



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients treated with methimazole: a prospective Brazilian study[☆]



Gabriela Costa Andrade , Flavia Coimbra Pontes Maia ,
Gabriela Franco Mourão , Pedro Wesley Rosario * e Maria Regina Calsolari

Programa de Pós-graduação e Serviço de Endocrinologia, Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 22 de fevereiro de 2018; aceito em 28 de maio de 2018
Disponível na Internet em 4 de setembro de 2019

KEYWORDS

Antineutrophil
cytoplasmic
antibodies;
Methimazole;
Vasculitis

Abstract

Introduction: The side effects of antithyroid drugs are well known. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis is a severe adverse reaction. Most studies evaluating antineutrophil cytoplasmic antibodies related to antithyroid drugs have been carried out with patients treated with propylthiouracil, but less information is available for methimazole. Furthermore, most studies that investigated antineutrophil cytoplasmic antibodies related to antithyroid drugs were conducted on Asian populations.

Objective: To evaluate the frequency of antineutrophil cytoplasmic antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive vasculitis in an adult population of Brazilian patients treated with methimazole.

Methods: This was a prospective study. We evaluated patients ≥ 18 years with Graves' disease who have been using methimazole for at least 6 months (Group A, $n = 36$); with Grave's disease who had been previously treated with methimazole but no longer used this medication for at least 6 months (Group B, $n = 33$), and with nodular disease who have been using methimazole for at least 6 months (Group C, $n = 13$).

Results: ANCA were detected in 17 patients (20.7%). Four patients (4.9%) had a strong antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive test. The frequency of antineutrophil cytoplasmic antibodies was similar in the groups. When Groups A and B were pooled and compared to Group C to evaluate the influence of Grave's disease, and when Groups A and C were pooled and

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.014>

[☆] Como citar este artigo: Andrade GC, Maia FC, Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients treated with methimazole: a prospective Brazilian study. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:636–41.

* Autor para correspondência.

E-mail: pedrowsrosario@gmail.com (P.W. Rosario).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

compared to Group B to evaluate the influence of methimazole discontinuation, no difference was found in the frequency of antineutrophil cytoplasmic antibodies. No difference was observed in sex, age, etiology of hyperthyroidism, anti-TSH receptor antibodies, dose or time of methimazole use between patients with versus without antineutrophil cytoplasmic antibodies. The titers of these antibodies were not correlated with the dose or time of methimazole use. None of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive patient had clinical event that could potentially result from vasculitis.

Conclusion: This clinical study of a Brazilian population shows a considerable frequency of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients treated with methimazole but the clinical repercussion of these findings remains undefined.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

ANCA;
Metimazol;
Vasculite

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos em pacientes tratados com metimazol: um estudo prospectivo brasileiro

Resumo

Introdução: Os efeitos adversos de drogas antitireoidianas são conhecidos. Vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos é uma reação adversa grave. A maioria dos estudos que avaliam anticorpos anticitoplasma de neutrófilos relacionado a drogas antitireoidianas envolveu pacientes tratados com propiltiouracil, entretanto menos informação se encontra disponível para o metimazol. Além disso, a maioria dos estudos que investigaram anticorpos anticitoplasma de neutrófilos relacionado a drogas antitireoidianas foi conduzida em populações asiáticas.

Objetivo: Avaliar a frequência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e vasculite anticorpos anticitoplasma de neutrófilos-positivo em uma população adulta de pacientes brasileiros tratados com metimazol.

Método: Este foi um estudo prospectivo. Avaliamos pacientes ≥ 18 anos com doença de Graves com o uso de metimazol há pelo menos seis meses (Grupo A, $n = 36$); com doença de Graves previamente tratados com metimazol, mas que não usaram esse medicamento por pelo menos seis meses (Grupo B, $n = 33$) e com doença nodular em uso de metimazol há pelo menos seis meses (Grupo C, $n = 13$).

Resultado: Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos foram detectados em 17 pacientes (20,7%). Quatro pacientes (4,9%) tinham anticorpos anticitoplasma de neutrófilos fortemente positivos. A frequência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos foi semelhante nos grupos. Quando os Grupos A e B foram somados e comparados ao Grupo C para avaliar a influência da doença de Graves, e quando os Grupos A e C foram somados e comparados ao Grupo B para avaliar a influência da interrupção do metimazol, não foi encontrada diferença na frequência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Não houve diferença em relação a sexo, idade, etiologia do hipertireoidismo, anticorpos antirreceptor de TSH, dose ou tempo de uso de metimazol entre pacientes com e sem anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Os títulos desses anticorpos não se correlacionaram com dose ou tempo de uso de metimazol. Nenhum paciente anticorpos anticitoplasma de neutrófilos-positivo apresentou evento clínico resultante de vasculite.

Conclusão: Este estudo clínico de uma população brasileira apresenta frequência considerável de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos em pacientes tratados com metimazol, mas a repercussão clínica desse achado permanece indefinida.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Drogas antitireoidianas (DAT) são amplamente prescritas para o tratamento do hipertireoidismo. Em muitos pacientes com doença de Graves, o tratamento com essas drogas é

iniciado e subsequentemente descontinuado, na persistência do eutireoidismo, enquanto nos casos em que a manutenção do eutireoidismo não é possível após a suspensão da droga, o paciente pode ser tratado definitivamente por cirurgia ou iodo radioativo ou pode ser mantido em

terapia com DAT em longo prazo.¹⁻⁵ Diferente de alguns anos atrás, a última possibilidade tem tido aceitação crescente.²⁻⁵

Os efeitos colaterais do DAT são bem conhecidos. Tal como a hepatotoxicidade e a agranulocitose, a vasculite associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, do inglês *Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*) é uma reação adversa grave.^{1,2,6} Em contraste com os outros efeitos adversos que geralmente ocorrem nos primeiros meses de uso de DAT, a frequência de vasculite ANCA-positiva parece aumentar com a duração da terapia.^{2,6} Assim, em pacientes que não apresentam reações adversas a medicamentos nos primeiros meses de tratamento, a preocupação com os efeitos colaterais é menor, exceto pela vasculite ANCA-positiva.

A maioria dos pacientes ANCA-positivos não apresenta vasculite clínica.^{2,6} No entanto, uma vez que a presença desses anticorpos é a condição necessária para o evento clínico, o conhecimento sobre a relação entre o uso de DAT e um teste positivo para ANCA é importante. A maioria dos estudos que avaliaram ANCA relacionados às DAT envolveu pacientes tratados com propiltiouracil (PTU), enquanto há menos informações disponíveis para o metimazol (MMI).^{2,6} Deve-se observar que o MMI é a DAT de escolha, exceto no primeiro trimestre de gestação.^{1,2} Além disso, a maioria dos estudos que investigaram ANCA e/ou vasculite ANCA-positiva relacionada às DAT foi conduzida em populações asiáticas e a informação para populações americanas é, portanto, escassa.^{2,6} A maior e mais recente revisão sobre esse tópico⁶ identificou apenas três estudos que avaliaram a frequência de ANCA em pacientes não asiáticos tratados com MMI e nenhum deles foi feito na América.⁶ Nossa pesquisa bibliográfica não encontrou ensaio clínico com essas características que tenha sido publicado após esta revisão.

Por essas razões, o objetivo deste estudo clínico prospectivo foi avaliar a frequência de ANCA e vasculite ANCA-positiva em uma população adulta de pacientes brasileiros tratados com MMI.

Método

Estudo prospectivo. Foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local (CAAE 72093917.6.0000.5138 / n° 2.194.997) e os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Pacientes de ambos os sexos com idade ≥ 18 anos, consecutivamente atendidos entre junho e outubro de 2017 no ambulatório de tireoide do serviço de endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, foram inicialmente selecionados. Os pacientes foram incluídos no estudo quando atenderam a um dos seguintes critérios: (i) diagnóstico da doença de Graves e uso de MMI por pelo menos seis meses (Grupo A); (ii) diagnóstico da doença de Graves em remissão e tratamento prévio com MMI, mas sem uso dessa medicação por pelo menos seis meses (Grupo B), ou (iii) diagnóstico de doença nodular tóxica e uso de MMI por pelo menos seis meses (Grupo C). O diagnóstico de hipertireoidismo foi feito quando as concentrações de TSH estavam persistentemente $< 0,1$ mUI/L e os níveis de T4 livre e/ou T3 estavam elevados. A etiologia foi definida com base na presença de oftalmopatia, anticorpos antirreceptor de TSH

(TRAb) circulantes e exames de imagem (ultrassonografia e cintilografia) e revelou bócio com hiper captação difusa ou nódulo (s) com hiper captação focal e supressão de tecido remanescente. Foram excluídos pacientes expostos a outros fármacos também associados a um resultado positivo para ANCA, tais como hidralazina, alopurinol, sulfasalazina, D-penicilamina, minociclina e metotrexato.

Todos os pacientes foram submetidos à mensuração de ANCA e investigação de eventos clínicos que poderiam ser potencialmente decorrentes de vasculite (condições sistêmicas, cutâneas, respiratórias, renais e neurológicas)⁶ e que ocorreram entre o início do tratamento com MMI e avaliação neste estudo. Os pacientes estavam em estado eutireoideo quando os testes para ANCA foram feitos.

De acordo com as recomendações internacionais, a triagem para ANCA foi feita por imunofluorescência indireta devido à sua alta sensibilidade.^{6,7} Quando o teste era positivo (considerando títulos de positividade iguais ou acima de 1/20), esse método revelava dois padrões de fluorescência: citoplasmática (c-ANCA) ou perinuclear (p-ANCA). Títulos iguais ou superiores a 1/80 foram considerados fortemente positivos.⁸

O teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado foram usados na análise estatística (comparação entre os grupos). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

As características dos pacientes são mostradas na [tabela 1](#).

ANCA foram detectados em 17 pacientes (20,7%), inclusive p-ANCA em 15 e c-ANCA em 2. Quatro pacientes (4,9%) apresentaram um teste fortemente positivo para ANCA. A frequência de ANCA foi semelhante nos três grupos ([tabela 1](#)). Quando os Grupos A e B foram agrupados e comparados ao Grupo C para avaliar a influência da doença de Graves na frequência de ANCA, uma diferença aparente foi observada, mas essa diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,28$). Além disso, quando os Grupos A e C foram agrupados e comparados ao Grupo B para avaliar a influência da interrupção do MMI na frequência de ANCA, nenhuma diferença foi encontrada ($p = 0,58$).

Os pacientes com ANCA foram comparados àqueles sem ANCA e nenhuma diferença foi observada em relação a sexo, idade, etiologia do hipertireoidismo, presença de TRAb, dose ou tempo de uso de MMI ([tabela 2](#)). Em pacientes com ANCA, os títulos desses anticorpos não foram correlacionados com a dose ou tempo de uso de MMI.

Finalmente, nenhum dos 17 pacientes ANCA-positivos expostos ao MMI apresentou um evento clínico que poderia ser resultante de vasculite. Sintomas cutâneos transitórios não atribuíveis à vasculite foram observados em cinco pacientes (6%), sem diferença entre aqueles com e sem ANCA ($p = 0,35$).

Discussão

Algumas características do presente estudo merecem destaque. Os pacientes incluídos no presente estudo foram expostos ao MMI. O MMI é a droga de escolha para o tratamento do hipertireoidismo, exceto no primeiro trimestre de gestação.^{1,2} Além disso, em contraste com o

Tabela 1 Características dos pacientes e frequência de ANCA nos grupos estudados

	Grupo A (n = 36)	Grupo B (n = 33)	Grupo C (n = 13)
Sexo, Feminino (F)/ Masculino (M)	24 F/12 M	27 F/6 M	11 F/2 M
Idade (média, anos)	52	54	74
Dose de MMI (média, mg/dia)	14	16 ^a	10
Tempo de uso de MMI (média, meses)	60	84 ^a	60
Tempo sem MMI (média, meses)	–	36	–
TRAb-positivo	20 (55,5%)	17 (51,5%)	0
Teste ANCA-positivo ^e	8 (22,2%) ^b	8 (24,2%) ^c	1 (7,7%) ^d
Teste ANCA-fortemente positivo ^f	1 (2,7%)	2 (6%)	1 (7,7%)

Grupo A, doença de Graves com uso de MMI por pelo menos seis meses; Grupo B, doença de Graves sem MMI há pelo menos seis meses; Grupo C, doença nodular tóxica com uso de MMI por pelo menos seis meses.

ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MMI, metimazol; TRAb, anticorpos antirreceptor de TSH.

^a Considerando o tempo em que os pacientes foram tratados com MMI.

^b ANCA-positivos detectados após 6, 14, 22, 24, 36, 38, 74 e 144 meses com uso de MMI, respectivamente.

^c Esses pacientes foram tratados com MMI por 10, 19, 27, 36, 41, 48 e 51 meses, respectivamente.

^d ANCA-positivos detectados após 36 meses com uso de MMI.

^e Grupo A vs. B ($p=0,5$); Grupo A vs. C ($p=0,4$); Grupo B vs. C ($p=0,4$).

^f Grupo A vs. B ($p=0,6$); Grupo A vs. C ($p=0,5$); Grupo B vs. C ($p=1,0$).

Tabela 2 Comparação de pacientes com e sem ANCA

	ANCA-positivos (n = 17)	ANCA-negativos (n = 65)	p-valor
Sexo, Feminino (F)/Masculino (M)	15 F/2 M	47 F/18 M	0,2
Idade (média, anos)	59,4	55,2	0,4
Etiologia do hipertireoidismo, doença de Graves (DG)/ doença nodular (DN)	16 DG/1 DN	53 DG/12 DN	0,3
TRAb-positivo	10 (58,8%)	27 (41,5%)	0,3
Dose de MMI (média, mg/dia) ^a	12	15	0,7
Tempo de uso de MMI (média, meses) ^a	60	72	0,9

ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MMI, metimazol; TRAb, anticorpos antirreceptor de TSH.

^a Considerando o tempo em que os pacientes que deixaram de usar o MMI foram tratados.

PTU, a associação do MMI com um teste ANCA positivo é muito menos estudada.^{2,6} Embora existam relatos de casos, há poucos estudos clínicos que avaliem a frequência de ANCA em pacientes tratados com MMI e um número ainda menor que envolve populações não asiáticas^{2,6} e nenhum deles foi conduzido na América. Além de ser o primeiro relato que investigou essa ocorrência em uma população brasileira, nosso estudo foi prospectivo e incluiu pacientes consecutivos, fato que minimiza a possibilidade de sub ou superestimação da frequência de ANCA. A avaliação de três grupos expostos ao MMI também permitiu explorar a influência da doença de Graves e da interrupção do fármaco sobre um teste ANCA-positivo.

A frequência de ANCA em nossos pacientes expostos ao MMI foi de 20%. Estudos anteriores relataram resultados variáveis de um teste ANCA-positivo em pacientes tratados com MMI: 0%,^{9–11} 3,5%,¹² 7%,^{13–16} e 16%.¹⁷ Embora a frequência encontrada em nosso estudo não tenha sido baixa, é importante reconhecer que não avaliamos pacientes não expostos ao MMI para comparação. Seis estudos prévios que avaliaram ANCA em pacientes tratados com MMI incluíram um grupo controle, não tratado com DAT.^{9–11,13,16,17} Nesses estudos, a presença de ANCA foi incomum em pacientes

não expostos às DAT, com uma frequência que variou de 0% a 6%. Além disso, especificamente na população adulta brasileira, a frequência de ANCA em adultos sem doença autoimune foi de 0%.^{18,19} Em pacientes tratados apenas com MMI (sem PTU), a frequência de ANCA também foi baixa em cinco dos seis estudos, variou de 0% a 9%.^{9–11,13,16} Entretanto, um estudo maior relatou uma maior frequência de ANCA em pacientes tratados com MMI (15,9% vs. 3,8%).¹⁷ Quando os resultados desses estudos foram compilados,^{9–11,13,16,17} a presença de ANCA foi detectada em 3/161 (1,9%) pacientes não expostos à DAT versus 44/405 tratados com MMI (10,9%) ($p=0,0002$). Também encontramos ANCA em um paciente com doença nodular tóxica. Isso sugeriu que um teste de anticorpos positivo relacionado ao uso de MMI não ocorre apenas em pacientes com doença autoimune da tireoide (Graves). Apenas dois estudos clínicos anteriores que avaliaram ANCA em pacientes tratados com MMI incluíram doença nodular^{13,15} e um deles também relatou um paciente com bócio multinodular e teste ANCA-positivo.¹³ Finalmente, apesar da homologia entre tiroperoxidase (TPO) e mieloperoxidase (MPO), um teste p-ANCA positivo (cujo principal antígeno é MPO) não é devido à reatividade cruzada com TPOAb.¹⁷

No presente estudo, nenhum dos pacientes com ANCA apresentou vasculite clínica. Reconhecemos que o acompanhamento em longo prazo é necessário para garantir que os nove pacientes com ANCA mantidos em uso de MMI não manifestarão a doença. Na série de Harper et al.,¹⁷ em um estudo que envolveu o maior número de pacientes ANCA-positivos tratados com MMI, nenhum dos 40 participantes apresentou vasculite clínica. Esses dados sugerem que é improvável que um teste ANCA-positivo em pacientes tratados com MMI resulte em repercussões clínicas. A raridade da ocorrência de vasculite em pacientes mantidos em baixa dose de MMI por muitos anos^{3,4} apoia essa hipótese. No entanto, o melhor tratamento após a detecção de ANCA em pacientes assintomáticos com o uso de MMI permanece indefinido.

Há pouca informação disponível sobre o comportamento dos ANCA após a interrupção de MMI.⁶ Um estudo mostrou uma redução em ANCA após a interrupção das DAT (PTU na maioria dos casos) em 98% dos pacientes, mas a normalização foi encontrada em apenas 18%.²⁰ Por outro lado, outro estudo demonstrou um teste ANCA negativo em 90% dos pacientes dois anos após a interrupção de PTU.²¹ O tempo necessário para a normalização dos anticorpos e se existe uma diferença entre pacientes tratados com PTU ou MMI são fatos que permanecem desconhecidos. Nosso achado de uma prevalência semelhante em pacientes sob tratamento *versus* aqueles sem tratamento por pelo menos seis meses (média de três anos) sugere que um possível declínio ou teste ANCA negativo não ocorre em curto prazo.

Reconhecemos algumas limitações do presente estudo que já foram abordadas nos parágrafos anteriores. Primeiro, a amostra não era grande. No entanto, reiteramos que este estudo clínico prospectivo foi o primeiro a envolver uma população brasileira. Segundo, considerando a limitação de nosso ambulatório, que recebe pacientes com hipertireoidismo que já fazem uso de DAT, não tivemos um grupo não tratado com MMI e, portanto, usamos os dados de estudos comparativos anteriores. Terceiro, o seguimento em longo prazo é desejável, pois pode aumentar a frequência de detecção de ANCA, identificar vasculites clínicas em pacientes com ANCA que continuam em tratamento e mostrar o curso dos anticorpos após a interrupção do MMI. Finalmente, os ANCA foram medidos por imunofluorescência indireta (IFI). Se o resultado fosse positivo, os testes Elisa para MPO-ANCA e PR3-ANCA seriam feitos a seguir.⁷ Essa etapa não foi feita no presente estudo. No entanto, enfatizamos que especificamente em casos com positividade de p-ANCA por IFI, observada em 15/17 dos pacientes presentes, geralmente há concordância com MPO-ANCA 3+ ou 2+.⁷ Mesmo nos casos com MPO-ANCA negativo ou 1+, esse resultado pode ocorrer em vasculite tratada, inativa ou recidivante⁷ e, portanto, não pode ser considerado irrelevante.

Conclusão

Este estudo clínico prospectivo de uma população brasileira mostra uma frequência considerável de ANCA em pacientes tratados com metimazol. No entanto, como nenhum dos pacientes positivos para ANCA apresentou vasculite clínica,

a repercussão clínica desse achado permanece indefinida e requer mais estudos.

Padrões éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 72093917.6.0000.5138/ n° 2.194.997) e os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:205–32.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343–421.
3. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, Sheikholeslami F, Tohidi M, Mehrabi Y. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med.* 2012;15:477–84.
4. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS. Outcomes in Relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid.* 2015;25:1282–90.
5. Léger J, Carel JC. Management of endocrine disease: arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:R59–67.
6. Balavoine AS, Glinoe D, Dubucquoi S, Wémeau JL. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? *Thyroid.* 2015;25:1273–81.
7. Savage J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:312–8.
8. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Rangel Velázquez S, Sánchez Rodríguez V, Ramos Ríos MA, Fuentes Smith LE. Antineutrophil cytoplasm antibody: positivity and clinical correlation. *Reumatol Clin.* 2015;11:17–21.
9. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4270–3.
10. Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2000;10:595–9.
11. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, Xin G, Gao Y, Wang HY. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr Res.* 2004;30:205–13.
12. Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil

- cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J*. 2002;49:329–34.
13. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:587–90.
 14. Huang CN, Hsu TC, Chou HH, Tsay GJ. Prevalence of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil or methimazole in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2004;103:274–9.
 15. Slot MC, Links TP, Stegeman CA, Tervaert JW. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum*. 2005;53:108–13.
 16. Chen LQ, Zhang XL, Wu HY, Guo S, Li XZ. Relationship between methimazole and antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008;46:446–9.
 17. Harper L, Chin L, Daykin J, Allahabadia A, Heward J, Gough SC, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated–antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol*. 2004;60:671–5.
 18. Cabral VL, Miszputen SJ, Catapani WR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:412–5.
 19. Nisihara RM, de Carvalho WB, Utiyama SR, Amarante H, Baptista ML. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2309–15.
 20. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2806–11.
 21. Yazisiz V, Ongüt G, Terzioğlu E, Karayalçın U. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment. *Int J Clin Pract*. 2010;64:19–24.