกอบไปด้วยอาการทางคลินิก การตรวจทางรังสีวิทยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางพยาธิวิทยา อย่างละ 1 ข้อ ผู้ป่วยจะถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรค WG ก็ต่อเมื่อเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ (ตารางที่ 7) เกณฑ์ดังกล่าวมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคสูงร้อยละ 88 และ 92 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาเกณฑ์นี้อย่างละเอียดก็จะพบว่าไม่จำเป็นต้องมีการตรวจทางพยาธิวิทยาก็สามารถวินิจฉัยโรค WG ได้ เช่น การมีน้ำมูกสีน้ำตาลปนเลือดซ้ำหน่องร่วม กับตรวจปัสสาวะพบ microscopic hematuria หรือการมีแผลในปากร่วมกับตรวจพบ

ตารางที่ 5 แสดงพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อจากเยื่อจมูกและไซนัสใน WG

Pathologic finding(s)	Frequency (%)
Individual findings	
Vasculitis (V)	26-48
Necrosis (N)	33-53
Granulomatous inflammation (G)	42-53
Combined findings	
V+N	23-30
V+G	17-21
V+N+G	3-16

ตารางที่ 6 แสดงพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อจากปอดใน WG

Pathologic finding(s)	Frequency (%)
Open lung biopsies (n=82)	
Vasculitis and necrosis	89
Granulomas and necrosis	90
Granulomas and vasculitis \pm necrosis	91
Transbronchial biopsies (n=59)	
Vasculitis	7
Granulomas and vasculitis	5

ตารางที่ 7 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตาม ACR criteria 1990 for the classification of WG

เกณฑ์	คำจำกัดความ
Nasal or oral inflammation	Development of painful or painless oral ulcers; or purulent or bloody nasal discharge
Abnormal chest radiograph	Presence of nodules fixed infiltrates or cavities
Urinary sediment	Microhematuria (> 5 RBCs per high power field) or red cell casts
Granulomatous inflammation on biopsy	Granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole)

โพรงอากาศ (cavity) จากภาพรังสีปอด เป็นต้น จะเห็นได้ว่า เกณฑ์นี้มีความหลวมอยู่มาก ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรค WG ออกจากโรคอื่นๆ ที่มีอาการแสดงคล้ายหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis mimicker) หรือโรคหลอดเลือดอักเสบชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรค MPA เกณฑ์นี้จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในทางคลินิก

การประชุมที่ Chapel Hill ใน ค.ศ. 1992³ ได้พยายามที่จะให้คำจำกัดความของโรคหลอดเลือดอักเสบแบบปฐมภูมิ (primary systemic vasculitis) ทั้งหมด 10 โรค สำหรับคำจำกัดความของ WG ได้เน้นที่พยาธิสภาพของระบบทางเดินหายใจ, หลอดเลือด, และไต รวมทั้งมีการให้คำจำกัดความของ MPA ร่วมด้วย แม้ว่าวัตถุประสงค์ของการประชุมที่ Chapel Hill คือการให้คำจำกัดความของโรค แต่ก็มิได้นำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากได้ให้คำจำกัดความของแต่ละโรคที่ง่ายและชัดเจนโดยอาศัยขนาดของหลอดเลือดที่เกิดการอักเสบ, การตรวจพบ granulomatous inflammation จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของระบบทางเดินหายใจ, การตรวจพบ eosinophilia, และการตรวจพบ immunoglobulin ที่ผนังหลอดเลือดจากการตรวจทางพยาธิวิทยาน้ำเหลือง (immunohistochemistry) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Sorensen⁴¹⁷ พบว่า Chapel Hill nomenclature นี้ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง WG และ MPA ออกจากกันได้อย่างชัดเจนจึงได้นำเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโรค WG และ MPA ขึ้นมาใหม่ (ตารางที่ 8) ต่อมาใน ค.ศ. 2002 Lane และคณะ⁴¹⁸ ได้ทำการศึกษากฎเกณฑ์ของ Sorensen อีกครั้ง และได้เสนอแนะให้ปรับเปลี่ยนเกณฑ์ข้อสุดท้ายจากเดิมที่จะต้องมี eosinophilia ให้เป็นมี eosinophils ได้แต่ไม่เกิน 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร

การศึกษาในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบว่า ANCA มีส่วนสำคัญอย่างมากในพยาธิกำเนิดโรค WG จึงมีความพยายามในการใช้ ANCA เข้ามาร่วมเป็นส่วนหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรค แต่จาก

การศึกษากลับพบว่าผู้ป่วย WG ชนิด limited form จำนวนถึงหนึ่งในสามตรวจไม่พบ c-ANCA46 เป็นผลให้เกณฑ์การวินิจฉัยโรค WG ซึ่งได้รวมผลการตรวจ ANCA ไว้ด้วยยังไม่เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย

การรักษา (Treatment)

จุดมุ่งหมายหลักของการรักษา WG⁴¹⁹ มี 2 ประการ ประการแรกคือ การควบคุมโรคเพื่อลดการกระจายและความรุนแรงของโรคที่อวัยวะต่างๆ ประการที่สองคือ การลดความพิการหรืออัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากตัวโรคเองหรือเกิดจากผลข้างเคียงของการรักษาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

การรักษาแบ่งได้เป็น 2 ระยะ⁴¹⁹ ระยะแรกเป็นการรักษาในระยะกำเริบเพื่อชักนำให้โรคสงบ (induction of remission) ระยะต่อมาเป็นการควบคุมให้โรคสงบอย่างต่อเนื่อง (maintenance of remission) การรักษาในระยะแรก มักต้องใช้ยาในขนาดสูงและมีผลข้างเคียงมาก ส่วนในระยะหลังจะใช้ในขนาดต่ำและมีผลข้างเคียงที่น้อยลง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย WG ไม่ได้มีอาการรุนแรงทุกราย จึงได้มีความพยายามในการจำแนกความรุนแรงของโรคออกเป็นกลุ่มๆ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษา การจำแนกกลุ่มโรคตามความรุนแรงที่นิยมใช้มากที่สุดคือ การแบ่งกลุ่มโรคเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งแบ่งเป็น mild (limited form) และ severe form (generalized form) การจำแนกกลุ่มโรคตามความรุนแรงอีกวิธีหนึ่งที่กำลังดำเนินการศึกษาวิจัยอยู่คือ การแบ่งกลุ่มโรคเป็น 4 กลุ่ม^{420,421} ได้แก่ generalized with severe renal involvement, generalized, early systemic, และ loco-regional (ตารางที่ 9) การให้คำจำกัดความของแต่ละกลุ่มโรคในการศึกษาต่างๆ ก็ยังมีความแตกต่างกัน ในที่นี้ขอยกตัวอย่างการให้คำจำกัดความของการแบ่งกลุ่มที่มีผู้นิยมใช้เช่นกลุ่ม limited form หมายถึง WG ที่ยังไม่มียาคุกคามต่อหน้าที่ของอวัยวะหรือชีวิตในทันที ส่วนกลุ่ม severe form ก็จะหมายถึง

ตารางที่ 8 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรค Wegener's granulomatosis ซึ่งถูกนำเสนอโดย Sorensen และคณะ

- (i) Biopsy or a surrogate parameter for granulomatous inflammation in the respiratory system
- (ii) Biopsy verified necrotizing vasculitis in small to medium-sized vessels or biopsy surrogate parameter for glomerulonephritis or positive PR3-ANCA (ANCA with specificity for proteinase-3)
- (iii) Lack of eosinophilia in the blood and biopsy samples

ตารางที่ 9 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรค

Clinical subgroup	Renal involvement	Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Standard induction treatment
Localized	No	< 120	Trimethoprim/sulfamethoxazole
Early systemic	Yes or no	< 120	Cyclophosphamide or methotrexate plus prednisolone
Generalized	Yes	< 500	Cyclophosphamide plus prednisolone
Severe renal	Yes	> 500	Cyclophosphamide plus prednisolone plus plasma exchange or pulse methylprednisolone

กลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมักจนเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือการทำงานของอวัยวะสำคัญของร่างกาย

การชักนำให้โรคสงบ (Induction of remission)

การรักษาในระยะแรกเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจาก WG เป็นโรคที่มีความรุนแรงมากในระยะเริ่มแรก การเสียชีวิตหรือทุพพลภาพของผู้ป่วยมักเกิดในระยะแรกหากได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาสูงถึงร้อยละ 90 ในระยะ 2 ปีแรกของโรค²⁸⁶ ยาหลักที่นิยมใช้ในการรักษาในระยะเริ่มแรกมี 3 ชนิดคือ corticosteroid, cyclophosphamide, และ methotrexate

Corticosteroid (CS)

CS เป็นยาหลักที่ใช้รักษา WG มานาน การรักษาด้วย CS เพียงตัวเดียวในระยะแรกพบว่า ทำให้ระยะเวลาเฉลี่ยของการอยู่รอด (mean survival time) นานขึ้นจาก 5 เดือนเป็น 12 เดือน⁴²² การศึกษาต่อมาพบว่า ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง การรักษาด้วย CS เพียงตัวเดียวไม่สามารถหยุดยั้งความรุนแรงของโรค ส่วนผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคไม่รุนแรง การรักษาด้วย CS เพียงตัวเดียวก็สามารถชักนำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ^{423,424} ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รักษา WG โดยการให้ CS เพียงตัวเดียว

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ถึงแนวทางที่เป็นมาตรฐานในการให้ยา CS ผู้เชี่ยวชาญมักแนะนำให้ CS ขนาดเทียบเท่ากับ เพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัมต่อวัน ในช่วงเดือนแรกของการรักษา แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากก็ควรพิจารณาให้ methylprednisolone ขนาด 1 กรัมต่อวันฉีดเข้า

หลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 3 วัน แล้วต่อด้วย CS ขนาดเทียบเท่ากับเพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน⁴¹⁹ สำหรับการลดขนาดยา CS ก็ยังไม่มีแนวทางมาตรฐาน แต่จะแนะนำให้ลดขนาดยาเมื่อควบคุมโรคได้ดี ส่วนการลดขนาดยา CS เป็น วันเว้นวัน (alternate date) ก็ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเช่นกัน

Cyclophosphamide (CYC)

รายงานการใช้ยา CS ร่วมกับ CYC ในการรักษา WG นั้นเริ่มเป็นครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ. 1980 จากการศึกษาของ Fauci และคณะ⁴²⁵ ซึ่งศึกษาถึงการให้ CYC ชนิดรับประทานทุกวันร่วมกับ CS โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามผลการรักษานาน 8 ปี พบว่าการให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันจะช่วยให้โรคเข้าสู่ระยะสงบอย่างสมบูรณ์ (complete remission) ได้สูงถึงร้อยละ 75 โดยมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 80 การศึกษาอื่น ๆ^{286,287,426} ที่ตามมาก็พบว่า อัตราการรอดชีวิตอยู่ระหว่างร้อยละ 85-90 การศึกษาล่าสุดพบว่าผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบร้อยละ 77 ในช่วงเวลา 3 เดือนแรกของการรักษาและ ผู้ป่วยอีกร้อยละ 16 จะเข้าสู่ระยะสงบในอีก 3 เดือนถัดมา⁴²⁷ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (national institutes of health, NIH)²⁸⁶ และการศึกษาในประเทศเยอรมัน⁴²⁸ พบว่าการให้ CYC ชนิดรับประทานเป็นระยะเวลานานจะเกิดผลข้างเคียงของยาเช่น การติดเชื้อ, ภาวะเพาะปัสสาวะอักเสบ, มะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ, และการเป็นหมัน จึงได้มีความพยายามในการศึกษาถึงการให้ CYC ชนิดฉีดเดือนละครั้งเปรียบเทียบกับการใช้ CYC ชนิดรับประทานทุกวัน ซึ่งพบว่าการให้ CYC ชนิดฉีดเดือนละครั้งจะมีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า⁴²⁹⁻⁴³² แต่ผลการรักษาในแง่ของการชักนำโรคเข้าสู่ระยะสงบ

และการกลับเป็นซ้ำหลังจากโรคสงบ ยังมีความแตกต่างกันแต่ละ การศึกษา เมื่อทำการศึกษาระบบ meta-analysis พบว่ายาทั้ง 2 รูปแบบมีประสิทธิภาพในการชักนำให้โรคสงบไม่แตกต่างกัน⁴³³ แต่ CYC ชนิดฉีดเดือนละครั้งจะมีผลข้างเคียงน้อยกว่าและมีแนวโน้มของการกลับเป็นซ้ำมากกว่า CYC ชนิดรับประทานทุกวัน การศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีข้อสรุปชัดเจน เนื่องจากประชากรที่ศึกษามีความแตกต่างกันและยังมีจำนวนน้อย การศึกษาที่เรียกว่า “daily oral or pulsed cyclophosphamide as therapy for ANCA-associated systemic vasculitis (CYCLOPS)”⁴²¹ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยาทั้ง 2 รูปแบบใกล้จะเสร็จสมบูรณ์ในเร็วๆ นี้คงจะให้ข้อมูลถึงข้อดีและข้อเสียของการให้ยาทั้ง 2 แบบและอาจใช้เป็นแนวทางในการรักษาโรค WG ได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น

Methotrexate (MTX)

การศึกษาถึงการให้ MTX ในการรักษา WG นั้นยังไม่มาก จากรายงานส่วนใหญ่จะเป็นการใช้ MTX ร่วมกับยา CS ในผู้ป่วยกลุ่ม limited form⁴³⁴⁻⁴³⁶ ซึ่งพบว่า เมื่อให้ MTX ร่วมกับ CS ในขนาดสูง จะสามารถทำให้ผู้ป่วย limited WG เข้าสู่ระยะสงบได้ร้อยละ 70-74 แต่ถ้าให้ MTX ร่วมกับยา CS ในขนาดต่ำ จะทำให้ผู้ป่วย limited WG เข้าสู่ระยะสงบได้เพียงร้อยละ 35⁴³⁷ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ MTX จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบ MTX กับ CYC ว่า ยาใดจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า การศึกษา “non-renal vasculitis alternative treatment with methotrexate (NORAM)”⁴²¹ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ MTX ร่วมกับ CS และ CYC ร่วมกับ CS ในกลุ่มผู้ป่วย WG ที่ไม่มีความผิดปกติของไตร่วมด้วยก็ใกล้จะเสร็จสมบูรณ์ในเร็วๆ นี้แล้ว

Plasma exchange

การทำ plasma exchange ในผู้ป่วย WG มักจะทำร่วมกับการให้ยา CS และ CYC มีการศึกษาจำนวนไม่มากซึ่งได้ศึกษาประสิทธิภาพของ plasma exchange ส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียวกับการให้ยาร่วมกับการทำ plasma exchange มีประสิทธิภาพของการรักษาไม่แตกต่างกัน⁴³⁸⁻⁴⁴³ แต่เมื่อศึกษาในรายละเอียดกลับพบว่าผู้ป่วย WG จำนวน 3 กลุ่มจะได้ประโยชน์จากการทำ plasma exchange⁴⁴⁴ กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีชนิด anti-GBM ร่วมด้วย,

ผู้ป่วยที่การทำงานของลิมโฟลและจำเป็นต้องทำ dialysis, และผู้ป่วยที่มี pulmonary hemorrhage การศึกษาล่าสุดที่กำลังทำการรวบรวมข้อมูลเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของ methylprednisolone เทียบกับ plasma exchange ในการรักษาผู้ป่วยไตทำงานบกพร่อง (methylprednisolone or plasma exchange for severe renal vasculitis, MEPEX)⁴²¹ การศึกษาจะเสร็จสิ้นในเร็วๆ นี้

ข้อแนะนำสำหรับการชักนำโรคให้เข้าสู่ระยะสงบ

(Recommendation for induction of remission)

โดยสรุป การรักษาในระยะแรกของ WG เพื่อชักนำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ อาจแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มตามความรุนแรงของโรค⁴⁴⁵ ดังแสดงในตารางที่ 9

กลุ่ม generalized disease ซึ่งมี severe renal involvement

ในกลุ่มนี้จะรวมถึงผู้ป่วยที่มีไตวาย (serum creatinine > 500 $\mu\text{mol/l}$), pulmonary hemorrhage, ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง และ/หรือมี bowel perforation/infarction การรักษาแนะนำให้ใช้ CYC ชนิดรับประทานขนาด 2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ร่วมกับเพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากจนคุกคามต่อชีวิต (life threatening) อาจใช้ CS ในรูปของ methylprednisolone 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน หรือทำ plasma exchange

กลุ่ม generalized disease

การรักษาผู้ป่วยที่มีโรคไม่รุนแรงมาก จะแนะนำให้ใช้ CYC ชนิดรับประทานขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ร่วมกับเพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรืออาจเปลี่ยน CYC เป็นชนิดฉีดเดือนละครั้งขนาด 0.5-1 กรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย แต่ถ้าไม่โรคตอบสนองต่อการรักษาก็ควรเปลี่ยนเป็น CYC เป็นชนิดรับประทาน

กลุ่ม early systemic disease

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะต้องไม่มีอาการรุนแรงที่คุกคามชีวิต (life threatening) และการทำงานของไตที่ใกล้เฉียดปกติ การรักษาจะแนะนำให้ใช้ยาเพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ร่วมกับ CYC ชนิดรับประทานขนาด 1.5-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือ MTX ชนิดรับประทานขนาดเริ่มต้น 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสัปดาห์ละครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาครั้งละ 2.5 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์จนกระทั่งได้ขนาดยาสูงสุด 20-25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อ

สัปดาห์ นอกจากนี้ควรให้ folic acid 1-2 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ folinic acid 2.5-5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เพื่อลดผลข้างเคียงของ MTX

กลุ่ม localized disease

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการของโรคไม่รุนแรง เนื่องจากมีพยาธิสภาพที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนเท่านั้น การรักษาด้วยการให้ยากดภูมิคุ้มกันอาจเป็นผลเสียมากกว่าผลดี จึงแนะนำให้ใช้ trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) ขนาด 960 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง^{446,447} อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่รับรองผล

การป้องกัน pneumocystis carinii pneumonia (PCP)

PCP เป็นการติดเชื้อที่พบได้ไม่บ่อยใน WG แต่มีอัตราการตายสูง⁴⁴⁸ มีรายงานฉบับหนึ่งศึกษาถึงการให้ยา T/S ขนาด 160 มิลลิกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์⁴⁴⁹ พบว่ามีประสิทธิภาพ และมีความคุ้มค่า (cost-effectiveness) ในการป้องกัน PCP จึงควรให้ T/S ในผู้ป่วย WG ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันทุกราย

การรักษาเพื่อควบคุมให้โรคสงบอย่างต่อเนื่อง (Maintenance of remission)

เมื่อได้รับการรักษาดังกล่าวข้างต้นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะสงบของโรคภายใน 3-6 เดือน⁴²⁷ การลดขนาดยาลงหรือเปลี่ยนชนิดของยาเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาเป็นสิ่งจำเป็น ในขณะที่เดียวกันขนาดของยาที่ให้กับต้องสามารถควบคุมโรคให้อยู่ในระยะสงบได้ตลอดเวลา

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานสากลถึงวิธีการลดขนาด CS และ CYC เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT มารองรับ วิธีการลดขนาด CS ได้กล่าวในข้างต้นบ้างแล้ว สำหรับ CYC ให้ลดขนาดยาตามการศึกษาของ NIH²⁸⁶ ซึ่งได้แนะนำให้ลดขนาดยาหลังจากผู้ป่วยมีเข้าสู่ภาวะสงบอย่างสมบูรณ์ (complete remission) โดยให้ลดขนาดลง 25 มิลลิกรัม ทุกๆ 2-3 เดือน นอกจากยา CS และ CYC แล้ว ในระยะนี้ยังมียาอีกหลายชนิดที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคให้คงอยู่ในระยะสงบ เช่น azathioprine, MTX, และ T/S

Azathioprine (AZA)

เมื่อเร็วๆ นี้ ทาง European vasculitis study group (EUVAS) ได้ทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยได้รับการรักษาจนเข้าสู่ระยะสงบแล้ว เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง AZA และ CYC ในการควบคุมการกำเริบของโรค (cyclophosphamide or azathioprine as a remission therapy for vasculitis, CYCAZAREM)⁴²⁷ หลังการติดตามผู้ป่วย 18 เดือน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ไม่แตกต่างกัน (คือร้อยละ 15.5 ในกลุ่มที่ได้รับ AZA และร้อยละ 13.7 ในกลุ่มที่ได้รับ CYC) นอกจากนั้นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นก็ไม่มี ความแตกต่างกัน จึงสรุปได้ว่า AZA เป็นทางเลือกหนึ่งในการควบคุมการกำเริบของโรค หลังจากโรคเข้าสู่ระยะสงบด้วย CS และ CYC

ยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT สำหรับ MTX สำหรับการควบคุมโรคในระยะสงบ มีเพียงการศึกษาแบบ open-label trial จาก NIH^{434,450} ที่ให้ยา MTX ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แทน CYC หลังจากโรคเข้าสู่ระยะสงบ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 84 ยังสามารถคงอยู่ในระยะสงบได้ตลอดการศึกษาโดยมีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 16 เดือน รายงานเพิ่มเติมหลังจากติดตามการรักษาต่อเนื่อง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 52 มีการกลับเป็นซ้ำของโรคแต่ไม่รุนแรง⁴⁵¹ อย่างไรก็ตามการให้ MTX ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (serum creatinine > 177 $\mu\text{mol/l}$ หรือ 2 mg/dL) มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากยาสูง จึงควรระมัดระวังในการให้ในผู้ป่วย WG ที่อาจมีการทำงานของไตบกพร่อง

Methotrexate (MTX)

จากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด relapse พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่งคือ การตรวจพบเชื้อ Staphylococcus aureus ในโพรงจมูกของผู้ป่วย²²⁰ ทำให้เกิดข้อสันนิษฐานว่าการติดเชื้อก่อให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ เช่น TNF ซึ่งจะไปกระตุ้นนิวโตรฟิลให้ express PR3 ที่ผิวของเซลล์มากขึ้น ทำให้เกิดการกำเริบของโรคตามมา จึงได้มีการศึกษาชนิด RCT ในผู้ป่วย 81 รายที่โรคอยู่ในระยะสงบ โดยให้ T/S ขนาด 960 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 24 เดือน เทียบกับยาหลอก พบว่าอัตราการกำเริบในกลุ่มที่ได้ T/S มีเพียงร้อยละ 18 ในขณะที่พบสูงถึงร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก อัตราการกำเริบที่ต่ำนี้พบเฉพาะในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนเท่านั้น ส่วนกลุ่มที่มีการกำเริบของไตและปอดอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกัน⁴⁵² จึงมีการแนะนำแนะนำให้ใช้ T/S เพื่อการควบคุมการกำเริบโรคเฉพาะในกรณีโรคไม่รุนแรง ร่วมกับเคยมีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน และข้อสำคัญคือไม่ควรใช้ยานี้เพียงชนิดเดียวในการรักษาโรค WG ในระยะกำเริบ

Trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S)

จากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด relapse พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่งคือ การตรวจพบเชื้อ Staphylococcus aureus ในโพรงจมูกของผู้ป่วย²²⁰ ทำให้เกิดข้อสันนิษฐานว่าการติดเชื้อก่อให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ เช่น TNF ซึ่งจะไปกระตุ้นนิวโตรฟิลให้ express PR3 ที่ผิวของเซลล์มากขึ้น ทำให้เกิดการกำเริบของโรคตามมา จึงได้มีการศึกษาชนิด RCT ในผู้ป่วย 81 รายที่โรคอยู่ในระยะสงบ โดยให้ T/S ขนาด 960 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 24 เดือน เทียบกับยาหลอก พบว่าอัตราการกำเริบในกลุ่มที่ได้ T/S มีเพียงร้อยละ 18 ในขณะที่พบสูงถึงร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก อัตราการกำเริบที่ต่ำนี้พบเฉพาะในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนเท่านั้น ส่วนกลุ่มที่มีการกำเริบของไตและปอดอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกัน⁴⁵² จึงมีการแนะนำแนะนำให้ใช้ T/S เพื่อการควบคุมการกำเริบโรคเฉพาะในกรณีโรคไม่รุนแรง ร่วมกับเคยมีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน และข้อสำคัญคือไม่ควรใช้ยานี้เพียงชนิดเดียวในการรักษาโรค WG ในระยะกำเริบ

ข้อแนะนำการรักษาเพื่อควบคุมให้โรคสงบอย่างต่อเนื่อง (Recommendation for maintenance of remission)

การควบคุมโรคให้อยู่ในระยะสงบโดยใช้ AZA หรือ MTX ยังเป็นที่ถกเถียงกันมากกว่ายาตัวใดจะดีกว่ากัน แม้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองนี้จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูง แต่ก็เป็นที่นิยมกว่าการใช้ CYC เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า ส่วนใหญ่ผู้เชี่ยวชาญจะแนะนำให้หยุด CYC หลังจากโรคเข้าสู่ระยะสงบนาน 3-6 เดือน⁴¹⁹ แล้วจึงควบคุมโรคต่อด้วย MTX หรือ AZA

ข้อแนะนำในการเลือกใช้ AZA หรือ MTX ในการควบคุมการกำเริบของโรค คือ

1. ถ้าเริ่มต้นรักษาด้วย MTX ร่วมกับ CS แล้วได้ผลดี ควรใช้ MTX ต่อไป ขนาดยาที่แนะนำคือ MTX ชนิดรับประทาน ขนาดเริ่มต้น 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สัปดาห์ละครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาครั้งละ 2.5 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์จนกระทั่งได้ขนาดยาสูงสุด 20-25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ควบคู่ไปกับการให้ folic acid 1-2 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ folinic acid 2.5-5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เพื่อลดผลข้างเคียงของ MTX

2. ในกรณีที่โรครุนแรงและมีการทำงานของไตผิดปกติ ให้พิจารณาให้ AZA ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน

3. พิจารณาข้อห้ามในการใช้ยาแต่ละชนิด เช่น ผู้ป่วยที่ดื่มสุรามาก เคยมีตับอ่อนอักเสบ หรือเคยมี MTX-induced pneumonitis ก็ไม่ควรใช้ MTX

ระยะเวลาในการให้ยาจะให้นานเท่าไรยังไม่มีการศึกษาแน่ชัด โดยอาจให้ยาต่อเนื่องอีก 12-24 เดือนหลังจากโรคสงบ⁴²⁷ การศึกษาถึงระยะเวลาในการให้ AZA ในช่วงโรคสงบนาน 2 ปีเปรียบเทียบกับ 4 ปี (randomized trial of prolonged remission maintenance therapy in systemic vasculitis, RE-MAIN)⁴²⁷ กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา สำหรับ CS ก็ยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดว่าจะหยุดยาหรือให้ยาต่อเนื่องในขนาดต่ำๆ แต่จากการศึกษาล่าสุดแนะนำให้ยา CS ขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน ไปพร้อมกับ AZA หรือ MTX⁴²⁷

ผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ AZA หรือ MTX ที่พบบ่อยในระยะแรกๆ ของการใช้ยาคือ กดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยที่เคยได้รับ CYC มาก่อนแล้วเปลี่ยนมาใช้ AZA หรือ MTX เนื่องจากในช่วงแรกมักมีการให้ CYC ในขนาดต่ำๆ ร่วมไปกับ AZA หรือ MTX⁴¹⁹ สำหรับ T/S ซึ่งมีประโยชน์ในการควบคุมโรคในผู้ป่วย

ที่มีรอยโรคเฉพาะระบบทางเดินหายใจส่วนบน ผลข้างเคียงที่รุนแรงของยาที่สำคัญคือ Steven-Johnson syndrome, interstitial nephritis, ภาวะเกลือแร่โปแตสเซียมสูงในเลือด (hyperkalemia), และกดการทำงานของไขกระดูก⁴⁵³

การวินิจฉัยและการรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recognition and treatment of relapse)

การกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดได้ร้อยละ 20-46 ในผู้ป่วยที่ได้รับ CS และ CYC^{426,454-456} ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 1 ปีหลังจากหยุดยา ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การรักษาที่ได้รับ CS เพียงตัวเดียว, การลดขนาดยาลงเร็วเกินไป, การติดเชื้อ และการเพิ่มขึ้นของระดับ ANCA อย่างไรก็ตามอาการที่เลวลงในบางครั้งของผู้ป่วย WG อาจเกิดขึ้นจาก ภาวะการติดเชื้อ หรือการทำงานของไตที่แย่งจากสาเหตุอื่น เช่น IgA nephropathy, intraglomerular hypertension, หรือ glomerular ischemia เป็นต้น ดังนั้นก่อนให้การรักษา จึงจำเป็นต้องประเมินให้ดีว่าอาการหรืออาการแสดงที่เลวลงเกิดจากการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือไม่

จากการศึกษาในอดีตพบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ c-ANCA มักสอดคล้องไปกับการดำเนินของโรคที่เข้าสู่ระยะสงบหรือระยะกำเริบของโรค^{454,457} อย่างไรก็ตามในระยะหลังการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 22-30 ที่มีระดับของ c-ANCA สูงขึ้นแต่กลับไม่มีการกำเริบของโรค^{394,458,459} นอกจากนี้ผลการตรวจ ANCA ยังขึ้นกับวิธีการตรวจ กล่าวคือการตรวจด้วยวิธี ELISA จะมีความไวต่อการกำเริบของโรคสูง (ร้อยละ 71) มากกว่าการตรวจด้วยวิธี IFA (ร้อยละ 57)³⁹³ ดังนั้นระดับ ANCA ที่สูงขึ้นไม่จำเป็นต้องตรวจด้วยวิธีใดในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะสงบจึงไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยทุกรายจะต้องมีการกำเริบของโรคเสมอไป แต่จะเป็นสิ่งเตือนใจให้เฝ้าระวังการกำเริบของโรคที่อาจเกิดขึ้นในไม่ช้า

ข้อแนะนำในการรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recommendation for treatment of relapse)

การรักษาจะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคเป็นหลัก หากโรคไม่รุนแรงอาจเพียงปรับเพิ่มขนาดของ CS, MTX หรือ AZA แต่ถ้าโรครุนแรงก็ให้รักษาเช่นเดียวกับในช่วงการชักนำให้โรคสงบ เมื่อโรคสงบลงแล้วก็ให้การรักษาแบบควบคุมให้โรคสงบต่อไป แต่อาจต้องเพิ่มระยะเวลาที่ให้นานออกไปมากกว่า 2 ปี

การรักษาภาวะไตวายเรื้อรัง (Management in chronic renal failure)

แม้ว่าการรักษา WG ในปัจจุบันจะพัฒนาไปมาก แต่ก็พบผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีภาวะทำงานของไตเลวลงจนถึงขั้นต้องฟอกไต หรือปลูกถ่ายไต จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ANCA-associated vasculitis ต้องการการฟอกไตหรือปลูกถ่ายไต⁴⁵⁹ การดำเนินโรคและการรักษาโรคในผู้ป่วยเหล่านี้มีความแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปอยู่บ้างดังจะได้อธิบายต่อไป

Maintenance dialysis

ผู้ป่วย โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองเช่น systemic lupus erythematosus ที่เข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังมักจะมีโรคกำเริบของโรค (disease activity) ลดลง⁴⁶⁰ แต่ในผู้ป่วย ANCA-associated vasculitis กลับพบว่ายังมีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคประมาณ 0.1-0.3 ครั้งต่อผู้ป่วยต่อปี^{459,461,462} ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ อัตราการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตอาจมีความแตกต่างกันบ้างในแต่ละการศึกษา เชื่อว่าเป็นผลจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน ส่วนวิธีการทำ dialysis หรือชนิดของ dialyser membrane ที่ใช้ก็ไม่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค^{459,461} นอกจากนี้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย WG ที่มีไตวายเรื้อรังจะสูงกว่าผู้ป่วย WG ที่ไม่มีไตวาย ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการวินิจฉัยโรคที่ผิดพลาดเพราะเข้าใจว่าอาการนั้นเกิดจากการกำเริบของโรค แต่แท้จริงแล้วเป็นภาวะแทรกซ้อนของการฟอกไต เช่น bacterial peritonitis อาชีววินิจฉัยผิดเป็น bowel vasculitis หรือ pulmonary edema อาชีววินิจฉัยผิดเป็น pulmonary hemorrhage เป็นต้น

ด้วยเหตุผลข้างต้น การรักษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงยังคงต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่และให้เป็นระยะเวลานาน และควรหลีกเลี่ยงยา CYC ในรายที่มีการทำงานของไตผิดปกติอยู่แล้ว เนื่องจากจะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ง่าย ยาที่แนะนำให้ใช้คือ AZA

Renal transplantation

จากการศึกษาผู้ป่วย WG ที่เข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังและได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราการอยู่รอดของ graft อยู่ในเกณฑ์ดี^{463,464} อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคพบเพียงร้อยละ 17 เมื่อเทียบกับร้อยละ 30-45 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวนการกลับเป็นซ้ำพบเพียง 0.02 ครั้งต่อผู้ป่วยต่อปี⁴⁵⁹ ซึ่งเทียบเท่ากับร้อยละ 20 ของจำนวนการกลับเป็น

ซ้ำต่อปีในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต ดังนั้นในผู้ป่วย WG ที่มีไตวายเรื้อรังจึงแนะนำให้ได้รับปลูกถ่ายไตถ้าไม่มีข้อห้าม ข้อห้ามข้อแรกจะไม่แตกต่างจากการปลูกถ่ายไตโดยทั่วไปคือ การติดเชื้อ และมะเร็ง สำหรับข้อห้ามอีกข้อก็คือโรค WG ที่ยังกำเริบอยู่ ดังนั้นควรรักษาผู้ป่วยให้โรคสงบก่อนเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนจึงพิจารณาปลูกถ่ายไตต่อไป⁴⁶⁵

การรักษาโรคในระบบทางเดินหายใจส่วนบน (Management of upper airway involvement)

การอุดกั้นของทางเดินหายใจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต พยาธิสภาพที่สำคัญคือ subglottic stenosis ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 23 ของผู้ป่วยทั้งหมด³²⁰ การรักษาด้วยการฉีด CS ร่วมกับการทำ endoscopic dilatation จะช่วยลดอัตราการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ แต่ถ้าเกิด subglottic stenosis ในภาวะฉุกเฉินการทำ tracheostomy เป็นสิ่งจำเป็นและรีบด่วนที่สุดเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย สำหรับการตีบของโพรงจมูกหรือการผิดปกติของกระดูกอ่อนสันจมูกซึ่งก่อให้เกิดความอึดอัดหรือความไม่สบายก็สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (reconstructive surgery)⁴⁶⁶

การรักษาทางเลือกอื่นๆ (Alternative agents)

นอกเหนือจากการรักษาด้วยยาที่กล่าวมาทั้งหมด ปัจจุบันยังมียาหลายชนิดที่แยงเก่าและยาใหม่ถูกนำมาใช้รักษา WG เพื่อมุ่งหวังในการเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงของการรักษา แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ open-label ยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT เนื่องจากยามีราคาแพงและจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย การรักษาเหล่านี้จึงยังไม่ถือเป็นมาตรฐานในการรักษาโรค และยังคงจำเป็นต้องรอให้มีข้อมูลการศึกษาที่มากกว่านี้

Mycophenolate mofetil (MMF)

MMF เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase enzyme การศึกษา open-label pilot study ถึงการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะกำเริบของโรคและไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงจากยา CYC⁴⁶⁷ พบว่าได้ผลดีคือสามารถชักนำให้ผู้ป่วย 13 รายจากทั้งหมด 17 รายเข้าสู่ระยะสงบของโรคได้ นอกจากนี้การศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบเพื่อควบคุมการกำเริบของโรคร่วมกับการใช้ CS ขนาดต่ำ ก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน⁴⁶⁸ การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ MMF กับ AZA ในการป้องกันการกำเริบของโรค (international mycophenolate mofetil protocol to reduce

outbreaks of vasculitis, IMPROVE)⁴⁶⁹ กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

Cyclosporine

การศึกษา 2 ฉบับที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ cyclosporine ในการป้องกันการกำเริบของโรคพบว่าได้ผลดี^{470,471} แต่จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษานี้น้อยมาก (7 รายและ 5 ราย) นอกจากนี้ข้อมูลจากผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งต้องใช้ cyclosporine อยู่แล้วพบว่าไม่สามารถป้องกันการกำเริบของโรคได้ ในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ cyclosporine ในการรักษา WG⁴⁶⁹

15-Deoxyspergualin (DSG)

DSG เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้ในการปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะในประเทศญี่ปุ่น การศึกษาถึงการใช้นี้ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะกำเริบของโรคซึ่งคือต่อ CYC⁴⁷² พบว่าช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบได้ 6 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย ผู้ป่วยอีก 8 ราย เข้าสู่ภาวะสงบบางส่วน (partial remission) แต่ยาทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้ออย่างรุนแรงตามมา

Intravenous immunoglobulin (IVIg)

การรายงานหลายฉบับที่ศึกษาถึงการใช้ IVIg ในผู้ป่วย systemic vasculitis แต่มีการศึกษาแบบ RCT เพียงการศึกษาเดียว⁴⁷³ ซึ่งได้ศึกษาในผู้ป่วย WG ที่โรครุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย CS และ CYC โดยให้ IVIg ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg ร้อยละ 82 มี Birmingham vasculitis activity score (BVAS) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และยังพบอีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การทำงานของไตแย่งลง 4 ราย และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (aseptic meningitis) 1 ราย

Leflunomide

Leflunomide เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydro-orotate dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้าง pyrimidine มีการศึกษาถึงการใช้นี้ในผู้ป่วย 12 รายที่อยู่ในช่วงควบคุมให้โรคสงบ เมื่อติดตามการรักษา 15 เดือนพบว่าผู้ป่วยยังคงอยู่ในระยะสงบ 11 ใน 12 ราย⁴⁷⁴

Chlorambucil

การศึกษาการใช้นี้ในผู้ป่วย WG มีจำนวนน้อยมาก⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷ ส่วนใหญ่จะใช้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้น้ำยาที่เป็นมาตรฐานได้ เนื่องจากใช้น้ำยาไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงขึ้น ดังนั้นจึงทำให้การประเมินประสิทธิภาพของยาทำได้ยาก อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ กัดการทำงานของไขกระดูกและมะเร็งเม็ดเลือดขาว ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้น้ำยานี้ไม่เป็นที่นิยมใช้

Tumor necrotic factor-directed therapy

Etanercept เป็น soluble recombinant TNF-alpha receptor การศึกษาในระยะแรกแบบ open-label เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยของยา etanercept ในการรักษาโรค โดยให้ควบคุมไปกับการรักษาแบบมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีโรครุนแรง⁴⁷⁸ พบว่าเกิดผลข้างเคียงน้อย จึงได้เริ่มการศึกษาแบบ RCT ในระยะต่อมา เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยานี้ในผู้ป่วย WG จำนวน 180 ราย (Wegener's granulomatosis etanercept trial, WGET)⁴⁷⁹ ขณะนี้อยู่ในระหว่างดำเนินการ

Infliximab เป็น chimeric anti-TNF-alpha antibody มีรายงานการใช้นี้ในผู้ป่วยที่โรคหลอดเลือดอักเสบที่ต่อต่อการรักษา 10 ราย ซึ่ง 7 ใน 10 รายนั้นเป็นผู้ป่วย WG พบว่าผู้ป่วยทั้ง 10 รายมีอาการดีขึ้น⁴⁸⁰ รายงานอีกฉบับพบว่าการใช้นี้ในผู้ป่วย WG ที่ต่อต่อการรักษา 6 ราย พบว่าสามารถทำให้โรคสงบได้ 5 ราย⁴⁸¹

Anti-lymphocyte-directed therapy

มีการศึกษาถึงการใช้นี้ antithymocyte globulin^{482,483} และ monoclonal anti T-cell antibody^{484,485} เช่น anti-CD4, anti-CD52 และ CTLA4-Ig ในผู้ป่วย WG ที่มีอาการรุนแรงจำนวนไม่มาก พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบได้ แต่ก็มีผลข้างเคียงเช่น infusion reaction, การติดเชื้อ, และ autoimmune event ร่วมด้วย

Rituximab ซึ่งเป็น chimeric monoclonal anti-CD20 antibody มีรายงานการใช้นี้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเพียง 1 ราย พบว่าได้ผลดีและทำให้ระดับ ANCA ลดลงจนตรวจไม่พบในการรักษาครั้งแรก แต่เมื่อติดตามการรักษาไป 11 เดือนก็พบว่าผู้ป่วยเกิดการกำเริบของโรคร่วมกับระดับของ ANCA สูงขึ้น การใช้น้ำยาอีกครั้งทำให้โรคสงบแต่ระดับ ANCA ไม่หายไป⁴⁸⁶

Anti-adhesion molecule-directed therapy

Anti-ICAM-1 antibody มีการศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการรุนแรงพบว่า ได้ผลดีแต่ผลข้างเคียงที่รุนแรง⁴⁸⁷

ส่วน ICAM-1 antisense ที่ได้ศึกษาใน Crohn's disease พบว่ามีประโยชน์และเกิดผลข้างเคียงไม่มาก⁴⁸⁸ สำหรับ humanized monoclonal anti-CD18 antibody ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยแผลเรื้อรังจากหลอดเลือดอักเสบพบว่าอาการดีขึ้นหลังการรักษา⁴⁸⁹

การเสียชีวิตและความพิการ (Morbidity and mortality)

อัตราการเสียชีวิตและความพิการของผู้ป่วย WG ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลัก 3 ประการ ได้แก่ ลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละราย (natural history of disease), ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานาน และการสูญเสียการทำงานของอวัยวะอย่างถาวรก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา²⁸⁶

จากการศึกษาของ NIH²⁸⁶ พบว่าผลข้างเคียงที่สำคัญของ CYC คือ การขาดหายของประจำเดือน (amenorrhea) สูงถึงร้อยละ 57 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานก็พบว่ามีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะร้อยละ 5.6 myelodysplasia ร้อยละ 2 และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 0.7 นอกจากนี้ยังพบอีกว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งผิวหนัง มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย WG สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 7.3 5.7 4.8 และ 4.2 เท่าตามลำดับ⁴⁹⁰ การศึกษาอีกฉบับพบว่ามะเร็งผิวหนังมีความสัมพันธ์กับการใช้ยา AZA เป็นเวลานานกว่า 1 ปีและ CS นานกว่า 4 ปี⁴⁵⁶

แม้จะให้การรักษาอย่างเต็มที่แล้ว ก็ยังพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย WG เกิดความพิการหรือสูญเสียการทำงานของอวัยวะอย่างถาวร²⁸⁶ ซึ่งประกอบไปด้วยหูหนวกร้อยละ 35, จมูกผิดรูปไม่สวยงามร้อยละ 28, หลอดลมส่วนบนตีบร้อยละ 13, การทำงานของไตบกพร่องถาวรร้อยละ 42, ไตวายที่ต้องการการฟอกไตหรือปลูกถ่ายไตร้อยละ 11, ในบางรายงานจำนวนผู้ป่วยไตวายที่ต้องการการฟอกไตหรือปลูกถ่ายไตสูงถึงร้อยละ 25⁴⁵⁹ ปัจจัยเสี่ยงที่บ่งบอกว่าการทำงานของไตจะไม่ดีในระยะยาวก็คือ การทำงานของไตที่เลวมากตั้งแต่เริ่มต้นรักษา และพยาธิสภาพของไตบางชนิด ได้แก่ interstitial fibrosis, glomerular sclerosis, และ tubular atrophy⁴⁹¹

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย WG ถ้าไม่รักษาจะสูงถึงร้อยละ 90 ใน 2 ปี แต่ถ้าให้การรักษาด้วยยา CS และ CYC พบว่าอัตราการเสียชีวิตจะลดลงเป็นร้อยละ 20-28 ใน 5 ปี และร้อยละ 35 ใน 10 ปี^{286,491-494} ข้อมูลล่าสุดพบว่าอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 88 ใน 12 ปี⁴²⁸ จะเห็นได้ว่าอัตราการเสียชีวิตในช่วงหลัง

จากที่มีการใช้ยา CS ร่วมกับ CYC มารักษาโรคนั้นลดลงอย่างมาก และมีแนวโน้มจะดีขึ้นเรื่อยๆ ส่วนสาเหตุของการเสียชีวิตมาจากสาเหตุหลัก 2 ประการ ประการแรกคือความรุนแรงของตัวโรคเองทำให้เกิดภาวะไตวายและระบบหายใจล้มเหลว ประการที่สองคือผลข้างเคียงของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันทำให้เกิดภาวะการติดเชื้อและมะเร็งได้หลายชนิด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเสียชีวิตคือ อายุมาก, ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, และการสูญเสียการทำงานของอวัยวะสำคัญตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา⁴⁹³

สรุป (Conclusions)

WG เป็นโรคหนึ่งในกลุ่ม ANCA-associated small vessel vasculitis ลักษณะสำคัญของโรคคือมีการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและผลบวกของ c-ANCA พยาธิกำเนิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกี่ยวข้องกับ ANCA, T cells, endothelial cells และนิวโทรฟิล มีการดำเนินโรคได้หลายแบบทั้งรุนแรงและไม่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิตและบางรายต้องได้รับการปลูกถ่ายไตหรือฟอกไตไปตลอดชีวิต อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งมีโรคไม่รุนแรงก็อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเลย ดังนั้นก่อนให้การรักษาจึงจำเป็นต้องประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสม

นับเป็นระยะเวลากว่าครึ่งศตวรรษแล้วที่โลกได้รู้จักและเริ่มรักษาโรค WG ช่วงระยะเวลาที่สำคัญที่สุดคือช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มีความก้าวหน้าในการศึกษาวิจัยถึงพยาธิกำเนิด การดำเนินโรคและการรักษาโรคกันอย่างมากมาย แม้ว่าจะยังไม่มีคำตอบในปัจจุบันถึงสาเหตุหรือพยาธิกำเนิดของโรค แต่วิธีการรักษาโรคนี้ได้มีการพัฒนาไปอย่างมาก มีผลทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยลดลงอย่างเห็นได้ชัด ณ เวลานี้การศึกษายังคงเดินทางต่อไปโดยได้มุ่งเน้นไปถึงการรักษาด้วยยาใหม่ ๆ โดยเฉพาะ biologic agents แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย ทำให้ไม่สามารถรวบรวมผู้ป่วยเพื่อมาทำการศึกษารายละเอียดได้เร็วเท่าที่ควร ผลจึงทำให้รายงานการรักษาด้วยวิธีใหม่ๆ ยังมีออกมาน้อย อย่างไรก็ตามในช่วง 1-2 ปีข้างหน้า ผลการศึกษาหลายฉบับเช่น NORAM, MEPEX, IMPROVE, CYCLOPS, และ WGET คงจะเสร็จสิ้นสมบูรณ์ ซึ่งในเวลานั้นอาจจะพบข้อมูลที่เป็นหลักฐานทางคลินิกที่สำคัญซึ่งจะทำให้การดูแลรักษาโรค WG มีมาตรฐานมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Klinger H. Grenzforman der Periarthritis nodosa. *Frankf Z Pathol* 1931;42:455-80.
2. Wegener F. Über eine generalisierte, septische of gefaberk-rankungen. *Verh Dtsch Pathol Ges* 1936;29:202-10.
3. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogenic granulomatose mit besonderer beteiligung des arterien systems und der nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939;102:36-68.
4. Godman G, Churg J. Wegener's granulomatosis: Pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533-53.
5. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:535-61.
6. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-23.
7. Sullivan EJ, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1998;19:13-25.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
9. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:606.
10. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9.
11. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-7.
12. Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al. Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990;37:799-806.
13. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-37.
14. Hagen EC, Andrassy K, Csernok E, et al. Development and standardization of solid phase assays for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report on the second phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *J Immunol Methods* 1996;196:1-15.
15. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743-53.
16. Jenne DE, Tschopp J, Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Wegener's autoantigen decoded. *Nature* 1990;346:520.
17. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:517-29.
18. Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastolytic enzyme. *J Exp Med* 1990;171:357-62.
19. Koderisch J, Andrassy K, Rasmussen N, Hartmann M, Tilgen W. "False-positive" anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in HIV infection. *Lancet* 1990;335:1227-8.
20. Yang JJ, Tuttle R, Falk RJ, Jennette JC. Frequency of anti-bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and anti-azurocidin in patients with renal disease. *Clin Exp Immunol* 1996; 105:125-31.
21. Segelmark M, Baslund B, Wieslander J. Some patients with anti-myeloperoxidase autoantibodies have a C-ANCA pattern. *Clin Exp Immunol* 1994;96:458-65.
22. Hauschild S, Schmitt WH, Csernok E, Flesch BK, Rautmann A, Gross WL. ANCA in systemic vasculitides, collagen vascular diseases, rheumatic disorders and inflammatory bowel diseases. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:245-51.
23. Klaassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1992;87:24-30.
24. Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 1991;18:159-63.
25. Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1264-72.
26. Tervaert JW, Mulder L, Stegeman C, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993;52:115-20.
27. Nassberger L, Sjöholm AG, Bygren P, Thysell H, Hojer-Madsen M, Rasmussen N. Circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive glomerulonephritis and extracapillary proliferation. *J Intern Med* 1989;225:191-6.
28. Yahya TM, Benedict S, Shalabi A, Bayoumi R. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in malaria is directed against cathepsin G. *Clin Exp Immunol* 1997;110:41-4.
29. Sobajima J, Ozaki S, Osakada F, et al. Novel autoantigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) in ulcerative colitis: non-histone chromosomal proteins, HMG1 and HMG2. *Clin Exp Immunol* 1997;107:135-40.
30. Halbwachs-Mecarelli L, Nusbaum P, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathep-

- sin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992;90:79-84.
31. Coremans IE, Hagen EC, Daha MR, et al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1466-75.
 32. Mulder AH, Broekroelofs J, Horst G, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol* 1994;95:490-7.
 33. Broekroelofs J, Mulder AH, Nelis GF, Westerveld BD, Tervaert JW, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera from patients with inflammatory bowel disease (IBD). Relation to disease pattern and disease activity. *Dig Dis Sci* 1994;39:545-9.
 34. Bang la Cour B, Wiik A, Hoier-Madsen M, Baslund B. Clinical correlates and substrate specificities of antibodies exhibiting neutrophil nuclear reactivity—a methodological study. *J Immunol Methods* 1995;187:287-95.
 35. Zhao MH, Lockwood CM. Azurocidin is a novel antigen for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996;103:397-402.
 36. Kaneko K, Suzuki Y, Yamashiro Y, Yabuta K. Is p-ANCA in ulcerative colitis directed against beta-glucuronidase? *Lancet* 1993;341:320.
 37. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Ljungh A, Nassberger L. Circulating granulocyte antibodies in first attacks of colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:157-63.
 38. Schultz H, Csernok E, Johnston TW, Lockwood CM, Gross WL. Use of native and recombinant bactericidal/permeability-increasing proteins (BPI) as antigens for detection of BPI-ANCA. *J Immunol Methods* 1997;205:127-33.
 39. Stoffel MP, Csernok E, Herzberg C, Johnson T, Carroll SF, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against bactericidal/permeability increasing protein (BPI): a new seromarker for inflammatory bowel disease and associated disorders. *Clin Exp Immunol* 1996;104:54-9.
 40. Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;99:49-56.
 41. Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Detection and quantitation of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. *J Immunol Methods* 1988;114:167-74.
 42. Rasmussen N, Sjolin C, Isaksson B, Bygren P, Wieslander J. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). *J Immunol Methods* 1990;127:139-45.
 43. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:28-36.
 44. Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989;111:28-40.
 45. Hagen EC, Ballieux BE, van Es LA, Daha MR, van der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood* 1993;81:1996-2002.
 46. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-32.
 47. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:365-71.
 48. Davenport A, Lock RJ, Wallington TB, Feest TG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasm antibodies detected by a standardized indirect immunofluorescence assay. *Q J Med* 1994;87:291-9.
 49. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
 50. Meier P, Dayer E, Lemoine R, Blanc E. Henoch-Schonlein purpura with IgG PR3-ANCA in a PiZZ alpha 1-antitrypsin deficient patient. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1932-5.
 51. Brouard M, Piguat V, Chavaz P, Borradori L. Schonlein-Henoch purpura associated with losartan treatment and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies of x specificity. *Br J Dermatol* 2001;145:362-3.
 52. Nishiya K, Chikazawa H, Matsumori A, et al. [Anti-myeloperoxidase and anti-lactoferrin antibodies in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura]. *Rinsho Byori* 1999;47:185-7.
 53. Sinico RA, Tadros M, Radice A, et al. Lack of IgA antineutrophil cytoplasmic antibodies in Henoch-Schonlein purpura and IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;73:19-26.
 54. Lin JJ, Stewart CL, Kaskel FJ, Fine RN. IgG and IgA classes of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in a 13-year-old girl with recurrent Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*

- 1993;7:143-6.
55. Shaw G, Ronda N, Bevan JS, Esnault V, Griffiths DF, Rees A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA class correlate with disease activity in adult Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1238-41.
 56. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:534-8.
 57. Esnault VL, Ronda N, Jayne DR, Lockwood CM. Association of ANCA isotype and affinity with disease expression. *J Autoimmun* 1993;6:197-205.
 58. Ronda N, Esnault VL, Layward L, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 1994;95:49-55.
 59. Saulsbury FT, Kirkpatrick PR, Bolton WK. IgA antineutrophil cytoplasmic antibody in Henoch-Schonlein purpura. *Am J Nephrol* 1991;11:295-300.
 60. Robson WL, Leung AK, Woodman RC. The absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8:295-8.
 61. Kaneko K, Suzuki Y, Yabuta K. Absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in Henoch-Schonlein purpura and immunoglobulin A nephropathy. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:619-22.
 62. Soppi E, Salo E, Pelkonen P. Antibodies against neutrophil cytoplasmic components in Kawasaki disease. *Apmis* 1992;100:269-72.
 63. Guzman J, Fung M, Petty RE. Diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease. *J Pediatr* 1994;124:917-20.
 64. Nash MC, Shah V, Reader JA, Dillon MJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-endothelial cell antibodies are not increased in Kawasaki disease. *Br J Rheumatol* 1995;34:882-7.
 65. Handa R, Wali JP, Gupta SD, et al. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis—a clinicopathologic study. *J Assoc Physicians India* 2001;49:314-9.
 66. Guillevin L, Visser H, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome—62 patients. *J Rheumatol* 1993;20:1345-9.
 67. Hauschild S, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome—62 patients. *J Rheumatol* 1994;21:1173-4.
 68. Guillevin L, Lhote F, Brauner M, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and abnormal angiograms in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the diagnosis of microscopic polyangiitis. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:548-50.
 69. Meyer O, De Bandt M, Haim T, Kahn MF. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143:476.
 70. Cats HA, Tervaert JW, van Wijk R, Limburg PC, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:363-6.
 71. Guardiola JM, Rodriguez-Pla A, Lopez-Contreras J, et al. Simultaneous presence of C-ANCA and P-ANCA in a patient with concurrent Churg-Strauss syndrome and giant cell temporal arteritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:68-9.
 72. Berthelot JM, Lamour A, Mottier D, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with giant cell arteritis and/or polymyalgia rheumatica. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143:429-32.
 73. McHugh NJ, James IE, Plant GT. Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1990;17:916-22.
 74. Nassberger L, Andersson R. Lack of antineutrophil cytoplasmic antibodies as marker for giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:408-9.
 75. Baranger TA, Audrain MA, Castagne A, Barrier JH, Esnault VL. Absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1994;21:871-3.
 76. Garcia-Torres R, Noel LH, Reyes PA, et al. Absence of ANCA in Mexican patients with Takayasu's arteritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:55-7.
 77. Yamasaki S, Eguchi K, Kawabe Y, Tsukada T, Nagataki S. Wegener's granulomatosis overlapped with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 1996;15:303-6.
 78. Schwarz-Eywill M, Breitbart A, Csernok E, Pezzutto A, Gross WL. Treatment modalities and ANCA in Takayasu's arteritis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:497-501.
 79. Mejia-Hernandez C, Alvarez-Mendoza A, DeLeon-Bojorge B. Takayasu's arteritis coexisting with Wegener's granulomatosis in a teenager with renal insufficiency: case report. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:385-8.
 80. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996;94:2396-401.
 81. Yang CW, Park IS, Kim SY, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis and renal failure in Behcet disease. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:871-3.
 82. Baleva M, Kolarov Z, Nikolov K. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in two patients with Behcet's disease. *Nephrol*

- Dial Transplant 1994;9:876.
83. Khan IH, Catto GR, MacLeod AM. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and renal failure in Behcet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:332.
 84. Vaiopoulos G, Hatzinikolaou P, Tsiroyanni A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Adamantiadis-Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:406-7.
 85. Ben Hmida M, Hachicha J, Kaddour N, et al. ANCA in Behcet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2465-6.
 86. Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behcet's disease. *J R Soc Med* 1996;89:47-8.
 87. 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* 1990;113:656-63.
 88. Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:689-94.
 89. Bosch X, Mirapeix E, Font J, et al. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992;20:231-9.
 90. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.
 91. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
 92. Pradhan VD, Badakere SS, Pawar AR, Almeida AF. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis. *Indian J Med Sci* 2003;57:479-86.
 93. Tervaert JW, Kallenberg CG. Anti-myeloperoxidase antibodies in Churg-Strauss syndrome. *J Neurol* 1993;240:449-50.
 94. Cohen P, Guillevin L, Baril L, Lhote F, Noel LH, Lesavre P. Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg-Strauss syndrome: follow-up of 53 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:193-8.
 95. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
 96. Kikuchi Y, Ikehata N, Tajima O, Yoshizawa N, Miura S. Glomerular lesions in patients with Churg-Strauss syndrome and the anti-myeloperoxidase antibody. *Clin Nephrol* 2001;55:429-35.
 97. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:763-71.
 98. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
 99. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46:1-15.
 100. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:481-9.
 101. Qarni MU, Kohan DE. Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2000;54:54-8.
 102. Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum* 2000;43:1371-7.
 103. Loch H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:898-903.
 104. Messiaen T, M'Bappe P, Boffa JJ, et al. MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E6.
 105. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997;40:710-7.
 106. Mulder AH, Horst G, van Leeuwen MA, Limburg PC, Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993;36:1054-60.
 107. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:826-30.
 108. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;126:866-73.
 109. de Bandt M, Meyer O, Haim T, Kahn MF. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:38-43.

110. Rother E, Schochat T, Peter HH. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1996;15:231-7.
111. Afeltra A, Sebastiani GD, Galeazzi M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis and other types of synovitis. *J Rheumatol* 1996;23:10-5.
112. Bosch X, Llana J, Collado A, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:2038-45.
113. Molnar K, Kovacs L, Kiss M, Husz S, Dobozy A, Pokorny G. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:59-61.
114. Manolova I, Dancheva M, Halacheva K. Predominance of IgG1 and IgG3 subclasses of autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002;21:227-33.
115. Manolova I, Dancheva M, Halacheva K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rheumatol Int* 2001;20:197-204.
116. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000;20:57-63.
117. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, Mrowka C, Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995;38:633-7.
118. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anti-cardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996;101:576-83.
119. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol* 1998;37:1287-91.
120. Nishiya K, Chikazawa H, Hashimoto K, Miyawaki S. Antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1999;18:268-71.
121. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-70.
122. Huong DL, Papo T, Gatfosse M, Frances C, Godeau P, Beaufils H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic sclerosis with renal failure. *J Rheumatol* 1995;22:791-2.
123. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, Miyachi Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1996;134:407-10.
124. Kiraz S, Simsek H, Ertenli I, Benekli M, Kadayifci A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1996;15:519-20.
125. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:86-9.
126. Katrib A, Sturgess A, Bertouch JV. Systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal failure. *Rheumatol Int* 1999;19:61-3.
127. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Carletto A, Bambara LM. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in scleroderma patients: first report of a case with anti-proteinase 3 antibodies and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2002;69:177-80.
128. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:918-23.
129. Khanna D, Aggarwal A, Bhakuni DS, Dayal R, Misra R. Bactericidal/permeability-increasing protein and cathepsin G are the major antigenic targets of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:1248-52.
130. Speckmaier M, Rother E, Terreri T, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:211-6.
131. Mulder L, van Rossum M, Horst G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:568-75.
132. Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1999;18:304-7.
133. Lochter H, Peen E, Skogh T. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in reactive arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:2304-6.
134. Lochter H, Skogh T, Kihlstrom E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1999;117:568-73.
135. Schultz H, Csernok E, Nikkari S, Toivanen P, Toivanen A, Gross WL. BPI-ANCA is found in reactive arthritis caused by *Yersinia* and *Salmonella* infection and recognise exclusively the C-terminal part of the BPI molecule. *Scand J Rheumatol* 2000;29:226-31.
136. Handrock K, Gross WL. Relapsing polychondritis as a secondary phenomenon of primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:895-7.
137. Papo T, Piette JC, Le Thi Huong D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:384-5.

138. Satchell SC, Anthony P, Nicholls AJ. Systemic vasculitis and p-ANCA positivity developing in a patient with ulcerative colitis and the antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1999;83:365-7.
139. Helsloot J, Virgo S, McGuigan L, Sturges A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory arthritis—potential for misdiagnosis? *Br J Rheumatol* 1995;34:820-4.
140. Spronk PE, Bootsma H, Horst G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:625-31.
141. Rump JA, Scholmerich J, Gross V, et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology* 1990;181:406-13.
142. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:202-10.
143. Abad E, Tural C, Mirapeix E, Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease: variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity. *J Autoimmun* 1997;10:175-80.
144. Freeman H, Roeck B, Devine D, Carter C. Prospective evaluation of neutrophil autoantibodies in 500 consecutive patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1997;11:203-7.
145. Kull K, Salupere R, Uibo R, Ots M, Salupere V. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Estonian patients with inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2132-7.
146. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998;28:332-40.
147. Lombardi G, Annese V, Piepoli A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: clinical role and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:999-1007.
148. Cabral VL, Miszputen SJ, Catapani WR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2003;50:412-5.
149. Wiik A. Neutrophil-specific autoantibodies in chronic inflammatory bowel diseases. *Autoimmun Rev* 2002;1:67-72.
150. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310-22.
151. Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:693-8.
152. Kossa K, Coulthart A, Ives CT, Pusey CD, Hodgson HJ. Antigen specificity of circulating anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:783-9.
153. Cooper T, Savage J, Nassis L, et al. Clinical associations and characterisation of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against bactericidal/permeability-increasing protein and azurocidin. *Rheumatol Int* 2000;19:129-36.
154. Walmsley RS, Zhao MH, Hamilton MI, et al. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:105-9.
155. Castellino F, Rosina F, Bansi DS, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: do they recognize different subsets of a heterogeneous disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:859-64.
156. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:19-35.
157. Reumaux D, Colombel JF, Masy E, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in ulcerative colitis (UC): no relationship with disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:270-4.
158. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000;35:889-95.
159. Efthimiou J, Spickett G, Lane D, Thompson A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis, and infection. *Lancet* 1991;337:1037-8.
160. de Corla-Souza A, Cunha BA. Streptococcal viridans subacute bacterial endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA). *Heart Lung* 2003;32:140-3.
161. Hellmich B, Ehren M, Lindstaedt M, Meyer M, Pfohl M, Schatz H. Anti-MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis following subacute bacterial endocarditis. *Clin Rheumatol* 2001;20:441-3.
162. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:226-31.

163. Subra JF, Michelet C, Laporte J, et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol* 1998;49:15-8.
164. Soto A, Jorgensen C, Oksman F, Noel LH, Sany J. Endocarditis associated with ANCA. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:203-4.
165. Wagner J, Andrassy K, Ritz E. Is vasculitis in subacute bacterial endocarditis associated with ANCA? *Lancet* 1991;337:799-800.
166. Wenisch C, Wenisch H, Bankl HC, et al. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies after acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:132-4.
167. Galperin C, Shoenfeld Y, Gilburd B, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chromomycosis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:479-83.
168. Dapsansse V, Defer MC, Follezo JY, et al. Differential pattern in circulating nitrogen derivatives, lactoferrin, and antilactoferrin antibodies in HIV type 1 and HIV type 2 infections. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:1041-5.
169. Cornely OA, Hauschild S, Weise C, et al. Seroprevalence and disease association of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and antigens in HIV infection. *Infection* 1999;27:92-6.
170. Savige JA, Chang L, Horn S, Crowe SM. Anti-nuclear, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-glomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals. *Autoimmunity* 1994;18:205-11.
171. Sakkas L, Kistis C, Akritidis N. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in human immunodeficiency virus infection. *Am J Kidney Dis* 1994;24:731.
172. Savige JA, Chang L, Crowe SM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in HIV infection. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:349-52.
173. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol* 1994;97:48-51.
174. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990;37:965-70.
175. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:376-85.
176. Weber MF, Andrassy K, Pullig O, Koderisch J, Netzer K. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1227-34.
177. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA-associated Pauci-immune glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:344-8.
178. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159-66.
179. Hardarson S, Labrecque DR, Mitros FA, Neil GA, Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. High prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol* 1993;99:277-81.
180. Orth T, Gerken G, Kellner R, Meyer zum Buschenfelde KH, Mayet WJ. Actin is a target antigen of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis type-1. *J Hepatol* 1997;26:37-47.
181. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105-7.
182. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:734-41.
183. Muratori L, Muratori P, Zauli D, et al. Antilactoferrin antibodies in autoimmune liver disease. *Clin Exp Immunol* 2001;124:470-3.
184. Freire BF, Ferraz AA, Nakayama E, Ura S, Queluz TT. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the clinical forms of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; 66:475-82.
185. Medina F, Camargo A, Moreno J, Zonana-Nacach A, Aceves-Avila J, Fraga A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in leprosy. *Br J Rheumatol* 1998;37:270-3.
186. Shaarawy M, Youssef el-Mallah S, el-Yamani AM. The prevalence of serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in preeclampsia and eclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 1997;4:34-9.
187. Kikawada M, Ichinose Y, Minemura K, et al. Diffuse alveolar hemorrhage associated with proteinase 3-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Intern Med* 1997;36:430-4.
188. Martin SJ, Audrain MA, Oksman F, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:45-8.
189. Choi HK, Slot MC, Pan G, Weissbach CA, Niles JL, Merkel PA. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000;43:2488-92.
190. Mathieson PW, Peat DS, Short A, Watts RA. Coexistent membranous nephropathy and ANCA-positive crescentic glomerul-

- onephritis in association with penicillamine. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:863-6.
191. Choi HK, Merkel PA, Niles JL. ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:743-4.
 192. Starkebaum G, Kenyon CM, Simrell CR, Creamer JI, Rubin RL. Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:112-9.
 193. Miller RM, Savige J, Nassis L, Cominos BI. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with antithyroid therapy in Graves' disease. *Australas J Dermatol* 1998;39:96-9.
 194. D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *Br J Rheumatol* 1995;34:1090-1.
 195. Hori Y, Arizono K, Hara S, Kawai R, Hara M, Yamada A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with thiamazole therapy. *Nephron* 1996;74:734-5.
 196. Parry RG, Gordon P, Mason JC, Marley NJ. Phenytoin associated vasculitis and ANCA positivity: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:357-9.
 197. Noh JY, Asari T, Hamada N, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:651-4.
 198. Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 2002;49:329-34.
 199. Sato H, Hattori M, Fujieda M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4270-3.
 200. Otsuka S, Kinebuchi A, Tabata H, Yamakage A, Yamazaki S. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis following propylthiouracil therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:828-30.
 201. Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, et al. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. *Clin Nephrol* 1997;47:336-40.
 202. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000;142:587.
 203. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1467-71.
 204. Lam DC, Lindsay RH. Accumulation of 2-[14C] propylthiouracil in human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol* 1979;28:2289-96.
 205. Nassberger L, Sjöholm AG, Jonsson H, Sturfelt G, Akesson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990;81:380-3.
 206. Short AK, Lockwood CM. Antigen specificity in hydralazine associated ANCA positive systemic vasculitis. *Qjm* 1995;88:775-83.
 207. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and pANCA. *Ann Rheum Dis* 1996;55:769-71.
 208. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:392-7.
 209. Sethi S, Sahani M, Oei LS. ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with minocycline therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:E27-31.
 210. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.
 211. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49:388-93.
 212. Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:897-9.
 213. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000;43:2481-7.
 214. Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J. Systemic vasculitis in the 1980s—is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarthritis? *J R Coll Physicians Lond* 1990;24:284-8.
 215. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.

216. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
217. Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:15-22.
218. Harper L, Cockwell P, Savage CO. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:455-8.
219. Brons RH, Bakker HI, Van Wijk RT, et al. Staphylococcal acid phosphatase binds to endothelial cells via charge interaction; a pathogenic role in Wegener's granulomatosis? *Clin Exp Immunol* 2000;119:566-73.
220. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-7.
221. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:134-42.
222. Esnault VL, Testa A, Audrain M, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329-32.
223. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, Eriksson S. The PIZ gene of alpha 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int* 1995;48:844-50.
224. Savige JA, Chang L, Cook L, Burdon J, Daskalakis M, Doery J. Alpha 1-antitrypsin deficiency and anti-proteinase 3 antibodies in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995;100:194-7.
225. Audrain MA, Sesboue R, Baranger TA, et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:39-44.
226. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1224-33.
227. Gencik M, Meller S, Borgmann S, Fricke H. Proteinase 3 gene polymorphisms and Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2000;58:2473-7.
228. Gencik M, Meller S, Borgmann S, et al. The association of CD18 alleles with anti-myeloperoxidase subtypes of ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Immunol* 2000;94:9-12.
229. Huang D, Giscombe R, Zhou Y, Lefvert AK. Polymorphisms in CTLA-4 but not tumor necrosis factor-alpha or interleukin 1beta genes are associated with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2000;27:397-401.
230. Kimberly RP, Edberg JC, Wainstein E. Association of the FcgammaRIIIb-NA1 allele with renal disease in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1998;112:26.
231. Dijkstra H, Scheepers RH, Oost WW, et al. Fcgamma receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999;42:1823-7.
232. Gross WL, Trabandt A, Csernok E. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:280-6.
233. Johnson RJ. The mystery of the antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Kidney Dis* 1995;26:57-61.
234. Muller Kobold AC, Kallenberg CG, Tervaert JW. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:237-45.
235. Masutani K, Tokumoto M, Nakashima H, et al. Strong polarization toward Th1 immune response in ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2003;59:395-405.
236. Clayton AR, Savage CO. What you should know about PR3-ANCA. Evidence for the role of T cells in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Arthritis Res* 2000;2:260-2.
237. Ludviksson BR, Sneller MC, Chua KS, et al. Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J Immunol* 1998;160:3602-9.
238. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994;95:244-50.
239. Yang JJ, Tuttle RH, Hogan SL, et al. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are on the surface of primed and apoptotic but not unstimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 2000;121:165-72.
240. Harper L, Cockwell P, Adu D, Savage CO. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001;59:1729-38.
241. Muller Kobold AC, Kallenberg CG, Tervaert JW. Leucocyte membrane expression of proteinase 3 correlates with disease activity in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Rheumatol* 1998;37:901-7.
242. Muller Kobold AC, Mesander G, Stegeman CA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Are circulating neutrophils intravascularly activated in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides? *Clin Exp Immunol* 1998;114:491-9.
243. Lai KN, Lockwood CM. The effect of anti-neutrophil cytoplasm

- autoantibodies on the signal transduction in human neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1991;85:396-401.
244. Mulder AH, Heeringa P, Brouwer E, Limburg PC, Kallenberg CG. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a Fc gamma RII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994;98:270-8.
245. Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994;153:1271-80.
246. Radford DJ, Lord JM, Savage CO. The activation of the neutrophil respiratory burst by anti-neutrophil cytoplasm autoantibody (ANCA) from patients with systemic vasculitis requires tyrosine kinases and protein kinase C activation. *Clin Exp Immunol* 1999;118:171-9.
247. Ben-Smith A, Dove SK, Martin A, Wakelam MJ, Savage CO. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies from patients with systemic vasculitis activate neutrophils through distinct signaling cascades: comparison with conventional Fc gamma receptor ligation. *Blood* 2001;98:1448-55.
248. Kettritz R, Schreiber A, Luft FC, Haller H. Role of mitogen-activated protein kinases in activation of human neutrophils by antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:37-46.
249. Sommarin Y, Rasmussen N, Wieslander J. Characterization of monoclonal antibodies to proteinase-3 and application in the study of epitopes for classical anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Exp Nephrol* 1995;3:249-56.
250. Williams RC, Jr., Staud R, Malone CC, Payabyab J, Byres L, Underwood D. Epitopes on proteinase-3 recognized by antibodies from patients with Wegener's granulomatosis. *J Immunol* 1994;152:4722-37.
251. Mulder AH, Stegeman CA, Kallenberg CG. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA. *Clin Exp Immunol* 1995;101:227-32.
252. Reumaux D, Vosseveld PJ, Roos D, Verhoeven AJ. Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fc gamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Blood* 1995;86:3189-95.
253. Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ, Jennette JC, Gaido ML. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 1996;149:1617-26.
254. Salant DJ. ANCA: fuel for the fire or the spark that ignites the flame? *Kidney Int* 1999;55:1125-7.
255. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992;41:375-83.
256. Hattar K, Sibelius U, Bickenbach A, Csernok E, Seeger W, Grimminger F. Subthreshold concentrations of anti-proteinase 3 antibodies (c-ANCA) specifically prime human neutrophils for fMLP-induced leukotriene synthesis and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2001;69:89-97.
257. Hess C, Sadallah S, Schifferli JA. Induction of neutrophil responsiveness to myeloperoxidase antibodies by their exposure to supernatant of degranulated autologous neutrophils. *Blood* 2000;96:2822-7.
258. Harper L, Ren Y, Savill J, Adu D, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000;157:211-20.
259. Moosig F, Csernok E, Kumanovics G, Gross WL. Opsonization of apoptotic neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) leads to enhanced uptake by macrophages and increased release of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha). *Clin Exp Immunol* 2000;122:499-503.
260. Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, Wewers MD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fc gamma receptors. *J Clin Invest* 1997;100:1416-24.
261. Nowack R, Schwalbe K, Flores-Suarez LF, Yard B, van der Woude FJ. Upregulation of CD14 and CD18 on monocytes in vitro by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1639-46.
262. Schwarting A, Hagen D, Odenthal M, et al. Proteinase-3 mRNA expressed by glomerular epithelial cells correlates with crescent formation in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2000;57:2412-22.
263. Brockmann H, Schwarting A, Kriegsmann J, et al. Proteinase-3 as the major autoantigen of c-ANCA is strongly expressed in lung tissue of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002;4:220-5.
264. Mayet WJ, Schwarting A, Orth T, Duchmann R, Meyer zum Buschenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 mediate expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). *Clin Exp Immunol* 1996;103:259-67.
265. Mayet WJ, Meyer zum Buschenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:440-6.
266. Radford DJ, Savage CO, Nash GB. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum* 2000;

- 43:1337-45.
267. Taekema-Roelvink ME, Van Kooten C, Heemskerk E, Schroeijers W, Daha MR. Proteinase 3 interacts with a 111-kD membrane molecule of human umbilical vein endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:640-8.
268. Berger SP, Seelen MA, Hiemstra PS, et al. Proteinase 3, the major autoantigen of Wegener's granulomatosis, enhances IL-8 production by endothelial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:694-701.
269. Taekema-Roelvink ME, Kooten C, Kooij SV, Heemskerk E, Daha MR. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:932-40.
270. Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF, et al. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol* 2001;158:581-92.
271. Taekema-Roelvink ME, van Kooten C, Janssens MC, Heemskerk E, Daha MR. Effect of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies on proteinase 3-induced apoptosis of human endothelial cells. *Scand J Immunol* 1998;48:37-43.
272. Brouwer E, Stegeman CA, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG. T cell reactivity to proteinase 3 and myeloperoxidase in patients with Wegener's granulomatosis (WG). *Clin Exp Immunol* 1994;98:448-53.
273. Griffith ME, Coulthart A, Pusey CD. T cell responses to myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) in patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996;103:253-8.
274. King WJ, Brooks CJ, Holder R, Hughes P, Adu D, Savage CO. T lymphocyte responses to anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) antigens are present in patients with ANCA-associated systemic vasculitis and persist during disease remission. *Clin Exp Immunol* 1998;112:539-46.
275. van der Geld YM, Huitema MG, Franssen CF, van der Zee R, Limburg PC, Kallenberg CG. In vitro T lymphocyte responses to proteinase 3 (PR3) and linear peptides of PR3 in patients with Wegener's granulomatosis (WG). *Clin Exp Immunol* 2000;122:504-13.
276. Christensson M, Pettersson E, Sundqvist KG, Christensson B. T cell activation in patients with ANCA-associated vasculitis: inefficient immune suppression by therapy. *Clin Nephrol* 2000;54:435-42.
277. Csernok E, Trabandt A, Muller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 1999;42:742-50.
278. Balding CE, Howie AJ, Drake-Lee AB, Savage CO. Th2 dominance in nasal mucosa in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2001;125:332-9.
279. Wang G, Hansen H, Tatsis E, Csernok E, Lemke H, Gross WL. High plasma levels of the soluble form of CD30 activation molecule reflect disease activity in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1997;102:517-23.
280. Sanders JS, Stegeman CA, Kallenberg CG. The Th1 and Th2 paradigm in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:215-20.
281. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:259-84.
282. Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove DM, 3rd, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases. *Arthritis Rheum* 2000;43:901-7.
283. Nishino H, DeRemee RA, Rubino FA, Parisi JE. Wegener's granulomatosis associated with vasculitis of the temporal artery: report of five cases. *Mayo Clin Proc* 1993;68:115-21.
284. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966;41:497-527.
285. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-86.
286. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
287. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
288. Murty GE. Wegener's granulomatosis: otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol* 1990;15:385-93.
289. McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:586-93.
290. Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982;92:713-7.
291. Diaz-Jouanen ED, Alarcon-Segovia D. Chondritis of the ear in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1977;20:1286-8.
292. Illum P, Thorling K. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982;92:801-4.
293. Drobacheff C, Van Landuyt H, Merle C, Baratte I, Laurent R. [Buccal ulcers disclosing Wegener's disease. Therapeutic value of cyclosporin]. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:827-8.
294. Manchanda Y, Tejasvi T, Handa R, Ramam M. Strawberry gingiva: a distinctive sign in Wegener's granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:335-7.
295. Cohen PS, Meltzer JA. Strawberry gums. A sign of Wege

- ner's granulomatosis. *Jama* 1981;246:2610-1.
296. Parsons E, Seymour RA, Macleod RI, Nand N, Ward MK. Wegener's granulomatosis. A distinct gingival lesion. *J Clin Periodontol* 1992;19:64-6.
297. Napier SS, Allen JA, Irwin CR, McCluskey DR. 'Strawberry gums'—a case of Wegener's granulomatosis. *Br Dent J* 1993;175:327-9.
298. Napier SS, Allen JA, Irwin CR, McCluskey DR. Strawberry gums: a clinicopathological manifestation diagnostic of Wegener's granulomatosis? *J Clin Pathol* 1993;46:709-12.
299. Kavanaugh AF, Huston DP. Wegener's granulomatosis presenting with unilateral parotid enlargement. *Am J Med* 1988;85:741-2.
300. Specks U, Colby TV, Olsen KD, DeRemee RA. Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:218-23.
301. Lustmann J, Segal N, Markitziu A. Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:254-9.
302. Benson-Mitchell R, Tolley N, Croft CB, Roberts D. Wegener's granuloma—presenting as a unilateral parotid swelling. *J Laryngol Otol* 1994;108:431-2.
303. Crean SJ, Adams R, Bennett J. Sublingual gland involvement in systemic Wegener's granulomatosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:104-6.
304. Liu SY, Vlantis AC, Lee WC. Bilateral parotid and submandibular gland enlargement: rare features of Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2003;117:148-50.
305. Imamoglu M, Bahadir O, Reis A. Parotid gland involvement as an initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:451-3.
306. Bohlman ME, Ensor RE, Goldman SM. Primary Wegener's granulomatosis of the trachea: radiologic manifestations. *South Med J* 1984;77:1318-9.
307. Hellmann D, Laing T, Petri M, Jacobs D, Crumley R, Stulberg M. Wegener's granulomatosis: isolated involvement of the trachea and larynx. *Ann Rheum Dis* 1987;46:628-31.
308. Passey J, Walker R. Wegener's granulomatosis: an unusual cause of upper airway obstruction. *Anaesthesia* 2000;55:682-4.
309. Waxman J, Bose WJ. Laryngeal manifestations of Wegener's granulomatosis: case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 1986;13:408-11.
310. Astor FC, Eidelman FJ, Hanft KL, Alghraoui F. Laryngeal manifestations of vasculitic disease. *South Med J* 1998;91:588-91.
311. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1992;102:1341-5.
312. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993;122:26-31.
313. Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003;113:1304-7.
314. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992;83:427-38.
315. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.
316. Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 1987;11:702-8.
317. Papisir SA, Manoussakis MN, Drosos AA, Kontogiannis D, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Imaging of thoracic Wegener's granulomatosis: the computed tomographic appearance. *Am J Med* 1992;93:529-36.
318. Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK. Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:948-52.
319. George TM, Cash JM, Farver C, et al. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1992-7.
320. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1754-60.
321. Rosenberg DM, Weinberger SE, Fulmer JD, Flye MW, Fauci AS, Crystal RG. Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis. Use of pulmonary function tests in staging and follow-up. *Am J Med* 1980;69:387-94.
322. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;34:265-70.
323. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1983;90:279-90.
324. Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS, Wolff SM. The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med* 1977;63:131-41.
325. Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001;28:1025-32.

326. Reed WB, Jensen AK, Konwaler BE, Hunter D. The cutaneous manifestations in Wegener's granulomatosis. *Acta Derm Venereol* 1963;43:250-64.
327. Hisler BM, Saltzman L. Cutaneous involvement in Wegener's granulomatosis. *Cutis* 1991;48:460-1.
328. Mangold MC, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with active Wegener's granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:579-84.
329. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:605-12.
330. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:161-72.
331. Noritake DT, Weiner SR, Bassett LW, Paulus HE, Weisbart R. Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1987;14:949-51.
332. Jacobs RP, Moore M, Brower A. Wegener's granulomatosis presenting with erosive arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:943-6.
333. ter Borg EJ, Disch FJ, Kallenberg CG. Erosive polyarthritis as presenting manifestation of Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 1995;14:551-3.
334. Douglas G, Bird K, Flume P, Silver R, Bolster M. Wegener's granulomatosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2064-9.
335. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
336. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-21.
337. Savitz JM, Young MA, Ratan RR. Basilar artery occlusion in a young patient with Wegener's granulomatosis. *Stroke* 1994;25:214-6.
338. Satoh J, Miyasaka N, Yamada T, et al. Extensive cerebral infarction due to involvement of both anterior cerebral arteries by Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:606-11.
339. Yokote H, Terada T, Nakai K, Itakura T. Subdural and meaningful involvement related to Wegener's granulomatosis: case report. *Neurosurgery* 1997;40:1071-3;discussion 1073-4.
340. Weinberger LM, Cohen ML, Remler BF, Naheedy MH, Leigh RJ. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43:1831-4.
341. Stumvoll M, Schnauder G, Overkamp D, Buettner UW, Grodd W, Eggstein M. Systemic vasculitis positive for circulating anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and with predominantly neurological presentation. *Clin Investig* 1993;71:613-5.
342. Haworth SJ, Pusey CD. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut* 1984;25:1296-300.
343. Oddis CV, Schoolwerth AC, Abt AB. Wegener's granulomatosis with delayed pulmonary and colonic involvement. *South Med J* 1984;77:1589-92.
344. Singh S, Sakhuja V, Rajwanshi A, Chugh KS. Gastrointestinal tract involvement in Wegener's granulomatosis. *J Assoc Physicians India* 1985;33:180-1.
345. Sokol RJ, Farrell MK, McAdams AJ. An unusual presentation of Wegener's granulomatosis mimicking inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;87:426-32.
346. Tokuda M, Kurata N, Daikuhara H, et al. Small intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1989;16:547-9.
347. Uribe A, Goobar J, Rubio C. Colonic ulcerations in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1991;18:1429-30.
348. Wilson RT, Dean PJ, Upshaw JD, Wruble LD. Endoscopic appearance of Wegener's granulomatosis involving the colon. *Gastrointest Endosc* 1987;33:388-9.
349. Skaife P, Lee S, Ramadwar M, Maitra D, Edwardson KF. Intestinal perforation as a presentation of Wegener's granulomatosis. *Hosp Med* 2000;61:286-7.
350. Geraghty J, Mackay IR, Smith DC. Intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. *Gut* 1986;27:450-1.
351. Aymard B, Bigard MA, Thompson H, Schmutz JL, Finet JF, Borrelly J. Perianal ulcer: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990;33:427-30.
352. Kemp JA, Arora S, Fawaz K. Recurrent acute pancreatitis as a manifestation of Wegener's granulomatosis. *Dig Dis Sci* 1990;35:912-5.
353. O'Neil KM, Jones DM, Lawson JM. Wegener's granulomatosis masquerading as pancreatic carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992;37:702-4.
354. Hashimoto H. Antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis and liver diseases. *Intern Med* 2000;39:449-50.
355. Gal AA, Masor JJ. Splenic involvement in Wegener's granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:974-7.
356. Hensle TW, Mitchell ME, Crooks KK, Robinson D. Urologic manifestations of Wegener granulomatosis. *Urology* 1978;12:553-6.
357. Hansen BJ, Horby J, Hansen HJ. Wegener's granulomatosis in the bladder. *Br J Urol* 1990;65:108-9.

358. Murty GE, Powell PH. Wegener's granulomatosis presenting as prostatitis. *Br J Urol* 1991;67:107-8.
359. Stillwell TJ, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH, Engen DE. Prostatic involvement in Wegener's granulomatosis. *J Urol* 1987;138:1251-3.
360. Bray VJ, Hasbargen JA. Prostatic involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:578-80.
361. Jensen KM, Nielsen KK, Kock K. Necrotising urethritis in Wegener's granulomatosis. *Br J Urol* 1982;54:435-6.
362. Ebo DG, Mertens AV, De Clerck LS, Gentens P, Daelemans R. Relapse of Wegener's granulomatosis presenting as a destructive urethritis and penile ulceration. *Clin Rheumatol* 1998;17:239-41.
363. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954;17:168-79.
364. Halim A, Neild GH, Levine T, Shaw PJ. Isolated necrotizing granulomatous vasculitis of the epididymis and spermatic cords. *World J Urol* 1994;12:357-8.
365. Al-Arfaj A. Limited Wegener's granulomatosis of the epididymis. *Int J Urol* 2001;8:333-5.
366. Matsuda S, Mitsukawa S, Ishii N, Shirai M. A case of Wegener's granulomatosis with necrosis of the penis. *Tohoku J Exp Med* 1976;118:145-51.
367. Allen DC, Doherty CC, O'Reilly DP. Pathology of the heart and the cardiac conduction system in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1984;52:674-8.
368. Schiavone WA, Ahmad M, Ockner SA. Unusual cardiac complications of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1985;88:745-8.
369. Grant SC, Levy RD, Venning MC, Ward C, Brooks NH. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J* 1994;71:82-6.
370. Goodfield NE, Bhandari S, Plant WD, Morley-Davies A, Sutherland GR. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1995;73:110-5.
371. Morelli S, Gurgo Di Castelmenardo AM, Conti F, et al. Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 2000;19:209-12.
372. Meryhew NL, Bache RJ, Messner RP. Wegener's granulomatosis with acute pericardial tamponade. *Arthritis Rheum* 1988;31:300-2.
373. Yildizer K, Paydas S, Serin E, Saglikler Y. Wegener's granulomatosis complicated by pericardial tamponade and renal failure. *Nephron* 1996;72:339-40.
374. Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL. Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10:148-54.
375. Gatenby PA, Lytton DG, Bulteau VG, O'Reilly B, Basten A. Myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Aust N Z J Med* 1976;6:336-40.
376. Parry SD, Clark DM, Campbell J. Coronary arteritis in Wegener's granulomatosis causing fatal myocardial infarction. *Hosp Med* 2000;61:284-5.
377. McCreagh PC, Childers RW. Two Unusual Cases of Giant Cell Myocarditis Associated with Mitral Stenosis and with Wegener's Syndrome. *Br Heart J* 1964;26:490-8.
378. Weidhase A, Grone HJ, Unterberg C, Schuff-Werner P, Wiegand V. Severe granulomatous giant cell myocarditis in Wegener's granulomatosis. *Klin Wochenschr* 1990;68:880-5.
379. Yanda RJ, Guis MS, Rabkin JM. Aortic valvulitis in a patient with Wegener's granulomatosis. *West J Med* 1989;151:555-6.
380. Davenport A, Goodfellow J, Goel S, Maciver AG, Walker P. Aortic valve disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:205-8.
381. Fox AD, Robbins SE. Aortic valvulitis complicating Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1994;49:1176-7.
382. Greidinger EL, Lemes V, Hellmann DB. Cardiac valve disease in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1996;23:1485-7.
383. Morshuis WJ, Zeebregts CJ, Haanen HC, Elbers JR, Ernst JM, Vermeulen FE. Aortitis, aortic valve incompetence, and left coronary ostium stenosis in a patient with C-ANCA-associated necrotizing vasculitis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:97-9.
384. Leff RD, Hellman RN, Mullany CJ. Acute aortic insufficiency associated with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:897-9.
385. Herbst A, Padilla MT, Prasad AR, Morales MC, Copeland JG. Cardiac Wegener's granulomatosis masquerading as left atrial myxoma. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1321-3.
386. Wolf SM, Fauci AS, Horn RG, Dale DC. Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1974;81:513-25.
387. Suleymenlar G, Sarikaya M, Sari R, Tuncer M, Sevinc A. Complete heart block in a patient with Wegener's granulomatosis in remission—a case report. *Angiology* 2002;53:337-40.
388. Ludemann J, Csernok E, Ulmer M, et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis: immunodiagnostic value, monoclonal antibodies and characterization of the target antigen. *Neth J Med* 1990;36:157-62.
389. Davenport A, Lock RJ, Wallington TB. Clinical relevance of testing for antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) with a standard indirect immunofluorescence ANCA test in patients with upper or lower respiratory tract symptoms. *Thorax* 1994;49:213-7.
390. Stone JH, Talor M, Stebbing J, et al. Test characteristics of

- immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res* 2000;13:424-34.
391. Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111:507-13.
392. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003;63:1079-85.
393. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.
394. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999;106:527-33.
395. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:315-33.
396. Colby TV, Tazelaar HD, Specks U, DeRemee RA. Nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Hum Pathol* 1991;22:101-4.
397. Del Buono EA, Flint A. Diagnostic usefulness of nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Hum Pathol* 1991;22:107-10.
398. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990;14:555-64.
399. Myers JL, Katzenstein AL. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol* 1987;11:895-8.
400. Yoshikawa Y, Watanabe T. Pulmonary lesions in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 22 autopsy cases. *Hum Pathol* 1986;17:401-10.
401. Simmons JT, Leavitt R, Kornblut AD, Fauci AS. CT of the paranasal sinuses and orbits in patients with Wegener's granulomatosis. *Ear Nose Throat J* 1987;66:134-40.
402. Horn RG, Fauci AS, Rosenthal AS, Wolff SM. Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol* 1974;74:423-40.
403. Antonovych TT, Sabnis SG, Tuur SM, Sesterhenn IA, Balow JE. Morphologic differences between polyarteritis and Wegener's granulomatosis using light, electron and immunohistochemical techniques. *Mod Pathol* 1989;2:349-59.
404. Sizeland PC, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. Wegener's granulomatosis with renal involvement: a 14 year experience. *N Z Med J* 1990;103:366-7.
405. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Brujin JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med* 1997;129:17-22.
406. Reynaud-Gaubert M, Philip-Joet P, Moulin G, et al. [Wegener's granulomatosis. Contribution of computed tomography and nuclear magnetic imaging]. *Rev Mal Respir* 1990;7:273-5.
407. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E. Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35:139-47.
408. Lucas FV, Benjamin SP, Steinberg MC. Cerebral vasculitis in Wegener's granulomatosis. *Cleve Clin Q* 1976;43:275-81.
409. Oimomi M, Suehiro I, Mizuno N, Baba S, Okada S, Kanazawa Y. Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestation. Report of a case. *Arch Intern Med* 1980;140:853-4.
410. Vaile JH, Owen ET, Rhodes HC, Robbins PD, Black JA, Wong GT. A granulomatous meningeal mass as the initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Aust N Z J Med* 1995;25:369-70.
411. Zalewski P, Zeman K, Konopka W, Banasik M. [Wegener's granulomatosis as a clinical form of vasculitis]. *Otolaryngol Pol* 1993;47:412-9.
412. Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1992;99:120-4.
413. Jordan JM, Rowe WT, Allen NB. Wegener's granulomatosis involving the breast. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med* 1987;83:159-64.
414. Bulbul Y, Ozlu T, Oztuna F. Wegener's granulomatosis with parotid gland involvement and pneumothorax. *Med Princ Pract* 2003;12:133-7.
415. Pinkney JH, Clarke G, Fairclough PD. Gastrointestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gastrointest Endosc* 1991;37:411-2.
416. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.
417. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478-82.
418. Lane SE, Watts RA, Barker TH, Scott DG. Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1138-41.
419. Regan MJ, Hellmann DB, Stone JH. Treatment of Wegener's

- granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:863-86, viii.
420. Rasmussen N. Consensus therapeutic regimens for ANCA-associated systemic vasculitis. The European Community Systemic Vasculitis Study Group. *Lancet* 1997;349:1029-30.
421. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48-55.
422. Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1967;67:393-8.
423. Hoffman GS. Immunosuppressive therapy is always required for the treatment of limited Wegener's granulomatosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:249-52.
424. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992;35:1322-9.
425. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;285:1493-6.
426. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33-9.
427. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
428. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.
429. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-10.
430. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-98.
431. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-44.
432. Koldingsnes W, Gran JT, Omdal R, Husby G. Wegener's granulomatosis: long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1998;37:659-64.
433. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27.
434. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836-40.
435. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38:608-13.
436. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999;26:1134-9.
437. de Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:492-5.
438. Glasscock RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? *Am J Kidney Dis* 1992;20:270-5.
439. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991;40:757-63.
440. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992;20:261-9.
441. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997;1:255-9.
442. Gaskin G, Pusey CD. Plasma exchange is not excluded as a useful therapy in vasculitis-associated glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148:196-7.
443. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 1996;75:186-90.
444. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39:42-7.
445. Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:211-7.
446. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease.

- Qjm* 1996;89:15-23.
447. Stegeman CA, Tervaert JW, Kallenberg CG. Co-trimoxazole and Wegener's granulomatosis: more than a coincidence? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:652-5.
448. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:795-9.
449. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1841-8.
450. 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;42:666-73.
451. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463-9.
452. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
453. Smilack JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1999;74:730-4.
454. Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993;39:125-36.
455. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Qjm* 1995;88:127-33.
456. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:842-52.
457. Pettersson E, Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992;37:219-28.
458. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titers in patients with Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:411-4.
459. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1258-63.
460. Ziff M, Helderman JH. Dialysis and transplantation in end-stage lupus nephritis. *N Engl J Med* 1983;308:218-9.
461. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1713-8.
462. Schmitt WH, Haubitz M, Mistry N, Brunkhorst R, Erbsloh-Moller B, Gross WL. Renal transplantation in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1993;342:860.
463. Schmitt WH, van der Woude FJ. Organ transplantation in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:22-8.
464. Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1001-4.
465. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999;56:1544-50.
466. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:3-11.
467. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW. Mycophenolate mofetil for remission induction in patients with active Wegener's granulomatosis intolerant of cyclophosphamide. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:98A.
468. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. 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;10:1965-71.
469. Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1953-60.
470. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2074-6.
471. Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, McCallum RM. Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:473-6.
472. Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-7.
473. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Qjm* 2000;93:433-9.

474. Metzler C, Low-Friedrich I, Reinhold-Keller E. Leflunomide, a new promising agent in maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2000;112:56.
475. Westberg NG, Swolin B. Acute myeloid leukemia appearing in two patients after prolonged continuous chlorambucil treatment for Wegener's granulomatosis. *Acta Med Scand* 1976;199:373-7.
476. Berglund G, Hansson L, Persson B, Vikgren P. Combined chlorambucil and prednisolone treatment of five patients with Wegener's granulomatosis. *Acta Med Scand* 1972;191:5-9.
477. McIlvanie SK. Wegener's granulomatosis. Successful treatment with chlorambucil. *Jama* 1966;197:90-2.
478. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-54.
479. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309.
480. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1126-32.
481. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1303-7.
482. Hagen EC, de Keizer RJ, Andrassy K, et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol* 1995;43:351-9.
483. van der Woude FJ, Schmitt WH, Birk R. New immunomodulating concepts in ANCA-associated disease. *Clin Exp Immunol* 2000;120:16.
484. Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, Hale G, Waldmann H. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993;341:1620-2.
485. Lockwood CM. Refractory Wegener's granulomatosis: a model for shorter immunotherapy of autoimmune diseases. *J R Coll Physicians Lond* 1998;32:473-8.
486. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836-40.
487. Vuorte J, Lindsberg PJ, Kaste M, et al. Anti-ICAM-1 monoclonal antibody R6.5 (Enlimomab) promotes activation of neutrophils in whole blood. *J Immunol* 1999;162:2353-7.
488. Yacyszyn BR, Bowen-Yacyszyn MB, Jewell L, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1133-42.
489. Lockwood CM, Elliott JD, Brettman L, et al. Anti-adhesion molecule therapy as an interventional strategy for autoimmune inflammation. *Clin Immunol* 1999;93:93-106.
490. Knight A, Asklung J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002;100:82-5.
491. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62:1732-42.
492. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996;101:129-34.
493. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63:670-7.
494. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.

