

Diagnóstico de granulomatosis de Wegener en pacientes con enfermedades oculares inflamatorias

Cynthia García, Stephanie Voorduyn y Miguel Pedroza-Seres*

Departamento de Uveítis e Inmunología Ocular, Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana I.A.P.", México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 25 de septiembre de 2006

Aceptado: 27 de septiembre de 2006

RESUMEN

Objetivo. Informar las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW).

Método. Se revisó la base de datos del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. Se recolectó la exploración oftalmológica completa, los exámenes de laboratorio y de gabinete, el tratamiento y la evolución.

Resultados. Se incluyeron 11 pacientes con GW (18 ojos). Siete pacientes masculinos y 4 femeninos con edad promedio de 43.7 años (28-55). Tres habían tenido diagnóstico previo de GW y los 8 restantes se diagnosticaron en nuestro departamento. Siete presentaron cuadros bilaterales y 4 unilaterales. Las formas de presentación clínica fueron escleritis necrosante con queratitis ulcerativa periférica (QUP) (7/18), escleritis difusa (3/18), escleritis nodular (1/18), uveítis anterior no granulomatosa (1/18), neuropatía óptica isquémica (1/18), neuropatía óptica retrobulbar (1/18), desprendimiento de retina seroso (2/18) y dacriocistitis (2/18). De los 18 ojos, la capacidad visual final fue mejor o igual a 20/40 en 13, 20/400 en 3, cuenta dedos a 30cm o no-percepción de luz en 1. Actualmente 7 pacientes se encuentran en fase inactiva.

Conclusiones. Las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes en pacientes con GW fueron: escleritis necrosante y QUP. En la mayoría, la GW se diagnosticó después de las manifestaciones oftalmológicas, sin embargo, todos presentaron síntomas sistémicos u oftalmológicos previos.

Palabras clave:

Escleritis necrosante, queratitis ulcerativa periférica, manifestaciones sistémicas, granulomatosis de Wegener, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

SUMMARY

Objective. Report the ophthalmologic manifestations among patients with Wegener's Granulomatosis (WG).

Method. We reviewed the database of the Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana in order to collect information regarding complete ophthalmic examination, laboratory and cabinet tests, treatment, and disease progression.

Results. We included 11 patients with WG (18 eyes). Seven men and four women, mean age 43.7 years (range = 28-55). Three patients had a prior diagnosis of WG and the remaining eight patients were diagnosed by our study team. Seven subjects developed a bilateral affection and four had unilateral involvement. The clinical presentation was necrotizing scleritis with peripheral ulcerative keratitis (PUK) (7/18), diffuse scleritis (3/18), nodular scleritis (1/18), non-granulomatous uveitis (1/18), optic ischemic neuropathy (1/18), retrobulbar neuritis (1/18), serous retinal detachment (2/18), and dacryocystitis (2/18). Final visual acuity was better or equal to 20/40 (13/18), 20/400 (3/18), finger-counting or no-perception of light in 1/18. Currently, seven patients are symptom free.

Conclusions. The most frequent ophthalmic manifestations among our patients with WG were: necrotizing scleritis and PUK. In most cases, WG was diagnosed after ophthalmic manifestations; however, all patients displayed prior systemic or ocular symptoms.

Key words:

Necrotizing scleritis, peripheral ulcerative keratitis, systemic manifestations, Wegener's granulomatosis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

Introducción

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica de pequeños vasos, la cual fue originalmente descrita por Frederick Wegener como inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis necrosante y nefritis, la cual se considera en su forma clásica.¹⁻² La forma limitada del padecimiento incluye daño al tracto respiratorio sin involucro renal y en la forma altamente limitada existe implicación ocular sin afección renal o respiratoria; ésta última fue descrita por Foster y cols.²

Es una entidad rara con una frecuencia de 0.4 casos por 100,000. Se presenta en un rango de 7 a 75 años y con predominio en el sexo masculino; es más común en la raza caucásica, con una incidencia estimada de 5 a 10 millones. La fisiopatología ha permanecido poco clara, suponiendo una base multifactorial.³⁻⁴

Las manifestaciones oftálmicas ocurren en un rango del 29 al 58 % de los pacientes con GW, inclusive pueden ser las únicas manifestaciones del padecimiento, por lo cual puede existir retraso para establecer el diagnóstico y el tratamiento.⁵ Se dividen en dos categorías: contiguas y focales. Las prime-

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Pedroza-Seres. Jefe del Departamento de Uveítis e Inmunología Ocular, Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana I.A.P.", Chimalpopoca 14, Col. Obrera, 06800 México D.F., México Tels.: (52 55) 5442 1700 y 5588 4644, Fax: (52 55) 5578 9748.

ras son secundarias a la presencia de sinusitis crónica y pueden manifestarse como pseudotumor orbitario, absceso o celulitis orbitaria y obstrucción de las vías lagrimales. Las manifestaciones focales son secundarias a la presencia de áreas de vasculitis, incluyendo conjuntivitis, escleritis necrotizante, epiescleritis y QUP como las más comunes.²⁻⁶

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) son marcadores específicos y sensibles para la GW, por lo cual se emplean para el diagnóstico y monitoreo de la respuesta al tratamiento y de las recurrencias.^{7,8} Hay dos tipos de ANCA; los c-ANCA son anticuerpos contra la proteinasa-3 y tienen una especificidad del 98% para la GW y los p-ANCA son anticuerpos contra enzimas lisosomales como la mieloperoxidasa, catepsina G, elastasa leucocitaria humana o lactoferrina. De éstos, la mieloperoxidasa es un marcador específico para enfermedades caracterizadas por glomerulonefritis necrosante como son la poliarteritis microscópica y ocasionalmente la GW.^{7,8} La sensibilidad de los ANCA para GW generalizada y activa es de 93% aproximadamente y disminuye hasta el 65% o menos en enfermedad inactiva o en fase inicial.² Lo anterior, se ha confirmado en varios estudios realizados en pacientes cuya primera y única manifestación fue escleritis y donde además se ha comprobado que este diagnóstico equivale a un mayor compromiso sistémico. Hasta el momento no se ha aclarado la sensibilidad y especificidad de los ANCA en GW orbitaria o vasculitis retiniana aisladas.⁸ Un factor que influye en la sensibilidad es la técnica utilizada; con respecto a esto; se ha utilizado ELISA e inmunofluorescencia indirecta, siendo el primero es más específico.^{7,9}

El tratamiento con glucocorticoides ha mejorado la morbilidad a 12.5 meses. Sin embargo, el uso de medicamentos citotóxicos como la ciclofosfamida ha mejorado la supervivencia significativamente a un 80% en 24 años. La GW tiene un mejor pronóstico cuando el diagnóstico se realiza oportunamente.⁵

Consideramos de gran importancia que la comunidad médica esté familiarizada con esta entidad no sólo por la gran variedad de sus manifestaciones oculares, sino porque el diagnóstico oportuno reduce tanto la morbilidad ocular como la morbilidad sistémica. Puesto que alrededor del 60% de los pacientes presentan alteraciones oftalmológicas, es indispensable estar familiarizado con éstas y considerar a la GW dentro de los diagnósticos diferenciales.

El objetivo de nuestro estudio es describir las manifestaciones oftalmológicas de los pacientes con granulomatosis de Wegener y su evolución en una serie de casos que se presentan en una Institución de tercer nivel de atención para pacientes con enfermedades oftalmológicas.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, en el que se revisó la base de datos del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana del año 2000 al año 2005 con el fin de estudiar el número de pacientes diagnosticados con granulomatosis de Wegener en el departamento de Uveítis e Inmunología Ocular. Nuestro Instituto es un centro oftalmoló-

gico de tercer nivel, el cual se considera de concentración y cuya población incluye pacientes de toda la República Mexicana y de todos los estratos socioeconómicos.

Todos los expedientes fueron revisados por una sola persona y para incluirlos en nuestro estudio: Debían estar actualizados hasta el momento, contener descripción de los resultados de laboratorio y de gabinete, así como de los hallazgos clínicos y modificaciones al tratamiento de cada visita.

Se utilizó una hoja de captura de datos, la cual incluye los datos generales del paciente, síntomas y descripción clínica oftalmológica; estudios de laboratorio realizados, tratamiento y evolución.

En cuanto al diagnóstico y clasificación de la granulomatosis de Wegener, se consideraron los criterios publicados por el Colegio Americano de Reumatología.¹

1. Inflamación nasal u oral.
2. Radiografía de tórax anormal que muestre nódulos, infiltrados o cavidades.
3. Sedimento urinario patológico (hematuria microscópica o cilindros hemáticos).
4. Inflamación granulomatosa por biopsia de pared arterial, área perivascular o extravascular.

Se considera que un paciente tiene GW cuando responde a por lo menos 2 de estos 4 criterios. La presencia de 2 o más tiene una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 92%. Cabe señalar que estos criterios fueron utilizados junto con los niveles de ANCA's para establecer y apoyar el diagnóstico.¹ En cuanto a los niveles séricos, la técnica utilizada para su confirmación fue la prueba de ELISA cuyos valores de referencia deben ser negativos.

La forma de presentación completa es aquella que incluye vasculitis sistémica con glomerulonefritis y granulomas necrotizantes en vías aéreas superiores; la forma incompleta es aquella que no involucre los riñones. También se consideró la forma altamente limitada descrita por Foster y cols. En dicho artículo, se reportaron varios casos en los que sólo hubo afección ocular y orbitaria, haciendo el diagnóstico de GW con base en la constelación de hallazgos histopatológicos y ANCA's positivos.⁵

Resultados

Se revisó la base de datos de nuestro Instituto del periodo 2001 al 2005 en búsqueda de pacientes con diagnóstico de granulomatosis de Wegener. Se encontraron 11 pacientes, con expediente completo y seguimiento actualizado, siete hombres y cuatro mujeres en un rango de 28 a 55 años y con una edad promedio de 43.7 años. Fueron 18 ojos afectados en total.

Bilateralidad: Siete pacientes (63%) tenían afección bilateral.

Síntomas previos: Cinco pacientes informaron haber tenido episodios previos de síntomas relacionados con hipermia ocular por lo cual habían consultado al médico, recibiendo tratamiento tópico inespecífico con mejoría parcial.

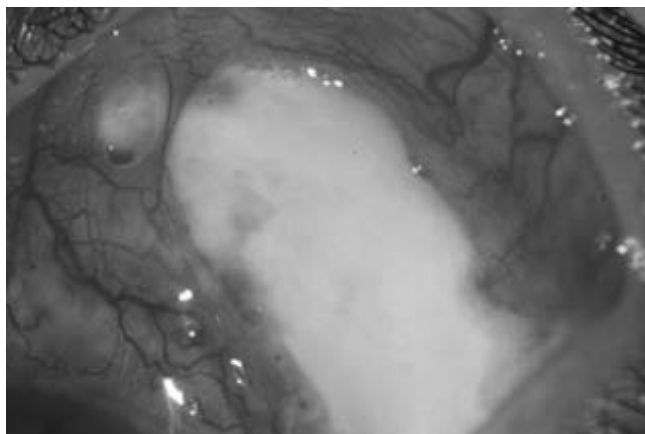


Figura 1. Escleritis necrosante en una paciente con granulomatosis de Wegener. Se observa la necrosis de la esclerótica con una extensa área de isquemia y adelgazamiento escleral que permite visualizar el tejido uveal.

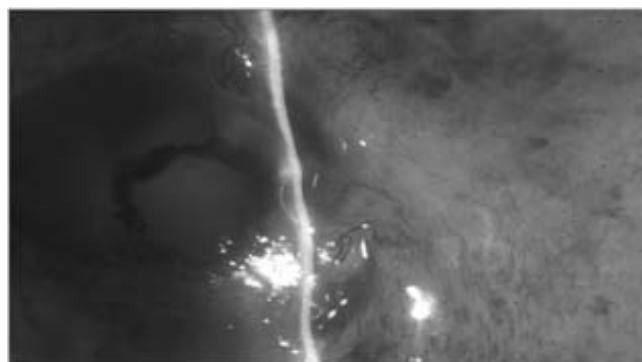


Figura 2. Queratitis ulcerativa periférica extensa en un paciente con granulomatosis de Wegener. Se observa moderada reacción inflamatoria en esclera debido a que el paciente se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor. La úlcera en la periferia de la córnea tiene una extensión aproximada de 180 grados.

Diagnóstico oftalmológico: Del total de los ojos afectados, la manifestación más comúnmente encontrada fue la escleritis necrosante (Figura 1) con QUP (Figura 2) en 7 ojos; escleritis difusa en 4; uveítis anterior no granulomatosa, neuropatía óptica isquémica y retrobulbar en un solo ojo cada uno; desprendimiento de retina de tipo seroso bilateral en un paciente y por último un cuadro de dacriocistitis que involucraba ambos ojos (Cuadro I).

Síntomas sistémicos: Todos los pacientes incluidos tuvieron síntomas sistémicos u oftalmológicos previos, siendo el aparato respiratorio superior el más afectado (Cuadro II), con síntomas compatibles de sinusitis crónica. Solamente 3 pacientes (27.27%) presentaron la forma altamente limitada del padecimiento, manifestando un cuadro clínico de ojo rojo inespecífico entre sus antecedentes sin diagnóstico previo definitivo.

Una paciente de 28 años de edad tenía diagnóstico previo de artritis reumatoide juvenil desde los 15 años, controlada con inmunosupresores no especificados. A los cuatro meses

de su embarazo, presentó escleritis necrotizante y QUP, síntomas por los que acudió al Instituto donde se le diagnosticó GW.

Otro paciente presentó un cuadro dermatológico que se diagnosticó como púrpura de Henoch-Schonlein (PHS) con base en las manifestaciones clínicas y la biopsia de piel que reportó una vasculitis leucocitoclástica; ocho meses después el paciente desarrolló un cuadro de escleritis necrosante con QUP; sus niveles de c-ANCA fueron positivos en dos ocasiones por lo que se diagnosticó GW.

Otro paciente presentó tos crónica como manifestación sistémica un año antes de comenzar con escleritis necrosante con QUP bilateral. Su radiografía de tórax muestra cavitaciones basales bilaterales.

Exámenes de laboratorio y gabinete: En todos nuestros pacientes, el diagnóstico se realizó con base en los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio y de gabinete dentro de los cuales se consideraron la biometría hemática, el examen general de orina, el c-ANCA y el p-ANCA, la radiografía

Cuadro I. Diagnóstico oftalmológico de los pacientes con GW

No. de paciente	Ojo derecho	Ojo izquierdo
1	Escleritis necrosante + QUP. Catarata.	Escleritis necrosante + QUP. Catarata.
2	Sano	Escleritis nodular.
3	Queratitis.	Escleritis necrosante + QUP.
4	Sano.	Adenitis. Uveítis anterior no granulomatosa.
5	Escleritis anterior difusa temporal. Neuropatía óptica retrobulbar.	Neuropatía óptica isquémica.
6	Dacriocistitis.	Dacriocistitis.
7	Uveítis anterior. Escleritis difusa. Queratitis.	Sano.
8	Escleritis necrosante + QUP	Sano.
9	Desprendimiento de retina tipo seroso	Desprendimiento de retina tipo seroso.
10	Escleritis necrosante + QUP	Escleritis difusa.
11	Escleritis necrosante + QUP.	Escleritis necrosante + QUP

Queratitis ulcerativa periférica (QUP)

Cuadro II. Hallazgos en pacientes con granulomatosis de Wegener

Edad/sexo	Limitada/ completa	Hallazgos clínicos	Historia clínica	EGO	RX tórax	TAC senos paranasales	ANCA
46/ M	Altamente limitada	Escleritis necrosante + QUP. Catarata	Hiperamia ocular inespecífica	NI	-	-	c-ANCA +
52/M	Altamente limitada	Escleritis nodular	Fiebre de malta. Hiperemia ocular inespecífica. DM 2.	NI	NI	-	c-ANCA +
55/F	Altamente limitada	Escleritis necrosante + QUP.	Hiperemia ocular inespecífica.	NI	NI	-	c-ANCA +
28/F	Limitada	Adenitis. Uveítis anterior no granulomatosa.	ARJ. Hiperemia ocular inespecífica.	NI	-	-	c-ANCA +
53/F	Limitada	Escleritis difusa. Neuropatía óptica retrobulbar.	GW en tx.	NI	Anl	Sinusitis crónica + perforación septum.	c-ANCA +
39/M	Limitada	Dacriocistitis bilateral.	GW en tx. Hiperemia ocular inespecífica. Sinusitis crónica.	NI	NI	-	c-ANCA +
34/M	Limitada	Uveítis anterior. Escleritis difusa. Queratitis.	Sinusitis crónica	NI	NI	Sinusitis crónica + perforación septum.	c-ANCA +
36/F	Limitada	Escleritis necrosante + QUP. Conjuntivitis cicatrizal bilateral.	GW sin tx.	NI	NI	Sinusitis crónica.	c-ANCA +
54/M	Limitada	DR seroso	Sinusitis crónica	NI	-	Sinusitis crónica + perforación septum.	c-ANCA +
40/M	Limitada	Escleritis necrosante QUP	Púrpura de Henoch-Schonlein	NI	-	NI	c-ANCA +
38/M	Limitada	Escleritis necrosante + QUP	Cavitaciones pulmonares basales.	NI	Anl.	-	c-ANCA +

Granulomatosis de Wegener (GW); Infección de vías urinarias (IVU); Queratitis ulcerativa Periférica (QUP), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2); Examen general de orina (EGO); Tomografía Axial Computarizada (TAC); Desprendimiento de retina (DR); Normal (NI); Anormal (Anl); tratamiento (Tx); Femenino (F); Masculino (M).

fía de tórax y la tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear en los pacientes con síntomas de vías respiratorias. Ningún paciente de esta serie presentó manifestaciones renales de la GW.

Tratamiento: Una vez confirmado el diagnóstico se inició la terapia inmunosupresora a la cual respondieron todos los pacientes. Seis pacientes iniciaron con ciclofosfamida más prednisona a dosis de 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente, uno con azatioprina a 1-2.5 mg/kg/día, dos con metotrexate (7.5-15 mgs semanales) más prednisona y dos con azatioprina más metotrexate. Debido a la gravedad del cuadro, se aplicaron bolos intravenosos de ciclofosfamida en tres pacientes a dosis de 15-20 mg/kg. En dos pacientes se requirieron dos bolos intravenosos y en el otro solamente uno.

Seguimiento y evolución: El seguimiento promedio de nuestros pacientes es de 15.2 meses. Hasta el momento siete pacientes se encuentran en fase inactiva.

En los 18 ojos, la capacidad visual final fue mejor o igual a 20/40 en 13 (72.2%), 20/400 en 3 (16.6%), cuenta dedos a 30 cm o no-percepción de luz en 1 (5.55%).

Discusión

La GW tiene un amplio espectro de presentación; desde la forma generalizada que incluye granulomas necrotizantes del tracto respiratorio alto y bajo, vasculitis que involucra arterias y venas de pequeño calibre y glomerulonefritis necrotizante; hasta la forma limitada en la que hay afección de vías respiratorias sin involucro renal.¹¹ Foster y cols reportan una forma altamente limitada de GW en la que solamente existe involucro ocular u orbitario cuyo diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos y ANCA's positivos.^{2,5} En nuestra serie, la forma de presentación más común fue la limitada,

Cuadro III. Presentación oftalmológica más frecuente en pacientes con GW

Tipo de escleritis	Foster y cols.	Conval
Escleritis difusa	2	2
Escleritis nodular	1	1
Escleritis necrotizante	11 (7/11 con QUP)	5 (5/5 con QUP)
Escleromalacia perforans	0	0
Escleritis posterior	0	0
Total de pacientes	14	8

CONVAL, Instituto Fundación Conde de Valenciana; Queratitis Ulcerativa Periférica (QUP).

con implicación de vías respiratorias superiores o inferiores y con el ojo como manifestación principal. Encontramos la forma altamente limitada en tres (27.27%) de nuestros pacientes.

Se ha reportado que las manifestaciones oftálmicas ocurren en un 50 % de los casos aproximadamente.^{12,15,16} Se dividen en dos categorías: contiguas y focales. Las manifestaciones contiguas incluyen pseudotumor o absceso orbitario, celulitis y obstrucción de vías lagrimales como resultado de una sinusitis granulomatosa de larga duración.^{2,15,16}

Aunque uno de nuestros pacientes presentó dacriocistitis bilateral, otro adenitis y otro más neuropatía óptica isquémica como manifestaciones por contigüidad, las manifestaciones focales fueron las más frecuentes y de éstas la escleritis necrotizante con QUP, las cuales se deben a vasculitis localizada en el segmento anterior.¹³

El 45.5% de los pacientes (5/11) manifestaron escleritis necrosante con QUP, lo cual coincide con la serie reportada por Foster y cols.⁵ En el 22% de nuestros pacientes encontramos escleritis nodular y difusa (Cuadro III).

Todos nuestros pacientes tuvieron síntomas sistémicos u oftálmicos previos sin que se les haya diagnosticado la GW. Se ha reportado que alrededor de un 73% de los pacientes con GW debutan con involucro del sistema respiratorio ya sea superior o inferior.^{13,14}

Un solo paciente presentó un cuadro dermatológico de púrpura que fue diagnosticado como PHS ocho meses previos a un cuadro de escleritis necrotizante con QUP a partir del cual se le realizó el diagnóstico definitivo. Sólo hay tres reportes a nivel mundial en los que se menciona el debut de la GW con un cuadro de PHS.¹⁷⁻¹⁹ Se ha propuesto que la deficiencia en los niveles de C4 puede tener un rol en la patogénesis de ambos padecimientos.¹⁹

Se ha observado que la GW puede persistir enmascarada por décadas, simulando algún otro padecimiento como la artritis reumatoide juvenil (ARJ) para después manifestarse claramente como una GW, como fue el caso de una de nuestras pacientes.²⁰ Se diagnosticó GW A dicha paciente porque desarrolló una escleritis necrosante con QUP después de su embarazo. Había sido diagnosticada con ARJ a los 16 años de edad, sin embargo la ARJ se asocia a enfermedades inflamatorias oculares del tipo de la iridociclitis y no a cuadros de escleritis, o QUP, adenitis o alteraciones en

vías respiratorias superiores como en el caso reportado en nuestra serie.

Cabe resaltar que los síntomas y signos clínicos de la GW a nivel del ojo fueron los que hicieron acudir a consulta a la mayoría de los pacientes y una historia clínica minuciosa nos permitió llegar al diagnóstico apoyados en los estudios de laboratorio y de gabinete. Los c-ANCA's resultan fundamentales para esto, dado que son específicos en 99% y sensibles en 96% para la enfermedad generalizada. En la forma limitada de la GW, los c-ANCA pueden ser positivos en el 67 al 80% de los pacientes mediante la técnica de inmunofluorescencia.^{7,14,22}

En cuanto a los p-ANCA, pueden elevarse en varias patologías como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, enfermedad de Crohn o infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. Gracias a lo anterior, se diagnosticó a nuestros pacientes con base en la elevación de c-ANCA, en la disminución de su respuesta al tratamiento y en la actividad del padecimiento.

Los resultados de los c-ANCA en nuestros pacientes fueron positivos en el 100% y en la mayoría se repitieron en dos o más ocasiones. Se determinaron los niveles de ANCA por el método de inmunofluorescencia y se consideraron positivos con una dilución de 1:40; con el método de ELISA, el valor requerido para considerarlos positivos es de 3.5 U, este método tiene mayor sensibilidad y especificidad. El laboratorio habitualmente solamente reporta los resultados como positivos o negativos con base en lo arriba mencionado.

No hay reportes previos en nuestro Instituto de GW sin elevación de c-ANCA.

A pesar de que la mayoría de los pacientes con GW generalizada o limitada presentan síntomas de vías aéreas superiores e inferiores, las alteraciones oculares pueden ser el primer signo que los hace acudir al oftalmólogo, por lo que puede ser éste el primero en realizar el diagnóstico de GW.² Se sabe que las manifestaciones a nivel de cara o cuello son las más comunes y las que tienen mayores complicaciones.^{21,23} De nuestra serie, sólo tres pacientes tuvieron diagnóstico previo de GW, el resto se diagnosticó en nuestro Departamento.

Es importante aclarar que siendo un hospital de concentración, los pacientes con padecimientos oftálmicos predominan y que por lo tanto los síntomas oculares son los que motivaron a los pacientes a acudir a nuestro Instituto más que las manifestaciones sistémicas. A pesar de lo anterior, es de gran importancia saber que la presencia de escleritis necrosante y queratitis ulcerativa periférica pueden ser indicadores de vasculitis sistémicas como la GW.²

Es sólo con un alto nivel de sospecha clínica que este padecimiento poco frecuente puede reconocerse antes de que se presente disminución de agudeza visual irreversible e inclusive la muerte.

Referencias

1. 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;33:1101-1107.

2. **Soukiasian SH.** Wegener's granulomatosis. En: Diagnosis and treatment of uveitis. Foster CS and Vitale AT. (Eds) W.B. Saunders Co. U.S.A. 2002 pp. 661-672.
3. **Szyld P, Jagiello P, Csernok E, Gross WL, Epplen JT.** On the Wegener granulomatosis associated region on chromosome 6p21.3. BMC Med Genet 2006;7:21.
4. **Aries PM, Lamprecht P, Gross WL.** Wegener's granulomatosis: a view from the granulomatous side of the disease. Isr Med Assoc 2005;7:768-773.
5. **Foster CS, Sainz de la Maza M.** The sclera. Springer-Verlag. 1a Edición. New York, 1999, pp. 212-216.
6. **Duna GF, Galperin C, Hooffman GS.** Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995;21:949-985.
7. **Wiik AS.** Clinical use of serological test for antineutrophil cytoplasmic antibodies: what do the studies say? Rheum Dis Clin North Am 2001;27:779-809.
8. **Soukiasian SH., Foster SC., Niles JL. Raizman MB.** Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in scleritis associated with Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 1992;99:125-131.
9. **Boomsma MM, Stegeman CA, Leig MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al.** Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. Arthritis Rheum 2000;43:2025-2033.
10. **Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS, et al.** Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1993;36:365-371.
11. **Carrington CB, Leibow AA.** Limited forms of angitis and Granulomatosis of Wegener's type. Am J Med 1966;41:497-527.
12. **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.
13. **Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ, et al.** Australasian orbital and adnexal Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 2001;108:1535-1543.
14. **Robinson MR, Lee SS, Sneller MC, Lerner R, Langford CA, Talar-Williams CH, et al.** Tarsal-conjunctival disease associated with Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 2002;110:1770-1780.
15. **Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA.** Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 1992;99:120-124.
16. **Jordan DR, Addison DJ.** Wegener's granulomatosis: eyelid and conjunctival manifestations as the presenting feature in two individuals. Ophthalmology 1994;101:602-607.
17. **Miyata M, Kanno K, Nishimaki T, Sakuma F, Iwatsuki K, Kasukawa R.** A patient with Wegener's granulomatosis with initial clinical presentations of Henoch-Schönlein purpura. Intern Med 2001;40:1050-1054.
18. **May KP, West SG.** Henoch-Schönlein purpura followed by Wegener's granulomatosis. Clin Pediatr 1993;32:555-557.
19. **Lhotta K, Kronenberg F, Joannidis M, Feichtinger H, König P, et al.** Wegener's granulomatosis and Henoch-Schönlein purpura in a family with hereditary C4 deficiency. Adv Exp Med Biol 1993;336:415-418.
20. **Bacon PA.** The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. N. Engl J Med 2005;352:330-332.
21. **Li Q, Zhang B, Peng P, Gao Z, Yin H, Feng G.** Head and neck manifestations and management of Wegener's granulomatosis. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2005;19:1112-1115.
22. **Power WJ, Rodríguez A, Neves RA, Lane L, Foster CS.** Disease relapse in patients with ocular manifestations of Wegener granulomatosis. Ophthalmology 1995;102:154-160.
23. **Biswas J, Babu K, Gopal L, Krishnakumar S, Suresh S, Ramakrishnan S.** Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of nine cases. Indian J Ophthalmol. 2003;51:217-223.