

11237

113
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**EVOLUCION CLINICA Y PRONOSTICO DE LA
GRANULOMATOSIS DE WEGENER EN NIÑOS
MEXICANOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:

DR. FERNANDO MARIA VELEZ GONZALEZ

DR. CARLOS ENRIQUE VILLALOBOS CAMACHO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

P E D I A T R I A

0280074



INP
TESIS CON
FALLA DE ORILLA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

PAGINACION

DISCONTINUA.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EVOLUCION CLINICA Y PRONOSTICO DE LA
GRANULOMATOSIS DE WEGENER EN NIÑOS
MEXICANOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN:

DR. FERNANDO MARIA VELEZ GONZALEZ

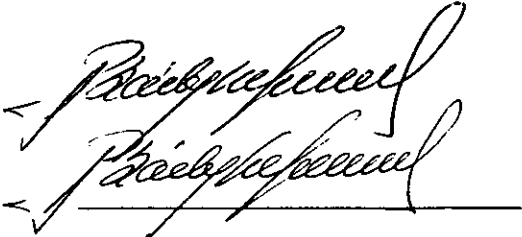
DR. CARLOS ENRIQUE VILLALOBOS CAMACHO.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA.

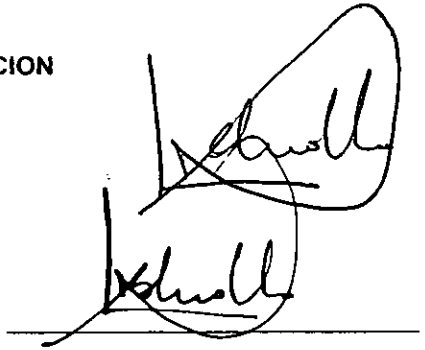
México, D.F.

Feb. 1999

HOJA DE APROBACION



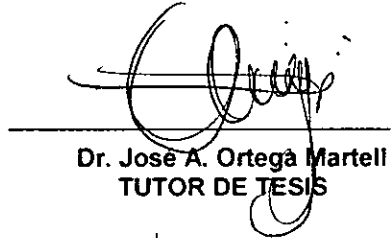
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE PEDIATRIA



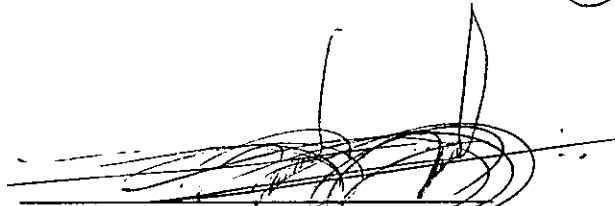
Dr. Luis Heshinki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE ENSEÑANZA DE PRE Y
POSGRADO



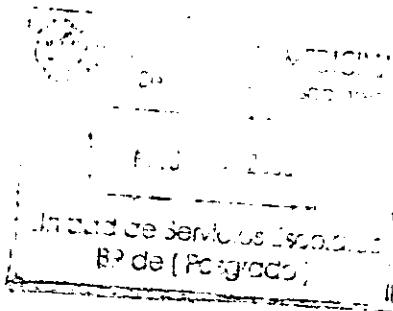
Dr. Renato Berron Perez
JEFE DEL SERVICIO DE
INMUNOLOGIA



Dr. José A. Ortega Martell
TUTOR DE TESIS



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
CO-TUTOR DE TESIS



Evolución clínica y pronóstico de la Granulomatosis de Wegener en niños Mexicanos.

* José Antonio Ortega Martell, ** Fernando María Vélez González, *Carlos Enrique Villalobos Camacho, * Renato Berrón Pérez, *** Pedro Gutiérrez Castrellón.

* Adscrito al Servicio de Inmunología, ** Residentes de Pediatría, *** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación

1.3 RESUMEN:

Antecedentes: La Granulomatosis de Wegener (GW), es una enfermedad idiopática, con predilección por el tracto respiratorio, caracterizada histológicamente por inflamación crónica, necrosis con formación de granulomas y glomerulonefritis. El cuadro clínico inicia con afección de las vías aéreas, con anomalías nasales, senos paranasales, tráquea y oídos. A la fecha la experiencia ha condicionado la formación de una clasificación conocida como ELK, donde la E significa oído, nariz, faringe y tracto respiratorio superior, L; es igual a pulmón (Lung), y K; es igual a riñón (Kidney). Este concepto sugiere que dentro de la GW, puede haber involucro de cualquiera de éstas formas (E,L,K), presentadas en forma aislada o combinadas.

Objetivos: 1) Dar a conocer el lugar que ocupa la GW dentro de las inmunopatías de niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P, 2) Describir el curso clínico de la enfermedad, los diferentes abordajes diagnósticos utilizados, el perfil inmunológico y la modalidad terapéutica empleada.

Diseño: Se trata de un Estudio Observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo de casos de GW atendidos en el servicio de Inmunología, para lo cual se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes, captados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1970 y 1998. Se evaluó el sexo, edad, datos clínicos y de laboratorio (ANCA, Ab anti MPO y anti SP3) y las modalidades terapéuticas, los resultados obtenidos se incluyeron en la hoja de recolección de datos.

Resultados: Se identificaron 8 casos de GW (6 niños y 2 niñas), con edades entre los 4 y 16 años. Las manifestaciones clínicas más importantes fueron la hiperemia conjuntival, (62.5%) y el exoftalmos (50%). De los exámenes inmunológicos sólo a 4 se les realizó determinación de ANCA, siendo todos ellos positivos. Dentro de las manifestaciones renales el 75% presentó hematuria a su ingreso y el 25% proteinuria. El tratamiento que recibieron fue con Ciclofosfamida y Prednisona, encontrándose a 5 asintomáticos sin tratamiento, 2 asintomáticos con tratamiento y 1 caso que nos respondió al tratamiento llegando a la muerte.

Conclusiones: Se concluye finalmente que se encontró una similitud de manifestaciones clínicas entre los estudios previos en pacientes pediátricos, y que el tratamiento con Ciclofosfamida y prednisona parece ser una muy buena opción con resultados excelentes.

Wegener Granulomatosis in Mexican Children: Clinical Presentation and Outcome.

* José Antonio Ortega Martell, ** Fernando María Vélez González, ** Carlos Enrique Villalobos Camacho, * Renato Berrón Pérez, *** Pedro Gutiérrez Castellón.

* Adscrito al Servicio de Inmunología, ** Residentes de Pediatría, *** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación

1.3 ABSTRACT:

Background: Wegener granulomatosis is a granulomatous systemic necrotizing vasculitis with upper airway involvement, it is characterized histologically by chronic inflammation, necrosis, granuloma formation and vasculitis of small and medium sized arteries and veins and glomerulonephritis. Clinical manifestations include affectation of the upper and lower respiratory tracts, ears, tracheal, nasal deformity and sinus disease. Today the experience resulted in the formulation of the ELK classification system whereon E stands for the ears, nose and throat or upper respiratory tract, L the Lung, and K the Kidney. This conception suggested that within the WG spectrum are patients who may have involvement at any of the ELK sites singularly or in combinations.

Objective: 1) to determine the place that have WG in Mexican Children in the Immunology Department in the National Pediatric Institute in Mexico City. 2) to describe the most common clinical manifestations, the different therapeutic modalities and the diagnostic route.

Methods: It is an observational, retrospective, descriptive, longitudinal study of WG patients who have seen in the Immunology Department in the National Pediatric Institute in Mexico City, between 1970 and 1998. We review the patients files with WG and evaluated the sex, age, clinical manifestations, the laboratory studies (ANCA, Anti MPO and Anti SP3) and the medical treatment of each patient

Results: We found just 8 cases with WG (6 male and 2 female), aged 4 to 16 years. The most common clinical manifestation observed was conjunctivitis (62.5%) and exophthalmos (50%). We found that from the 8 cases just 4 presented immunological exam and from these 4 patients all had ANCA positive. We observed that 75% had hematuria as the first clinical manifestation without symptoms and 25% with proteinuria. The treatment consisted in cyclophosphamide and prednisone and we found only 5 patients with no symptoms and without treatment, 2 patients with no symptoms but receiving treatment and only one case with no response to the treatment leading him to dead.

Conclusions: We finally found similar clinical manifestations between previous studies in pediatric patients and it seems that cyclophosphamide and prednisone are a good option with excellent results in our experience.

2.1 ANTECEDENTES

En 1931, un joven estudiante de medicina, describió el primer caso reportado de enfermedad vascular sistémica que incluyó el tracto respiratorio alto, bajo y los riñones (4,7,13). En 1936 y 1939 Friedrich Wegener publicó una nueva enfermedad que era diferente del concepto tradicional de la periarteritis nodosa esto compuesto por una enfermedad granulomatosa del tracto bajo y alto, con vasculitis sistémica y glomerulitis necrozante focal, inicialmente lo llamó granulomatosis rinogénica, posteriormente se utilizó el término de granulomatosis pneumogénica (4,7). El descubrimiento actual de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA), han contribuido para nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad, como una herramienta en el diagnóstico. En 1954, Godman y Churg establecieron los criterios de la conocida triada de Wegener: 1) Inflamación granulomatosa necrozante del tracto respiratorio alto y bajo, 2) Vasculitis necrozante focal generalizada que incluye arterias y venas, y 3) glomerulonefritis focal necrozante (4).

Sin embargo a la fecha la experiencia ha condicionado la formación de una clasificación conocida como ELK, donde la E significa oído, nariz, faringe y tracto respiratorio superior, L; significa pulmón (Lung), K; significa riñón (Kidney). El concepto de EKL es una extensión de observaciones de la forma limitada o de progresión lenta de la GW en dónde no hay compromiso renal y en donde no hay evidencia de vasculitis sistémica. Esta forma tiene mejor pronóstico, además de los sitios de afección mayor (E,L,K), existen otros sitios que pueden estar involucrados, como son el ojo y la órbita, la piel, el sistema nervioso central y periférico y las articulaciones. Cualquier manifestación en E,L,K, con apoyo histopatológico y anti ANCA positivos, clasifica para el diagnóstico de GW (3).

El Colegio Americano de Reumatología (The American College of Rheumatology), ha establecido el criterio siguiente para el diagnóstico de GW: 1) sedimento urinario que contenga más de cinco eritrocitos por campo. 2) hallazgos en radiografía de tórax (nódulos, cavitaciones, infiltrados fijos), 3) úlceras orales o descarga nasal, 4) inflamación granulomatosa en la biopsia.

En la Granulomatosis de Wegener (GW), se afectan ambos sexos por igual, se presenta en pacientes de todas las edades (en rango de 9 a 78 años, edad media de 41 años), es más común visto en pacientes de raza blanca (97%), una prevalencia en la población de 3 por 100,000 personas, 0.1% de los pacientes son menores de 19 años de edad. Posiblemente la prevalencia de enfermedad de Wegener ha sido subestimada. La enfermedad es menos común en los pacientes pediátricos y adolescentes (4). La causa es desconocida, como en otras vasculitis, se ha sugerido una asociación con hipersensibilidad a fármacos, alergia e infección por parvovirus. En una gran serie de pacientes revisados con Granulomatosis de Wegener (GW), se reporta que de 154 pacientes 23 pertenecen a la edad pediátrica (16).

Las lesiones inflamatorias en la GW, incluye necrosis, cambios granulomatosos y vasculitis, observados en una muestra de biopsia, que varí a dependiendo del tamaño de la muestra y del sitio de la biopsia. Estos cambios vistos a nivel patológico se observan en un 3 a un 6% de las biopsias de cabeza y cuello, reportándose hasta en un 90% de los casos en biopsia a nivel pulmonar. La afección renal se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis focal y segmentaria (GN), los cambios proliferativos y necrosis fibrinoide se observan en grados variables, los cuales evolucionan a cambios irreversibles. La vasculitis de las arterias de mediano calibre son ocasionales (3-15%) y los cambios granulomatosos son aún raros (3%) (4,7).

El tratamiento de elección de la enfermedad GW ha sido la prednisona y la ciclofosfamida, particularmente para aquellos pacientes con evidencia de vasculitis sistémica, mas recientemente se ha encontrado que el trimetoprim + sulfametoaxol como tratamiento a favor en etapas iniciales sin presencia de vasculitis sistémica (6).

En pacientes que no toleran la ciclofosfamida se han utilizado otras drogas como: la azatropina, clorambucil, mostaza nitrogenada y/o metotrexate. Se cuenta también con apoyo de procedimientos de cirugía plástica en casos de deformaciones nasales y procedimientos quirúrgicos cuando existe lesión fibrótica en la nariz, áreas subglóticas, bronquial ó traqueal (5).

La enfermedad de Wegener es idiopática, con predilección por el tracto respiratorio alto y bajo, como ya se mencionó anteriormente, se caracteriza histológicamente como una triada, con inflamación crónica, necrosis y formación de granulomas, la glomerulonefritis, que ha sido vista en un 77% de los casos, completa la triada clásica de la enfermedad de vía aérea alta y baja con involucro renal. Debido de la alta especificidad del anti ANCA positivo la glomerulonefritis aislada, en asociación con anti ANCA positivo, debe incluirse dentro del diagnóstico de GW (3,9,10). En un estudio realizado prospectivo, observacional en 23 niños y adolescentes (de 9 a 19 años de presentación de la enfermedad), que fueron estudiados durante 18 años (13,16), en el Instituto Nacional de Salud (Bethesda, USA), compararon los hallazgos clínicos, evolución de la enfermedad, tratamiento, morbilidad y mortalidad en niños. Estudiaron a todos aquellos pacientes con historia clínica compatible con GW y evidencias histopatológicas de vasculitis y de cambios granulomatosos ó ambas, en un solo órgano sistémico, el tratamiento otorgado a éstos pacientes se basó en el uso de ciclofosfamida, glucocorticoides. El estudio comprendió a 23 pacientes pediátricos y 135 adultos. La relación hombre/mujer fue de 0.44 (7:16), la edad de presentación media fue de 15.4 años. La mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones de vías aéreas altas o bajas en el inicio del padecimiento, en un 85% de los síntomas fueron anomalías de nariz, senos paranasales, tráquea y oídos, en un 91% de los casos se presentó al inicio de la enfermedad. La diferencia más significativa entre la GW en niños y adultos fue la presencia de estenosis subglótica en la edad pediátrica, la cual se encontró en un 48% de los casos al inicio de la enfermedad. La afectación pulmonar se encontró en un 22% de los niños y en un 49% de los pacientes adultos. Las manifestaciones pulmonares consistieron en infiltrados radiográficos en un 61% y ó nodulares en un 43%. Hemoptisis en un 26% y pleuritis en un 13%, se encontró un 41% de pacientes asintomáticos con alteraciones radiográficas (18). La afectación renal vista en éste estudio en la edad pediátrica es asintomática, sólo 1 de 14 niños con glomerulonefritis al inicio de la enfermedad, tuvo hematuria de origen glomerular. La glomerulonefritis sólo se presenta en un 9% al inicio de la enfermedad. En un porcentaje del 61% de los

casos se presentó glomerulonefritis en el transcurso de la enfermedad, con una media de 5 meses del tiempo de establecimiento, en un 35% evolucionaron a insuficiencia renal crónica (17). Las alteraciones oculares se presentaron en un 13% al inicio de la enfermedad, incluyendo conjuntivitis, dacriocistitis, escleritis y proptosis. La proptosis se relacionó en un 17% a un pseudotumor retroorbitario doloroso (8). Las manifestaciones menores de la WG incluyeron alteraciones musculoesqueléticas, en un 30% de los pacientes al inicio de la enfermedad, la fiebre se presentó inicialmente en un 22% y en un 43% durante la evolución de la enfermedad. Las alteraciones dermatológicas fueron encontradas en un 9%, como púrpura palpable, úlceras, vesículas, pápulas y nódulos subcutáneos (1). La pérdida de peso, definida como una pérdida mayor del 10%, se presentó en un 13%. Las alteraciones en SNC, se vieron en un 17%, tales alteraciones incluyeron neuropatías periféricas, parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas. Se obtuvieron dos grupos de tratamiento, uno para aquellos con GW generalizada, que incluye glomerulonefritis, y GW limitada, aquella sin alteración renal. De los 14 pacientes con WG generalizada, 13, fueron tratados con glucocorticoides y ciclofosfamida. La remisión se alcanzó en 12 pacientes. Los pacientes con WG limitada, fueron tratados únicamente con glucocorticoides. Dos pacientes alcanzaron la remisión y dos requirieron terapia adicional por la progresión de la enfermedad. Un paciente de éstos a quien se le inicio tratamiento con ciclofosfamida, tuvo remisión, y el otro con terapia semanal con metotrexate, tuvo mejoría, pero con presencia de manifestaciones leves de la enfermedad. Un tercer paciente tuvo remisión con el tratamiento inicial con glucocorticoides más azatioprina, finalmente la remisión total se alcanzó en un 87% de los casos con glucocorticoides y ciclofosfamida (20/23). La morbilidad resultó únicamente de la enfermedad, de la enfermedad y el tratamiento, ó solamente del tratamiento. De la enfermedad únicamente se reportó en un 87%, la morbilidad causada por el tratamiento fue vista en un 22%, las complicaciones relacionadas con glucocorticoides incluyeron cataratas, y necrosis aséptica. La morbilidad del tratamiento y la enfermedad incluyó la presencia de sinusitis crónica, dolor e infecciones recurrentes.

Las infecciones severas, definidas como aquellas en las cuales se requirió de hospitalización y tratamiento y antibiótico intravenoso, fueron acompañadas con anormalidades anatómica de las vías aereas altas y bajas, o daño de la mucosa causada por la enfermedad por tratamiento quirúrgico ó inmunosupresor. Hubo presencia de sepsis en dos pacientes, se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, (neumonía y sepsis), *Staphylococcus aureus*, (sinusitis y neumonias), *Haemophilus influenzae* (sinusitis y neumonias) *varicella-zoster* (piel), *Aspergillus fumigatus* (neumonias), *Candida albicans* (esofagitis) y *Acinetobacter* (sepsis). El promedio de infección severa se incrementa dos veces más con monoterapia con glucocorticoide, siete veces más con terapia con ciclofosfamida y doce veces más con terapia combinada con glucocorticoide y ciclofosfamida. Dos pacientes murieron 2.2 a 15 años respectivamente después del inicio de la enfermedad, uno murió de enfermedad crónica pulmonar y cor pulmonale, posiblemente inducido por la ciclofosfamida y el otro como complicación de la enfermedad, con afectación pulmonar, cardíaca y riñones con sepsis por *Pseudomonas*.

Existen otros estudios de GW en paciente pediátricos, sin embargo la casuística ha sido menor que la anterior, tal es el caso del estudio realizado por Orłowski, JP, en 1978 en la Universidad de Cleveland, donde hace una revisión de enero de 1952 a diciembre de 1976 (13), encontrando sólo 6 pacientes menores de 21 años de edad, con diagnóstico de GW, siendo la presentación clínica principal, la presencia de fiebre, mal estado general, sinusitis, epistaxis y hematuria. La mayoría de los pacientes tuvieron alteraciones radiográficas a nivel pulmonar y de senos paranasales y evidencias de alteración renal en la valoración inicial.

2.2 JUSTIFICACION:

Debido al desconocimiento frecuente que existe entre la población médica en general sobre las manifestaciones clínicas de vasculitis autoinmunes en la edad pediátrica y en especial de la GW, que ha contribuido a una subestimación en su casuística, consideramos importante realizar este estudio retrospectivo para conocer y difundir la información que encontremos acerca de las manifestaciones clínicas de la GW y la respuesta al tratamiento oportuno.

3.0 OBJETIVOS:

1. Conocer el lugar que ocupa la GW dentro de las inmunopatías en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
2. Describir el curso clínico de la enfermedad, los diferentes abordajes diagnósticos utilizados, el perfil inmunológico y la modalidad terapéutica empleada.

4.0 HIPOTESIS:

- La Granulomatosis de Wegener se encuentra entre las primeras 10 causas de inmunopatía en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
- Las manifestaciones renales son las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Granulomatosis de Wegener.
- Existe una alta frecuencia de complicaciones a los 5 años de establecido el diagnóstico.

5.0 CLASIFICACION DEL PROYECTO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el cual la información se recolectó de fuentes secundarias de información (Expedientes).

2.2 JUSTIFICACION:

Debido al desconocimiento frecuente que existe entre la población médica en general sobre las manifestaciones clínicas de vasculitis autoinmunes en la edad pediátrica y en especial de la GW, que ha contribuido a una subestimación en su casuística, consideramos importante realizar este estudio retrospectivo para conocer y difundir la información que encontremos acerca de las manifestaciones clínicas de la GW y la respuesta al tratamiento oportuno.

3.0 OBJETIVOS:

1. Conocer el lugar que ocupa la GW dentro de las inmunopatías en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
2. Describir el curso clínico de la enfermedad, los diferentes abordajes diagnósticos utilizados, el perfil inmunológico y la modalidad terapéutica empleada.

4.0 HIPOTESIS:

- La Granulomatosis de Wegener se encuentra entre las primeras 10 causas de inmunopatía en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
- Las manifestaciones renales son las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Granulomatosis de Wegener.
- Existe una alta frecuencia de complicaciones a los 5 años de establecido el diagnóstico.

5.0 CLASIFICACION DEL PROYECTO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el cual la información se recolectó de fuentes secundarias de información (Expedientes).

2.2 JUSTIFICACION:

Debido al desconocimiento frecuente que existe entre la población médica en general sobre las manifestaciones clínicas de vasculitis autoinmunes en la edad pediátrica y en especial de la GW, que ha contribuido a una subestimación en su casuística, consideramos importante realizar este estudio retrospectivo para conocer y difundir la información que encontremos acerca de las manifestaciones clínicas de la GW y la respuesta al tratamiento oportuno.

3.0 OBJETIVOS:

1. Conocer el lugar que ocupa la GW dentro de las inmunopatías en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
2. Describir el curso clínico de la enfermedad, los diferentes abordajes diagnósticos utilizados, el perfil inmunológico y la modalidad terapéutica empleada.

4.0 HIPOTESIS:

- La Granulomatosis de Wegener se encuentra entre las primeras 10 causas de inmunopatía en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
- Las manifestaciones renales son las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Granulomatosis de Wegener.
- Existe una alta frecuencia de complicaciones a los 5 años de establecido el diagnóstico.

5.0 CLASIFICACION DEL PROYECTO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el cual la información se recolectó de fuentes secundarias de información (Expedientes).

2.2 JUSTIFICACION:

Debido al desconocimiento frecuente que existe entre la población médica en general sobre las manifestaciones clínicas de vasculitis autoinmunes en la edad pediátrica y en especial de la GW, que ha contribuido a una subestimación en su casuística, consideramos importante realizar este estudio retrospectivo para conocer y difundir la información que encontremos acerca de las manifestaciones clínicas de la GW y la respuesta al tratamiento oportuno.

3.0 OBJETIVOS:

1. Conocer el lugar que ocupa la GW dentro de las inmunopatías en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
2. Describir el curso clínico de la enfermedad, los diferentes abordajes diagnósticos utilizados, el perfil inmunológico y la modalidad terapéutica empleada.

4.0 HIPOTESIS:

- La Granulomatosis de Wegener se encuentra entre las primeras 10 causas de inmunopatía en niños mexicanos que acuden al servicio de inmunología del I.N.P.
- Las manifestaciones renales son las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Granulomatosis de Wegener.
- Existe una alta frecuencia de complicaciones a los 5 años de establecido el diagnóstico.

5.0 CLASIFICACION DEL PROYECTO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el cual la información se recolectó de fuentes secundarias de información (Expedientes).

6.0. MATERIAL Y METODOS

6.1. Poblacion Objetivo

- Pacientes con Enfermedad de Wegener

6.2 Poblacion a Estudiar

- Pacientes con Enfermedad de Wegener, que ingresaron al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de Octubre de 1970 a Junio de 1998.

6.3. Criterios de Inclusión

1. Edad de 1 mes a 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnostico de Granulomatosis de Wegener (Ver definiciones operacionales)

6.4. Criterios de exclusión

1. Falta de las variables de interés en el expediente

6.4. Descripción del Método

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener, captados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de 1970 a 1998. En todos ellos se revisará la historia clínica para fines del estudio y se analizarán las siguientes variables: sexo, edad, manifestaciones clínicas, laboratorios incluyendo determinaciones de ANCA, Ab anti MPO y anti SP3, y las modalidades terepeúticas, los resultados obtenidos se incluirán en la hoja de recolección de datos diseñada para los objetivos del estudio.

7. ANALISIS ESTADISTICO

La información colectada se incluyó en una base de datos a través del paquete Excell para Windows. La información colectada se analizó a través del paquete

6.0. MATERIAL Y METODOS

6.1. Poblacion Objetivo

- Pacientes con Enfermedad de Wegener

6.2 Poblacion a Estudiar

- Pacientes con Enfermedad de Wegener, que ingresaron al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de Octubre de 1970 a Junio de 1998.

6.3. Criterios de Inclusión

1. Edad de 1 mes a 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnostico de Granulomatosis de Wegener (Ver definiciones operacionales)

6.4. Criterios de exclusión

1. Falta de las variables de interés en el expediente

6.4. Descripción del Método

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener, captados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de 1970 a 1998. En todos ellos se revisará la historia clínica para fines del estudio y se analizarán las siguientes variables: sexo, edad, manifestaciones clínicas, laboratorios incluyendo determinaciones de ANCA, Ab anti MPO y anti SP3, y las modalidades terepeúticas, los resultados obtenidos se incluirán en la hoja de recolección de datos diseñada para los objetivos del estudio.

7. ANALISIS ESTADISTICO

La información colectada se incluyó en una base de datos a través del paquete Excell para Windows. La información colectada se analizó a través del paquete

estadístico SPSS 7.5 para Windows a través de computadora Pentium II, con disco duro de 2 Gigabytes. Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y con distribución Gaussiana así como cálculo de porcentajes para aquellas variables categóricas o con distribución sesgada y se reportó en forma tabulada.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

No ameritó por tratarse de un protocolo con búsqueda retrospectiva de la información la cual se obtuvo de fuentes secundarias de información (Expedientes clínicos).

9. DEFINICIONES OPERACIONALES.

- Granulomatosis de Wegener.- se considera a cualquier manifestación en el tracto respiratorio superior, pulmón y alteraciones renales con apoyo histopatológico y ANCA positivos, (The American College of Rheumatology) (10).
- ANCA.- anticuerpo contra el citoplasma del neutrófilo existen dos subclases c-ANCA y p-ANCA, puede encontrarse positivo ó negativo.
- Ab anti MPO.- anticuerpos anti Mieloperoxidasa.
- Anti SP3.- anticuerpos anti proteinasa 3.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

estadístico SPSS 7.5 para Windows a través de computadora Pentium II, con disco duro de 2 Gigabytes. Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y con distribución Gaussiana así como cálculo de porcentajes para aquellas variables categóricas o con distribución sesgada y se reportó en forma tabulada.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

No ameritó por tratarse de un protocolo con búsqueda retrospectiva de la información la cual se obtuvo de fuentes secundarias de información (Expedientes clínicos).

9. DEFINICIONES OPERACIONALES.

- Granulomatosis de Wegener.- se considera a cualquier manifestación en el tracto respiratorio superior, pulmón y alteraciones renales con apoyo histopatológico y ANCA positivos, (The American College of Rheumatology) (10).
- ANCA.- anticuerpo contra el citoplasma del neutrófilo existen dos subclases c-ANCA y p-ANCA, puede encontrarse positivo ó negativo.
- Ab anti MPO.- anticuerpos anti Mieloperoxidasa.
- Anti SP3.- anticuerpos anti proteinasa 3.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

estadístico SPSS 7.5 para Windows a través de computadora Pentium II, con disco duro de 2 Gigabytes. Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y con distribución Gaussiana así como cálculo de porcentajes para aquellas variables categóricas o con distribución sesgada y se reportó en forma tabulada.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

No ameritó por tratarse de un protocolo con búsqueda retrospectiva de la información la cual se obtuvo de fuentes secundarias de información (Expedientes clínicos).

9. DEFINICIONES OPERACIONALES.

- Granulomatosis de Wegener.- se considera a cualquier manifestación en el tracto respiratorio superior, pulmón y alteraciones renales con apoyo histopatológico y ANCA positivos, (The American College of Rheumatology) (10).
- ANCA.- anticuerpo contra el citoplasma del neutrófilo existen dos subclases c-ANCA y p-ANCA, puede encontrarse positivo ó negativo.
- Ab anti MPO.- anticuerpos anti Mieloperoxidasa.
- Anti SP3.- anticuerpos anti proteinasa 3.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

10. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener captados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de 1970 a 1998. Se encontró 8 casos registrados con Granulomatosis de Wegener en los 28 años del I.N.P., siendo 6 de ellos del sexo masculino (75%), y 2 del sexo femenino (25%), con edades comprendidas entre los 4 y 16 años (Mediana: 11 años), Todos tuvieron diagnóstico confirmatorio por biopsia.

Las manifestaciones clínicas de nuestros 8 pacientes se exponen en la tabla 1. De los 8 casos 7 (85.7%) se manifestaron en la forma clásica con afección respiratoria, y sólo uno de ellos debutó con la presencia de hemiparesia. La hiperemia conjuntival se presentó en la mayoría de los casos en (62.5%), seguido de exoftalmos 4/8 (50%), ambos síntomas fueron las manifestaciones iniciales que motivaron la consulta. La sintomatología respiratoria como rinorrea se manifestó en 2 de los 8 casos (25%), al igual que la epistaxis y solo 1 de los 8 casos presentó fiebre al igual que tos (12.5%).

Tabla 1. MANIFESTACIONES CLINICAS AL DIAGNOSTICO.

Manifestaciones Clínicas.	Frecuencia Absoluta.	Frecuencia Relativa.
Fiebre	1/8	12.5%
Tos	1/8	12.5%
Rinorrea	2/8	25%
Epistaxis	2/8	25%
Exoftalmos	4/8	50%
Hiperemia Conjuntival	5/8	62.5%
Hemiparesia	1/8	12.5%

Dentro de los exámenes de laboratorio y gabinete encontramos que a todos ellos se les realizó biometría hemática (tabla 2), encontramos que no hubo cambios en los niveles de hemoglobina, sólo uno de ellos mostró leucocitosis de 17200, y otro neutropenia de 3000. Llama también la atención la presencia de eosinofilia en 2

pacientes con eosinófilos totales de 2064 y 1298. La cuenta plaquetaria en todos ellos fue normal.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio y gabinete al Ingreso

Paciente	Hb (g/dl)	Leucocitos (cel/mm3)	Linfocitos (%)	Segmentados (%)	Eosinófilos (%)	Plaquetas (cel/mm3)
1	12	17200	30	68	12	350000
2	14.5	3000	21	72	7	136000
3	12.4	6500	21	78	1	155000
4	13.2	7320	57	31	3	180000
5	15.3	11800	9	89.5	11	352000
6	14	6750	31	65	4	340000
7	14.3	4200	30	62	0	221000
8	15.4	9000	12	74	2	227000

De los ocho pacientes estudiados únicamente se les realizaron pruebas inmunológicas y de virología a cuatro de ellos (50%). De éste número de pacientes, tuvieron prueba positiva para ANCA (Anticuerpos antinucleares), (100%), dos tuvieron pruebas positivas para AntiMPO (anticuerpos anti-mieloperoxidasa) (50%), y ninguno presentó pruebas positiva para AntiSP3. A éstos pacientes también se les solicitaron pruebas de virología para CMV, Parvovirus y toxoplasma, siendo negativos todos ellos.

El compromiso renal en nuestros pacientes fue asintomático, con depuración renal normales, encontrando dentro de las manifestaciones renales y oftalmológicas de nuestros 8 pacientes que, el 75% de ellos presentó hematuria a su ingreso (6/8), proteinuria 25% (2/9) y leucocituria solo 1 de ellos. La valoración oftalmológica incluyó la examinación de fondo de ojo, donde se encontró vasculitis en 3 pacientes (37.5%).

Tabla 3. Parametros Renales Y Oftalmologicos.

Manifestaciones clínicas	Fca. Absoluta	Fca. Relativa (%)
Hematuria	6/8	75
Proteinuria	2/9	25
Leucocituria	1/8	12.5
Vasculitis	3/8	37.5

Un paciente inició con celulitis orbitaria derecha y sinusitis etomidial maxilar, realizandose etmoidectomia por sinusitis encontrando en el reporte patológico la presencia de ggranulomas compatibles con GW. Encontramos como manifestaciones respiratorias lesión septal en 2 casos y dolor en senos paranasales en sólo un caso. Un paciente inicio con rinorrea hialina disфонia progresiva y epistaxis desarrollando estenosis subglótica requiriendo traqueostomia, se toma biopsia de nariz, tráquea y piel revelando WG, presenta como complicación derrame pleural compatible con proceso fímico sobreagregado, recibiendo tratamiento con tres antifímicos. Solo un paciente presentó estertores crepitantes a su inicio sin manifestar enfermedad infecciosa pulmonar. A todos se les realizó pruebas de funcionamiento respiratorio, encontrando un patrón obstructivo en sólo un caso, siendo el resto normal.

Tabla 4. Parametros Respiratorios

Manifestaciones Clínicas	Fca. Absoluta	Fca. Relativa (%)
Lesion septal	2/8	25
Dolor en Senos		
Paranasales	1/8	12.5
Estertores crepitantes	1/8	12.5
Hipoventilación	0	0
Patrón obstructivo	1/8	12.5
Patrón restrictivo	0	0
Patrón mixto	0	0

En los exámenes de gabinete solicitados, no hubo cambios radiológicos importantes, solo un paciente presentó infiltrado parenquimatoso, el resto tuvo radiografías de tórax normales. También se les solicitó radiografías de senos paranasales y en 3 pacientes se encontró alteración en senos etmoidales y maxilares.

Tabla 5. Parametros Radiologicos

Cambios Radiológicos	Fca. Absoluta	Fca. Relativa (%)
Infiltrado intersticial	0	0
Infiltrado parenquimatoso	1/8	12.5
Cavitaciones.	0	0

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Ciclofosfamida y Prednisona, la dosis promedio utilizada fue de 3mg/kgd de Ciclofosfamida y de 1mg/kgdía de Prednisona. La duración del tratamiento fué de 12 a 24 meses, con un intervalo entre el inicio del tratamiento y la remisión de la sintomatología de 3 a 24 meses. De los 8 pacientes, 5 se encuentran asintomáticos sin tratamiento, 2 asintomáticos con tratamiento, uno de éstos abandonó el tratamiento reiniciandolo actualmente con buena respuesta terapeútica. Sólo un caso fracasó el tratamiento y falleció presentando como complicación principal sepsis, llegando al choque séptico, CID, Infarto Hemorrágico Occipital derecho.

Tabla 6. Tratamiento Y Evolución

Paciente	Esquema de tratamiento	Duración en meses	Evolución
1	CFM y PDN	24	Asintomático sin tratamiento
2	CFM y PDN	30	Asintomático sin tratamiento
3	CFM y PDN	12	Asintomático sin tratamiento
4	CFM y PDN	6	Falleció
5	CFM y PDN	13	Asintomático sin tratamiento
6	CFM y PDN	15	Asintomático con tratamiento
7	CFM y PDN	20	Asintomático sin tratamiento
8	CFM y PDN	Recibe tx. Actualmente	Asintomático con tratamiento

11. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad autoinmune, en uno de los estudios más grandes realizados se reporta la presencia de 23 casos en niños con edades comprendidas entre los 9 y 19 años con un seguimiento de 18 años. Nosotros presentamos en éste trabajo nuestra experiencia de 28 años, en donde se han reportado sólo 8 casos de ésta. Se encontró una predilección por el sexo masculino con relación al sexo femenino siendo el grupo más afectado el de los adolescentes con edades que comprendieron entre los 4 y 16 años. El espectro de presentación de ésta enfermedad es muy variado, siendo las principales manifestaciones alteraciones en las vías aéreas altas o bajas al inicio de la enfermedad, lo cual no correlaciona con lo encontrado por nosotros, donde la presencia de exoftalmos e hiperemia conjuntival fueron dos de las manifestaciones clínicas presentadas por la mayoría de nuestros pacientes y en donde de un inicio no se sospechó la enfermedad, uno de los pacientes inició con celulitis orbitaria y sinusitis etmoidal maxilar a quien se le realizó etmoidectomía por sinusitis, encontrando en el estudio de patología GW. Otro paciente inicio con disfonía progresiva, desarrollando estenosis subglótica con biopsia de amígdalas, faringe, mucosa laríngea traqueal que reportaba granulomas compatible con GW. De los cambios presentados en el laboratorio, no encontramos cambios significativos, llamando únicamente la atención la presencia de eosinofilia en dos paciente, lo cual parece no tener gran asociación con la enfermedad y lo cual no se ha encontrado en estudios semejantes. En estudios anteriores se ha encontrado la presencia de anemia, lo cual no se encontró en nuestros pacientes.

En cuanto a los exámenes inmunológicos solo en 4 pacientes se les solicitó determinación de ANCA, posiblemente por que al inicio del estudio de éstos pacientes no se contaba con reactivo para la determinación de anticuerpos, siendo positivo en todos ellos, lo cual se ha visto tener una asociación con la Granulomatosis de Wegener, siendo también un criterio propuesto por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de la enfermedad. También en 4 pacientes se determinó la presencia de anticuerpos antiMPO, siendo positivo en dos de ellos y antiSP3 siendo los cuatro negativos.

Dentro de las manifestaciones renales podemos mencionar que todos ellos al inicio no manifestaron afección renal, sin embargo se encontró que 6 de ellos presentaban hematuria asintomática al inicio de la enfermedad, lo cual concuerda con lo reportado, sin embargo ninguno cursó con glomerulonefritis o insuficiencia renal. Las manifestaciones oculares fueron las más importantes en nuestro estudio, siendo el exoftalmos y la hiperemia conjuntival, lo más sobresaliente, lo cual no correlaciona con los casos reportados por otros autores, presentándose en un 40 a 50% en adultos, siendo la principal manifestación la proptosis o compresión del nervio óptico, seguido de vasculitis, causando conjuntivitis, escleritis, episcleritis, uveítis, vasculitis del nervio óptico. Las manifestaciones en el SNC se han reportado en un 17%, incluyendo neuropatías periféricas, crisis convulsivas. En nuestro estudio encontramos solo un paciente que debutó con hemiparesia, la TAC cerebral demostró la presencia de Infarto Hemorrágico parietooccipital derecho, teniendo un pronóstico fatal 6 meses posteriores al diagnóstico.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Ciclofosfamida y Prednisona a dosis habituales, presentando buena evolución con remisión de la sintomatología, sin presencia de complicaciones adversas al tratamiento utilizado, siendo su pronóstico a los 24 meses en promedio excelente. Solo un paciente presentó sepsis, choque séptico, CID, posiblemente como complicación del uso de esteroide e inmunosupresor, lo cual lo llevó a la muerte. Finalmente llegamos a la conclusión de que se trata de una enfermedad autoinmune que debe tenerse siempre presente, sobre todo en pacientes con alteraciones oftalmológicas, respiratorias y renales, iniciando el abordaje con apoyo de laboratorio y gabinete. Vimos que el tratamiento utilizado en todos los pacientes con un inmunosupresor como la ciclofosfamida más un esteroide como la prednisona, fueron una excelente opción terapéutica en nuestra experiencia.

12.BIBLIOGRAFIA.

1. Allen B. Nancy, MD, Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Medical Clinics of North America*. 81:1, JAN, 1997.
2. Delevaux, Isabelle, MD, Hoen Bruno; Relapsing Congestive Cardiomyopathy in Wegener's Granulomatosis. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 848-50.
3. De Remeé, RA; The Nosology of Wegener's Granulomatosis utilizing the ELK format augmented by c- ANCA. *Adv. Exp. Med. Biol*. 336: 209-215. 1993.
4. Duna George F., Galperin Claudio; Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics Of North America*. 21:4, NOV. 1995. Pp. 949-986.
5. Gottlieb, Beth S., Miller Laurie. Methotrexat e treatment of Wegener granulomatosis in children. *The Journal of Pediatrics*. 129:4. OCT. 1996. Pp. 604-607.
6. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P,: A prospective, multicenter, randomized trial comparing stgeroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997. Dec; 40(12): 2187-2198.
7. Hall SL, Miller Lc, Duggan E, Mauer SM, ; Wegener granulomatosis in pediatric patients. *J. Pediatr*. 1985. May.; 106(5):739-744.
8. Halstead LA, Karmody CS, Wolff SM: Presentation of Wegener's granulomatosis in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986. Mar;94(3):368-371.
9. Matteson, Eric, Kenneth N.: Long-Term Survival of Patients with Wegener's Granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *The American Journal of Medicine*. Aug: 1996;101(8), Pp129-134.
10. Leavitt Ry, Fauci AS, Block DA, et al, The American College of Rheumatology. 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 33: 1101-1107,1990.
11. Lie, JT., MD; Histopathologic Specificity of Systemic Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Nov. 1995. 21(4) Pp 883-909.

12. Nash, Mc., Dillon M.J., Antineutrophil cytoplasm antibodies and vasculitis. *Archives of Disease in Childhood*. 1997; 77; 261-264.
13. Orlowsky JP, Clough JD,. Wegener's granulomatosis in the Pediatric Age Group. *Pediatrics*. 1978. Jan;61(1); 83-90.
14. Schultz Duane R., Tozman Elaine. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Major Autoantigens, Pathophysiology and Disease Associations. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Dec. 1995 25(3). 143-159.
15. Provenzale, James; Mukherji, Suresh. Orbital Involvement by Wegener's Granulomatosis: Imaging Findings. *AJR*. Apr. 1996.166: 929-934.
16. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW,. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J. Pediatr* 1993. Jan; 122(1): 26-31.
17. Savage, C.O.S., Harper, D. Primary systemic vasculitis. *Lancet*. 1997: 349.; 553-558.