

Granulomatosis de Wegener

Un pasado ligado al presente

Wegener's granulomatosis

A past linked to the present

JUAN PABLO CAMARGO, DIANA CAROLINA GARZÓN,
JORGE DE JESÚS CANTILLO • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivos: realizar una recopilación biográfica de los primeros descriptores de la granulomatosis de Wegener (GW) y establecer de una manera detallada los principales hechos que marcaron la evolución de la GW hasta nuestros días.

Material y métodos: revisión sistemática de la literatura desde 1866 a 2007 a través de Pubmed, Embase, Ovid, Scencedirect, SpringerLink, Blackwell Synergy, Highwire y búsqueda en la biblioteca de la Universidad Nacional de Colombia

Resultados: se encontraron 4.588 artículos con relación a la GW, de los cuales seleccionamos en idiomas inglés y alemán, con énfasis en revisiones históricas médicas, ensayos clínicos relevantes, estudios controlados, aleatorizados y revisiones en general, con interés para las principales asociaciones médicas, quedando al final un conglomerado de 89 fuentes bibliográficas. Los datos biográficos de los descriptores iniciales están sujetos principalmente a la literatura alemana, muchos datos se perdieron en los escrutinios alemanes y polacos.

Conclusiones: las descripciones de la literatura en cuanto al reconocimiento de la GW se centra en el norte de Europa, su descripción se asoció a la de otras vasculitis y permitió reforzar los conocimientos inmunológicos del presente. Observamos cómo la clínica, el tratamiento y posteriormente los estudios paraclínicos fueron ampliándose cada día, logrando así que muchos conceptos originados hace más de 40 años hagan parte de los regímenes actuales. (*Acta Med Colomb* 2007; 32: 145-156).

Palabras clave: *Wegener, historia de la medicina, biografía, tracto respiratorio, riñón, vasculitis.*

Abstract

Objectives: make a biographical compilation of the first ones who described the WG and establish in a detailed way the main facts that marked the evolution of the WG to the present time.

Material and methods: a systematic review of literature from 1866 to 2007 through Pubmed, Embase, Ovid, Scencedirect, SpringerLink, Blackwell Synergy, Highwire and searches in the library of the National University of Colombia

Results: There were 4588 articles found related to WG, from which we selected in English and German language, with emphasis in medical historical revisions, relevant clinical tests, controlled randomized studies and revisions in general, with interest for the main medical associations and also to the consideration of the authors of this review. Being left in the end a conglomerate of 89. The bibliographic data of the first describers are attached mainly to german literature, many of this information was lost in the German and Polish scrutinies.

Conclusions: the descriptions of literature as far as the recognition of WG are focused in the northern Europe, its description was associated to those of other vasculitis and allowed to reinforce immunological knowledge which is basic in the present. We observed how the clinic, the treatment

Dres. Juan Pablo Camargo Mendoza y Diana Carolina Garzón Nossa: Residentes II de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. D.C.; Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay: Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal E.S.E; Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá D.C.
Correspondencia Dr. Jorge E. Cantillo Turbay
E-mail: md_cantillo@yahoo.com
Recibido: 28/V/07 Aceptado: 04/VII/07

and later de paraclinic studies were extended every day, and how many concepts created more than 40 years ago are still part of actual regimes. (*Acta Med Colomb* 2007; 32: 145-156)

Key words: *Wegener, history of medicine, biography, respiratory tract, kidney, vasculitis*

Introducción

Pocos desórdenes dentro de la medicina son desafiantes en el diagnóstico y el tratamiento como las vasculitis sistémicas. Estos desórdenes heterogéneos se caracterizan por inflamación destructiva dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. Los esquemas actuales de clasificación reconocen aproximadamente 20 formas primarias de vasculitis, así como varias categorías importantes de vasculitis secundarias. Dichos esquemas se relacionan en las teorías de sus precursores nosológicos (1).

El primer caso de vasculitis sistémica fue reconocido en 1866 por Kussmaul y Maier que promulgaron el caso de un sastre de 27 años que murió durante un largo confinamiento en el hospital, en cuya autopsia describieron nódulos gruesos presentes a lo largo de arterias de mediano vaso. Inicialmente se dio el nombre de periarteritis nodosa para esta enfermedad, debido a la localización, inflamación de las envolturas perivasculares y de las capas externas de las paredes arteriales. Posteriormente, tras una revisión se denominó poliarteritis nodosa (PAN), nombre que reflejaba la afectación arterial extensa de esta enfermedad (2).

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología publicó un estudio diseñado con el fin de establecer los criterios para la clasificación de las vasculitis a través del análisis de las características que las distinguían entre sí (3, 4). Para el año 1994 se realizó una revisión de la nomenclatura describiendo 10 formas de vasculitis incluyendo la poliangeítis microscópica (PAM), la enfermedad de Kawasaki y la vasculitis crioglobulinémica. En esta oportunidad se enfatiza la importancia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en el diagnóstico de vasculitis severas al igual que señala los aspectos clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos para acercarse a una etiología específica (5).

La GW es una vasculitis de pequeño vaso, con compromiso multisistémico de etiología aún no muy clara, caracterizada por un complejo clínicopatológico en el contexto de una vasculitis granulomatosa de los tractos respiratorios alto y bajo, glomerulonefritis (GN) y otros tipos de compromiso denominado limitado (6). En esta revisión queremos hacer un reconocimiento histórico a esta interesante patología, partiendo de los hallazgos de Friederich Wegener considerado el gran mentor de la misma, reconocido por sus contribuciones a la medicina alemana y mundial, a pesar de haber sido criticado por su posible implicación en experimentos nazis. Adicionalmente se hará referencia a los principales avances diagnósticos y terapéuticos de la GW.

Heinz Karl Ernst Klinger

Patólogo alemán nacido en 1903, fue estudiante en la Universidad de Berlín introduciendo en 1929 el concepto

de enfermedades sistémicas que afectan el tejido conectivo que posteriormente retomarían Paul Klemperer, A.D. Pollack y George Baehr (7). En 1931 describió los hallazgos en un hombre de 70 años dados por lesiones necrotizantes a la entrada del tracto respiratorio y compromiso renal dado por GN, asociado a astenia, pérdida de peso, prurito nasal y poliartralgia, enfermedad que denominó periarteritis nodosa (8). Dicha descripción es considerada hoy en día como el primer reporte de la GW, y no a los descritos previamente por McBride en 1897 (9) y por JP. Stewart en 1921 (10). Klinger relacionó su hallazgo a la exposición de un agente exógeno, cuyo principal sitio de lesión era el tracto respiratorio, correlación que se observó en un segundo caso de un carpintero de 51 años con hemoptisis, poliartralgias y GN. En estos dos casos describía los episodios previos de exacerbación y remisión variable en intervalos de seis meses a un año. Robert Rossle, director del Instituto de Patología de la Universidad de Berlín, publicó dos casos basado en las observaciones de Klinger (8).

Friedrich Wegener

Friedrich Wegener nació el 4 de abril de 1907 en una pequeña ciudad al noroccidente de Alemania. El mayor de tres hijos de un cirujano y obstetra llamado Friedrich Ludwig August Wegener. Su madre Thyra, de origen suizo, influyó en forma importante en su educación, lo que le permitió rápidamente ser bilingüe. Recibió educación en un importante gimnasio, aprendió latín, griego, francés e inglés. Se destacó en las áreas de biología y matemáticas. En 1926 viajó a Múnich a iniciar sus estudios en botánica, zoología y anatomía; sin embargo, por recomendaciones de su padre reorientó su vocación e inició sus estudios en medicina en 1927, graduándose de la Universidad de Kiel en 1932. Fue un gran atleta llegando a ser campeón nacional de schleuderball, deporte practicado en Alemania. Desde el inicio de su carrera mostró gran interés por la patología, llegando a realizar 120 autopsias hasta el final de su graduación y adquiriendo conocimientos a través de importantes profesores como el doctor Kart August Borrmann, recordado por la clasificación del carcinoma gástrico. En 1933 fue asistente del doctor Leonhard Jores, jefe del Departamento de Patología de la Universidad de Kiel, en esa oportunidad demostró su habilidad en la interpretación microscópica que le permitió ser conocido en otras universidades. Posteriormente Wegener amplió sus conocimientos con el doctor Martin Staemmler quien pasó a ser el director del departamento de patología en 1934 (11) (Figura 1).

Hasta ese momento sus conocimientos en vasculitis estaban basados en las descripciones de Rokitsky y posteriormente en 1866 por las realizadas por Kussmaul y

Maier en un caso determinado como periarteritis nodosa, nombre que fue reevaluado en 1923 por Ferrari, en Italia, al observar que la enfermedad se presentaba en la pared del mismo vaso, por lo que la denominó poliarteritis nodosa. FJ Wohlwill en Hamburgo descubrió en 1923 la PAM, concepto que no fue relevante en la época. Lo anterior llevó a Wegener a integrar conceptos fundamentado en las enseñanzas de sus maestros, analizando en 1934 a un hombre de 38 años que había fallecido por uremia y fiebre prolongada. Al examen físico posmortem evidenció una deformidad nasal en silla de montar, con inflamación de la mucosa y cartílago nasal con destrucción del séptum. El oído medio, la laringe, la faringe y la tráquea tenían compromiso similar. En el examen histológico evidenció inflamación granulomatosa necrotizante, los riñones estaban aumentados de tamaño con hallazgos histológicos de GN necrotizante. El caso se asemejó de cerca al que había sido divulgado en 1931 por Heinz Klinger, amigo de Wegener en la escuela médica, y como se hizo referencia anteriormente, quién reportó el primer caso de la enfermedad (8). Wegener comentó el caso con Jores y Staemmler los cuales lo incentivaron a indagar más sobre el mismo (11).

Mientras Wegener ampliaba sus conocimientos en patología, también hacía parte de los Sturm Abteilung, movimiento nazi al cual se hizo miembro en septiembre de 1932. En 1933, cuando Hitler tenía su mayor poderío, se enroló en el

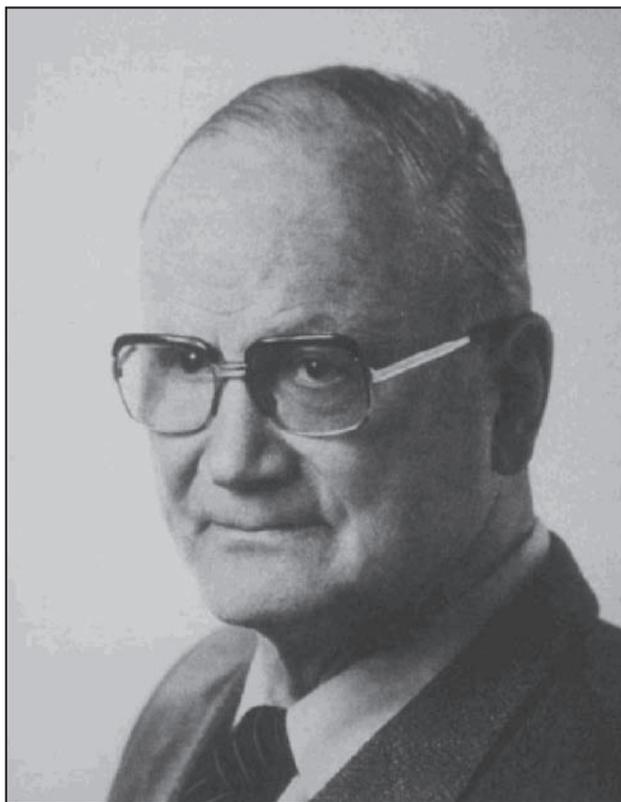


Figura 1. Dr Friedrich Wegener. Tomado *Rheumatology* 2006;45:1303-1306.

partido socialista nacional con la calidad de miembro número 2 731 267. Posteriormente contribuyó a la creación de la asociación socialista nacional de médicos y la organización de profesores académicos. En 1938 se convierte en uno de los principales líderes nazi, llegando a ser el encargado del partido en el noroeste rural de Alemania (12).

Mientras se consolidaba en la cultura nazi, también lo hacía en medicina, encontrando en 1939 un caso similar al descrito en 1934, en la ciudad de Breslau, donde se trasladó a trabajar con el doctor Staemmler. El caso correspondía a una mujer, que cursó con un cuadro de rinitis crónica y falla renal, con hallazgos histopatológicos similares al primer caso. Se descartó en el momento una patología de tipo infeccioso y en una reunión de patólogos en Breslau salieron a discusión otros casos similares, incluyendo uno descrito por Staemmler, que junto al análisis realizado por Wegener se considera el tercer caso reportado de la enfermedad. Hasta 1939 ya era reconocido como el descriptor de la enfermedad que llevaría su apellido y además llevaba un récord de 4.000 autopsias con Staemmler, de las cuales 1.200 realizó solo. Todo lo anterior fue recopilado en una publicación en 1939 (13).

En el mes de abril de 1940 se traslada a Lodz para la realización de un escrutinio nacional, igualmente para la retitulación de la ciudad por Litzmannstadt, en honor al general alemán de la Primera Guerra Mundial, Karl Litzmann. Esta ciudad industrial fue la más prominente en la región ocupada de Polonia. Cuando Lodz fue ocupada por los alemanes, tenía una población de 672.000 habitantes aproximadamente, de las cuales unos 223.000 eran judíos, aquellos que no habían huido de la ciudad o que no fueron reclutados forzosamente para trabajar (70.000), fueron hacinados en el ghetto (153.489). Los judíos de Warthegau (6.471) también fueron recluidos en el ghetto. Allí los judíos eran sometidos a trabajos forzosos, labor encaminada a la creación de fábricas, por lo cual la deportación de los judíos a campos de exterminio fue mínima hasta el 16 de enero de 1942, cuando se hizo el traslado de 70.000 judíos y cerca de 5.000 gitanos al campo de exterminio de Chelmno (14) (Figuras 2 y 3).

Después del inicio de la guerra, Wegener prestó su servicio como patólogo militar en Lodz y como patólogo municipal en Gesundheitsamt. Realizaba aproximadamente de 50 a 100 necropsias al mes. Simultáneamente funcionaba un instituto de patología y medicina forense cerca a la frontera noroeste del ghetto de Lodz, allí se realizaban autopsias a los individuos que no sobrevivían al transporte a Chelmno e igualmente a las víctimas de las masacres. En Lodz trabajó hasta finales de 1944 donde padeció de difteria, tardando un año en recuperarse. En ese mismo año escribió una carta de particular interés medicohistórico, citamos un párrafo de la misma: “Hoy, su manuscrito sobre tu trabajo sobre embolia aérea ha llegado con seguridad en mi instituto. Espero que pueda referirse a esta materia en mayor detalle en un futuro próximo” (15). Dicho documento correlacionaría

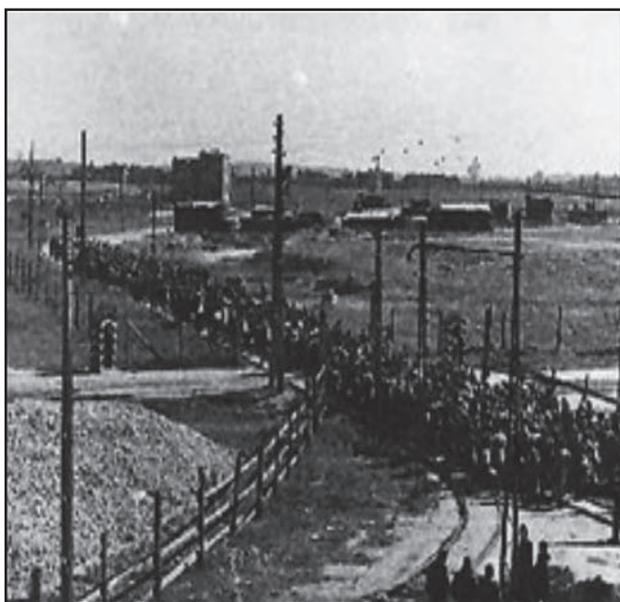


Figura 2. El Ghetto de Lodz; Tomado de *The Last Ghetto: Life in the Lodz Ghetto, 1940-1944*. Jerusalem, Yad Vashem, 1995 (P62 L64328 1995). Unger Michal editor.

a un miembro del gobierno regional, en un tema que se reconocía en ese momento en el aborto séptico y la cirugía intracraneal; no obstante podría haber relación con los experimentos de altitud de los nazis y donde Wegener podría tener implicación, sin embargo, su antecedente de difteria lo exoneraría de su participación según los documentos de acusación polacos (14, 16).

En 1945 cayó en manos del ejército norteamericano. Las autoridades polacas concluyeron que los colegas de Wegener, Grohmann y Kleebank, habían seleccionado a internos de Kochanowka para asesinarlos y realizar estudios anatómopatológicos; sin embargo, se retiraron posteriormente los cargos y continuaron el ejercicio de su profesión. Posterior a su cautiverio se desempeñó por algún tiempo como agricultor. Luego trabajó como patólogo en Lubeck. Para esta época apareció su nombre en los registros de criminales, publicados por el ministerio polaco. En 1947 varios testigos destacaron su comportamiento honorable durante los años nazi, por lo que se permitió continuar su labor como médico en Alemania (11,16).

En 1954, se hizo reconocimiento a su trabajo, cuando Godman y Churg publicaron su artículo de revisión sobre la "Granulomatosis de Wegener" (20). Sólo hasta 1964 se reincorporó a las actividades académicas en la naciente Universidad en Lubeck, donde por sus trabajos previos y los que venía desarrollando, recibió reconocimiento dentro de la comunidad médica. En 1967 publicó una revisión detallada sobre la granulomatosis que llevaba su apellido. En 1970 consideró el retiro de la universidad, para lo cual se realizó un homenaje de gran envergadura. Luego se dedicó al ejercicio privado como patólogo. Vivió para ver el advenimiento de la ciclofosfamida para tratar una enfermedad



Figura 3. Deportaciones a Chelmno. Tomado de *Two Decisions Concerning the "Final Solution to the Jewish Question": "Deportations to Lodz and Mass Murder in Chelmno"*. Holocaust and Genocide Studies. Witte Peter. (1995): 318-345.

que él había considerado como invariablemente fatal. Por un tiempo no se supo mucho del reconocido patólogo, hasta que los interesados en vasculitis lo abordaron en 1986 y así contribuyó al estudio de varios pacientes. Fue testigo del descubrimiento de los ANAS en 1982. Fue médico de honor del campo científico americano. En 1990 a la edad de 83 años participó en el simposio de Zweibrücken donde publicó una última revisión de su descubrimiento. Pasado julio del mismo año, Wegener fallece a causa de un ataque cerebrovascular (17).

Martin Staemmler, mentor de Wegener

Staemmler (1890-1974), como lo narramos anteriormente, fue el jefe del departamento de patología de Kiel en 1934, es considerado el guía de Friedrich Wegener. Fue designado director del Departamento de Patología en la Universidad de Breslau, llevando a su pupilo con él. Igualmente fue militante del régimen nazi, donde fue declarado como propósito político. Los oficiales del gobierno planearon dar vuelta a la ciudad universitaria para convertirla en una institución modelo, y por lo tanto eligieron a personas enlazadas con el régimen nacional socialista; Staemmler, una de ellas, quien perteneció a esos primeros profesores de la universidad que vinieron a Hitler, igualmente realizó negociaciones importantes que le permitieron tener poder dentro del régimen y ser político en la higiene racial. Su libro el *vo* de *Rassenpflege im del `del `lkischen Staat* lo describe extensamente (17). Posteriormente Staemmler dirigió el departamento de patología en Aquisgrán a partir de 1950 a 1960. Él continuó haciendo aportes en los años sesenta, incluso en la corrección de textos de la especialidad. Después de eso, Staemmler se convirtió en jefe del departamento de investigación de una compañía farmacéutica alemana. Murió en el año de 1974 y al igual que Wegener recibió críticas por su participación en el gobierno nazi (18) (Figura 4).



Figura 4. Profesor Dr. Martin Staemmler. Tomado de *Rheumatology* 2006;45:1303-1306.

Año 1954

Se realizó la primera descripción clínica y patológica detallada por parte de Fahey, Leonard y Godman constituyendo la base de los criterios diagnósticos para la GW. Los autores se basan en siete casos, uno de ellos observado por más de dos años e igualmente en la revisión de 22 casos reportados por sus antecesores. Describen la enfermedad como un síndrome de comienzo severo asociado a sinusitis destructiva, rinitis o neumonías persistentes. Los signos de alteración renal y vasculitis generalizada eran posteriores al cuadro respiratorio. La consideraban como fatal donde la uremia y la arteritis eran los causantes del desenlace. Los hallazgos de patología se relacionaban con los plasmados por los primeros descriptores de la enfermedad (19, 20).

Año 1957

Se publica la primera revisión de las manifestaciones oculares de la enfermedad por Straatsma, encontradas en 19 de 42 autopsias (43%).

Hizo referencia a inflamación periorbitaria y proptosis como principal hallazgo macroscópico. Adelantó hallazgos de queratitis ulcerativa con escleritis en forma difusa, nodular o necrotizante. Esta última en tres de los casos se asoció a perforación (21).

Año 1958

Walton realizó la descripción del granuloma de células gigantes del tracto respiratorio, cuyos protocolos anatómicos correspondían a GW; en este reporte hace énfasis en la mortalidad del 82% de los pacientes a un año, en la forma activa y severa de la enfermedad (22).

Año 1963

Se realizó una revisión por Drachman, sobre la relación de la GW y el compromiso del sistema nervioso central. Da tres teorías; en la primera, el tejido fino granulomatoso puede expandirse fuera de las cavidades nasales o paranasales hacia las estructuras adyacentes, por ejemplo, compromiso periorbitario, del nervio óptico, quiasma, los nervios craneales, las meninges, y/o glándula pituitaria; en la segunda, como mecanismo menos frecuente, se refiere a las lesiones intracerebrales granulomatosas alejadas del cerebro, en las meninges, los nervios craneales, o del hueso parietal; en la tercera, la vasculitis puede afectar los recipientes de la médula cerebral o espinal. Drachman concluyó que hasta el 30% de los casos, el compromiso del sistema nervioso central puede resultar de una combinación de esos mecanismos antes nombrados (23).

Hasta este año se habían reportado en la literatura médica 39 casos compatibles con granulomatosis de Wegener, incluyendo los de Friedrich. Se daba como puntos anatómopatológicos en el momento: 1) Granuloma del tracto respiratorio, involucrando nódulos, senos paranasales, nasofaringe, glotis y epiglotis. 2) Granuloma necrotizante de células gigantes en pulmón y bronquios. 3) Necrosis renal focal, GN trombótica. 4) Focos de necrosis esplénicos con lesiones isquémicas asociadas. 4) Angéititis comprometiendo vasos intestinales, pero con algunas formas de compromiso pancreático y adrenal. 5) Granulomas focales dispersos con células gigantes y necrosis con menos frecuencia en la próstata, epidídimo y nódulos linfáticos (24).

Año 1964

Fred, Lynch, Greenberg y González Angulo publicaron el caso de un paciente con manifestaciones inusuales de la enfermedad, dado por arteritis cerebral con formación de un aneurisma en la arteria vertebral izquierda y tres cavitaciones pulmonares de paredes irregulares. La biopsia renal mostró cambios glomerulares focales de mínima severidad en comparación a los reportes descritos en la literatura. Se consideró el compromiso cerebral como la causa de muerte (25).

Año 1965

Se realizó una revisión de los síndromes renopulmonares agudos. Se consideró en ese momento que aunque la periarteritis, el lupus, la esclerodermia y la dermatomiositis, comprometen estos órganos lo realizan de manera independiente en el tiempo. Se ilustran casos de trombosis de la vena renal, síndrome de Goodpasture, neumonía estreptocócica hemolítica con GN, neumonía por neumococo con falla

renal y la GW. Se consideró sospechar esta última por sintomatología sugestiva de infección del tracto respiratorio, tipo neumonía, la cual no mejoró con antibioticoterapia y se asoció a falla renal. Se le dió valor igualmente en ese tiempo a la irradiación de las lesiones nasales como método terapéutico (26).

Año 1966

Se llevó a cabo la publicación de 16 pacientes con angeítis y granulomatosis, todos con lesiones pulmonares características y siete pacientes con lesiones extrapulmonares. Lo característico de estos pacientes fue que ninguno desarrolló compromiso renal, considerando así los primeros casos de la forma limitada de la enfermedad, donde las complicaciones y la mortalidad fueron menores. No obstante, se plantean diagnósticos diferenciales en estos casos como tuberculosis, enfermedad de Hodgkin e inclusive se planteó en ese momento un tipo de granulomatosis desconocida. Sin embargo, la evolución clínica inicial y las características radiológicas en cuanto a la forma y ubicación de las lesiones correspondían al patrón típico de Wegener (27).

Año 1968

Dines realizó una extraordinaria revisión de las enfermedades vasculares de origen pulmonar con una correlación radiológica ilustrativa. Hace mención a la GW como una variante de la periarteritis nodosa, dando imágenes de neumonitis, necrosis, cavitación e infarto. Siendo la presencia de hemoptisis el síntoma principal (28).

Año 1969

Peermohamed y Shafar hicieron acotación a la remisión de pacientes con GW, con la combinación de azatioprina y prednisona. Muestran dos casos en donde la disminución de la proteinuria, posterior a la resolución de las alteraciones pulmonares y por último normalización de la función renal son la cadena de eventos de respuesta. Dieron una correlación histopatológica con un tiempo promedio de remisión de 12 a 17 meses (29). En este año Elsner y Harper realizaron la primera descripción de GW asociado a compromiso en seno (30).

Año 1970

Se publican cuatro casos que refuerzan el concepto de GW limitada. Las radiografías de tórax de estos pacientes se caracterizaban por cavitaciones múltiples, bilaterales de predominio en lóbulos inferiores. El resultado microscópico de las biopsias reveló vasculitis y granulomas necrotizantes, descartándose microorganismos como causales. No existía compromiso renal. Hubo una respuesta adecuada al manejo con prednisona (31).

Año 1971

Capizzi hizo una mención de los aspectos clínicos y patológicos de la enfermedad. Recalcó la importancia de

la prednisona refiriéndose a ella en el contexto de efecto paliativo sin una profundización de sus ventajas terapéuticas. Recalcó a los agentes alquilantes, a la azatioprina, e incluso nombra al metotrexate como los causantes de la remisión (32). Crummy, Perlin y Moquin hicieron acotación a la anemia hemolítica microangiopática, como característica de las vasculitis generalizadas y en especial a las que progresan a falla renal, para lo cual publican un caso de GW con características que lo incluyen en sus teorías y el cual responde adecuadamente a la prednisona, azatioprina y heparina (33).

Año 1972

Lyons y Lindsay dieron la propuesta del trasplante renal en la GW, teniendo en cuenta el componente multisistémico que es en muchos casos fatal y la adecuada respuesta a los inmunosupresores (34).

Año 1973

Fauci y Wolff a través de los datos publicados entre 1950 y 1960 que daban a la GW un entorno inmunológico, aplican un agente citostático, la ciclofosfamida asociada a glucocorticoides en ocho pacientes, encontrando remisión de la enfermedad en la mayoría de ellos (35).

Año 1974

Se menciona a la desintegración del mesangio seguido de extensión extracapilar e inflamación. Se realizó una descripción histológica de las lesiones necróticas, como necrosis fibrinoide o trombótica. La simplificación de dichos procesos serían los implicados en la lesión progresiva glomerular, dado por hiper celularidad, predominio fagocítico, mesangionilolisis y alteración de la estructura como tal (36). Parte de esta progresión renal se relacionaba con la actividad inmune, para lo cual en ese momento se tenían las concentraciones de IgA y C3, que en los casos reportados se encontraban incrementadas. Algunos casos reportaban igualmente incremento de los anticuerpos antimusculo liso pero en menor proporción (37).

Año 1975

Se publicó un estudio donde se demostró el valor de la ciclofosfamida. Se manejaron 10 pacientes a los cuales se les inició tratamiento inmediatamente a la confirmación del diagnóstico y se les hizo seguimiento por siete años. El tiempo promedio de remisión fue de 38 meses. Seis pacientes continuaban en remisión después de 46 meses de haber retirado la ciclofosfamida (38). Igualmente Israel y Patchefsky publicaron una serie de 13 pacientes en donde se utilizaron agentes citotóxicos. Sólo falleció un paciente por la enfermedad, dos por complicaciones infecciosas asociadas a la terapia y uno por enfermedad coronaria. El clorambucilo era menos tóxico por lo que fue preferido al inicio; sin embargo, la ciclofosfamida era más efectiva que el anterior y la azatioprina (39). Estos estudios junto a los

rusos, italianos y japoneses demostraron la importancia de este medicamento, no sólo en lograr la remisión parcial sino también la permanente en algunas situaciones.

Año 1976

Édreme y cols propusieron una clasificación para el diagnóstico de la enfermedad, basada en el sitio anatómico de compromiso, denominada ELK. Usando la E para referirse al compromiso de la vía aérea, nariz, orofaringe y orejas, L pulmón y K el riñón. El sistema fue creado para dejar de lado el término de granuloma de la línea media e igualmente para realizar comparaciones en la respuesta a corticoides o citostáticos según el número de órganos comprometidos (40). Simultáneamente se publicó un estudio de 11 pacientes, siete recibieron azatioprina combinada con prednisona. De éstos, cuatro pacientes mejoraron de manera considerable después del inicio del tratamiento, dado por abolición de los cambios pulmonares, descenso de nitrogenados hasta alcanzar una función renal normal y desaparición de algunas lesiones dermatológicas. Para un mantenimiento total en todos los pacientes se requería un tiempo mínimo de dos años y medio (41).

Año 1977

Se realizó la publicación del primer caso reportado de trombosis asociada a GW, en un paciente con deterioro neurológico progresivo. Se realiza una descripción neurológica y neuropatológica con algunos datos de bibliografía previa. (42). Igualmente se realizó una revisión de las variantes publicadas del compromiso del tracto respiratorio en la GW, en las cuales existe confusión en el diagnóstico inicial, incluso por parte del especialista. Algunas de ellas son el granuloma gangrenoso, granuloma letal de la línea media o granuloma de estrés localizado en la línea media (43).

Año 1982

En este año en Australia se realizó la descripción de los ANAS, hecho importante obtenido de una serie de ocho pacientes con vasculitis necrotizante sistémica y GN necrotizante focal. Se descubrieron en forma accidental en el curso de un estudio pormenorizado de anticuerpos antinucleares (ANAS) por técnica de inmunofluorescencia indirecta en la que se utilizaron leucocitos de donantes normales como sustrato celular (44). McNabb, Lennox y Wedzicha realizaron la publicación de un paciente de sexo masculino de 56 años con múltiples perforaciones intestinales, de predominio ileon distal. Dichas lesiones estaban asociadas al típico compromiso del tracto respiratorio y renal. El paciente fue llevado a cirugía, se obtuvo un reporte de patología que mostró lesiones granulomatosas ulceradas, fue sometido a tratamiento estándar con evolución satisfactoria (45).

Año 1983

AJ Pinching y colaboradores estudiaron 18 pacientes con GW y compromiso renal. Demostraron el curso progresivo

de la enfermedad antes del inicio del tratamiento a través de una correlación de características clínicas y radiológicas combinadas con la histología. Establecieron la necesidad del estudio histopatológico, que en dicha revisión sólo fue posible en nueve pacientes. Observaron una asociación fuerte entre la GW y tuberculosis como antecedente de infección respiratoria previa, teniendo en cuenta el brote de esta última en la época. Propusieron la asociación de los complejos inmunes en la enfermedad activa. Corroboraron que el tratamiento de estos pacientes con esteroide e intercambio plasmático muestra un grado de reversibilidad en muchas de sus manifestaciones, especialmente en la falla renal. Las remisiones que ocurrían espontáneamente o inducidas por los esteroides solamente eran casos aislados. No se tenía claro el papel central de la ciclofosfamida en la inducción de la remisión, pero sí se demostró la mortalidad asociada a la inmunosupresión (46).

Igualmente con diferencia de algunos meses, se publicó la experiencia de 21 años del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en el manejo de la GW. Reportaron 85 casos los cuales fueron diagnosticados desde el inicio de los síntomas en promedio de 8,3 ($\pm 1,5$ meses) y los cuales fueron sometidos a un régimen de 2 mg/kg/día de ciclofosfamida, asociado a prednisona 1 mg/kg/día, y posteriormente a un régimen alterno. En esta revisión se evidenció una remisión de la enfermedad de 93% en un promedio de tiempo de 48,2 ($\pm 3,6$ meses). Esta revisión constituye la primera evidencia clara en el manejo de esta enfermedad, ya que los estudios previos realizados con azatioprina y clorambucilo no fueron concluyentes. El principal efecto secundario fue la cistitis hemorrágica en 34% de los casos. Igualmente se ratificó el ajuste de la dosis de ciclofosfamida en caso de leucopenia (47).

Año 1984

Hall y cols refirieron la presencia de ANAS en el suero de cuatro pacientes con vasculitis y GN necrotizante (48). Por otro lado, Yasuji Yoshikawa y Teruo Watanabe realizaron una revisión de los hallazgos renales de 24 autopsias en pacientes con GW. En el análisis semicuantitativo de las lesiones glomerulares se demostró que la existencia de un daño glomerular severo constituye probablemente una condición necesaria en el desarrollo de GN granulomatosa, representada con una gran extensión de la lesión, con obstrucción trombótica y necrótica de los penachos capilares. La vasculitis necrotizante en el riñón fue encontrada invariablemente, especialmente en las ramas pequeñas de arterias y los rectos renales. Dichos hallazgos fueron encontrados en sólo ocho pacientes y en dos de éstos se evidenció arteriolitis hilar, que se extendió a lo largo del espacio pericapsular y se convirtió en inflamación periglomerular difusamente circunferencial (49).

Año 1985

Van der Woude y cols publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que demostró la presencia de ANAS de

clase IgG en 25 de 27 pacientes con GW activa y en cuatro de 32 con enfermedad inactiva. Poco tiempo después, Gross y colaboradores confirmaron la elevada sensibilidad de los ANAS para esta enfermedad así como la relación existente entre su presencia y/o concentraciones séricas y la actividad clínica del proceso (50).

DeRemee y cols, publican una serie de casos donde se evidencia mejoría del curso de la GW en 11 pacientes de 12, al recibir trimetoprim sulfametoxazol, lo que orientó a la infección microbiana como causa incidental de la presentación de la enfermedad, e igualmente una apoyo a la teoría ya descrita de la actividad inmunosupresora del trimetoprim (51).

Años 1987-1988

Venning y cols en 1987 y Specks y cols en 1988 referían la presencia de ANAS en la forma microscópica de la PAN, que si bien eran similares a las descripciones iniciales de Davies o las hechas por Hall, se corroboró que dichos anticuerpos en los pacientes estudiados están relacionados directamente con la actividad de la enfermedad (52, 53). Con respecto a esto, Parlevliet y colaboradores comprobaron que, a pesar de una evaluación clinicopatológica cuidadosa, en ocasiones resultaba prácticamente imposible incluir a pacientes con positividad para ANAS en una categoría específica de vasculitis sistémica (54). Desde una óptica distinta, esto es, mediante el análisis de una serie de pacientes con un diagnóstico anatomopatológico de GN necrotizantes y rápidamente progresivas, Falk y Jennette describían en 1988 la presencia de ANAS en tales afecciones, tanto en sus formas idiopáticas como en las secundarias a vasculitis del tipo PAN y GW. Mediante enzimoanálisis (ELISA), estos autores demostraron que los ANAS eran específicos para constituyentes de los gránulos primarios de los neutrófilos e identificaron dos tipos principales de autoanticuerpos: uno que reaccionaba con la mieloperoxidasa (MPO) y que producía un patrón de inmunofluorescencia perinuclear, y otro que no mostraba reactividad alguna con esta enzima en el ELISA y que ocasionaba una inmunotinción citoplasmática difusa (55). Estudios posteriores confirmaron la presencia de ANAS en estas formas de GN y a la vez se reconoció el importante papel que desempeñaban en muchas de ellas los anticuerpos anti-MPO (56).

En 1987 se publicaron tres casos en donde la GW con afectación de la glándula mamaria. Previamente se pensaba en lesiones metastásicas como primera posibilidad, sin embargo existían síntomas previos de compromiso del tracto respiratorio y la confirmación histopatológica corroboró la etiología. Dichos pacientes fueron manejados con ciclofosfamida y corticoides con adecuada respuesta (57).

Año 1989

Nölle y cols corroboraron las mismas conclusiones de Venning y cols en 1987 y además observaron que una elevación del título o positividad de los anticuerpos anti-

citoplasma de neutrófilo podía preceder a un brote clínico de la enfermedad (58).

Año 1990

Se dio un gran valor a la presencia de ANAS como factor predictor de la enfermedad, en un trabajo donde 58 pacientes diagnosticados de GW se sometieron a determinaciones seriadas de ANAS con la finalidad de comprobar si la instauración de tratamiento inmunosupresor en la fase de seroconversión, cuando el paciente se hallaba todavía asintomático, era capaz de prevenir un brote clínico de la enfermedad de base. Para ello se establecieron dos grupos de pacientes, según recibieran o no dicho tratamiento. Sorprendentemente, ninguno de los nueve pacientes tratados durante la seroconversión presentaron sintomatología alguna de la enfermedad en un período de seguimiento prolongado, mientras que nueve de los 11 pacientes no tratados acabaron por desarrollar una agudización clínica de ésta (59).

En este mismo año el Colegio Americano de Reumatología realizó una publicación que se basó en la observación de 85 pacientes que tenían la enfermedad con 722 controles de pacientes con otras formas de vasculitis. Se tuvieron como formato de clasificación cuatro criterios: Inflamación oral o nasal: (úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta), radiografía de tórax anormal (presencia de nódulos, infiltrados difusos, o cavidades), sedimento urinario (microhematuria o cilindros hemáticos) e inflamación granulomatosa en la biopsia (cambios histológicos mostrando inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular). La presencia de dos o más criterios se asociaba con una sensibilidad de 82% y especificidad de 92%. Un quinto criterio también fue evaluado; la hemoptisis que se asociaba con los anteriores con una sensibilidad de 87,1% y especificidad de 93%. Esta publicación fue muy importante en la ejecución de otras revisiones enfocadas a la verdadera utilidad de la ciclofosfamida (60).

Se publicó un estudio de 42 pacientes con GW para evaluar la actividad del metotrexate en la remisión de la enfermedad. La dosis fue de 20 a 25 mg semana asociado a la dosis de glucocorticoide estándar según el Instituto Nacional de Salud. La remisión se logró en 33/42 pacientes (79%), con recaída en 58% de los pacientes en un tiempo promedio de 29 meses. El 79% de las recaídas ocurrieron en pacientes que descontinuaron el metotrexate o redujeron la dosis a 15 mg semana o menos. Tres pacientes se retiraron por neumonitis asociada a metotrexate. Tres muertes ocurrieron de las cuales dos eran asociadas a infección por *Pneumocistis jiroveci* (61). JK Rao y cols, realizaron un estudio prospectivo donde comprueban la alta especificidad de los ANAS, siendo independiente de la actividad de la enfermedad o el uso de corticoide. Este estudio fue un marcó de diferencia con otras pruebas rematoideas como el factor rematoideo y los anticuerpos antinucleares que son menos específicos en esta situación (62).

Goodfield y cols, realizaron una descripción del compromiso cardíaco asociado a la granulomatosis, el cual puede ser subclínico o presentar síntomas en la forma localizada de la enfermedad o como parte de la enfermedad sistémica. Se describe pericarditis, arteritis, miocarditis, valvulitis y arritmias. El ecocardiograma tanto el transesofágico como el transtorácico son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento (63).

Año 1996

Coen y cols publicaron un estudio prospectivo aleatorizado controlado con placebo en donde se demostró que el uso prolongado de trimetoprim sulfametoxazol reduce el número de recaídas en la GW. Se demostró igualmente disminución de las infecciones del tracto respiratorio; aunque en contra de otras revisiones no se encontró relación entre el número de infecciones y las recaídas de la enfermedad. Se postuló la actividad de este antibiótico en la disminución de la producción de radicales libres y actividad neutrofílica (64). Krafcik y cols, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo buscando características y complicaciones de pacientes con GW en edades que promediaban entre los 60 años (\pm 5 meses), promedio alto en comparación con estudios previos. Se evidenció baja presentación en lo que corresponde a infecciones del tracto respiratorio superior, pero con alta incidencia de compromiso del sistema nervioso central y un aumento de la mortalidad en comparación con pacientes de menor edad (65).

Davenport, Downey, Goel y Maciver realizaron el primer reporte de casos de GW limitada al tracto genitourinario, consistía en ocho pacientes de los cuales dos tenían compromiso testicular, considerándose hasta el momento como una rara presentación (66).

Lockwood realizó estudios con Alemtuzumab, anticuerpo monoclonal contra la superficie CD52, en pacientes con vasculitis sistémicas refractarias al tratamiento, se observó en algunos casos remisión así como los efectos secundarios del medicamento, lo cual proporcionó la primera exploración de un anticuerpo monoclonal en la granulomatosis (67).

Año 1997

Guochun Wang y cols, comprobaron la utilidad de los niveles plasmáticos de CD 30, no sólo en la actividad de la GW sino también en la extensión de la enfermedad, concluyendo la importancia de la respuesta Th2 inmune de esta patología. (68).

Año 1999

Se evaluó la utilidad de micofenolato de mofetilo en 11 pacientes de los cuales 10 tenían GW, a una dosis de 1000 mg dos veces al día. El medicamento fue bien tolerado, sólo un paciente se retiró por desarrollo de colitis por citomegalovirus; sin embargo, el resto de pacientes presentó recaída en un promedio de 14 meses (69).

Año 2000

Se realizó una publicación donde se evaluó la utilidad de la inmunoglobulina intravenosa en vasculitis ANAS positivos con menos toxicidad que los inmunosupresores; 17 pacientes recibieron Ig intravenosa y 17 placebo, encontrando respuesta en 14 pacientes con Ig versus seis del placebo. Esto constituía para ese momento una alternativa en el manejo de pacientes refractarios con manejo convencional (70).

Año 2001

Se reportó un caso con el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 en un paciente con recaída, quien recibió tratamiento estándar. La remisión completa fue asociada a la desaparición de los linfocitos B y de los cANCA. Se propuso rituximab como una nueva modalidad terapéutica eficaz y segura para las vasculitis asociada a ANCA. Se basó en la observación en pacientes con GW, y sobre la base de niveles séricos elevados del receptor soluble para TNF en enfermedad activa y el descenso de los mismos con la inducción de la remisión, así como el papel potencial de citoquinas Th1 en la fisiopatología de la GW, los agentes moduladores de TNF despertaron el interés en el tratamiento (72).

Año 2002

Van der Geld y cols, realizaron la clonación y expresión de cuatro productos de proteinasa 3 recombinante, dos de las formas contienen el propéptido y otras dos formas no lo tienen. Las formas que lo contienen son reconocidas por la proteinasa a ANCA. Esta unión está ligada a la porción C terminal. Estas variantes podrán ser importantes herramientas para el diagnóstico y conocimiento de la patogénesis de la proteinasa y ANCA en la GW (73). Kimberly, Elaine, Darrell y Henry realizan una diferenciación de los métodos existentes para la detección de los ANCA como herramientas útiles en el diagnóstico de la GW y la PAM. Se comparó el funcionamiento del la IFI, proteinasa 3 (PR3), y de MPO-ANCA con ELISA directo y PR3-ANCA-específica por ELISA utilizada sola y en la combinación con otras pruebas clínicas rutinarias. La combinación de PR3-ELISA de ANCA y de MPO-ANCA tenía la sensibilidad más alta (72.1%), y la determinación de C-ANCA usando IFI, tenía una especificidad más alta (99.6%) (74).

Neviridni y cols, proponen la utilización de la radioterapia en las lesiones de vía aérea en GW, basado en las propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. Propone dosis total de 40 a 50 Gy. Todo lo anterior previa intervención quirúrgica. Describe experiencia de pacientes con seguimiento de dos años, donde no hubo reacción hipertrófica y la tasa de mucositis fue baja (75).

Año 2003

Se publicó el EUVAS (The European Vasculitis Study Group), un estudio randomizado en 155 pacientes con vasculitis y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo incluyendo

GW y poliangeítis microscópica donde se logró remisión con ciclofosfamida y prednisona y donde se quería evaluar el mantenimiento de la misma con azatioprina versus ciclofosfamida. Se observó que la tasa de remisión a los 18 meses no difiere entre ambos grupos (azatioprina 15,5%, ciclofosfamida 13,7%), con una pequeña ventaja en los pacientes con GW y con un promedio de efectos secundarios similar (76).

Concomitantemente se evaluó en un estudio la 15-deoxispergualina un nuevo inmunosupresor que ha mostrado eficacia en la prevención de recaídas en trasplante renal y GN proliferativa. En este estudio se incluyeron 19 casos con GW y un caso de PAM los cuales eran refractarios al manejo inicial. La remisión de la enfermedad fue lograda en 70% de los casos (seis remisión completa). La leucopenia se presentó en cada paciente en forma controlada y no se asoció mortalidad o septicemia (77)

Año 2004

Se describe en modelos murinos el rol de la proteinasa-3 y la inducción de vasculitis asociada a ANCA's; sin embargo, comprueban que para que esto se realice es indispensable la participación del FNT α . Esto da fuerzas en la búsqueda de otras terapias en la GW y otras vasculitis (78).

En este mismo año se publicó un trabajo para evaluar el micofenolato de mofetilo como tratamiento subsiguiente después de lograr remisión con ciclofosfamida y prednisona. Como lo habían demostrado algunos reportes de casos se logró adecuada tolerancia; sin embargo, 43% de los pacientes presentaron recaída en un promedio de 10 meses. Se documentaron dos casos de leucopenia la cual resolvió al suspender el micofenolato (79).

Igualmente se evaluó en un estudio abierto la seguridad y eficacia del leflunomide en 20 pacientes que habían logrado remisión completa con ciclofosfamida y prednisolona. La dosis inicial era de 2 mg/día y se fue incrementando hasta 30 mg/día después de 12 semanas en los que se encontró remisión parcial, se aumentó hasta 40 mg/día después de 24 semanas. La remisión se mantuvo en 11 pacientes y facilitó la reducción del corticoide, las pequeñas recaídas resolvieron con aumento en la dosis de leflunomide y corticoide. Los principales efectos adversos fueron hipertensión (35%) y diarrea (30%) (80).

Año 2005

Se publica el WeCLOT, un estudio de cohorte observacional prospectivo en donde se demostró alta tasa de incidencia de eventos tromboticos venosos en los pacientes con GW, en comparación con la población general, lupus eritematoso sistémico y artritis rematoidea, constituyendo un punto más de atención en este tipo de pacientes y una orientación para el futuro en cuanto a causas de mortalidad (81).

La eficacia de etanercept, una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral humano p75 FC, se evaluó en WGET 3 (Wegener's granulomatosis Etanercept

Trial). El estudio analizó a 180 pacientes, de los cuales 89 de ellos recibieron etanercept y 91 placebo en adición a la terapia convencional. Los pacientes tuvieron un seguimiento durante 27 meses, sin demostrar diferencias significativas entre etanercept y el grupo control en remisión (69.7 % vs 75.3 % P 0.39) ni periodos con baja actividad de la enfermedad (86.5 % vs 90.6%, P 0,32 (82).

Año 2006

Como opción para pacientes refractarios o con alguna contraindicación para el uso de ciclofosfamida, se propuso nuevamente el uso de rituximab. En un estudio de 10 pacientes, prospectivo a un año demostró ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión, con una buena tolerancia y seguridad a corto plazo (83). Posteriormente se realizó la publicación de los resultados del seguimiento del estudio del etanercept 2005, observando aumento de riesgo de cáncer en los pacientes tratados con dicho medicamento, en comparación con la terapia convencional (84). Otros estudios con infliximab describieron que a pesar de la eficacia de éste en otras enfermedades autoinmunes no hay evidencia que apoye su uso en la GW; se demostraron índices sustanciales de recaída y asociación a eventos infecciosos (85).

2007

Se reporta el segundo caso de parálisis facial bilateral como presentación de GW, recordando el alto nivel de sospecha para el diagnóstico y más aún en presencia de manifestaciones locales o poco frecuentes, recordando que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y apropiado son importantes para prevenir la progresión (86). Las terapias biológicas permiten aplicar componentes altamente selectivos para modular la respuesta inmune. Se cuenta hasta el momento con algunos estudios controlados que investigan la eficacia de los mismos y que han demostrado alguna ventaja en las vasculitis asociadas a ANCA's; aunque es importante recordar que a pesar de demostrar la eficacia y la seguridad de su uso a corto plazo, los efectos secundarios suelen ser severos. Sin embargo, se tienen muchas expectativas ante este manejo y realización de estudios con diferentes fármacos que garanticen eficacia, y el menor número de efectos adversos (87).

Referencias

1. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; **18**: 855-79.
2. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866; **1**: 484-518.
3. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1065-7.
4. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1068-73.

5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92.
6. Savage C, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease. *BMJ* 2000; **320**: 1325-8.
7. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942; **119**: 331-42.
8. Klinger H. Glanzfomen der periarthritis nodosa. *Frankf Z Pathol* 1931; **42**: 455-80.
9. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of nose and face. *J Laryngol Rhinol* 1897; **12**: 64-6.
10. Meyer P. S. Über die klinische Erkenntnis der Periarthritis nodosa und ihre pathologisch-anatomischen Grundlagen. *Ber. Klin Wochenschr* 1921; **58**: 473-476.
11. Schmidt S, Wolff HH. Friedrich Wegener. Berlin: Diesbach Verlag, 1993.
12. De-nazification file Dr Friedrich Wegener. De-nazification panel at Eutin. Eutin: Schleswig-Holstein, 1947: 7.
13. Wegener F. About a peculiar rhinogenic granulomatosis with marked involvement of the arterial system and kidneys. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939; **102**: 36-68.
14. Kershaw I. Improvised genocide? The emergence of the "final solution" in the "Warthegau". *Transactions of the Royal Historical Society* 1992; **6**: 51-78.
15. Wegener F. Letter entitled Litzmannstadt. Poznan: Archiwum Panstwowe w Poznan, Poznan, 1944.
16. Browning CR. Genocide and public health: German doctors and Polish Jews, 1939-1941. *Holocaust Genocide Studies* 1988; **3**: 21-36.
17. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson E. Wegener's granulomatosis. *Lancet* 2006; **367**: 1362-6.
18. Woywodt A, Matteson E. Wegener's granulomatosis - probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology* 2006; **45**: 1303-6.
19. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1954; **17**: 168-79.
20. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis; pathology and review of literature. *Arch Pathol* 1954; **58**: 533-53.
21. Straatsma BR. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1957; **44**: 789-99.
22. Walton EW. Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's Granulomatosis). *Br Med J* 1958; **2**: 265-70.
23. Drachman DD. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; **8**: 145-55.
24. Otto H, Furman G, Geller P. Clinical pathological conference: Cedars of Lebanon Hospital. *Calif Med* 1963; **98**: 153-7.
25. Fred HL, Lynch EC, Greenberg SD, Gonzalez - Angulo A. A patient with Wegener's granulomatosis exhibiting unusual clinical and morphologic features. *Am J Med* 1964; **37**: 311-9.
26. Overholt EL. Acute Pulmonary-Renal Syndromes. *Dis Chest* 1965; **48**: 68-77.
27. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; **41**: 497-527.
28. Dines DE. Pulmonary Disease of Vascular Origin. *Dis Chest* 1968; **54**: 3-12.
29. Peermohamed AR, Shafar J. Sustained azathioprine-induced remission in Wegener's granulomatosis. *Br Med J* 1969; **4**: 600-1.
30. Elsner B, Harper FB. Disseminated Wegener's granulomatosis with breast involvement. Report of a case. *Arch. Pathol* 1969; **87**: 544-7.
31. Cassan SM, Coles DT, Harrison EG Jr. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1970; **49**: 366-79.
32. Capizzi RL. Wegener's granulomatosis. *Br Med J* 1971; **4**: 813.
33. Crummy CS, Perlin E, Moquin RB. Microangiopathic hemolytic anemia in Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1971; **51**: 544-8.
34. Lyons GW, Lindsay WG. Renal transplantation in a patient with Wegener's granulomatosis. *Am J Surg* 1972; **124**: 104-7.
35. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; **52**: 535-61.
36. Shigematsu H, Ohtsu H, Matsuba M. Segmental disorganizing glomerulonephritis in a Wegener's granulomatosis. *Virchows Arch A Path. Anat. and Histol.* 1974; **363**: 359-62.
37. Shillitoe EJ, Lehner T, Lessof MH, Harrison DF. Immunological features of Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1974; **303**: 281-4.
38. Reza MJ, Dornfeld L, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM. Wegener's granulomatosis. Long-term followup of patients treated with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1975; **18**: 501-6.
39. Israel HL, Patchefsky AS. Treatment of Wegener's granulomatosis of lung. *Am J Med* 1975; **58**: 671-3.
40. DeRemee RA, McDonald TJ, Harrison EG Jr, Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; **51**: 777-81.
41. Thorkelsen H, Berdal P. Wegener's granulomatosis, immunosuppressive therapy. *Acta Otolaryngol* 1976; **2**: 208-11.
42. Mickle JP, McLennan JE, Lidden CW. Cortical vein thrombosis in Wegener's granulomatosis. Case report. *J Neurosurg* 1977; **46**: 248-51.
43. Tute M. A contribution on the manifestations of Wegener's granulomatosis. *HNO* 1977; **25**: 236-7.
44. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? *BMJ* 1982; **285**: 606.
45. McNabb WR, Lennox MS, Wedzicha JA. Small intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J* 1982; **58**: 123-5.
46. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweny P, Evans DJ, Bowley N, Peters DK. Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal. *Q J Med* 1983; **52**: 435-60.
47. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 76-85.
48. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med* 1984; **14**: 277-8.
49. Yoshikawa Y, Watanabe T. Granulomatous glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol* 1984; **402**: 361-72.
50. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; **1**: 425-9.
51. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Wegener's granulomatosis: Observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985; **60**: 27-32.
52. Venning MC, Arfeen S, Bird AG. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigen in systemic vasculitis. *Lancet* 1987; **2**: 850.
53. Speks U, Rohrbach MS, DeRemee RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1416-7.
54. Parlevliet KJ, Henzen-Logmans SC, Oe PL, Bronsveld W, Balm AJ, Donker AJ. Antibodies to components of neutrophil cytoplasm: a new diagnostic tool in patients with Wegener's granulomatosis and systemic vasculitis. *Q J Med* 1988; **66**: 55-63.
55. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1651-7.
56. Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM, Barrat TM. Anti-neutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 814-7.
57. Jordan JM, Rowe WT, Allen NB. Wegener's granulomatosis involving the breast. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med* 1987; **83**: 159-64.
58. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 28-40.
59. Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, Sluiter WJ, The TH, van der Hem GK, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; **336**: 709-11.
60. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1101-7.
61. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 608-13.
62. Rao JK, Allen NB, Feussner JR, Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; **346**: 926-31.
63. Goodfield NE, Bhandari S, Plant WD, Morley-Davies A, Sutherland GR. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1995; **73**: 110-5.
64. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; **335**: 16-20.

65. **Krafcik SS, Covin RB, Lynch JP, Sitrin RG.** Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 1996; **109**: 430-7.
66. **Davenport A, Downey SE, Goel S, Maciver AG.** Wegener's granulomatosis involving the urogenital tract. *Br J Urol* 1996; **78**: 354-7.
67. **Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, Hale G, Isaacs J, Wraight P, et al.** Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1997; **89**: 903-12.
68. **Wang G, Hansen H, Tatsis E, Csernok E, Lemke H, Gross WL.** High Plasma Levels of the Soluble Form of CD30 Activation Molecule Reflect Disease Activity in Patients with Wegener's Granulomatosis. *Am J Med* 1997; **102**: 517-23.
69. **Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ.** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1965-71.
70. **Jayne DR, Chapel H, Adu D, Mishbah S, O'Donoohue D, Scott D, Lockwood.** Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; **93**: 433-9.
71. **Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC.** Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2836-40.
72. **Stone JH, Uhlfelder ML, Hellman DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS.** Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1149-54.
73. **Van der Geld YM, Smook ML, Huitema MG, Harmsen MC, Limburg PC, Kalenberg CG.** Expression of recombinant proteinase 3, the autoantigen in Wegener's granulomatosis, in insect cells. *J Immunol Methods* 2002; **264**: 195-205.
74. **Russell KA, Wiegert E, Schoroeder DR, Homburger HA; Specks U.** Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies under actual clinical testing conditions. *Clin Immunol* 2002; **103**: 196-203.
75. **Neviani CB, Carvalho Hde A, Hossamu C, Aisen S, Nadalin W.** Radiation therapy as an option for upper airway obstruction due to Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **126**: 195-6.
76. **Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al.** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; **349**: 36-44.
77. **Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, Haubitz M, Grünke M, et al.** 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA associated systemic vasculitis: a six month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 440-7.
78. **Pfister H, Ollert M, Frohlich LF, Quintanilla-Martinez L, Colby TV, Specks U, et al.** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood* 2004; **104**: 1411-8.
79. **Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC.** Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; **51**: 278-83.
80. **Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E.** Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; **43**: 315-20.
81. **Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al.** Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's clinical occurrence of thrombosis (WeCLOT) study. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 620-6.
82. **Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.** Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 351-61.
83. **Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schoroeder DR, Specks U.** Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**: 180-7.
84. **Stone JH, Holbrook JT, Marriot MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, et al.** Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1608-18.
85. **Wung PK, Stone JH.** Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**: 192-200.
86. **Ferri E, Armato E, Capuzzo P, Cavaleri S, Ianniello F.** Early diagnosis of Wegener's granulomatosis presenting with bilateral facial paralysis and bilateral serous otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2007; **34**: 379-82.
87. **Aries PM, Lamprecht P, Gross WL.** Biological therapies: new treatment options for ANCA-associated vasculitis?. *Expert Opin Biol Ther* 2007; **7**: 521-33.