

Estado hiperosmolar hiperglicémico: Um efeito lateral raro da terapêutica com prednisolona e ciclofosfamida na Granulomatose de Wegener

Hyperglycemic hyperosmolar state: A rare adverse effect of prednisolone and cyclophosphamide therapy in Wegener's Granulomatosis

Pedro Pimentel-Nunes*, Héctor Guerrero**, Afonso Esteves***

Resumo

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, de 43 anos de idade, com história de internamento recente por pneumonia da comunidade com derrame pleural e nódulos irregulares na tomografia computadorizada (TC), que recorreu novamente ao Serviço de Urgência por artralgias persistentes. No estudo analítico efectuado identificou-se insuficiência renal de novo, motivo pelo qual se resolveu pelo internamento. Na sequência do estudo da insuficiência renal, evidenciou-se nefropatia necrozante pauci-imune com ANCA's antiproteinase 3 (PR3-ANCA's) positivos, estabelecendo-se o diagnóstico de granulomatose de Wegener. Iniciou tratamento com prednisolona e ciclofosfamida (CFA), tendo tido alta clinicamente melhorado. Dez dias após a alta, o doente apresentou-se em estado hiperosmolar hiperglicémico, razão pela qual foi de novo internado. Mesmo com redução das doses de corticóides e CFA verificou-se, a longo prazo, necessidade de terapêutica com insulina, para controlo glicémico.

O aparecimento de diabetes mellitus na forma de estado hiperosmolar hiperglicémico em doentes previamente normoglicémicos e poucos dias após início da terapêutica com corticóides é raro. Parece-nos que a CFA terá tido papel importante neste doente, propenso para fenómenos auto-imunes, podendo ter seleccionado um clone de células T-autorreactivas que terão levado à destruição auto-imune das células β -pancreáticas, à semelhança do que ocorre em ratos e também já evidenciado em humanos.

Palavras chave: Granulomatose de Wegener, diabetes mellitus, estado hiperosmolar hiperglicémico, corticoesteróides, ciclofosfamida, vasculite.

Abstract

We describe a clinical case of a 43 year-old-man recurring to Emergency Department with persistent arthralgias and acute renal failure. A recent hospital admission due to community-acquired pneumonia with pleural effusion and irregular nodules in Computed Tomography (CT) scan was noticeable. Study of renal failure revealed pauci-immune necrotizing nephropathy with positive anti-proteinase 3 ANCA (PR3-ANCA's) establishing the diagnosis of Wegener's Granulomatosis. He began treatment with prednisolone and cyclophosphamide (CFA), being released from hospital clinically improved. Ten days after discharge, he was readmitted to hospital because of a hyperglycemic hyperosmolar state. Even with dose reduction of steroids and CFA, long term therapy with insulin in order to obtain glycaemic control was needed.

Such presentation of diabetes mellitus as hyperglycemic hyperosmolar state within few days after beginning therapy with steroids in a previously normoglycemic patient is rare. We believe that CFA had an important role in this patient with propensity to auto-immunity phenomena. Similar to what happens in rats and already shown also in humans, CFA might have selected a clone of auto-reactive T-cells that promoted the auto-immune destruction of β -pancreatic cells.

Key words: Wegener's Granulomatosis, Diabetes mellitus, hyperglycemic hyperosmolar state, corticosteroids, cyclophosphamide, vasculitis.

*Interno Complementar de Gastroenterologia

**Interno Complementar de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna, Hospital de São João (EPE), Porto, Portugal

Recebido para publicação a 26.03.07

Aceite para publicação a 02.09.08

Introdução

A Granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite primária sistémica rara, que atinge vasos de pequeno/médio calibre. O tracto respiratório superior, inferior e os rins são os órgãos principalmente afectados, apesar de qualquer sistema poder ser atingido e



Figura 1. Alterações radiológicas do doente. À esquerda, a radiografia do tórax, a evidenciar um derrame pleural de médio volume à direita. À direita, uma tomografia computadorizada, onde se vê um nódulo irregular e mal definido no lobo superior do pulmão direito.

FIG. 1

grande maioria dos doentes terem também sintomas sistêmicos.^{1,2,3}

A terapêutica de indução *standard* para as formas severas da GW consiste em altas doses de corticóides (prednisolona 1mg/kg/d) em associação com ciclofosfamida (CFA) oral (1.5-2 mg/kg/d), embora nos casos mais graves seja comum o início de terapêutica com pulsos de corticóides por via endovenosa durante 3 dias.¹⁻⁵ A toxicidade deste regime terapêutico é elevada, principalmente a longo prazo, já que a terapêutica de manutenção pode ir até 2 anos, ainda que com doses menores e não obrigatoriamente com os mesmos fármacos.^{1,4-7}

A presença de diabetes de novo em doentes submetidos a terapêutica com corticóides e CFA em doses semelhantes às utilizadas no tratamento da GW é inferior a 10%.^{1,5-8} Geralmente, torna-se evidente em semanas/meses de terapêutica e quase sempre é atribuível aos corticóides e não à CFA,^{1,5-8} apesar desta última substância ser usada laboratorialmente para induzir diabetes auto-imune em ratos, por um mecanismo que parece ocorrer também em seres humanos.⁹ A forma de apresentação da diabetes como estado hiperosmolar hiperglicémico, em doentes anteriormente normoglicémicos submetidos a esta terapêutica, não é comum e, quando ocorre, é geralmente só ao fim de algum tempo de terapêutica.¹⁰⁻¹³

Neste artigo apresentamos um caso clínico de um doente com GW, sem história de diabetes mellitus ou intolerância à glicose, a quem foi diagnosticado estado

hiperosmolar hiperglicémico, cerca de 2 semanas após o início da terapêutica de indução com corticóides e CFA.

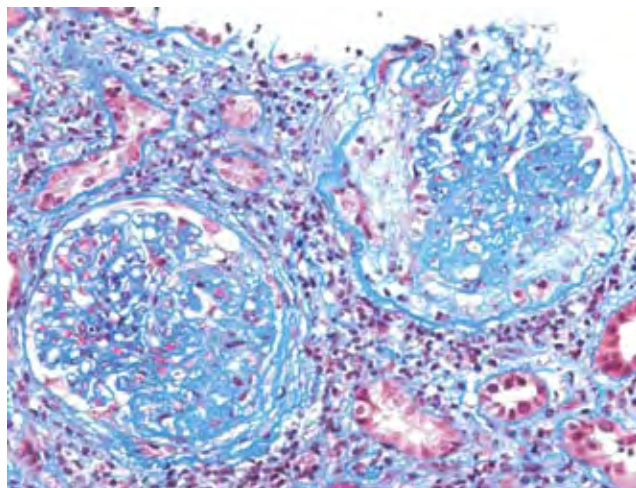
Caso clínico

Homem de 43 anos, caucasiano, natural e residente em Rio Tinto, empregado de construção civil, fumador (45 unidades/maço.ano desde há 30 anos), sem outros antecedentes patológicos relevantes, assintomático até meados de Fevereiro de 2006, altura em que iniciou gradualmente poliartralgias de intensidade ligeira/moderada nos cotovelos, ombros, joelhos, tornozelos e coluna lombar. Eram persistentes, com distribuição simétrica, sem carácter migratório, sem rigidez matinal. Aliviavam ligeiramente com o repouso. Cerca de 5-6 dias após o

início desta sintomatologia começou com quadro de tosse, expectoração amarelada, por vezes hemoptóica, rinorreia purulenta, cefaleias, astenia, anorexia e emagrecimento. Negava febre, dispneia, dor torácica, queixas genito-urinárias ou gastrintestinais.

No dia 17 de Março de 2006, por persistência dos sintomas por mais de 15 dias, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de São João (HSJ). Analiticamente não apresentava alterações de relevo, à excepção da proteína C reactiva (PCR) aumentada (50 mg/L). A radiografia do tórax (Fig. 1, à esquerda) evidenciava, para além de reforço hilar bilateral, derrame pleural de médio volume à direita. Realizou-se toracocentese diagnóstica e optou-se pelo internamento do doente no Serviço de Pneumologia, para esclarecimento do quadro.

O estudo do líquido pleural revelou tratar-se de um exsudado e, por suspeita de pneumonia com derrame parapneumónico, foi iniciada terapêutica com imipenem e ibuprofeno. As baciloscopias, culturas e PCR para *Mycobacterium tuberculosis* foram negativas, assim como as serologias para o HIV, hepatite B e C. Realizou-se uma tomografia computadorizada (TC) torácica, que evidenciou, para além de uma pequena consolidação a nível do lobo médio, que poderia traduzir eventual pneumonia, e do derrame pleural, vários nódulos pulmonares infracentrímetricos no lobo superior do mesmo pulmão e um nódulo na mesma localização, mas mais anterior e central, com cerca de 19 mm, mal definido e de contornos irre-



Biopsia Renal – Glomerulonefrite necrozante crescêntica com esclerose segmentar focal.

FIG. 2

gulares (Fig. 1, à direita). Para esclarecimento deste nódulo foi efectuada uma broncofibroscopia que não evidenciou nenhuma alteração suspeita para além de algumas alterações inflamatórias da mucosa brônquica. A citologia do lavado brônquico foi negativa para células malignas e, na cultura, foi isolada uma estirpe de *Staphylococcus aureus*. Apesar de melhoria com a terapêutica instituída, verificou-se manutenção das queixas de astenia e cefaleias.

Teve alta ao 11º dia de internamento com o diagnóstico de pneumonia com derrame pleural parapneumónico, orientado para a consulta externa de Pneumologia e medicado com ibuprofeno 400 mg três vezes por dia.

Alguns dias após a alta verificou-se reaparecimento das poliartalgias de intensidade crescente, que aliviavam transitariamente com o ibuprofeno. Associado a este quadro, para além dos sintomas sistémicos, verificou-se também aparecimento a nível do olho direito de dor, rubor, fotofobia e diminuição da acuidade visual. Negava, nesta altura, sintomatologia respiratória, urinária, gastrointestinal, alterações da audição ou odinofagia.

No dia 16/05/06 voltou de novo ao Serviço de Urgência do HSJ. A radiografia do tórax realizada evidenciava ainda derrame pleural direito mas de menor tamanho comparativamente com a última radiografia. No hemograma apresentava anemia normocrómica microcítica (Hemoglobina [Hb] de

10,8 g/dL; volume globular médio [VGM] de 81,7 fL), sem leucocitose e com plaquetas de $324 \times 10^9/L$. Os parâmetros da função renal, que estavam dentro dos valores normais na data da alta do Serviço de Pneumologia (40 dias antes), estavam alterados, com ureia de 0,84 g/L e creatinina de 23,4 mg/L, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault de cerca de 33,4 mL/min/m². Analiticamente apresentava ainda, de novo, hipoalbuminemia (albumina de 32 g/L). O sedimento urinário evidenciou proteinúria e hematuria (não quantificadas). Resolveu-se pelo internamento do doente no Serviço de Medicina Interna, por insuficiência renal para estudo.

Dos antecedentes pessoais, para além do tabagismo, que havia abandonado desde o internamento em Pneumologia, há a referir ingestão de bebidas alcoólicas equivalente a 50 g/d de álcool. Negava qualquer patologia cirúrgica ou médica relevante anterior. Como antecedentes familiares há a realçar que a mãe, na data com 71 anos, tinha história de diabetes mellitus não insulino-dependente, desconhecendo história familiar de doença imunológica ou de outro tipo de doença.

Ao exame físico, o doente encontrava-se consciente, colaborante e orientado. O índice de massa corporal (IMC) era de 20 (peso: 58 Kg; altura: 1,69 m). Apresentava perfil tensional ligeiramente elevado (148/94 mmHg) e diminuição dos sons pulmonares na base direita. Não tinha alterações na auscultação cardíaca nem no exame abdominal. O exame neurológico era também normal. Não tinha adenomegalias palpáveis e estava apirético. Apresentava dor à mobilização, quer passiva quer activa, praticamente em todas as articulações, nenhuma delas com sinais inflamatórios. O doente apresentava ainda a esclerótica do olho direito com sinais inflamatórios, dor à palpação e diminuição da acuidade visual do mesmo olho. Pediu-se observação por Oftalmologia, diagnosticando-se uveíte anterior do olho direito.

O estudo da urina de 24h (1L de volume) confirmou insuficiência renal aguda/rapidamente progressiva com *clearance* de creatinina de 30 ml/min/m² e uma proteinúria subnefrótica de 2,39 g/L. A ecografia reno-vesical não apresentava alterações. O estudo da anemia revelou tratar-se de anemia de doenças crónicas. Antes de se iniciar terapêutica específica verificou-se agravamento progressivo da função renal e subida da PCR. Não apresentava alterações do perfil

QUADRO I

Evolução analítica (alguns parâmetros relevantes) desde internamento em Pneumologia até internamento em Medicina (aparecimento, de novo, de disfunção renal, anemia e hipoalbuminemia) e consequente evolução após início de terapêutica.

	Pneumologia	Medicina (antes txp)		Medicina (após txp)	
	07/04/06	16/05/06	20/05/06	22/05/06	26/05/06
Hb (g/dL)	12.8	10.9	10.7	11.2	11.9
VCM (fL)	88	81.7	81.5	82.5	81.3
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	9.24	9.7	9.1	9.5	15.08
Glicose (g/L)	0.85	0.94	0.85	0.93	0.98
Albumina (g/L)	52	32	30	35	39
PCR (mg/L)	40	43.5	60.3	56.3	1.7
Ureia (g/L)	0.4	0.84	0.85	0.58	0.78
Creatinina (mg/L)	10.4	23.4	25.4	25	20
TFG (mL/min/m ²)	—	33.4	31.6	32	41

lipídico nem no estudo do complemento. A imunoelectroforese mostrou aumento da imunoglobulina G (1880 mg/dL) e da imunoglobulina A (331 mg/dL). A biopsia renal evidenciou nefropatia necrosante crescêntica pauci-imune, já com esclerose de alguns glomérulos, sem granulomas evidenciáveis. O estudo de auto-anticorpos foi positivo para os ANCA anti-proteinase 3 (PR3-ANCAs: 86 U/mL), sendo negativo para todos os outros auto-anticorpos incluindo os MPO (mieloperoxidase)-ANCAs. Estabeleceu-se o diagnóstico de granulomatose de Wegener e iniciou-se terapêutica específica com corticóides [metilprednisolona 500 mg ev durante 3 dias, a que se seguiu prednisolona oral 60 mg/d (1,03 mg/Kg/d)] e CFA 100 mg/d (1,7 mg/Kg/d), assim como terapêutica profilática com cotrimoxazol, suplementos de cálcio e vitamina D e lisinopril 10 mg/d.

Teve alta ao 11º dia de internamento, 6º dia de terapêutica, com uma TFG estimada de 41 mL/min/m², mantendo ligeira anemia (Hb de 11,9 g/dL). A PCR era, nesta altura, de 1,7 mg/L (N:<3 mg/L). Manteve sempre durante o internamento valores de glicemia em jejum inferiores a 100 mg/dL.

No dia 07/06/06, cerca de 11 dias após a data da alta, o doente foi observado na consulta externa de Medicina Interna com queixas de poliúria, polidipsia, astenia marcada e mialgias severas dos membros

inferiores. Apresentava-se muito desidratado e mantinha um perfil tensional elevado (158/94 mmHg) no exame físico. O estudo analítico evidenciou hiperglicemia marcada (glicose sérica de 1044 mg/dL) com osmolaridade de 348 mOsm, agravamento da função renal (TFG estimada de cerca de 31 mL/min/m²) e da anemia (Hb de 9,0 g/dL), assim como subida dos marcadores de lesão muscular com mioglobina de 478 ng/mL. A PCR mantinha-se dentro dos valores normais e não apresentava cetoacidose.

Internou-se o doente nesse mesmo dia, com o

diagnóstico de estado hiperosmolar hiperglicémico. A hemoglobina glicosilada, pedida durante esse internamento era de 12,5%. Iniciou-se terapêutica com insulina e fluidoterapia e resolveu-se reduzir a dose de prednisolona para 30 mg/d (0,5 mg/Kg/d) e da CFA para 50 mg/d (0,9 mg/Kg/d). Aumentou-se também a dose de lisinopril para 20 mg/d.

Verificou-se boa evolução clínica durante o internamento com as medidas terapêuticas instituídas, encontrando-se o doente, à data da alta, 10 dias após internamento, assintomático do ponto de vista clínico e melhorado do ponto de vista analítico, com uma TFG estimada de cerca de 43 mL/min/m² e Hb de 10,3 g/dL. O controlo glicémico, no entanto, obrigou a uma necessidade de insulina de cerca de 40 U/dia.

O doente manteve vigilância apertada na consulta de Medicina Interna e cerca de 9 meses após diagnóstico de GW encontra-se assintomático, com uma TFG estimada de cerca de 68 mL/min/m², sem anemia, PR3-ANCAs negativos e com uma PCR sempre dentro dos valores normais (*Quadro II*). A terapêutica que faz actualmente é prednisolona 10 mg/d, tendo a CFA já sido substituída por azatioprina [50 mg/d (0,8 mg/kg/d)], mantendo a restante terapêutica anteriormente referida. Do ponto de vista do controlo da diabetes, verificou-se a necessidade diária de 40 U de insulina para se obter um bom controlo glicé-

QUADRO II

Quadro II. Evolução analítica desde a alta do 1º internamento em Medicina até ao segundo internamento (hiperglicemia marcada de novo) e posterior seguimento na consulta.

	Alta	2º Internamento		Consulta	
	26/05/06	07/06/06	16/06/06	08/11/06	06/02/07
Hb (g/dL)	11.9	9.0	10.3	13.2	13
VCM (fL)	81.3	78.8	78.1	94	94.9
Leucócitos (x 109/L)	15.08	5.67	6.97	9.62	10.08
Glicose (g/L)	0.98	10.44	0.84	0.82	0.80
HbA1c (%)	—	12.1		6.8	6.2
Albumina (g/L)	39	36.1	32.1	41.2	43.7
PCR (mg/L)	1.7	<0.5	3.2	1.2	0.8
Ureia (g/L)	0.78	1.58	0.74	0.50	0.43
Creatinina (mg/L)	20	25.9	18.3	15.2	13.4
TFG (mL/min/m ²)	41	31	44	60.1	68.2

mico (*Quadro II*), sem diminuição das necessidades da mesma, apesar da acentuada diminuição da dose de prednisolona.

Discussão

O diagnóstico de GW era até ao final do século XX em grande parte clínico. Antes da disponibilidade laboratorial dos anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA), tinham alguma importância diagnóstica os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology*.¹⁴ Com o advento da determinação laboratorial dos ANCAs, nomeadamente dos PR3-ANCA, passou a haver uma maior acuidade no diagnóstico desta doença, já que, quando a clínica é sugestiva, e na fase activa da doença, a sensibilidade (>90%) e a especificidade (>95%) destes testes no diagnóstico de GW são elevadas.^{1,2,15-20}

No caso clínico apresentado as queixas respiratórias iniciais, forma de apresentação mais frequente da GW,^{1,2,18,21} foram interpretadas como sendo pneumonia, isolando-se uma estirpe de *Staphylococcus aureus*, curiosamente o agente mais comumente identificado nas culturas dos doentes com infecções respiratórias secundárias a GW.⁸ O diagnóstico de doença auto-imune, especificamente de GW, foi considerado no segundo internamento pela persistência das poliar-

tralgias, história recente de manifestações respiratórias, uveíte e alterações de novo nos parâmetros da função renal. O diagnóstico de GW foi confirmado pela positividade dos PR3-ANCAs e biópsia renal compatível, embora sem identificação histológica de granulomas, o que não é essencial para o diagnóstico e, para além disso, é rara (<3%) a presença de granulomas na biópsia renal.^{1,18,22}

Este caso clínico chama também a atenção para a importância duma vigilância apertada em consultas subsequentes, em doentes com este tipo de patologia, atendendo aos potenciais efeitos laterais dos fármacos utilizados no seu tratamento.

Por fim, e de grande relevância neste caso clínico, pela raridade do evento, a instalação em poucos dias de um estado hiperosmolar hiperglicémico num doente anteriormente normoglicémico.

São bem conhecidos os efeitos dos corticóides no metabolismo glicídico ao promoverem uma variedade de acções (aumento de substrato para a gluconeogénese hepática, inibição da captação e utilização de glicose pelo tecidos periféricos, aumento da resistência à insulina) que levam à hiperglicemia.^{23,24} Isso condiciona frequentemente dificuldade do controlo glicémico em doentes com diabetes já previamente diagnosticada, e, por vezes, hiperglicemia de novo ou, raramente, um estado hiperosmolar não cetónico em doentes com intolerância à glicose ou diabetes subclínica.^{10,11,23,24} Em contraste o desenvolvimento de novo de diabetes num doente com tolerância normal à glicose é incomum e, quando surge, geralmente é facilmente controlável com antidiabéticos orais, melhora com redução da dose e pode ser totalmente reversível após paragem da terapêutica com corticóides.^{10,11} Na maioria dos estudos em que se utilizam doses semelhantes de corticóides na terapêutica de patologias auto-imunes o desenvolvimento de novo de diabetes foi inferior a 10%,^{1,5-8} sendo que a apresentação aguda num estado

hiperosmolar hiperglicémico é raro.¹⁰⁻¹³

A CFA, por outro lado, não parece ter efeitos tóxicos directos nas células pancreáticas nem alterar directamente o metabolismo glicídico.^{25,26} No entanto, o efeito da CFA em acelerar o aparecimento de diabetes auto-imune em ratinhos *NOD* (*non obese diabetic* – Modelo animal para a diabetes tipo 1), aparentemente por um processo de diminuição de células T supressoras e selecção das células T auto-reativas, é também muito conhecido e muito utilizado laboratorialmente.^{9, 25-28}

Apesar do aparecimento de diabetes em doentes com regimes terapêuticos que incluem ambos os fármacos estar quase sempre associado aos corticóides e não à CFA, Gepner *et al* mostraram que a CFA pode também induzir diabetes auto-imune em humanos.⁹

Neste caso específico, apesar de não podermos excluir a importância dos corticóides no aparecimento da diabetes, pensamos que a CFA teve um papel essencial por várias razões. Primeiro, pelo aparecimento agudo dum estado hiperosmolar hiperglicémico com valores elevadíssimos de glicose sérica num doente anteriormente normoglicémico. Depois, pelas necessidades constantes de insulina apesar da redução progressiva de corticóides, sugerindo uma falência das células -pancreáticas. A CFA poderá ter seleccionado neste doente, propenso para fenómenos auto-ímmunes, um clone de células T-auto-reativas que terão promovido a destruição das células β -pancreáticas, à semelhança do que ocorre no rato²⁵⁻²⁸ e também já verificado em humanos.⁹ Por essa razão resolvemos diminuir na fase aguda da diabetes, não só a dose de corticóides mas também de CFA.

Em conclusão, estamos perante um caso clínico cuja forma de apresentação de diabetes mellitus foi um estado hiperosmolar não cetónico em que a CFA poderá ter tido um papel decisivo. ■

Bibliografia

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
- Jennette CJ, Falk R. Small vessel vasculitis. *New Eng J Med* 1997; 337: 1512-1523.
- Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-986.
- Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2100-2105.
- Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC et al. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-2673.
- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *French Vasculitis Study Group. Arthritis Rheum* 2001; 44:666-675.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Eng J Med* 2003; 349:36-44.
- Fauci A, Haynes B, Katz P et al. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85.
- Atlan-Gepner C, Bouabdallah R, Valero R et al. A cyclophosphamide-induced autoimmune diabetes. *The Lancet* 1998; 352: 373-374.
- Miller SE, Neilson JM. Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *Postgrad Med J* 1964; 40:660-669.
- Gurwitz, JH, Bohn, RL, Glynn, RJ et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154:97-101.
- Woods JE, Zincke H, Palumbo PJ et al. Hyperosmolar nonketotic syndrome and steroid diabetes. Occurrence after renal transplantation. *JAMA* 1975; 231:1261-1263.
- Yang JY, Cui XL, He XJ. Non-ketotic hyperosmolar coma complicating steroid treatment in childhood nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:621-622.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al., for the EC/BCR project for ANCA assay standardization. Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53:743-753.
- Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med* 1995; 8:363-378.
- Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-1537.
- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39-50.
- Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368:404-418.
- Csernok E, Holle J, Hellmich B et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 174-180.
- Sullivan EF, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med* 1998; 19:759-776.
- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61:80-89.
- McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:17-30.
- Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976; 271:202.
- Charlton B, Bacelj A, Slattery RM, Mandel TE. Cyclophosphamide-induced diabetes in NOD/Wehi mice: evidence for suppression in spontaneous autoimmune diabetes mellitus. *Diabetes* 1989; 38(4): 441-447.
- Yasunami R, Bach JF. Anti-suppressor effect of cyclophosphamide on the development of spontaneous diabetes in NOD mice. *Eur J Immunol* 1988; 18(3):481-484.
- Brode S, Raine T, Zaccane P, Cooke A. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2006;177(10):6603-6612.
- Rothe H, Jenkins NA, Copeland NG, Kolb H. Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expression of a novel cytokine, IGIF, which is located near Idd2. *J Clin Invest* 1997; 99: 469-474.