



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**“PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES  
CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. EXPERIENCIA EN UN  
CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”**

R- 2015-3601-141

T E S I S

P R E S E N T A

**DRA. ALINA HERNÁNDEZ BEDOLLA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN

**REUMATOLOGÍA**

**ASESORES**

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ  
DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS  
DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

México, Distrito Federal.

Febrero 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.





**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 13/07/2015

**DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-141

ATENTAMENTE

**DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>19</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>6. HIPOTESIS .....</b>	<b>21</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>8. VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>24</b>
<b>9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....</b>	<b>31</b>
<b>11. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>12. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>13. CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>14. ANEXOS .....</b>	<b>37</b>
<b>15. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>

## 1. RESUMEN

La Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) es una enfermedad inflamatoria vascular, sistémica, autoinmune, inicialmente descrita con la predilección por tracto respiratorio superior, pulmonar y renal. Ahora se ha reconocido como una enfermedad altamente heterogénea con afección multisistémica que virtualmente puede comprometer a cualquier órgano y tejido.

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis se presentan con frecuencias variables, reportadas desde un 15 hasta en un 45% de los casos <sup>28</sup> , con expresión tanto a nivel de sistema nervioso central como de sistema nervioso periférico; en la mayor parte de los casos representan manifestaciones de gravedad y con frecuencia son resistentes a tratamiento convencional, por lo que es muy importante el diagnóstico y tratamiento oportunos para prevenir las potenciales secuelas que tienen un gran impacto en la calidad de vida y en el pronóstico.

Existe poca información sobre la incidencia, la prevalencia y el desenlace de las manifestaciones neurológicas en GPA, hasta el momento las series descritas son anteriores a las actuales estrategias de tratamiento recomendadas, y ninguna de estas en población latinoamericana.

Preguntas de Investigación

Primaria: ¿Qué tan frecuentes son las manifestaciones neurológicas en Granulomatosis con Poliangeítis en nuestra población de pacientes?

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, transversal y analítico. Se recolectaron a partir del expediente clínico las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad. Se determinó el grado de actividad inicial y el daño durante la evolución de la enfermedad, con las herramientas de clinimetría validadas en Granulomatosis con Poliangeítis, tanto para actividad de la enfermedad como para el daño acumulado. Se utilizó estadística descriptiva.

**Resultados:** Se incluyeron 51 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión de los cuales 66.6% (34) son hombres y 33.3% (17) son mujeres, las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 87% (44) de los pacientes, de las cuales las mas frecuentes fueron las de sistema nervioso periférico en el 91% de los pacientes con manifestaciones neurológicas (40), siendo la hipoacusia neurosensorial la mas frecuente, las manifestaciones de sistema nervioso central se presentaron en 9.8% del total de pacientes con manifestaciones neurológicas (5 pacientes), siendo la manifestación mas frecuente la neuropatía craneal, los cuales se asocian a una alta actividad de la enfermedad con BVAS y con mayor daño

**Conclusiones:** Las manifestaciones neurológicas en granulomatosis con poliangeítis son manifestaciones frecuentes de la enfermedad, las cuales se asocian a alta actividad de la enfermedad y a mayor daño, se presentan con mayor frecuencia durante los primeros 2 años de evolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** Granulomatosis con Poliangeítis, Vasculitis, Polineuropatía, Paquimeningitis.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

1. DATOS DEL ALUMNO

Hernández Bedolla, Alina

Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21554

Correo electrónico [alinadc@gmail.com](mailto:alinadc@gmail.com)

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Residente de 2o. Año de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social

2. DATOS DE ASESORES

Dra. Margarita Portela Hernández

Reumatóloga adscrita al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21536

Correo electrónico [marportel@yahoo.com](mailto:marportel@yahoo.com)

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.

Profesor titular del curso de Reumatología.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21532

Correo electrónico barilita@yahoo.com

Dr. Mario Pérez Cristobal

Reumatólogo adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21554

Correo electrónico drmariopc@hotmail.com

### 3. DATOS DE LA TESIS

Título: "PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"

45 páginas

**Número de registro:** R- 2015-3601-141



## 2. INTRODUCCIÓN

La Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), previamente denominada “granulomatosis de Wegener”, es una vasculitis sistémica caracterizada por inflamación granulomatosa crónica que afecta principalmente a vasos pequeños<sup>12</sup>; tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas, con predilección por tracto respiratorio y renal.

### Historia

La GPA fue descrita preeliminarmente por el Dr. Friedrich Wegener 1939, patólogo alemán, una serie de 3 casos con características similares<sup>1</sup> . Posteriormente en 1959 el Dr. Goodman y el Dr. Churg a partir de la descripciones clínico- patológicas de 22 casos (incluyendo las del Dr. Wegener) describen las características clínico-patológicas de lo que denominarían “Granulomatosis de Wegener”, posterior al descubrimiento de los Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA) en los 80s, los doctores Jennette y Falk describen las similitudes entre Poliangeítis Microscópica, Granulomatosis de Wegener y el Síndrome de Churg Strauss englobándolos como Vasculitis ANCA debido a la asociación con dichos anticuerpos.

Tiene una incidencia anual de 5-10 casos por cada millón de habitantes, varían de acuerdo a la población, el pico de mayor incidencia entre los 60-70 años<sup>7</sup> de edad y con una distribución equitativa entre géneros, tiene una prevalencia de 24 a 157 casos por millón de habitantes siendo mayor en países del Norte de Europa .

## **Etiología**

La etiología de la GPA aun es desconocida se tienen múltiples teorías, esta incluye el papel patogénico de los Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Se cree que existen factores ambientales, genéticos, infecciosos en individuos genéticamente predispuestos y que ciertos desencadenantes producen una respuesta inflamatoria con secreción de citocinas proinflamatorias y producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

En los 80's Fienbergerg sugirió que la GPA inicia como una enfermedad granulomatosa en tracto respiratorio y que subsecuentemente progresa a vasculitis generalizada. Por lo que se ha dividido en etapas: una localizada, en donde las manifestaciones solo son las de tracto respiratorio y sistémica donde presenta daño a diferentes órganos, esta etapificación tiene el uso no solo de decisiones terapéuticas. La mayoría de los pacientes con GPA localizada progresa a generalizada en el 80% de los casos, aunque aún se desconocen las causas.

## **Criterios de Clasificación**

Los criterios de clasificación para GPA son del Colegio Americano de Reumatología de 1990: anormalidades en sedimento urinario (cilindros eritrocitarios y/o hematuria microscópica), hallazgos radiográficos que incluyan infiltrados, nódulos o cavitaciones, inflamación oral o nasal (ulceras orales o nasales o descarga sanguinolenta), inflamación granulomatosa por biopsia. La

presencia de 2 o más de estos 4 criterios una sensibilidad de 88% y una especificidad del 92%<sup>9</sup>.

El "European Medicines Agency"<sup>13</sup> combinó criterios de forma escalonada seguido de las definiciones de Chapel Hill <sup>10</sup>y de los criterios ACR 1990 donde puede clasificarse en ausencia de biopsia con: evidencia radiográfica de afección respiratoria baja (infiltrados pulmonares fijos, nódulos, cavitaciones o estenosis bronquial por más de 1 mes), afección vías aéreas superiores (descarga retranasal, costras o úlceras nasales por más de 1 mes, sinusitis crónica, otitis media o mastoiditis por más de 3 meses, masa retro-orbitaria, estenosis subglótica, nariz con deformidad en silla de montar o enfermedad destructiva centro-nasal), Glomerulonefritis (hematuria, cilindros eritrocitarios o más de 10 eritrocitos dismórficos), evidencia serológica de presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), esta clasificación presenta una correlación inter-observador del 91.5% y resulta en menos pacientes sin clasificación en comparación con ACR.

### **Manifestaciones Clínicas**

Es frecuente la presentación de sintomatología inespecífica como fiebre, malestar general. Mialgias, artralgias, anorexia y pérdida ponderal generalmente asociado a actividad de la enfermedad.<sup>8</sup>

La afección otorrinolaringológica es de las manifestaciones más prevalentes desde el inicio de la enfermedad, se presenta en hasta el 92% al inicio de la enfermedad<sup>14-17</sup>, puede ir desde sinusitis crónica, destrucción del tabique nasal,

ulceras nasales y orofaríngea, otitis media serosa, hipoacusia conductiva y estenosis subglótica.

Las manifestaciones oculares se presentan de un 15-40% de los pacientes siendo las más frecuentes epiescleritis y escleritis las más frecuentes, también presentan conjuntivitis, proptosis, granuloma orbitario, y queratitis<sup>5-7</sup>.

La afección respiratoria es de las más prevalentes hasta en el 85% durante su evolución<sup>5-7</sup>, con presentaciones radiológicas y tomográficas más frecuentes como nódulos pulmonares, la mayoría bilaterales y la mitad de estas acompañadas de cavitación, la mitad de los pacientes presenta infiltrados difusos o en vidrio esmerilado, también pueden presentar masas granulomatosas, alveolitis y capilaritis que conlleva a hemorragia alveolar difusa.

A nivel renal la glomerulonefritis se presenta en el 38 a 70% de los pacientes como una glomerulonefritis pauci-inmune crescentica necrosante, su presentación de forma inicial es factor de mal pronóstico, debe confirmarse la afectación por biopsia en donde la clasificación histopatológica tiene un valor pronóstico de la función renal –focal, con semilunas, esclerótica y mixta- , pese a esto el 10-20% pueden presentar enfermedad renal terminal con requerimiento de terapia de sustitución renal.

Las manifestaciones muco-cutáneas pueden presentarse del 10-50% de los pacientes<sup>10-12</sup>, principalmente vasculitis leucocitoclástica en extremidades

inferiores, úlceras necrosis focal, nódulos subcutáneos, livedo reticularis, gingivitis hipertrófica en entre otras.

Las manifestaciones cardiovasculares son raras se presentan en menos del 10% de los pacientes generalmente pericarditis, miocarditis o trastornos de la conducción y a nivel gastrointestinal lesiones ulcerativas frecuentemente múltiples.

### **Manifestaciones neurológicas**

La incidencia de la afección a sistema nervioso de la GPA varía desde 10-45% de los pacientes, pero en las primeras series descritas previo a la introducción del manejo con ciclofosfamida en 1963 por Drachman y colaboradores reportaron que las manifestaciones neurológicas se presentaban en el 54% de los pacientes y que independientemente que la GPA se asociaba con supervivencia en promedio de meses, representando estas manifestaciones un peor pronóstico presentándose en promedio a los 8.4 meses de su diagnóstico<sup>18</sup>.

Nishino y colaboradores<sup>17</sup> presentaron una de la series mas grandes de pacientes con GPA con 324 pacientes de los cuales 33.6% presentaron manifestaciones neurológicas, siendo la manifestación mas frecuente la afección periférica en el 67% de los pacientes con GPA. El mecanismo patogénico es la afección de la vasa nervorum por vasculitis de vasos pequeños. De estas las manifestaciones más frecuentes son la polineuropatía

sensitivomotora simétrica que ocurre en el 51% de los pacientes, en comparación con la mononeuropatía múltiple que se presenta 45% en el pacientes<sup>36</sup>, y se presentan sobre todo en los primeros 2 años de su diagnóstico. Las principales asociaciones son la edad de presentación mayor de 60 años, hombre (67%) afección concomitante a nivel renal (hasta en 83% de los pacientes con neuropatía), títulos altos de ANCA en comparación con los pacientes sin afección a nivel de sistema nervioso.

Neuropatía craneal puede ocurrir como única o de múltiples nervios craneales y se ha descrito que incluso puede presentarse como la primera manifestación, en la cohorte de Nishino<sup>17</sup> y colaboradores se encontró en el 37% de la población. Los nervios craneales periféricos (III- XII) son frecuentemente afectados (5-10% de los pacientes) en particular en su trayecto extracraneal por inflamación granulomatosa, aunque pueden algunas tener componente vasculítico (9 del art de 2015). Los mas frecuentemente afectados son el VI, VII y V , y mas del 38% de la población presenta neuropatía craneal múltiple. Su principal asociación concomitante es la respiratoria en el 81% y posteriormente la renal en el 48% de los pacientes.

Las manifestaciones en sistema nervioso central son infrecuentes se han reportado entre 4-7% de los pacientes en diferentes series, de acuerdo a Drachman<sup>18</sup>, existen 3 mecanismos patogénicos de las manifestaciones neurológicas: Primero puede haber invasión granulomatosa del tejido desde senos paranasales o nasal e invadir estructuras contiguas como la orbita,

nervios craneales, meninges y cerebro; segundo inflamación granulomatosa intracerebral en tejidos propios del sistema nervioso central se cree que este es el mecanismo menos frecuente. Tercero vasculitis de pequeños vasos cerebrales o a nivel espinal, pero la tercera parte de los casos se presenta como la combinación de dichos mecanismos patogénicos. Las lesiones parenquimatosas cerebrales se cree que además de ser secundarias a los efectos directos de inflamación o compresión granulomatosa en el 15-45% de los pacientes, la isquemia tisular también forma parte de los mecanismos patogénicos en 11.3% de los pacientes ya sea por vasculitis o por la afección aun no clara en la fibrinólisis en los pacientes con GPA<sup>34-39</sup>.

El primero y segundo par craneal son los pares mayor afección, descrito incluso en el 40% de los pacientes con afección a pares craneales<sup>38-39</sup>. El nervio óptico principalmente afectado por compresión extrínseca por masas granulomatosas (pseudo-tumor orbitario), por otro lado pueden presentar vasculitis de arterias ciliares posteriores que conlleva a isquemia de nervio óptico o vasculitis de la arteria central de la retina, posteriormente en frecuencia el nervio olfatorio también presenta afectación en particular, se cree que secundario a la inflamación crónica. El pseudo-tumor orbitario frecuentemente es unilateral (86%), generalmente asociada a sinusitis crónica, generalmente presentan dolor retroocular, proptosis y alteraciones los movimientos oculares.

A diferencia de otras vasculitis asociadas a ANCA, la afección a sistema a sistema nervioso central es característica de la GPA, después del pseudotumor orbitario la afección meníngea e hipofisiaria, y son catalogadas como

manifestaciones granulomatosas<sup>24-30</sup>. La mas frecuente de estas es la paquimeningitis hipertrófica crónica en el 81% de los pacientes con afección a sistema nervioso central, también ha sido descrita a nivel raquimedular y en las de la mitad de los pacientes se asocia a otras neuropatías craneales<sup>30</sup>, clínicamente se expresa como cefalea resistente a analgésicos, que responde a glucocorticoide, otras manifestaciones es encefalopatía, meningismo y paraparesia, y radiologicamente se evidencia por engrosamiento difuso de la dura madre por resonancia magnética.

A nivel hipofisario se asocia a crecimiento glandular por inflamación granulomatosa, puede presentarse como hiperprolactinemia en la mitad de los casos<sup>31</sup>, diabetes insípida por alteración neurohipofisaria y en 25% de los casos como panhipopituitarismo.

Las manifestaciones neurológicas en general aunque no son de las principales causas de mortalidad en los pacientes con GPA, pero son una de las causas mas importantes de dolor crónico, discapacidad y por lo tanto de daño. Hasta el momento la mayoría de las publicaciones sobre la incidencia y prevalencia de las manifestaciones neurológicas en GPA, son reportes de casos o pequeñas series de casos, que hasta el momento no se han realizado en Latinoamérica, por lo que basado en las características clínicas de nuestra población podremos señalar nuevos hallazgos para el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con GPA.

### **3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las manifestaciones neurológicas de la Granulomatosis con Poliangeítis son diversas y heterogéneas, son consideradas manifestaciones graves de la enfermedad, no solo por ser de difícil control, sino por los múltiples diagnósticos diferenciales, además de que es una gran causa de discapacidad en estos pacientes, por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento intensivo puede disminuir no solo el daño orgánico, sino la carga financiera sobre los sistemas de seguridad social.

La finalidad del presente estudio es identificar las principales características clínicas de los pacientes con GPA y factores asociados, en particular de las manifestaciones neurológicas, describir la prevalencia de estas y reconocer la relación con otras manifestaciones que puedan hasta cierto punto predecir el daño orgánico de los pacientes conforme al tiempo, que incluso sean precedente para abrir nuevas líneas de investigación en relación a factores pronóstico de las manifestaciones de GPA.

La presencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes con GPA son consideradas de gravedad, por un lado debido a la difícil respuesta a inmunosupresores, a la elevada morbilidad debido a las múltiples secuelas por discapacidad y por lo tanto elevando los recursos financieros y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes.

Caracterizar las manifestaciones clínicas de los pacientes con GPA en nuestra población y la frecuencia de presentación, nos permitirá identificar oportunamente dichas manifestaciones e iniciar una terapia oportuna.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de las manifestaciones neurológicas de los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI)?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1 Objetivo general**

Conocer la prevalencia de las manifestaciones neurológicas de los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como el impacto en la actividad de la enfermedad (BVAS-GPA) y en el daño acumulado (VDI).

##### **5.2 Objetivos secundarios**

- Determinar las características demográficas de los pacientes estudiados
- Determinar las características clínicas de los pacientes estudiados (actividad de la enfermedad basal, variedad y los tratamientos utilizados)
- Identificar factores asociados de las manifestaciones neurológicas de la Granulomatosis con Poliangeítis en el daño acumulado o como factores

pronósticos de gravedad de la enfermedad

- Comparar resultados con lo reportado en la literatura.

## **6. HIPOTESIS**

Hipótesis central

La prevalencia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis del HE CMN SXXI es similar a lo descrito en la literatura mundial.

Hipótesis nula

La prevalencia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis del HE CMN SXXI es diferente a lo reportado en la literatura mundial.

Hipótesis alterna

La prevalencia de las manifestaciones neurológicas de Granulomatosis con Poliangeítis en nuestra población de pacientes es mayor a lo ya reportado en la literatura mundial.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Observacional, descriptivo, transversal, unicéntrico, retrospectivo

## 7.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis que han sido valorados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. (En el periodo del 1 enero de 2012 a 31 mayo de 2015 )

## 7.3 SITIO DEL ESTUDIO

Se realizará en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## 7.4 MARCO TEMPORAL

Se realizara revisando de manera retrospectiva los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## 7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyen por cuota

## 7.6 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, un hospital de tercer nivel que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis de acuerdo a los criterios ACR 1990, definiciones de Chapell Hill 2012 o European Medicines Agency 2007.

Fase 1.- Para el reclutamiento se revisaron los archivos valorados en la Consulta externa y hospitalización con en el Hospital de Especialidades durante el periodo de 1 enero de 2012 a 31 mayo de 2015.

Fase 2.- Una vez seleccionados los pacientes se solicitaron los expedientes médicos al departamento de archivo clínico para su revisión y se determinó si el paciente reúne criterios de eliminación, posteriormente se procedió a recolectar los datos en la hoja diseñada para dicho fin, la cual se anexa.

## **7.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años
- Cualquier género
- Con expediente clínico completo
- Reúnan criterios de clasificación para Granulomatosis con Poliangeítis de ACR 1990, definiciones de Chapel Hill 2012 o European Medicines Agency 2007.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 18 años de edad
- Pacientes con otra enfermedad reumatológica asociada
- Que no reúnan criterios de clasificación para Granulomatosis con Poliangeítis del ACR (1990), definiciones de Chapel Hill 2012 o European Medicines Agency 2007.
- 

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes sin expediente clínico
- Pacientes con expediente clínico incompleto o que no se documenten mas del 50% de las variables requeridas

### 8. VARIABLES DEL ESTUDIO

8.1 Variables independientes: Granulomatosis con Poliangeítis

8.2 Variables dependientes: Frecuencia de manifestaciones neurológicas

#### **Edad Biológica al diagnóstico**

Definición conceptual: Tiempo de existencia a partir del nacimiento de un individuo al momento del diagnóstico de la enfermedad

Definición operacional: Número de años vividos, consignado en el expediente clínico

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: número en años

## **Género**

Definición conceptual: clasificación del fenotipo de una persona en masculino, femenino o intersexual

Definición operacional: Fenotipo consignado en el expediente clínico

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1. Hombre, 2. Mujer

## **Tiempo de evolución de la enfermedad**

Definición Conceptual: Tiempo desde la aparición de la sintomatología de la enfermedad

Definición operacional: Número de años desde la sintomatología

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: número en años

## **Manifestaciones clínicas de Granulomatosis con poliangeítis**

Definición conceptual: Características clínicas de los pacientes que ha presentado durante el tiempo de la enfermedad.

Definición operacional: Tipo de manifestación clínica que ha presentado el paciente entre el tiempo de diagnóstico a su última valoración, basado en los 9 sistemas de la escala de actividad específica de GPA (BVAS-GPA)

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Sistémica, Cutánea, Mucosas, oftalmológica, otorrinolaringológica, renal, cardiovascular, Gastrointestinal, pulmonar

### **Tipo de manifestación neurológica**

Definición conceptual: Características clínicas de sistema nervioso central o sistema nervioso periférico que afectan a los pacientes con granulomatosis con Poliangeítis durante el período de la evolución de la enfermedad

Definición operativa: Tipo de manifestación definida por el clínico en el expediente clínico ya sea por medio de manifestaciones clínicas, Velocidades de conducción nerviosa o por medio de estudios de imagen,

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala: Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal, Oftalmoplejia, Crisis convulsivas, Meningitis, Cerebritis, Evento vascular cerebral

Criterios de clasificación para granulomatosis con poliangeítis (GPA) ACR 1990

Definición operacional: Enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por vasculitis necrosante de pequeños y medianos vasos

Definición operacional: El paciente debe reunir 2 o mas de los siguientes criterios (a) Inflamación nasal u oral (ulceras orales dolorosas o indoloras o purulentas o descarga nasal sanguinolenta. (b) Radiografía de tórax anormal (Infiltrados fijos, nódulos o cavidades) (c) Sedimento urinario anormal (hematuria microscópica, con o sin cilindros eritrocitarios)

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de Medición: 1, 2, 3, 4.

### **Niveles de Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo**

Definición conceptual: Anticuerpos contra antígenos proteinasa 3 o mieloperoxidasa, tienen un rol patogénico y pueden aunque discutido asociarse a actividad de la enfermedad hasta 6 meses antes y 6 meses después.

Definición operacional: Valor establecido en exámenes de laboratorio al diagnóstico de la enfermedad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Valor absoluto

### **Tipo de terapia inmunosupresora**

Definición conceptual: Tipo de inmunosupresor o fármaco empleado para disminución del proceso inflamatorio sistémico.

Definición operacional: La nombrada en el registro, establecida por el especialista consignado en el expediente clínico

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: 1. Ciclofosfamida 2. Rituximab 3. Azatioprina 4. Metotrexato 5. Mofetil Micofenolat

## **BVAS-GPA**

Por sus siglas “Birmingham vasculitis disease activity score for Granulomatosis poliangiitis”

Definición conceptual: Escala de actividad de la enfermedad modificada de Birmingham para Granulomatosis con Poliangeítis, que consiste en una escala de medición del 0-68, categorizada en 9 sistemas

Definición operacional: La nombrada en el expediente clínico o la establecida por el especialista consignado del expediente clínico al momento de la manifestación

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de Medición: 1-68

VDI

Por sus siglas en ingles “Vasculitis Damage Index” o Escala de daño de vasculitis

Definición conceptual: El daño denota aspectos crónicos de la enfermedad que no mejoran con la terapia, por lo que el VDI ayuda a diferenciar entre actividad y daño, por lo tanto evitar la exposición a nuevos inmunosupresores.

Definición operacional: Escala de daño de vasculitis, abarca 10 sistemas.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: 1- 11

## **9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se encuentra apegado a los preceptos expresados en el artículo 17 apartado II de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud, este trabajo e investigación se considera sin riesgo, ya que es retrospectivo y no se realizó alguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en este estudio.

Conforme a al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado II, este trabajo se considera sin riesgo, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo y observacional en donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes de este estudio.

El protocolo se presentó para su validación al Comité de Investigación local correspondiente. El proyecto siguió las normas deontológicas emanadas de la Declaración de Helsinki de 1964, adaptada a su última enmienda en 2004, las cuales establecen la normatividad científica, técnica y administrativa para la investigación en salud.

Se manejó la información con estricta confidencialidad, se realizó lo siguiente: asignó un número de folio a cada uno, se revisó el expediente, se capturó la información de acuerdo al número de folio asignado y no se utilizó su nombre; la información obtenida de los expedientes se guardó en un sitio en donde solo los investigadores tendrán acceso.

Cuando los resultados sean publicados o presentados no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

El estudio no dará beneficio directo al paciente, pero los resultados darán información valiosa sobre su padecimiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Plan de análisis. Se realizó estadística descriptiva, con prueba de T para comparación de variables continuas. Para estimar la influencia de las variables demográficas y clínicas en el efecto de la actividad, además análisis multivariado.

Cálculo de la muestra: Se analizaron todos los pacientes valorados en hospitalización y consulta externa del período comprendido de enero de 2012 a 30 junio de 2015.

## **10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Este proyecto requirió revisión de expedientes clínicos y el análisis de datos de pacientes del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI. Dicha investigación no requiere financiamiento económico o empleo de recursos especiales. La investigación es factible, sin impedimentos para su realización

Recursos humanos:

- Residente de Reumatología
- Médicos del servicio de Reumatología
- Médicos del servicio de Medicina Interna

Recursos materiales:

- Computadora con paquetería Office

- Programa estadístico SPSS
- Expedientes clínicos
- Hoja de recolección de datos

Recursos económicos:

- Serán proporcionados por el investigador, no requiere financiamiento.

Conflictos de intereses:

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores.

## **11. RESULTADOS**

Para el presente estudio se reclutaron 69 pacientes valorados en la consulta externa y hospitalización de Reumatología de CMN Siglo XXI en las fechas descritas en la metodología, se excluyeron 18 pacientes por no contar con expediente clínico completo por lo que el tamaño de la población fue de 51 pacientes, de los cuales 66.6% (34) son hombres y 33.3% (17) son mujeres

La edad promedio al diagnóstico de la población fue de 46.17 años ( $\pm 13.54$ ), con una edad máxima de 54 años y una mínima de 10 años, en cuanto al tiempo de evolución para el inicio de tratamiento fue en promedio 2 ( $\pm 3.4$  años), con un BVAS-gpa inicial en promedio 18 ( $\pm 6$ ) puntos.

Con respecto a las variables clínicas al diagnóstico destaca lo siguiente: en cuanto a las manifestaciones iniciales la mas frecuente fue sinusitis en el 84%

de los pacientes (43), posteriormente las alteraciones oculares en el 63% (32), hipoacusia 42% (22), las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 87% (44) de los pacientes, y a nivel renal se presentaron en el 24% (16).

A nivel neurológico las manifestaciones mas frecuentes fueron las manifestaciones de sistema nervioso periférico en el 91% de los pacientes con manifestaciones neurológicas (40), y de forma global 78.5% (40) en el siendo la hipoacusia neurosensorial la mas frecuente de las manifestaciones y presentándose en el 83.4% de las ocasiones como manifestación inicial de la enfermedad, asociándose a una escala de actividad de enfermedad a su presentación BVAS  $16(\pm 4)$  y durante su evolución de la enfermedad los que tuvieron una mayor escala media de daño con un VDI  $5(\pm 2)$ . Posteriormente la neuropatía sensitiva motora en el 65% del total de pacientes con manifestaciones neurológicas (28), la mononeuritis múltiple en el 12% (5.28%).

Las manifestaciones de sistema nervioso central se presentaron en 9.8% del total de pacientes con manifestaciones neurológicas (5 pacientes), siendo la manifestación mas frecuente la neuropatía craneal, presentándose de forma inicial en el 80% de los pacientes, con una media de BVAS  $18(\pm 5)$ , el Segundo en frecuencia la paquimeningitis hipertrófica en el 10% (4 pacientes), posteriormente la vasculitis retineana en el 5% (2 pacientes) y neuropatía óptica en el 5% (2 pacientes).

De las variables bioquímicas al momento de presentación de manifestaciones neurológicas se asoció a elevación de reactantes de fase aguda con una VSG de  $44 (\pm 6)$  ms y una PCR  $4(\pm 2)$ , elevación de ANCA ya sea PR3 como MPO en el 85% de los pacientes con manifestaciones neurológicas(47) con una media de  $38.14(\pm 5.3)$

## **12. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

Como ya se ha descrito en la literatura el porcentaje de presentación de manifestaciones neurológicas en GPA es variable y en la población de CMN Siglo XXI presentándose en el 87% de los pacientes, siendo una de las principales manifestaciones iniciales.

Siendo mas frecuente las manifestaciones a nivel de sistema nervioso periférico la mas frecuente presentándose en el 91% de los pacientes con manifestaciones neurológicas, siendo la hipoacusia neurosensorial la mas frecuente de las manifestaciones y presentándose en el 83.4% de las ocasiones como manifestación inicial de la enfermedad, lo cual concuerda con lo ya reportado previamente en la literatura.

Por otro lado las manifestaciones de sistema nervioso central se presentaron en 9.8% del total de pacientes con manifestaciones neurológicas (5 pacientes), siendo la manifestación mas frecuente la neuropatía craneal, presentándose de forma inicial en el 80% de las ocasiones, lo cual concuerda con lo ya reportado previamente en la literatura, en nuestra serie, esto ocurre especialmente en los

primeros 2 años de evolución de la enfermedad y es de las manifestaciones que mas puntaje conllevan en la escala de actividad (BVAS) y que por otro lado durante su evolución la que mayor daño, lo que podría hipotetizarse que sea una de las manifestaciones más graves de la enfermedad sin embargo los no se han establecido factores pronósticos fehacientemente hasta la actualidad especialmente en pacientes adultos dada la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad. Es por eso que al encontrarnos en un centro de referencia intentamos describir las características clínicas con dichas manifestaciones.

En lo determinado sobre la distribución por género, nuestra población se asemeja a poblaciones en otros países donde la proporción hombre:mujer es cercana a 1:1.

Hasta el momento no se ha reportado asociación entre características bioquímicas y el riesgo de presentación de manifestaciones neurológicas, únicamente, la coexistencia entre las manifestaciones neurológicas y renales en cerca del 76% de los pacientes.

### **13. CONCLUSIONES**

Considerando los resultados reportados podemos comentar que existe una similitud frente a lo reportado en la literatura internacional, donde también se presentan de forma variable las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Granulomatosis con Poliangeítis, siendo una presentación inicial frecuente en nuestra población

Se logró definir que se asocian a una alta actividad de la enfermedad y se presentan frecuentemente como manifestación inicial de la enfermedad, hasta

el momento no se encontró alguno y además pueden presentarse de manera inicial, no se lograron definir asociaciones relevantes que incidan en el pronóstico de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis.

Es importante mencionar que nuestro trabajo presenta múltiples limitaciones primeramente en ser retrospectivo, el tamaño muestral ya que esto afecta el poder estadístico de los hallazgos, sin embargo consideramos también que es un estudio piloto representativo de nuestra población y que puede permitir a futuro continuar la evaluación y determinación de manifestaciones graves de la enfermedad como factores de pronósticos en adultos con granulomatosis con poliangeítis

## 14. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

No. Folio: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Edad: _____ Género: _____ Tiempo de evolución: _____ Manifestaciones clínicas iniciales: _____  Tipo de manifestación neurológica: _____ Numero Criterios ACR 1990 que cumple ( /4)
Niveles ANCA inicial _____ U/ml Niveles ANCA al momento de manifestación neurológica _____
Tipo de inmunosupresor al diagnóstico _____ 1. Ciclofosfamida 2. Rituximab 3. Azatioprina 4. Metotrexato 5. Mofetil Micofenolato Tipo de inmunosupresor al momento de manifestación _____ 1. Ciclofosfamida 2. Rituximab 3. Azatioprina 4. Metotrexato 5. Mofetil Micofenolato BVAS gpa inicial _____ BVAS gpa neuro _____  VDI _____

**Consentimiento informado**

**PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON  
GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO  
DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

México Distrito Federal a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015

Número de Registro:

Por medio del presente yo \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento a la Dra. Alina Hernández Bedolla para participar el estudio de investigación titulado **“PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”** para la recolección de datos de su expediente clínico relacionados a su padecimiento.

El beneficio se verá reflejado en la obtención de información que puedan respaldar posteriores estudios que implementen estrategias en la evolución y tratamiento de su padecimiento. En caso de negarme dicha decisión no repercutirá en lo absoluto en mi tratamiento.

Además informamos que no existe remuneración económica o de otro tipo al participar. Sus datos serán manejados con discreción y no se emplearán para otras actividades que no competan a este estudio. Los investigadores nos comprometemos a no revelar su nombre, ni datos personales y de solicitarlo su información se retirará del estudio. Siéntase en libertad de expresar cualquier duda al investigador

Se me ha explicado ampliamente el procedimiento, el cual por parte del grupo será meramente observacional, y no implica riesgos agregados a mi padecimiento o de mi paciente; conozco de manera precisa mi enfermedad y firmo de conformidad.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio puede dirigirse con la Dra. Alina Hernández Bedolla o con la Dra. Margarita Portela Hernández, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21554.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante puede dirigirse a:  
Comisión Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso  
Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México DF, CP 06720. Teléfono (55)  
56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del paciente  
investigador

Nombre, firma y matricula del

---

---

Testigo 1

Testigo 2

---

---

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis Arthritis Rheum. 2011;63(4):863-4
2. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
3. Mahr AD, Girard T, Agher R, et al. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. Rheumatology 2001;40:492–498.
4. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000;43:1021–1032.
5. Bligny D, Mahr AD, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. Arthritis Rheum 2004;51:83–91.
6. Fienberg R. The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener's) granulomatosis. Hum Pathol 1981;12:458–467.
7. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. Arthritis Rheumatism 2003; 48(8): 2299–2309.
8. Jayne, D. The Diagnosis of vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009; 23(3): 445-453.

9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-1107.
10. Jennette JC<sup>1</sup>, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1-11
11. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:33.
12. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337:1512.
13. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):222-227
14. Liu LJ, Chen M, Yu F, et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2008;47 (5): 708-712.
15. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis *Arch Neurol.* 2001; 58(8):1215-1221.

16. Pagnoux C1, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(1):41-48.
17. Nishino, H., Rubino, F. A., DeRemee, R. A., Swanson, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Annals Neurology* 2003; 33: 4–9
18. Drachman D, Neurological Complications of Wegener's Granulomatosis *Arch Neurol.* 1963;8(2):145-155
19. Nowack R, Wachtler P, Kunz J, Rasmussen N. Cranial nerve palsy in Wegener's granulomatosis--lessons from clinical cases. *Journal Neurology.* 2009;256(3):299-304.
20. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113:656.
21. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994;46(1):1-15.
22. Seo P, Luqmani R, Flossmann O, et al. The Future of Damage Assessment in Vasculitis. *J Rheumatol* 2007;34:1357–71
23. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):146
24. Mahr AD, Girard T, Agher R, et al. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis

- and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001;40:492–8.
25. Bligny D, Mahr AD, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004;51:83–91.
26. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-380.
27. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-617
28. Holle J, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1934-1939
29. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical\_radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology* 2015; 54:424-432
30. Konate A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, et al Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases. *Rev Med Interne* 2004; 25:183-188.
31. Seror R, Mahr AD, Ramanoelina J et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006;85:54-65.

32. Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2001;19:541- 549.
33. Akahoshi M, Yoshimoto G, Nakashima H et al. MPO-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic cranial pachymeningitis: case report and review of the literature. Rheumatology 2004;14:179-183
34. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, et al. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA): a case report and a review of central nervous system involvement in MPA. Clin Exp Rheumatol 2000;18:397-400
35. Zhang W, Zhou G, Shi Q, et al. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2009; 27 (52):S65-S69.
36. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg– Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78:1119-1123
37. Newman N, Slamovits T, Friedland S, et al. Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegener's Granulomatosis. American Journal of Ophthalmology 1995;120:613-621
38. Di Comite G, Bozzolo E, Bianchi S, Sabbadini MG. Two cases of meningeal involvement in Wegener's granulomatosis. Rheumatology

(Oxford) 2004;43:1459–60.

39. Andrews J, Kountakis S. Wegener's Granulomatosis of the skull base.

American Journal of Otolaryngology 1996;17(5):349-352

40. Drinias V, Florentzson R. Facial palsy and Wegener's granulomatosis.

Am J Otolaryngol. 2004;25(3): 208-212.

41. Cojocaru I, Cojocaru M, Silosi I, et al. Peripheral nervous system

manifestations in systemic autoimmune diseases. Journal of Clinical

Medicine 2014; 9 (3): 289-293