

# Objawy uszne w przebiegu ziarniniaka Wegenera u 14-letniego chłopca — opis przypadku

## Otological manifestations of Wegener's granulomatosis in 14-year boy — case study

### STRESZCZENIE

Ziarniniak Wegenera (WG) jest rzadką chorobą u dzieci. Otolaryngologiczne objawy choroby najczęściej wiążą się z zapaleniem błony śluzowej nosa, gardła, krtani i uszu. Przedstawiono przypadek 14-letniego chłopca, u którego pierwszym objawem choroby było obustronne, przewlekłe zapalenie ucha środkowego z niedosłuchem. W krótkim okresie wystąpiły kłębuszkowe zapalenie nerek, zakrzepica żylna kończyn dolnych i zatorowość płucna. Chorego leczono antybiotykami, sulfonamidami, steroidami i lekami immunosupresyjnymi. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie wycieków z ucha oraz poprawę słuchu. W niektórych przypadkach zapaleń uszu niereagujących na standardowe leczenie w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić WG.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 4, 175–181

słowa kluczowe: ziarniniak Wegenera, objawy uszne, leczenie

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis (WG) is extremely rare during childhood. Most common symptoms involve in particular mucosa of the head and neck area. We describe the case of a 14-year-old boy whose initial symptom of WG was bilateral otitis media and hypoacusis. After a short period of time he developed renal manifestations, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Antibiotics, sulfonamides, anti-inflammatory and immunosuppressive therapy were administered. His general condition as well as hearing improved, aural discharge stopped. This case emphasizes the need to consider WG in cases of otitis media with no response to standard therapy as well as hypoacusis.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 4, 175–181

key words: Wegener's granulomatosis, otologic manifestations, treatment

Anna Ludwichowska<sup>1</sup>,  
Joanna Cieszyńska<sup>1</sup>,  
Sławomir Piotrowski<sup>1</sup>,  
Jerzy Kuczkowski<sup>2</sup>,  
Tomasz Gorycki<sup>3</sup>,  
Karol Szadejko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddział Otolaryngologiczny Szpitala Miejskiego w Gdyni

<sup>2</sup>Klinika Otolaryngologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni

<sup>4</sup>Oddział Neurologiczny 7. Szpitala Marynarki Wojennej w Gdańsku

### Adres do korespondencji:

lek. Anna Ludwichowska  
Oddział Otolaryngologiczny  
Szpital Miejski im. J. Brudzińskiego  
ul. Wójta Radtkego 1, 81–348 Gdynia  
tel.: 505–182–331  
e-mail: anulanula@yahoo.ca

**”  
Oznaczenie  
cytoplazmatycznych  
przeciwciał przeciw  
ziarnistościom  
cytoplazmy neutrofilów  
jest czułym  
i specyficznym  
markerem pomocnym  
w diagnostyce WG**

## WSTĘP

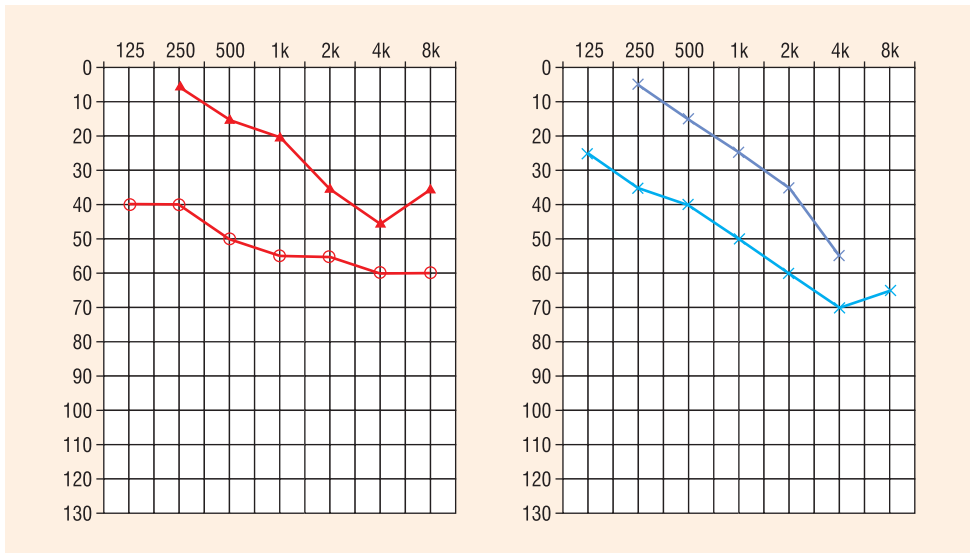
Ziarniniak Wegenera (WG, *Wegener's granulomatosis*), podobnie jak inne autoimmunologiczne zapalenia naczyń, jest schorzeniem charakteryzującym się różnorodnością objawów i nieprzewidywalnym przebiegiem, co utrudnia rozpoznanie i leczenie. Jako pierwszy klasyczną postać choroby dotyczącą górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek przedstawił w 1936 roku Fridrich Wegener [1]. Cechuje się ona martwiczym zapaleniem małych naczyń głównie w narządach mięszszowych [2]. W patogenezie uwzględnia się: czynniki środowiskowe (np. ekspozycję na krzem), niepożądane działania leków, infekcje wirusowe i bakteryjne [3]. W 1990 roku Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*) opracowało kryteria rozpoznania WG, które dotyczą: procesu zapalnego nosa lub jamy ustnej, zmian radiologicznych w obrębie płuc, zmian w badaniu moczu, zmian ziarniniakowych okolicy okołonaczyniowej lub naczyń w materiale z biopsji. Spełnienie co najmniej dwóch spośród wyżej wymienionych kryteriów upoważnia do rozpoznania WG (czułość 88%; specyficzność 92%) [4]. Mimo że oznaczenie cytoplazmatycznych przeciwciał przeciw ziarnistościom cytoplazmy neutrofilów (*c-ANCA cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) jest czułym i specyficznym markerem pomocnym w diagnostyce WG, to nie są one częścią powyższej klasyfikacji [5]. Roczna zachorowalność wśród dorosłych wynosi 8,4, zaś wśród dzieci 0,5 [6, 7]. Średni wiek zachorowania u dorosłych wynosi 41 lat, a u dzieci 14,5 roku [8, 9]. Chorobowość mężczyzn w stosunku do chorobowości kobiet waha się od 1:1 do 1,6:1 [5,9], wśród dzieci częściej chorują dziewczynki — od 1:1 do 1:4 [7–9].

W pracy przedstawiono przypadek 14-letniego chłopca, u którego pierwszymi objawami WG były obustronne ostre zapalenie ucha środkowego oraz niedosłuch.

## OPIS PRZYPADKU

W marcu 2005 roku 14-letni chłopiec (W.K.) został przyjęty na Oddział Otolaryngologiczny Szpitala Miejskiego w Gdyni z powodu postępującego obustronnego niedosłuchu oraz utrzymującego się, mimo leczenia, wycieku śluzowo-ropnego z obu uszu. Wcześniej był leczony z powodu alergii na roztozcza kurzu domowego. Ponadto od miesiąca był leczony z powodu uporczywego kataru oraz ostrego zapalenia prawego ucha środkowego powikłanego samoistną perforacją błony bębenkowej. Po kilku dniach antybiotykoterapii wystąpiło zapalenie lewego ucha środkowego. Z powodu dolegliwości bólowych lewego ucha wykonano paracentezę (treść śluzowo-ropna) oraz zmieniono antybiotyk. Przy przyjęciu do szpitala stan chłopca był dobry; nie miał gorączki i pozostawał w pełnym kontakcie słowno-logicznym. Nie zaobserwowano zmian w obrębie narządów klatki piersiowej ani jamy brzusznej. W badaniu otoskopowym stwierdzono: obustronnie wyciek śluzowo-ropny, w prawym uchu dużą perforację centralną, a w lewym — brzeżną. Akumetrycznie mowa była słyszalna *ad cocham*. Audiometrycznie stwierdzono obustronny niedosłuch mieszany (ryc. 1). Drożność nosa była upośledzona, a błona śluzowa zmieniona zapalenie, ponadto stwierdzono zasychanie wydzieliny śluzowo-ropnej. Przegroda pozostała prosta. Migdałek gardłowy był powiększony. W obrębie jamy ustnej, gardła i krtani nie zaobserwowano zmian chorobowych. Wynik badania bakteriologicznego wymazu z uszu był negatywny.

W badaniu rentgenowskim (RTG) zatok stwierdzono słabo wykształconą prawą zatokę czołową, upośledzoną przejrzystość sitowia oraz niewielkie zgrubienia śluzówki w zatokach szczękowych. W badaniu kości skroniowych metodą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) uwidocz-niono: wysięk w jamach bębenkowych, obu-

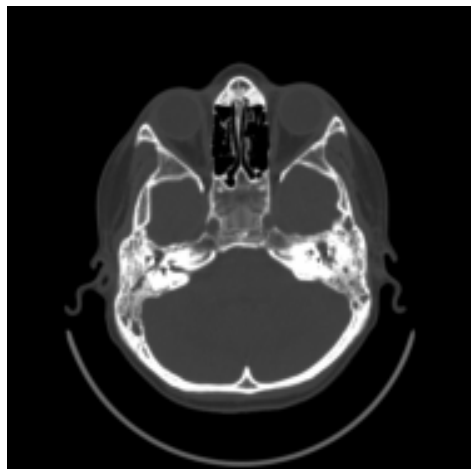


Rycina 1. Badanie audiometryczne chłopca przy przyjęciu do szpitala

stronnie bezpowietrzne komórki wyrostka sutkowatego z powodu diploetycznej budowy oraz wysięku i sklerotyzacji, po lewej stronie poziom płynu, kosteczki słuchowe w prawidłowym ustawieniu, obustronnie wzmożoną sklerotyzacją kostnych ograniczeń ucha wewnętrznego (ryc. 2). W badaniach laboratoryjnych, poza podwyższonym poziomem OB (do wartości 42), nie było zmian.

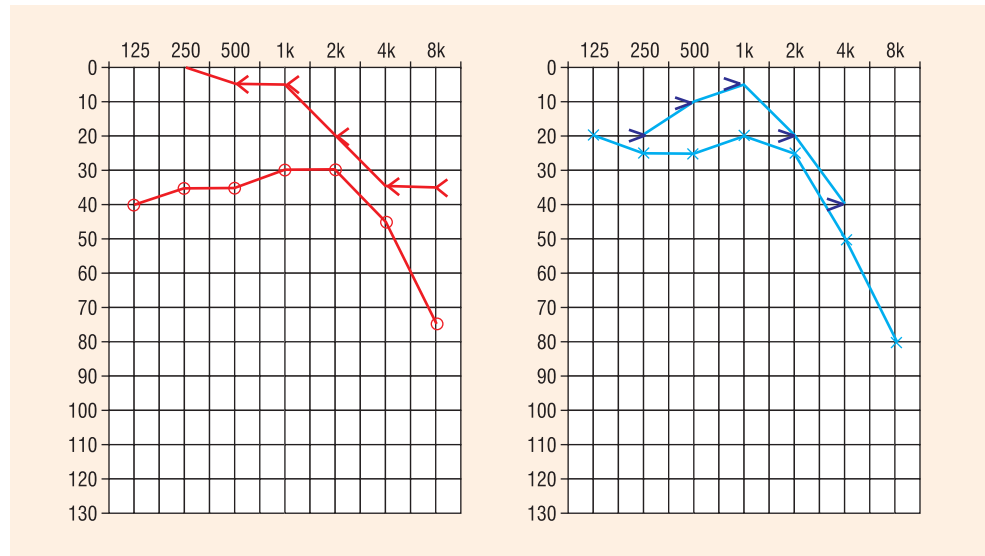
Zastosowano leczenie dożylnie cefalosporyną III generacji (cefotaksym  $3 \times 2$  g przez 7 dni, następnie  $3 \times 1$  g) oraz doustnie kortykosteroidami (prednizon  $2 \times 20$  mg). Wykonano toaletę uszu techniką aspiracyjną. Uzyskano poprawę stanu ogólnego oraz miejscowego.

Po 12 dniach hospitalizacji chłopca wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym i miejscowym, z poprawą słuchu. Zalecono okresowe kontrole otolaryngologiczne oraz kontynuację leczenia antybiotykami i steroidami. Po kolejnych 3 miesiącach pobytu w domu dziecko zostało przyjęte do Kliniki Nefrologii Dziecięcej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu utrzymującego się krwimocz. W czasie przyjęcia stan ogólny chłopca był średnio ciężki; gorączkował do  $38^{\circ}\text{C}$ , a ponadto stwierdzono obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego, bóle wie-



Rycina 2. Badanie kości skroniowych metodą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości

lostawowe i prawostronny niedosłuch. Dolegliwości chorobowe stopniowo narastały od 2 miesięcy, po odstawieniu kortykosteroidów. Nie stwierdzono zmian osłuchowych nad płucami, natomiast w nosie i na tylnej ścianie gardła była obecna śluzowo-ropna wydzielina, z której wyhodowano *Staphylococcus aureus*. W prawym uchu była zauważalna duża centralna perforacja błony bębenkowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: niedokrwistość, podwyższone parametry stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego  $114$  mg/l), niewielki białko-



Rycina 3. Audiometria tonalna po leczeniu chłopca (przy wypisie ze szpitala)

**”  
Ziarniniak Wegenera  
może przebiegać pod  
różnymi postaciami  
klinicznymi**

mocz i krwiomocz oraz prawidłową wydolność nerek. W badaniach immunologicznych wykazano obniżenie składowej  $C_3$  i  $C_4$  dopełniacza oraz zwiększenie kompleksów immunologicznych, dodatnio miano przeciwciał c-ANCA (640) i przeciwciał przeciw proteinazie 3 (PR3, *proteinase 3*) (148,2 j./ml). Na podstawie obrazu klinicznego i badań immunologicznych rozpoznano WG. Wdrożono dożylnie leczenie metyloprednizolonem (1 g przez 3 dni), cyklofosfamidem (1 puls — 900 mg, następnie doustnie po 2 mg/kg mc./d.) i kotrimoksazolem (2 × 960 mg). Przebieg kliniczny był powikłany zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych i zatorowością płucną z zapaleniem opłucnej. Pacjenta poddano zabiegom plazmaferezy albuminowo-osoczowej oraz zastosowano leczenie przeciwkrzepliwe. W trakcie leczenia miano c-ANCA obniżyło się, a poziom składowych dopełniacza  $C_3$  i  $C_4$  uległ normalizacji. Stan ogólny chłopca poprawił się. Wypisano go do domu z zaleceniem kontynuowania steroidoterapii i leczenia immunosupresyjnego. Po 3 kolejnych miesiącach terapii cyklofosfamidem kontynuowano leczenie immunosupresyjne azatiopryną (100 mg/d. przez 3 lata i 5 miesięcy). W wykonanej biopsji nerki stwierdzono obraz morfologiczny odpowia-

dający rozlanemu stwardnieniu mezangium kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*). W dalszym okresie nie było nawrotu choroby, a pacjent pozostaje pod kontrolą poradni laryngologicznej i nefrologicznej. Został zakwalifikowany do leczenia tympanoplastycznego prawego ucha.

**OMÓWIENIE**

Ziarniniak Wegenera może przebiegać pod różnymi postaciami klinicznymi. Wyróżnia się postaci ciężką i uogólnioną, bezpośrednio zagrażającą życiu lub prowadzącą do krytycznego uszkodzenia narządów oraz postać ograniczoną, w której nie stwierdza się bezpośredniego zagrożenia życia i funkcji ważnych życiowo narządów [10, 11]. Najważniejsze objawy z rejonu głowy i szyi w WG to w obrębie nosa: obrzęk, wyciek śluzowo-ropny, strupienie, zrosty, krwawienie, perforacja przegrody nosa, nos siodełkowaty, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, hiposmia; w obrębie uszu: zapalenie ucha zewnętrznego, środkowego (wysiękowe, ostre, przewlekłe), zapalenie wyrostka sutkowatego, niedosłuch lub głuchota, zawroty głowy; w obrębie jamy ustnej: owrzodzenia, wybroczyny, paradontoza, powiększenie gruczołów ślinowych; w obrębie krta-

ni: stany zapalne, zwężenie podgłośniowe; w obrębie oczu: zapalenie nadtwardówki, pseudoguz oczodołu, niedrożność kanalika nosowo-łzowego, wytrzeszcz, diplopia, utrata wzroku; dotyczące skóry: rumień, wysypka, obrzęk, owrzodzenia, zmiany martwicze; porażenie nerwów czaszkowych. Objawy uszne w WG występują u 19–61% pacjentów [12], jako pierwszy objaw choroby — nie częściej niż w 33% przypadków [13]. Dotyczą one ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego [14]. Najczęściej obserwuje się wysiękowe zapalenie ucha środkowego związane z zaburzeniem drożności trąbki Eustachiusza [15]. Zmiany zapalne w zewnętrznym przewodzie słuchowym dotyczą głównie skóry [14, 15]. Z kolei zapalenie ucha środkowego może się wiązać z destrukcją komórek powietrznych wyrostka sutkowatego. Stwierdza się je u 25% pacjentów dorosłych oraz u 40% dzieci [7, 8]. Często prowadzi do porażenia nerwu twarowego, niedosłuchu przewodzeniowego czy przewlekłego zapalenia ucha środkowego. Niedosłuch czuciowo-nerwowy w WG może być związany z naciekiem, uciskiem nerwu przez ziarninę zapalną lub odkładaniem się kompleksów immunologicznych w ślimaku [16]. Mogą mu towarzyszyć szумы uszne [17]. Odkładanie się kompleksów immunologicznych w przedsiönku lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (5–11% chorych) jest przyczyną zawrotów głowy [8, 9, 17]. Zajęcie obwodowego układu nerwowego występuje w 14–44% przypadków [16, 18–20]. Neuropatia obwodowa nerwów czaszkowych najczęściej dotyczy nerwu VII, rzadziej nerwów IX, X, XII — przyczyną jest martwicze zapalenie naczyń okołonerwowych [18]. W różnicowaniu usznej postaci WG należy brać pod uwagę gruźlicę (zwłaszcza przy współwystępowaniu zmian płucnych), proces nowotworowy ucha, inne formy zapaleń naczyń, chłoniaki i histiocytozę. W przypadku klinicznego podejrzenia WG należy oznaczyć miano przeciwciał przeciw

ziarnistościom cytoplazmy neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*). W ich oznaczaniu wykorzystuje się immunofluorescencję pośrednią (IIF, *indirect immunofluorescence*), test immunoenzymatyczny (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay test*) oraz testy *immunoblot*. Metodą IIF typy ANCA różnicuje się na c-ANCA, p-ANCA (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) — okołojądrowy oraz a-ANCA (*atypical anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) — atypowy. Test ELISA jest antygenowo specyficzny i służy do oznaczania PR3-ANCA. W celu optymalizacji diagnostyki stosuje się zarówno IIF, jak i test ELISA [21]. Czułość metody ELISA dla postaci ograniczonej wynosi 60%, a dla uogólnionej 93% [22]. Zmiany w badaniu mikroskopowym to: zapalenia małych naczyń krwionośnych, ziarniniaki z komórek nabłonkowych i olbrzymich Langerhansa, martwica włóknikowa. Ostateczne rozpoznanie choroby zależy od obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych (c-ANCA i PR3) oraz od obrazu histologicznego wykonanej biopsji. Przed wprowadzeniem leczenia średnie przeżycie chorych z WG wynosiło 5 miesięcy [23]. Zaproponowane przez Fauciego i Wolffa w latach 70. ubiegłego wieku leczenie skojarzone dostnym cyklofosfamidem (2 mg/kg mc./d.) i prednizonem (1 mg/kg mc./d.) pozwoliło osiągnąć remisję choroby rzędu 75–100%. Stosowanie kombinacji tych leków w ciężkich przypadkach WG oraz mniej toksycznych leków immunosupresyjnych w ograniczonej postaci tej choroby wydłuża przeżycie pacjentów do 21,7 roku [1, 20]. Cyklofosfamid pozostaje lekiem z wyboru u chorych z aktywną, ciężką postacią WG. Jego zastosowanie jest jednak ograniczane ze względu na dużą toksyczność. Może on powodować między innymi: uszkodzenie szpiku kostnego, leukopenię, bezpłodność, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, raka pęcherza moczowego. Po osiągnięciu remisji



**Objawy uszne w WG występują u 19–61% pacjentów, jako pierwszy objaw choroby — nie częściej niż w 33% przypadków**



**Ostateczne rozpoznanie choroby zależy od obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych (c-ANCA i PR3) oraz od obrazu histologicznego wykonanej biopsji**



**Leczenie skojarzone dostnym cyklofosfamidem i prednizonem pozwoliło osiągnąć remisję choroby rzędu 75–100%**

chorob, cyklofosamid jest zamieniany na metotreksat lub azatioprynę w celu kontynuacji leczenia podtrzymującego [5, 24]. W terapii WG stosuje się także sulfonamidy. Kotrimoksazol przyjmowany 2 × dziennie zmniejsza liczbę nawrotów choroby, najprawdopodobniej poprzez eradykację *Staphylococcus aureus* [25]. W przypadkach opornych na leczenie stosuje się: mykofenolat mofetilu, leflunomid, rytuksymab, infliksymab, etanercept, plazmaferezę, immunoglobulinę G [26–29]. Większość objawów aktywnej postaci WG ustępuje po leczeniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. W przypadku objawów otologicznych w aktywnej postaci WG stosuje się leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne, by zapobiec stałemu uszkodzeniu słuchu i niedowładom nerwów czaszkowych. W wysiękowym zapalenia ucha zakłada się dreniki wentylacyjne [16]. W niedosłuchu przewodzeniowym stosuje się aparaty słuchowe. Implanty ślimakowe uważa się za leczenie eksperymentalne, ponieważ nie stosowano ich w szerokiej grupie chorych [30]. Najczęstszymi problemami w trakcie leczenia WG u dzieci są podgłośniowe zwichnięcia krta-

ni (u 48%, 5 × częstsze niż u dorosłych) oraz konieczność wykonania tracheostomii (26%), zniekształcenie szkieletu nosa (u 48%, 2 × częstsze u dzieci), niewydolność nerek (35% chorych) i incydenty choroby zakrzepowatorowej (16%) [7–9].

## PODSUMOWANIE

Ziarniniak Wegenera jest chorobą bardzo rzadką w populacji dziecięcej. Często jego pierwszymi objawami są dolegliwości z rejonu głowy i szyi, szczególnie objawy uszne. Są one trudne do odróżnienia od powszechnie występujących u dzieci schorzeń, takich jak przerost migdałka gardłowego z towarzyszącym, nawracającym lub wysiękowym, zapaleniem uszu, alergią, refluksem żołądkowo-przełykowym. Podejrzenie WG mogą nasunąć porażenie nerwów czaszkowych czy głuchota. W przypadku przewlekających się dolegliwości i braku reakcji na stosowaną terapię w uzasadnionych przypadkach warto podjąć diagnostykę i leczenie w kierunku WG, które zmniejsza ryzyko trwałego uszkodzenia tkanek i narządów oraz poprawia rokowanie.

## PIŚMIENNICTWO

- Hoffman G., Kerr G., Leavitt R. i wsp. Wegener's granulomatosis an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–499.
- Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. i wsp. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 76–85.
- Chen M., Kallenberg C.G. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: A293–A298.
- Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101–1107.
- Frosch M., Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163: 425–434.
- Watts R.A., Al-Tajer A., Scott D.G. i wsp. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1412–1416.
- Stegmayr B.G., Gothefors L., Malmr B. i wsp. Wegener's granulomatosis in children and young adults: a case study of ten patients. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 208–213.
- Rottem M., Fauci A.S., Hallahan C.W. i wsp. Wegener's granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J. Pediatr.* 1993; 122: 26–31.
- Akikusa J.D., Schneider R., Harvey E.A. i wsp. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 837–844.
- Stone J.H. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2299–2309.



11. Jayne D. Update on European Vasculitis Study group trials. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 48–55.
12. Takagi D., Nakamaru Y., Maguchi S. i wsp. Otolologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002; 112: 1684–1690.
13. Illum P., Thorling K. Otolological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982; 92: 801–804.
14. Arnold W. Systemic autoimmune diseases associated with hearing loss. *Ann. NY Acad. Sci.* 1997; 830: 187–202.
15. Kornblut A.D., Wolff S.M., de Fries H.O. i wsp. Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1982; 15: 673–683.
16. Fenton J.E., O'Sullivan T.J. The otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J. Laryngol. Otol.* 1994; 108: 144–146.
17. Rasmussen N. Management of the ear, nose and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 3–11.
18. Nishino H., Rubino F.A., DeRemee R.A. i wsp. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 4–9.
19. de Groot K., Schmidt D.K., Arlt A.C. i wsp. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1215–1221.
20. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. i wsp. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1021–1032.
21. Haghghi A., Forghanizadeh J., Owlia M.B. i wsp. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in connective tissue diseases. *J. Indian Acad. Clin. Med.* 2005; 6: 216–219.
22. Nölle B., Specks U., Ludemann J. i wsp. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann. Med.* 1989; 111: 28–40.
23. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. i wsp. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 76–85.
24. de Groot K., Rasmussen N., Bacon P. i wsp. Randomized trial of cyclofosfamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2462–2469.
25. Stegeman C.A., Tervaert J.W., de Jong P.E. i wsp. 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.
26. Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. i wsp. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 36–44.
27. Booth A., Harper L., Hammad T. i wsp. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 717–721.
28. Jayne D.R., Chapel H., Adu D. i wsp. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated vasculitis with persistent disease activity. *Q. J. Med.* 2000; 93: 433–439.
29. Seo P., Specks U., Keogh K.A. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 2017–2023.
30. Abou-Elhmd K.A., Hawthorne M.R., Flood L.M. Cochlear implantation in case of Wegener's granulomatosis. *J. Laryngol. Otol.* 1996; 110: 958–961.