



# Vasculitis anca

**C. Bernis**

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

La identificación de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en 1985<sup>1</sup>, ha contribuido al diagnóstico y redefinición de las vasculitis. Según la Conferencia Internacional de Consenso De Chape Hill de 1994<sup>2</sup> se consideran vasculitis asociadas a ANCA: la granulomatosis de Wegener (GW), Síndrome de Chug Strauss (SCHS), poliangeitis microcópica (PM) y pacientes con vasculitis limitada a riñón (VLR). Este último grupo conocido también como glomerulonefritis idiopática necrotizante con proliferación extracapilar inmunonegativa es actualmente reconocido con más frecuencia y de forma más precoz pudiendo evolucionar a PM o a GW<sup>3-7</sup>.

Las vasculitis ANCA pueden aparecer en cualquier edad, pero tienen su pico máximo en pacientes ancianos. Son la causa más frecuente de FRA en pacientes biopsiados de edad avanzada, con una prevalencia cercana al 50%<sup>8,9</sup>. Los estudios epidemiológicos detectan una tendencia clara a su aumento que ha pasado de 9-12 casos /millón a más de 20/millón<sup>10</sup>. Este aumento se ha objetivado en diversas arcas geográficas europeas<sup>11,12</sup>. En España aunque se estima una incidencia, sobre datos del Registro de GN, de 7 por millón<sup>13</sup>, se ha destacado su incremento en el subgrupo de pacientes mayor de 65 años con fracaso renal agudo<sup>13,14</sup>. En un estudio poblacional urbano de Madrid<sup>15</sup> se detecta un aumento de la incidencia de vasculitis ANCA a expensas fundamentalmente del grupo mayor de 70 años que pasa de 4/millón a 26/millón. Sin duda, parte de este aumento, está en relación con el envejecimiento de la población, las mejores disponibilidades diagnósticas y con una actitud más activa ante las personas de edad avanzada; pero no puede descartarse un aumento real que ha llevado a considerar el papel de factores de exposición ambiental en su patogenia<sup>16</sup>.

La afectación vascular con lesiones necrotizantes focales es común y característica de todas las vasculitis ANCA, pudiendo producir gran variedad de

síntomas. En el alveolo capilar produce hemorragia, en las arterias epineurales mononeuritis, en piel rash purpúrico o ulceración vasculítica, en el riñón inicialmente existe necrosis segmentaria y focal del asa capilar e infiltrados de neutrófilos, con posterior aparición de mononucleares, rotura de la membrana y formación de semilunas. Las lesiones agudas evolucionan a la esclerosis. En pacientes con GW se pueden ver además lesiones granulomatosas necrotizantes, que se encuentran con más frecuencia en el tracto respiratorio y en el SCHS los infiltrados eosinófilos pueden ser muy prominentes. La afectación renal no es sustancialmente diferente en las distintas entidades. Se ha querido buscar una correlación entre el tipo de anticuerpo, la afectación clínica y la patología renal. Los pacientes con Wegener son cANCA con especificidad antiPR3 en un 80-90%, siendo el resto pANCA. En VLR el 80% son pAnca con especificidad antiMPO, siendo el resto cANCA, en la PM se reparten 40-60% pANCA y el resto cANCA. Se ha destacado una mayor tendencia a la recidiva en las formas cANCA<sup>3,7</sup>.

Se ha desarrollado un gran esfuerzo en crear sistemas cooperativos de cuantificación del daño histológico con diferenciación de las lesiones agudas y crónicas<sup>17,18</sup>. El European Vasculitis Study Group (EUVAS)<sup>19</sup> analiza 173 biopsias encontrando en el momento del diagnóstico más lesiones agudas y crónicas a nivel renal en los pacientes MPO ANCA que los PR3 positivos, lo que se ha interpretado por unos como un retraso en el diagnóstico de las formas MPO, y por otros como sugestivo de distintos mecanismos patogénicos. Recientemente el mismo grupo ha evaluado el papel de las biopsias iterativas, encontrando en la biopsia a los 6 meses mucho más valor pronóstico que en la inicial<sup>20</sup>.

La disponibilidad del test para ANCA con sus optimizaciones sucesivas hasta el consenso sobre su estandarización<sup>21-23</sup> ha supuesto un instrumento de primera utilidad. En estudios multicéntricos que combinan inmunofluorescencia indirecta y ELISA anti PR3 y anti MPO han demostrado una especificidad cercana al 99% para GW, PM, VLR con sensibilidad cercana al 70%<sup>21,23</sup>. La sensibilidad se relaciona con la extensión y actividad de la enfermedad en el momento de la determinación. En un meta-análisis para Wegener y cANCA<sup>24</sup> se encontró

**Correspondencia:** Dra. Carmen Bernis  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de La Princesa  
Diego de León, 62  
28008 Madrid  
E-mail: cbernis@senefro.org

una sensibilidad del 91% con una especificidad del 99% para los pacientes con enfermedad activa, frente a una sensibilidad del 63% con una especificidad del 99% en formas más inactivas. Un reciente meta-análisis centrado en pANCA encuentra resultados similares<sup>25</sup>. Para evaluar el valor predictivo de la serología ANCA en pacientes con afectación renal en la presentación clínica se evaluaron los pacientes del estudio colaborativo europeo y los del grupo de la Universidad de Carolina<sup>26</sup>. Una serología positiva con una GNRP tenía un VPP de encontrar una GNEC en la biopsia de un 98% en todas las edades, sin embargo para los adultos con hematuria y proteinuria con creatinina menor de 1,5 mg el VPP era solo de un 47%. Una serología negativa tenía un VPN del 99% de no encontrar una GN paucicelular en la biopsia. La correlación del título de ANCA con la actividad clínica sugiere una patogenicidad de los ANCAs. La persistencia o la positividad intermitente de los anticuerpos es un factor de riesgo de recidiva<sup>27</sup>. Se ha demostrado una prevención de la recidiva intensificando la inmunosupresión ante la elevación de los títulos<sup>28</sup>, sin embargo a veces se producen elevaciones transitorias sin consecuencias clínicas, y dada la toxicidad de los tratamientos, existe acuerdo de utilizarlo como ayuda en el contexto clínico, y no tratar sólo en función del título<sup>6,7,23</sup>. Así la biopsia sigue siendo fundamental para el diagnóstico, para la elección del tratamiento, y tanto para la suspensión del mismo como para el pronóstico<sup>29</sup>.

Se cree que los ANCA pueden contribuir a la patogénesis de las vasculitis activando los neutrófilos y monocitos que expresan en su superficie los antígenos ANCA proteinasa 3 y mieloperoxidasa<sup>30</sup>. Los neutrófilos responden desarrollando la capacidad de adherirse a las células endoteliales activadas, liberando gránulos proteolíticos y secretando citoquinas proinflamatorias. Existe un aumento de VCAM-1 en las lesiones renales<sup>30</sup>. Se ha detectado PR3, MPO y elastasa en las lesiones renales acompañadas de inflamación<sup>31</sup>. En microscopía electrónica pueden verse leucocitos necróticos en el espacio intracapilar. En las vasculitis ANCA las células endoteliales desarrollan un fenotipo activado con aumento de la expresión de moléculas de adhesión. La proteinasa 3 y mieloperoxidasa pueden unirse a la célula endotelial induciendo citotoxicidad<sup>32</sup>.

Si la activación de células endoteliales y neutrófilos es importante en el desarrollo de las lesiones iniciales de la vasculitis, en la progresión participan células T y monocitos. Se ha demostrado la capacidad de células T de pacientes activos o inactivos de proliferar en respuesta a PR3 o MPO. La participación de las células T puede explicar la naturaleza

recidivante de la enfermedad y el fracaso de estrategias curativas para inducir tolerancia<sup>33</sup>.

Las vasculitis ANCA no tratadas tienen una mortalidad del 90% a dos años<sup>34</sup>. La combinación de corticoides y ciclofosfamida oral ha sido el tratamiento de referencia desde que fue descrito por Fauci<sup>35</sup>. Se consiguen remisiones en un 70-80%, pero al precio de una morbilidad y mortalidad nada despreciable (supresión medular, infecciones oportunistas sepsis, injuria endotelial, carcinoma urotelial transicional e infertilidad)<sup>36,37</sup>. Para la leucopenia severa, una complicación indeseada de la ciclofosfamida, se ha publicado el uso del factor estimulador de colonias de leucocitos sin riesgo de producir activación de la vasculitis<sup>38</sup>. La mortalidad precoz por procesos sépticos se ha visto incrementada al tratar pacientes de edad avanzada. Se ha intentado reducir la toxicidad de la ciclofosfamida administrándola en pulsos. Un meta-análisis reciente sugiere que los pulsos son igual de eficaces para inducir remisión, pero al precio de más recidivas<sup>39</sup>. Sin embargo, casos que no respondieron a pulsos sí lo hicieron al aumento de la dosis oral. Actualmente el estudio EUVAS CYCLOPS randomiza 160 pacientes para comparar la eficacia de los pulsos frente a la ciclofosfamida oral. Los pacientes de peor pronóstico son los que debutan con hemorragia pulmonar o IR severa. En estos debe asociarse metilprednisolona y/o plasmaferesis. Un estudio sugiere más posibilidades de recuperación de función renal en los pacientes en hemodiálisis que reciben plasmaferesis<sup>40</sup>. La plasmaferesis puede eliminar los IgG ANCA y otros mediadores inmunes. La presencia de ANCA IgM se ha relacionado por algunos con hemorragia pulmonar<sup>41</sup>. La inmunoadsorción se ha propuesto como medio para eliminar los ANCA<sup>42</sup>. Los neutrófilos alterados de la vasculitis ANCA producen radicales libres de oxígeno que pueden ser reducidos por la metil prednisolona. El EUVAS ha iniciado el MEPEX trial que compara plasmaferesis (7 × 4 litros en 14 días) con metilprednisolona 1 g iv × 3. Aunque la Ig intravenosa se había utilizado aisladamente con éxito, un estudio randomizado con Ig intravenosa en 34 pacientes ha demostrado escasa utilidad<sup>43</sup>.

Un estudio reciente multicéntrico y randomizado CYCAZAREM promovido por el EUVAS comparó la inducción de remisión con ciclofosfamida 3 meses seguida de azatioprina, con 12 meses de ciclofosfamida demostrándose que la azatioprina es igual de eficaz para mantener la remisión y evitar recidivas, con menos efectos secundarios<sup>44</sup>.

El riesgo de recidiva oscila entre un 25 a un 50% a lo largo de 3 a 5 años. La azatioprina ha sido utilizada como terapia de mantenimiento con éxito. No

está claro si mantener la inmunosupresión más de 18 meses mejora el riesgo de recidiva, pero los ANCA PR3 positivos parecen tener más riesgo<sup>36,37</sup>. Una alternativa a la azatioprina es el metotrexate semanal, pero su uso está limitado por la función renal y es discutido por haberse detectado numerosas recidivas renales<sup>45</sup>. El micofenolato mofetil MMF se ha utilizado con éxito en pacientes intolerantes a la ciclofosfamida o que recidivan con azatioprina. Un estudio piloto de 11 pacientes en MMF tras inducción sugiere buenos resultados<sup>46</sup>. Un multicéntrico con MMF como mantenimiento se está desarrollando por el EUVAS.

Las infecciones, y quizá factores ambientales, pueden actuar como desencadenantes de activación. Se sabe que la colonización con estafilococo puede aumentar el riesgo de recidiva. El uso de sulfametoxazol-trimetoprim asociado a la terapia convencional reduce el riesgo de recidiva<sup>47</sup>.

Cuando la terapia de inducción fracasa (en un 10% aproximadamente) o los pacientes sufren recidivas frecuentes pueden utilizarse tratamientos de rescate. En la vasculitis ANCA existe un aumento de TNF circulante y de la secreción de TNF por las células T. El TNF es un potente activador de la célula endotelial induciendo un aumento de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 cuyos niveles se correlacionan en las vasculitis ANCA con la actividad de la enfermedad. Un anticuerpo anti TNF, el etanercept, se ha utilizado en 20 pacientes con Wegener refractario, con buenos resultados<sup>48</sup>. Un estudio randomizado se ha iniciado en EE.UU. bajo los auspicios del International Network for the study of systemic vasculitis (INSSYS).

La deoxispergualina, que inhibe la IL-1 y es eficaz en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente, se ha utilizado con éxito en 20 recidivas de vasculitis con contraindicación para ciclofosfamida<sup>49</sup>. La Leflunomida, un inhibidor selectivo de la síntesis pirimidínica de novo que inhibe la proliferación de los linfocitos activados y disminuye IL2, se ha utilizado como droga de mantenimiento con buenos resultados iniciales<sup>36</sup>. Dos pacientes en los que se realizó trasplante de médula recidivaron<sup>50</sup>.

Otras posibles alternativas son los anticuerpos monoclonales anti-moléculas de adhesión<sup>51</sup> y el uso de la globulina antitímocítica, ATG<sup>52</sup>.

Las vasculitis ANCA deben ser sospechadas y diagnosticadas precozmente. Se ha realizado un importante esfuerzo de trabajos cooperativos para clasificarlas, definir sus características anatomopatológicas y mejorar los test serológicos diagnósticos. Tenemos tratamientos eficaces, pero con una alta incidencia de complicaciones, especialmente en el grupo de edad avanzada, que por otra parte es el protagonis-

ta del incremento de esta patología. El reto hoy está en diferenciar estados iniciales de crónicos, y optimizar los tratamientos para reducir la mortalidad y morbilidad sin comprometer los resultados. Los avances en el estudio de sus mecanismos patogénicos está permitiendo que aparezcan drogas alternativas prometedoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobato S: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1: 425-429, 1985.
2. Jeannette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen CH, Hoffman GS, Hunder GC, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Van Es LA, Walherr R, Wiik A: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
3. Jeannette JC, Falk RJ: Renal and systemic vasculitis. En: Johnson RJ, Feehally L (eds.). *Compressive clinical nephrology*. London: Harcourt Publishers Ltd. p. 5.28.1-5.28.14, 2000.
4. Weiss MA, Crissman JD: Segmental necrotizing glomerulonephritis: diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Am J Kidney Dis* 6: 199-203, 1985.
5. Woodworth TG, Abuelo JG, Austin HA, Esparza A: Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 66: 181-185, 1987.
6. Falk RJ: Anca associated renal disease. *Kidney Int* 38: 998-1010, 1990.
7. Savage C: ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 60: 1614-1627, 2001.
8. Pascual J, Liaño F, Qrtuño J: The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6: 144-153, 1995.
9. Hass M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM: Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults. A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 35: 433-477, 2000.
10. Scott DGI: Epidemiology of systemic vasculitis, increasing incidence? *Clin Exp Immunol* 120 (Supl. 1): 19-20, 2000.
11. Hedger N, Stevens J, Drey N: Incidence and outcome of paucimmune rapidly progressive glomerulonephritis in Wexsex, UK: a 10 year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1593-1599, 2000.
12. Lane SE, Scott DGI, Heaton A, Watts RA: Primary renal vasculitis in Norfolk-increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 15: 23-27, 2000.
13. Serra A, Romero R: Fracaso renal agudo en las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA en pacientes de edad avanzada. *Nefrología* 21: 1-7, 2001.
14. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R: Representing the Spanish Registry of Glomerulonephritis: frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1594-1602, 2002.
15. Bernis C, García A, Alegre L, Fernández A, Cirugeda A, Sánchez-Tornero JA, Selgas R: Anca associated vasculitis with renal presentation: incidence and natural history. *Nephrol Dial Transplant (Abstract)* 17 (Supl. 1): 98, 2002.
16. Cohen JW, Stegeman C, Lallemborg C: Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 10: 12-17, 1988.
17. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA y cols.: Development and initial validation of vasculitis damage index (VDI) for stan-

## C. BERNIS

- dadised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 40: 371-380, 1997.
18. Tse W, Cockwell P, Savage C: Assessment of disease activity in systemic vasculitis. *Postgrad Med J* 74: 1-4, 1998.
  19. Hauer RA, Bajema I, Van Houwelingen HC y cols.: Renal histology in ANCA associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 61: 80-89, 2002.
  20. Hauer HA, Bajema I, Hagen E, Noel L, Ferrario F, Waldehrr R, Van Houwelingen H, Lesarvre P, Sinico R, Van der Woude F, Gaskin G, Verburgh C, Heer E, Bruijn J: Long term renal injury in ANCA associated vasculitis: an andlisis of 31 patients with follow up biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 17: 587-596, 2002.
  21. Hagen EC, Andrassy K, Csemok E y cols.: Delopment and standardization of solid phase assays for the detection of anti-neutrophil cytoplasmis antibodies (ANCA). A report on the second phase of an international cooperative study on the sttandardization of ANCA assays. *J Immunol Methos* 196: 1-7, 1996.
  22. Hagen DC, Daha MR, Hermans J y cols.: Diagnostic value of standardized assays for anti neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 53: 743-753, 1998.
  23. Savige J, Gillis D, Davies D y cols.: International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 111: 507-513, 1999.
  24. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ y cols.: The role of antineutrophil cytoplasmic antibody cANCA testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Ann Inter Med* 123: 925-932, 1995.
  25. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL: Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopatic vasculitis: metaanalysis with focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 28: 1584-1590, 2001.
  26. Jeanette JC, Wilkman AS, Falk RJ: Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 53: 796-805, 1998.
  27. Jayne DR, Gaskin G, Ousy CD, Loockwood CM: ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 88: 127-133, 1995.
  28. Cohen TJW, Huttema MG, Hene RJ: Prevention on relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 336: 709-711, 1990.
  29. Bacon PA: Assessment for prognostication in vasculitis: assessment of disease activity and damage as a tool for clinical decision making in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 120 (Supl. 1): 25-29, 2000.
  30. Rastaldi MP, Ferrario F, Tunesi S y cols.: Intraglomerular and interstitial leukocyte infiltration, adhesion molecules and interleukin I expression in 15 cases of ANCA associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 27: 48-53, 1996.
  31. Mrowka C, Csernok E, Gross W y cols.: Distribution of the granulocyte serine proteinases, proteinase 3 and elastase in human glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 25: 253, 1995.
  32. Savage COS, Harper L, Holland M: New finding in pathogenesis of ANCA associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 14: 15-22, 2002.
  33. Clayton AR, Savage COS: Evidence for the role of T cells in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Arthritis Res* 2: 260-262, 2000.
  34. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rotten M, Fauci AS: Wegener's granulomatosis. An analysis of 158 patients. *Ann Inter Med* 116: 488-498, 1992.
  35. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 98: 76-85, 1983.
  36. Levy J: New aspects in the management of ANCA positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1314-1317, 2001.
  37. Kamesh L, Harper L, Savage C: ANCA positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 13: 1953-1960, 2002.
  38. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL: G-CSF treatment for cyclophosphamide induced severe neutropenia in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 42: 1752-1756, 1999.
  39. De Groot K, Adu D, Savage COS: The value of pulse cyclophosphamide in ANCA associated vasculitis. Metaanalysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2018-2027, 2001.
  40. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM: Plasma exchange in focal necrotising plomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 40: 757-763, 1991.
  41. Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT y cols.: Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 41: 1304-1307, 1992.
  42. Alexandre S, Moguilevsky N, Paindavoine P y cols.: Specific immunoabsortion for the treatment of vasculotis. *Clin Exp Immunol* 120 (Supl.): 73, 2000.
  43. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Mibah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM: Intravenous immunoglobulin for ANCA associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 93: 433-439, 2000.
  44. Jayne DRW: Update on the European Vasculitis Study Group trials (EUVAS). *Curr Opin Rheumatol* 13: 48-55, 2001.
  45. De Groot K, Reinhold-Keller E, Fink COE, Herlyn K, Groos WL: High rate of renal relapses in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance remission with low dose methotrexate (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 12: 98A, 2001.
  46. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Van der Woude FJ: Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangfitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 10: 1965-1971, 1999.
  47. Stegeman C, Cohen Tervaert J, De Jong P, Kallenberg CGM: Trimetoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 335: 16-20, 1996.
  48. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellman DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS: Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six month open label trialto evaluate safety. *Arthritis Rheum* 44: 1149-1154, 2001.
  49. Brick R: 15-deoxyspergualin for refractory Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: results of a multi-centre trial (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 12: 191A, 2001.
  50. Bacon PA, Carruthers DM: New therapeutic aspects: haemopoietic stem cell transplantation. *Best Practice Res Clin Rheum* 15: 299-313, 2001.
  51. Lockwood CM, Elliot JD, Brettman L y cols.: Anti-adhesion molecule therapy as an interventional strategy for autoimmune inflammation. *Clin Immunol* 93: 93-106, 1999.
  52. Cohen Tervaert JVV, Stegeman CA, Kallenberg CGM: Novel therapies for ANCA associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 211-217, 2001.