

11237  
2ej  
187



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Instituto Nacional de Pediatría  
Secretaría de Salubridad y Asistencia

“MUTILACIONES EN NIÑOS CON PERIARTERITIS  
NODOSA CUTANEA”

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el Título de  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

p r e s e n t a

**DR. FEDERICO J. SARACHO WEBER**



**INP**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Indice.

	pagina.
Antecedentes históricos	1
Justificación	21
Material y Métodos	22
Resultados	23
Presentación de Casos	31
Discusión	49
Conclusiones	64
Bibliografía	66

## PERIARTERITIS NODOSA CUTANEA.

### ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1865 Kussmaul y Maier describen el caso de un hombre joven de 27 años de edad con una enfermedad aguda caracterizada por fiebre, tos productiva, proteinuria, cilindros urinarios, profunda debilidad muscular, neuritis periférica y dolor abdominal. Dentro de sus elucubraciones diagnósticas consideran la posibilidad de "Marasmus Clorótico", tuberculosis y triquinosis. Después de un análisis del caso y de múltiples viscicitudes consiguieron hacer un estudio histopatológico más o --- menos completo, que unicamente reveló una extensa vasculitis. "El grado de inflamación y exudado fué focal, dando excrecencias nodulares a lo largo del curso de los vasos". Esta fué la primera descripción de una nueva entidad a la cual los --- mismos autores denominaron Periartritis Nodosa.

Años más adelante se publican un sinnúmero de artículos en --- que se reportan más casos de ésta grave enfermedad, sus caracte--- rísticas generales y se analizan los órganos que se afectan en la misma, haciendo relevancia acerca de la severidad, su --- curso rápido y fatal.

En 1931 y 1932 Lindberg publica un caso en que la afección de la enfermedad parece limitarse a la piel. No es sino hasta --- 1935 en que Goldschlag y von Chwailibogowski reportan el caso de un niño de 5 años de edad en que predominan las manifesta--- ciones cutáneas y refieren la presencia de Livedo Reticularis o Livedo Racemosa. Posteriormente en 1938 Vining reporta una niña de 7 años de edad con nodulaciones pulsátiles que pare--- cen semejar eritema nodoso en un cuadro de periartritis nodu--- sa. En ese mismo año Matras reporta un caso en que una ulce--- ración semejante a las varicosas, con un inicio similar, pos--- teriormente se acompaña de Livedo Reticularis en otras areas del cuerpo.

En 1939 Ketrón y Bernstein reportan un caso de afección cutánea y establecen la frecuencia de las manifestaciones cutáneas en la periarteritis nodosa entre un 20 y 25%, haciendo énfasis en la importancia de las lesiones cutáneas como la clave para un diagnóstico temprano de la enfermedad. Dos años más tarde Keith y Baggenstoss analizan la llamada periarteritis nodosa en niños, sus características generales y hacen una revisión del tema desde un punto de vista pediátrico. Analizan 42 casos de la literatura y agregan dos propios redondeando el término de periarteritis nodosa y proponen el término de arteritis primaria para la entidad que aquejó a sus dos pacientes.

En 1945 Galón publica el caso de un niño con mutilaciones en un artículo denominado "Periarteritis Nodosa; Forma cutánea y mutilante en un niño", en donde por el título se acepta la existencia de una forma exclusivamente cutánea, que puede ser tan severa que lleva a mutilaciones, sin afectar a otros órganos. Además éste artículo resulta muy importante porque es el primero en que se refiere la utilización de los esteroides en el manejo del cuadro con resultados aparentemente buenos y que, como se verá más adelante es probablemente el único tratamiento efectivo. En 1946 aparecieron en la literatura dos reportes más: el de Miller y de Meischer que reportan cuatro casos más con localización exclusivamente cutánea y subcutánea. Describen la estructura tuberculoide de los granulomas y también hacen notar la similitud de algunas lesiones cutáneas a las tuberculoides papulonecróticas en un caso.

En 1949 Neale reporta dos casos: una niña tratada desde 1943 que describen de la siguiente manera:

"BJW fué una niña de 9 años de edad, la primera de dos hijos. No hubo historia familiar de enfermedad. De sus antecedentes

solo había presentado Tosferina y Sarampion. En mayo de 1943 comenzó su actual enfermedad desarrollando súbitamente una - amigdalitis estreptocócica severa, con una adenitis maxilar moderada. Unos pocos días después aparecieron dolores reumáticos en los hombros, espalda y piernas, presentando poco después un exantema poco común. La niña se veía muy enferma y permaneció en su cama hasta el día de su hospitalización. Durante el tiempo de observación intrahospitalaria se hizo evidente que se trataba de un caso poco usual. La niña se mantenía irritable y con malestar continuo, presentaba dolores variables en las piernas. Los dos signos sobresalientes fueron la posición en flexión permanente de las extremidades inferiores, estando acostada la niña. El otro signo fué un rash muy marcado, moteado en todo el cuerpo, siendo más evidente en las piernas. El rash fué similar a las lividóces cadavéricas y fué sorprendente la velocidad en que también afectó la cara variando la intensidad de un día para otro, algunas veces siendo peculiarmente marcado y prominente, distinto a cualquier otro rash conocido.

Además aparecieron y desaparecieron en forma fluctuante nódulos subcutáneos dolorosos que no llevaban el curso de las arterias subcutáneas que revelaran cambios agudos focales o inflamatorios. Nunca hubo necrosis tisular o de piel que presumiblemente indicaran que la luz de las arterias se encontraran obliteradas. No hubo ninguna evidencia en el curso de la evolución que alguna arteria profunda o visceral se encontrara afectada. Investigaciones frecuentes nunca revelaron lesión renal y el corazón tanto clínica como electrocardiográficamente se mantuvo normal. El hallazgo clínico más sobresaliente fué el rash persistente, huellas del cual podían apreciarse aún después de tres años. Se apreció desgaste general durante los 8 meses que se mantuvo en observación (Mayo de 1943 a Febrero de 1944).

Hubo piroxia ondulante con niveles máximos alrededor de 103°F. El pulso raramente rebaso los 120 latidos por min. y la frecuencia respiratoria fué de 30 por min. No hubo sudoración anormal. Hubo una leucocitosis persistente de 15,000 por m3. pero los eosinófilos nunca fueron de más del 4%. Los hemocultivos fueron estériles.

Una biopsia de piel (antebrazo) se efectuó en marzo de 1944, la mayoría de las arterias en el tejido subcutáneo y en los vasos más profundos del "Cutis Vera" presentaron profundos - cambios patológicos: hubo proliferación del tejido conectivo subendotelial de la íntima, cambios necrobióticos de la media y proliferación de la granulación vascular de la media con alteración de las fibras musculares.

Los infiltrados celulares consistieron de neutrófilos, polimorfos, linfocitos, monocitos y unos pocos eosinófilos. La infiltración se extendía algunas veces más allá de las paredes de los vasos y frecuentemente en forma difusa dentro del tejido conectivo perivascular. Se observaron focos de necrosis extensa en el tejido perivascular, así como una forma de granulación de células gigantes que se observó en algunas areas. En ocasiones las fibras musculares se observaron sin continuidad. El cuadro histopatológico fué de una panarteritis nodosa.

De vez en cuando la paciente presentó severo dolor de piernas, las que se resentían al tocarlas o moverlas. Los nódulos subcutáneos aparecieron y desaparecieron, y al curso de la enfermedad presentó variabilidad cíclica. Se aplicaron muchos tratamientos sintomáticos, pero fué evidente que a todos ellos fué refractaria. En vista de que había la posibilidad de que persistiera la sepsis amigdalina, se efectuó amigdalectomía, pero no se apreció regresión de la enfermedad. Tres meses después hubo una exacerbación muy severa de todos los signos y síntomas y apareció algo de edema en los pies.

El rash en forma de malla generalizada y los focos nodulares se volvieron a hacer prominentes. El progreso clínico caracterizado por remisiones y exacerbaciones de la arteritis nodosa es el de la forma cutánea.

Después de una prolongada estancia en el hospital, se presentó una remisión gradual, pero el dolor de piernas era persistente cuando trataba de incorporarse. El rash disminuyó gradualmente.

En los dos años siguientes se presentaron brotes ocasionales de nódulos periarteriales y solo ocasionalmente se acompañaron de dolor de piernas y algunos días de inmovilidad. Finalmente en 1945 se vió libre de todos los efectos de su prolongada enfermedad.

En este mismo reporte se analiza el caso de un varón también de 8 años de edad, afectado de la misma manera, pero que en su primera recaída presentó necrosis y mutilación de los dedos, así como necrosis de piel en diversos sitios. Esta recaída se presentó 3 semanas después de un cuadro gripal, y finalmente falleció el pequeño, después de 18 meses de seguimiento. El estudio postmortem no reveló afección vascular a ningún otro nivel.

Es importante hacer notar en este momento que los dos últimos reportes analizados, el de Galan y el de Neale, son los únicos que refieren formas tan severas que han llevado a mutilación de falángeas.

En ninguno de los artículos revisados para el presente trabajo se mencionan este tipo de complicaciones de la periarteritis nodosa cutánea.

En 1952 Ruitter reporta un caso de vasculitis alérgica cutánea y expresa la opinión de que la periarteritis nodosa se puede manifestar con lesiones exclusivamente en piel. Es a partir de entonces que se desarrolla una amplia discusión en la literatura, por considerar a la forma cutánea una entidad diferen

te a la forma sistémica y en 1954 Lyell y Church consideran que si bien la lesión primaria en ambos casos (la forma sistémica y la forma cutánea) es una vasculitis, el curso clínico es lo suficientemente diferente para diferenciarlos a pesar - de la similitud histopatológica.

Ellos mismos publican tres casos de periarteritis nodosa en hombres y revisan la literatura al respecto. Uno de sus casos mostró una úlcera, cicatrices, livedo reticularis e induración, y el otro mostró nódulos subcutáneos y livedo reticularis. Ambos casos fueron acompañados de dolor muscular, pero nunca hubo lesión visceral. El tercer caso de su serie -- presentó síntomas viscerales junto con edema transitorio y lesiones purpúricas que coincidieron con la lesión visceral. - Además en su revisión establecen que en la periarteritis nodosa la piel se encuentra afectada en una cuarta parte de los - pacientes y que de hecho existen dos formas: La cutánea, en la cual las lesiones básicas que la caracterizan son Livedo -- reticularis, ulceraciones, dolor muscular y edema, y la forma visceral (sistémica) en la que la piel se afecta inconstantemente durante el curso de la enfermedad con exantemata, equimosis y gangrena. Los nódulos subcutáneos son comunes a ambos tipos de periarteritis nodosa.

En 1958 Ruitter nuevamente reporta tres casos más, y es de la opinión de que ambos tipos de periarteritis nodosa pueden ser separados por su evolución. Algunos otros autores como Degas, Kieland, Wegener y Wilkinson, están en desacuerdo con dar el nombre de periarteritis nodosa a la enfermedad en que solo se afecta la piel.

En esta parte del análisis histórico es importante resaltar - que se utilizaba para definir a las enfermedades vasculíticas la clasificación ideada por la Dra. Zeek, en que se consideraban cinco tipos de "Arteritis Necrotizantes", dentro de los - cuales se incluía un grupo aparte para la periarteritis nodo-

sa, diferenciándola de las otras cuatro, desde un punto de vista morfológico-experimental, basada en las características de las lesiones tempranas preexudativas, por la distribución de las lesiones en relación a la bifurcación de los vasos y además por el tamaño y tipo de vasos afectados primariamente. Para 1960 Belisario hace una extensa revisión acerca de las manifestaciones cutáneas de la periarteritis nodosa reportando un caso de la forma cutánea señalando la similitud que existen entre la periarteritis nodosa y otras enfermedades cutáneas como la Alergia Nodular de Gougerot, la enfermedad de Bazin, Vasculitis nodular, Eritema nodoso, Tromboflebitis migrans, Paniculitis, señalándolas al mismo tiempo como entidades separadas. En este mismo trabajo Belisario menciona el tratamiento a base de Corticoesteroides en dosis elevadas con disminuciones graduales como la única forma de tratamiento benéfico para la entidad.

En 1962 Bradffod publica tres casos más en edad pediátrica - considerando la posibilidad de que la livedo reticularis sea una forma de vasculitis alérgica. Además revisa nueve casos pediátricos publicados previamente desde 1931 (Lindberg), haciendo un análisis de las manifestaciones clínicas, concluyendo su artículo de la siguiente manera: "Esta condición con hallazgos patológicos consistentes con vasculitis alérgica, al menos en algunas instancias, parecen estar relacionados con infecciones estreptocócicas. En cuatro pacientes (dos de la revisión y dos propios) remitieron sus lesiones rápidamente. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos, con solo una muerte de la revisión de 12 (Neale con mutilación). En cuanto al hecho de que ésta condición sea una entidad del grupo de la periarteritis nodosa, será útil considerarla una entidad separada o un subgrupo de la misma, por sus hallazgos poco usuales y por su pronóstico generalmente favorable".

En 1964 Fisher y Orkin reportan tres casos con algunas manifestaciones sistémicas y hacen un resumen de las discusiones concluyendo que la forma cutánea, no es más que una forma prolongada de la enfermedad y que al final el caso terminará fatalmente.

En 1970 Golding reporta 3 casos más, en los que sobresale el dolor muscular y cuyas lesiones histopatológicas se confinaron exclusivamente a la piel y músculos, sin afección visceral.

En 1972 Peter Borrie hace un análisis completo de la discusión literaria y lo resume de la siguiente manera:

"La duda de que si la condición llamada Periarteritis nodosa cutánea es una entidad se debate desde 1931 (Lindberg) y parecen existir cuatro razones principales por las cuales una conclusión definitiva no se había establecido, a saber:

Primero.- Algunos autores aceptan como periarteritis nodosa cutánea cualquier caso en que la piel esté afectada, independientemente del tipo de lesión que presente. En estos casos se cubre prácticamente todas las formas de periarteritis nodosa y es difícil concluir que la forma cutánea difiere de la sistémica.

Segundo.- Algunos reportes han fallado al describir las lesiones sin los rígidos criterios de la periarteritis nodosa, en los que debe basarse el diagnóstico. La aceptación de cualquier lesión cutánea mostrando cambios de vasculitis fué tomando como ejemplo de periarteritis nodosa. Muchos de los casos descritos en estas publicaciones pueden ser reconocidos como ejemplos de otro tipo de vasculitis (Alérgica, angitis leucocitoclástica, etc.).

Tercero.- Han existido reportes que describen con gran detalle tanto los cuadros clínicos como la apariencia histopatológica de las lesiones cutáneas pero no mencionan la presencia o ausencia de lesiones sistémicas ni el curso de la enfer-

edad. En tales condiciones no es posible discernir cuales casos pertenecen a las formas de periarteritis sistémica.

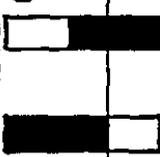
Finalmente.- Han sido descritos casos con el cuadro histopatológico clásico de la periarteritis nodosa cutánea, en que la piel fué afectada predominantemente y en las cuales la enfermedad fué crónica y el pronóstico relativamente bueno.

En el mismo artículo Borrie analiza un total de 102 pacientes, de los cuales 15 pacientes cubrieron los criterios de periarteritis nodosa cutánea y hace una exhaustiva revisión de los mismos, teniendo seguimientos hasta de 23 años al momento de publicarse el artículo. Describe como las manifestaciones principales en la forma cutánea a los nódulos, la livedo reticularis, la ulceración, la gangrena incipiente y además las manifestaciones de miositis y neuritis. Además hace énfasis en que el tratamiento esteroideo exclusivamente es útil, señalando en su serie a dos pacientes en los cuales no se había podido suprimir el tratamiento.

En 1976 Gilliam y Smily señalan las características diferenciales entre las diversas formas de angeítis necrotizantes (Basandose en las clasificaciones de la Dra. Zeek) que se resumen en forma esquemática en el cuadro (1).

En 1977 el Dr. Alarcón Segovia al hacer la clasificación de los procesos inflamatorios vasculares ya considera la forma cutánea como una variedad localizada de la periarteritis nodosa.

En este mismo año (1977) Díaz Pérez y Winkelmann publican una serie de 23 casos en los cuales los hallazgos histológicos son característicos de periarteritis nodosa y en los que nunca fué posible demostrar lesiones sistémicas. Con ello los autores apoyan el concepto de que la periarteritis nodosa cutánea es una enfermedad inflamatoria benigna de las arterias musculares de la piel.

	<p>Vasculitis Leucocitoclastica Granulomatosis Alergica</p>	P.I.E.L.
<p>Capilares Venulas Arteriolas</p>	 <p>G. de Wegener</p>	I.C.Sc.
<p>Arterias Musc. Pequeñas (Intraórganos).</p>	 <p>Periarteritis Nodosa</p>	
<p>Arterias Musc. Medianas (Coronarias, Hepáticas, etc.)</p>		
<p>Arterias Mayores.</p>	<p>Arteritis de</p> <p>Células Gigantes.</p>	

En su serie no se encuentra predominio en el sexo (11 femeninos y 12 masculinos), la edad de inicio varió desde los 10 años hasta los 65 años. Notando cierto predominio masculino en los casos más jóvenes.

Las lesiones cutáneas predominaron en las extremidades inferiores (22 pacientes), además catorce tuvieron lesiones en brazos, nueve en la cabeza y cuello, ocho en tronco y cinco en región glútea.

El tipo de lesión que se observó con más frecuencia fueron los nódulos en 19 pacientes y en terminos generales fué la primera manifestación espontánea, dolorosos, de 0.5 a 2 cms. de diámetro, en número variable, de unos cuantos a más de 100 en un mismo paciente. Los nódulos fueron bilaterales pero asimétricos y observaron además que las zonas ya dañadas con nódulos tendían a afectarse nuevamente durante las recaídas, aún después de mucho tiempo de remisión. Los nódulos fueron rosas o rojos al inicio y se tornaron rojo intenso o azules, y fué frecuente observarlos en diferentes etapas de evolución al mismo tiempo. Solo en dos pacientes siguieron el curso de arterias profundas.

Los nódulos se presentaron tanto en forma aislada como formando grupos, éstos últimos frecuentemente se desarrollaron en el area de la livedo reticularis. La livedo reticularis se presentó en 18 de sus 23 pacientes y se presentó generalmente después que los nódulos habian hecho su aparición y sobre todo en las zonas de presión: piernas, glúteos, pies y escapula. La livedo estuvo presente incluso por años como única manifestación del daño arterial. 12 Pacientes en el area de livedo presentaron una lesión similar a la que se aprecia en las quemaduras por cohetes, en forma de estrella. Estas quemaduras en estrella se presentaron frecuentemente en los grupos nodulares activos.

Las ulceraciones fueron en general poco frecuentes, solo se encontró en 9 de los 23 casos, se desarrollaron en el curso de la enfermedad y en dos casos las extensas ulceraciones fué el hallazgo clínico más sobresaliente. Las úlceras fueron precedidas por cambios necróticos y hemorrágicos de la piel. Se les consideró secundarias a la isquemia producida por daño vascular severo. Estas úlceras tuvieron sus bordes generalmente irregulares y usualmente rodeado por un halo de livedo reticularis.

Desde el punto de vista subjetivo el dolor fué el síntoma más importante en 22 de los pacientes, su intensidad fué variable y se localizaba a los nódulos, úlceras o en las extremidades involucradas.

La afección muscular generalmente se manifestó por dolor muscular adormecimiento y rigidez muscular. La afección neurológica se manifestó tanto por neuritis como neuropatía, manifestadas por neuralgia, adormecimiento y parestesias. Tanto las mialgias como las neuralgias se manifestaron siempre juntas.

También se apreciaron artralgias en 12 de los pacientes, la intensidad de las mismas fué variable y solo en tres pacientes se encontraron datos de inflamación articular, con edema y eritema periarticular, haciendo la observación de que éste fué el único sitio afectado sin que existiera relación con la localización de las lesiones cutáneas. Esto es, que se encontraron articulaciones afectadas en extremidades que no presentaban lesiones cutáneas.

Otros síntomas que observaron fué la presencia de hipertemia en los momentos de la exacerbación, así como la relación entre infección de vías aéreas superiores y la exacerbación del cuadro, aún cuando esto lo consideraran poco frecuente, a diferencia de reportes previos que mencionan que el cuadro se -

iniciaba con la presencia de estreptococias o cuadros amigdalinos de la misma etiología.

Los mismos autores refieren que el curso de la enfermedad en sus pacientes fué prolongado y benigno en los 23 pacientes. Tampoco encontraron ninguna relación entre la severidad del cuadro y la edad de los pacientes. Ninguno de sus pacientes falleció a causa de la enfermedad, solo uno de ellos falleció por un infarto al miocardio sin evidencia de vasculitis a ningún nivel, al efectuarse el estudio necrópsico.

Al momento de reportar su casuística 6 pacientes se encontraban en remisión sin tratamiento, 4 de ellos tenían más de dos años en remisión. 12 pacientes continuaban en tratamiento sin actividad, y cuatro pacientes estaban en tratamiento con actividad del padecimiento y un paciente se había perdido.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, no se encontró ninguna alteración característica en la enfermedad. Se observó moderada leucocitosis entre 10,000 y 18,000 leucocitos con tendencia a la neutrofilia. En ningún caso se observó eosinofilia al igual que en reportes previos. Solo 12 pacientes tuvieron sus niveles de hemoglobulina por debajo de 12 gr. por ml. El único dato de laboratorio que fué persistente durante la actividad del proceso fué la velocidad de eritrosedimentación elevada. La tensión arterial fué normal en todos los pacientes a excepción de un paciente que se conocía hipertenso desde antes que iniciara su padecimiento vasculítico.

Sólo en un paciente se detectó eritrocituria, sin embargo no se pudo detectar lesión renal. Presentaba una alteración en uretra que justificó la hematuria.

En todos los casos las reacciones luéticas fueron negativas, el factor reumatoide negativo, solo un paciente presentó Anticuerpos antinucleares positivos a títulos muy bajos. El complemento fué siempre normal en todos los casos, sólo los valo-

res de inmunoglobulinas y la electroforesis de proteínas mostraron anormalidades en forma ocasional. Sólo cuatro pacientes tuvieron elevación de inmunoglobulinas y tres tuvieron incremento de la fracción gamma. De los nueve pacientes a los que se investigó factores de coagulación sólo dos mostraron alteraciones menores, uno con un Tiempo de Protrombina prolongado y otro con elevación del fibrinógeno. Las crioglobulinas no se estudiaron en todos los pacientes y en dos pacientes se encontraron Antiestreptolisinas elevadas con títulos superiores a 1:250 U. Uno de éstos pacientes remitió a la terapia con penicilina G Potásica. Por otra parte solo se investigó la posibilidad de hepatitis B en cinco pacientes siendo negativo el resultado en todos ellos.

Las placas de tórax, el electrocardiograma, las pruebas de función hepática y los electrolitos séricos, fueron siempre normales.

La electromiografía se realizó en ocho pacientes y en cuatro de ellos se manifestó como mononeuritis con cambios en la velocidad de conducción en las extremidades que presentaron miopatía.

En todos los casos se realizó biopsia por excisión de las lesiones activas, que mostraron una arteritis necrotizante que afectaba arterias de pequeño y mediano calibre en el pániculo y solo en forma ocasional en la dermis profunda. En general solo se encontraba afectada una arteria con cambios inflamatorios agudos, sin embargo los vasos cercanos a la arteria afectada también mostraron cambios inflamatorios de menor intensidad. Los vasos pequeños de la dermis media y superficial mostraron solo infiltrado perivascular de tipo linfocitario inespecífico, sin que se observaran cambios distintivos de la enfermedad. También se encontró con frecuencia el fenómeno de leucocitoclasia, pero solo fué muy evidente en aquellos casos en que se observaba necrosis fibrinoide.

En nueve de sus pacientes se encontró infiltrado eosinófilo - importante, sin embargo, en ningún caso se corroboró su presencia en sangre periférica.

La presencia de paniculitis alrededor de las arterias afectadas fué característica, en contraste con la paniculitis difusa que se observa en otras formas de enfermedad nodular. No se encontró ninguna relación entre la severidad de los cambios histológicos o la presencia de eosinofilia con la severidad o extensión de la enfermedad, su curso clínico o pronóstico.

En cuanto al tratamiento refiere buenos resultados para inducir remisión de la enfermedad con esteroides a dosis moderadas, sólo en dos pacientes se pudieron precisar buenos resultados con sulfapiridina y los salicilatos solo aliviaron el dolor en 14 de sus pacientes.

La primera conclusión de los autores en base al análisis hecho hasta el momento de su publicación, es que se puede considerar a la periarteritis nodosa cutánea como una entidad distinta, que la naturaleza de la livedo reticularis, con nódulos inflamatorios sobre las áreas de la misma y la evolución de las "quemaduras en estrella" son hallazgos únicos de la entidad y consideran como las diferencias más importantes entre las dos formas de periarteritis nodosa, a las que se resumen en el siguiente cuadro:

	Sistémica.	Cutánea.
Tensión arterial	Frecuentemente elevada	Normal
Leucocitosis	Frecuente y en ocasiones muy severa.	Normal o moderada elevación.
Eosinófilia	Frecuente.	No se observa.
Proteinuria	Frecuente.	No se observa.
Lesión Visceral: Riñón, Corazón, tubo digestivo, Hígado, Pulmón.	Frecuente	No se observa.
Cambios Musculares	Difusos.	Localizadas a las áreas de lesión cutánea.
Pronóstico.	Fatal en los primeros 2 años.	Crónico, con remisiones y exacerbaciones y curso benigno.

Estos autores concluyen su trabajo con el siguiente párrafo: "Nosotros creemos que la relación entre la periarteritis nodosa cutánea y sistémica es análoga a la que se observa en el - Lupus eritematoso en que la forma discoide y la sistémica son reconocidas como la misma enfermedad; sin embargo, las formas discoides permanecen confinadas a la piel en un 95% de los casos, constituyendo un síndrome diferente". Es importante hacer notar que para 1980 ambos autores revisan nuevamente su serie en la que el número de casos se eleva a 33, que continúan con la misma evolución, no encontrando en ninguno de ellos el cambio de la forma exclusivamente cutánea a sistémica.

Con éste análisis del Dr. Winkelman se puede considerar el - fin de la discusión que se vino dando en la literatura en -- cuanto a las diferencias y la existencia de ésta entidad como una variedad de la periarteritis nodosa. De ahí en adelante se reconoce el cuadro como tal y los reportes posteriores -- como el de Verbov en 1980, se refieren a ella como periarteritis nodosa cutánea.

Haciendo el análisis del cuadro desde un punto de vista histopatológico sobresalen las revisiones hechas por la Dra. Zeek en la década de los 60's, que además sirvieron de base para - la clasificación de las vasculitis necrotizantes, hechas tanto por Fauci como por el Dr. Alarcón Segovia y que son en las que se basa el presente trabajo.

Fernández Díez en 1980, en base a las publicaciones previas, define los cambios histopatológicos de la periarteritis no-dosa en la fase aguda por exudado de la íntima y necrosis fi-brinoide de las arterias musculares de pequeño y mediano ca-libre, con un intenso infiltrado de polimorfonucleares, oca-sionalmente por eosinófilos y polvo nuclear. El infiltrado - puede extenderse a través de los trayectos arteriales con tendencia a ser segmentario, predominando en la bifurcación de -

las ramas arteriales con formación de múltiples dilataciones aneurismáticas. En un mismo espécimen de biopsia pueden verse varias etapas en la evolución de la lesión. En la fase crónica o exudativa hay infiltrado mononuclear, fibrosis excé siva con condensación de la íntima y estrechamiento de la luz vascular. Se ve también trombosis y dilataciones aneurismáti cas con rupturas arteriales y disección. De acuerdo con éste y otros autores es conveniente tomar la biopsia por excisión y no con sacabocados, ya que con este último el material reca bado suele ser insuficiente.

Cabe señalar que esta entidad se ha asociado frecuentemente con enfermedad inflamatoria del intestino, tanto a la enfer medad de Crohn como a la Colitis Ulcerativa crónica inespecí fica (Verbov 1972, Solley y Winkelman 1975). Así mismo con Artritis crónica no destructiva (Smukler 1977) y con Artritis rápidamente progresiva (Mekori 1984) manifestada por derrame articular y limitación de la movilidad de las articulaciones, sin respuesta a antiinflamatorios no esteroideos que remitieron en forma rápida cuando se utilizaron corticoesteroides. De acuerdo con la opinión de Winkelman (1980) estos hechos -- pueden sugerir que la presencia de la Livedo reticularis en enfermedades reumáticas puede representar una periarteritis nodosa cutánea. De cualquier manera, es importante conocer la posibilidad de coexistencia de la entidad con otro tipo de alteraciones autoinmunes y en base a ello descartar siempre patología agregada.

En base a los datos analizados se puede concluir que la varie dad cutánea de la periarteritis nodosa es una enfermedad rara, de curso benigno, caracterizada por exacerbaciones y remisiones de la sintomatología. Las lesiones cutáneas de acuerdo a su orden temporal de aparición, consisten en nódulos subcutá-

neos dolorosos, inicialmente rojos brillantes que pueden confluír en varios sitios, de tamaño generalmente menores a los observados en otras patologías (Eritema nodoso) pero variables en su dimensiones. Conforme los nódulos evolucionan se tornan café rojizos y posteriormente violáceos. De acuerdo al sitio de presentación en orden de frecuencia, predominan en extremidades inferiores afectando las plantas de los pies incluso, brazos, manos, cabeza, cuello, tronco o nalgas. Conforme se repiten las recaídas de los nódulos, la piel se va pigmentando, tomando una apariencia cadavérica o marmorea, constituyendo con ello la llamada "Livedo Reticularis". Sobre ésta última se observan los nódulos que en ocasiones presentan necrosis superficial dando la apariencia de las quemaduras que producen los cohetes de pólvora, constituyendo la llamada "Quemadura en estrella", señalándose a éstos dos últimos datos como los más característicos de la enfermedad. Desde el punto de vista subjetivo las mialgias y las artralgias son la regla. Su severidad es variable y en muchas ocasiones son invalidantes. También se observan frecuentemente neuralgias y parestesias. Los pacientes pueden cursar con fiebre, anorexia, ataque al estado general y derrames articulares. No cursan con hipertensión arterial y de laboratorio solo se pueden encontrar discreta leucocitosis, con neutrofilia, sin eosinofilia y elevación de la velocidad de eritrosedimentación. El diagnóstico debe establecerse tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico.

En la edad pediátrica ésta entidad es aún más rara, encontrando hasta el momento (1986), 16 casos reportados en menores de 15 años (Lindberg 1, Croste 1, Goldschlag 1, Vining 1, Galan 1, Neale 2, Miller 1, Weller 1, Bradford 3, Winkelman 2, Verbov 1, Jones y Golitz 2). Al parecer en la edad pediátrica la entidad es particularmente más severa que en los adul-

tos y en solo dos casos se han reportado mutilaciones (con -- las características que apreciamos en nuestras pacientes). Desde el punto de vista terapéutico Galan fué el primero en - indicar el uso de corticoesteroides sistémicos con buenos resultados.

Siguiendo la evolución de los esquemas empleados se ha visto que solo los corticoesteroides a dosis generalmente moderadas controlan la enfermedad, induciendo remisión de la sintomatología; sin embargo en algunos casos es necesario utilizar dosis elevadas para inducir la remisión. Se ha utilizado también el Ac. Acetil salicílico pero ha fracasado en inducir remisión, sin embargo, resultó útil para disminuir las moles---tias mioarticulares. Lo mismo se puede decir de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos que se han utilizado. Los resultados con sulfapiridina han sido variables y el empleo - de inmunodepresores no ha mostrado mayor beneficio que el obtenido con esteroides.

Por otra parte, en casi todos los reportes se hace alusión a la presencia de Str. beta hemolítico; sin embargo solo un porcentaje bajo de pacientes han mostrado evidencia de infección y remisión de la sintomatología al retirarse este agente. A pesar de esto se ha considerado que los procesos infecciosos sean desencadenantes de las recaídas en la enfermedad.

#### JUSTIFICACION.

El objetivo del presente trabajo es la revisión y análisis de una patología muy rara (ya que en la literatura solo se han podido recabar 16 casos, en niños menores de 15 años), que consiste de una vasculitis, predominantemente cutánea que por su severidad puede llevar a mutilaciones graves.

El conocimiento de la enfermedad permitirá un diagnóstico temprano un tratamiento oportuno y enérgico, tendiente a detener la evolución del proceso y evitar con ello las mutilaciones.

## MATERIAL Y METODOS.

El presente es un estudio retrospectivo, en que se revisaron los expedientes de 19 pacientes estudiados por el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, con el diagnóstico inicial de Vasculitis cutánea, en el lapso de 1970 a 1985.

De estos 19 pacientes solo cubrieron los criterios tanto clínicos como histopatológicos 9 pacientes. Los criterios que definen a la periarteritis nodosa cutánea se analizaron en los antecedentes históricos.

Los datos que se analizaron fueron, desde el punto de vista clínico: Edad, sexo, tiempo de evolución, tipo de lesiones, localización de las mismas, manifestaciones extracutáneas y manifestaciones sistémicas. Los datos de laboratorio que se buscaron fueron: Biometría hemática, exámen general de orina, química sanguínea, pruebas de función renal y hepática. Los exámenes inmunológicos revisados fueron: Antiestreptolisinas O, Complemento hemolítico total, Crioglobulinas, Inmunoglobulinas, Proteína C. Reactiva, Anticuerpos antinucleares, y Látex A.R.

De gabinete se analizaron el electrocardiograma, electroencefalograma y teleradiografía de tórax.

A todos los pacientes se les tomó biopsia de piel, las cuales ya se habían interpretado con fines diagnósticos, pero que fueron analizadas nuevamente para el presente estudio por el Dr. Eduardo López Corella jefe del Servicio de Patología del mismo Instituto.

También se analizaron las características de la evolución clínica y el tratamiento empleado.

Dado que el presente trabajo es un estudio de casos retrospectivo y analítico no se planteó hipótesis de trabajo ni requirió planteamiento estadístico.

RESULTADOS.

De los 9 expedientes revisados, todos correspondieron a pacientes del sexo femenino. La edad de presentación varió desde - 1 año 6 meses hasta los 15 años de edad, al momento del diagnóstico.

CUADRO I.

<u>EDAD</u>	<u>MASCULINO</u>	<u>FEMENINO</u>
0-2 años	0	1
2-6 años	0	3
6-12 años	0	4
12-18 años	<u>0</u>	<u>1</u>
T O T A L	0	9

El tiempo de evolución al momento de llegar al Instituto fué de menos de 1 mes en tres pacientes (3 semanas como mínimo) y lo más prolongado fué de 5 años, en la paciente que tenía mayor edad al llegar al hospital (15 años)

CUADRO II.

<u>TIEMPO DE EVOLUCION.</u>	
- 30 días	3
1 a 12 meses	5
+ de un año	1

En ésta revisión las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron la livedo reticularis y las quemaduras en estrella, en todos los casos. Los nódulos subcutáneos en 8 y las úlceras profundas en 7. La mutilación se presentó en 4 pacientes, con una proporción de 0.44.

CUADRO III.

<u>MANIFESTACIONES</u>	<u>FRECUENCIA</u>
Livedo Reticularis	9/9
Quemaduras en Estrella	9/9
Nódulos	8/9
Ulceras Profundas	7/9
Nutriciones	4/9

La localización de las lesiones en las diferentes partes del cuerpo se muestra en el cuadro 4, en donde se aprecia el franco predominio de las extremidades inferiores, seguidas por -- las superiores.

CUADRO IV.

	<u>NODULOS</u>	<u>ULCERA</u>	<u>LIVEDO</u>	<u>QUEMADURA EN ESTRELLA.</u>
Mucosa	-	3	-	1
Cabeza	2	3	1	3
Cuello	3	1	-	1
Tronco	2	-	-	4
Ext. Superior	4	3	8	9
Ext. Inferior	6	3	5	8

En cuanto a las manifestaciones extracutáneas todos presentaron artralgias, 8 presentaron manifestaciones neuromusculares (mialgias, neuralgias, parestesias, etc.) y 6 de ellos requirieron la asistencia del servicio de rehabilitación por la se vera incapacidad funcional de sus extremidades. De las manifestaciones sistémicas todos presentaron fiebre, cefalea, malestar general etc.

CUADRO V.

<u>MANIFESTACIONES</u>	<u>FRECUENCIA</u>
Artralgias	9/9
Manif. Neuromusculares	8/9
Incapacidad para deambular	6/9
Fiebre	9/9
Otras*	9/9

\*Cefalea, anorexia, malestar general, etc.

En la Biometria Hemática se encontraron las alteraciones señaladas en el cuadro VI. La leucocitosis estuvo presente en 8 pacientes, de ellos la paciente más pequeña de la serie presentó cifras iniciales hasta de 75,000 con franco predominio de neutrófilos. Un paciente presentó leucopenia y además mutilación.

CUADRO VI.

Anemia leve	7/9
Leucocitosis	8/9
Neutrofilia absoluta	8/9
Neutropenia absoluta	1/9
Eosinofilia	0/9
Plaquetopenia	0/9
Elevación sed. globular	9/9

En las pruebas de funcionamiento renal solo se documentó un caso de hematuria, en el cual posteriormente se detectó un cálculo en vías urinarias, presumiblemente responsable de la hematuria.

CUADRO VII.

---

Eritrocituria	1
Hipertensión arterial	0
Disminución depuración de creatinina.	0
Elevación de azoados	0

---

De los estudios inmunológicos se encontró disminución del complemento hemolítico en una paciente (no mutilada). Las crioglobulinas se estudiaron en las 9 pacientes y se encontraron elevadas en 5 pacientes, de las cuales 3 presentaron mutilación. Se detectaron anticuerpos antinucleares positivos en 3 pacientes a títulos muy bajos.

Todos los casos presentaron elevación de las globulinas y se encontró elevaciones de las fracciones G, M, y A.

CUADRO VIII.

---

Hipocomplementemia	1
Crioglobulinemia:	
Mutilados	3
No mutilados	2
AAN + (1:10)	9
Hipergamaglobulinemia	9
Elevación de: IgG	9
IgA	9
IgM	9

---

Las antiestreptolisinas solo se cuantificaron en 4 pacientes y solo se encontraron elevadas en dos pacientes. El antígeno Australia se investigó en 4 pacientes, y en todos fué negativo.

CUADRO IX.

---

Antiestreptolisinas:	
No cuantificadas	5
Elevadas	2
Normales	2
Ag. Australia:	
No cuantificadas	5
Negativo	4

---

El electrocardiograma mostró isquemia miocárdica en la paciente más pequeña, sin embargo cursaba con anemia aguda en ese momento. La isquemia se corrigió al corregir la cifra de Hb y el inicio de la terapia esteroidea. En los 8 casos restantes fué normal, al igual que el electroencefalograma.

CUADRO X.

---

Isquemia Miocárdica	1
EKG normal	8
EEG normal	9

---

La mutilación de las pacientes se presentó en dos de ellas en el cuadro inicial, y en las otras dos a la primera recaída.

CUADRO XI.

MUTILACION.

---

Cuadro inicial	2
1a. Recaída	2

---

En cuanto a la evolución de nuestras pacientes todas han tenido más de una recaída, dos de ellas han tenido una recaída, y las demás han tenido varias recaídas como se muestra en el cuadro.

CUADRO XII.

<u>No. Pacientes.</u>	<u>No. Recaídas.</u>
2	1 recaída
2	2 recaídas.
2	3 recaídas.
3	4 o más recaídas

El tratamiento recibido por las 9 pacientes se analiza en el cuadro XIII y las respuestas a los mismos se analizan posteriormente.

CUADRO XIII.

<u>Tipo</u>	<u>No. Pacientes.</u>
Esteroides	9
Inmunosupresores	5
Cloroquina	5
Levamisol	1
Antiinflamatorio no esteroideo.	1

El tratamiento de las pacientes con otros medicamentos que no fueran los esteroides, se evaluó en cuanto a disminución de la sintomatología y manifestaciones cutáneas, sin embargo es la opinión de que sus resultados no son superiores a los que se obtienen con los esteroides, siendo necesario incluso la utilización de éstos a dosis tan altas como 3 mg. por Kg de peso en las pacientes mutiladas.

Al momento de cortar el seguimiento de las pacientes con el fin de ésta revisión la condición de las pacientes se resume de la manera siguiente:

CUADRO XIV.

<u>Evolución</u>	<u>No. Pacientes.</u>
Asintomática sin tratamiento	1
Activa con tratamiento	1
Asintomática con tratamiento	7

Del cuadro anterior cabe la aclaración de que el tratamiento que reciben las pacientes actualmente es prednisona en dosis variables, que se han aumentado o disminuido dependiendo de la actividad del proceso.



Figura 1.  
Livedo Reticularis.



Figura 2  
"Quemadura en  
Estrella".

## PRESENTACION DE CASOS.

### CASO I

CCI es una niña de 10 años 11 meses a su ingreso al hospital en mayo de 1975. De sus antecedentes de importancia llama la atención el maltrato de que fué víctima en el primer año de vida, así como el aporte deficiente de nutrientes y la falta de higiene. Su enfermedad se inició seis meses antes y se caracterizó por la presencia de un nódulo doloroso en la cara anterior del muslo derecho, fiebre elevada de predominio vespertino y nocturno, sin cuantificación de la misma. Mialgias y artralgias severas, que le impedían el movimiento de las extremidades inferiores, en las que aparecieron lesiones eritematovioláceas que posteriormente se diseminaron a todo el cuerpo. Con éste cuadro se le manejó con salicilatos y prednisona a dosis no especificadas con lo que mejoraron las molestias. Cinco días antes de llegar al hospital se exacerbó el cuadro con ataque al estado general, fiebre y nuevamente se presentaron las lesiones eritematovioláceas en las extremidades inferiores con edema de las mismas extremidades. Además de la afección en las piernas se observaron lesiones en la cara distribuidas en alas de mariposa, sobre un fondo edematoso y muy dolorosas. Se observaron los dedos primero y segundo de la mano derecha y los tres primeros de la mano izquierda negruzcos y fríos, sugiriendo con ello un severo daño vascular. Al día siguiente de su ingreso se inició tratamiento con heparina y esteroides (Hidrocortisona) con disminución notoria de las manifestaciones sistémicas y cutáneas, limitándose las lesiones necróticas. La tensión arterial y la oscilometría fueron normales en las cuatro extremidades. Una vez controlado el proceso crítico de la enfermedad y dado que presentaba datos de

infección se efectuó la regularización quirúrgica de los dedos hasta la primera falange. Se egresó con tratamiento esteroide en dosis de reducción y se mantuvo libre de síntomas por un lapso de dos años.

En Septiembre de 1977 es reinternada nuevamente por presentar un cuadro de 12 días de evolución con lesiones en el muslo tal como se describen las "quemaduras en estrella" de aproximadamente 10 cm. de diámetro. Posteriormente se agregó dolor faríngeo y otalgia con fiebre y ataque al estado general. Hubo aumento de volumen del cuello del mismo lado que dolía el oído, las extremidades nuevamente se encontraron con dolor intenso, parestesias y a la palpación frías y de color cianótico. Las amígdalas se encontraron hiperémicas e hipertróficas, además se observó necrosis parcial de la úvula secundaria a proceso vasculítico. La otoscopia reveló una otitis media serosa. Se reinició tratamiento esteroideo y el cuadro remitió nuevamente con pérdida parcial de la úvula únicamente. En esta ocasión se agregó al tratamiento cloroquina. Sin suspender totalmente el tratamiento se mantuvo libre de molestias por un año, después del cual se presenta nueva recaída con mayor extensión de las lesiones pero sin pérdida de tejido a ningún nivel. Se aumentaron nuevamente los esteroides y se agregó al manejo Ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor a una dosis de 3 mg/Kg de peso, con lo que se mantuvo libre de molestias por un lapso de 11 meses al cabo de los cuales se presentó una nueva recaída severa, decidiéndose dar tratamiento con Mostaza Nitrogenada al 0.1 mg/Kg de peso en ciclos no mayores de seis dosis totales. Un año después se presenta una nueva recaída se da un nuevo ciclo de Mostaza Nitrogenada y se decide cambiar la Ciclofosfamida por Clorambucil, sin embargo también con este medicamento los re-



Figura 3 Caso I.

sultados fueron parciales. Desde 1979 a la fecha se ha presentado un total de 5 recaídas más y desde 1980 solo se han utilizado esteroides sistémicos para controlar el cuadro. Se ha observado en la paciente que sus recaídas se presentaban cuando la dosis diaria de prednisona era menor de 20 mg., por lo que los intervalos para disminuir la dosis se han prolongado hasta cada 6 meses, manteniéndose actualmente asintomática con 5 mg diarios de prednisona.

En cuanto a los exámenes de laboratorio la biometría hemática inicial mostró una Hb de 11.2, Hto. 35%, Leucocitos 24,500, Linfocitos 9%, Monocitos 3%, Bandas 1%, Segmentados 86%, Eosinófilos 2%, Sedimentación Globular 47 mm. Plaquetas 260,000 Tiempo de Protrombina de 18", 46%, fibrinógeno 450. Durante el curso de su enfermedad la biometría hemática siempre ha mostrado el mismo patrón en el momento de recaída y siempre se ha observado la elevación de la velocidad de sedimentación - además de la leucocitosis con neutrofilia. El exámen general de orina, la depuración de creatinina, la proteinuria cuantitativa, la cuenta minutada siempre han sido normales. En Antígeno Australia y el PPD siempre han sido negativos. Los estudios inmunológicos iniciales mostraron una Proteína C. Reactiva Positiva +++, AEL 64U, Látex A.R. negativo, Complemento hemolítico 250 u/ml, Anticuerpos Antinucleares negativos, Células L.E. negativas, IgG 969, IgM 89, IgA 72 mg/100 ml. Crioglobulinas 39 mc/ml, Anti DNA nativo negativo, Anti DNA desnaturalizado Negativo, Anti ENA negativa, Ac antimitocondria negativos. La electroforesis de proteínas con Albumina de 2.56, Alfa 1 0.41, Alfa 2 1.16, Beta 0.8 y Gamma 0.79 g/dl. Solo se ha modificado durante su evolución la PCR que se negativizó y se torna positiva en las recaídas. En dos recaídas además mostró elevación de las inmunoglobulinas. Otro dato que se ha observado en las recaídas ha sido la elevación de las crioglobulinas hasta 170 mcg %. El resto de exámenes han sido

normales o negativos.

Los estudios encaminados a detectar patología vascular a --- otros órganos y sistemas siempre han sido negativos.

Los hallazgos histopatológicos en tres biopsias tomadas, además de el material obtenido en la regularización de los muñones, se reportaron descriptivamente de la siguiente manera: la biopsia en 1975: La epidermis se encuentra adelgazada y aplanada. Hay fibrosis de la dermis superficial y media con atrofia de anexos e infiltración grasa. Se observó vasculitis con necrosis fibrinoide en vasos pequeños e infiltrado de polimorfonucleares con leucocitoclasia. La inmunofluorescencia es negativa para inmunoglobulinas IgG, M y A, positiva -- para IgE y complemento en forma de nódulos en la dermis papilar, así como en la pared vascular en grumos irregulares. Los vasos muestran fluorescencia muy positiva para fibrina en la pared.

2a. Biopsia en 75. En la epidermis no se encontró alteración. En tejido celular subcutáneo se aprecian severas alteraciones vasculares con tumefacción de las células musculares de la pared y obstrucción casi completa de la luz, además hay fragmentación de las fibras elásticas e infiltrado mononuclear escaso en sus paredes. La inmunofluorescencia fué negativa.

3a. Biopsia 1980. Los fragmentos de piel muestran una alteración predominantemente vasculítica que consiste en engrosamiento, esclerosis y moderado infiltrado adiposo subcutáneo. Algunos de los vasos subcutáneos más gruesos muestran necrosis fibrinoide focal con leucocitoclasia. El estudio de inmunofluorescencia revela moderados depósitos de IgM y fibrinógeno en paredes de vasos pequeños. El resto de las inmunoglobulinas y el complemento son negativos.

Comentario: La lesión parece corresponder a una vasculitis --

por hipersensibilidad en la cual el componente leucocitoclástico es menor que en biopsias anteriores. Esta muestra tiene el aspecto de un daño más crónico con un componente reparativo.

#### CASO II.

NLP es una niña de 6 años 8 meses a su llegada al hospital, con el antecedente de haber padecido crisis convulsivas a los 2 años de edad, que se repitieron a los 6 años, habiendo recibido tratamiento con hidantoína y fenobarbital durante tres meses. Se presentó al hospital con un cuadro de 7 meses de evolución manifestado por hipertermia elevada no cuantificada, continua de predominio vespertino, además de mialgias intensas en extremidades superiores e inferiores y la espalda. Poco después de iniciado el cuadro presenta lesiones eritemato--violáceas localizadas en la espalda. Después de dos meses las lesiones disminuyen y las molestias musculares también. Se mantiene con decaimiento general, y molestias vagas en ambas rodillas. Tres meses antes de su ingreso al hospital nuevamente desarrolla hipertermia, aumento de volumen y dolor en ambas rodillas, se mantiene sin tratamiento hasta un mes antes de su ingreso al hospital en que notan aumento de volumen y coloración violácea de una mano, afectándose 15 días después la otra mano, la coloración violácea se tornó negrusca en los pulpejos de los dedos, hasta necrosar los 5 dedos de la mano derecha hasta la segunda articulación interfalángica en los 4 primeros dedos hasta la primera articulación en el quinto dedo. En la mano izquierda se observó necrosis hasta el mismo nivel respetándose únicamente el cuarto dedo en forma íntegra. A la exploración física se encontró una niña con ata-



Fig. 4 Isquemia de Falanges      Caso II.



FIG. 5 Extensa Necrosis      Caso II.

que al estado general, febril, quejumbrosa, lesiones eritematovioláceas diseminadas en cuerpo predominando en las articulaciones algunas de ellas ampulosas, las articulaciones aumentadas de volumen con limitación de la movilidad de las rodillas por dolor. La tensión arterial y la oscilometría en las cuatro extremidades fueron normales. El fondo del ojo normal y el resto de la exploración sin mostrar datos de alteración. Una vez ingresada se inicia tratamiento con prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>. con lo que mejoran las lesiones cutáneas, sin embargo en el dedo índice derecho la extensión de la necrosis avanzó discretamente. El dolor disminuyó en forma importante. Una vez controlado el cuadro agudo se presentó limitación de las zonas necróticas en las manos y algunas lesiones de la espalda y de los dedos presentaron infección, recibiendo tratamiento antimicrobiano con lo que mejoran las manifestaciones cutáneas y sistémicas. Con la misma dosis de prednisona presentó un cuadro infeccioso de vías aéreas superiores que exacerbaron las manifestaciones cutáneas y sistémicas que disminuyeron al reiniciar tratamiento antimicrobiano.

Después de éste evento se inició el descanso de la prednisona sin agravamiento de su sintomatología hasta que se vió sujeta en forma accidental al agua fría dentro de la ducha, con lo que se exacerbó el cuadro remitiendo nuevamente con la elevación de la dosis de esteroides. Tres meses después de su internamiento y ante la persistencia del proceso infeccioso a nivel de las zonas necróticas en las manos se decide regularizar quirúrgicamente los muñones con buena evolución posoperatoria. Una vez cicatrizado el proceso se inició tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida y asintomática se decidió dar de alta con 15mg de prednisona diaria y 75mg de ciclofosfa-

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

mida. Tolerando en forma adecuada el tratamiento se mantiene asintomática por espacio de 7 meses en que se presentó una cistitis hemorrágica por ciclofosfamida, cambiándose ésta por Clorambucil, con lo que se mantuvo controlado el cuadro por 2 años en que se suspenden los medicamentos. Tres meses después de haberse suspendido el tratamiento se presentó la primera recaída con lesiones diseminadas en todo el cuerpo y ataque al estado general, reiniciándose prednisona en una dosis de 30 mg diarios y con esto se mantuvo controlada por 2 años más en que se presenta una nueva recaída, sin que en ambas hubiese pérdida de tejidos. Actualmente se encuentra libre de síntomas sin tratamiento desde hace 6 meses aproximadamente.

En cuanto a los exámenes de laboratorio mostró una Biometría hemática inicial con Hb de 11.3, Hto. 34,17 000 leucocitos, linfocitos 23%, monocitos 8%, segmentados 67%, Linfocitos atípicos 2%, 400,000 plaquetas, velocidad de sedimentación de 32. Exámen general de orina, Depuración de creatinina, cuenta minutada y proteinuria cuantitativa normales. Electrocardiograma Electroencefalograma, Pruebas de función hepática, y química sanguíneas normales.

De los exámenes inmunológicos la PCR fué negativa al inicio el complemento hemolítico en 203 u/ml, los Anticuerpos Antinucleares negativos, la IgG en 2250, IgM 462, IgA 306 mg/100 ml. Anti DNA nativo y desnaturalizado negativos. Anti ENA negativo. Crioglobulinas 500 mcg/ml. VDRL y Coombs negativo.

Los exámenes de laboratorio encaminados a detectar patología vascular a otros niveles siempre se han mostrado normales o negativos. Durante las exacerbaciones se han encontrado el mismo patrón en la Biometría hemática, y de los exámenes inmunológicos siempre se han encontrado elevación de las inmunoglobulinas y de las crioglobulinas en coincidencia con la recaída.

Las descripciones de las biopsias se resumen a continuación:

1a. Biopsia Enero de 1977: Piel con necrosis isquémica de la epidermis y formación de bulas subepidérmicas incipientes con polimorfonucleares en su luz. En la dermis hay muy escasos linfocitos. No se observa vasculitis y la inmunofluorescencia fué negativa.

2a. Biopsia Mayo de 1977: Arteria temporal de características normales la inmunofluorescencia negativa.

3a. Biopsia Febrero de 1981: Piel con degeneración acentuada de las células basales y la lesión más llamativa es en las paredes de las arterias de la dermis con necrosis fibrinoide, cariorrexis e infiltrado polimorfonuclear focal. El tejido adiposo subyacente tiene abundante infiltrado polimorfonuclear y algunos lipófagos.

La inmunofluorescencia mostró depósito de IgG e IgA, fibrinógeno, y complemento dispersos en la pared. Además el complemento y el fibrinógeno dispersos en la colágena. No se apreciaron depósitos en la epidermis.

En la revisión posterior para el presente trabajo se analizaron nuevamente los especímenes siendo compatibles con las descripciones de la entidad Periarteritis Nodosa Cutánea.

### CASO III.

RMM es una niña de 9 años de edad al llegar al hospital en marzo de 1983 con un cuadro de dos meses de evolución caracterizado por hipertemia hasta de 39°C sin predominio de horario. Dolor intenso del hombro izquierdo con aumento de temperatura local, así como coloración violácea del mismo que persistió hasta su llegada al hospital. A los pocos días de iniciado el cuadro se presenta dolor también en la rodilla derecha, con aumento

de volumen y limitación de la movilidad, edema de todo el miembro pélvico y posteriormente aparecieron en las extremidades inferiores nódulos dolorosos y calientes que afectaron también brazos, antebrazos, muñecas y plantas de los pies de coloración violácea. Un mes antes de su ingreso se refirieron artralgiás en los dedos de ambas manos, con aumento de volumen. Otro dato que se refirió fué la caída del pelo desde el inicio de su padecimiento.

A la exploración física se corroboró la facilidad para desprender el cabello. Las manos con dedos tendientes a ser huso y nódulos en articulaciones interfalángicas. Ambos tobillos aumentados de volumen calientes no flogóticos, y discreto aumento de volumen en las rodillas. La piel escamosa en forma generalizada, brillante en la cara, dorso de manos, palmas, piernas y tobillos. Se observaron lesiones eritematosas, maculares de bordes lisos, con discreto aumento de volumen fijos a tejido cúlular subcutáneo. Nódulos pequeños poco perceptibles, lisos no dolorosos localizados en ambas piernas regiones tibiales posteriores, muñecas, antebrazo izquierdo, otras lesiones ya cicatrizales en abdomen y tórax anterior. Con éste cuadro se decide iniciar tratamiento con Ac. Acetil Salicílico, con lo que hay mejoría de las manifestaciones articulares y del dolor sin cambios en las lesiones cutáneas. Al mes de iniciado el cuadro y con la paciente hospitalizada se apreció un aumento de las lesiones cutáneas en las extremidades inferiores, observándose el dedo índice de la mano izquierda con tendencia a la cianosis, frío con escaso llenado capilar y muy doloroso, por lo que se decide iniciar tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg diario, con lo que se obtiene una mejoría notable, por lo que se decide su egreso con el mismo tratamiento ya establecido. A los dos meses



Fig. 6      Necrosis Distal      Case III.

es vista en consulta externa en donde se refiere que las lesiones vasculíticas persistieron, en forma predominante en los extremos de los dedos, sin fiebre ni manifestaciones articulares. Sin embargo al llegar a la consulta se apreció coloración negruzca por necrosis en el dedo medio de la mano derecha, aumentándose el tratamiento esteroideo y reinternándose nuevamente, sin embargo no hubo respuesta adecuada al tratamiento esteroideo, por lo que se inició tratamiento con Ciclofosfamida egresándose 2 meses después con el tratamiento inmunosupresor a base de prednisona y ciclofosfamida. Se mantuvo libre de molestias por 3 meses más después de su egreso y reingresa nuevamente por un cuadro de 15 días de evolución con lesiones eritematosas en ambas manos y pies, y tres días antes se aprecian los dedos azulosos, fríos y sin sensibilidad, por lo que a su ingreso ante el riesgo de perderlos se inicia tratamiento con esteroides parenterales y heparina, logrando limitarse la zona de isquemia pero con pérdida de tejidos en todos los dedos, de ambas manos en mayor o menor grado. En esta paciente no hubo necesidad de que se llevara a efecto regularización quirúrgica de las zonas necróticas ya que se esfacelaron las lesiones por sí solas, observándose que la conservación de tejidos era mayor que en los casos previos. Posteriormente se maneja a base de esteroides únicamente con un control muy irregular de la paciente ya que siempre se ha sospechado abandono de los tratamientos a consecuencia de sus condiciones familiares.

La paciente ha presentado múltiples recaídas, los nódulos reaparecen en forma muy frecuente en las plantas de los pies y las extremidades inferiores, ocasionalmente se afectan las manos, la livedo reticularis se ha hecho cada vez más manifiesta en la paciente y en su última recaída se hizo manifiesta una lesión en quemadura en estrella en el pie. Actualmente se encuentra

asintomática recibiendo dosis aún elevadas de prednisona.

En cuanto a sus exámenes de laboratorio la Biometría Hemática inicial mostró una Hb de 12, con Hto de 36, Leucocitos 22,100, con linfocitos de 10%, Monocitos 2%, bandas 5%, Segmentados 81%, Eosinófilos 1%, y basofilos 1%, plaquetas normales y Velocidad de sedimentación de 52 mm. El examen general de orina, la depuración de creatinina, proteinuria cuantitativa y cuenta minutada han sido siempre normales. En una ocasión tuvo alteraciones en General de Orina que coincidió con Urocultivo negativo pero que respondió al tratamiento antimicrobiano. La química sanguínea normal. Los exámenes inmunológicos iniciales muestran una PCR positiva +++, AEL negativa, Complemento de 259 u/ml. Anticuerpos Antinucleares, Anti DNA nativo y desnaturalizado y Anti ENA negativos. Las crioglobulinas en 132 mcg/ml, inicialmente y la Electroforesis de proteínas con Albumina de 1.83, Alfa 1 de 0.86, Alfa 2 de 1.40, Beta 1.21 y Gamma 1.88 g/dl.

El electrocardiograma, electroencefalograma y la búsqueda de lesiones vasculares en otros territorios han sido siempre negativos.

Durante las recaídas al igual que en los casos anteriores se ha visto la elevación en la velocidad de critrosedimentación y la leucocitosis con Neutrofilia. Las crioglobulinas no han coincidido su elevación con recaídas.

El reporte de la biopsia tomada el 14 de abril de 1983 muestra ligero infiltrado mononuclear en vasos pequeños de dermis y tejido celular subcutáneo. En la revisión hecha para el presente trabajo se apreciaron además afección de vasos de mediano calibre de dermis y subdermis.

#### CASO IV.

MCL es una niña de 1 año 6 meses a su llegada al hospital en Octubre de 1984 con un padecimiento iniciado 13 días antes de su ingreso caracterizado por irritabilidad e inquietud, hipertemia, de 39°C controlándose únicamente con antipiréticos. A los 5 días de evolución se presentan lesiones orales blanquecinas y tres días después se presentan evacuaciones melénicas con palidez progresiva. Cuatro días antes de su llegada al hospital se apreciaron las puntas de los dedos con coloración cianótica y dos días antes se apreciaron los labios de la misma coloración cianótica. A la exploración física llamaba la atención el grave ataque al estado general, postración, isquemia periférica a nivel del 5o.ortejo del pie izquierdo y 4o. en el derecho. La mucosa oral se encontraba friable, de coloración violácea abarcando la lengua, encías y labios. En la lengua sobre el fondo violáceo se apreció francas zonas de necrosis de la mucosa. Además se apreciaron lesiones blanquecinas en la faringe, pilares anteriores y carrillos. En cuello adenomegalias de 0.5 cm. desplazables móviles. En tórax se apreciaron lesiones nodulares de 1 cm aprox. rodeadas de un halo eritematoso, con aspecto de quemadura en estrella. Las mismas lesiones se apreciaron de menor tamaño en las extremidades superiores e inferiores. En el abdomen se encontró una hepatomegalia de 4-4-4 cms. por debajo del borde costal, el bazo se palpó a 2 cms. del borde costal. El peristaltismo se encontró disminuido y se apreciaron lesiones violáceas en la vulva. Se instaló manejo con antibióticos y esteroides intravenosos, a pesar de ello a las 48 hrs. de internamiento se exacerba el cuadro con melena, fiebre intensa y las lesiones isquémicas se hacen necróticas, controlándose posteriormente el cuadro sin modificación de la terapia. A

los 5 días de iniciados los antibióticos se decide suspender por falta de evidencia de proceso infeccioso y se inicia tratamiento con ciclofosfamida, el cual se suspende nuevamente ante la presencia de fiebre y manifestaciones de proceso bronconeumónico, aislándose del hemocultivo Serratia marcenaces manejándose por 14 días, controlándose mejor el cuadro vasculítico. Las lesiones necróticas se esfacelaron por sí solas dejando muñones cruentos, con secreción purulenta que mejoran solamente con aseos locales. A pesar de ello por el proceso cicatrizal de la boca se presenta disminución de la apertura bucal al grado de impedirle su alimentación, por lo que fué necesario someterla a intervención quirúrgica reconstructiva, en la que se realizó traqueostomía para facilitar la anestesia. Posteriormente hubo necesidad de adaptar una prótesis con tracción para evitar el cierre de la comisura bucal, y se egresó con manejo esteroideo únicamente, el cual se disminuyó en forma lenta y paulatina, manteniéndose libre de molestias por un año 8 meses. Su primera recaída la presentó dos meses después de haberse suspendido el tratamiento asociado a la presencia de un cuadro de sinusitis, manteniéndose actualmente en tratamiento a consecuencia de ésta primera recaída.

La Biometría Hemática inicial mostró la presencia de Hb de 12.6, Hto. de 38, Sedimentación globular de 44, Leucocitos de 75,200, con Linfocitos 8%, Monocitos 2%, 89% de segmentados. Plaquetas de 520,000, Tiempo de protombina de 16" 65%, fibrinógeno de 300. El exámen General de Orina, proteinuria cuantitativa, depuración de creatinina, cuenta minutada y química sanguínea dentro de límites normales.

De los exámenes inmunológicos PCR negativa, AEL negativas (128u). Complemento Hemolítico 197 u/ml. Anticuerpos Antinucleares negativos, Crioglobulinas de 34 mcg/ml, IgG 908, IgM 192, IgA 93.2 mg/100 ml. resto negativo o normal. La electroforesis



Fig. 7 Necrosis  
Distal Caso IV.

Fig. 8 Necrosis  
de Mucosas y Labios  
Caso IV.



de proteínas mostró una albumina de 2.84, Alfa 1 de 0.6, Alfa 2 de 1.04, Beta 1.16 y Gamma 2.29.

A su llegada se tomó un Electrocardiograma el cual mostró un trazo sugestivo de isquemia subendocárdica, sin embargo cabe hacer mención que la paciente en ese momento se encontraba en un episodio de sangrado digestivo con melena y su Hb fué de 5.8, por lo que fué necesario transfundirla, el electrocardiograma de control se encontró normal para su edad.

En cuanto a los estudios encaminados a encontrar participación del proceso vascular a otros niveles siempre han sido negativos. El reporte de la biopsia mostró atrofia de la epidermis con escasos anexos cutáneos pequeños. La dermis se encuentra engrosada, llegando más abajo de los anexos y formando una delimitación lineal con el pánículo adiposo. En el tejido sucutáneo se observa, a nivel de los septos, una intensa vasculitis predominante de polimorfonucleares con leucocitoclasia y necrosis vascular que abarca arterias, venas y capilares. El diagnóstico histopatológico se refiere como una vasculitis aguda leucocitoclástica sugestiva de periarteritis nodosa.

## DISCUSION.

Los primeros reportes de la enfermedad conocida como periart<sub>g</sub>ritis nodosa en niños datan desde el siglo pasado (9,19), sin embargo no es sino hasta 1935 en que se reporta el caso de un niño cuya afección se limitó exclusivamente a la piel (16), - desde entonces a la fecha solo hemos podido recabar en la literatura 16 casos en menores de 15 años (23,3,6,32,17,9,19,28, 13), lo que nos habla de la extrema rareza del padecimiento y su dificultad para establecer el diagnóstico y tratamientos - adecuados, como también se hace evidente por el tiempo transcurrido desde el inicio de su padecimiento y el momento de -- llegar a un centro hospitalario que le brinda el diagnóstico y tratamientos adecuados.

Los resultados de nuestra revisión muestran discrepancias con la literatura en cuanto a la frecuencia con que se afectan -- ambos sexos ya que en esta revisión no hemos tenido oportunidad de revisar ningún paciente del sexo masculino, todos los casos han correspondido a pacientes del sexo femenino. En la literatura en general se da una frecuencia de 1:1 para ambos sexos, e incluso Díaz Pérez y Winkelman (6) refieren cierto - predominio del sexo masculino en sus casos más jóvenes.

Dadas las características de nuestra institución todas las pa-  
cientes analizadas pertenecen a edades pediátricas, que varían desde 1 año 6 meses hasta los 15 años. Debe señalarse que la paciente más pequeña de nuestra serie también lo es de toda la literatura considerada en el trabajo. También debemos señalar que la paciente de mayor edad en esta serie (15 años) contaba con 5 años de evolución antes de que asistiese a nue  
tra institución y que durante esos 5 años se le manejó con -- diagnósticos erróneos.

Al igual que lo reportado en la literatura las lesiones que caracterizan la enfermedad, Livedo reticularis y "Quemadura en estrella" fueron las lesiones cutáneas que más frecuentemente se observaron en esta serie. Todas las pacientes presentaron ambas lesiones en cualquier momento de su evolución. Los nódulos fueron las siguientes lesiones que se presentaron en orden de frecuencia. Ellos también coincidieron con lo que se reporta en la literatura, ya que se observaron en cualquier parte del cuerpo, predominaron en las extremidades inferiores y fueron de características variables en todas las pacientes. Se observaron como nódulos aislados, en otras numerosos, en otras ocasiones confluentes e incontables en otras ocasiones. En todos los casos los nódulos fueron dolorosos y en ningún momento seguían trayectos arteriales. Sin embargo, hay que hacer notar que en la mayor de nuestras pacientes los nódulos y las úlceraciones superficiales daban la impresión de seguir trayectos venosos, lo mismo que su livedo reticularis.

A diferencia de lo reportado por Díaz-Pérez y Winkelmann (6) en nuestra revisión se encontraron úlceras cutáneas en una proporción de 7/9, mientras que ellos la reportan en 9 de 23 pacientes.

La localización de las lesiones coinciden también con lo referido en la literatura, en la que se señala que las extremidades son los sitios más afectados y donde se hacen más aparentes los nódulos, úlceras, quemaduras en estrella y livedo reticularis. Además en esta revisión las encontramos localizadas en cabeza, cuello, tronco, espalda y abdomen. Existen pocos reportes de afección a mucosas, sin embargo en tres de las pacientes se apreciaron lesiones ulcerosas en mucosa oral, y en la más pequeña de nuestras pacientes hubo incluso necrosis de mucosa lingual y labios.

Al igual que lo reportado en la literatura (3, 4, 6, 13, 16, 28) acerca de las manifestaciones sistémicas en los niños, todas las pacientes de ésta revisión presentaron fiebre elevada, sin un patrón de horario o calendario característico, en todas ellas hubo ataque al estado general, algunas de ellas con postración y en un caso gravedad extrema siendo esta última en la paciente más pequeña de la serie (caso IV). Todas las pacientes tuvieron manifestaciones articulares, las nueve tuvieron artralgias y artritis en algún momento de su evolución, a diferencia de lo que reportan Winkelmann y Borrie (4,6) en su serie de adultos en que las manifestaciones articulares pueden ser menos severas y no siempre se presentan.

En el caso particular de nuestras pacientes las manifestaciones mioarticulares fueron particularmente severas en seis de ellas, al grado tal que les impiden la deambulación, con pérdida de la fuerza muscular e incapacidad para la movilización.

Las seis requirieron el establecimiento de un programa de rehabilitación por medicina física a fin de reincorporarlas a sus actividades físicas normales (27,31).

Al igual que lo referido en la literatura con respecto a la tensión arterial, ésta siempre se mantuvo dentro de límites normales de acuerdo a la edad de las pacientes.

Notándose un ligero incremento en algunas de ellas como consecuencia de la terapia esteroidea. (3,4,6,8,12,13,15, 16,17,21,23,26,27,28,29,31,32,34).

La anemia leve es un dato más constante en los niños, en nuestra serie se encontró en 7 pacientes, siendo muy severa en el caso de la paciente más pequeña, ya que en ella se

presentó un factor agravante de la misma como fué la melena que presentó. En general los valores de Hb se encontraban entre 10 y 12grs. de Hb%, al contrario de lo que reportan Winkelmann y Borrie (4,6) en sus series que incluyen una mayoría de pacientes adultos, en los cuales solo 6 de 23 tuvieron éste dato. En la revisión de Bradford (3) en que se incluyen 12 niños, la anemia se encontró en 9 de ellos y en los otros tres se desconoce el dato.

Al igual que en todos los reportes encontramos leucocitosis con tendencia a la neutrofilia en 8 de las 9 pacientes. Las cifras de los leucocitos rebasaron los 10,000 neutrofilos totales por mm<sup>3</sup>. En el caso de la niña más pequeña la cifra inicial de leucocitos fué de 75,000 leucocitos totales por mm<sup>3</sup>, con neutrofilos de 89% (66,900 neutrofilos totales), esta situación se repitió al presentarse la primera recida. La niña reportada en el caso II, presentó leucopenia de 3,200 con 1,856 neutrofilos totales. La situación se corrigió y presentó leucocitosis de 17,000 con 11,390 neutrofilos totales después de dos días de tratamiento esteroideo.

Si bien la leucocitosis es un dato frecuente en las mayores series como la de Winkelmann y Borrie (4,6) no siempre es un dato constante, pero sus series incluyen una mayoría de pacientes adultos. En la revisión de Bradford (3), en que se revisan los doce casos pediátricos la leucocitosis es un dato que se observa en todos los niños. La menor cifra de leucocitos reportada es en la serie de Winkelmann (6) en donde se reporta un adulto con 4,100 leucocitos, sin embargo con la severidad como la encontrada en la paciente del caso II, no está referida.

Es de hacer notar que esta paciente presentó una extensa mutilación de falanges. No se puede tomar este dato aislado

para marcar la severidad del padecimiento ya que las otras pacientes con mutilación presentaron cifras elevadas de leucocitos y por el contrario la paciente con la leucocitosis más severa fué la que presentó mayor severidad en la enfermedad.

En ninguno de los nueve casos revisados se encontró eosinofilia significativa tal como se ha observado en todos los reportes previos. Incluso Díaz-Pérez y Winkelmann (5) la refieren como un dato de valor para establecer la diferencia entre la forma cutánea de la enfermedad y la forma sistémica. En ninguna de nuestras pacientes ni de las referidos en la literatura se encontraron alteraciones cualitativas o cuantitativas de las plaquetas. En los casos en que se investigaron pruebas de tendencia hemorrágica, estas fueron normales, tal como lo encontraron Neale, Bradford, Borrie y Winkelmann (28,3,4,6).

El dato más constantemente alterado fué la velocidad de eritrosedimentación. Todas nuestras pacientes la tuvieron aumentada en los momentos de actividad de la enfermedad al igual que en todos los reportes previos, siendo Borrie (4) el primero en describir este hecho que coincide constantemente con la actividad del proceso, y que tiende a normalizarse a partir de la remisión espontánea o inducida de la enfermedad. Hasta el momento es el único dato de laboratorio que indica actividad del proceso, desgraciadamente su baja especificidad lo hace poco útil en el control y seguimiento de la enfermedad.

Al igual que lo encontrado en la literatura y que sirve como dato distintivo con la forma sistémica de la enfermedad ninguna de nuestras pacientes presentaron datos de afección renal. En una paciente se encontró eritrocituria significativa sin evidencia de alteración en la función renal.

En ésta paciente se encontró litiasis ureteral al estudiarse la hematuria, y presumiblemente el cálculo fué el condicionante de la hematuria. En la serie de Borrie no se encontraron alteraciones renales y en la de Winkelmann se observó un caso con eritrocituria al cual se le encontró una malformación ureteral que justificaba el hallazgo. No están descritas biopsias renales y en ninguna de nuestras pacientes se efectuó tal procedimiento por no encontrar justificación funcional para la misma.

Desde las primeras descripciones de la enfermedad como las de Neale y Galan (13,28) se ha relacionado la presencia de la enfermedad con procesos infecciosos. La asociación se hacía particularmente con Streptococo beta hemolitico. Incluso en el reporte de Neale se efectuó tonsilectomía a su primera paciente, por considerar las amígdalas como el foco desencadenante de la enfermedad. No se obtuvo respuesta después de esta intervención. En un caso reportado por Winkelmann aparentemente hay remisión del cuadro después de la aplicación de penicilina. Sin embargo, la realización de antiestreptolisinas para detectar la respuesta a este germen no han podido ser concluyentes para relacionarlo con la enfermedad. Por el contrario en la mayoría de los pacientes los Antiestreptolisinas han sido normales. En nuestra revisión encontramos elevación de las mismas en dos pacientes y no hemos podido establecer una relación de causa efecto en las recaídas de los pacientes.

Lo que si es un hecho que hemos podido establecer con el seguimiento de las pacientes es que cualquier proceso infeccioso es capaz de desencadenar la sintomatología. Lo hemos observado en las cuatro pacientes mutiladas y en las que no lo fueron. Se ha observado con cuadros de sinusitis,

otitis, bronconeumonía, infección de vías urinarias, etc. Solo en dos casos se pudieron aislar E. coli. de un urocultivo y Serratia marcensens en un hemocultivo. En los otros procesos no se ha podido establecer la etiología del proceso infeccioso. Sin embargo con algunos cuadros virales como sarampión y varicela que desarrollaron 4 pacientes (2 sarampión y 2 varicela) no se presentó recaída del cuadro cutáneo. No tenemos bases suficientes para sustentar el hecho de que solo los procesos bacterianos activan la enfermedad.

Por analogía con la forma sistémica se ha investigado la presencia de Antígeno Australia y al igual que en la serie de Winkelmann (6) en todos los pacientes investigados, este antígeno ha sido negativo.

En cuanto a los exámenes inmunológicos cabe hacer mención de que en la literatura no se refieren más que en la serie de Winkelmann (6), y en algunos casos aislados, en lo que se ha asociado a artritis severa, en los que se practicó la búsqueda de factor reumatoide (27,31). La proteína C. reactiva mostró un comportamiento muy irregular, ya que en algunos pacientes de nuestra serie fué positiva en los momentos de actividad y negativa cuando se encontraban en remisión sin embargo, en algunos periodos de actividad se reportó negativa, lo que la hace inconstante y poco útil para el seguimiento de la enfermedad. El factor reumatoide fué persistentemente negativo en las pacientes a títulos bajos y estaba asociado a una artritis muy severa.

Solo en una de nuestras pacientes se apreció disminución temporal del complemento, una vez establecida la remisión el complemento retornó a la normalidad. Es importante señalar que esta paciente no sufrió mutilación como cabría suponer. De lo referido en la literatura es una alteración

no señalada. Incluso en el reporte de Mekori (27) se efectuó cuantificación de fracciones del complemento siendo siempre normales.

Las crioglobulinas fueron estudiadas en todas las pacientes de esta revisión encontrándose elevadas en cinco de ellas, de las cuales tres de ellas presentaron mutilación. La única paciente mutilada que no presento elevación de crioglobulinas es la correspondiente al caso IV, que es la más pequeña de nuestra serie. De los reportes previos solo se encuentra referencia de haberse estudiado éstas en 6 pacientes de Winkelmann, un paciente de Mekori (27) y en un paciente de Smukler (31), siendo siempre normales. No sabemos si de los seis pacientes de Winkelmann alguno de ellos correspondía a pacientes en edad pediátrica. Los otros dos reportes son pacientes adultos.

Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en todos los pacientes de nuestra serie, lo mismo que en la de Winkelmann sin embargo hay algunos reportes aislados en que se han encontrado positivos, como el de Smukler (31), Winkelmann (6), reporta un paciente con positividad en una dilución de 1:32. El anti DNA nativo, desnaturalizado, Anti ENA, y otros no se encuentran relatados en la literatura, sin embargo, en todas nuestras pacientes a las que se les efectuó estos han sido negativos.

Un hallazgo interesante de nuestra revisión es que las 9 - pacientes presentaron elevación de la fracción Gamma de las globulinas, y que el análisis de cada una de sus fracciones las mostraron elevadas. Al contrario de lo que encontró Winkelmann, en las que solo 3 de sus 23 pacientes presentaron elevación de la fracción Gamma, 2 de la Fracción M, y 4 - de la Fracción A. Las nueve pacientes de esta revisión -

mostraron elevación de las 3 inmunoglobulinas. En el reporte de Smukler y en el de Meikof también se encontraron elevación de la fracción gamma de las globulinas, pero estos pacientes presentaban compromiso articular.

Tratando de descartar patología vascular a otros niveles a todos las pacientes de nuestra serie se les practicó electrocardiograma y electroencefalograma, siendo normal éste último en las nueve pacientes. Solo fué anormal el electrocardiograma en nuestra paciente más pequeña, sin embargo cuando se llevó a cabo la paciente se encontraba con anemia severa, por pérdida en tubo digestivo. En este caso el hallazgo es muy importante ya que por edad de la paciente y las manifestaciones hemorrágicas por tubo digestivo hacía más factible la participación sistémica de la enfermedad sin embargo, al momento actual la paciente lleva 3 años de seguimiento y una recaída, ha recibido tratamiento esteroideo y no se ha podido documentar patología vascular a ningún otro nivel. El electrocardiograma de control muestra un trazo normal, el trazo de isquemia subendocárdica inicial se corrigió después de iniciar la terapia esteroidea y corregida la anemia.

El curso de la enfermedad en nuestras pacientes ha sido como se refiere en toda la literatura, caracterizado por exacerbaciones y remisiones espontáneas o inducidas por el tratamiento esteroideo. Todas nuestras pacientes han tenido por lo menos una recaída desde que se mantiene su seguimiento hasta el momento actual variando desde 12 años, la que más (caso I), hasta 3 años la que menos (caso IV). El tratamiento empleado ha consistido fundamentalmente en esteroides, con muy buena respuesta como lo reportan Galan, Bradford, Borrie, Winkelmann, Smukler, Verbov, etc. Sin embargo, dada la severidad de las manifestaciones

de nuestras pacientes se intentaron tratamiento inmunosupresores severos, como lo documentados en los casos I y II. Es importante hacer notar que el tratamiento con los agentes mencionados - (moztaza Nitrogenada, Ciclofosfamida, Clorambucil) solo indujeron una remisión parcial, y que en ocasiones a pesar de ellos se presentaron recaídas de la enfermedad. No fué posible demostrar la utilidad del Levamisole y Cloroquina en la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos, como lo reporta Winkelman son útiles solo para aliviar las molestias articulares, sin embargo, éstos se utilizan en combinación con prednisona, con el fin de poder disminuir un poco la dosis de los mismos.

Creemos necesario señalar que la utilización de esteroides en nuestros pacientes ha tenido que ser diferentes a la forma en que la utilizaron Borrie, Bradford, o Winkelman, que señala que dosis bajas en periodos cortos son suficientes para el control del cuadro. De las pacientes de nuestra serie ha requerido dosis elevadas, en ocasiones dosis de 2 e incluso de 3 mg por Kg para el control de las manifestaciones. En particular el caso IV requirió de una dosis de 3 mg por Kg de peso para el control de su cuadro, ya que en la recaída volvió a presentar necrosis superficial de la lengua, y compromiso vascular los muñones de sus dedos de manos y pies, lo que obligó a utilizar dosis cada vez más elevadas para evitar mutilación. Por otra parte también el tiempo de administración de estos medicamentos ha variado mucho de lo reportado anteriormente hemos observado casos con cierta dependencia de los esteroides para el control de la enfermedad. El caso particular de la paciente del caso I, presentaba sus últimas recidas cuando la dosis -

diaria de prednisona era menor de 20 mg. por lo que se decidió continuar la dosis por un tiempo más prolongado, y los descensos de la dosis se espaciaron a cada 6 meses, con lo que se ha logrado llevar a una dosis diaria de 5 mg. En el caso de la paciente II, el retirar completamente los esteroides llevó aproximadamente 3 años, ya que la disminución rápida de la prednisona llevaba como consecuencia la aparición de lesiones cutáneas. Lo mismo ha pasado con todas las pacientes. De ahí que el manejo esteroideo en esta entidad deberá individualizarse en base a la experiencia y la tolerancia de los pacientes a su manejo. Incluso se ha visto reactivación de la enfermedad al tratar de modificar la administración de tres dosis diarias a una sola dosis diaria, como sucedió en la paciente del caso III a raíz de su última recaída.

El uso de sulfapiridina no se ha efectuado en nuestras pacientes, y en la literatura solo lo refiere con utilidad Winkelmann (6). La parte más importante de este análisis es el estudio de los fenómenos que acompañaron la mutilación de las cuatro pacientes que se señalan en forma aislada. La importancia de este fenómeno radica en la rareza con que se presenta esta grave complicación, de toda la literatura tomada en cuenta solo se refieren dos casos con ésta grave complicación. El primer reporte es el realizado por Galan en 1945, y el de Neale de 1949, siendo éste último un caso que falleció, al cual se efectuó estudio postmortem sin que se encontrara afección a ningún otro nivel que no fuera el cutáneo. En este caso de Neale se aprecia la evolución natural de un cuadro sumamente severo y grave capaz de matar a un niño. En el caso de Galan se utilizaron esteroides, lo que quizá modificó la evolución del cuadro.

En el reporte de Borrie en 1972, se refiere un adulto joven varón, en que se observó compromiso vascular sin embargo no se presentó pérdida de tejidos, y la recuperación fué completa una vez que se estableció el tratamiento. Fuera de estas referencias no hemos podido documentar esta complicación en ningún otro reporte anterior o posterior.

De nuestras pacientes que presentaron mutilación ésta se efectuó en el cuadro inicial en las pacientes de los casos II y IV, y en las recaídas las pacientes I y III, incluso en éstas últimas se presentaron mutilaciones posteriores al primer cuadro mutilante. En el caso I, se observó mutilación de la úvula en la segunda recaída, y en la paciente del caso III, las mutilaciones se efectuaron en varias recaídas. En su primer recaída la paciente del caso IV, también presentó compromiso vascular, afortunadamente sin pérdida de tejido a ningún nivel, a no ser la necrosis superficial que presentó en la lengua.

No hubo diferencia en cuanto a sus características físicas entre las pacientes que presentaron mutilación y las que no lo presentaron, a no ser por la pequeña de las pacientes. El comportamiento hematológico ya se comentó anteriormente en cuanto a la leucocitosis del caso IV y la leucopenia inicial del caso II, lo que tampoco nos da pauta para predecir el comportamiento de la entidad.

Del cuadro inmunológico solo llama la atención la mayor frecuencia con que se observa la elevación de las crioglobulinas, ya que tres de las pacientes mutiladas presentaron elevación de las mismas, contra dos de las pacientes no mutiladas que presentaron elevación.

En cuanto a la cantidad de crioglobulinas, no hay diferencia significativa entre las mutiladas y las no mutiladas. El complemento bajo se encontró en una paciente en la que no se presentó

mutilación por lo que tampoco tiene valor predecir el curso que tomará la enfermedad, por lo tanto no tenemos ningún elemento de juicio para predecir el comportamiento de la enfermedad. Es aquí donde radica la importancia de conocer la enfermedad, ya que como hemos visto tiene un comportamiento variable y puede tornarse mutilante e incapacitante si no se instala un tratamiento oportuno y lo suficientemente enérgico para evitar estas graves complicaciones. Tradicionalmente se le ha considerado como una enfermedad benigna, pero debemos contar que la benignidad solo se refiere a la sobrevida observada en la enfermedad. Sin embargo, hay un caso de defunción secundaria exclusivamente a la enfermedad (Neale 28) y como lo muestra las pacientes referidas en esta revisión puede ser mutilante e incapacitante, para llevar a cabo las funciones vitales como comer (Caso IV). Hasta el momento solo se han reportado dos fallecimientos con esta enfermedad. La primera ya comentada, y que es completamente imputable a la entidad. El segundo fallecimiento lo reportó Winkelmann, también efectuándose estudios postmortem, encontrando afección cutánea, pero sin afección sistémica. La causa de este último fallecimiento fué infarto al miocardio pero sin que se encontrará fenómeno vasculítico en un hombre en la quinta década de la vida. En nuestra serie la paciente de mayor edad, a los 15 años falleció después de unos meses de tratamiento a consecuencia de una Estrongiloidosis masiva, que se desarrolló a consecuencia del tratamiento esteroideo a que fué sometida, sin datos de actividad a ningún otro nivel en la economía. El estudio postmortem no reveló afección en ninguna otra arteria que no fuera las del tejido celular subcutáneo en fase de cicatrización.

Por último y en base a lo analizado hasta aquí debemos considerar

que la enfermedad tiene un comportamiento muy diferente en los niños, que lo observado en los adultos (3,4,6). En primer lugar la mutilación solo se encuentra referida en niños. Las manifestaciones sistémicas y el ataque al estado general es constante en los pacientes en edad pediátrica, e inconstante en los adultos. El comportamiento hematológico también es diferente siendo constante la anemia y la leucocitosis, mientras que en los adultos esto es bastante frecuente pero inconstante. En cuanto al comportamiento inmunológico de los niños es evidente que ellos son mucho más reactivos que los adultos ante la agresión que desencadena el daño vascular. Esto se manifiesta en la determinación de inmunoglobulinas las cuales se encuentran muy elevadas en todas las niñas estudiadas a diferencia de lo que se observa en los pacientes adultos, en los cuales solo en forma ocasional se detectó elevación de las mismas. La detección de complejos inmunes precipitados por el frío se vió en la mitad de nuestros casos, con cierta relación con la severidad de la enfermedad. En los adultos no se observó elevación de las mismas, aún cuando su cuantificación ha sido solo ocasional en la literatura. Otro hecho que nos hace reconocer las diferencias entre los niños y los adultos es el que nuestra paciente más pequeña fué la que más gravemente se vió afectada, la que mayor mutilación presentó y en la que el comportamiento hematológico fué sorprendente por la cifra de leucocitos alcanzada, y la repetición del fenómeno en su primera recaída.

Hasta el momento no se han referido factores raciales que predominen en la presentación y severidad de la enfermedad, es por ello y en base a lo observado en otras enfermedades autoinmunes, que sugerimos que el comportamiento inmunológico es muy diferente entre los niños que en los adultos. El hecho de que en los

niños todos estos padecimientos presenten mayor severidad parece confirmar ésta hipótesis.

También llama la atención de que aunque Winkelmann y otros autores refieren casos de la entidad en niños, y que en ellos la enfermedad no muestra las características que presentaron nuestras pacientes sugieren la posibilidad de factores externos que contribuyen a la reactividad aumentada en nuestro medio. Todas nuestras pacientes proceden de medios socioeconómico pobres, con hábitos higiénico-dietéticos deficientes, y sujetas a una gran cantidad de estímulos antigénicos, que consideramos capaces de mantener estimulado el sistema inmune en forma inespecífica y constante, lo que lleva como consecuencia que en esta entidad y otros padecimientos autoinmunes la severidad sea mayor en nuestro medio. Los hallazgos clínicos y de laboratorio en esta revisión parecen confirmarlo.

## CONCLUSIONES.

- Estamos de acuerdo en la existencia de una forma exclusivamente cutánea de periarteritis nodosa, en la que no se afecta arterias viscerales, ni arterias fuera del territorio cutáneo. La diferencia radica fundamentalmente en el pronóstico y la evolución generalmente favorable de la forma cutánea, aún cuando los hallazgos histopatológicos sean iguales.

- Es una enfermedad sumamente rara, y en general desconocida por el médico de primer contacto en nuestro medio. Lo que significa un retraso y mal manejo de la enfermedad y de sus posibles complicaciones.

- En niños reviste una particular severidad, dada que las complicaciones más severas y mutilaciones e incluso fallecimientos secundarios a esta entidad exclusivamente solo se han reportado en niños.

- Aún cuando su pronóstico es favorable y tradicionalmente se ha considerado benigna, puede ser una enfermedad incapacitante y mutilante, que causa grave postración y llega a requerir un equipo multidisciplinario para su manejo. Requiere que sea conocida y manejada por un equipo en el que participen el pediatra, patólogo, dermatólogo, inmunólogo y en ocasiones el terapeuta físico.

Además de todo un equipo adecuado de auxiliares de diagnóstico.

- En nuestra serie solo se observan casos del sexo femenino a diferencia de lo reportado en otras series.

- El diagnóstico de ésta entidad se basa en los hallazgos clínicos y el diagnóstico histopatológico. Se debe diferenciar fundamentalmente con otro tipo de vasculitis cutánea y descartar siempre la participación multivisceral.

- El tratamiento debe ser oportuno y enérgico a base de esteroides sistémicos, el control de la enfermedad y las dosis requere-

ridas, deberan individualizarse a cada paciente.

- Los resultados de tratamientos con drogas inmunosupresoras tienen resultados parciales y la utilidad de los mismos se pueden poner en duda.

- Existe una franca relación entre la reactivación del proceso y enfermedades infecciosas. Ante cualquier recaída deberá descartarse un proceso infeccioso a cualquier nivel. Si el proceso infeccioso persiste la respuesta a los esteroides será errática y requiere de mayores dosis.

- No hay exámenes de laboratorio útiles para el diagnóstico y control de la enfermedad. El único dato constante es la elevación de la sedimentación globular.

- En niños es constante la elevación de las inmunoglobulinas totales y de cada uno de sus tipos.

- No hay exámenes que permitan predecir el curso que tomará la entidad, ni la severidad que pueda representar. Al igual que otros autores no hemos encontrado que una forma exclusivamente cutánea vire a una forma sistémica. Hasta la fecha no hay ningún caso reportado, lo que confirma la analogía que hace Winkelmann de el lupus eritematoso sistémico con el lupus dis-coide.

- Consideramos que la reactividad en nuestro medio es mayor que en países desarrollados lo que lleva a una mayor severidad de la entidad al igual que en otras enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alarcon S. D. The Necrotizing Vasculitides. Med. Clin. N.A. 61: 2,1972.
- 2.- Belissario J.C. Cutaneous manifestations in Polyarteritis (periarteritis) Nodosa. Arch. of dermatol 82; 526-532. 1960.
- 3.- Bradford, W.D. and Cook C.D. Vawter G.F. Livedo Reticularis: A form of allergic vasculitis. J. of Pediatr. 60;2;266-276. 1962.
- 4.- Borrie P. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Br. J. Derm. 87;87-95. 1972.
- 5.- Christian, Ch.L. Sergent, S.; Vasculitis Syndromes: Clinical and experimental models. Am J. of Med: 61; 385-392, 1976.
- 6.- Días-Pérez J.L., Winkelmann, R.K.: Cutaneous Periarteritis Nodosa. Arch Dermatol. 110; 407-414, 1974.
- 7.- Días-Pérez J.L., Schroeter, A.L., Winkelmann, R.K. Cutaneous periarteritis Nodosa: Immunofluorescence studies. Arch. Arch. Dermatol. 116; 56-58, 1980.
- 8.- Ekkehar W. et al. Polyarteritis in Children. Am. J. Dis. Child. 130;534-541,1976.
- 9.- Fager D.B. et al. Polyarteritis Nodosa in Infancy and Childhood J. Pediatr. 39: 65. 1951.
- 10.- Fauci, A.S. The Spectrum of Vasculitis. Ann. Int. Med. 89;5: 660-676, 1978.
- 11.- Fauci, A.S. Vasculitis. Allergy Clin. Immunol. 72;3: 211-226, 1983.
- 12.- Fisher I. and Orkin M. Cutaneous Form of Periarteritis Nodosa. An Entity? Arch. Dermatol. 89:180-189, 1964.
- 13.- Galan, E. Periarteritis Nodosa: Forma cutánea y mutilante en un niño. Bol. Soc. Cubana Pediat. 17: 293, 1945.
- 14.- Gilliam J.N. and Smiley, J.D. Cutaneous Necrotizing vasculitis and related disorders. Ann of Allergy 37: 328-339, 1976.

- 15.- Golding D.N. Polyarteritis presenting with leg pains. Br. Med. J. 1: 277-278, 1970.
- 16.- Goldschlag F. and von Chwalibogowski A. Ueber einen Fall von Periarteritis nodosa mit ausgebreiteten Hauterscheinungen. Arch. Dermat und Syph. 171: 622, 1935.
- 17.- Golitz, L.E. The vasculitides and their significance in the pediatric age group. Dermatologic Clin. 4; 1: 117-125, 1986.
- 18.- Gower et al. Leukocytoclastic Vasculitis. J. Invest. Dermatol. 69;5: 477-484. 1977.
- 19.- Keith, H.N. and Baggenstoss, A.H. Primary Arteritis (periarteritis nodosa) among Children. J. of Pediatr. 18: 494-506, 1941.
- 20.- Ketron, L.W. and Bernstein, J.C. Cutaneous manifestations of periarteritis nodosa. Arch. Dermatol and Syph. 40; 929, 1939.
- 21.- Kint, A. and Van Herpe, L. Cutaneous periarteritis nodosa. Dermatologica. 158: 185-189, 1979.
- 22.- Kussmaul, A. and Maier, R. Ueber eine bisher nichtbeschriebene eigenthümliche Arterien erkrankung (Periarteritis nodosa) Deutsch. Arch. Klin Med. 1: 484, 1866.
- 23.- Lindberg K. Ein Beitrag zur kenntnis der periarteritis nodosa. Acta Med. Scandinav. 76, 1931.
- 24.- Lindgren, I. and Lundmark, C. Periarteritis Nodosa as a skin disease. Acta Dermatol Venereol. 36: 343, 1956.
- 25.- Lyell A. and Church R. The cutaneous manifestations of polyarteritis nodosa. Br. J. Derm 66: 335, 1954.
- 26.- Meischer, G. Uber kutanen former der Periarteritis nodosa. Dermatológica 92: 225, 1946.
- 27.- Mekori Y.A. et al, Cutaneous polyarteritis nodosa associated with rapidly progresive arthritis. Arthritis Rheum. 27;5: 574-578, 1984.

- 28.- Neale A.V. Polyarteritis in Childhood. Arch. Dis. of Childhood 24: 224, 1949.
- 29.- Ruiters, M. The so called Cutaneous Type of Periarteritis Nodosa. Br. J. Derm. 70: 102, 1958.
- 30.- Sams, M.W. Leukocytoclastic Vasculitis, Arch. Dermatol. 112: 219-226, 1976.
- 31.- Smukler, N.M. and Schumacher, R. Chronic nondestructive arthritis associated with cutaneous polyarteritis. Arthritis Rheum. 20; 5: 1114-1120, 1977.
- 32.- Verbov, J. Cutaneous polyarteritis nodosa in a young child. Arch. Dis. Child. 55: 569-572, 1980.
- 33.- Vining, C.W. Case of periarteritis nodosa with subcutaneous lesions. Am. J. Dis. Child. 13: 31, 1983.
- 34.- Winkelmann R.K. Immune complex disease of the skin. Cutis: 20, 83-86, 1977.
- 35.- Winkelmann, R.K. The spectrum of cutaneous vasculitis. Clin. in Rheum. Diseases, 6; 2: 413-452, 1980.
- 36 Zeek P.M. Periarteritis nodosa: a critical review. Am. J. Clin Path. 22: 777, 1952.