

Elżbieta Wiatr, Dariusz Gawryluk

Z III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
Kierownik : prof. dr hab. med. K. Roszkowski

NOWE ASPEKTY PATOGENEZY ZIARNINIAKOWATOŚCI WEGENERA

NEW ASPECTS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS PATHOGENESIS

Key words: Wegener's granulomatosis pathogenesis

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 5-6, 326-333

Wstęp Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) należy do chorób, których istotą jest martwicze zapalenie naczyń drobnych i średniego kalibru (do 150 mikrometra), zarówno żylnych jak i tętniczych. Choroba znana obecnie jako ZW została opisana w 1931r przez Klingera jako „specjalna postać okołotętniczego guzkowego zapalenia tętnic”, a w 1936r przez Wegenera (na podstawie 3 przypadków) jako „rhinogenes granulomatosis”. W 1954r Godman i Churg zaproponowali kryteria patologiczne (aktualne do dziś), zwane „triadą Wegenera”, które obejmują: ziarniniakowe zapalenie, martwicze zapalenie naczyń żylnych i tętniczych oraz ogniskowe zapalenie kłębków nerkowych (4, 10, 14)

Epidemiologia. Nie ma dokładnych danych epidemiologicznych. Na podstawie badań w Stanach Zjednoczonych Ameryki Płn. prowadzonych przez 5 lat między 1986 a 1990r rozpowszechnienie choroby ocenia się na 3/100 000 osób (6).

W Niemczech w wybranych regionach kraju ten wskaźnik wynosi 5/100 000. Natomiast wskaźnik rocznej zachorowalności jest oceniany w Niemczech na 10/ 1000 000, w Wielkiej Brytanii- 8,5/1 000 000, a w Stanach Zjednoczonych 4/1 000 000 (16, 17). Wśród 2680 przypadków zapaleń naczyń, częstość ZW oceniono na 8,1% (10). Częściej chorują ludzie rasy białej, natomiast ZW dotyczy obu płci równie często. Może wystąpić w każdym wieku (od 9 do 78 lat) (19) ale najczęściej między 45, a 65 r.ż.(1)

Etiologia ZW pozostaje nieznana mimo bardzo intensywnych badań. Podejrzewa się udział czynników zakaźnych, środowiskowych i genetyczne predyspozycje. Częstsze występowanie HLA-DRI i HLA-DQw7 obserwowano u niewielkiej liczby chorych na ZW. Jednak większe badania nie pozwoliły zidentyfikować jednego genetycznego czynnika (4, 5, 14, 23).

F. Wegener opisując swoje przypadki sugerował, że zakażenia górnych dróg oddechowych mogą być czynnikiem inicjującym, a i inne manifestacje patomorfologiczne i kliniczne mogą być tłumaczone alergiczną reakcją na ten zewnątrzpochodny antygen. W następnych latach sugestia ta była pomijana, głównie z powodu nieskuteczności antybiotyków stosowanych podczas wstępnych

infekcji. Poza tym badania materiału z płukania oskrzelowo- pęcherzykowego oraz wycinków z płuc u chorych we wstępnej fazie choroby nie wykazywały obecności bakterii, grzybów, mykoplazmy, wirusów ani wirusopodobnych wtretów (4).

Przez długi czas główną rolę w patogenezie przypisywano kompleksom immunologicznym, w których nieznane antygeny łącząc się z przeciwciałami miały wywoływać, za pośrednictwem aktywacji kaskady dopełniacza, spaczoną odpowiedź zapalną (11). Teoria ta dotychczas znajduje swoje miejsce w takich zapaleniach naczyń jak okołotętnicze guzkowe zapalenie tętnic, krioglobulinemia, czy plamica Shoenleina- Henocha (22). Jednak w ZW kompleksy immunologiczne wykrywano bardzo rzadko (9). Teoria, że zakażenia górnych dróg oddechowych mogą być istotnym czynnikiem etiologicznym stała się znów aktualna. W 1982r Davies i wsp. opisali 8 chorych na martwicze zapalenie kłębków nerkowych, z obecnością skąpej ilości kompleksów immunologicznych i ze zmianami w obrazie RTG płuc, u których podejrzewano zakażenie wirusowe (arbowirusy) (9). Stegeman i wsp. wykazali, że przewlekłe nosicielstwo *Staphylococcus aureus* jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (27), a późniejsze badania pozwoliły wykryć je u około 60-70% chorych na ZW (5).

Mechanizmy zapalenia naczyń

Obecnie postuluje się kilka mechanizmów zapalenia naczyń z udziałem drobnoustrojów. Oprócz bezpośredniego uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń, drobnoustroje mogą uczestniczyć w destrukcji za pośrednictwem kompleksów immunologicznych, a także za pośrednictwem superantygenów. Superantygeny (SAGs) różnią się od typowych białek i antygenów peptydowych znacznie silniejszą zdolnością stymulacji limfocytów. Wyróżnia się 2 typy antygenów T-cell SAGs i B-cell SAGs (5).

Wiele białek bakterii, mykoplazm, pasożytów i wirusów działa jak T-cell SAGs. Najlepiej scharakteryzowane są rodziny toksyn pirogennych wytwarzanych przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* grupy A. Lista mikroorganizmów, które są źródłem superantygenów stale wydłuża się, obejmując: *Mycoplasma arthritis*, *Yersinia*, *Clostridium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tbc*, *Cytomegalovirus* (5).

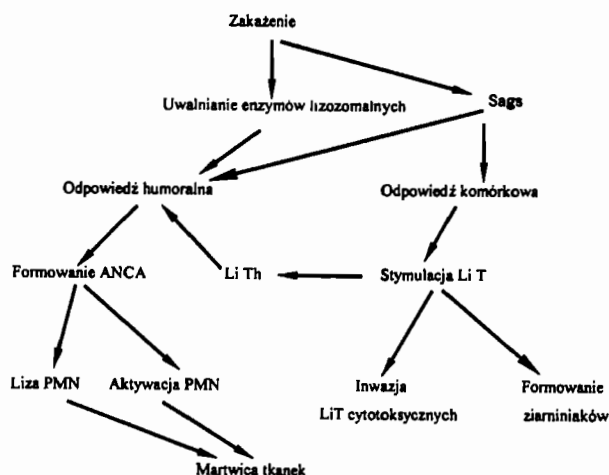
Patogeneza

Proponowany jest hipotetyczny model patogenezy ziarniniakowatości Wegenera z udziałem czynnika infekcyjnego (5, 30).

Zakażenie gronkowcem aktywuje system odpornościowy i wywołuje reakcję zapalną. Zaktywowane monocyty (w wielu zespołach zapalenia naczyń wykrywa się zwiększoną ich liczbę) produkują prozapalne cytokiny przede wszystkim: TNF α i interleukinę-1 (IL-1) które wywołują nadmierną ekspresję cząstek adhezyjnych (MAC-1) na prawidłowych granulocytach oraz na komórkach śródbłonna naczyń (ICAM-1= intracellulare adhesion molecule, ELAM 1= endothelial leukocyte adhesion molecule, E-selektyna, VCAM-1 =vascular cell adhesion molecule), co powoduje przyciąganie granulocytów obojętnochłonnych do ich powierzchni (2, 20, 25, 26). Poza tym pobudzone komórki śródbłonna

wydzielają nadmiar czynnika tkankowego (TF-tissue factor), IL-1 α i PAF (czynnika aktywującego płytki) oraz syntetyzują prostacyclinę (17), co uruchamia kaskadę krzepnięcia (23). Te same cytokiny (TNF- α i IL-1) powodują uaktywnienie (priming) granulocytów obojętnochłonnych oraz przy udziale IL-8-nadmierne gromadzenie ich w łożysku naczyniowym (26). Dowodem udziału granulocytów obojętnochłonnych w patogenezie ZW jest neutrofilia we krwi obwodowej oraz neutrofilowe zapalenie pęcherzyków płucnych (neutrophilic alveolitis z 40% udziałem PMN w BALF), które we wczesnym stadium choroby może nie wywoływać objawów klinicznych ani radiologicznych (18). Również stopień zaburzeń czynności nerek koreluje z nagromadzeniem w nich neutrofilów i ich aktywnością (9).

W pobudzonych granulocytach część ziarnistości cytoplazmatycznych (zawierających m.in proteazę seryny PR-3) przemieszcza się z wnętrza komórki w pobliże błony komórkowej stając się dostępnymi dla krążących przeciwciał przeciwcytoplazmatycznych (ANCA-antineutrophil anticytoplasmic antibody). Tylko fragment Fab'2 ANCA ma zdolność wiązania się z receptorem Fc γ RIIa oraz IIIb na powierzchni granulocyta (2, 5, 17), co powoduje nadmierne pobudzenie komórki (9, 29). W tym stanie granulocyty aktywnie fagocytują gronkowce, dochodzi do degranulacji i uwolnienia enzymów, m.in. PR-3 (5). Ziarnistości enzymatyczne mogą przylegać też do powierzchni komórek śródbłonna stając się stałym miejscem przyciągającym ANCA (20) oraz rozpoznawanym przez limfocyty T. Cohen Teravert i wsp. postulują znaczącą rolę SAGs na tym etapie, które uwolnione po fagocytozie gronkowców powodują, że limfocyty B stają się reaktywne w stosunku do PR-3 i produkują patogenne ANCA, a limfocyty T pomocnicze wzmagają te aktywności limfocytów B oraz zapoczątkowują reakcję zapalenia ziarniniakowego (5, 9) (ryc. 1).



Hipotetyczne współdziałanie mechanizmów odporności humoralnej i komórkowej w ZW
Hypothetical mechanisms of humoral and cellular immune response in WG.

Te fakty sugerują, że równocześnie z zaburzeniami humoralnymi rozpoczyna się odpowiedź komórkowa. Van der Woude wykazał, że ANCA wywołują u chorych na ZW proliferację limfocytów nie wywołując jej u zdrowych ludzi (9). Limfocyty przedostają się ze światła naczyń między pobudzonymi komórkami śródbłonna i lokalizują się pod przydanką (28). Analiza fenotypu komórek błony śluzowej nosa wykazującej cechy ziarniniakowego zapalenia i limfocytów z popłuczyn z BALF chorych na ZW wykazała dominację komórek Th1 (ekspresja cytokin charakterystycznych dla Th1- TNF α , IFN γ , IL-6, IL-2R) (15), które są bardzo efektywne w walce z zakażeniem. Jednak jeżeli odpowiedź nie jest wystarczająca lub przedłuża się, to limfocyty T wykazują reakcje krzyżową z autoantygenami w ścianach naczyń i otaczających tkanek (24), nabywają cech cytotoksycznych oraz uwalniają cytokiny (8). Ludvikson i wsp. dedukowali, że czynnik infekcyjny może być przyczyną polaryzacji subpopulacji limfocytów T na korzyść limfocytów Th1 w wyniku obecności nadmiaru Il-12 (silny stymulator proliferacji limfocytów Th1) wydzielanej przez pobudzone monocyty i makrofagi. Badania krwi obwodowej chorych na ZW w aktywnym stadium wykazały 10-20x większe stężenia IFN γ i TNF α (24). IFN aktywuje miejscowe makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych i toksycznych metabolitów tlenowych, które podtrzymują zapalenie i powodują uszkodzenie tkanek (7). IFN γ wydaje się być kluczową cytokiną w zapaleniu naczyń. Wykrycie wysokich stężeń IFN pozwala przewidywać masywne uszkodzenia wielu tkanek (8). Mimo, że głównymi komórkami w początkowym stadium są Th1, to w późniejszym stadium przeważają limfocyty Th2, stąd wniosek że obydwie subpopulacje odgrywają rolę w patogenezie ZW. Za udziałem Th2 przemawia obecność eozynofili w ziarniniakach, we krwi obwodowej, lekko zwiększone stężenia IgE oraz zjawiska autoimmunologiczne. Zjawisko autoagresji wydaje się być bardziej związane z fazą zapalenia naczyń niż wcześniejszą fazą choroby-zapalenia ziarniniakowego (7).

Chociaż od 1985r ANCA mają trwałe miejsce w patogenezie ZW, zespołu Churga- Strauss i mikroskopowego zapalenia naczyń, to dokładna rola tych przeciwciał nie jest wyjaśniona do końca. Badania kliniczne dowodzą, że PR-3 ANCA są bardzo swoiste dla ZW (90-97%). Są one prawie zawsze obecne u chorych w aktywnym uogólnionym stadium choroby. Obecność tych przeciwciał potwierdza hipotezę, że ZW jest chorobą autoimmunologiczną. (17, 26). Krążące przeciwciała u chorych w aktywnym stadium choroby należą głównie do klasy IgG1 i IgG4, podczas gdy przeciwciała należące do klasy IgG2 pojawiają się w późniejszych stadiach choroby. U chorych z objawami krwawienia pęcherzykowego stwierdza się ANCA należące do klasy IgM (9, 15).

Generalnie, czynniki odpowiedzialne za wytwarzanie i utrzymywanie się ANCA oraz kształtowanie odpowiedzi immunologicznej z ich udziałem nie są znane (7). Większość antygenów przeciw którym skierowane są ANCA to mikrobobójcze substancje (enzymy) uwalniane przez PMN-y w obronie gospodarza. Dotyczy to BPI (bactericidal /permeability increasing protein), azurocydyny, defensyny, enzymów z rodziny proteazy seryny: PR-3, elastazy, katepsyny, a także mieloperoksydazy (MPO), lizozymu, beta-glukuronidazy i laktoferyny. Wydaje się, że przebyte kiedyś zakażenia i uwalniane do krążenia w/w substancje mogą być bodźcem wywołującym powstawanie niektórych ANCA (2, 3, 31).

Należy uzupełnić, że ANCA mogą być skierowane przeciw ograniczonej liczbie różnych epitopów na docelowych antygenach. Wynik wiązania ANCA z poszczególnymi epitopami może mieć charakter agonistyczny, obojętny lub antagonistyczny. Identyfikacja swoistych ANCA-reaktywnych epitopów i wyjaśnienie wpływu ich wiązania na funkcję docelowego antygeny jest konieczne dla lepszego zrozumienia roli ANCA w patogenezie choroby. Wielkość wybuchu tlenowego i degranulacji enzymatycznej może zależeć od swoistości przeciwciał w stosunku do różnych epitopów PR-3, subklasy IgG oraz fenotypu zaangażowanych Fc gamma receptorów. Ostatnie badania wskazują, że allele Fc gammaR IIa i IIIB (17), które pozwalają na efektywniejszą aktywację neutrofilów, są nadmiernie reprezentowane u chorych z ciężkimi postaciami ZW.

Coraz większą uwagę skupia się na roli ANCA w apoptozie PMN-ów. ANCA uczestniczą w opsonizacji apoptotycznych neutrofilów przyspieszając ich fagocytozę przez makrofagi, co prowadzi do nadmiernej produkcji prozapalnych mediatorów, a przede wszystkim do prezentacji docelowych dla ANCA antygenów na powierzchni apoptotycznych PMN-ów i przetrwania reakcji zapalnej(8). Poza tym zbyt duża liczba granulocytów poddana przyspieszonej apoptozie nie jest równie szybko usuwana przez fagocyty, stanowiąc źródło mikroopni i martwicy (25). Należy dodać, że pochłanianie zwiększonej liczby apoptotycznych neutrofilów może zmienić zachowanie i aktywność pochłaniających je makrofagów (8). Uważa się, że martwicze zapalenie naczyń jest uwarunkowane wiązaniem ANCA z odpowiednim antygenem enzymatycznym, co jest dowodem autoagresywnego charakteru choroby z obecnością swoistych przeciwciał.

Poza tym ANCA utrudniają kontakt naturalnych inhibitorów enzymatycznych (alfa-1 antytrypsyny) z uwolnionymi enzymami, co pozwala na proteolityczną aktywność enzymów. U ok. 18% chorych na ZW wykryto zmniejszoną ilość alfa-1 AT (nadreprezentatywność alleli PiZ odpowiedzialnych za zmniejszoną produkcję alfa-1 AT), w porównaniu do 5% częstości stwierdzanej u ludzi zdrowych (20).

Obraz histologiczny

Histologicznymi objawami zaburzeń immunologicznych są: ziarniniakowe zapalenie („pathergic reaction”) i uogólnione zapalenie naczyń. Patergia jest to zjawisko chorobowe polegające na zaburzeniu odczynowości (altered reactivity). Ziarniniakowatość patergiczna zwykle charakteryzuje się jałowymi zmianami wrzodziejącymi, (martwiczymi) błon śluzowych i skóry, które mogą utrzymywać się przez miesiące a nawet lata. Nie leczone w właściwy sposób może rozprzestrzenić się na inne narządy.

W obrazie histologicznym istotna jest obecność ogniskowej martwicy, zwyrodnienia włóknikowatego, ziarniniaków z palisadowato ułożonych histiocytów, komórek olbrzymich w otoczeniu naczyń lub w ścianach samych naczyń, co upoważnia do rozpoznania ich zapalenia.

Etapy patomorfologiczne

Pierwszym etapem patologicznym jest gromadzenie się pobudzonych granulocytów gotowych do apoptozy, degranulacji i lizy w podścielisku narządu np. w śródmiąższu płuc.

Powstaje obraz mikroropnia, wokół którego gromadzą się dalsze granulocyty obojętnochłonne- powstaje makroropień, z martwicą w środku. Wokół ogniskowej martwicy gromadzą się histiocyty i komórki olbrzymie tworząc ziarniniak o rozmytych granicach (13). Zarówno ogniskowa martwica jak i ogniskowe zwyrodnienie włóknikowate powstają niezależnie od zajęcia samych naczyń, stanowią oddzielną cechę patergicznego ziarniniakowatości i są charakterystycznym i wystarczającym komponentem dla postawienia ostatecznego rozpoznania ZW (12, 13, 20). Frienberg badał 12 chorych na ZW z objawami ze strony górnych dróg oddechowych. U wszystkich obserwował cechy patergicznego zapalenia błony śluzowej lub skóry. W 4/12 przypadków w ogóle nie było cech zapalenia naczyń. Autor ocenił, że stan zapalenia patergicznego mógł trwać od 9 miesięcy do kilkunastu lat. Nie ma reguł w sekwencji pojawiania się zmian na błonach śluzowych i na skórze: mogą one wystąpić przed, równocześnie lub po ujawnieniu się zmian narządowych. W cytowanej pracy zapalenie ziarniniakowe błon śluzowych wystąpiło u 8/12 chorych, w skórze- u 2/12 przed objawami narządowymi, u 1 chorego równolegle na skórze i w nerkach i u 1 najpierw w płucach , a po 6 latach – w zatokach. Autor podkreśla, że samo zapalenie naczyń nie występuje ani w błonie śluzowej ani w skórze (12).

Chociaż chorzy na ZW mają zwykle obwodowa neutrofilie, to w biopsji wykrywa się dominujące ilości limfocytów, makrofagów i monocytów jako wynik T-zależnej reakcji nadwrażliwości na nieznany antygen (8, 9). Reakcja ziarniniakowa jest inicjowana przez limfocyty Cd4.+ i makrofagi co wykazano badaniami immunologicznymi we wczesnych stadiach w płucach i nerkach. Ziarniniaki w ZW są podobne do tych w przebiegu zakażeń wewnątrzkomórkowych jednak nie izoluje się z nich żadnych drobnoustrojów (24).

Za dwufazowość ZW wydaje się odpowiadać przejście od nadmiernej aktywności limfocytów Th1 do limfocytów Th2 (15).

Klinika

Klinicznym potwierdzeniem dwufazowości ZW zarówno w mechanizmach patogenezy jak i w obrazie patomorfologicznym jest obraz kliniczny. U 1/3 chorych objawy dotyczą jednego narządu bez współistnienia objawów systemowych. Zwykle zmiany są zlokalizowane w nosie, nosogardle, zatokach przynosowych, uchu środkowym, w krtani, w obrębie oka i/lub oczodołu. Zmiany o typie owrzodzenia i martwica błon śluzowych i skóry mogą wyprzedzić o miesiące, a nawet o lata objawy uogólnionego zapalenia naczyń. Są one klinicznym objawem ziarniniakowatości zapalnej prawdopodobnie związanej z aktywnością Th1.

Tabela I. Dwufazowy przebieg ziarniniakowości Wegenera spowodowany odpowiedzią Th1 i Th2 (wg. 14 i 15)

	Faza wstępna-ziarniniakowa „granulomatosis”	Faza uogólniona -zapalenie naczyń „vasculitis”
Proces chorobowy	Podstępny, miejscowy	Poważny, burzliwy uogólniony
Biopsja	Ziarniniaki „patergiczne”	Ubogie w kompleksy immunologiczne zapalenie naczyń
Immunologia	Th1 (IFN γ)	Th2 (sCD30:IL-4?)
Krew obwodowa	ANCA nb/+ Ig +/-, C' +/- PMN +/-	ANCA +/+ +/+ +/+ IgE +/+ +, Eo +/+ +, C' +/- PMN +/+ +/+ +
Odpowiedź ostrej fazy	(+)/+	+++ /++++
Leczenie	Bactrim+ /+ +, CTX ?	Cyklofosamid + + +, kortykosterydy + +, Bactrim ?

Rozpoznanie

ZW we wstępnej fazie jest trudne z powodu zwykle słabo wyrażonych objawów ze strony jednego narządu. Na tym etapie nie można przewidzieć, czy choroba wkrótce burzliwie przeistoczy się w wielonarządową chorobę zagrażającą życiu, czy powoli będzie ewoluować w kierunku choroby uogólnionej, czy pozostanie w postaci ograniczonej. W stadium wstępnym ANCA w 50% przypadków nie są wykrywalne w krążeniu, Również wskaźniki zapalenia (OB, CRP, leukocytoza) nie są zwiększone. Dlatego na tym etapie bardzo ważne jest ustalenie właściwego rozpoznania.

Przejsięcie ze stadium wstępnego do uogólnionej choroby (związanej z aktywnością Th2) manifestuje się w postaci objawów ogólnych (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, bóle mięśniowe i stawowe. Objawy będące bezpośrednim, wynikiem zapalenia naczyń to: zaczerwienienie i nastrzyknięcie naczyń spojówek, twardówek lub nadtwardówek, przebarwienia na skórze (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń). Pełnoobjawowy zespół ZW obejmuje zapalenie naczyń włosowatych nerek w postaci segmentarnego lub rozsianego zapalenia kłębków nerkowych prowadzącego do oligo- lub anurii. Natomiast zapalenie naczyń włosowatych płuc manifestuje się jako krwawienie pęcherzykowe (14,15,16,18)

Rozpoznanie. Typowe kliniczne i histopatologiczne cechy w górnych drogach oddechowych, płucach i nerkach pozwalają rozpoznać odrębną jednostkę mocno związaną z ANCA. W nieobecności wyniku biopsji diagnoza zwykle bazuje na skojarzeniu typowych cech klinicznych i serologicznych (15)

Piśmiennictwo

1. Abdou N.I., Kullman G.J., Hoffman G.S. i wsp.: Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. J Rheumatol, 2002, 29,309-16
2. Bajema I.M., Hagen E.Ch.: Evolving concepts about role of antineutrophil cytoplasm auto-antibodies in systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol, 1999, 11, 34-40
3. Burns A.: Pulmonary vasculitis. Thorax 1998, 53, 220-27
4. Calabreses L.H., Duna G.: Vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody w: Ruddy S., Harris E.D. Jr Sledge

- C.B.(eds): Kelley's Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders, Philadelphia, 2001, 1165-1184
5. Cohen Tervaert J.W., Popa E.R., Bos N.A.: The role of superantigens in vasculitis *Curr Opin Rheumatol*, 1999, 11, 24-33
 6. Cotch M.F., Hoffman G.S., Yerg D.E. i wsp.: The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality and geografic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheumat.* 1996, 19, 87-92
 7. Csernok H., Trabandt A., Muller A. i wsp. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 742-750
 8. Csernok E., Gross W.L.: Primary vasculitides and vasculitis confined to the skin: clinical features and new pathogenic aspects, *Arch Dermatol Res.*, 2000, 292, 427-436
 9. D'Cruz D., Hughes G.R.V.: Pulmonary vasculitis w: Walters E.H., duBois R.M.(eds): Immunology and management of interstitial lung diseases, Chapman and Hall, London, 1995, 165-190
 10. Euhnee S. Yi Colby T.V.: Wegener's granulomatosis, *Sem. Diagnostic Pathol*, 2001, 18, 34-46
 11. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P.: The spectrum of vasculitis, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.*, 1978, 89, (część I), 660-76
 12. Fienberg R.: The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener's) granulomatosis, *Hum Pathology*, 1981, 12, 458-467
 13. Fienberg R.: A morphologic and immunohistologic study of the evolution of necrotizing palisading granuloma of pathergic (Wegener's) granulomatosis. *Semin, Respir Med.*, 1989, 10, 126-132
 14. Gross W.L.: Wegener's granulomatosis, *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997, 11, 259-284
 15. Gross W.L., Schnabel A., Trabandt A.: New perspectives in pulmonary angiitis. From pulmonary angiitis and granulomatosis to ANCA associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2000, 17, 33-52
 16. De Groot K., Gross W.L.: Wegener's granulomatosis: disease course, assessment of activity and extent and treatment, *Lupus* 1993, 7, 285-291
 17. Hewins P., Cohen Tervaert J.W., Savage C, Kallenberg C.G.M.: Is Wegener's granulomatosis an autoimmune disease?. *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12, 3-10
 18. Hoffman G.S., Sechler J.M., Gallin J.I. i wsp.: Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's granulomatosis, *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143, 401-407
 19. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. i wsp.: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.*, 1992, 116, 488-498
 20. Hoffman G.S.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, 1521
 21. Jayne D.R., Rasmussen N., : Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of European Community systemic vasculitis clinical trials study group, *Mayo Clin Proc*, 1997, 72, 737-747
 22. Jenette J.Ch., Falk R.J., Small vessel vasculitis. *New Engl J Med.*, 1997, 337, 1512-23
 23. Langfort C.A., Hoffman G.S.: Wegener's granulomatosis, *Thorax*, 1999, 54, 629-637
 24. Ludviksson B.R., Sneller M.C., Chua K.S., i wsp.: 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, 3602-3609
 25. Savage C.O.: The interaction of endothelial cells with inflammatory cells in vasculitis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1996, 13, 214-16
 26. Savage C.O.S.: ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney International*, 2001, 60, 1614-27
 27. Stageman C.A., Cohen Tervaert J.W., De Jong P.E.: Cotrimoxazole for prevention of relapse of Wegener's granulomatosis, *N Engl J*, 1996, 335, 16-20
 28. Weyand C.M., Goronzy J.J.: The pathogenic role of T lymphocytes in vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1996, 13, 217
 29. Van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S.: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of diseases activity in Wegener's granulomatosis: *Lancet*, 1985, I, 425-429
 30. Van der Woude F.J., Daha M.R., Vanes L.A.: The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies, *Clin Exp Immunol*, 1989, 78, 143
 31. Zhao M.-H, Lockwood C.M.: ANCA defines the clinical disease manifestations of vasculitis, *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Diseases*, 1996, 13, 221-226

Wpłynęła: 15.11.2001

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Pluc IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa