

Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos e monócitos

Apreciação da sua aplicação na prática clínica

Anti-cytoplasmic anti-bodies of neutrophils and monocytes

Appreciation of their use in clinical practise

Sandra Margarida Caldas Amaral*, António Miguel Pacheco**, António Alves de Matos***

Resumo

Passada mais de uma década sobre a descoberta dos ANCA – Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies – não se estabeleceram, ainda, critérios para uma correlação clínica no estudo dos síndromes vasculíticas.

Este artigo pretende rever a importância dos ANCA em alguns aspectos da fisiopatologia, diagnóstico e prognóstico das vasculites, no sentido de facilitar o diagnóstico diferencial.

Palavras chave: vasculites, Wegener, ANCA, PR3, MPO

Abstract

Ten years passed over the discovery of ANCA – Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies – without the criteria that establish a clinical relation concerning the study of the vasculitic syndromes. This article reviews the importance of ANCA in vasculitis, with special attention devoted to physiological, diagnostic and prognostic implications.

Key words: vasculitis, Wegener, ANCA, PR3, MPO

Introdução

Em 1982, Davies et al¹ apresentaram à comunidade científica anticorpos (AC) contra antigénios (Ag) dos grânulos azurófilos do citoplasma dos neutrófilos e monócitos em doentes com glomerulonefrite necrosante (GN).

Em 1989, Jennette et Falk² identificaram dois determi-

nantes antigénicos distintos na expressão destes Ac; designadamente a proteinase 3 (PR3), proteína lisossómica com acção proteolítica, antimicrobiana e promotora da diferenciação das células mielóides; e a mieloperoxidase (MPO) um enzima citoplasmático. Utilizando a técnica de imunofluorescência indirecta (IFI) estabeleceram-se dois padrões distintos: O padrão difuso citoplasmático granular fino denominado de C-ANCA referente à PR3, e um segundo padrão, perinuclear grosseiro, associado à MPO, designado de P-ANCA^{2,3,4,5,6} (perinuclear-ANCA) – consequência do movimento de atracção entre a membrana nuclear electronegativa e as proteínas catiónicas, durante a fixação com etanol.

Esta descoberta foi complementada pela identificação de outros determinantes antigénicos: assim, os P-ANCA reagem também com a lactoferrina, a cathepsina G, a elastase, a lisozima, a β -glucuronidase e a α -enolase. Pelo contrário, a especificidade dos C-ANCA é de 95% para a PR3, já que apenas 5% deles são dirigidos para a proteína antimicrobiana 57^{4,5,6}. Estes dois padrões associam-se a patologias diferentes, havendo, contudo, sobreposições partilhadas. O C-ANCA tem sido descrito predominantemente na granulomatose de Wegener (GW), estando o P-ANCA relacionado com a poliarterite microscópica (PAM), a glomerulonefrite necrosante crescêntica idiopática (GNCC), e outras vasculites e patologias diversas^{2,4,5,8,9,10}. Podíamos dizer que a especificidade antigénica do C-ANCA para a PR3 é acompanhada de uma forte associação com a GW, enquanto que a inespecificidade antigénica do P-ANCA também se acompanha de inespecificidade de associação patológica (Tabela 1).

Após a definição dos vários tipos de ANCA surgiu o ANCA atípico (A-ANCA ou X-ANCA), o qual manifesta fluorescência citoplasmática dos neutrófilos quando se utiliza a fixação com acetona e formalina em IFI^{4,5,6}.

Aplicação na clínica

O papel das manifestações clínicas das vasculites tem sido infelizmente subestimado em favor da tradução anatomopatológica. Erros diagnósticos surgem quando se assume uma vasculite sistémica tendo como base um fragmento de biópsia de localização circunscrita, como por exemplo: identificando o envolvimento de vasos de pequeno calibre, quando na realidade se trata de uma vasculite de vasos de médio calibre ainda em progressão. Assim, o diagnóstico serológico poderá ser um precioso auxiliar na abordagem destas patologias, destrinchando quadros anatómicos semelhantes¹¹.

Valor dos C-ANCA

Estudos com C-ANCA em doentes com GW demonstraram uma sensibilidade e especificidade da ordem dos 90%, especialmente na presença de doença activa, caracterizada pela tríade de inflamação granulomatosa das vias respiratórias, vasculite sistémica e GNCC^{7,8,9,11,12,13,14,15,16,17}. No entanto, a biópsia será sempre desejável, principalmente nos casos atípicos, constituindo um terceiro critério para qualquer decisão terapêutica. Os C-ANCA são pouco frequentes nas vasculites que podem simular a GW, nomea-

* Interna de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia

**Interno de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz

***Assistente Graduado de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz

Recebido para publicação a 18.11.98

Tabela 1

AC	Especificidade AG	Associação Clínica
C-ANCA	PR3	GW
P-ANCA	LF,CG,EL,?E,?G	PAM,PAN,GNNC,VASC.
P-ANCA	MPO	PAM

PR3- proteinase 3, LF- lactoferrina, CG- catepsina G, EL- elastase, α E- alfa elastase, β G- beta glucuronidase, MPO- mieloperoxidase, GW- granulomatose de Wegener, PAM- poliarterite microscópica, PAN- poliarterite nodosa, GNNC- glomerulonefrite necrosante crescêntica, vasculites

damente a PAM, o Síndrome de Churg-Strauss (S.C-S), a poliarterite nodosa (PAN), assim como na arterite de células gigantes, púrpura de Henoch-Schönlein (PH-S) e vasculite crioglobulinémica. Estão documentadas várias situações com resultados falsos positivos para o C-ANCA, como a tuberculose, o linfoma de Hodgkin, a infecção pelo HIV, as gamopatias monoclonais, os abscessos amebianos e as drogas^{5,6,18,19,20}; assim como falsos negativos, mesmo com doença activa^{21,22}.

Numa revisão bibliográfica recente²³ verificou-se que a sensibilidade dos C-ANCA para a GW variou entre os 34%-92%, com uma especificidade entre os 88%-100%. Na doença activa, a sensibilidade e especificidade foram superiores a estes valores. Neste trabalho o *valor preditivo positivo* foi de 63%, sendo 37% dos casos falsos positivos para o diagnóstico de GW se o teste for considerado isoladamente. Quando solicitado apenas em doentes com clínica sugestiva de actividade, o valor de falsos positivos desce de 37% para 16%. Portanto, o valor preditivo do teste será muito superior numa consulta de especialidade relativamente à de clínica geral, pois as populações de ambas têm uma prevalência de GW muito distinta. Em conclusão, este teste é adjuvante no diagnóstico da GW, mas não tem grande valor no despiste da doença em grandes populações, devendo ser requisitado quando existem suspeitas clínicas fundamentadas.

Valor dos P-ANCA

O padrão perinuclear-ANCA, compreendendo anticorpos contra uma grande variedade de antígenos, é pouco específico isoladamente. Quando se dirige contra a MPO, a especificidade para a poliarterite microscópica pode atingir 94%²⁴. Repetidamente mencionadas em uníssono, a poliarterite nodosa (PAN) e a poliarterite microscópica (PAM) representam efectivamente duas patologias distintas. Sem constituir um critério autónomo, a determinação de P-ANCA assume um valor preditivo complementar no diagnóstico diferencial em favor da PAM, na qual está presente em cerca de 50% dos casos¹¹. A PAN raramente se acompanha de positividade para os P-ANCA (< 5-10%)^{7,10}. No entanto, para a correcta diferenciação destas duas patologias é necessária a correcta avaliação das manifestações clínicas: nomeadamente o envolvimento pulmonar e renal

na poliarterite microscópica, presença de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e dados angiográficos reveladores de microaneurismas na poliarterite nodosa e critérios histológicos de envolvimento necrotizante de vasos de médio e/ou pequeno calibre.²⁹ Têm também sido detectados ANCA anti-MPO no Síndrome de Goodpasture, no lúpus e na vasculite induzida pela hidralazina. Ocorrem ainda numa frequência inferior a 5% na GW, e de uma forma variável, na PAN e no S.C-S^{7,14,25,26}. No entanto não ocorrem na doença de Kawasaki, na arterite de Takayasu, na arterite de células gigantes e na PH-S, o que é muito útil na clínica. Os restantes P-ANCA que se dirigem contra outros tantos antígenos ocorrem num grande número de situações, incluindo: colite ulcerosa (60-75%), doença de Crohn (10-20%), doença hepática auto-imune (60-70%), artrite reumatóide (20-40%, dirigido preferencialmente contra a lisozima), e ainda, em 1-5% dos controlos normais, com prevalência a subir para 8% acima dos 65 anos de idade^{12,27,28}.

Os doentes com artrite reumatóide (AR) nos quais é identificado o padrão perinuclear são também aqueles que manifestam doença em fase activa, apresentando mais vasculite reumatóide^{4,12}. Outros estudos apontam para que estes doentes ANCA-positivos tenham também maior frequência de envolvimento extra-articular, principalmente renal, cutâneo, pulmonar, cardiovascular, ocular, do sistema nervoso central; bem como uma maior necessidade de terapêutica imunossupressora^{29,30}. É também conhecida a associação dos P-ANCA com a síndrome de Felty no qual o determinante antigénico é preferencialmente a lactoferrina²⁹. No S.C-S tem sido descrito ANCA em 70% dos doentes, normalmente com especificidade anti-MPO^{31,32}. Estes AC também têm sido descritos em 80% dos casos de glomerulonefrite pauci-imune necrotizante crescêntica³³ (de salientar que nas GN associadas a complexos auto-ímmunes não atingem os 5%³⁴) e em íntima associação com a poliarterite microscópica; facto que lhes atribui um valor indiscutível no diagnóstico diferencial com a poliarterite nodosa (P-ANCA < 5-10%)

Nas doenças inflamatórias do intestino, os ANCA apresentam o padrão P-ANCA ou X-ANCA e a especificidade antigénica não é para a MPO^{35,36}. Há quem admita que a associação dos X-ANCA com a colite ulcerosa possa cons-

tituir mais um elemento no diagnóstico diferencial com a doença de Crohn¹².

A crescente diversidade de associações clínicas dos ANCA leva a dificuldades de interpretação de resultados positivos. Assim, num estudo recente²⁹ procurou-se estabelecer qual o valor prático da pesquisa destes AC. O valor preditivo positivo (VPP) para as vasculites, considerando todos os padrões e títulos em geral, foi de 27%.

Salienta-se que a detecção do padrão C-ANCA tem um VPP sempre superior ao P-ANCA em qualquer título (38% vs 20%), sendo maior em títulos elevados ($\geq 1:640$, onde o VPP atinge os 75%)

Normas de detecção

A IFI, apesar de ser uma técnica de eleição na prática clínica, requer experiência do observador, sendo portanto subjectiva³⁷. A utilização concomitante de ELISA para a pesquisa de AC com especificidade anti-MPO detecta-os apenas num subgrupo dos positivos na IFI, aumentando o VPP de 20% para 66%²⁹. Antes de atribuir algum significado à positividade P-ANCA por IFI, deve-se seguir uma confirmação da especificidade MPO por ELISA²⁴, o que torna lícita a sua inclusão na rotina laboratorial. Actualmente também se estuda se a aplicação do ELISA dirigido contra a PR3, em todos os doentes C-ANCA positivos, aumenta a especificidade do teste³⁸.

Valor prognóstico

Apesar de frequentemente mencionado e aparentemente estabelecido, o valor prognóstico e de monitorização da actividade da doença dos C-ANCA, nomeadamente na GW, tem sido posto em causa^{8,17,18,39}. No caso dos doentes com manifestações clínicas mínimas ou em remissão mas com subida do título de C-ANCA, não se justifica iniciar ou intensificar a terapêutica imunossupressora⁴, pois uma grande proporção destes doentes não evolui para doença activa em 2 ou mais anos; e este achado isolado precede uma recidiva em apenas 24% dos casos⁴⁰. Os títulos de P-ANCA nunca demonstraram correlação com o prognóstico da PAN ou S. C-S⁴¹. Portanto, a subida do título do AC C-ANCA ou do AC P-ANCA não constitui critério de recidiva ou de consequente incremento na imunossupressão.

Fisiopatologia

As citocinas pró-inflamatórias, TNF-a, IL-1, e IL-8, produzidas como resposta a infecções ou processos inflama-

Incidência, antígenos e padrões de imunofluorescência nas doenças associadas ao ANCA. (Savige JA. Pathology 1994)

DOENÇA	INCIDENCIA	PADRÃO ANCA	ANTIGÉNIO
PAM	85%	P ou C	MPO,PR3
GW	85%	C	PR3
S.C-S	50%	P ou C	MPO,PR3
Vasc.Leucocitocl.	?	P	
Colite Ulcerosa	70%	P ou A	LF,CG...
ColangiteEscl.Prim	70%	P ou A	LF,CG...
Dx.Crohn	30%	P ou A	LF,CG...
AR	25%	P ou A	EL,MPO,LF...
LES	20%	P ou A	EL,MPO,LF...

PAM- Poliarterite microscópica, GW- Granulomatose de Wegener, SC-S- S.Churg-Strauss, Vasc.Leucocitocl.- Vasculite leucocitoclástica, Colangite Escl.Prim- Colangite Esclerosante Primária, AR- Artrite Reumatóide, LES- Lúpus Eritmatoso Sistémico)

tórios levam à translocação da PR3 intracitoplasmática para a superfície dos neutrófilos, facto que aumenta a interacção destes com as células endoteliais. Por outro lado, IgG ANCA (não IgM) ligam-se à PR3 de superfície, estabelecendo ligação cruzada com o receptor FcγRIIa, o qual medeia o sistema de transdução do sinal de activação dos PMN. Assim, os ANCA podem ser responsáveis pela desgranulação e libertação de enzimas líticos pelos neutrófilos^{6,31,42,43}. Imunocomplexos

solúveis ANCA-PR3 alojam-se nas fendas endoteliais e ligam-se às plaquetas circulantes com libertação de substâncias vasoactivas^{2,3}. Postula-se assim, que lesões da GW possam ser promovidas pela actividade da PR3, por uma acção enzimática directa ou por activação de populações celulares, nomeadamente os PMN, com consequente lesão endotelial^{6,42}. A resposta vascular à lesão é monótona com inflamação, edema e necrose⁴⁴. Apesar de tudo o que foi descrito, ainda é prematuro assumir que os ANCA são os principais mediadores na patogénese das vasculites.

Conclusões

1. A determinação da positividade para o C-ANCA é um teste adjuvante preditivo para o diagnóstico da GW, mas os resultados ainda têm de ser interpretados em função do quadro clínico e da actividade da doença, não tendo grande valor no despiste da doença em grandes populações.

2. Os parâmetros clínicos de doença activa, continuam a ser os critérios mais seguros para as intervenções terapêuticas.

3. Actualmente, apenas os critérios clínicos e biológicos estabelecem a presença de recidiva.

4. Antes de atribuir algum significado à positividade P-ANCA por IFI, deve-se seguir uma confirmação da especificidade anti-MPO por ELISA para o diagnóstico de poliarterite microscópica ou Síndrome de Churg-Strauss, presente em 85% e 50% respectivamente..

5. A baixa especificidade destes testes impõe que apenas seja pedido aos doentes cuja suspeita clínica de vasculite seja elevada e não como rotina ou abordagem inicial de doentes com pouca evidência de processo inflamatório vascular; pois assim os resultados falsos positivos serão muito frequentes, inviabilizando uma interpretação correcta.

6. P-ANCA ou A-ANCA ocorrem em cerca de 2/3 de todos os indivíduos com colite ulcerosa ou colangite esclerosante primária, bem como em 20% dos doentes com doença de Crohn.

Bibliografia

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982; 285: 606.
2. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-529.
3. Wieslander J. How are antineutrophil cytoplasmic autoantibodies detected? *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 154-158.
4. Savage JA, Davies DJ, Gatenby PA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): Their detection and significance: report from workshops. *Pathology* 1994; 26: 186-193.
5. Kallenberg et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994; 46: 1-15.
6. John L, Niles MD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in the classification of vasculitis. *Annu Rev Med* 1996; 47: 303-313.
7. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-429.
8. Nolle B, Specks U, Ludmann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic auto antibodies: their immunodiagnostic value in Wegner Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
9. Ulmer M, Rautmann A, Gross WL. Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. *Clin Nephrol* 1992; 37: 161-168.
10. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 20-24.
11. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Reumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 826-830.
12. Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE et al. Microscopic Polyarteritis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1223-1228.
13. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156: 440-445.
14. 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.
15. Tervaert JWC, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2461-2465.
16. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 1-12.
17. Moder KG. Use and interpretation of Rheumatologic Tests: a guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 391-396.
18. Davenport A. False positive perinuclear and cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegner's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 124-130.
19. DeClerck LS, Van Offel JF, Smolders WA, Empsten FA, Bridts CH, Bourgeois N et al. Pitfalls with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Clin Rheumatol* 1989; 8: 512-516.
20. Mustonen J, Soppi E, Pasternack A, Hallstrom O. Clinical significance of autoantibodies against neutrophil cytoplasmic components in patients with renal disease. *Am J Nephrol* 1990; 10: 482-488.
21. Andrassy K, Koderisch J, Rufer M, Erb A, Waldherr R, Ritz E. Detection and clinical implication of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 159-167.
22. 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 and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-932.
23. Collins DA, Bourke BE. Antigen specificity of ANCA in systemic vasculitis. (letter) *Br J Rheumatol* 1995; 34: 394.
24. Falk RJ, Jennette J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
25. Tervaert JWC, Goldschmeding R, Elema JD, Von Dem Borne AE, Kallenberg CG. Antimyeloperoxidase antibodies in the Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 1991; 46: 70-71.
26. Kallenberg CGM, Mulder AHL, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93: 675-681.
27. Lesavre P, Noel LH, Gayno S et al. Atypical autoantigen targets of perinuclear antineutrophil cytoplasm antibodies (p-ANCA): specificity and clinical associations. *J Autoimmunity* 1993; 6: 185-195.
28. 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: 193-198.
29. Specks U, DeRemee RA. Granulomatous vasculitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 377-397.
30. Guillevin L, Visser H, Noel LH, Pourrat J, Vernier I, Gayraud M, Oksman F, Lesavre P. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome. Sixty-two patients. *J Rheumatol* 1993; 20: 1345-1349.
31. Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chaveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 125-136.
32. Falk RJ. ANCA-associated renal disease. *kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
33. Edgar JDM, McMillan SA, Bruce IN, Conlan SK. An audit of ANCA in routine clinical practice. *Postgrad Med J* 1995; 71: 605-612.
34. Tervaert JWC, Huitema MG, Hene RJ et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336: 709-711.
35. Saxon A, Shanchan F, Landers C et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 202-210.
36. Rump JA, Scholmerich J, Gross V et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) in active Ulcerative Colitis but not in Crohn's disease. *Immunology* 1990; 181: 406-413.
37. Feigenbaum PA, Medsger TA Jr, Kraines RG, Fries JF. The variability of immunologic laboratory tests. *J Rheumatol* 1982; 9: 408-414.
38. Unsworth DJ, Tomson CRV, Lock RJ, Wallington TB, Feest TG. c-ANCA as a marker of Wegener's disease. (letter) *Lancet* 1996; 347: 115-116.
39. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasm antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 365-371.
40. Hoffman GS, Kerr GS. Rise in ANCA titer: to treat or not to treat? (letter) *Am J Med* 1995; 98: 102-103.
41. Csernok E, Gross WL. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:11-19.
42. Dolman KM, Stegeman CA, Van de Wiel BA, Hack CE, von dem Borne AEG, Kallenberg CGM, Goldschmeding R. Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (c-ANCA)-mediated inhibition of proteinase 3-alpha-1-antitrypsin complexation to disease activity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 405-410.
43. Mandell BF, Hoffman GS. Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 409-442.