

Granulomatosis de Wegener: comunicación de un caso

Anahi Demosthene Sterling,* Marlen Izquierdo González,** Ilsa García Estrada,***
Yenisey Pérez Lobaina****

RESUMEN

Se comunica un caso de granulomatosis de Wegener que se manifestó con síntomas respiratorios. Se revisó la literatura sobre el tema, en especial lo referente a la importancia de la valoración clínica y los estudios imagenológicos para el diagnóstico de la enfermedad, así como las modalidades terapéuticas disponibles.

Palabras clave: granulomatosis de Wegener, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

We communicate a case of Wegener granulomatosis diagnosed by low and upper respiratory manifestations. We reviewed related literature, and discussed the importance and usefulness of the clinical findings and image studies in diagnosis of this disease, as well as the different therapeutic modalities used in recent years.

Key words: Wegener granulomatosis, diagnostic, treatment.

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad de origen desconocido que se distingue por un complejo clínico-patológico en el contexto de una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias altas y bajas, glomerulonefritis y grados variables de vasculitis de vasos de pequeño calibre. En 1931, Heinz Klinger describió el primer caso. En 1954, Jacob Godman y col. ampliaron estos conceptos y depuraron los aspectos patológicos de la enfermedad. En la década de 1980 se observó que la presencia de un patrón especial en la inmunofluorescencia, llamado patrón citoplasmático de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), tenía especificidad de 95% para

el diagnóstico; también se encontró que los anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3) se correlacionan con la existencia de ANCA y de este tipo de granulomatosis. En la misma década empezó a considerarse su importancia patogénica y a vincularse los títulos de los ANCA con el grado de actividad de la enfermedad.¹⁻³

La granulomatosis de Wegener es un padecimiento poco frecuente que se manifiesta a cualquier edad, con un ligero aumento en la madurez; afecta a hombres y mujeres en proporción similar, y es más común en personas de raza blanca. Los casos nuevos ocurren principalmente en las estaciones de primavera (34.5%) e invierno (29.8%), dato que para algunos investigadores apunta hacia un origen viral en el que participan agentes como el parvovirus B19, que podría producir un cambio genómico y, en consecuencia, uno fenotípico en los neutrófilos y fagocitos mononucleares en las vías respiratorias superiores.^{4,5}

Por lo regular, al inicio de la enfermedad el sujeto experimenta síntomas generales como: fiebre, anorexia y pérdida de peso.⁶

El 92% de los pacientes muestra daño de las vías respiratorias superiores, en especial la nariz, los senos paranasales y los oídos. El padecimiento se distingue por rinitis y sinusitis con secreciones serosanguinolentas, epistaxis, dolor nasal y úlceras dolorosas que no ceden con los tratamientos convencionales. La otitis serosa

* Residente de primer grado en medicina interna.

** Residente de segundo grado en medicina interna.

*** Residente de primer grado en otorrinolaringología.

**** Residente de primer grado en medicina general integral.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

Correspondencia: Dra. Marlen Izquierdo González. Servicio de Medicina Interna, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11B, Playa C, La Habana, Cuba. Correo electrónico: mig@infomed.sld.cu

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Demosthene SA, Izquierdo GM, García EI, Pérez LY. Granulomatosis de Wegener: comunicación de un caso. Rev Esp Med Quir 2009;14(1):40-45.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

media es la manifestación ótica más común, le sigue la pérdida auditiva de tipo conductivo debida a daño de las trompas de Eustaquio, perforaciones timpánicas, lesiones del oído medio y condritis.^{6,7} La afección traqueobronquial se caracteriza por hallazgos broncoscópicos como: estenosis subglótica (17%), traqueobronquitis ulcerosa con o sin pseudotumor inflamatorio (60%), estenosis traqueobronquial sin inflamación (13%) y hemorragia de fuente no identificable (4%).⁸⁻¹⁰

En 85% de los casos la enfermedad afecta las vías respiratorias inferiores. El espectro clínico va desde daño asintomático (34%) hasta severo (17%), que puede poner en riesgo la vida. Los síntomas más comunes son: tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico.¹⁰

Un 18% de los pacientes sufre manifestaciones renales, que consisten básicamente en hematuria, hipertensión arterial y edemas de diferentes grados, que en 70% de los casos aparecen en los primeros dos años. El avance a formas severas puede ocurrir en pocos días. La hipertensión arterial es poco frecuente, incluso cuando el daño renal es severo.^{11,12}

También pueden afectarse las articulaciones (artritis monoarticular y poliarticular, artralgiás y mialgiás); los ojos, ya sea por contigüidad de un proceso inflamatorio o como consecuencia directa del fenómeno vasculítico o autoinmunitario (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis, úlceras corneales, lesiones de la retina, neuropatía óptica isquémica, hemorragia vítrea y glaucoma); la piel (lesiones vesiculares, púrpura palpable, úlceras); el sistema nervioso (lesión de pares craneales por extensión a partir de los senos paranasales, mononeuritis múltiple, lesión tipo masa en el sistema nervioso central, paquimeningitis, hemorragias intracerebral y subaracnoidea) y el sistema cardiovascular (pericarditis, miocarditis, vasculitis coronaria expresada por angina, infartos o trastornos del ritmo). Con menor frecuencia se afectan el tubo digestivo, la subglotis, la tráquea, las vías genitourinarias, la próstata, la vulva, el cuello del útero, la uretra, la tiroides, el hígado, las mamas y las glándulas parótidas.^{1,13-18}

En 86% de los casos pueden observarse algunas formas de morbilidad permanente, como: pérdida auditiva, deformidad nasal, estenosis traqueal, disminución de la visión, restricción pulmonar o lesión renal.

Las cifras de mortalidad se han modificado gracias a los nuevos tratamientos. Primero con el advenimiento

de los glucocorticoides, en la década de 1950, y más tarde con la adición de ciclofosfamida, que produce remisión de la enfermedad en 75% de los casos. Las recaídas son comunes (50%); sin embargo, se están ensayando tratamientos de mantenimiento a largo plazo. La muerte ocurre principalmente por insuficiencia renal, enfermedad pulmonar e infecciones.¹⁹⁻²¹

Los datos de laboratorio muestran elevación de los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) que son buenos indicadores de actividad. Entre 65 y 75% de los pacientes tienen anemia normocítica normocrómica, y 40% leucocitosis, trombocitosis o ambas, aunque son signos inespecíficos. La leucopenia y la trombocitopenia son consecuencia del tratamiento. En 60% de los casos hay positividad en el factor reumatoide. Las inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA) aumentan en momentos de actividad de la enfermedad. Las cifras de complemento suelen ser normales o ligeramente altas. Las crioglobulinas rara vez son positivas, al igual que los anticuerpos antinucleares y las células LE. Se han descrito casos aislados de coagulopatía de consumo. El examen parcial de orina muestra grados variables de hematuria, proteinuria y cilindruria (principalmente de tipo hemático). La determinación de ANCA constituye una prueba muy útil para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, ya que tienen sensibilidad de 66% y especificidad de 98%. Sus títulos son importantes como marcadores de actividad de la enfermedad.^{1,6}

El principal hallazgo en la radiografía de tórax son los nódulos pulmonares que se localizan frecuentemente en los lóbulos inferiores y medios, y que miden entre 1 y 5 cm de diámetro. Pueden cavitarse o tener patrones migratorios. Por lo regular, duran 8 a 12 semanas, aunque se han informado casos más persistentes. Puede haber derrames pleurales, infiltrados alveolares difusos a consecuencia de una hemorragia alveolar, linfadenopatías hiliares y mediastinales, y daño intersticial. La TAC de tórax define mejor estos hallazgos radiológicos.^{2,3,22}

La broncoscopia muestra diferentes patrones de afectación traqueobronquial y permite la toma de biopsias. El estudio microscópico del lavado broncoalveolar muestra abundantes neutrófilos, a diferencia de la tuberculosis o la sarcoidosis, en las que predomina el patrón linfocitario.^{8,10,23}

El análisis histopatológico constituye el pilar diagnóstico de la enfermedad, ya que revela inflamación granulomatosa necrosante y vasculitis, sobre todo traqueobronquial y de las vías respiratorias superiores. Las lesiones granulomatosas muestran necrosis central y células gigantes de Langhans. En las arterias, venas y capilares hay necrosis fibrinoide con infiltrado mixto polimorfonuclear y linfocitario. En 9% de los casos se pueden apreciar granulomas en la pared vascular. El parénquima pulmonar tiene áreas de necrosis de bordes irregulares (aspecto geográfico), con microabscesos y una reacción inflamatoria extravascular inespecífica. También se observan: infiltrado con eosinófilos, hemorragia alveolar, fibrosis intersticial, neumonitis por colesterol, neumonía lipoidea y diversos cambios bronquiales, como: bronquiolitis necrosante, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, granulomatosis broncocéntrica, bronquiolitis folicular y estenosis bronquial.²²⁻²⁵

El pronóstico de los pacientes con granulomatosis de Wegener generalizada que no son tratados es malo, ya que 90% fallecen en poco tiempo, debido a insuficiencia renal o respiratoria. No obstante, se puede lograr una remisión duradera con el tratamiento con agentes citotóxicos, como ciclofosfamida combinada con corticoesteroides. En casos poco graves se administra metotrexato con corticoesteroides, régimen que genera un índice de remisión de 75%. También puede indicarse cuando hay intolerancia o contraindicación a la ciclofosfamida, o en esquemas de mantenimiento, ya que es menos tóxico.^{13,19,21,26}

Se ha sugerido que la trimetoprima con sulfametoxazol disminuyen la incidencia de brotes en las lesiones nasales y vías respiratorias superiores; sin embargo, no se ha demostrado que prevengan las recaídas con afectación renal o pulmonar. Otras alternativas para el tratamiento de esta enfermedad son: gammaglobulina IV, plasmaféresis, ciclosporina, etoposide, micofenolato mofetil y, recientemente, la terapia anticitocinas.^{20,27-30}

El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos de estenosis traqueal que no remite con la infiltración de esteroides; se coloca un *stent* o se inicia terapia con láser. Si la obstrucción pone en riesgo inminente la vida del paciente, se debe realizar traqueostomía. En última instancia puede requerirse la resección quirúrgi-

ca. Las deformidades nasales se corrigen al menos un año después de que se controló la enfermedad. Cuando los síntomas locales son recurrentes, como en el caso de las neumonías posobstructivas que no responden a la terapia bajo broncoscopia, se realiza lobectomía o neumonectomía.^{8,22}

En este padecimiento es frecuente el daño ótico; incluso 85% de los pacientes sufren otitis media. En el caso que se comunica, la granulomatosis provocó otitis media, que fue la razón por la que la paciente buscó atención otorrinolaringológica sin resultados.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Una mujer blanca de 43 años de edad acudió al servicio de urgencias debido a que experimentaba dificultad para tragar. Entre sus antecedentes mencionó que fumaba media cajetilla de cigarros al día, y que había sufrido una perforación traumática de la membrana timpánica derecha en la infancia. Seis meses antes se le diagnosticó otitis media derecha y se le prescribió tratamiento local con antibióticos e instilaciones con soluciones antisépticas, lo cual redujo de manera parcial e intermitente los síntomas. Dos meses previos al ingreso tuvo parálisis facial periférica derecha, que se trató favorablemente con prednisona y complejo vitamínico B. Pese a la mejoría, persistió el dolor y las parestesias en la región periauricular y mastoidea, que progresivamente se extendieron a la región temporoparietal del mismo lado. Una semana antes de ser hospitalizada experimentó una nueva parálisis facial periférica derecha y tos seca pertinaz, por lo que se retomó el tratamiento con prednisona y vitaminas, que tuvo resultados desfavorables e, incluso, se agregó dificultad para tragar y rinolalia.

Al examen físico inicial se observó palidez cutáneo-mucosa, discreto borramiento del surco nasogeniano y debilidad muscular del párpado derecho, desplazamiento de la úvula a la izquierda, dolor a la palpación en la región mastoidea derecha, perforación de la membrana timpánica sin secreción ótica ipsilateral, y pequeñas adenopatías en ambas cadenas cervicales y en la submaxilar izquierda, no dolorosas ni movibles; todo esto confirmó la parálisis facial periférica y velopalatina derecha.

Se indicaron varios estudios, entre ellos la TAC de cráneo simple, la cual no reveló alteraciones craneoen-

cefálicas que justificaran la afectación múltiple de los pares craneales (VII, VIII, IX, X, XI).

En la radiografía de tórax, en vista anteroposterior, se notó una imagen radioopaca nodular bien delimitada en el vértice derecho, con otra más pequeña en el vértice izquierdo, de aspecto cavitario, con paredes gruesas e imagen radioopaca en su interior.

En la tomografía de tórax se apreciaron imágenes cavitarias hacia ambos vértices, de paredes gruesas y con algunas tabicaciones en la parte superior de la cavidad derecha, ubicadas en el segmento posteroapical, así como micronódulos calcificados en el hemitórax derecho (figura 1).



Figura 1. TAC de tórax que muestra imágenes cavitarias hacia ambos vértices, de paredes gruesas. Se observan algunas tabicaciones en la parte superior de la cavidad derecha, ubicadas en el segmento posteroapical, y micronódulos calcificados en el hemitórax derecho.

Los resultados de la hematocimetría fueron: hemoglobina, 10.6 g/dL; hematócrito, 0.32; leucocitos, $11.2 \times 10^9/L$, con conteo diferencial normal; plaquetas, $568 \times 10^9/L$ y valor de sedimentación globular de 67 mm. Los valores de hemoquímica fueron normales. El hierro sérico fue de 5.04 y la ferritina de 106, con un extendido de sangre periférica que se distinguía por hipocromía, microcitosis y anisopoiquilocitosis. Los estudios serológicos para VIH y tuberculosis resultaron negativos; en cambio, con la prueba de Mantoux se obtuvo una induración de 10 mm (considerado reactor). La cituria indicó hematías y vestigios de albúmina.

Los exámenes directos y los cultivos de esputos y secreciones nasales y traqueobronquiales obtenidos por

broncoscopia fueron negativos, incluidos los cultivos especiales para tuberculosis, al igual que el análisis citológico de los esputos, el lavado bronquial y el líquido cefalorraquídeo.

Se hizo TAC de cráneo y oído que reveló escasa neumatización en ambas celdas mastoideas, sobre todo en el lado derecho, y ligera estenosis en el oído medio; estos hallazgos se corroboraron con resonancia magnética nuclear. En un estudio contrastado (angioTAC de cráneo) se notó engrosamiento de la nasofaringe en el contorno derecho, con zona de hipercaptación, y borramiento de las estructuras de los espacios preestiloideos, en especial del lado derecho. A ambos extremos del hioides había estructuras ovaladas moderadamente hipercaptantes que sugerían adenopatías (figura 2).

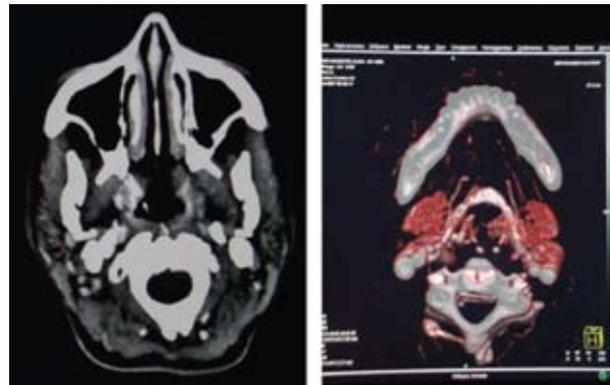


Figura 2. AngioTAC de cráneo que muestra engrosamiento del contorno derecho de la nasofaringe, con una zona de hipercaptación que borra las estructuras de los espacios preestiloideos. A ambos lados del hioides se aprecian estructuras ovaladas moderadamente hipercaptantes en relación con adenopatías.

En el ultrasonido de cuello, la tiroides se apreció de aspecto y tamaño normales, sin quistes ni nódulos, al igual que las glándulas submaxilares, aunque en la izquierda se notó baja ecogenicidad con contornos isoecogénicos, lo que quizá se debió a adenopatías. En el ultrasonido abdominal no se encontraron alteraciones en los riñones, el sistema excretor, la vejiga ni en los demás órganos.

Un segundo examen otorrinolaringológico corroboró un engrosamiento no ulcerado de aspecto tumoral en la pared posterolateral de la nasofaringe, con infiltración del rodete tubario y superficie lisa, del cual se tomó muestra para biopsia.

Durante su hospitalización, la paciente sufrió marcada disfonía y secreción nasal purulenta fétida, así como mayor disfagia, por lo que se le alimentó mediante sonda nasogástrica.

El marcador ANCA MPO resultó negativo y el ANCA PR3, positivo; se obtuvieron títulos elevados de inmunocomplejos circulantes.

La biopsia de la nasofaringe mostró un proceso granulomatoso necrosante con vasculitis leucocitoclástica concomitante y eosinofilia tisular, lo que determinó el diagnóstico de granulomatosis de Wegener (figura 3).

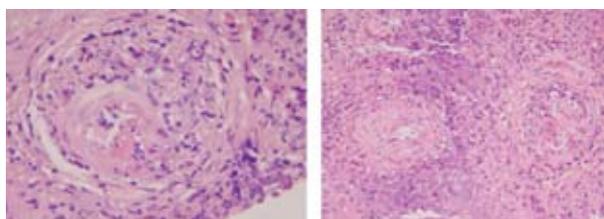


Figura 3. Biopsia de la nasofaringe que indica proceso granulomatoso necrosante con vasculitis leucocitoclástica concomitante y eosinofilia tisular.

Se inició tratamiento con 50 mg de prednisona y 75 mg de ciclofosfamida diarios, lo que indujo el alivio de la parálisis facial y velopalatina derecha, y disminuyó los demás síntomas y las lesiones pulmonares, como se apreció en las radiografías.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que la paciente acudió a consulta por una disfagia reciente, sus antecedentes de otitis media de seis meses de evolución, la afectación múltiple de los pares craneales y las lesiones cavitarias pulmonares permitieron sospechar una vasculitis sistémica. El diagnóstico se confirmó con la biopsia de nasofaringe y la prueba de ANCA. Varios autores coinciden en la importancia de la biopsia de la mucosa nasal y del resultado positivo de la prueba de ANCA para identificar de manera temprana la enfermedad.^{3,6,31-33}

No hay que olvidar el papel de los estudios imagenológicos en el diagnóstico, pues en el caso que aquí se describe la TAC permitió definir las características de las lesiones pulmonares, sustentar la sospecha diagnóstica inicial y localizar la lesión en la nasofaringe, en un sitio de difícil acceso para la exploración física. Con respecto

a la positividad de la prueba de Mantoux, con el resultado negativo de los esputos y cultivos de secreciones traqueobronquiales para tuberculosis se descartó la existencia de esta enfermedad, por lo que se consideró un caso falso positivo debido a una reacción de hipersensibilidad que es común en padecimientos con base inmunológica, como la granulomatosis de Wegener.

El tratamiento administrado indujo la completa remisión de la parálisis facial, la disfagia y la supuración nasal, y una disminución notoria de la disfonía, lo que concuerda con los datos asentados en la literatura, que indican que este fármaco se prescribe en 80 a 90% de los pacientes, con remisión completa en 75% de ellos.^{20,34}

Por esta razón se concluye que a pesar de que la granulomatosis de Wegener es un padecimiento poco frecuente, debe sospecharse en todos los individuos con síntomas respiratorios y renales persistentes y otras manifestaciones sistémicas de inflamación. El diagnóstico se confirma mediante estudios imagenológicos y prueba de ANCA. El pronóstico de los pacientes mejora mientras más pronto se administre el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
2. Cross WL, Ludemann G, Kiefer G, Lehmann H. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986;1:806.
3. Ghinoi A, Pipitone N, Cavazza A, Boiardi L, Salvarani C. Wegener granulomatosis with spleen infarction: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(5):328-33.
4. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE. The epidemiology of Wegener granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.
5. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994;343:1255-8.
6. Rose BD, King TE, Hoffman GS. Clinical manifestation and diagnosis of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis. Up to Date 2001.
7. Shuto J, Suenaga S, Tateyama K, Oribe K, Suzuki M. Acute onset Wegener's granulomatosis presenting as otitis media; a case report. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*

- 2007;110(3):107-10.
8. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:522-6.
 9. Pauls S, Krüger S, Barth TF, Brambs HJ, Juchems MS. Atypical bronchial thickening and ulceration: a rare radiological finding in Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80(956):e175-5.
 10. Yilmaz A, Damadoğlu E, Aksoy F, Düzgün S, et al. A relapsing case of Wegener's granulomatosis presenting as an endobronchial mass. *Tuber Toraks* 2006;54(1):56-60.
 11. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E. Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35:139-47.
 12. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994;24:130-41.
 13. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan GW et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-99.
 14. Yasuhara T, Fukuhara T, Nakagawa M, Terai Y, et al. Wegener granulomatosis manifesting as meningitis. Case report. *J Neurosurg* 2002;97(5):1229-32.
 15. Cruz DN, Segal AS. A patient with Wegener's granulomatosis presenting with a subarachnoid hemorrhage: case report and review of CNS disease associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 1997;17(2):181-6.
 16. Lampolskaia SA. Wegener's granulomatosis: manifestations of skin lesions. *Arkh Patol* 2007;69(3):39-42.
 17. Wilcke JT, Nielsen PK, Jacobsen TN. Reversible complete heart block due to Wegener's granulomatosis. *Int J Cardiol* 2003;89(2-3):297-8.
 18. Schiavone WA, Ahmad M, Ockner SA. Unusual cardiac complications of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1985;88(5):745-8.
 19. Langford CA, Talar Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836-40.
 20. Bachmeyer C, Cadranet JF, Demontis R. Rituximab is an alternative in a case of contraindication of cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(3):622-5.
 21. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine* 2007;86(5):269-77.
 22. Gay RM, Ball GV. Vasculitis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;pp:1491-524.
 23. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10:2738-43.
 24. Colby TV. Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19:587-612.
 25. Mark EJ, Matsubara O, Tan-liu NS. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Human Pathol* 1988;19:1065-71.
 26. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999;26(5):1134-9.
 27. Valeriano Marcet J, Spiera H. Treatment of Wegener granulomatosis with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med* 1991;151(8):1649-52.
 28. Stegman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE. Trimethoprim-sulphamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:16.
 29. Rose BD, Appel GB, Hoffman GS. Alternative agents in the treatment of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Up to Date* 2001.
 30. Stone JH, Uhfelder ML, Hellmann DB, Crook S, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-54.
 31. Del Buono EA, Flint A. Diagnostic usefulness of nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Human Pathol* 1991;22:107-10.
 32. Matsubara O, Yoshimura N, Doi Y, Tamura A, Mark EJ. Nasal biopsy in the early diagnosis of Wegener's granulomatosis. *Virchow Arch* 1996;428:13-19.
 33. Puéchal X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Joint Bone Spine* 2007;74:427-35.
 34. Langford CA, Talar-Williams C, Barron K, Sneller M. A stage approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-73.