



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

“DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON
POLIANGEÍTIS LOCALIZADA A OJO QUE PROGRESARON A ENFERMEDAD
SISTÉMICA”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JOSÉ MIGUEL FUENTES PÉREZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO

MÉXICO D.F. 2016



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.

“DESCRIPCIÓN CLINICA DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON
POLIANGÉITIS LOCALIZADA A OJO QUE PROGRESARON A ENFERMEDAD
SISTÉMICA”

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO

TUTOR DE TESIS

CONTENIDO

	PAGINA
I. RESUMEN	4
II. ANTECEDENTES	5
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
IV. PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V. JUSTIFICACIÓN	13
VI. OBJETIVOS	14
VII. HIPOTESIS	14
VIII. MATERIAL Y METODOS	15
IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES	16
X. ANALISIS ESTADISTICO	21
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
XII. FACTIBILIDAD	21
XIII. RESULTADOS	22
XIV. DISCUSIÓN	30
XV. CONCLUSIONES	33
XVI. BIBLIOGRAFÍA	34
XVII. ANEXOS	39

RESUMEN

Título: Descripción clínica de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica

Introducción: Las formas localizadas de Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) tienen un curso recidivante durante años afectando específicamente a un órgano o sistema. La presentación inicial con afección ocular va de 8-16%.

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes con GPA localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se incluyeron pacientes con GPA localizado a ojo los cuales fueron vistos tanto en la Consulta Externa como en hospitalización en el Instituto Nacional de Pediatría hasta abril de 2015. Se analizaron características clínicas de los pacientes que progresaron y de los que no progresaron además de laboratorio, gabinete y evolución hasta el momento de egreso o defunción.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes con afección a ojo de manera inicial, de los cuales 4 desarrollaron manifestaciones sistémicas. La edad de inicio de síntomas al diagnóstico con un promedio de 11 años 1 mes vs 9 años 8 meses respectivamente. El síntoma predominante fue proptosis. Las manifestaciones sistémicas de los que desarrollaron enfermedad sistémica fueron en nariz y renales. Los anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA) se encontró positivo en 77% para localizadas vs 75% para las que desarrollaron enfermedad sistémica. El valor de anti mieloperoxidasa (MPO) fue muy significativo (punto de probabilidad $p = 0.001$) en pacientes que desarrollaron enfermedad sistémica.

Conclusiones: Los pacientes que debutan tempranamente y que tengan valores altos de MPO, deberán tener una vigilancia más estrecha, y buscar datos de enfermedad sistémica, dado que tiene mayor probabilidad de desarrollarla.

Palabras clave: granulomatosis con poliangeítis, localizada a ojo, sistémico.

ANTECEDENTES:

La Granulomatosis con poliangeítis (GPA) conocida anteriormente como Granulomatosis de Wegener, es una vasculitis necrosante que afecta pequeños y medianos vasos.^{1,2} Esta enfermedad se asocia típicamente con inflamación granulomatosa, glomerulonefritis necrosante pauciinmune, afección del tracto respiratorio superior e inferior, y con presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).^{3,4}

- Epidemiología

La incidencia de GPA ha aumentado 0,2 a 1,2 por cada 100.000 habitantes por año en el período comprendido entre los años de 1970 a 1990, esto debido en parte a la discrepancia en la metodología de estudios epidemiológicos ya que se usaban los criterios propuestos por el consenso de Chapel- Hill.⁵⁻⁸ por otra parte, al mejor y cada vez más temprano reconocimiento de la enfermedad. En la población general, los hombres superan en número a las mujeres y la incidencia máxima de GPA se da entre la cuarta y sexta década de la vida. En población pediátrica, la enfermedad se presenta en la segunda década de la vida, con una preponderancia femenina.⁹

- Etiología

GPA se ha relacionado con un origen infeccioso, ambiental, químico, disparadores tóxicos o farmacológicos en personas que están predispuestas genéticamente a esta enfermedad autoinmune.¹⁰ En cuanto a genética: incrementa el riesgo de 1.56 veces si existe un familiar de primer grado afectado. Hay un aumento en la susceptibilidad a vasculitis asociada a ANCA proteinasa-3 (PR3-VAA) con ciertas variantes genéticas. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II HLA-DP1 *0401 tiene una fuerte asociación con PR3-VAAGPA; MHC clase II HLA-DRB1 *15 genotipo en los afroamericanos se asocia con un aumento de riesgo de 36 veces mayor de PR3-AAV y MHC de clase II HLADRB*1501 alelo en los caucásicos se asocia con 73 veces el aumento del riesgo de PR3-AAV.¹¹ Los

desencadenantes ambientales que pueden contribuir a la aparición de GPA son la contaminación, el tabaco, las toxinas inhaladas, productos químicos inhalados y exposición a metales, como el mercurio o plomo. Disparadores infecciosos incluyen bacterias, micobacterias, hongos o infecciones virales en oído, nariz y el tracto respiratorio.¹¹ Medicamentos que inducen vasculitis asociada a ANCA difieren de vasculitis primaria asociada a ANCA y coincide con el inicio de un medicamento, por lo general desaparece con la interrupción del mismo, sin embargo, en personas genéticamente predispuestas puede ser el disparador para la aparición de GPA. Ejemplos de fármacos conocidos para desencadenar vasculitis asociada a ANCA inducida por medicamentos son antibióticos: cefotaxima, minociclina; medicamentos antitiroideos: benziltiouracilo, carbimazol, metimazol, propiltiuracilo; agentes antifactor de necrosis tumoral alfa: adalimumab, etanercept, infliximab; medicamentos psicoactivos: clozapina, tioridazina; otros medicamentos: alopurinol, cocaína, D-penicilamina, hidralazina, levamisol, fenitoína y sulfasalazina.¹¹

- Manifestaciones Clínicas

La presentación clásica o sistémica de la Enfermedad de Wegener evoluciona de forma rápida y progresiva. Sin tratamiento la evolución natural de la enfermedad causaría la muerte a los 2 años del diagnóstico. Sin embargo, la forma localizada tiene un curso recidivante durante años afectando específicamente a un órgano o sistema.¹²

En vías aéreas superiores se manifiesta con pérdida auditiva neurosensorial y conductiva, signos nasales como descarga nasal persistente y recurrente, epistaxis, costra nasal, úlceras nasales, puente nasal colapsado, lesiones nasales granulomatosas, sinusitis.¹¹ La afectación pulmonar se manifiesta con tos, dificultad respiratoria, sibilancias, nódulos pulmonares, lesiones cavitarias, pleuritis, derrame pleural, hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria.¹¹ La enfermedad renal se manifiesta con glomerulonefritis paucimune, hematuria,

proteinuria, cilindros celulares, siendo la fallo renal la causa más frecuente de muerte.^{11,13-14}

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son los síntomas constitucionales, pérdida de peso, fiebre y malestar general; musculo-esqueléticas como dolor muscular, artritis no erosiva y no deformante, artralgias; gastrointestinales como abdomen agudo secundario a peritonitis o isquemia intestinal por vasculitis mesentérica; sistema nervioso central como cefalea, meningitis, convulsiones, enfermedad vascular cerebral, parálisis de nervios craneales, neuropatía periférica sensorial o motora, pérdida de la audición; cardiovascular: enfermedad oclusiva vascular: pericarditis, derrame pericárdico, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad isquémica, falla cardíaca.¹¹ En una serie reportada en el hospital para niños enfermos de Toronto, el 12% de los pacientes se presentó con trombosis venosa al momento del diagnóstico.¹⁵

La afección ocular se puede presentar en ambas formas de presentación, manifestándose durante el curso de la enfermedad.^{11-12, 16-18} GPA localizada sin afectación renal ha sido reconocida como un subtipo distinto y, más recientemente, ha habido un reconocimiento de la enfermedad restringida al ojo y los tejidos perioculares¹⁹. Dependiendo de la referencia consultada la presentación inicial con afección ocular va de 8-16%. Puede afectar párpado, órbita o nervio óptico y se asocia con la presencia de ANCA en el 50-60%; se puede encontrar un tumor orbitario hasta en un 50% de biopsias.^{11-12, 16-18} La forma de presentación más frecuente es la proptosis asociada a dolor ocular y/o facial. La afectación orbitaria tiende a seguir tres patrones relativamente diferentes: compromiso difuso orbitario, compromiso de la glándula lagrimal (esta forma conlleva en ocasiones afectación palpebral con edema palpebral y decoloración parduzca) y compromiso de la línea media asociado a déficit visual que en ocasiones será irreversible. Otros hallazgos son la presencia de escleritis, uveítis o conjuntivitis crónica cicatrizante.¹²

Normalmente, la afectación ocular u orbitaria sucede en el transcurso de la enfermedad sistémica. Sin embargo, la afectación ocular puede preceder, incluso en meses a las manifestaciones sistémicas¹²; no se acompaña de síntomas de enfermedad sistémica, tales como fiebre, malestar general o pérdida de peso, y también sin evidencia clínica de vasculitis sistémica y se denomina a esta fase como fase limitada de GPA²⁰

La afectación orbitaria puede conducir a complicaciones devastadoras con afección de las funciones del ojo, pérdida visual, y deformidad facial. Las características clínicas de la enfermedad orbital son en su mayoría no específicas, y el diagnóstico puede retrasarse debido a que los criterios diagnósticos de enfermedad sistémica no son aplicables¹⁹.

Son pocos los casos de GPA localizada a órbita que se han reportado en la literatura (Tabla 1)

Tabla. 1. Casos reportados de GPA localizada a órbita		
Autor	Caso	PROGRESION A SISTEMICA
Moorthy et al ²¹	2 casos: Un niño con GPA que presentó proptosis secundaria a inflamación de la órbita y otro niño con disminución de la agudeza visual y papilitis bilateral	No se menciona
Parelhoff et al ²²	1 caso: Niño de 9 años de edad con GPA con diagnóstico inicial de pseudotumor inflamatorio idiopático	No se menciona
Sacks et al ²³	Dos niños con GPA con la presencia de escleritis	No se menciona
Perry et al ²⁴	Un niño de 5 años de edad con una masa del conducto lagrimal que en la biopsia demostró áreas de vasculitis necrosante	No se menciona

Spalton et al ²⁵	Un niño que presenta con disminución de la agudeza visual, papilitis unilateral, y periflebitis.	No se menciona
Levi, M. et al ²⁶	Una serie de casos de 6 casos entre 9 y 12 años de edad. Se reportaron 5 pacientes con involucro sistémico y localizada al diagnóstico; solo un paciente sin manifestaciones sistémicas	No se menciona
Chipczyńska B. et al ¹⁶	Una serie de casos de 4 casos entre 7-11 años de edad, con proptosis unilateral y ptosis debido a tumor orbital	No se menciona

En el Instituto Nacional de Pediatría, contamos con resultados de dos trabajos realizados uno de Vélez F. Villalobos C. et al²⁷ donde reportan 8 pacientes con GPA, describiendo 5 pacientes con hiperemia conjuntival, 4 con exoftalmos, donde ambos síntomas fueron las manifestaciones iniciales que motivaron la consulta, concluyendo que las manifestaciones oculares fueron las más importantes en el estudio. El otro estudio realizado por Díaz R. Gutiérrez J²⁸ donde describieron cinco pacientes del sexo femenino con GPA localizadas a órbita, los cuales fueron referidos por aumento de volumen en la órbita y proptosis.

En cuanto a formas localizadas de GPA que progresaron a sistémicas, en búsqueda en la literatura encontramos un estudio realizado por Tan et al¹⁹ de 37 pacientes con GPA que presentaron enfermedad con una media de edad de 51 años (rango de 14-87 años), encontraron que 8 de 37 pacientes (27%) tenían afectación sistémica conocida; los 29 pacientes restantes habían presentado GPA localizada a órbita, nasosinusal o afectación ocular, ninguno mostró progresión a GPA sistémica durante el seguimiento a 32 meses. Sin embargo 2 pacientes tuvieron progresión más extendida a cabeza y cuello, un paciente desarrollo compromiso pituitario un año después de la biopsia orbital, y un paciente desarrolló sordera después de 4 años.¹⁹

- Diagnóstico

Dentro de los criterios clínicos de GPA en niños se basan en los propuestos en 2010 por la Liga Europea contra las enfermedades reumáticas (EULAR/PRINTO/PReS)²⁹ donde se tienen que cumplir al menos 3 de los 6 criterios descritos en la tabla 2:

Tabla 2. Criterios de la EULAR/PRINTO/PReS ²⁹ para Granulomatosis con Poliangeítis
1. Histopatología: inflamación granulomatosa en la pared arterial o en el área peri o extravascular
2. Afectación de la vía aérea superior: secreción nasal crónica purulenta o sanguinolenta o epistaxis/costras recurrentes; perforación del septo nasal o deformidad de la nariz en silla de montar; sinusitis crónica o recurrente.
3. Afectación laríngeo-traqueo-bronquial: estenosis subglótica, traqueal o bronquial
4. Afectación pulmonar: presencia de nódulos, cavidades o infiltrados fijos en la radiografía de tórax o TC torácico
5. ANCA positivos: positividad para ANCA por inmunofluorescencia o ELISA (ANCA MPO/p o PR3/c).
6. Afectación renal: proteinuria >0.3g/24horas o cociente albúmina/creatinina >30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (> 5 hematíes/campo) o cilindros hemáticos en el sedimento de orina o ≥ 2+ en tira de orina; glomerulonefritis necrosante pauci inmune.

Como diagnóstico diferencial de tumores localizados a órbita se debe considerar causas infecciosas, neoplásicas y otras enfermedades inflamatorias. De las causas infecciosas: infecciones por micobacterias o sinusitis micótica invasiva; neoplásicas: linfoma de célula B y más raro linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; y otras causas inflamatorias: Inflamación Orbitaria Esclerosante Idiopática, orbitopatía de Graves o tiroidea, sarcoidosis y arteritis temporal. Otras entidades

como síndrome de Churg-Strauss puede ser muy similar a GPA sin embargo, rara vez involucra los tejidos de la órbita. Poliarteritis nodosa y enfermedad de Kawasaki también raramente se han encontrado en biopsias orbitales. Hiper IgG4 ha sido identificado como una causa de lesiones inflamatorias en órbita³⁰.

- Tratamiento

El tratamiento se divide en dos fases, es decir, una fase de inducción y una fase de mantenimiento de la remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es reducir rápidamente la inflamación para controlar los signos y síntomas de la enfermedad y prevenir el daño tisular permanente. En la fase de mantenimiento de la remisión, con menor dosis de inmunosupresión se utiliza para prevenir las recaídas.³⁰ En cuanto al tratamiento específico se describe en la tabla 3.

Fenotipo clínico	Inmunosupresión (mas corticoesteroides)
Sistémica temprana	Metotrexate (solo en enfermedad menor) o ciclofosfamida ó rituximab + cotrimazol sin hay involucro nasal
Generalizada	Ciclofosfamida o rituximab
Severa	Ciclofosfamida o rituximab + plasmaféresis.
Recaída mayor	Ciclofosfamida o rituximab
Enfermedad refractaria	Rituximab Gammaglobulina intravenosa Infliximab Alemtuzumab Micofenolato de mofetilo 5- deoxispergualina
Terapia de mantenimiento	Azatioprina o metotrexate (o rituximab) Micofenolato de mofetilo, leflunomida

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a sistémica en un hospital pediátrico de tercer nivel?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien la Granulomatosis con Poliangeítis de inicio sistémica tiene características clínicas bien definidas, la enfermedad de inicio localizada a ojo y que evolucionaron a sistémica no están bien definidas; en nuestro hospital tenemos cuatro casos por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica en un hospital pediátrico de tercer nivel?

JUSTIFICACIÓN

La Granulomatosis con Poliangeítis en nuestra población no es una entidad rara es una enfermedad que esta mas descrita en adultos, pero hay casos de inicio en la infancia. En la revisión de la literatura, son pocos los casos de pacientes pediátricos con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a órbita, sin embargo en el Instituto Nacional de Pediatría tenemos 13 casos que debutaron con enfermedad localizada a ojo y cuatro que desarrollaron enfermedad sistémica.

En revisión de la literatura en base de datos (PubMed, Embase, Ovid, MdConsult, Artermisa, Lilacs) se encontró una revisión de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis donde se compararon pacientes con enfermedad localizada y sistémica, pero ningún paciente de las formas localizadas evolucionó a formas sistémicas.

En nuestro hospital tenemos antecedentes de dos trabajos realizados por Vélez F. Villalobos C. et al, donde reportaron a 8 pacientes de los cuales 5 tuvieron en su evolución manifestaciones iniciales a ojo y otro estudio de Díaz R. y Gutiérrez J donde describieron cinco pacientes Granulomatosis con Poliangeítis localizada a órbita que debutaron con proptosis, pero no se hace hincapié, si hay alguna diferencia clínica de estos pacientes quienes debutaron con formas localizadas y si posteriormente progresaron a enfermedad sistémica, por lo que cual consideramos importante realizar este estudio.

OBJETIVOS

- Describir las características clínicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica en un hospital pediátrico de tercer nivel

HIPÓTESIS

- Hipótesis nula: No hay diferencias en las características clínicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica
- Hipótesis alternativa: Si hay diferencias en las características clínicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal

TAMAÑO DE LA MUESTRA: No se realiza cálculo ya que es una serie de casos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: Se incluyeron a todos los pacientes que con Granulomatosis con Poliangeítis localizados a ojo (CIE-10: M31.3 Granulomatosis con Poliangeítis o Granulomatosis de Wegener) vistos tanto en la consulta externa como hospitalización en el Instituto Nacional de Pediatría hasta abril de 2015.

A todos los expedientes de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión se analizaron características clínicas, laboratorio, gabinete, además de evolución hasta el momento de egreso o defunción. Se describieron las características clínicas de los pacientes que progresaron y de los que no progresaron, para tratar de determinar si existía algún perfil que haga sospechar que ese paciente va a progresar.

Dentro de los criterios de inclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con poliangeítis localizados a ojo (CIE-10: M31.3) vistos en la consulta externa.
2. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con poliangeítis localizados a ojo (CIE-10: M31.3) vistos en hospitalización.

Dentro de los criterios de exclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con poliangeítis localizados a ojo (CIE-10: M31.3) a los cuales se les dio diagnóstico y posteriormente se descartó.
- 2.- Expedientes de pacientes que se encuentren incompletos

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE DEPENDIENTE: Granulomatosis con poliangeítis localizada a ojo que progresaron a enfermedad sistémica

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variables	Definición	Categorías	Unidades de medición.
Edad	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro.	Numérica continua	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Dicotómica	0= masculino 1= femenino
Antecedentes autoinmunidad	Antecedente de respuesta inmunitaria del organismo contra alguno de sus propios componentes.	Dicotómica	0=no 1=si
Edad de inicio de síntomas	Espacio en años desde el inicio de síntomas	Numérica continua	Años
Manifestaciones en ojo.	Ojo rojo: conjuntivitis, queratitis,	Politómica	0=no 1=ojo rojo 2= queratitis

	blefaritis. Tumor en órbita, queratitis o epiescleritis, uveítis. Retinitis, corioretinitis, desprendimiento de retina.		3= blefaritis 4=tumor de orbita 5=epiescleritis 6= uveítis 7= retinitis 8=coriorretinitis 9=desprendimiento de retina X= Combinación
Afección uni/bilateral	La presencia de afección de uno o ambos ojos	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones constitucionales	Presencia de malestar general, fiebre o pérdida de peso.	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones en oído	La presencia de otitis media crónica o recurrente, pérdida auditiva	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones en nariz.	La presencia de úlceras nasales, descarga nasal o epistaxis recurrente, costras, granuloma, perforación septal, nariz en silla de	Dicotómica	0=no 1=si

	montar, sinusitis crónica o recurrente,		
Manifestaciones en faringe	La presencia de úlceras orales, estenosis subglótica, estridor, ronquido.	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones pulmonares	La presencia de estenosis traqueal endobronquial, hemoptisis, hemorragia alveolar, pleuritis, nódulos pulmonares o cavitaciones, infiltrados pulmonares fijos	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones musculoesqueléticas	La presencia de dolor muscular, artritis, artralgia	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones renales.	La presencia de glomerulonefritis paucimune, Hematuria, Proteinuria, Cilindros celulares	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones gastrointestinales	La presencia de abdomen agudo	Dicotómica	0=no 1=si

	secundario a peritonitis o isquemia intestinal por vasculitis mesentérica.		
Manifestaciones en sistema nervioso central	La presencia de cefalea, meningitis convulsiones, enfermedad vascular cerebral, parálisis de nervios craneales, neuropatía periférica sensorial o motora.	Dicotómica	0=no 1=si
Manifestaciones cardiovasculares	La presencia de enfermedad oclusiva vascular, pericarditis, derrame pericárdico, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad isquémica falla cardiaca	Dicotómica	0=no 1=si

MPO-ANCA POSITIVO	Presencia de anticuerpos anti mieloperoxidasa positivos	Dicotómica	0=no 1=si
PR3- ANCA POSITIVO	Presencia de antiproteinasa 3 positivo.	Dicotómica	0=no 1=si
Resultado de biopsia	Muestra de tejido tomada de un ser vivo, con fines diagnósticos.	Dicotómica	0=no vasculitis 1=si vasculitis ***
Tiempo de evolución (en que progresaron a sistémica)	Periodo que transcurre entre el diagnostico de manifestaciones localizadas en ojo y presencia de enfermedad sistémica	Nominal	Años /meses
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad	Dicotómica	0=no 1=si
Complicaciones	Enfermedad o lesión que aparece durante el tratamiento de una enfermedad previa.	Dicotómica	0=no 1=si
Muerte	Cese o término de	Dicotómica	0=no

	la vida		1=si
--	---------	--	------

*** Vasculitis granulomatosa o no granulomatosa, necrosis grasa, inflamación granulomatosa o no granulomatosa mixta aguda o crónica, degeneración fibrinoide, microabscesos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se interpretó como frecuencias, proporciones o medianas, además se utilizó la prueba exacta para tablas de contingencia de acuerdo al tipo de variable.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, Fracción I, esta investigación se considera sin riesgo, debido a que es un estudio que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas y otros.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible ya que contó con los recursos necesarios para su realización; al ser retrospectivo requirió búsqueda de información en expedientes clínicos.

RESULTADOS

Se incluyeron en éste estudio, 13 pacientes todos ellos con afección a ojo de manera inicial, de los cuales 4 pacientes desarrollaron manifestaciones sistémicas.

La edad de inicio de síntomas al momento de diagnóstico tuvo un promedio de 11 años 1 mes para formas localizadas vs 9 años 8 meses de las que desarrollaron enfermedad sistémica. La edad al diagnóstico se encontró con una media de 11 años 6 meses (mínimo 6 años 9 meses – máximo 17 años 3 meses) vs 9 años 11 meses (mínimo 6 años 9 meses – máximo 13 años 2 meses). En cuanto al tiempo de evolución, los pacientes que desarrollaron enfermedad sistémica fue más rápido (2.75 meses) en comparación de la formas localizadas (5.11 meses).

Con respecto a las manifestaciones en ojo, el síntoma predominante fue proptosis (3/4 partes de los pacientes) el cual se relacionó con la presencia de tumor de orbita, sólo un paciente desarrollo uveítis granulomatosa anterior en ojo derecho, sin presencia de tumor orbitario, todos los pacientes tuvieron combinación de síntomas oculares entre las más comunes blefaritis, queratitis y ojo rojo. (Tabla 4)

Tabla 4. Manifestaciones en ojo en ambas formas de presentación.

	Pacientes con Enfermedad localizada	%	Pacientes con enfermedad localizada que desarrollaron manifestaciones sistémicas	%
Ojo	9		4	
Ojo rojo	6	66%	3	75%
Queratitis	4	44%	2	50%
Blefaritis	8	89%	4	100%
Tumor de orbita	9	100%	3	75%
Uveítis	0	0%	1	25%
Retinitis	1	11%	1	25%
Combinación	9	100%	4	100%

En cuanto a formas localizadas, el ojo derecho estuvo afectado en 4 pacientes, el ojo izquierdo en 5 pacientes, de los cuales uno tuvo afección bilateral posteriormente; en los pacientes que tuvieron desarrollo de manifestaciones sistémicas, 3 de 4 pacientes tuvieron afección de ojo derecho, uno de ellos también presentó involucro bilateral posteriormente.

La presencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos anti - mieloperoxidasa (MPO) se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

	Pacientes con Enfermedad localizada	%	Pacientes con enfermedad localizada que desarrollaron manifestaciones sistémicas	%
ANCA positivo	7	77%	3	75%
MPO positivo	7	77%	3	75%
Valor	69.93		104.26	
PR3 positivo	0	0%	1	25%
Valor	0		189	

En lo que respecta al tratamiento todos los pacientes recibieron esteroides orales; el inmunosupresor que más se usó fue micofenolato de mofetilo. Otros tratamientos que recibieron fueron azatioprina, metotrexate, hidroxiclороquina y un paciente de los que evolucionó a formas sistémicas se usó plasmaféresis.

Un paciente presentó perforación corneal izquierda como complicación en las formas localizadas y se le realizó trasplante de córnea. De las formas que desarrollaron enfermedad sistémica un paciente presentó hemorragia cerebral parenquimatosa, hemorragia pulmonar masiva, las cuales condicionaron la muerte.

Los resultados de biopsia se resumen en la tabla numero 6.

Tabla 6. Resultados de biopsia en ambas formas de presentación.

	Pacientes con Enfermedad localizada	%	Pacientes con enfermedad localizada que desarrollaron manifestaciones sistémicas	%
Biopsia	8	89%	4	100%
Vasculitis granulomatosa	1	11%	2	50%
Necrosis grasa	0	0%	1	25%
Inflamación granulomatosa	1	11%	1	25%
Degeneración fibrinoide	2	22%	1	25%
Otros	4	44%	1	25%

En cuanto a las manifestaciones sistémicas, las que predominaron fueron manifestaciones en nariz (sinusitis crónica o recurrente en 2 pacientes, descarga nasal en un paciente) y renales (hematuria en 2 pacientes, proteinuria en 1, glomerulonefritis en 1 paciente. Una complicación grave que resultó fatal en un paciente fue a nivel de sistema nervioso central con la presencia de hemorragia parenquimatosa, y posteriormente con hemorragia pulmonar y muerte (Tabla 7).

Tabla 7. Manifestaciones sistémicas de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis

	Número	%
Síntomas constitucionales	2	50%
Oído	1	25%
Otitis media crónica o recurrente	1	
Nariz	3	75%
Descarga nasal	1	
Sinusitis crónica o recurrente	2	
Boca	1	25%
Hiperplasia gingival	1	
Pulmonar	1	25%
Hemoptisis	1	
Hemorragia alveolar	1	
Renal	3	75%
Glomerulonefritis paucimune	1	
Hematuria	2	
Proteinuria	1	
Sistema nervioso central	1	25%
Hemorragia parenquimatosa	1	
Piel	1	
Vasculitis leucocitoclastica	1	25%

Se describe un resumen de los casos que desarrollaron manifestaciones sistémicas (ver Tabla 7). De los pacientes que desarrollaron síntomas sistémicos, el primer caso desarrollo uveítis anterior granulomatosa en ojo derecho, dentro del abordaje se realizó biopsia de piel encontrando dermatopaniculitis con vasculitis asincrónica (leucocitoclastica y linfocítica), presentando en los siguientes 22 meses de su evolución otitis media supurativa, descarga nasal y afección ocular bilateral. El segundo caso, dentro de abordaje sistémico se encontró con hematuria, proteinuria, realizándose biopsia demostrando la presencia de

glomerulonefritis, además en el seguimiento con pansinusitis. El tercer caso en el seguimiento a 20 meses con desarrollo de hematuria y pansinusitis. En cuarto caso a los 20 meses de seguimiento con la presencia de fiebre, descarga nasal, úlceras orales, hemorragia cerebral parenquimatosa, hemoptisis, hemorragia alveolar que condicionaron la muerte de la paciente (Tabla 8)

Tabla 8. Pacientes con enfermedad localizada que desarrollaron manifestaciones sistémicas.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino
Antecedentes	Dermatitis atópica y rinitis alérgica.	No	No	No
Afección principal inicial	Uveítis anterior granulomatosa ojo derecho	Proptosis izquierda	Proptosis derecha	Proptosis derecha
Edad al diagnóstico	6 años 10 meses	7 años 8 meses	13 años	13 años 2 meses
Tiempo de evolución (ocular)	3 meses	3 meses	4 meses	1 mes
Síntomas sistémicos	Otitis media supurativa, uveítis anterior granulomatosa izquierda, descarga nasal, vasculitis leucocitoclastica y linfocitica	Pansinusitis, glomerulonefritis, hematuria, proteinuria	Pansinusitis, hematuria.	Fiebre, descarga nasal, úlceras orales, hemorragia cerebral parenquimatosa, hemoptisis, hemorragia alveolar.

TAC de órbita	No se realizó	Con sinusitis maxilar bilateral de tipo crónico. Conclusión: orbitas con evidencia de lesión granulomatosa palpebral izquierda.	Evidencia de tumoración ocupativa derecha, que respeta el nervio óptico.	Afección de los músculos intraconales con exoftalmos secundario de órbita derecha, que muestra patrón de reforzamiento sugestivo de proceso inflamatorio
RM cerebral	No se realizó	No se realizó	Lesión intraorbitaria derecha multilobulada envuelve por completo a la glándula lacrimal. Involucra tendón de los músculos rectos superior y externo.	Lesión orbitaria derecha (afección de músculos del lado derecho). A nivel orbitario se observan lesiones nodulares, con escaso contenido necrótico intracraneal a nivel de las meninges de la región temporal del lado derecho. Órbita: con pólipo septal con franca proptosis.
ANCA	Positivo+	Positivo++ (perinuclear)	Positivo ++ (perinuclear)	Negativo
Anti-MPO	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Anti-PR3	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Biopsia	PIEL: dermatopaniculitis con vasculitis asincrónica (leucocitoclastica y linfocítica)	Tejido orbitario: biopsia ocular con vasculitis granulomatosa de tejidos blandos. Renal: glomerulonefritis con necrosis segmentaria fibrinoide. Fibrosis intersticial leve	Proceso inflamatorio fibrosante. IgG4 positivo en una proporción de células plasmático.	Hematoma parenquimatoso izquierdo: fragmentos de parénquima cerebral con necrosis extensa, inflamación aguda y moderada y vasculitis focal
Evolución	Buena evolución	Buena evolución	Buena evolución	Muerte

Podemos observar que la media de edad en los pacientes con enfermedad localizada a ojo es mayor que la media de edad en los pacientes que desarrollaron manifestaciones sistémicas, por lo que se hizo un análisis exploratorio, con una prueba exacta para tablas de contingencia, dado el número limitado de pacientes, (punto de probabilidad $p = 0.004$), es decir entre más joven mayor probabilidad de que desarrolle manifestaciones sistémicas.

Cuando se analizó estadísticamente la presencia de anticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO), no se encontró diferencia entre los pacientes que tuvieron enfermedad localizada a ojo y los que desarrollaron enfermedad sistémica, sin

embargo cuando se tomó en cuenta el valor de la prueba, encontramos que el valor de MPO en las formas localizadas fue menor (media 69.93, mínimo 3.10 – máximo 115), con respecto a los que desarrollaron enfermedad sistémica (media 104.96, mínimo 5.84 – máximo 173.51). Por lo tanto, el encontrar MPO positivo o negativo no hace la diferencia entre los grupos, sin embargo, el valor de MPO resulta altamente significativo (punto de probabilidad $p = 0.001$) en pacientes que desarrollaron enfermedad sistémica en comparación con los que no la desarrollaron.

DISCUSION

La Granulomatosis con Poliangeítis localizada ha sido reconocida como un subtipo distinto y, más recientemente, ha habido un reconocimiento de la enfermedad restringida al ojo y los tejidos perioculares. La afectación orbitaria puede conducir a complicaciones devastadoras con afección de las funciones del ojo, pérdida visual, y deformidad facial¹⁹ En la literatura solo hay reportes de casos de pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis localizada a orbita, en donde se describen pacientes que desarrollaron síntomas sistémicos al diagnóstico, pero no se describen pacientes que hubieran evolucionaron posteriormente con manifestaciones sistémicas.

Nuestro estudio incluyó 13 pacientes, la media de edad al diagnóstico en los pacientes con enfermedad localizada fue de 11 años 6 meses, en los que desarrollaron manifestaciones sistémicas fue de 9 años 11 meses, se realizó una prueba exacta encontrando que estadísticamente (punto de probabilidad = 0.004), los pacientes que desarrollan enfermedad sistémica, debutan a edades más tempranas.

De todos los pacientes con afección a ojo de manera inicial, 4 desarrollaron manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La forma de presentación más frecuente fue la proptosis asociada a tumor ocular, como lo reportado por Bonilla P. et al¹²; otros hallazgos encontrados a nivel ocular fueron blefaritis, queratitis y ojo rojo, el cual no corresponde a lo encontrado por Bonilla P. et al¹² donde reportaron principalmente escleritis, uveítis o conjuntivitis crónica cicatrizante.

En cuanto a género, en las formas localizadas predominó el sexo femenino en un 89%, cifra más elevada en comparación con la reportada en la serie de Tan et al¹⁹ en donde se encontró predominio de sexo femenino en el 61%, con respecto a las formas que desarrollaron síntomas sistémicos, el sexo femenino corresponde al 50% en nuestro estudio, igual a la reportada en la serie antes mencionada.

El antecedente de autoinmunidad solo lo presentó un paciente con forma localizada de la enfermedad, en este grupo de pacientes, pareciera que no fue un factor importante para el desarrollo de la patología.

En cuanto al desarrollo a enfermedad sistémica se encontraron 4 pacientes, cabe mencionar que la manifestación clínica principal fue proptosis (3 pacientes) y uno con uveítis anterior granulomatosa de ojo derecho (Tabla 8); de estos pacientes las manifestaciones sistémicas que predominaron fueron en nariz (sinusitis crónica o recurrente en 2 pacientes, descarga nasal en un paciente) y renales (hematuria en 2 pacientes, proteinuria en 1, glomerulonefritis en 1 paciente), datos que se corresponden con lo descrito en la literatura. Un caso presentó complicaciones fatales, con desarrollo de afección a nivel de sistema nervioso central con hemorragia parenquimatosa, posteriormente hemorragia pulmonar y muerte (Tabla 8). De acuerdo a lo reportado en el estudio de Tan et al¹⁹ que habían presentado GPA localizada a orbita, nasosinusal o afectación ocular, ninguno mostró progresión a GPA sistémica durante el seguimiento a 32 meses. Sin embargo 2 pacientes tuvieron progresión más extendida a cabeza y cuello, un paciente desarrollo compromiso pituitario un año después de la biopsia orbital, y un paciente desarrolló sordera después de 4 años.

Las manifestaciones menos frecuentemente reportadas, incluyen las neurológicas, donde se ha reportando involucro a nivel de sistema nervioso central en el 7-11% de pacientes con Granulomatosis con Poliangeitis, la hemorragia cerebral es una complicación aún más rara³². No encontramos reportes en la literatura de pacientes que debutaran con enfermedad localizada a ojo y que posteriormente presentaran hemorragia cerebral. En uno de nuestros casos, a los 20 meses del diagnóstico presentó deterioro neurológico, encontrándose en la tomografía una lesión parenquimatosa sugestiva de hemorragia en la región temporo-parieto-occipital izquierda, con efecto de masa (100mL), se realizó drenaje del hematoma, sin mejoría del estado clínico. Posteriormente se confirmó por histopatología la presencia de necrosis extensa, inflamación aguda y moderada y vasculitis focal (tabla 8).

Otra manifestación no muy frecuentemente encontrada fue la presencia de uveítis anterior granulomatosa, dentro de la revisión de la literatura encontramos el reporte de casos del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana donde describieron 11 pacientes con Granulomatosis de Wegener donde esta forma de presentación se encontró en 1 paciente, pero no se refiere si estos pacientes fueron formas localizadas a ojo o formas sistémicas, y fue reportado en población adulta³³.

Los anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA) se pueden encontrar negativos aunque en nuestro estudio se encontró una positividad mayor a lo encontrado en la literatura (77% para localizadas y 75% para las localizadas que desarrollaron enfermedad sistémica vs 50-60% encontrados en los reportes para formas localizadas en general)^{11-12, 16-18} La presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivo se encontró en las formas localizadas en 7 pacientes (77%), y las que evolucionaron a enfermedad sistémica en 3 (75%), nuestra población parecería presentar una proporción más alta.

En la literatura se describe la presencia de PR3 como el marcador serológico de la GW, algunos autores mencionando que es mayor del 70%^{3, 15, 34-35}, y algunos para MPO (10%)³⁶; Ozen S. et al.²⁹, describe 67 niños con Granulomatosis con Poliangeítis donde se encontró ANCA positivo en 78%, encontrando PR3 en 63% y MPO 23% de los pacientes; en nuestra serie donde el criterio de inclusión principal fue afectación a ojo, se documentó la presencia principalmente de este ultimo; en el estudio realizado por Ono N. et al³⁴, los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis y PR3 positivo eran hombres predominantemente (80%), mientras que aquellos con Granulomatosis con Poliangeítis y MPO positivo eran predominantemente del sexo femenino (82%), este artículo publicado recientemente, se correlaciona más con nuestra población. De acuerdo a lo publicado por Kallenberg C. et al³⁷, se reporto baja prevalencia de PR3 en el GPA localizada como en nuestro caso.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra, ya que no es una enfermedad frecuente, en la literatura la mayoría de la información

proviene de reportes de casos, muchos de ellos en población adulta, otra de las limitaciones a tomar en cuenta, es que la información se recabó retrospectivamente. Se requiere de otros estudios, que permitan corroborar los hallazgos encontrados.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos encontrados en nuestro estudio los pacientes que debutan tempranamente y que además tengan valores altos de MPO, deberán tener una vigilancia más estrecha, y buscar intencionadamente datos de enfermedad sistémica, dado que tiene mayor probabilidad de desarrollarla.

BIBLIOGRAFIA.

1.- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts R: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:704.

2.- Jennette J. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65(1): 1-11.

3.- Bohm et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Pediatric Rheumatology* 2014, 12:18

4.- Calvo, I. et al. Clasificación de las vasculitis en el niño. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(4):263-6

5. Watts RA, Scott DG, Lane SE. Epidemiology of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:S1184-6.

6. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):414-9.

7. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):170-2.

8. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Suppl 41):S82-91.

- 9.- Twilt, et al. Granulomatosis with Polyangiitis in Childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:107–115
10. Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):161e3
11. Lutalo P. et al. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *Journal of Autoimmunity* 2014;48-49:94e98
- 12.- Bonilla P. et al. Manifestación orbitaria de la enfermedad de Wegener. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004; 79 (5): 243-246
- 13.- Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA: Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*,1992; 99: 120–24
- 14.- Carulla M, Prat J, Vidaller A, Carrera M. Pseudotumor orbitario bilateral en paciente con enfermedad de Wegener localizada. *Annals d'oftalmologia* 2001; 9: 36-39.
- 15.- Cabral D. et al. Classification, Presentation, and Initial Treatment of Wegener's Granulomatosis in Childhood. *Arthritis & Rheumatism.* 2009; 60 (11): 3413-24.
- 16.- Chipczyńska B. et al. Orbital tumor as an initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children: A series of four cases. *Med Sci Monit*, 2009; 15(8): CS135-138
- 17.- Isa H. et al. Ocular Manifestations of Wegener's Granulomatosis. *Expert Rev Ophthalmol.* 2011;6(5):541-555.
- 18.- Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA: Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*,1992; 99: 120–24

- 19.- Tan et al. Clinical and Imaging Features Predictive of Orbital Granulomatosis with Polyangiitis and the Risk of Systemic Involvement. *Ophthalmology* 2014;121:1304-1309
- 20.- Talar-Williams C. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:493-497
- 21.- Moorthy AV, Chesney RW, Segar WE, Grshong T. Wegener granulomatosis in childhood: Prolonged survival following cytotoxic therapy. *J Pediatr* 1977;91:616-8.
- 22.- Parelhoff ES, Chavis RM, Friendly DS. Wegener's granulomatosis presenting as orbital pseudotumor in children. *J AAPOS* 1985;22:100-4.
- 23.- Sacks RD, Stock EL, Crawford SE, Greenwald MJ, Ogrady RB. Scleritis and Wegener's granulomatosis in children. *Am J Ophthalmol* 1991;111:430-3.
- 24.- Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1997;104: 684-94
- 25.- Spalton DJ, Graham EM, Page NG, Sanders MD. Ocular changes in limited forms of Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2005;65:553-63.
26. Levi, M. et al. Ocular involvement as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children. *J AAPOS* 2008;12:94-96.
- 27.-Velez F. Villalobos C. et al. Evolución clínica y pronóstico de la granulomatosis de Wegener en niños mexicanos. Febrero de 1999. Tesis para obtener título de pediatría.
- 28.- Díaz R. Gutiérrez J. Granulomatosis de Wegener localizada a órbita en niños del INP. Agosto de 2010. Tesis para obtener título de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

29.- Ozen S. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798–806.

30.- Muller K. Lin J. Orbital Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener Granulomatosis). *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1110–1114

31.- Tarzi R. Pusey C. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10: 279–293

32.- Ceri M. Massive intracerebral hemorrhage associated with Wegener granulomatosis. *Rheumatol Int*. 2012; 32:1813–1814

33.- García C. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in patients with ocular inflammatory disease. *Gac Med Mex*. 2006; 142(6):477-82.

34.- Ono N. Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 555–559

35.- Radice A. Comparison of PR3-ANCA specific assay performance for the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(11): 2141-2149

36.- Kallenberg C. et al. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006; 2 (12):661-70

37.- Kallenberg C. et al. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis: New Possibilities for Intervention. Am J Kidney Dis. 62(6):1176-1187.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“DESCRIPCION CLINICA DE PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS LOCALIZADA A OJO QUE PROGRESARON A ENFERMEDAD SISTEMICA”

FECHA: _____

1.- NOMBRE:

2.- EXPEDIENTE

3.- EDAD AL DIAGNOSTICO:

4.- SEXO: 0= Masculino ____ 1=Femenino ____

5.- ANTECEDENTES DE AUTOINMUNIDAD 0=No ____ 1=Si ____

Especificar _____

6.- EDAD DE INICIO DE SINTOMAS: _____ años _____ meses

7.- MANIFESTACIONES EN OJO:

0__=no

1__=ojo rojo

2__= queratitis

3__= blefaritis

4__=tumor de orbita

5__=epiescleritis

6__= uveítis

7__= retinitis

8__=coriorretinitis

9__=desprendimiento de retina

10__= Combinación

OTRO: _____

8.- AFECCIÓN BILATERAL: 0=No ____ 1=Si ____

9.- MANIFESTACIONES CONSTITUCIONALES: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar:

10.- Manifestaciones en oído: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar:

1__ = Otitis media crónica o recurrente ____

2__ = Pérdida auditiva ____

3__ = Otros ____

11: Manifestaciones en nariz. 0=No ____ 2=Si ____

Especificar:

1__ = Ulceras nasales ____

2__ = Descarga nasal ____

3__ = Epistaxis recurrente ____

4__ = Costras ____

5__ = Granuloma ____

6__ = Perforación septal ____

7__ = Nariz en silla de montar ____

8__ = Sinusitis crónica o recurrente ____

9__ = Otros ____

12.- Manifestaciones en faringe: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar:

1__ = Ulceras orales ____

2__ = Estenosis subglótica ____

3__ = Estridor _____

4__ = Ronquido _____

5__ = Otros _____

13.- Manifestaciones pulmonares: 0=No _____ 1=Si _____

Especificar:

1__ = Estenosis traqueal endobronquial _____

2__ = Hemoptisis _____

3__ = Hemorragia alveolar _____

4__ = Pleuritis _____

5__ = Nódulos pulmonares o cavitaciones _____

6__ = Infiltrados pulmonares fijos _____

7__ = Otros _____

14.- Manifestaciones musculoesqueléticas: 0=No _____ 1=Si _____

Especificar:

1__ = Dolor muscular _____

2__ = Artritis _____

3__ = Artralgia _____

4__ = Otros _____

15.- Manifestaciones renales. 0=No _____ 1=Si _____

Especificar:

1__ = Glomerulonefritis paucinmune _____

2__ = Hematuria _____

3__ = Proteinuria _____

4__ = Cilindros celulares _____

5__ = Otros _____

16.- Manifestaciones gastrointestinales: 0=No _____ 1=Si _____

Especificar:

1__ = Abdomen agudo_____

2__ = Otros _____

17.- Manifestaciones en sistema nervioso central: 0=No _____ 1=Si _____

Especificar:

1__ = Cefalea_____

2__ = Meningitis_____

3__ = Convulsiones_____

4__ = Enfermedad vascular cerebral_____

5__ = Parálisis de nervios craneales_____

6__ = Neuropatía periférica sensorial o motora_____

7__ = Otros _____

18.- Manifestaciones cardiovasculares: 0=No _____ 1=Si _____

1__ = Enfermedad oclusiva vascular_____

2__ = Pericarditis_____

3__ = Derrame pericárdico _____

4__ = Cardiomiopatía_____

5__ = Enfermedad valvular cardiaca_____

6__ = Enfermedad isquémica _____

7__ = Falla cardiaca_____

8__ = Otros _____

19. ANCA : 0=No_____ 1=Si _____

Valor:

20.- MPO-ANCA POSITIVO: 0=No _____ 1=Si _____

Valor:

21.- PR3- ANCA POSITIVO: 0=Si _____ 1=Si _____

Valor:

22.- Resultado de biopsia: 0=No ____ 1=Si ____

1__ = Vasculitis granulomatosa o no granulomatosa ____

2__ = Necrosis grasa ____

3__ = Inflamación granulomatosa o no granulomatosa mixta aguda o crónica ____

4__ = Degeneración fibrinoide ____

5__ = Microabscesos ____

6__ = Otros ____

23.- Tiempo de evolución (en que progresaron a sistémica): ____ años ____ meses

24.- Tratamiento al momento de progresión a sistémica: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar:

25.- Complicaciones: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar:

26.- Muerte: 0=No ____ 1=Si ____

Especificar: