

## LAVORO ORIGINALE

# Caratteristiche clinico-serologiche e dati di outcome di una casistica monocentrica di pazienti affetti da sindrome di Churg-Strauss\*

## *Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 38 patients from a single Italian centre*

C. Baldini<sup>1</sup>, A. Della Rossa<sup>1</sup>, S. Grossi<sup>1</sup>, E. Catarsi<sup>2</sup>, R. Talarico<sup>1</sup>, A. d'Ascanio<sup>1</sup>, M. Mosca<sup>1</sup>, R. Neri<sup>1</sup>, A. Tavoni<sup>2</sup>, S. Bombardieri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Reumatologia, Università di Pisa; <sup>2</sup>U.O. Immunologia Clinica, Università di Pisa

### SUMMARY

**Objective:** This study was aimed at verifying any potential correlation between anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-MPO) and clinical features and outcome indices in Churg-Strauss Syndrome (CSS).

**Methods:** Thirty-eight Churg-Strauss syndrome patients were selected from the medical records of all vasculitis patients attending the Rheumatology and Immunology Unit at the Department of Internal Medicine of the University of Pisa in the decades between 1989 and 2008. Data were analysed retrospectively. Statistical analyses of the results were carried out using the Mann-Whitney test to determine the correlations between the clinical and serological parameters. Qualitative variables were compared using contingency table analysis and Fisher's exact test.

**Results:** ANCA-MPO were detected in 15/38 (39%) patients. Positive ANCA status was associated with peripheral neuropathy ( $p=0.0006$ ), whereas negative ANCA status was associated with lung involvement ( $p=0.002$ ). Relapses were strongly associated with positive ANCA status ( $p=0.01$ ) and with an increase in- or a reappearance of ANCA-MPO levels ( $p=0.006$ ). Finally, ANCA-MPO were significantly associated with neurological damage ( $p=0.003$ ).

**Conclusions:** The presence or absence of ANCA-MPO identify different clinical subsets in CSS. Overall, ANCA-MPO appears as a useful tool in the monitoring of CSS and in particular a good predictor of CSS relapses.

Reumatismo, 2009; 61(2):118-124

### INTRODUZIONE

La sindrome di Churg Strauss (CSS) è una vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro caratterizzata da asma, ipereosinofilia ematica e tissutale, infiltrati polmonari e granulomi extravascolari necrotizzanti (1, 2). Da un punto di vista nosografico la CSS è tradizionalmente inclusa nell'ambito delle vasculiti correlate agli anticorpi anti-ci-

toplasma dei neutrofili (ANCA) insieme alla Granulomatosi di Wegener (WG) e alla Micropoliarterite (Mpol). Rispetto a queste ultime la malattia presenta caratteristiche cliniche peculiari (componente "allergica", rarità dell'impegno renale, risposta favorevole alle terapie convenzionali) che la differenziano dalle altre forme di vasculite e fanno sì che essa venga ritenuta un'affezione a se stante (3). Un'altra caratteristica peculiare della CSS è il riscontro della positività degli ANCA in una percentuale relativamente bassa di pazienti rispetto alle altre forme di vasculite ANCA-correlate. Nella CSS gli ANCA sono descritti nel 38-50% dei pazienti affetti dalla malattia rispetto al 90-95% della WG e al 70-75% della Mpol (1). In particolare gli ANCA presentano un pattern perinucleare all'immunofluorescenza che è per lo più specifico per la mie-

\*Lavoro premiato al XLV Congresso SIR, Venezia 2008.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Chiara Baldini

UO Reumatologia

Università di Pisa

Via Roma, 67 - 56100 Pisa

E-mail: chiara.baldini74@gmail.com

loperossidasi (MPO) al test in ELISA (4). In realtà, i dati più recenti della letteratura tendono a differenziare in base alla positività o meno degli ANCA, due diversi subsets di malattia nell'ambito della CSS con i pazienti ANCA-positivi che presentano un decorso di malattia più simile a quello delle altre vasculiti ANCA-correlate e quelli ANCA-negativi, che hanno invece manifestazioni cliniche più vicine allo spettro delle sindromi ipereosinofile (5-7). Questi dati hanno aperto la strada a nuove implicazioni patogenetiche, diagnostiche e terapeutiche per la CSS e a nuovi interrogativi relativi al possibile diverso outcome dei due subsets di malattia (2, 8). Scopo di questo lavoro è stato pertanto quello di analizzare nella nostra esperienza, le correlazioni tra la presenza/assenza degli ANCA e le diverse manifestazioni cliniche della malattia, analizzando in particolare i dati di outcome a lungo termine nei pazienti ANCA-positivi e ANCA-negativi.

## PAZIENTI E METODI

Nello studio, su un totale di 360 pazienti affetti da vasculite sistemica, afferiti alle UU.OO di Reumatologia ed Immunologia Clinica dell'Università di Pisa nel periodo compreso tra il 1989 e il 2008, sono stati selezionati 38 pazienti con diagnosi di CSS, formulata in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology (9). Le caratteristiche cliniche, sierologiche e i dati di outcome dei pazienti inclusi sono stati analizzati retrospettivamente. La diagnosi è stata supportata dall'evidenza istologica di malattia in 24/38 casi. In assenza del dato istologico sono stati considerati surrogati clinici i seguenti parametri:

- manifestazioni renali: sedimento urinario patologico, proteinuria /24 ore superiore a 1 g o un rialzo della creatinina/riduzione della clearance della creatinina non altrimenti giustificato;
- impegno gastroenterico: dolore addominale non altrimenti giustificato, addome acuto, evidenza di colecistite o alterazione degli indici di funzione epatica in corso di malattia attiva, in assenza di altre possibili motivazioni eziopatogenetiche;
- impegno cardiaco: sintomi cardiovascolari in assenza di fattori di rischio tradizionali predisponenti;
- impegno neurologico periferico (SNP): alterazioni dello studio elettroencefalografico altrimenti non giustificate (10).

La determinazione degli ANCA è stata effettuata mediante test ELISA contro proteinasi 3 e MPO. Per la valutazione dell'attività di malattia è stato applicato retrospettivamente il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (11-13) e per la valutazione del danno d'organo il Vasculitis Damage Index (VDI) (14). Ciascun paziente è stato considerato in remissione dopo un periodo di assenza di manifestazioni clinico-sierologiche riferibili a vasculite attiva di almeno 3 mesi, fatta eccezione per le possibili manifestazioni irreversibili di danno. La mancata remissione invece è stata definita come la persistenza di manifestazioni vasculitiche attive al termine della terapia di induzione.

La riacutizzazione di malattia è stata definita come la re-insorgenza/nuova comparsa di almeno 1 manifestazione vasculitica durante il follow-up. Le riacutizzazioni di malattia sono state arbitrariamente classificate come maggiori, nel caso fosse necessario reintrodurre una terapia immunosoppressiva o minori nel caso in cui fosse sufficiente incrementare la terapia steroidea per ottenere un controllo clinico delle manifestazioni suddette. Per definizione non sono state considerate riacutizzazioni di malattia un'esacerbazione della sintomatologia asmatica o un incremento isolato degli eosinofili. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il Mann-Whitney test e, per le variabili qualitative le tabelle di contingenza e il Fisher's exact test ( $p < 0,05$ ).

## RISULTATI

### ANCA-MPO e manifestazioni cliniche

Nello studio sono stati arruolati 38 pazienti (17 maschi e 21 femmine), di età media pari a  $48,68 \pm 15,18$  anni (minimo 21-massimo 76), seguiti per un follow-up medio di  $62,73 \pm 57,32$  mesi (minimo 9-massimo 238). Il 39% dei pazienti (15/38) ha presentato una positività per ANCA-MPO.

Le tabelle I e II riassumono le caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti in studio (15-20).

**Tabella 1** - Manifestazioni cliniche all'esordio nei pazienti con anticorpi anticitoplasma dei neutrofili anti-mieloperossidasi positivi (ANCA MPO+) e negativi (ANCA MPO-).

	ANCA MPO-	ANCA MPO+	p
Età esordio asma	42,21±14,22	44,53±12,15	0,60
Età esordio vasculite	48,04±16,32	48,46±15,02	0,93
Latenza asma-vasculite	6,78±9,30	5,93±7,77	0,77

**Tabella II** - Manifestazioni cliniche dei pazienti a confronto con i dati della letteratura.

Organo/Apparato	Manifestazioni cliniche	Pisa	Letteratura (15-20)
S. costituzionali	Febbre, calo ponderale	97%	70-100%
Respiratorio	Asma	100%	90-100%
	Sinusite	79%	60%
	Infiltrati polmonari	53%	62-77%
Cute	Porpora palpabile	21%	31%
	Orticaria	31%	8%
	Altro	7%	19%
SNP	Neuropatia periferica	53%	40-75%
Muscolo-scheletrico	Artromialgie	48%	40%
	Artrite non erosiva	12%	15%
Gastrointestinale	Dolore addominale	42%	17-44%
	Vasculite intestinale	10%	
	Gastroenterite eosinofila	10%	
Cardiovascolare	Pericardite	16%	23%
	Scompenso ventricolare sn	13%	22-26%
Rene	Glomerulonefrite	7%	20-47%

La totalità dei pazienti ha presentato asma ad esordio tardivo, senza differenze statisticamente significative, tra i pazienti ANCA-positivi e i pazienti ANCA-negativi relativamente ad età d'esordio dell'asma, età di esordio delle manifestazioni vasculitiche e durata del periodo di latenza tra comparsa dell'asma e esordio delle manifestazioni vasculitiche di malattia. Analogamente non sono emerse differenze nei due subsets di pazienti relativamente alla prevalenza dei sintomi costituzionali ( $p=0,41$ ), delle manifestazioni a carico delle prime vie respiratorie ( $p=0,34$ ), della cute ( $p=0,08$ ), dell'apparato gastroenterico ( $p=0,74$ ), dell'apparato cardiovascolare ( $p=0,20$ ) e delle manifestazioni renali ( $p=0,14$ ).

Dall'analisi è invece risultato che i pazienti ANCA-positivi hanno presentato un maggiore rischio di sviluppare quadri di multinevrite sensitivo motoria ( $p=0,0006$ ) ed un minore rischio di sviluppare infiltrati polmonari ( $p=0,002$ ). Nessuna differenza statisticamente significativa è invece emersa negli schemi terapeutici utilizzati per la terapia di induzione della remissione e per la terapia di mantenimento. In entrambi i casi l'associazione tra steroidi ad alto dosaggio e ciclofosfamide (CFX) ha rappresentato il protocollo di induzione della remissione più frequentemente utilizzato (67% dei pazienti ANCA positivi vs 74% dei pazienti ANCA-negativi), senza differenze nella dose cumulativa di

CFX ( $3,3\pm 3,4$  gr vs  $5,25\pm 5,1$  gr;  $p=0,20$ ). Gli altri protocolli hanno previsto l'utilizzo di Methotrexate (MTX) (20% dei pazienti ANCA positivi vs 17% dei pazienti ANCA negativi), Azatioprina (AZA) (7% dei pazienti ANCA positivi vs 4% dei pazienti ANCA negativi) e corticosteroidi in monoterapia (6% dei pazienti ANCA positivi vs 5% dei pazienti ANCA negativi).

Anche nella terapia adottata per il mantenimento della remissione non sono emerse differenze significative nei due subsets di pazienti. Come steroide-risparmianti sono stati infatti impiegati MTX (54% dei pazienti ANCA positivi vs 61% dei pazienti ANCA negativi) e AZA (13% dei pazienti ANCA positivi vs 17% dei pazienti ANCA negativi) in uguale proporzione.

#### **ANCA-MPO e remissione**

Una remissione clinica completa è stata ottenuta complessivamente nell'86% dei pazienti, ed in particolare nel 91% (21/23) dei pazienti ANCA negativi e nel 67% (10/15) dei pazienti ANCA-positivi ( $p=0,09$ ). Nessuna correlazione è emersa tra il raggiungimento della remissione clinica completa e l'età d'esordio del processo vasculitico, le diverse manifestazioni cliniche e gli schemi di induzione utilizzati. Nello studio si è verificato un solo caso di morte in una paziente ANCA-negativa che è andata incontro a morte cardiaca improvvisa.

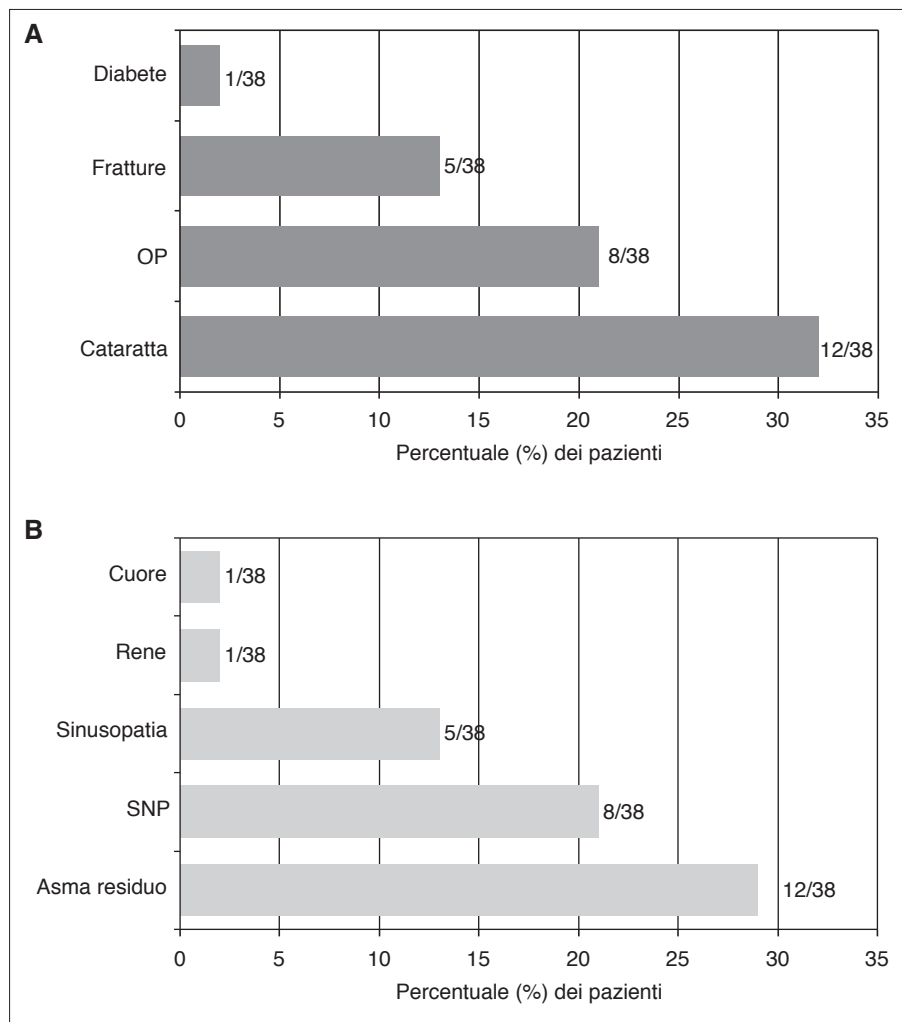
**ANCA-MPO e riacutizzazione di malattia**

Nel periodo di follow-up il 23% dei pazienti (9/38) ha presentato una recidiva. In generale le riacutizzazioni sono state caratterizzate da manifestazioni minori di malattia, che si sono verificate dopo un periodo medio di  $6,3 \pm 3,8$  anni (minimo 2 anni - massimo 13 anni) dal raggiungimento della remissione clinica. Nel 44% dei casi si è trattato di sintomi costituzionali (febbre, malessere) o di manifestazioni muscolo-scheletriche (artromialgie), prontamente regredite con un incremento della terapia steroidea.

Le altre manifestazioni cliniche di recidiva sono state infiltrati polmonari (25%) e orticaria o porpora (19%). In due casi sono state registrate rispettivamente una ripresa della vasculite a livello intestinale e a livello renale.

L'analisi statistica ha documentato una significativa associazione tra la positività degli ANCA-MPO

e la recidiva di malattia (2/23 ANCA-negativi vs 7/15 ANCA-positivi;  $p=0,01$ ). In particolare l'aumento del titolo degli anticorpi o la nuova positività degli ANCA-MPO dopo una precedente negativizzazione correla in maniera altamente significativa con la riacutizzazione di malattia ( $p=0,006$ ). Non sono state osservate correlazioni tra riacutizzazione e caratteristiche demografiche dei pazienti (sesso, età di insorgenza della CSS), terapia di induzione o di mantenimento effettuate. Sono invece emerse delle correlazioni positive rispettivamente tra recidiva e pregresso impegno del SNP ( $p=0,01$ ), e recidiva e pregresso impegno renale ( $p=0,05$ ). Infine, l'analisi statistica ha documentato un'associazione tra riacutizzazione di malattia e incremento dell'eosinofilia periferica ( $p=0,01$ ). Tuttavia, è da segnalare che un incremento isolato degli eosinofili è stato registrato nel 29% dei soggetti (11/38) durante il follow up.



**Figura 1** - Manifestazioni di danno legate alla malattia (1a) e legate al danno iatrogeno (1b).

### **ANCA-MPO e danno**

Nello studio il 65% dei pazienti ha presentato almeno una manifestazione di danno attribuibile, secondo il Vasculitis Damage Index, sia alla malattia che ai farmaci utilizzati per il suo trattamento. Le manifestazioni di danno sono riassunte nella figura 1a e 1b. Tra le manifestazioni di danno legate alla malattia le più comuni sono rappresentate dall'asma residuo (29%), dalla neuropatia periferica (21%) e, a seguire dalla sinusopatia (13%), dall'insufficienza renale (2%), e dall'insufficienza miocardica (2%).

Tra le manifestazioni iatrogene sono invece comuni la cataratta (32%), un profilo densitometrico suggestivo per osteoporosi (OP) (21%), fratture vertebrali (13%) e diabete (2%). Analizzando le correlazioni tra le manifestazioni di danno ed il profilo autoanticorpale si osserva che non vi è correlazione tra positività degli ANCA-MPO e danno totale ( $p$ -value = 0,17).

Andando a suddividere il danno in "danno da malattia" e "danno iatrogeno" si conferma che non vi è correlazione tra questo ultimo e la positività degli ANCA-MPO, a conferma di una sostanziale uniformità di trattamento nei due gruppi di pazienti. Relativamente invece alle correlazioni tra "danno da malattia" e profilo autoanticorpale non vi è associazione tra ANCA-MPO e asma residuo, ma emerge invece una correlazione statisticamente significativa ( $p=0,01$ ) tra profilo autoanticorpale e le altre manifestazioni di danno legate direttamente alla CSS, quando sottratte della voce "asma residuo". In particolare, la correlazione tra ANCA-MPO e il danno a carico del SNP è particolarmente significativa ( $p=0,003$ ). Il danno iatrogeno è, invece significativamente correlato alla dose totale di steroidi assunti ( $p=0,02$ ). Questa ultima a sua volta tende a correlare positivamente con la persistenza di asma residuo ( $p=0,06$ ) nella storia clinica dei pazienti.

## **DISCUSSIONE**

I risultati dello studio hanno permesso di analizzare le caratteristiche cliniche, sierologiche e i dati di outcome di una popolazione di 38 pazienti affetti da CSS e di comparare tali dati con quelli della letteratura esistente, focalizzando in particolare le possibili correlazioni degli ANCA-MPO con le diverse manifestazioni di malattia.

Le manifestazioni cliniche presentate dalla popolazione in studio sono risultate in linea con quelle

riportate in letteratura (Tab. I e II). Correlando le diverse manifestazioni d'organo al diverso profilo autoanticorpale presentato dai pazienti è stato possibile evidenziare l'associazione tra la condizione di ANCA positività ed il coinvolgimento del SNP e la condizione di ANCA negatività e la presenza di infiltrati polmonari. È inoltre emersa la tendenza alla correlazione tra ANCA e impegno cutaneo ( $p=0,08$ ). Risultati analoghi sono stati descritti recentemente in altri studi (5-7). Nel dettaglio, nello studio di Sinico RA et al. (6), la positività degli ANCA è stata associata ad un'aumentata prevalenza di manifestazioni renali, a emorragia alveolare polmonare, a porpora cutanea e a mononeurite multipla, mentre la negatività degli ANCA ad una ridotta prevalenza di manifestazioni polmonari e cardiache.

Nello studio analogo del "Gruppo di Studio Francese per le Vasculiti" (5) la positività degli ANCA è risultata suggestiva per impegno renale, neuropatia periferica e vasculite cutanea mentre l'assenza degli ANCA all'impegno cardiaco e alla febbre. Nella nostra esperienza la bassa prevalenza dell'impegno renale non ha reso possibile verificare la correlazione tra il profilo anticorpale e questa manifestazione clinica.

Venendo invece ad analizzare le correlazioni tra profilo autoanticorpale e outcome di malattia, la positività/negatività degli ANCA è risultata non correlata al raggiungimento della remissione clinica di malattia, anche se il gruppo dei pazienti ANCA negativi ha presentato un tasso di remissione superiore (91% ANCA-negativi vs 67% ANCA-positivi); tali dati appaiono in linea con quelli della letteratura.

La CSS è, infatti, tradizionalmente considerata una vasculite a prognosi relativamente favorevole quando comparata alle altre vasculiti sistemiche (21, 22). I recenti dati di outcome EULAR task force (23) hanno documentato per la CSS una percentuale di remissione dell'81-91% e un tasso di riacutizzazione di malattia che aumenta nel tempo passando dal 10%, al 15% al 21% rispettivamente a 1, 2 e 4 anni.

Questi dati riflettono l'esperienza della nostra casistica dove il tasso globale di remissione è stato dell'86% e quello di riacutizzazione di malattia del 25% a 5 anni.

La sub-analisi specifica dell'EULAR task force per la CSS ha inoltre mostrato una sopravvivenza pari al 93-94% dei casi a 12 mesi vs 85-97% della WG e all'82-92% della Mpol. A 60 mesi il tasso di sopravvivenza varia dal 60% al 97% (69-91% nella

WG e 45-76% nella Mpol) (22). Nella nostra esperienza la sopravvivenza ad un anno è risultata pari al 100% scendendo al 97% a 5 anni. L'unico decesso è stato registrato in una paziente ANCA-negativa ed è risultato attribuibile a morte cardiaca improvvisa.

La positività degli ANCA è risultata nello studio fortemente correlata al rischio di recidiva di malattia. Il dato è in linea con i più recenti dati della letteratura in accordo con i quali gli ANCA-MPO mostrano un valore predittivo positivo per la riacutizzazione di malattia del 90% ed un potere predittivo negativo del 94% (24, 25). Nella nostra esperienza, non solo la positività degli ANCA correla con il rischio di riacutizzazione ma è stato possibile documentare una particolare significatività statistica tra aumento del titolo autoanticorpale/positivizzazione degli ANCA dopo loro negativizzazione e recidiva di malattia ( $p=0,006$ ).

Infine, gli ANCA-MPO non hanno mostrato solo un significato predittivo nei confronti della riacutizzazione della malattia, ma la significativa correlazione tra ANCA-MPO e impegno del SNP è risultata particolarmente importante nella valutazione delle possibili manifestazioni di danno da malattia.

L'impegno del SNP si verifica, in accordo con i dati della letteratura, nel 50-70% dei pazienti essenzialmente con quadri di mononeurite multipla a carico delle strutture nervose dei quattro arti che possono esitare in danno neurologico permanente (26). Nello studio la positività degli ANCA-MPO è risultata correlare con il danno residuo neurologico periferico in maniera statisticamente significativa ( $p=0,003$ ).

In effetti, lo studio ha permesso di documentare come complessivamente manifestazioni di danno siano relativamente frequenti nei pazienti con CSS

(25-38) e come una quota del danno globale sia in larga parte ANCA indipendente e piuttosto legata al cosiddetto asma residuo. L'asma residuo, ovvero una condizione di persistente malattia ostruttiva delle vie respiratorie in assenza di altre manifestazioni vasculitiche attive, è stato riscontrato in circa il 29% dei pazienti ed è apparso come una delle manifestazioni di malattia più influenti sull'utilizzo cronico di corticosteroidi e sul conseguente danno iatrogeno.

Il danno iatrogeno è infatti risultato significativamente correlato alla dose totale di steroidi assunti ( $p=0,02$ ) e questa ultima, a sua volta, ha mostrato una tendenza alla correlazione positiva con la persistenza di asma residuo ( $p=0,06$ ) nella storia clinica dei pazienti.

In conclusione, quindi, questo studio ha confermato come la presenza/assenza degli ANCA-MPO identifichi subsets diversi di malattia nello spettro della CSS con diverse manifestazioni cliniche di malattia e diverso outcome e come gli ANCA-MPO possano rappresentare un valido ausilio diagnostico nel follow-up dei pazienti con CSS.

In particolare l'impegno del SNP, che è una delle manifestazioni di malattia più strettamente correlate all'espressione degli ANCA-MPO, sembra influenzare significativamente la prognosi dei pazienti in termini di rischio di recidiva e, soprattutto, di danno.

Una quota del danno globale è comunque, in larga parte ANCA indipendente e appare legata all'utilizzo cronico di corticosteroidi, spesso necessario per la refrattarietà delle manifestazioni asmatiche. Complessivamente, anche se la prognosi della CSS è relativamente benigna, le manifestazioni di danno irreversibile sono relativamente frequenti e condizionano in modo negativo la qualità di vita dei pazienti.

## RIASSUNTO

Scopo del lavoro è stato quello di analizzare retrospettivamente le caratteristiche cliniche di una popolazione di 38 pazienti affetti da sindrome di Churg-Strauss (CSS) verificando le potenziali correlazioni tra presenza/assenza degli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA-MPO), manifestazioni di malattia e dati di outcome. I risultati ottenuti confermano che gli ANCA-MPO identificano subsets clinici diversi e risultano fortemente correlati al rischio di recidiva di malattia e al danno neurologico. Una quota del danno globale è ANCA-MPO indipendente e appare legata all'utilizzo cronico di corticosteroidi a sua volta secondario all'asma residuo. Gli ANCA-MPO appaiono come un valido strumento diagnostico/prognostico per la CSS.

**Parole chiave** - Sindrome di Churg Strauss, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili, vasculiti ANCA correlate, attività di malattia, danno.

**Key words** - Churg Strauss Syndrome, antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, disease activity, damage.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 25-32.
2. Grau RG. Churg-Strauss syndrome: 2005-2008 update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 453-8.
3. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (6 Suppl 32): S69-77.
4. Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
5. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al, French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
6. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
7. Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2589-93.
8. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (3 Suppl 49): S35-40.
9. Luqmani RA, Robinson H. Introduction to, and classification of, the systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 187-202.
10. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (1 Suppl 44): S52-6.
11. Mukhtyar C, Luqmani R. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (6 Suppl 47): 120-9.
12. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, et al, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 884-91.
13. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87: 671-8.
14. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-80.
15. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
16. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-71.
17. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1994; 52: 477-84.
18. Gaskin G, Clutterbuck EJ, Pusey CD. Renal disease in the Churg-Strauss syndrome. Diagnosis management and outcome. *Contrib Nephrol* 1991; 94: 58-65.
19. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. An analysis of twenty-five patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1798-803.
20. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
21. Merkel PA. Part 1: The need for novel treatment regimens for ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (1 Suppl 44): S72-3.
22. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (5 Suppl 5): S94-104.
23. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al, European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004-10.
24. Sanders JS, Stassen PM, van Rossum AP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Risk factors for relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: tools for treatment decisions? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (6 Suppl 36): S94-101.
25. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Deray G, et al. Anti-myeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead of print].
26. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganello P, Buzio C, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1119-23.