

© Коллектив авторов, 2016

М.Е. Аксенова, Т.В. Лепяева, В.В. Длин

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ У РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МЗ РФ, Москва, РФ

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)-ассоциированный васкулит, особенно лекарственно-индуцированный, редко встречается в детской практике. В настоящей статье описан клинический случай развития микроскопического полиангиита, проявившегося сочетанием гемморагического альвеолита и гломерулонефрита, у девочки 10 лет, получавшей терапию Д-пеницилламином на протяжении 51 месяца по поводу абдоминальной формы болезни Вильсона–Коновалова. Нефробиопсия выявила малоиммунный гломерулонефрит с формированием фиброзных полулуний в 57% гломерул, наличием глобального склероза в 35% гломерул и сегментарного гломерулосклероза в 35% клубочков. Иммуносупрессивная терапия привела к ремиссии гломерулонефрита. В статье обсуждаются вопросы терапии и прогноза пациента.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона–Коновалова, АНЦА-ассоциированный васкулит, микроскопический полиангиит, Д-пеницилламин-индуцированный васкулит, малоиммунный гломерулонефрит.

Цит.: М.Е. Аксенова, Т.В. Лепяева, В.В. Длин. Микроскопический полиангиит у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова. Педиатрия. 2016; 95 (5): 153–157.

М.Е. Aksenova, Т.В. Lepaeva, V.V. Dlin

MICROSCOPIC POLYANGIITIS IN A CHILD WITH WILSON'S DISEASE

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis, especially drug-induced, is rare in pediatric practice. The article describes a clinical case of microscopic polyangiitis, manifested by a combination of hemorrhagic alveolitis and glomerulonephritis in the 10 years old girl, who received 51 months D-penicillamine therapy for Wilson's disease abdominal form. Nefrobiopsy revealed a pauci-immune glomerulonephritis with fibrous crescents formation in 57% of glomeruli, presence of global sclerosis in 35% of glomeruli and segmental glomerulosclerosis in 35% of glomeruli. Immunosuppressive therapy led to glomerulonephritis remission. The article discusses therapy and prognosis questions.

Key words: children, Wilson's disease, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, D-penicillamine-induced vasculitis, pauci-immune glomerulonephritis.

Quote: M.E. Aksenova, T.V. Lepaeva, V.V. Dlin. Microscopic polyangiitis in a child with Wilson's disease. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 153–157.

Контактная информация:

Аксенова Марина Евгеньевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-21-83, 483-21-92,
E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Статья поступила 12.04.16,
принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Aksenova Marina Evgenyevna – Ph.D., leading researcher of Kidneys Inherited and Acquired Diseases Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-21-83, 483-21-92,
E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Received on Apr. 12, 2016,
submitted for publication on Jun. 30, 2016.

АНЦА-ассоциированные васкулиты характеризуются воспалением и фибриноидным некрозом стенки сосудов малого калибра вследствие образования антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Согласно литературным данным, частота АНЦА-ассоциированных васкулитов составляет 10–20 случаев/1 000 000 взрослого населения в год [1–3] и гораздо ниже у детей; средний возраст дебюта соответствует 50 годам [1].

Этиология АНЦА-ассоциированных васкулитов в настоящее время не совсем ясна. Как и при других аутоиммунных болезнях, значение в развитии имеют генетическая предрасположенность с потерей ауто-толерантности и триггерное экзогенное воздействие (инфекция, лекарственные препараты) [3], в результате чего запускаются и поддерживаются неадекватная лимфоцитарная активация и продукция аутоантител.

Образование АНЦА характерно для гранулематозного полиангиита (именуемого ранее «болезнь Вегенера»), микроскопического полиангиита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Churg–Strauss синдром), лекарственно-индуцированного васкулита и изолированного почечного васкулита. Существуют два основных типа АНЦА, которые имеют дифференциально-диагностическое значение: АНЦА к сериновой протеиназе-3 нейтрофилов, дающие цитоплазматическое свечение (цАНЦА) в реакции непрямой иммунофлюоресценции, характерные для гранулематозного полиангиита; антитела к нейтрофильной миелопероксидазе с перинуклеарным свечением (пАНЦА) в реакции непрямой иммунофлюоресценции, типичны для микроскопического и эозинофильного полиангиитов [3]. В случае лекарственно-индуцированного васкулита чаще выявляются АНЦА к нескольким цитоплазматическим антигенам нейтрофилов (мультиспецифичные АНЦА): миелопероксидазе, лактоферрину, катепсину G, эластазе, а также к гистонам и β_2 -гликопротеину [3, 4].

Клиническая картина АНЦА-ассоциированного васкулита, независимо от его этиологии, складывается из неспецифических симптомов (нарушение самочувствия, лихорадка, потеря массы тела) в сочетании с органными поражениями: кожный и суставной синдромы, миалгии, геморрагический альвеолит, малоиммунный гломерулонефрит, невриты, ишемические инсульты, миокардит и др. Прогноз во многом зависит от своевременно начатой терапии и отмены причинно-значимого препарата в случае лекарственно-индуцированного васкулита.

К настоящему времени описаны случаи развития васкулита на фоне терапии антибиотиками (цефотаксим, миноциклин), антиревматоидными препаратами (бензилтиоурацил, пропилтиоуроцил, карбимазол, метилмазол), химерными антителами к фактору некроза опухоли α (адалimumаб, этанерцепт, инфликсимаб), психотропными средствами (тиоридазин), аллопуринолом, Д-пеницилламином, гидралазином, левамизолом, фенитоином, сульфасалазином [4]. Чаще на фоне лекарственной терапии развивается кожная форма васкулита, редко – системный васкулит.

Патогенез развития лекарственно-индуцированного васкулита окончательно неясен. Лекарственные

препараты (сульфасалазин) могут стимулировать Т-клеточный апоптоз, с последующей транслокацией антигенов на поверхность клетки и индукцией аутоиммунного ответа. Метаболиты отдельных лекарственных средств (пропилтиоурацил, гидралазин) приобретают иммуногенные свойства под действием миелопероксидазы нейтрофилов или меняют конфигурацию белков лимфоцитов, вызывая синтез аутоантител. Д-пеницилламин может выступать в роли гаптена, являясь мишенью для Т-специфических лимфоцитов, или, взаимодействуя с миелопероксидазой нейтрофилов, вызывает формирование аутоантигена с последующей активацией аутоиммунного ответа [4].

Клинические проявления лекарственно-индуцированного АНЦА-ассоциированного васкулита идентичны таковым при первичном васкулите. Некоторые исследователи отмечают, что органное вовлечение при лекарственно-индуцированном васкулите может быть более тяжелым, чем при первичном в случае продолжения терапии причинно-значимым лекарственным препаратом [4].

Сложность диагностики лекарственно-индуцированного васкулита может вызывать отсроченное по отношению к началу терапии появление симптомов. Поставить диагноз «лекарственно-индуцированный васкулит» можно на основе следующих признаков: появление клинических симптомов васкулита с началом лекарственной терапии и их уменьшение после ее отмены; наличие в сыворотке крови АНЦА, особенно мультиспецифичных; исключение заболеваний, мимикрирующих васкулит (злокачественные новообразования, инфекции), и первичных васкулитов [4].

Прогноз и терапевтическая тактика по отношению к пациентам с лекарственно-индуцированным васкулитом окончательно неясны. После отмены триггерного фактора у больных с системными проявлениями назначается индукционная терапия [5]. Так как можно предположить более мягкое течение лекарственно-индуцированного васкулита с отсутствием рецидивов после элиминации причинно-значимого триггера, остаются открытыми вопросы: показан ли пациентам с лекарственно-индуцированным васкулитом более короткий курс индукционной терапии, и нуждаются ли они в длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Исследование уровня АНЦА в динамике терапии и наблюдения может являться дополнительным, но не абсолютным критерием эффективности лечения, так как только небольшая часть серопозитивных пациентов разворачивает клинику васкулита [3]. В большинстве случаев пациенты с лекарственно-индуцированным васкулитом получают стандартную индукционную терапию, длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально на основе динамики клинико-лабораторных параметров.

Мы представляем случай развития АНЦА-ассоциированного васкулита – микроскопического полиангиита, проявившегося пульморенальным синдромом, у девочки 10 лет с болезнью Вильсона–Коновалова, получавшую терапию Д-пеницилламином.

Из анамнеза известно, что в 5 лет при обследовании по поводу абдоминального синдрома у девочки

было выявлено повышение активности трансаминаз крови, наблюдалась с диагнозом «холепатия», получала желчегонные препараты. Болезнь Вильсона–Коновалова, абдоминальная форма была диагностирована у пациентки в возрасте 6 лет на основе снижения уровня церулоплазмينا крови, повышения уровня меди в крови и моче, девочке была назначена терапия Д-пенициламином (купренил) из расчета 20 мг/кг/сут. Через 4 месяца терапии хелатором были достигнуты нормализация активности трансаминаз крови, стойкий пониженный уровень меди в крови и повышенная экскреция меди с мочой. Из побочных эффектов лечения отмечались: проходящая сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений, абдоминальный синдром, эпизод самостоятельно купированной геморрагической сыпи на коже конечностей; анализы мочи не контролировались.

В феврале 2014 г. (через 51 месяц терапии Д-пеницилламином) после респираторной инфекции верхних дыхательных путей у девочки отмечались нарушение самочувствия, эпизоды повышения температуры тела, рецидивирующий правосторонний конъюнктивит с кровоизлияниями в конъюнктиву глаза. В марте 2014 г. пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства в связи с появлением макрогематурии. При госпитализации: периферических отеков нет, кожа чистая от сыпи, артериальное давление (АД) 100/70 мм рт. ст., макрогематурия; данные лабораторного обследования: гемоглобин 105 г/л, эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,8 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты $248 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 36 мм/ч, креатинин крови 58 мкмоль/л, в моче макрогематурия и протеинурия до 1 г/л, при УЗИ – увеличение размеров почек, диффузное повышение эхогенности паренхимы почек. Состояние было расценено как «острый постинфекционный гломерулонефрит», назначена антибактериальная терапия, Д-пенициллин заменен на цинктерал 6 мг/кг/сут. Через 2 недели от госпитализации у ребенка появились одышка, боли в левом подреберье, кровохаркание. По данным рентгенографии грудной клетки (рентгенологическая картина «матового стекла»: сливные участки повышенной плотности легочной ткани с нечеткими границами) и фибробронхоскопии (незначительное количество свежей крови в просвете бронхов) диагностирован геморрагический альвеолит. Лабораторно отмечалось снижение гемоглобина крови до 95 г/л, повышение креатинина до 134 мкмоль/л, мочевины до 10,3 ммоль/л. Анализ крови на антитела (АТ) к ДНК, LE-клетки, антинуклеарный фактор (АНФ), АТ к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), цАНЦА, проведенный в связи с развитием пульморенального синдрома, был отрицательным. Выявленные в крови пАНЦА в титре 1:160 (норма 1:40) позволили диагностировать пАНЦА-ассоциированный системный васкулит. Девочке была проведена терапия, включающая плазмаферез № 5, пульсы метилпреднизолона 20 мг/кг/сут № 3, которая привела к купированию пульморенального синдрома. В дальнейшем ребенок получал преднизолон 1 мг/кг/сут и азатиоприн 3 мг/кг/сут, на фоне которых отмечались периодическое

повышение уровня креатинина крови (максимально до 262 мкмоль/л), гиперкалиемия (до 5,7 ммоль/л), сохранялись гематурия и выраженная протеинурия. В связи с сохраняющейся активностью гломерулонефрита на фоне иммуносупрессивной терапии девочка была госпитализирована в отдел нефрологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева через 4 месяца от дебюта системного васкулита.

При госпитализации у ребенка отмечались признаки экзогенного гиперкортицизма, артериальная гипертензия систолическая II степени (АД 140/75 мм рт. ст.), гепатомегалия. В крови: эритроциты $3,45 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 117 г/л, лейкоциты $11,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 21 мм/ч, общий белок 61 г/л, альбумины 31 г/л, креатинин 70 мкмоль/л, калий 4,2 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 100,8 мл/мин/1,73 м²; в моче – эритроциты 20 п/зр., белок 0,8 г/л, суточная протеинурия 2,24 г. Повторное исследование крови на маркеры системной патологии, включая АНФ, АТ к ДНК, АТ к ГБМ, цАНЦА, пАНЦА, было отрицательным. При УЗИ сохранялась реномегалия с диффузными изменениями паренхимы почек и диффузным обеднением кровотока, отмечалась гепатомегалия. При осмотре офтальмологом не отмечалось типичных для болезни Вильсона–Коновалова изменений радужки – колец Кайзера–Флейшера. Учитывая недостаточность клинико-лабораторных критериев для постановки диагноза болезни Вильсона–Коновалова, невозможность исключить гетерозиготное носительство мутантного гена, не требующего хелатной терапии, девочке было проведено молекулярно-генетическое исследование, которое выявило мутации гена *ATP7B* с.3207C>A, с.3835G>T в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз болезни Вильсона–Коновалова был подтвержден. Терапия цинктералом контролировала обмен меди: уровень меди в сыворотке крови был 1,4 мкмоль/л (норма 11–24,4), церулоплазмин – 20 мг/л (норма 200–600), экскреция меди с мочой – 0,001 ммоль/сут (норма <0,944).

Учитывая сохраняющуюся активность гломерулонефрита, несмотря на отрицательную сероконверсию пАНЦА на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии, для верификации диагноза, определения терапевтической тактики и нефрологического прогноза, девочке была проведена нефробиопсия. При световой микроскопии (рис. 1 и 2) 5 из 14 клубочков (35,7%) были полностью склерозированы, 5 клубочков (35,7%) – с участками сегментарного склероза капиллярных петель, в 8 гломерулах (57%) выявлены фиброзные и фиброзно-клеточные полулуния, отмечались очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев (около 10%), очаговая инфильтрация интерстиция, артерии и артериолы без особенностей; иммунофлюоресценция – IgG, IgA, IgM, C3 свечения не выявлено. При электронной микроскопии нефро-биоптата были выявлены единичные мелкие интрамембранные и парамезангиальные депозиты, распластывание малых отростков подоцитов по базальным мембранам, структура и толщина ГБМ была сохранена.

Таким образом, пациентке был поставлен клинико-морфологический диагноз: «малоиммунный

фокально-сегментарный некротизирующий гломерулонефрит при системном микроскопическом полиангиите (Д-пеницилламин-индуцированном?). хроническая болезнь почек (ХБП) I стадия. Артериальная гипертензия II степени. Синдром экзогенного гиперкортицизма. Болезнь Вильсона–Коновалова, абдоминальная форма, стадия хронического гепатита, неактивная фаза».

Девочке была назначена индукционная терапия, включавшая циклофосфан 750 мг/1,73 м²/мес № 6, преднизолон 0,5 мг/кг/сут 6 месяцев, в сочетании с гипотензивной терапией эналаприлом 0,25 мг/кг/сут и ателололом 0,6 мг/кг/сут и конкурентным ингибитором реабсорбции меди – цинктералом 6 мг/кг/сут. По достижении ремиссии гломерулонефрита через 6 месяцев от начала индукционной терапии больная была переведена на поддерживающую терапию микофенолата мофетилем (Майфортик 960 мг/м²), начато снижение преднизолона по 5 мг/мес до полной отмены. При обследовании через 6 месяцев поддерживающей иммуносупрессивной терапии больная находилась в ремиссии по гломерулонефриту и вторичному метаболическому гепатиту с низким уровнем меди крови (1,9 мкмоль/л) и сниженной экскрецией меди с мочой (0,053 ммоль/сут).

В настоящее время этиология микроскопического полиангиита остается неизвестной. В нашем случае терапия Д-пеницилламином могла иметь значение в развитии васкулита у девочки. Осложнения терапии Д-пеницилламином хорошо известны. В 1/3 случаев у пациентов, получающих препарат, развиваются ранние побочные эффекты: нарушение вкуса, гастроинтестинальные расстройства, гораздо реже – кожная сыпь, которые отмечались и у нашей больной. Поражение почек наряду с угнетением костно-мозгового кроветворения относится к поздним осложнениям терапии и выявляется у 5–20% больных [6]. Гораздо реже развиваются люпус-подобный синдром, миастения, дерматомиозит, серпингоидный перфорирующий эластоз, частота которых не превышает 1% [6]. Поражение почек обусловлено тем, что более 80% препарата экскретируется с мочой. Согласно литературным данным, чаще всего на фоне терапии Д-пеницилламином развиваются протеинурия и мембранозная нефропатия, реже – вторичное поражение почек на фоне системного АНЦА-ассоциированного васкулита и синдрома Гудпасчера. Протеинурия и мембранозная нефропатия могут полностью регрессировать после отмены Д-пеницилламина, прогноз больных с Д-пеницилламин-индуцированным АНЦА-ассоциированным васкулитом неизвестен [7–11]. В настоящее время в литературе имеется около 20 клинических описаний развития иммунологически подтвержденного АНЦА-ассоциированного васкулита на фоне терапии Д-пеницилламином, проявляющегося пульморенальным синдромом. Абсолютное большинство больных получали терапию Д-пеницилламином по поводу системных аутоиммунных болезней (ревматоидный артрит, системная склеродермия) и только 2 пациента – по поводу болезни Вильсона–Коновалова [10, 11]. Общим являлось то, что васкулит развивался в среднем через 2 года от начала хелатной терапии.

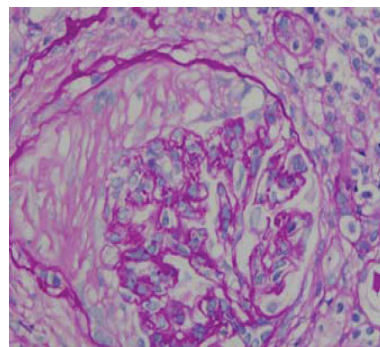


Рис. 1. Нефробиоптат: гломерулярное фиброзное полулуние.
Световая микроскопия: ув. 100, окраска гематоксилином и эозином.

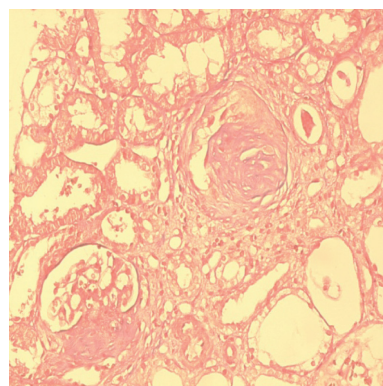


Рис. 2. Нефробиоптат: фиброзные полулуния, глобальный и сегментарный склероз гломерул.
Световая микроскопия: ув. 20, окраска гематоксилином и эозином.

Возвращаясь к анализу истории болезни нашей пациентки, важно отметить отсутствие динамического контроля анализов мочи на фоне лечения Д-пеницилламином, а также коррекции терапии болезни Вильсона–Коновалова с учетом лабораторных данных. Наша больная получала максимальные дозы хелаторов более 4 лет, несмотря на бессимптомное течение гепатита и отрицательный баланс меди в организме. Современный протокол по ведению пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова предусматривает обязательную терапию хелаторами (Д-пеницилламин, триентин) в случаях симптоматического течения болезни, доза которых может быть уменьшена для поддерживающей терапии, больным с неврологическими формами заболевания и бессимптомным течением гепатита возможно проведение терапии препаратами цинка (цинктерал) [6].

Другой вопрос, возникающий в случаях развития лекарственно-индуцированного васкулита, – оптимальная длительность поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Учитывая элиминацию триггерного фактора, у больных с лекарственно-индуцированным васкулитом можно ожидать более мягкое течение заболевания, что подтверждается литературными данными [4]. Однако у нашей больной, несмотря на отмену Д-пеницилламина, отмечалось нарастание клинической симптоматики васкулита, потребовавшее агрессивной иммуносупрессивной терапии и повторного курса индукционной терапии. Это несколько противоречит классическому представлению о течении лекарственно-индуцированно-

го васкулита. Поэтому нами было принято решение продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию Мофетилом микофенолата (Майфортик) не менее 1 года с последующей отменой препарата при отсутствии данных об активности васкулита.

Прогноз пациентов с АНЦА-ассоциированным малоиммунным гломерулонефритом в рамках системного васкулита зависит от клинико-лабораторной картины в дебюте болезни и морфологических изменений в почечной ткани. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: возраст более 50 лет, тяжелое почечное поражение, требующее заместительной почечной терапии, системное органное вовлечение с поражением миокарда и нервной системы, протеинурия более 1 г/л [2]. Морфологическими факторами неблагоприятного прогноза являются склерозирующие варианты гломерулонефрита, формирование фиброзных полулуний более чем в 75% гломерул [12, 13]. У нашей больной в дебюте васкулита отсутствовали признаки миокардита и поражения нервной

системы, отмечались повышение креатинина до 232 мкмоль/л, протеинурия более 1 г/сут, при морфологическом исследовании нефробиоптата у девочки имел место фокально-сегментарный гломерулосклероз с полулуниями в 57% гломерул. Поэтому нефрологический прогноз пациентки можно определить как «относительно благоприятный». Витальный прогноз зависит от эффективности терапии двух заболеваний.

Таким образом, у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, получавшего более 4 лет лечение D-пеницилламином, развился классический микроскопический полиангиит с поражением почек (малоиммунный фокально-сегментарный некротизирующий гломерулонефрит) и легких (геморрагический альвеолит), что послужило показанием для назначения базисной терапии микроскопического полиангиита и замены D-пеницилламина на цинктерал.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Watts R, Lane S, Bentham G, Scott D. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (2): 414–419.
2. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Norsk Epidemiology.* 2008; 18: 37–48.
3. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012; 14: 481–493.
4. Radic M, Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *The Journal of medicine.* 2012; 70: 12–17.
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 310–317.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. European Association for study of liver. *Journal of Hepatology.* 2012; 56: 671–685.
7. Theodoni G, Printza N, Karyda S, et al. D-penicillamine induced membranous glomerulonephritis in a children with Wilson’s disease. *Hipokratia.* 2012; 16 (1): 94.
8. Mokuda S, Onishi M, Takasugi K. D-penicillamine-induced glomerulonephritis with crescent formation: remission following drug discontinuation. *Indian J. Nephrol.* 2013; 23: 226–228.
9. Nanke Y, Akama H, Terai C, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis with D-penicillamine. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 360 (6): 398–402.
10. Sternlieb I, Bennett B, Scheinberg I. D-penicillamine induced Goodpasture’s syndrome in Wilson’s disease. *Ann. Intern. Med.* 1975; 82 (5): 673–676.
11. Bienaime F, Clerbaux G, Plaisier E, et al. D-penicillamine-induced ANCA-associated crescentic glomerulonephritis in Wilson disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (5): 821–825.
12. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1392–1399.
13. Hauer H, Bajema J, van Houwelingen H, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002; 61: 80–89.