

GLOMERÜLONEFRİTLERDE ANTI NÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) SIKLIĞI VE ÖNEMİ

Siren Sezer* • Nurşen Düzgün**

ÖZET

Primer glomerülonefritli 50 hastada, lupus nefriti 25 hastada indirekt immünfloresan yöntemle anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) araştırıldı. Primer glomerülonefritlerin % 12'sinde, lupus nefritlilerin % 20'sinde ANCA pozitifliği saptandı. Yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, immünglobulin, kompleman düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve glomerülonefrit tipleri yönünden ANCA pozitif hastalar, ANCA negatif hastalardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Böbrek dokusunun immünfloresanla incelenmesinde primer glomerülonefritli hastalar arasında ANCA pozitif 5 hastada glomerüllerde minimal ve hafif derecede immün depolanma varlığı saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: ANCA, primer glomerülonefrit, lupus nefriti, immün depolanma.

SUMMARY

The Value and the Presence of Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Inpatients with Glomerulonephritis

We studied anti neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera of 50 patients with primary glomerulonephritis and of 25 patients with lupus nephritis by indirect immunofluorescence technique.

We found that ANCA was positive in 12% patients with primary glomerulonephritis patients and 25% of patients with SLE. The control group consisted of 50 healthy volunteers. ANCA was negative in the control group. No statistically significant difference was found in distribution of sex; the mean of age, blood urea nitrogen, serum creatinin, immunoglobulins, compleman components and erythrocyte sedimentation rate; also in the histopathologic types of glomerulonephritis between ANCA positive and negative patient groups. ANCA positive 5 patients with primary glomerulonephritis showed minimal immune deposition in the glomerulus.

Key Words: ANCA, primer glomerülonefrit, lupus nefriti, immün depolanma.

İmmünoloji sahasında çalışmalar ilerledikçe glomerüler hasarda immünolojik reaksiyonların rolü daha da önem kazanmıştır. Kapiller duvar proteinlerine karşı oluşan özgül antikorların kapiller boyunca lineer tarzda depolanması veya kandaki antijen-antikor komplekslerinin glomerülde granüler tarzda birikimiyle glomerülde inflamasyon ve nekrozun ortaya çıktığı anlaşılmıştır (1-4). İmmün depolanmanın az veya hiç olmadığı "pauci-immün" vaskülitler olarak adlandırılan nekrotizan vaskülitlerde glomerüller de tutulabilir, klinikte böbrek dışı bulgular olabilir veya olmayabilir (1-5). Bu tip glomerüler hasarda ışık mikroskopisi ile kresent oluşumu, serolojik ola-

rak anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği bildirilmiştir (1, 6, 7). ANCA, insan orijinli, nötrofil ve monositlerin sitoplazmik elemanlarına karşı geişen otoantikorlardır. Hedef antijen nötrofillerinin primer veya azürofilik, monositlerin ise lizozomal grünüllerindeki proteinlerdir.

Doku hasarında bu tip otoantikorların invivo patogenetik rol oynadığı ileri sürülmüştür (8, 9). İlk kez 1982 yılında az sayıda nekrotizan glomerülonefritli hastalarda ANCA pozitifliği saptanmıştır (9), daha sonraki çalışmalarda başlıca Wegener granülomatozu, mikroskopik poliarteritis, klasik parietaritis nodoza ve idyopatik nekrotizan kresentik glo-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

merülonefritler de bildirilmiştir (10). Daha az sıklıkta sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit de ANCA pozitifliği bulunmuştur (11-13).

Hızlı ilerleyen glomerülonefritli hastalarda serolojik değerlendirmede antinükleer antikor "ANA", anti ds-DNA antikor, anti glomerüler bazal membran antikor yanında ANCA araştırılması teşhis ve tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olacaktır. Bu çalışmada amaç, primer ve sekonder glomerülonefritli hastalarda ANCA sıklığı tayin etmek; klinik, histopatolojik ve immünolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji ve Nefroloji kliniklerine başvurarak klinik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda glomerülonefrit tanısı alan 75 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Terminal dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Hasta grubunu 19 kadın, 31 erkekten oluşan 50 primer glomerülonefritli hasta ile Amerikan Romatizma Cemiyetinin sistemik lupus eritematozus kriterlerini taşıyan (14), lupusa bağlı nefriti olan 25 hasta (19 kadın, 6 erkek) oluşturmaktaydı. 75 hastanın yaş ortalaması 32.2 ± 12.1 idi. Kontrol grubunda 22 kadın, 28 erkek olup, yaş ortalaması 28.4 ± 7.3 idi. Uygun olan hastalardan böbrek iğne biyopsisi yapılarak ışık ve immüno Floresan mikroskopik incelemeye alındı.

Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden ayrılan serumlarda immünglobulin (IgG, IgA ve IgM), kompleman (C3 ve C4), ANA, anti ds-DNA ve ANCA çalışıldı. Serum immünglobulin ve kompleman düzeyleri nefelometrik olarak, anti ds-DNA RIA ile, ANA ve ANCA tayini ise indirekt immüno Floresan yöntemle Fakültemiz İmmünoloji Laboratuvarında çalışıldı. ANCA tayini, Birinci Uluslararası ANCA toplantısında önerilen yöntemle gerçekleştirildi. (15).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 5 primer glomerülonefritli, 25 lupus nefritli hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunda yapılan ANCA incelemesinde primer glomerülonefritli 50 hastanın 6'sında (% 12), lupus nefritli 25 hastanın 5'inde (% 20) pozitif sonuç saptandı. Kontrol grubunun tümünde ANCA negatif idi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 32.4 ± 11.2 bulundu. Primer glomerülonefritli ANCA (-) 44 hasta da yaş ortalaması 31.6 ± 11.8 , primer glomerülonefritli ANCA (+) 6 hastada 33.5 ± 9.5 , SLE'li ANCA (-) 20 hastada 34.5 ± 12.1 , SLE'li ANCA (+) 5 hastada 32.2 ± 12.8 bulundu. Bütün gruplarda en sık görülen yaş grubu 30 - 39 yaş aralığıydı. Gruplar arasında hastaların yaş dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş ortalamaları ve yaş dağılımları yönünden ANCA (+) ve (-) hasta grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Grupların cinsiyet yönünden incelenmesinde, ANCA (+) olan 11 hastanın 4'ü (% 36.4) kadın, 7'si (% 63.6) erkek idi; ANCA (-) grupta ise 34 (% 53.1) kadın, 30 (% 46.9) erkek hasta yer aldı. Gruplar arasında cinsiyete göre dağılım yönünden istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışma grubu SLE ve primer glomerülonefritli hastalar olarak cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, SLE'li grupta kadınların erkeklerden istatistiksel yönden anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi.

Hasta grupları arasında BUN, kreatinin, sedimentasyon hızı, serum IgA ve IgM düzeylerinde istatistiksel bir fark saptanmadı ($P > 0.05$). Ancak serum IgG değeri SLE'li ANCA (-) grupta, primer glomerülonefritli ANCA (-) gruptan daha yüksek olup, aralarındaki fark anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Serum C3 ve C4 düzeyleri SLE'li hasta gruplarında primer glomerülonefritli hasta gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($P < 0.001$) (Tablo 1, 2, 3).

Anti ds-DNA antikor SLE'li hastalarda, primer glomerülonefritli hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo V).

Renal biyopsi yapılan glomerülonefritli 61 hastanın histopatoloji sonuçları Tablo VI'da gösterilmiştir:

Primer glomerülonefritli ANCA (+) 5 hastanın 3'ünde membranoproliferatif, 2'sinde mezangioproliferatif glomerülonefrit saptandı. Lupus nefriti olan ANCA (+) 5 hastanın 2'sine renal biyopsi yapıldı; Bunlardan biri membranoproliferatif, diğeri mezangioproliferatif glomerülonefrit idi. İndirekt immüno Floresan yöntemle incelenen ANCA (+) 11 hastanın biri p-ANCA, diğerleri c-ANCA olarak değerlendirildi; p-ANCA olan hasta lupusa bağlı membranoproliferatif glomerülonefrit idi.

Renal biyopsi yapılan tüm hastalar gözönüne alındığında, 29 membranoproliferatif glomerülonef-

Tablo I: Primer glomerülonefritli ve SLE'li hasta gruplarında kan üre azotu (BUN), serum kreatinin ve eritrosit sedimentasyon hızı ortalama değerleri ve standart sapma:

		Kan üre Azotu (BUN) (mg/dl)	Kreatinin serum (mg/dl)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)
Primer GN	ANCA (-)	29.3 ± 30.1	1.6 ± 1.6	56.4 ± 38.5
Primer GN	ANCA (+)	22.3 ± 17.6	12.1 ± 1.1	72.0 ± 44.2
SLE	ANCA (-)	23.6 ± 15.7	1.1 ± 0.5	66.6 ± 36.8
SLE	ANCA (+)	39.6 ± 25.7	1.5 ± 1.0	55.8 ± 32.6

Tablo II: Primer glomerülonefritli ve SLE'li hasta gruplarında serum IgG, IgM ve IgA ortalama değerleri ve standart sapma.

		IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM(mg/dl)
Primer GN	ANCA (-)	11.67±7.85	2.90±1.54	1.97±1.07
Primer GN	ANCA (+)	13.25±7.75	2.66±1.44	1.49±0.69
SLE	ANCA (-)	19.25±10.20*	2.91±1.70	1.52±0.89
SLE	ANCA (+)	16.12±3.35	2.89±0.66	1.82±0.67

* p < 0.05

Tablo III: Primer glomerülonefritli ve SLE'li hasta gruplarında serum C3 ve C4 ortalama değerleri ve standart sapma.

		Serum C3 (mg/dl)	Serum C4 (mg/dl)
Primer GN	ANCA (-)	0.75 ± 0.30	0.34 ± 0.22
Primer GN	ANCA (+)	0.80 ± 0.25	0.41 ± 0.34
SLE	ANCA(-)	0.48±0.24*	0.13 ± 0.09**
SLE	ANCA(+)	0.31 ± 0.19*	0.12 ± 0.12**

* p < 0.001

** p < 0.001

Tablo IV: Hasta gruplarında ANA pozitiflik derecelerinin dağılımı:

ANA	Primer GN ANCA (-)	Primer GN ANCA	SLE (+) ANCA (-)	SLE ANCA (+)
-	36 (% 81.8)	5 (83.3)	1 (% 5.0)	0
+	5 (11.4)	0	1 (% 5.0)	0
++	2 (% 4.5)	0	4 (% 20.0)	0
+++	1 (% 2.3)	0	2 (% 10.0)	1 (% 20.0)
****	0	1 (% 16.7)	12 (% 6.0)	4 (% 80)

ritli hastanın 4'ünde (% 13.79), 12 mezangioproliferatif glomerülonefritli hastanın 3'ünde (%13.79), 12 mezangioproliferatif glomerülonefritli hastanın 3'ünde (% 25) ANCA pozitifliği saptandı. Diğer glomerülonefrit tiplerinin hiç birinde ANCA pozitifliği gösterilmedi. Hastalar histopatoloji sonuçlarına göre membranoproliferatif glomerülonefrit, mezangioproliferatif glomerülonefrit ve diğerleri olarak üç grupta toplandığında, her üç grup arasında ANCA pozitifliği yönünden istatistiksel bir fark saptanmadı.

11 ANCA (+) hastanın 7'sinde böbrek dokusunun ışık mikroskopisi ve indirekt immüno Floresan yöntemle özellikleri incelenmiştir. Bu özellikler Tablo 7'de gösterilmiştir:

TARTIŞMA

Glomerülonefritlerde bazı antikorların araştırılmasının tanıya katkısı veteriner takibinde önemi bilinmektedir. Bu antikorlardan biri de antinötrofil si-

Tablo V: Hasta gruplarında anti ds-DNA antikor ortalama ve standart sapma değerleri:

Hasta grubu	Anti ds-DNA antakiroru (IU/ml)
Primer GN ANCA (-)	2.7 ± 2.8
Primer GN ANCA (+)	3.0 ± 1.3
SLE ANCA (-)	55.8 ± 55.8*
SLE ANCA (+)	107.6 ± 60.3**

* p < 0.001

** p < 0.001

toplazmik antikor olup, Wegener granülomatozu, mikroskopik poliarterit gibi sistemik vaskülitlerle böbreğe sınırlı kalmış kresentik glomerülonefritlerin serolojik bir belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Kresentik glomerülonefrit ve diğer primer glomerülonefritlerde, kollajen doku hastalıkları ve vaskülitlere sekonder glomerülonefritlerde indirekt immünfloresan ve ELISA yöntemleri ile ANCA varlığı araştırılmıştır (57, 23, 24, 25, 26).

Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülitlerin daha çok kış aylarında ortaya çıktığı ve ileri yaş gruplarında daha çok görüldüğü bildirilmiştir (6, 16, 26). Erkek ve kadın tutulumu eşit bulunurken, beyaz ırkta daha yüksek bir insidans bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda ANCA pozitif olan ve olmayan hastaların en sık bulunduğu yaş dağılımı 30-39 yaş arasındadır. ANCA pozitif ve negatif hasta grupları arasında yaş ortalamaları açısından fark saptanmamıştır. Primer glomerülonefritli ANCA (+) hastalarda belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Lupuslu 25 hastanın çoğunluğu kadın olduğundan, ANCA pozitif hastalarda kadın cinsiyeti öne çıkmıştır.

Normal popülasyonda ANCA insidansı araştırıldığına, 5000 kişilik Doğu İngiliz popülasyonundan

bir kişide pozitiflik saptanmıştır (27). Kontrol grubumuza oluşturan 50 sağlıklı kişide ANCA(-) bulunmuştur.

Bygren ve arkadaşları 340 primer glomerülonefrit ve sistemik glomerülonefritli hastada ELISA yöntemiyle ANCA çalışmışlar ve 8 hastada (% 2.3) ANCA pozitifliğini bildirmişlerdir (2).

Ulmer ve arkadaşları hızlı ilerleyici glomerülonefritler hariç primer glomerülonefritlerde ELISA yöntemiyle % 8.1 oranında ANCA pozitifliği bulmuşlardır (25).

Çalışmamızda 50 primer glomerülonefritli hastada indirekt immünofloresan yöntemle ANCA tayini yapılmış ve 6 hastada (% 12) pozitif bulunmuştur. Bu sonucun yüzde olarak Bygren ve Ulmer'in sonuçlarına göre biraz daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, yöntem farklılığı ve çalışmaya alınan hasta grubunun büyüklüğü göz önünde tutulmalıdır. Çünkü ANCA tayininde ELISA yönteminin indirekt immünfloresan yöntemle kıyasla daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (28).

Klinik özellikler farklı olmasına rağmen, ANCA pozitif sistemik vaskülitlerde ve primer kresentik glomerülonefritlerde glomerüler lezyon patolojik olarak benzerdir (11, 29). Işık mikroskopik incelemede fokal ve segmental inflamasyon nekroz ve kresent varlığı, immünfloresan incelemede immünglobulin ve kompeyan depolanmasının azlığı veya yokluğu, elektron mikroskopisinde elektron-yoğun depolanmanın azlığı veya hiç olmaması karakteristik özellikleridir.

Jenette ve arkadaşları ANCA pozitif glomerülonefritli olan 71 hastanın sadece % 14'ünde immün depolanma saptamışlar ve boyanma şiddetini en fazla (++) olarak bildirmişlerdir (7).

Çalışmamızda primer glomerülonefritli ANCA pozitif 6 hastanın 5'inde immünofloresan mikroskopisi ile immünglobulin ve komplemanın minimal veya hafif şiddette depolandığı saptanmıştır. Bu bul-

Tablo VI: Histopatoloji sonuçlarının hasta gruplarına göre dağılımı:

Histopatoloji	Hasta sayısı (%)	Primer GN (%)	SLE (%)
Membranroliferatif GN	29 (45.7)	23 (47.9)	6 (46.5)
Mezangioroliferatif GN	12 (19.6)	9 (18.7)	3 (23.0)
Membranöz GN	11 (18.0)	10 (20.8)	1 (7.6)
Fokal segmental glomerüloskleroz	3 (4.9)	2 (4.1)	1 (7.6)
Poststreptokokal GN	3 (4.9)	3 (6.2)	
Fokal proliferatif GN	1 (1.6)	-	1 (7.6)
Kronik GN	1 (1.6)	1 (2.0)	-
Minimal değişiklik	1 (1.6)	-	1 (7.6)

Tablo VII: ANCA (+) hastalarda böbrek dosununun ışık ve immünfloresan mikroskopikincelenmesi ve klinik özellikleri :

Hasta No Cins	Yaş	Işık mikroskopisi	IIF	ANA
1	35/E	Membranoprolif.GN	IgM (+) IgG, IgA ve C3: minimal	-
2	36/E	Mezangioprolif.GN	IgG (+) C3c(+) IgM : minimal	-
3	17/E	Membranoprolif.GN	IgM ve C3: minimal	-
4	28/E	Membranoprolif.GN	-	-
5	38/K	Mezangioprolif.GN	IgM(+) IgG, IgA ve C3: minimal	-
6*	28/E	Membranoprolif.GN	C3:minimal	++++
7*	25/K	Mezangioprolif.GN	IgM (++) IgA ve C3: minimal	++++

* SLE nefritli hasta.

gu, literatürdeki ANCA pozitif hastalarda immün depolanmanın çok az veya negatif olarak saptandığı çalışmaları desteklemektedir (11, 25, 30).

Sonja Kuster ve arkadaşları SLE'de renal tutulum olsun olmasın tüm çalışma grubunda % 90 oranında p-ANCA pozitifliğini bildirmiştir (13). Bygren ve arkadaşları ise SLE'de % 5.3 oranında ANCA pozitifliği saptamışlardır (2).

Çalışmamızda 19 kadın, 6 erkek SLE'li 25 hastadan oluşan grupta yer alan 5 hastada (% 20) ANCA pozitifliği saptadık. Bu sonucun Sonja Kurster'in çalışmasına göre düşük, diğer araştırmalara göre yüksek olduğu görülmektedir.

Yüksek tıfrasyonda antinükleer antikor varlığı SLE'li hastalarda immünfloresan yöntemle yanlış pozitif ANCA saptanmasına yol açabilir. Ancak ELISA-ANCA tekniğinin birlikte kullanılması bu ihtimali ortadan kaldıracaktır.

Sonuç olarak primer glomerülonefritli ve lupus nefritli hastalarda indirekt immünfloresan yöntemle ANCA pozitifliği gösterilmiştir. Lupus nefritinde antinükleer antikorların varlığının, ANCA pozitifliğini etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu muhtemel etkiyi ortadan kaldırmak için immünfloresan yöntemle ELISA yönteminin birlikte çalışılması uygun olacaktır. İndirekt immünfloresan yöntemle ANCA tayininin kolay kullanılabilirliği ve ELISA testine göre daha ucuz olması düşünülürse, bir tarama testi olarak birçok laboratuvarında geliştirilmesi mümkün olabilir.

Teşekkür: Çalışmaya destek olan İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Güner Tokgöz'e, Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Oktay Karatan'a, İmmünooloji Laboratuvarlarında görevli Dr. Hüseyin Tutkak'a ve Kimyager Gülay Akay'a yardımlarından dolayı içtenlikle teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Jenette JC, Falk RJ: Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Med Clin North Am* 1990; 74(4): 893-908.
- Bygren P, Rasmussen N, Isaksson B, Wieslander J: Anti neutrophil cytoplasm antibodies, anti-GBM antibodies and anti-ds DNA antibodies in glomerulonephritis. *Europ J Clin Invest* 1992; 22:783-792.
- Falk RJ, Jenette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Eng J Med* 1988; 318 (25): 1651-1657.
- Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37:799-806.
- Glasscock RJ, Brenner BM: Immunopathogenetic mechanisms of renal injury. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, edited by Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ. et al. 12th ed., New York Mc Graw-Hill 1991, pp:1166-1170.
- Jenette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases. A Review. *Am J Kid Dis* 1990; XV (6):517-529.

7. Jenette JC, Wilkman As, Fak RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135(5): 921-930.
8. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jenette JC: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113:656-663.
9. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody; possible arbo-virus aetiology? *Br Med J* 1982; 285:606.
10. MacLissac AI, Mora JE, Davies DJ, Murphy BF, Georgiou T, Naill JF. Anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitis, *Clin Nephrol* 1990, 34 (1): 5-8.
11. Kallenberg CGM, Mulder AHL., Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: A still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93:675-682.
12. Gross WL, Hauschild S, Mistry N: The clinical relevance of ANCA in vasculitis *Clin Exp Immunol* 1993; 9(93) supp 1:7-11.
13. Kuster S, Apenberg S, Andrassy K, Ritz E: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Contrib Nephrol* 1992; 99:94-98.
14. Tan EM, Cotton AS, Frees KF et al: The 1992 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1982; 25:2571-7.
15. Wiik A: Delineation of a standard procedure for direct immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS* 1980; 97(supp 6): 12-13.
16. Jenette JC, Charles LA, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, disease associations, molecular biology, and pathophysiology. *Int Rev Exp Pathol* 1991. 32; 193-221.
17. Nolle B, Specks U, Luderman J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies Their immunodiagnostic value in Wegener Granulomatosis. *Ann Int Med* 1980; 3:28-40.
18. Van Es LA, Wiik A: ANCA: Clinical association and use in disease monitoring. *Neth J Med* 1990; 36:146-151.
19. Venning MC, Quin A, Broomhead V, Bird AG: Antibodies directed against neutrophils (c-ANCA and p-ANCA) are of distinct value in systemic vasculitis. *Q J Med New series* 1990; 77 (284):1287-1296.
20. Parlevliet KJ, Henzen-Logmanz SC, QE PL, Bronsveld W, Balm AJM, Donker AJM: Antibodies to components of neutrophil cytoplasm, a new diagnostic tool in patients with Wegener Granulomatosis and systemic vasculitis. *Q J Med New Series* 1988; 66(249):55-63.
21. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al: Limited prognostic value of changes in anti-neutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3): 365-371.
22. Geffriaud-Ricouard G, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P: Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patient. *Clin Nephrol* 1993; 39(3): 26-136.
23. Fienberg R, Mark EJ, Goodmen M, McCluskey RT, Niles JL: Correlation of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's (pathergic) granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol* 1993; 24 (2):160-168.
24. DeRemee RA: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated diseases: a pulmonologist's perspective. *Am J Kid Dis* 1992; (1852): 180-183.
25. Ulmer M, Rautmann G, Gross WL: Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. *Clin Nephrol* 1992; 37(4). 161-168.
26. Gross WL, Schmitt .VH, Csernok E: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases. A Rheumatologist's perspective. *Am J Kid Dis* 1991;18(2):175-179.
27. Edger JDM- Rooney DP, McNamee P, McNeill TA: An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 1993;40(1):22-25.
28. Ludemann J, Utecht B, Gross WL: Detection of anti-cytoplasmic antibodies by ELISA: Methodological aspects. *APMIS* 1989;97(supp 6):41.
29. Falk RJ, Jenette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *New Eng J Med* 1988; 318(25):1651-1657.
30. Rollino C, Reccatello D, Cavalli G: Effects of ANCA-positive sera on the generation of oxygen radicals by neutrophils. *Contrib Nephrol* 1992;99:108-113.