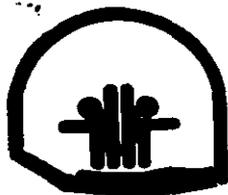


11237
2ej
37



INP

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Universidad Nacional Autónoma
de México

POLIARTERITIS NODOSA SISTEMICA EN NIÑOS

(Revisión de la Literatura e informe en 10 casos)

T E S I S

Que para obtener el Título de
Especialista en Pediatría Médica

p r e s e n t a n

Dr. Agustín Díaz Cristerna

Dr. Ernesto Onuma Takane



VEAS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE.

	Página.
1.- Introducción	1
2.- Antecedentes Históricos	2
3.- Fisiopatología	3
4.- Histopatología	6
5.- Frecuencia y Prevalencia	9
6.- Manifestaciones Clínicas	10
7.- Pruebas de Laboratorio	11
8.- Métodos Histopatológicos de Diagnóstico	19
9.- Métodos Diagnósticos de Gabinete Radiológico	20
10.- Abordaje Diagnóstico	21
11.- Tratamiento	22
12.- Material y Métodos	23
13.- Resultados	24
14.- Discusión	45
15.- Conclusiones	57
16.- Bibliografía	60

1

INTRODUCCION.

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis causada por complejos inmunes que afecta las arterias de tipo muscular.

Tiene manifestaciones clínicas y de laboratorio muy variables, lo que dificulta el diagnóstico. En el pasado, la severidad de sus manifestaciones, de los daños que produce y lo complejo de su diagnóstico la convertían en una enfermedad prácticamente incurable. Con el advenimiento de la terapia esteroidea e inmunodepresora, el pronóstico antes generalmente fatal, ha mejorado notablemente. La PAN es rara en el adulto, y aún más en el niño.

En este trabajo se revisan los conceptos y conocimientos actuales sobre este padecimiento e informamos nuestra experiencia con 10 niños afectados por la forma sistémica de la enfermedad.



ANTECEDENTES HISTORICOS.

La poliarteritis nodosa (PAN) fué originalmente descrita por Kussmaul y Maier en 1866,¹ aunque en 1852 Rokitansky había analizado un caso sin identificarlo como una nueva entidad.²

El primer caso descrito en niños fué el publicado por Dickson en 1908,³ de entonces a la fecha múltiples publicaciones han informado de series de niños afectados por esta enfermedad.^{4-6,14,15}

Es notoria la mejoría del pronóstico después del advenimiento de la terapia esteroidea e inmunodepresora.^{7-13,16}

El fenómeno de Arthus que invoca un problema inmunológico, descrito en 1903, dió el primer indicio en relación al posible origen de la PAN,¹⁹ considerado por muchos años como desconocido o secundario a infecciones. Existen en la actualidad múltiples evidencias que sustentan fuertemente el origen inmunológico en forma de vasculitis mediada por complejos inmunes.^{17,18,20-22}



FISIOPATOLOGIA.

Aunque la PAN está fuertemente relacionada con enfermedades que tienen una gran cantidad de complejos inmunes circulantes, ^{4,23-27} no han sido éstos los únicos elementos involucrados en su patogénesis. Hay factores mecánicos, como los flujos turbulentos en los sitios de bifurcación vascular; el aumento en los fenómenos turbulentos y en la distensibilidad vascular ocasionados por la hipertensión; la interrupción mecánica del endotelio vascular secundaria al aumento de la distensibilidad y el aumento de la permeabilidad vascular debida al daño plaquetario, fenómenos que favorecen el depósito de complejos inmunes y que han sido mencionados como elementos precipitantes o agravantes en el daño tisular de la PAN. ^{28,29}

También se ha invocado una probable deficiencia en la eliminación de complejos inmunes por parte del sistema retículo endotelial (SRE), por deficiencia real o por saturación del sistema, lo que puede incrementar la vida media de dichos complejos circulantes y facilitar su depósito en otros sitios como el glomérulo o los vasos sanguíneos. ³⁰⁻³³

Una vez depositado el complejo inmune en la pared vascular, el sistema del complemento juega un papel primordial en la producción del daño tisular. Los complejos inmunes son capaces de activar tanto los componentes de la vía clásica del complemento como la vía alterna, ³⁴⁻³⁶ lo que causa activación del complejo de ataque (C5-6-7-8-9) y daño tisular directo por lisis mediada a través del complemento.

Al activarse el sistema del complemento, se producen va-

rios productos quimiotácticos (C^{3a} - C^{5a}), que promueven la migración de polimorfonucleares (PMN) al sitio de la lesión, y contribuyen a la degranulación de los mastocitos con liberación de aminas vasoactivas e incremento en la permeabilidad vascular.³⁷

Los PMN atraídos al sitio de lesión, desempeñan varios papeles en la patogénesis: pueden fagocitar complejos inmunes eliminándolos,³⁸ o liberan su contenido lisosómico por exocitosis provocando daño directo a las estructuras celulares por medio de enzimas.³⁹⁻⁴¹

Aunque la participación de los complejos inmunes en la patogénesis de la PAN es clara, no todos son capaces de desencadenar daño vascular. El tamaño del complejo inmune es de gran importancia en la producción de enfermedad del suero en modelos animales.²⁰

Los complejos inmunes muy pequeños no son capaces de desencadenar daño tisular, los de gran tamaño, con coeficiente de sedimentación superior a 19S, son los más eficaces para producir lesión.^{42,43,56}

La presencia de complejos inmunes circulantes no es evidencia suficiente para considerar que el fenómeno vasculítico de la PAN sea causado por ellos. Se requiere localizarlos en el sitio de la lesión; que existan circunstancias que faciliten su depósito como el aumento de la permeabilidad vascular, y lesiones secundarias a la agregación de plaquetas y activación del sistema de complemento.^{18,44,45}

Las prostaglandinas, que actúan sobre las mismas plaquetas (como el tromboxano A₂) y los PMN,⁴⁶ parecen participar en los

mecanismos moduladores de la respuesta inflamatoria local, tanto en forma facilitadora⁴⁷ como inhibidora,⁴⁸ lo que ha hecho pensar a algunos autores que alteraciones en la inmunomodulación pudieran ser parcialmente responsables de la producción de vasculitis, tanto en la PAN como en otras enfermedades inflamatorias vasculares.⁴⁹

4



HISTOPATOLOGIA.

Los mecanismos mencionados causan lesiones histológicas características, descritas por Arkin desde 1930.^{6,50}

El estadio inicial denominado degenerativo, se caracteriza por alteración de la capa media arterial con edema y aparición de exudado fibrinoso en forma de hebras en la elástica interna. Las células musculares se hinchan y se separan entre sí por el exudado. En los pequeños vasos, desprovistos de vasa vasorum, las alteraciones aparecen más frecuentemente en la parte interna de la capa media y el subendotelio. En las grandes arterias, que sí tienen vasa vasorum, las alteraciones aparecen más frecuentemente en la parte externa de la capa media, cerca de la elástica externa. En cualquier caso, se afecta parte de la circunferencia vascular total, que desarrolla necrosis coagulativa con apariencia hialinoide. Los leucocitos comienzan a migrar hacia la zona necrótica, sobre todo PMN, aunque pueden encontrarse eosinófilos en número elevado. En este periodo la adventicia frecuentemente se encuentra indemne.

En la segunda etapa o estado inflamatorio agudo, la lesión se convierte en exudativa. Existe gran número de PMN y en ocasiones de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas que participan en la lesión. El exudado fibrinoso se extiende hacia la íntima y la adventicia. Las células musculares de la media se separan entre sí y se necrosan totalmente; la elástica se fragmenta y a veces sobrevive un poco más tiempo que la muscular, pero pronto también desaparece. El tejido

conectivo perivasculare se edematiza y aparecen numerosos leucocitos. Los hilos de fibrina del exudado pueden penetrar hacia la luz del vaso y permitir a los leucocitos migrar hacia el tejido subendotelial; se inicia una proliferación reactiva del tejido conectivo subendotelial de la íntima. En esta etapa es frecuente la trombosis del lumen con infarto consecutivo. Pueden producirse aneurismas o ruptura del vaso con hemorragia hacia la adventicia o a los tejidos circundantes. No hay supuración.

La tercera etapa o de granulación es un proceso reparativo, con proliferación activa de fibroblastos a partir de la adventicia hacia la zona inflamatoria, acompañada de una reducción en el número de PMN e incremento de linfocitos y células plasmáticas. La red de fibrina y la media necrótica hialinizada gradualmente son reemplazadas por tejido celular de granulación, rico en fibroblastos y capilares sanguíneos neoformados. Este tejido invade el subendotelio a través de los defectos de la elástica interna, y el trombo localizado en la luz del vaso. También prolifera la íntima con reacción muy marcada y oclusión parcial o total del lumen. Esta proliferación generalmente es más gruesa en el sitio de la lesión con estrechamiento resultante del lumen, que se vuelve excéntrico.

La cuarta etapa o de cicatrización, se caracteriza por reemplazo del tejido de granulación por tejido cicatrizal indiferenciado pobre en núcleos. Las arterias muestran ahora una delgada envoltura de tejido cicatrizal de forma radial a través del órgano afectado. Donde la destrucción arterial

fué extensa, el tejido cicatrizal es más delgado.

Estas lesiones se pueden encontrar virtualmente en cualquier órgano y sistema que posea arterias de tipo muscular, lo que explica que la PAN sea una enfermedad extraordinariamente polimórfica en su presentación clínica.



FRECUENCIA Y PREVALENCIA

Es difícil conocer la frecuencia real de la PAN. Las revisiones del tema indican que algunos casos publicados originalmente como PAN correspondían a otras entidades.

Se sabe que se presenta más frecuentemente en la cuarta década de la vida con predominio del sexo masculino sobre el femenino en relación 2.3 : 1.⁶

En niños, hacia 1933 se habían descrito 23 casos, entre 0 y 15 años de edad.¹⁵ En 1951 había 52 casos publicados en la literatura inglesa,⁶ 8 menores de 2 años; 17 se presentaron entre los 2 y los 8 años y 27 entre los 9 y los 15. Predominó el sexo femenino sobre el masculino en una proporción de 1.08 : 1. En 1963, se habían descrito 20 pacientes menores de un año de edad.^{6,14,51} Cinco años después se habían descrito 142 casos en niños,⁵³ y un año después el número aumentó a 162.^{4,5}

En general se presentan 2 casos por cada millón de habitantes,¹¹ y en el caso de los niños se ve con mayor frecuencia en las edades de 0 a 10 meses y de 8 a 16 años.



MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los primeros síntomas en la mayoría de los casos son inespecíficos. No son raros los antecedentes infecciosos. Hasta en el 50% de los casos se presentan fiebre, pérdida de peso y malestar general como manifestaciones generales inespecíficas. La fiebre suele ser muy alta -usualmente mayor de 39° centígrados-; puede ser intermitente o prolongada.⁶

Puede haber síntomas más vagos como debilidad, dolor abdominal, fatigabilidad, letargia, anorexia, vómito, cefalea y mialgias. Signos menos comunes son los neurológicos y problemas articulares. El tiempo promedio desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta el momento del diagnóstico es de 12 semanas.⁵

Manifestaciones renales.

El riñón es el órgano más frecuentemente afectado por la PAN,^{16,54,55} que da dos tipos de lesión; una o las dos pueden estar presentes.⁵³ Si la enfermedad afecta las arterias arcuatas, se producen proteinuria y hematuria microscópicas. Si afecta el glomérulo y los pequeños vasos renales, se produce una enfermedad parecida a la glomerulonefritis proliferativa que puede llegar a insuficiencia renal aguda.

Aunque la afección renal se observa en la mayoría de los pacientes, la uremia y la anuria se observan sólo en 10% de los casos.

La angiografía renal puede dañar la función renal en estos pacientes.⁵⁵ La ruptura de un aneurisma renal es rara.

Hasta en el 54% de los casos se presenta hipertensión en algún momento de la evolución.⁵⁶ Se han observado alteraciones renales secundarias a la hipertensión hasta en el 30% de los pacientes en estudios de autopsia. Parece ser que la vasculitis renal difusa ocasiona hipertensión por aumento en la renina y la aldosterona.

Las arterias renales se ven afectadas hasta en el 85% de los casos con lesiones como las trombosis y microaneurismas de las arterias interlobares y arcuatas.⁷⁹

Manifestaciones musculoesqueléticas.

Artritis, artralgiás y mialgiás, se pueden ver hasta en el 50% de los casos. Pueden ser secundarias a vasculitis de los músculos, lo que se encontró en el 40% de los casos de necropsia.⁵⁶ Los complejos inmunes circulantes con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), se han relacionado con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, y se han aislado junto con disminución del complemento en líquido sinovial.⁵⁷ Cuando se presenta artritis, aparece en forma temprana y afecta principalmente los miembros inferiores en forma asimétrica.⁷ Las lesiones óseas son poco frecuentes. Se han descrito periostitis, neoformaciones óseas en periostio y necrosis ósea.^{58,59,80}

Manifestaciones en sistema nervioso periférico.

Se han observado hasta en la mitad de los casos.⁵⁶ Esto no es sorprendente, ya que los vasa nervorum se encuentran dentro de los vasos afectados por la PAN.^{7,60,61} Generalmente se manifiesta como mononeuritis con alteraciones sensomotoras,

traducidas como parestesias, disestesias y debilidad. 2.

Manifestaciones en aparato digestivo.

Se presentan hasta en el 44% de los casos,⁵⁶ y se expresan con náusea, vómito y dolor abdominal. Una manifestación clínica poco usual es la "angina intestinal" ocasionada por vasculitis de arterias mesentéricas. Consiste en dolor abdominal postprandial; se acompaña de anorexia y pérdida de peso.

Se han descrito esteatorrea y síndrome de mala absorción en pacientes con PAN. La vesícula se encuentra lesionada hasta en el 10% de los casos, y el apéndice en 7%. En niños se han descrito enteritis ulcerativa aguda, colitis y sangrado de tubo digestivo bajo.⁴

Sangrado mayor, perforación de víscera hueca e infarto intestinal se han descrito en el 6.5% y 1.4% respectivamente.⁵⁶

En una serie de 36 casos se encontró lesión en páncreas en el 53%; del hígado en el 39%; de vesícula en el 35% y del intestino en el 20%.⁶² Cuando se afecta el intestino, la mayor frecuencia es en yeyuno y con menor frecuencia el recto sigmoides.⁶³ La ascitis es rara en la PAN: sólo se ha descrito en un paciente de 26 años con antecedentes de daño hepático por alcoholismo.⁶⁴

Manifestaciones cutáneas.

La piel se afecta hasta en un 40%.⁵⁶ Las manifestaciones son inespecíficas como un rash maculopapular, de color purpúrico y urticariforme. Es más característica la presencia de nódulos la cual se encuentra en el 15% de los pacientes y más frecuentemente en niños. En una serie de 9 niños se encontra-

ron en 7.⁵ Se localizan en el tejido subcutáneo, suelen ser dolorosos y tener cambios inflamatorios. Las extremidades inferiores son los sitios más frecuentemente afectados.

Los nódulos subcutáneos a lo largo de los vasos sanguíneos, se han considerado como patognomónicos y se afirma que en niños no es frecuente que la biopsia de piel sea positiva si no hay nódulo.⁶

En una serie de 20 casos se observó rash en 15; máculoeritematoso en 12 y multiforme en 3.¹⁴

Hasta en el 40% de los casos se ha encontrado livedo reticularis, sobre todo en las extremidades. Con menor frecuencia se observan equimosis, vasculitis del lecho ungueal, y gangrena; se ha descrito fenómeno de Raynaud.^{5,14}

Manifestaciones cardíacas.

Dos terceras partes de los estudios necrópsicos muestran datos de afección cardíaca, aunque sólo en una tercera parte hay datos clínicos de lesión cardíaca, lo que sugiere que a pesar de que el corazón es el segundo órgano más frecuentemente afectado, la detección clínica de la lesión es difícil.⁵⁶ Los datos clínicos más frecuentes son insuficiencia cardíaca congestiva resultante de vasculitis coronaria o hipertensión. Infarto y pericarditis se encuentran hasta en el 62% de los pacientes.⁶⁵ La afección del sistema de conducción es mucho más frecuente a nivel sinoatrial, y se debe a la lesión de las arterias que nutren al sistema.⁶⁵ La arteritis coronaria se observa hasta en el 62% de los pacientes y es causa frecuente de muerte en pacientes menores de un año.^{14,65-67}

En una serie de 20 niños, 18 tenían afección de arterias coronarias y cardiomegalia por crecimiento de cavidades izquierdas. En una serie similar de 36 niños, se encontró cardiomegalia en el 61% y lesión coronaria en el 51%.^{14,62}

La dilatación aneurismática de las ramas de la coronaria izquierda, es la lesión más frecuente; los aneurismas generalmente se acompañan de trombosis.^{5,51} La lesión cardíaca puede ser secundaria a hipertensión o falla renal.⁶²

Manifestaciones en sistema nervioso central.

Se han descrito lesiones en sistema nervioso central (SNC) tanto clínicas como en estudio necrópsico en el 25% de los pacientes. La manifestación más frecuente fué el accidente vascular cerebral (AVC), seguido de alteraciones en el estado de conciencia y crisis convulsivas. Rara vez se ve neuropatía craneal. Se han encontrado lesiones de PAN en todo el sistema vascular del SNC, incluyendo al sistema vertebral, carotídeo y meníngeo.⁵⁶

Otras manifestaciones son síndrome meníngeo,⁶ papiledema, irritabilidad, opistótonos⁶⁸ y signos cerebelosos.⁶⁹

Manifestaciones oculares.

En una serie de 550 casos, 10% tenía afección ocular.⁷⁰ En la mayoría, las lesiones oculares son debidas a hipertensión, y menos frecuentemente a vasculitis ocular.

Las vasculitis de la arteria retiniana puede acompañarse de oclusión arterial. Otras lesiones son aneurisma de la arteria retiniana, edema y atrofia del disco óptico, y vasculitis de las arterias ciliar y coroidea con evolución clínica silenciosa.

El edema retiniano secundario a la inflamación coroidea puede causar desprendimiento de la retina.⁵⁶

Con menor frecuencia se observan epiescleritis, iritis, uveítis, queratitis y úlceras corneales. La afección de los vasos orbitarios produce exoftalmos.^{16,70}

Rara vez se han observado síndrome de Horner, nistagmus, epífora, edema periorbitario y equimosis periorbitaria.⁵³

Manifestaciones pulmonares.

La afección pulmonar es muy rara. En una revisión de 111 casos sólo se encontró lo que los autores denominaron "forma pulmonar de la PAN" en 14.⁷¹ Clínicamente es dudoso que muchos de estos casos sean PAN, ya que algunos, con antecedentes de asma pueden ser ejemplos de síndrome de Churg-Strauss.

La lesión pulmonar puede ser de tipo primario o secundario: la lesión primaria es manifestación directa de la inflamación necrosante de los vasos pulmonares y parénquima pulmonar, y puede ser de tipo infiltrativo o nodular. Sin tratamiento persiste por largos periodos; responde rápidamente a los esteroides; tales lesiones son el infarto pulmonar, la insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a disfunción renal y la neumonía.

Una respuesta rápida a los esteroides apoya el diagnóstico de PAN pulmonar. Este tipo de lesión rara vez se ve en pediatría.⁵³ Otras manifestaciones pulmonares son el derrame pleural,⁸ hemoptisis, infiltrados pulmonares, sinusitis, otitis, tos, rinorrea y odinofagia.^{8,53,72}

Manifestaciones varias.

En algunas series se han descrito edema angioneurótico,⁵ rinorrea purulenta, edema de cara y extremidades,⁶⁸ y perforaciones del septum nasal.^{5,14}

7



PRUEBAS DE LABORATORIO.

Los datos más frecuentes en PAN son la anemia, ocasionalmente de tipo hemolítico; trombocitosis, leucocitosis, ocasionalmente con reacción leucemoide; raramente eosinofilia, aumento en la velocidad de sedimentación globular en forma más o menos constante; alteraciones en el sedimento urinario, retención de azoados y disminución en el índice de depuración de creatinina en pacientes con lesión renal. Pruebas de funcionamiento hepático moderadamente alteradas, aún sin datos clínicos de lesión hepática. En los casos con afección del SNC puede encontrarse hiperproteorraquia y mínima pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.^{4,7,12,53}

El factor reumatoide puede ser positivo; los anticuerpos antinucleares (AAN) en la gran mayoría de los casos son negativos; cuando son positivos, por excepción, es a títulos muy débiles. Puede haber disminución del complemento; hiperinmunoglobulinemia inespecífica, especialmente de IgG e IgE. Las crioglobulinas habitualmente se encuentran elevadas.^{4,7,12,53,73}

Generalmente la proteína C reactiva (PCR) es positiva y se ha utilizado como indicador de actividad de la enfermedad; es de las pruebas positivas más constantes.⁷⁴

Frecuentemente se menciona la asociación de la PAN con procesos infecciosos; se le ha encontrado asociada a glomerulonefritis postestreptocócica y a infecciones de vías aéreas por estreptococo del grupo A.⁴ Pueden encontrarse elevadas las antiestreptolisinas, pero sólo en algunos casos, a pesar de que se ha logrado producir lesiones de PAN en conejos con

la inyección de estreptococo beta hemolítico.⁵¹

La asociación de PAN con antígeno de hepatitis B se conoce desde 1947,²² pero no se ha visto en niños.⁵⁶

En síntesis no existe ninguna prueba de laboratorio específica; algunas sólo son orientadoras o permiten vigilar su evolución.

8



METODOS HISTOPATOLOGICOS DE DIAGNOSTICO.

Para establecer el diagnóstico de PAN es necesario recurrir a biopsias prácticamente siempre. Para aumentar la posibilidad de que estos estudios sean positivos, es necesario obtener los especímenes de tejido de los sitios que demuestran lesión, individualizando la toma en cada caso en particular.

Como en la PAN las manifestaciones pueden ser múltiples e inespecíficas no es raro que se obtengan muestras a ciegas. No obstante lo anterior, las biopsias de músculo, riñón nervio periférico y testículo se han considerado como las que con más frecuencia brindan datos positivos para el diagnóstico, y con menos frecuencia las biopsias hepáticas y de piel.^{60,75}

Los hallazgos esperados son los mencionados al describir las diferentes etapas de evolución histopatológica.



METODOS DIAGNOSTICOS DE GABINETE RADIOLOGICO.

No existe una lesión radiológica característica. Sin embargo los estudios angiográficos son extraordinariamente útiles para el diagnóstico.

La primera vez que se describieron alteraciones angiográficas en la PAN fue en 1965 por Fleming.⁷⁶ A partir de entonces la angiografía se ha convertido en uno de los instrumentos de diagnóstico más útiles en la PAN pues puede establecer el diagnóstico hasta en el 80% de los casos.⁵⁶

Las lesiones son aneurismas saculares y alteraciones en el calibre y tamaño del vaso, que puede llegar a ocluirse.

Los sitios en donde con mayor frecuencia se encuentran alteraciones son las arterias renales, mesentéricas, hepáticas y coronarias, aunque pueden existir en cualquier otro sitio.

A pesar de su gran especificidad, no siempre existe correlación entre los hallazgos angiográficos y los hallazgos clínicos.⁷⁷

10



ABORDAJE DIAGNOSTICO.

Para establecer el diagnóstico de PAN además del cuadro clínico sugestivo, se requiere la demostración angiográfica de lesiones compatibles con PAN; la demostración histopatológica de lesiones características de la enfermedad o ambas. El dilema estriba en determinar qué paciente tiene cuadro clínico sugestivo de PAN cuando las manifestaciones de la enfermedad son tan polimórficas.

Debe sospecharse PAN cuando: 1) existe fiebre y pérdida de peso en una enfermedad sistémica no diagnosticada; 2) cuando se presentan eventos isquémicos en SNC o corazón sin explicación; 3) cuando hay abdomen agudo; 4) cuando hay hipertensión o alteraciones en el sedimento urinario; 5) cuando hay neuropatía o miopatía y 6) cuando existe rash cutáneo (incluyendo púrpura palpable, livedo reticularis y nódulos subcutáneos).⁵⁶

Aunque se han hecho esfuerzos para establecer rutas diagnósticas en PAN,⁷⁵ el punto crítico para establecer el diagnóstico es el momento en que se piensa en esta posibilidad y no tanto en el método que se siga para confirmarlo, pues en la mayoría de los casos debe individualizarse.

11



TRATAMIENTO.

Hasta antes de la terapia esteroidea en casos de PAN en 1950,⁷⁸ el pronóstico de la enfermedad era habitualmente fatal con una sobrevida no mayor del 13% a los 5 años del inicio de las manifestaciones. Con los esteroides la sobrevida mejoró hasta el 48%.⁶¹ Los primeros informes de terapia esteroidea e inmunodepresora asociadas comenzaron a aparecer en la década de los 70.^{8,10} Con esta asociación la sobrevida a 5 años se incrementó hasta el 90%.⁹

Las drogas inmunodepresoras utilizadas hasta el momento en asociación a la terapia esteroidea son: ciclofosfamida y azathioprina. También se ha propuesto el uso de ciclosporina A, pero no se ha utilizado.

La terapia esteroidea está encaminada a suprimir la respuesta inflamatoria resultante del depósito de complejos inmunes, y la asociación de esteroides e inmunodepresores se encamina a modular la respuesta inmune.⁹

12



MATERIAL Y METODOS.

De noviembre de 1970 a junio de 1989 se diagnosticó PAN a 10 niños en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría de México (INP), los que se incluyen en este estudio retrospectivo.

Se utilizaron como criterios diagnósticos la presencia de cuadro clínico sugestivo de proceso vasculítico, más la comprobación histológica y/o angiográfica de PAN.

Se consideró como paciente con cuadro clínico sugestivo de proceso vasculítico al que presentó uno o más de los síndromes mencionados previamente como sugestivos de dicho diagnóstico.⁵⁶

Se revisaron los expedientes de cada caso y los resultados fueron concentrados y posteriormente analizados en conjunto.



RESULTADOS.

Frecuencia.

En el período comprendido entre noviembre de 1970 y mayo de 1989, se diagnosticaron 10 casos de PAN en el servicio de Inmunología del INP. En los lustros de 1970-1974, 1975-1979 y 1980-1984, se diagnosticaron 2 casos en cada uno. En el período de 1985 hasta la fecha se diagnosticaron 4 pacientes.

Su frecuencia por grupos de edad fué: de 0 a 2 años, un caso; de 2 a 6 años, 3 casos; de 6 a 12 años, 3 casos y de 12 a 18 años, 3 casos.

Predominó en el sexo masculino con 6 de los 10 casos, en proporción de 1.5 : 1 sobre el sexo femenino.

Datos clínicos.

La evolución desde el inicio de la sintomatología hasta su ingreso al hospital varió desde menos de 1 mes, en 3 casos; hasta 3 meses en 7 pacientes y en 1 caso fué mayor de 18 meses.

De los síntomas generales inespecíficos, el más frecuente es la fiebre, que fué invariable. Astenia, adinamia y ataque al estado general se presentaron en 8 de nuestros pacientes. Se encontró cefalea en 6 de ellos, en la mayoría sin relación con hipertensión y casi siempre al inicio de la enfermedad. También se encontraron adenomegalias en 6 pacientes al ingreso y en 1 durante la evolución. Menos frecuentemente se presentó hiporexia y pérdida de peso.

En 6 pacientes hubo manifestaciones articulares: 2 presentaron artritis y 4 artralgiás. Las mialgias o debilidad mus-

cular se presentaron en 3 casos y en 4 pacientes no hubo manifestaciones mioarticulares. (Cuadro No. 1)

Cuadro No. 1

MANIFESTACIONES CLINICAS

(manifestaciones generales y mioarticulares)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Fiebre prolongada	9	1
2.- Ataque al estado general	8	0
3.- Cefalea	5	1
4.- Adenomegalias	6	1
5.- Pérdida de peso/hiporexia	4	0
6.- Manifestaciones articulares	6	0
7.- Manifestaciones musculares	3	0

Las manifestaciones clínicas de lesión renal fueron poco frecuentes: en 4 de los pacientes hubo edema; en 2 hematuria macroscópica; en 2 poliuria; en 1 oliguria y en 1 dolor lumbar.

En este último el dolor continuó a lo largo de toda la evolución del padecimiento. (Cuadro No. 2)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones renales)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Edema	4	0
2.- Hematuria macroscópica	2	0
3.- Poliuria	1	1
4.- Oliguria	0	1
5.- Dolor lumbar	1	0

Dentro de los datos clínicos de afección cardiovascular, los más frecuentes fueron los soplos, que se encontraron en 7 pacientes y la hipertensión arterial sistémica, que se vió en 3 casos al ingreso y en 2 durante la evolución (al inicio del tratamiento esteroideo). En uno de los niños nunca se ha encontrado elevación de la presión arterial, aunque a su ingreso presentaba retinopatía hipertensiva grado III.

Hubo arritmias en 3 pacientes y frote pericárdico en 1. Sólo un caso tuvo insuficiencia cardiaca secundaria a crisis hipertensiva. En 2 pacientes hubo dolor precordial anginoso y en otros 2 disminución en los pulsos periféricos. En dos pacientes se encontró hipertensión pulmonar en el cateterismo cardiaco. (Cuadro No. 3)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones cardiovasculares)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Hipertensión	3	2
2.- Soplos	3	4
3.- Dolor precordial	0	2
4.- Arritmias	0	3
5.- Frote pericárdico	0	1
6.- Insuficiencia cardiaca	1	0
7.- Disminución de pulsos	1	1

En el aparato digestivo, se encontró hepatomegalia en 7 niños al momento del diagnóstico, y en 5 se acompañó de esplenomegalia. Cuatro pacientes tuvieron vómito como dato inicial y en 1 se presentó durante la evolución. Cinco pacientes presentaron dolor abdominal de tipo difuso y en uno de ellos se presentó dolor que podría corresponder al síndrome de "angina intestinal", siendo éste el único paciente que tuvo perforación intestinal (11 perforaciones en íleon terminal). Tres pacientes tuvieron melena y hematemesis como manifestación de vasculitis en la mucosa del tubo digestivo. Más rara fue la constipación, que se observó en 2 niños y más aún la ictericia y acolia que sólo se vieron en 1 caso.

(Cuadro No. 4)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones en aparato digestivo)

Signo/Síntoma	Número de casos	
	Al ingreso	Evolución
1.- Hepatomegalia	7	0
2.- Esplenomegalia	5	0
3.- Dolor abdominal	5	0
4.- Náusea / vómito	4	1
5.- Constipación	1	1
6.- Sangrado de tubo digestivo	1	2
7.- Perforación intestinal	0	1
8.- Ictericia / acolia	1	0

La expresión cutánea más frecuente fue el exantema máculo-papular, y se vió hasta en la mitad de los casos. Los nódulos subcutáneos sólo se presentaron en 4 pacientes. En 3 niños hubo lesiones necróticas que se localizaron en mano y pabellón auricular, y en 2 se presentó vasculitis visible en palmas y plantas.

En 2 pacientes se encontraron petequias y equimosis como datos de pequeñas hemorragias vasculares. Las úlceras en mucosas se presentaron en 2 pacientes. El fenómeno de Raynaud, lívido reticularis, alopecia y eritema malar tipo lupus, se presentaron raramente, viendose en 1 paciente respectivamente.
(Cuadro No. 5)

Cuadro No. 5

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones cutáneas)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Rash máculopapular	2	3
2.- Nódulo subcutáneo	2	2
3.- Vasculitis de palmas y plantas	1	1
4.- Lesiones necróticas	1	2
5.- Petequias / equimosis	1	1
6.- Ulceras orales	1	1
7.- Fenómeno de Raynaud	1	0
8.- Livedo reticularis	1	0
9.- Alopecia	1	0
10.- Eritema malar tipo lupus	1	0

Las principales manifestaciones neurológicas fueron el síndrome piramidal y la alteración de pares craneales, que se vieron en 3 pacientes cada una.

Dos pacientes expresaron su enfermedad como AVC y otros 2 tuvieron crisis convulsivas.

En 2 casos hubo datos de neuropatía periférica y 2 más tuvieron alteraciones en el estado de alerta. (Cuadro No. 6)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones neurológicas)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Alteraciones en el estado de alerta	1	1
2.- Alteraciones en pares craneales	1	2
3.- Síndrome piramidal	2	1
4.- Alteraciones en sensibilidad	0	1
5.- Neuropatía periférica	1	1
6.- Crisis convulsivas	0	2
7.- Hemiplejia / AVC	0	2

Las manifestaciones respiratorias fueron menos frecuentes.

Tres niños tuvieron derrame como expresión de lesión pleural, 2 tuvieron disnea y 2 más presentaron tos, en 1 de ellos con rasgos hemoptóicos, pero ninguna otra característica en particular.

Tres pacientes tuvieron epistaxis, 2 de ellos en relación con hipertensión y en el otro caso se acompañó de voz nasal, rinorrea vercosa fétida y halitosis. (Cuadro No. 7)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones en aparato respiratorio)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Derrame pleural	1	2
2.- Epistaxis	3	0
3.- Rinorrea / odinofagia	1	1
4.- Tos	2	0
5.- Hemoptisis	1	0
6.- Disnea	2	0

Pocas fueron las manifestaciones oculares. Un paciente tuvo como signo inicial exoftalmos; en 4 se encontraron alteraciones en el fondo del ojo, aunque no hay descripción del mismo en 5 expedientes.

Finalmente, otras manifestaciones clínicas encontradas fueron: amenorrea, sibilancias y uñas en vidrio de reloj en 1 caso cada una. (Cuadro No. 8)

MANIFESTACIONES CLINICAS
(manifestaciones oculares y varias)

Signo/Síntoma	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
<u>Oculares</u>		
1.- Exoftalmos	1	0
2.- Conjuntivitis / lagrimeo	2	0
3.- Fondo de ojo anormal	2	2
<u>Varias</u>		
1.- Amenorrea	1	0
2.- Sibilancias	1	0
3.- Uñas en vidrio de reloj	1	0

Datos de laboratorio

Las alteraciones hematológicas fueron las más constantes.

En 9 casos hubo anemia al ingreso, que fué desde 3.7 g/dl hasta 10 g/dl. En 7 pacientes hubo aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) al ingreso y en 6, leucocitosis por arriba de 10,000 leucocitos por mm^3 , dos de los cuales tuvieron reacción leucemoide (1 paciente menor de 1 año y otro de 7 años). En todos se buscó eosinofilia; pero sólo se encontró en 4 y siempre asociada a parasitosis.

Hubo trombocitosis en 4 sin datos clínicos de fenómenos trombóticos y 3 presentaron trombocitopenia, siempre durante la evolución y nunca se acompañó de síndrome purpúrico o trastorno hemorrágico. (Cuadro No. 9)

DATOS DE LABORATORIO

(hematológicos)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Anemia	9	0
2.- Leucocitosis	6	0
3.- Eosinofilia	2	2
4.- Trombocitopenia	0	3
5.- Trombocitosis	1	3
6.- Reticulocitosis	3	3
7.- Aumento en la VSG	7	0

Igualmente frecuentes fueron los datos de disfunción renal.

Hubo retención de azoados (creatinina mayor de 1 mg/dl) en 4 pacientes y disminución del índice de depuración de creatinina (menos de 60 ml/min) en 6 niños. Seis presentaron filtrado glomerular alterado; hubo proteinuria en 4 (más de 50 mg/m²/día) y eritrocituria y leucocituria (más de 1,000 y 2,000 células respectivamente) en cinco.

Las pruebas de función hepática (PFH) sólo se encontraron alteradas en 2 pacientes (sólo 1 tenía hepatomegalia).

(Cuadro No. 10)

Cuadro No. 10

DATOS DE LABORATORIO
(renales y hepáticas)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
<u>Renal</u>		
1.- Retención de azoados	4	0
2.- Alteraciones en el sedimento urinario	3	2
3.- Proteinuria	1	3
4.- Depuración de creatinina baja	4	2
<u>Hepático</u>		
1.- Pruebas de función hepática alteradas	2	0

En los exámenes inmunológicos, el dato más constante fué hiperinmunoglobulinemia, sobre todo de IgG e IgM que se observó en 7 pacientes. Al momento del ingreso sólo se determinaron complejos antígeno-anticuerpo circulantes por medición de crioglobulinas a 2 pacientes, 1 de los cuales tuvo prueba positiva. Con sospecha diagnóstica de PAN, se determinaron en otros 7 y fueron positivas en 4. No hubo cambio durante la evolución en las cifras de crioglobulinas en quienes se determinó al ingreso.

La PCR fue positiva al ingreso en los 5 pacientes a quienes se les cuantificó; en dos de ellos no hubo descenso en

determinaciones posteriores y en 1 de ellos se negativizó. A otros 2 pacientes se les cuantificó durante la evolución y fue positiva en 1.

Únicamente 2 pacientes mostraron disminución en las cifras del complemento hemolítico total.

No hubo anticuerpos contra DNA nativo (antiDNA_n), contra antígenos extraídos del núcleo (antiDNA_e) o contra mitocondrias en ningún caso.

Dos pacientes tuvieron anticuerpos antimúsculo liso y 1 contra DNA desnaturalizado (antiDNA_d), los 3 a títulos muy bajos.

Al momento del ingreso sólo en 1 de los casos se encontraron anticuerpos antinucleares (AAN) positivos a títulos muy bajos pero las determinaciones posteriores fueron negativas.

Las pruebas de látex para factor reumatoide (1xFR) sólo fueron positivas en 3 pacientes. (Cuadro No. 11)

Cuadro No. 11

DATOS DE LABORATORIO

(inmunológicos)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Proteína C reactiva	5	1
2.- Látex para Factor Reumatoide	0	3
3.- Crioglobulinas	1	4
4.- Anticuepos antinucleares (+)	1	0
5.- Anti DNA desnaturalizado (+)	0	1
6.- Anti Músculo liso (+)	0	2
7.- Hiperinmunoglobulinemia	7	0

En todos los pacientes se descartó etiología infecciosa o parasitaria al inicio por estudios bacteriológicos diversos: coprocultivo; urocultivo; exudado faríngeo; hemocultivo; búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en orina y jugo gástrico, así como estudios coproparasitológicos y búsqueda de células con inclusiones virales. Además se realizaron pruebas serológicas como determinación de antígeno Australia, virus HIV, virus de inclusión citomegálica, rubeola y herpes, antiestreptolisinas, VDRL, reacciones febriles para salmonella, contraímmunoelectroforesis para fasciola hepática e intradermorreacción con PPD.

Los parásitos más frecuentemente aislados fueron: *Ascaris lumbricoides*, *Giardia Lamblia* y *Fasciola hepática* y *Estrongiloides stercoralis* en 1 caso respectivamente.

Los dos pacientes que tuvieron prueba de BAAR positiva (1 en orina y otro en jugo gástrico) tuvieron reacción negativa al PPD.

Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Cándida Albicans* y *Escherichia coli* en urocultivo y sólo en 1 paciente se aisló *Klebsiella sp.* en hemocultivo.

En todos los pacientes fué negativa la determinación de antígeno Australia; de los 3 pacientes en quienes se determinó la cifra de antiestreptolisinas 2 la tuvieron elevada.

(Cuadro No. 12)

Estudios de Gabinete

Ocho pacientes tuvieron cardiomegalia desde el ingreso demostrada radiológicamente. Dos pacientes tuvieron infiltrado

DATOS DE LABORATORIO
(infecto-parasitarios)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- Protozoarios	1	4
2.- Helminfos	1	2
3.- Citomegalovirus	1	0
4.- Estudio de BAAR (+)	0	2
5.- Antígeno Australia (+)	0	0
6.- PPD (+)	0	0
7.- Antiestreptolisinas elevadas	1	0
8.- Aislamiento bacteriológico	0	3

pulmonar intersticial al ingreso y 1 lo desarrolló posteriormente, aunque de relacionó con un episodio bronconeumónico.

En 3 de los pacientes hubo datos radiológicos de derrame pleural y el estudio citoquímico del líquido pleural de uno de ellos mostró ser un exudado.

Hubo alteraciones en los electrocardiogramas (ECG) de 7 pacientes. El dato más frecuente fué crecimiento de cavidades ventriculares en los 7. Tres tuvieron además datos de isquemia subepicárdica, 3 trastornos de la repolarización, 2 datos de sobrecarga y 1 trastornos del ritmo.

Los ecocardiogramas bidimensionales y en modo M, sólo corroboraron los crecimientos de las cavidades cardiacas.

(Cuadro No. 13)

Cuadro No. 13

ESTUDIOS DE GABINETE
(radiológicos y electrocardiográficos)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
<u>Radiológicos</u>		
1.- Cardiomegalia	7	1
2.- Infiltrado pulmonar	2	1
3.- Derrame pleural	1	2
<u>Electrocardiograficos</u>		
1.- Trastornos del ritmo	1	0
2.- Alteraciones en repolarización	2	1
3.- Crecimiento ventricular	2	0
4.- Isquemia	3	0
5.- Sobrecarga ventricular	2	0
6.- Bloqueos	3	0

Las alteraciones en el electroencefalograma (EEG) fueron frecuentes; sólo 3 de los pacientes no las tuvieron. La mayoría mostraron datos de encefalopatía difusa en grado variable. De los pacientes que cursaron con AVC sólo uno tuvo datos de focalización.

En el único paciente en quien se practicó tomografía axial computada (TAC) de cráneo, se demostró una zona de infarto y datos sugestivos de vasculitis.

A los 6 pacientes con disminución en el índice de depura-

ción de creatinina se les practicó urografía excretora y gamagrama renal. Tres tuvieron alteraciones en la eliminación de la sustancia radioopaca y 4 en la eliminación del radio-trazador. (Cuadro No. 14)

Cuadro No. 14

ESTUDIOS DE GABINETE
(estudios varios)

Estudio	Número de pacientes	
	Al ingreso	Evolución
1.- EEG alterado	3	4
2.- Urografía excretora alterada	0	3
3.- Gamagrama renal alterado	0	4
4.- TAC cerebral (infarto)	0	1
5.- Ecocardiograma 2D anormal	0	2
6.- Ecocardiograma modo M alterado	0	2

Sólo en 1 paciente no se hizo biopsia; a 2 de los pacientes se les realizó 1 biopsia; a 3 se les realizaron 2 biopsias; a 1 se le practicaron 3 y a 2 niños se les hicieron 5 biopsias.

Se tomaron en total 7 biopsias de piel; 3 de ganglio; 2 de nódulo; 3 de riñón; 2 de mucosa rectal; 2 de hígado; 1 de arteria temporal; 1 de tejido retroorbitario y en 1 caso se hizo estudio histopatológico de un segmento de fleon resecaado quirúrgicamente.

Todos los estudios de biopsia de nódulo y riñón aportaron datos positivos así como una de las biopsias de piel y de ganglio. La pieza quirúrgica de fleon y la muestra de tejido retroorbitario también confirmaron el diagnóstico. (Cuadro No. 15)

Cuadro No. 15

HALLAZGOS HISTOLOGICOS		
Paciente	Sitio de biopsia	(+) a PAN
1	piel, ganglio, nódulo, mucosa rectal y arteria temporal	nódulo y ganglio
2	riñón y piel	riñón
3		
4	piel (2)	piel (1)
5	piel, ganglio e hígado	
6	fleon y mucosa rectal	fleon
7	tejido retroorbitario riñón	tejido retroorbitario y riñón
8	piel, ganglio e hígado	
9	nódulo	nódulo
10	riñón	riñón

Se realizó estudio angiográfico o de cateterismo cardiaco a 6 pacientes; en todos hubo datos positivos: imágenes arroariadas en la pared vascular, estrechamientos, oclusión, irregularidades o microaneurismas; 2 tuvieron hipertensión pulmonar.

Hubo lesiones muy extensas como en los casos número 3 y 5,

que presentaron lesiones en 4 o 3 sitios diferentes; y lesiones únicas como en el caso número 8.

Hubo lesión en arterias renales en 4 pacientes siendo las más afectadas, las arterias mesentéricas, pulmonares, coronarias y carótidas internas se encontraron lesionadas en 2 casos cada una y hubo lesión en oftálmicas, aorta y arterias de extremidades en 1 caso respectivamente. (Cuadro No. 16)

Cuadro No. 16

HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS

Sitio de lesión	Paciente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Renal	-	-	X	-	-	X	X	-	-	X
Coronaria	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Mesentérica	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-
Pulmonar	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
Carótida Int.	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X
Oftálmica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Aorta	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
Extremidades	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento antiinflamatorio con esteroides (prednisona 1-2 mg/Kg/día o hidrocortisona 10 mg/Kg/día) y a 9 se les asoció tratamiento inmunodepre-

sor. Sólo 1 de los niños fue tratado con esteroides exclusivamente.

Tres pacientes recibieron al ingreso metilprednisolona (30 mg/Kg/día), dada la severidad del cuadro clínico inicial y otros 4 recibieron como medida terapéutica de urgencia de 5 a 7 dosis de mostaza nitrogenada (0.1 mg/Kg/dosis) antes del inicio del tratamiento definitivo.

El tratamiento inmunodepresor incluyó principalmente ciclofosfamida (3.3 mg/Kg/día), y sólo en 3 pacientes que no toleraron bien el medicamento pues presentaron cistitis hemorrágica, se substituyó por clorambucil (0.1 - 0.2 mg/Kg/día) o azathioprina (1-2 mg/Kg/día).

Complicaciones mucho menos severas fueron leucopenia transitoria, alopecia, y aumento en la pigmentación de los dedos.

El tratamiento de sostén incluyó antihipertensivos y diuréticos en los casos de hipertensión; control dietético, suplemento de potasio y ocasionalmente analgésicos y transfusiones.

Todas las complicaciones infecciosas fueron tratadas con diferentes esquemas que incluyeron antibióticos, antiparasitarios y factor de transferencia. (Cuadro No. 17)

Evolución y seguimiento

Tres pacientes fallecieron, 1 por ruptura de aneurisma de arteria renal, otro por insuficiencia renal crónica y el tercero por septicemia producida por *Klebsiella* sp.

Seis pacientes han continuado su control, de los cuales 2 se encuentran actualmente asintomáticos después de 1 año de

tratamiento y 4 se encuentran asintomáticos y sin tratamiento después de haber sido tratados por 1 a 2 años.

La sobrevida máxima actual en ésta serie es de 15 años sin evidencia clínica de actividad de la enfermedad.

Sólo 2 pacientes tienen secuelas: uno, hemiplejía facio-corporal derecha secundaria a AVC y el otro, arritmia cardíaca asintomática.

Uno de los pacientes abandonó el control después de un año de tratamiento; hasta su última consulta se encontraba asintomática. Desconocemos su estado actual. (Cuadro No. 18)

Cuadro No. 17

Medicamento	TERAPEUTICA EMPLEADA									
	Paciente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Esteroides	X	X	X	X	X	X	X	X*	X*	X*
Ciclofosfamida	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X
Azathioprina	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clorambucil	X	X	-	-	-	-	X	-	-	-
Mostaza Nitrog.	X	X	X	-	-	-	X	-	-	-
Antihipertensivo.	X	-	X	-	-	-	X	X	-	-

* Metilprednisolona en pulsos

Cuadro No. 18

SEGUIMIENTO Y EVOLUCION

Casos	Tiempo de evolución del padecimiento hasta la fecha	Tiempo de Tratamiento	Estado actual
1	2a	1a 2m	Muerta (ruptura de aneurisma renal)
2	15a	1a	Viva, con secuelas neurológicas
3	4a	4a	Muerto (insuficiencia renal crónica)
4	1a*	1a	Se desconoce (abandonó seguimiento)
5	10a	2a	Vivo, asintomático, sin tratamiento
6	3m	2m	Muerto (complicación infecciosa)
7	3a	2a	Vivo, asintomático, sin tratamiento
8	2a	1a	Viva, asintomática, sin tratamiento
9	1a	10m	Vivo, asintomático, con tratamiento
10	1a	1a	Vivo, asintomático, con tratamiento

(a) = años

(m) = meses

(*) = tiempo de evolución al abandonar

14



DISCUSION.

En contraste con otras series, la distribución de nuestros pacientes por grupos de edad fue casi uniforme. Sólo el grupo de menores de 2 años se vió menos afectado.^{14,51}

En los últimos años hemos observado un incremento en su frecuencia, probablemente en relación al aumento de la población que demanda servicios médicos en el INP y a la mejoría de los métodos angiográficos de diagnóstico.

La distribución por sexos de nuestros pacientes se acercó más a lo descrito en los adultos,⁵⁶ con un leve predominio del sexo masculino, lo que difiere de lo informado en niños de algunas series, pero concuerda con lo encontrado por otros autores.^{6,14,51}

La característica principal de todos nuestros pacientes tanto desde el punto de vista clínico como en los aspectos de laboratorio fue la presentación polimorfica.

No hubo un cuadro clínico característico, ni un comportamiento más o menos predecible o uniforme en ningún caso. El cuadro número 19, resume las manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete más sobresalientes de cada paciente, agrupadas por áreas y todos los datos que fueron útiles para el diagnóstico en cada caso. Se incluyen en él los datos que presentaron los pacientes a lo largo de toda la evolución del padecimiento y no sólo en un momento determinado. Los puntos que se enlistan en cada área son los mismos que se mencionaron en cuadros previos.

RESUMEN DE ELEMENTOS DIAGNOSTICOS

Datos positivos	Paciente									
<u>Clinicos:</u>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Síntomas generales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Renales	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X
Digestivos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cardiovasculares	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cutáneos	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X
Respiratorios	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X
Oculares	X	-	X	-	-	-	X	-	-	X
Mioarticulares	X	-	X	X	-	X	X	-	X	-
Neurológicos	X	X	X	X	-	-	-	X	X	X
<u>Laboratorio:</u>										
Renales	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X
Hematológicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepáticos	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-
<u>Gabinete:</u>										
Rx. de Tórax	X	-	X	X	X	-	X	X	X	X
Electrocardiograma	X	-	X	X	X	X	X	-	X	X
Electroencefalograma	-	X	-	X	X	X	-	X	X	X
Angiografía/cateterismo	-	-	X	-	X	X	X	X	-	X
Biopsia	X	X	-	X	-	X	X	-	X	X

Clínicamente, las manifestaciones de tipo general, digestivas y cardiovasculares fueron las más constantes.

La fiebre fué el síntoma más frecuente y en muchos casos el motivo de ingreso. En ningún caso se pudo encontrar causa infecciosa o de otra índole aparte de la PAN que explicara la fiebre.

En un caso se presentó poco después de hecho el diagnóstico y haberse iniciado el tratamiento, sin que se encontrara relación con algún otro proceso que pudiera ser responsable de la fiebre.

Otros síntomas generales fueron menos frecuentes y ayudaron poco para el diagnóstico.

A diferencia de otros informes, en nuestra serie todos los pacientes tuvieron manifestaciones en el aparato digestivo. La hepatomegalia es el dato más constante al inicio y no siempre se acompaña de crecimiento esplénico ni alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas, como lo demuestra el hecho de que sólo uno de los pacientes con hepatomegalia tuvo alteración en las pruebas de función hepática. No se incluye en este punto el crecimiento hepático del paciente con fasciolosis hepática.

A pesar de que la hepatomegalia es un dato clínico más o menos constante, las biopsias de hígado no fueron útiles para el diagnóstico en ninguno de nuestros casos.

Las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal se vieron también con cierta frecuencia y en varias ocasiones fueron motivo de retraso en el diagnóstico, al confundir el cuadro con procesos infecciosos que son muy comunes en nuestro medio.

Siempre debe buscarse intencionadamente sangrado de tubo digestivo, ya que puede ser escaso y de corta duración, lo que hace que muchas veces los padres menosprecien este hecho al momento de referir el cuadro clínico del padecimiento del niño; sin embargo en nuestra experiencia el sangrado fue el dato clínico más frecuente durante la evolución del padecimiento.

La complicación más grave a nivel intestinal es la perforación. Considerando el riesgo que representa, siempre debe pensarse en ésta eventualidad.

En nuestro paciente con perforaciones intestinales, la pieza quirúrgica del íleon resecaado, fue la que aportó los datos histopatológicos para el diagnóstico. A este paciente se le realizó posteriormente un estudio angiográfico que mostró lesiones arteriales en otros territorios.

La afección cardiovascular es de difícil detección clínica.

Puede haber soplos transitorios muy probablemente debidos a anemia; sin embargo en varios casos en los que se detectaron soplos, éstos persistieron a pesar de corregir la anemia y desaparecieron después del tratamiento.

Los soplos se han descrito en la PAN; pero no el que sean transitorios ni que desaparezcan con el tratamiento.^{4,6,81}

También observamos casos con trastornos del ritmo y muy raramente datos de insuficiencia cardíaca secundaria a hipertensión.

La manifestación más clara de afección cardiovascular es la hipertensión. Puede estar ausente al momento de la exploración inicial, pero en algunos casos pueden encontrarse e-

videncias de su existencia en etapas previas, como el caso de retinopatía hipertensiva severa en un paciente que nunca ha manifestado hipertensión. Por el contrario la hipertensión puede hacerse evidente después del diagnóstico. En nuestra serie dos pacientes desarrollaron hipertensión al iniciar tratamiento esteroideo, pero desapareció posteriormente a pesar de continuar con altas dosis de esteroides, lo que sugiere que no necesariamente era debida a los medicamentos y que pudieran éstos haber precipitado su aparición en un paciente con lesiones predisponentes subyacentes.

No siempre hubo correlación entre la hipertensión y lesión renal diagnosticada por angiografía o biopsia.

El dolor de tipo anginoso, se observó siempre en la evolución y correlacionó bien con los hallazgos electrocardiográficos pero no con los angiográficos, pues hubo casos con lesión coronaria evidente en la angiografía que no tuvieron datos de isquemia clínicos ni electrocardiográficos.

Lo anterior sugiere que debe buscarse lesión coronaria aún en ausencia de evidencia clínica o electrocardiográfica.

Los estudios ecocardiográficos fueron útiles para descubrir lesión cardiaca por hipertensión pero inespecíficos para el diagnóstico del problema de base, e incluso a veces no correlacionaron con los hallazgos electrocardiográficos.

El cateterismo cardiaco realizado a 2 pacientes descubrió hipertensión pulmonar que no se había sospechado.

Tal vez lo más importante en relación al sistema cardiovascular sea que la gran mayoría de los datos anormales desaparecieron con el tratamiento.

Prácticamente todos los pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas de algún tipo, aunque inespecíficas.

El rash puede presentarse en cualquier momento de la evolución o bien puede encontrarse descamación que sugiera su presencia previa.

Muchas manifestaciones dérmicas orientan a pensar en lesión vascular, como son las lesiones vasculíticas, necróticas o hemorrágicas.

Cuando hubo nódulos subcutáneos, fueron de gran utilidad para el diagnóstico, tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico, pues las biopsias de los mismos siempre fueron positivas, incluso en pacientes que tenían biopsias previas negativas de piel y de otros tejidos.

Cuando se encontraron livedo reticularis, úlceras en mucosas o fenómeno de Raynaud en un principio, el diagnóstico se orientó hacia el grupo de enfermedades de causa inmunológica debido a la asociación observada entre estos fenómenos y enfermedades de tipo autoinmune. Sin embargo en nuestra serie estos datos fueron infrecuentes.

Las biopsias de piel de algún sitio diferente a una lesión nodular, poco sirvieron para apoyar el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas por afección del SNC, en contraste con la mayor frecuencia de manifestaciones periféricas descritas en otras series. Estas fueron raras al principio, pero se hicieron manifestaciones durante su seguimiento.

Las lesiones más graves se presentaron durante la evolución de la enfermedad, incluso en momentos de aparente control to-

tal de la enfermedad. En algunos pacientes con datos neurológicos mínimos, e incluso en uno que nunca tuvo expresión neurológica clínica, el EEG mostró datos anormales, siempre inespecíficos.

Los datos más frecuentes de afección renal fueron: edema, hematuria macroscópica y alteraciones en el volumen urinario. En un paciente hubo dolor persistente en la fosa renal derecha, aún después de controlada la actividad de la enfermedad. Esta paciente, un mes después de haber sido egresada y de haber permanecido asintomática, tuvo dolor súbito en fosa renal derecha y poco tiempo después falleció. El estudio necrópsico demostró ruptura de un aneurisma de la arteria renal derecha.

Uno de nuestros casos requirió nefrectomía izquierda y angioplastia renal derecha, sin embargo el laboratorio sólo mostró escasa retención de azoados en los primeros estudios de química sanguínea; el diagnóstico se había hecho antes por una biopsia de tejido retroorbitario.

En dos pacientes hubo disminución en el índice de depuración de creatinina sin retención de azoados; otros dos nunca tuvieron alteraciones en las pruebas de función renal pero sí lesiones en arteria renal demostradas angiográficamente.

La biopsia renal, siempre aportó datos que orientaron al diagnóstico, aunque ha habido casos en que se ha encontrado falla renal sin hallar lesión histológica.¹¹

La presencia en algunos casos de alteraciones en el sedimento urinario así como en las pruebas de función renal, sugieren que la afección renal puede ser tanto glomerular como tubular.

En un paciente, la grave lesión renal lo llevó a insuficiencia renal crónica que fue la causa de la muerte.

Con menos frecuencia hubo manifestaciones mioarticulares.

Cuando se presentaron, al igual que lo que se ha descrito previamente, afectaron los miembros inferiores.⁷

El aparato respiratorio se vió afectado en más de la mitad de los casos. Esta afección incluye desde las vías aéreas superiores hasta el pulmón, que se vió raramente involucrado y tan sólo en un caso se expresó como esputo hemoptóico, lo que confundió el diagnóstico inicial con tuberculosis pulmonar.

Fue más afectada la pleura, y en uno de los casos que tuvieron derrame, el análisis citoquímico del líquido pleural indicó que se trataba de un exudado. Esto sugiere que el derrame puede deberse a lesión pleural y no necesariamente ser secundario a falla renal o cardíaca.

Un paciente tenía lesión severa de estructuras nasales sin datos de granulomatosis de Wegener.

Nuevamente, en el caso del aparato respiratorio los estudios radiológicos fueron más útiles para descubrir lesión a este nivel, ya que en algunos casos se encontraron datos radiológicos de derrame pleural o infiltrado pulmonar intersticial sin expresión clínica.

El ojo se encontró afectado en pocos casos. En un paciente hubo gran exoftalmos, diagnosticandose inicialmente como neoplasia. El análisis del tejido retroorbitario que originó el exoftalmos estableció el diagnóstico, mostrando datos histológicos similares a los vistos en los nódulos de otros pacientes.

Hasta donde sabemos, éste es el tercer caso publicado de PAN con exoftalmos. Uno de los otros dos casos informados también tuvo lesión renal grave como en el nuestro,¹⁶ en ninguno se ha logrado una regresión total del exoftalmos, pero se ha conservado cierta funcionalidad.

Los demás datos oculares fueron escasos e inespecíficos. Sin embargo el ojo puede ayudar a descubrir la existencia presente o pasada de otros problemas como hipertensión.

Desde el punto de vista del laboratorio, los estudios hematológicos son los más constantemente alterados.

La mayoría de nuestros pacientes tuvieron anemia en grado variable, y aunque en algunos fue grave, ninguno tuvo datos de descompensación hemodinámica por este motivo.

En pacientes menores de un año con PAN fulminante se ha descrito la presencia de reacción leucemoide;^{14,81} nuestro caso menor de un año la presentó, pero también se vió en uno de los niños de mayor edad. En todos se buscó eosinofilia con fines de diagnóstico diferencial; cuando la hubo siempre se asoció a alguna parasitosis como ascariasis o fasciolosis.

La velocidad de sedimentación globular se encontró aumentada en la mayoría de los casos y se normalizó con el tratamiento como se ha descrito.⁷

Aunque no hay ninguna prueba inmunológica característica, la mayoría tuvo datos de actividad inflamatoria manifestada por el aumento en la PCR; sin embargo hubo algunos pacientes en los que no hubo correlación entre la mejoría clínica y la disminución de la PCR.

Muchos tuvieron incremento en las inmunoglobulinas, y al-

gunos tuvieron respuestas policlonales en las reacciones febriles.

Otros estudios inmunológicos fueron útiles para descartar otras posibilidades diagnósticas de procesos inmunológicos que cursan con vasculitis y marcadores inmunológicos característicos.

Se ha mencionado la asociación entre hepatitis tipo B y enfermedades por estreptococo con la PAN. Ninguno de nuestros pacientes tuvo hepatitis B, ni se encontró asociación directa con infección estreptocócica a pesar de que dos tuvieron antiestreptolisinas elevadas.

La mayoría tuvieron algún tipo de parasitosis, pero tampoco se pudo establecer alguna relación entre la parasitosis y la PAN.

En uno de los niños se descubrió estrongiloidosis varias semanas después del ingreso y del inicio del tratamiento, por lo que requirió manejo antiparasitario específico, suspensión temporal del tratamiento inmunodepresor y educación higiénica familiar para evitar reinfecciones posteriores una vez egresado.

Con relación al tratamiento, todos nuestros pacientes recibieron esteroides, y sólo en uno no se utilizó tratamiento inmunodepresor. De los agentes inmunodepresores el más utilizado como primera opción fué la ciclofosfamida. Sólo en los casos con reacción secundaria (cistitis hemorrágica), se utilizó otra alternativa como azathioprina o clorambucil, lo que fue infrecuente pero dió resultados similares.

En los casos muy agudos se utilizó mostaza nitrogenada o

pulsos de metilprednisolona seguidos de la asociación de ciclofosfamida más prednisona.

Hasta donde sabemos, no se ha publicado el uso de mostaza nitrogenada o pulsos de metilprednisolona para el tratamiento de la PAN. En nuestra experiencia mostraron ser muy útiles en las etapas agudas y en las recaídas induciendo remisiones rápidas.

Otras modalidades terapéuticas deben individualizarse en cada caso. Este tipo de medidas son de gran utilidad mientras el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor controla la actividad y lleva a remisión a la PAN, lo que sucede varias semanas después de iniciado el tratamiento.

La evolución con estos esquemas de tratamiento ha sido satisfactoria, ya que de las 3 defunciones, sólo una es atribuible a complicaciones infecciosas por el tratamiento aunque había factores agravantes como perforación intestinal previa y cirugía derivativa; otra fue por ruptura de aneurisma renal cuando se había logrado control completo de la actividad de la PAN, y la última se debió a insuficiencia renal crónica secundaria a la severa lesión renal inicial.

Con este tipo de tratamiento hemos logrado resultados muy satisfactorios, ya que de los 6 pacientes que continuaron su control en forma adecuada, todos se encuentran vivos, 4 ya sin tratamiento y 2 aún tratándose y en remisión total de la actividad de la enfermedad. De estos pacientes, sólo dos presentan algún tipo de secuela, sin que les impida desenvolverse adecuadamente en sus actividades. El paciente que abandonó el control, lo hizo después de un año de tratamiento y cuando

se se había logrado la remisión completa de la PAN.

En nuestra serie, la sobrevida máxima es de 15 años totalmente controlado el padecimiento y sin recaídas.

15



CONCLUSIONES.

Aunque se han hecho intentos por establecer un cuadro clínico característico de la PAN, o formar una ruta diagnóstica, la realidad es que lo único que se puede asegurar con cierta confianza, es que existen algunos datos clínicos que se presentan con mayor frecuencia en estos casos y que la conjunción de varios de ellos en un paciente pueden permitirnos sospechar el diagnóstico.

Sin embargo, el hecho de que existan casos que no presenten sino expresiones clínicas propias de otras entidades, muchas veces como dato único o bien cuadros clínicos con manifestaciones multisistémicas que se asemejan a los de otras enfermedades, no nos permiten aventurarnos a tratar de establecer un cuadro clínico característico.

Se puede sin embargo, enunciar como elementos que obligan a pensar en el diagnóstico de PAN en niños, a los cuadros clínicos con fiebre de origen oscuro, acompañada de manifestaciones cutáneas, cardiovasculares y digestivas más anemia y algunos datos de laboratorio que sugieran lesión renal en ausencia de indicadores de enfermedades autoinmunes o infecciosas.

Cuando se sospecha PAN, no debe dejarse de buscar lesión renal, cardiovascular y neurológica, pues el hallazgo de lesiones a estos niveles obliga en algunas ocasiones a medidas terapéuticas especiales, que al aplicarse oportunamente mejoran el pronóstico. Este tipo de lesiones, muchas veces ocultas, deben buscarse intencionadamente aún en ausencia de da-

tos clínicos, electrocardiográficos o normalidad en las cifras de azoados.

Ante la sospecha clínica, se debe proceder a realizar estudios angiográficos de vasos abdominales, renales, torácicos o de cualquier territorio anatómico con evidencia de daño vascular. Otro elemento importante para establecer el diagnóstico son las biopsias de nódulo subcutáneos cuando se observan. Son tan importantes que pueden evitar estudios de gabinete más agresivos. También son recomendables las biopsias renales cuando hay evidencia de lesión renal. No consideramos conveniente el realizar biopsias a ciegas en áreas anatómicas que no muestran datos de afección.

Para confirmar el diagnóstico, los estudios angiográficos son más sensibles que los histológicos, pues en estos últimos se corre el riesgo de tomar la muestra de tejido de una zona no afectada, especialmente en piel, a no ser que la biopsia se tome de alguna lesión nodular.

En nuestra experiencia el mejor esquema terapéutico es la asociación de ciclofosfamida y prednisona administradas por 1 a 2 años. En casos agudos o en las recaídas, puede utilizarse mostaza nitrogenada o pulsos de metilprednisolona.

No hemos visto hasta el momento complicaciones a largo plazo con estos esquemas, y en general se obtienen remisiones prolongadas sin recaídas.

Cuando ha habido complicaciones inmediatas (alopecia y granulocitopenia), la disminución de la dosis de ciclofosfamida ha resuelto el problema.

Antes de iniciar este tipo de tratamiento debe descartarse

cualquier proceso infeccioso y una vez iniciado debe mantenerse vigilancia estrecha sobre la aparición de problemas infecciosos o parasitarios, y hacer énfasis en la educación higiénica del paciente y de toda la familia.

Cada paciente requiere medidas terapéuticas adicionales particulares fundamentales para su recuperación.

Debe recordarse que aún después de iniciado el tratamiento pueden aparecer manifestaciones graves como la hipertensión, por lo que se debe estar alerta aún después de lograr el control completo de la enfermedad, toda vez que el propio tratamiento puede desencadenar la aparición de estas complicaciones.

Finalmente, por el hecho de que se trata de un padecimiento raro muchas veces se olvida como posibilidad diagnóstica, pero debe tenerse en cuenta en todo paciente con características como las descritas dado que la gravedad de sus lesiones lo convierten en potencialmente letal, si no es diagnosticado y tratado a tiempo.

Consideramos que la experiencia obtenida del estudio y manejo de 10 niños con PAN es extraordinariamente valiosa debido a lo poco frecuente del padecimiento.

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



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis Nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Deutsches Arch Klin Med 1: 484, 1866.
- 2.- Von Rokitanaky, K. Ueber einige der wichtigsten Erkrankungen der Arterien, Denkschr. d.k. Akad. d. Wissensch. 4: 49, 1852.
- 3.- Dickson. J Path & Bact. 12, 31, 1908 (citado por Fager)
- 4.- Blau E, Morris R, Yunis E. Polyarteritis Nodosa in Older Children. Pediatrics 60: 227-234, 1977.
- 5.- Magilavy D, Petty R, Cassidy J, Sullivan D. A syndrome of childhood polyarteritis. J. Pediatr 91 : 25-30, 1977.
- 6.- Fager D, Bigler J, Simonds J. Polyarteritis Nodosa in Infancy and Childhood. J Pediatr 39: 65-79, 1951.
- 7.- Cohen R, Conn D, Ilstrup D. Clinical Features, Prognosis, and Response to Treatment in Polyarteritis. Mayo Clin Proc 55: 146-155, 1980.
- 8.- Fauci A, Doppmann J, Wolff S. Cyclofosfamide-induced remissions in advanced polyarteritis nodosa. Am J Med. 64: 890-894, 1978.
- 9.- Levitt R. Therapeutic Approach to the Vasculitic Syndromes. Mount Sinai J Med. 53: 440-448, 1986.
- 10.- Melam H, Patterson R. Periarteritis nodosa: A remission achieved with combined prednisone and azathioprine therapy. Am J Dis Child 121: 424-427, 1971.
- 11.- Martín de Francisco A, Ordóñez R, Val F, Cotorruelo J, Morales S. Sanz de Castro S, Arias M, Zubimendi J, Llamazares C. Panarteritis nodosa con insuficiencia renal grave. Evolución con tratamiento esteroideo. Rev Clin Esp. 162: 89-94, 1981.
- 12.- Tuma S, Chiamovitz C, Szyzman P. Periarteritis nodosa in the kidney. Recovery following immunosuppressive therapy. JAMA 235: 280, 1976.
- 13.- Glanz S, Bittner S, Berman M, Dolan T, Talner N. Regression of coronary artery aneurysm in infantile polyarteritis nodosa. N Engl J Med. 294: 939-941, 1976.
- 14.- Roberts FB, Fetterman G. Polyarteritis nodosa in infancy. J Pediatr. 63: 519-529, 1963.
- 15.- Rothstein J, Welt S, Periarteritis Nodosa in Infancy and in Childhood. Am J Dis Child. 45: 1277, 1933.
- 16.- Masarone M, Gaboardi F, Collo G. Poliarterite nodosa nell'infanzia. Min Ped 38: 599-605, 1986.
- 17.- Dixon F, Vázquez J, Weigle W, Cochrane C. Pathogenesis of Serum Sickness. Arch Pathol 65: 18, 1958.
- 18.- Cochrane C, Köffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. Adv Immunol 16: 185, 1973.
- 19.- Cochrane C, Weigle W. The cutaneous reaction to soluble antigen-antibody complexes. A comparison with the Arthus phenomenon. J Exp Med 108: 591, 1958.
- 20.- McClusky R, Benacerraf B. Localization of colloidal substances in vascular endothelium. A mechanism of tissue damage. II. experimental serum sickness with acute glomerulonephritis induced in mice by antigen-antibody complexes

- in antigen excess. *Am J Pathol* 35: 275, 1959.
- 21.-McClusky R, Benacerraf B, Potter J, Miller F. The pathologic effects of intravenously administered soluble antigen-antibody complexes. I. Passive serum sickness in mice. *J Exp Med* 111: 181, 1960.
 - 22.-Paul R. Periarteritis Nodosa (panarteritis nodosa) with a report of four proven cases. *Calif Med* 67: 309, 1947.
 - 23.-Gocke D, Hsu K, Morgan C, Bombardieri S, Lockshin M, Christian C. Vasculitis in association with Australia antigen. *J Exp Med* 134: 330S, 1971.
 - 24.-Parish W, Rhodes E. Bacterial antigens and aggregated gamma globulin in the lesions of nodular vasculitis. *Br J Dermatol* 79: 131, 1967.
 - 25.-Fordham C, Epstein F, Huffnes W, Harrington J. Polyarteritis and acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 61: 89, 1964.
 - 26.-Paronetto F, Deppisch L, Tuchman L, Lupus erythematosus with fatal hemorrhage into the liver and lesions resembling those of periarteritis nodosa and malignant hypertension. Immunocytochemical observations. *Am J Med* 36: 948, 1964.
 - 27.-Schneider R, Dobbins W. Suction biopsy of the rectal mucosa for diagnosis of arteritis in rheumatoid arthritis and related disease. *Ann Intern Med* 68: 561, 1968.
 - 28.-Fisher E, Bark J, Effect of hypertension on vascular and other lesions of serum sickness. *Am J Pathol*. 39: 665, 1961.
 - 29.-Kniker W, Cochrane C. The localization of circulating immune complexes in experimental serum sickness. The role of vasoactive amines and hydrodynamic forces. *J Exp Med*. 127: 119, 1968.
 - 30.-Benacerraf B, McClusky R, Patras D. Localization of colloidal substances in vascular endothelium. A mechanism of tissue damage. I. Factors causing the pathologic deposition of colloidal carbon. *Am J Pathol* 35: 75, 1959.
 - 31.-Benacerraf B, Sebestyen M, Cooper N. The clearance of antigen antibody complexes from the blood by the reticulo-endothelial system. *J Immunol* 82: 131, 1959.
 - 32.-Haakenstad A, Mannik M. Saturation of the reticuloendothelial system with soluble immune complexes. *J Immunol* 112: 1939, 1974.
 - 33.-Frank M, Hamburger M, Lawly T, Kimberly R, Plotz P. Defective reticuloendothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 300: 518, 1979.
 - 34.-Ishizaka T, Ishizaka K, Borsos T. Biological activity of aggregated gamma-globulin. IV. Mechanism of complement fixation. *J Immunol* 87: 433, 1961.
 - 35.-Henson P, Cochrane C. Acute immune complex disease in rabbits. The role of complement and of leukocyte-dependent release of vasoactive amines from platelets. *J Exp Med* 133: 554, 1971.
 - 36.-Wands J, Mann E, Alpert E, Jasslbacher K. The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis-B surface antigen-positive hepatitis. *J Clin Invest* 55: 930, 1975.
 - 37.-Vallota E, Müller-Eberhard H. Formation of C3a and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylatoxin inactivator. *J Exp Med*. 137: 1109, 1973.
 - 38.-Cochrane C, Weigle W, Dixon F. The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J Exp Med* 110: 481, 1959.

- 39.- Lazarus G, Brown R, Daniels J, Fullmer H. Human granulocyte collagenase. *Science* 159: 1483, 1968.
- 40.- Janoff A, Zeligs J. Vascular Injury and lysis of basement membrane in vitro by neutral protease of human leukocytes. *Science* 161: 702, 1968.
- 41.- Janoff A, Scherer J. Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. IX. Elastolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med*. 128: 1137, 1968.
- 42.- Ishizaka K, Ishizaka T, Campbell D. The biological activity of soluble antigen-antibody complexes. II. Physical properties of soluble complexes having skin-irritating activity. *J Exp Med* 109: 127, 1959.
- 43.- Ishizaka K, Ishizaka T, Campbell D. Biologic activity of soluble antigen-antibody complexes. III. Various antigen-antibody systems and the probable role of complement. *J Immunol* 83: 105, 1959.
- 44.- Henson P. Mechanisms of release of constituents from rabbit platelets by antigen-antibody complexes and complement. II. Interaction of platelets with neutrophils. *J Immunol* 105: 490, 1970.
- 45.- Smyth C, Gum O. Vasculitis, mast cells and the collagen diseases. *Arthritis Rheum* 4: 1, 1961.
- 46.- Wekaler B, Goldstein I. Prostaglandins: interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *Am J Med* 68: 419, 1980.
- 47.- Turner S, Tainer J, Lynn W. Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature* 257: 680, 1975.
- 48.- Weckler B, Knapp J, Jaffe E. Prostacyclin (PGI₂) synthesized by cultured endothelial cells modulates polymorphonuclear leukocyte function. *Blood* 50 suppl: 287, 1977.
- 49.- Fauci A, Steinberg A, Haynes B, Whalen G. Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 121: 1473, 1978.
- 50.- Arkin A. A clinical and pathological study of periarteritis nodosa. A report of live cases, one histologically healed. *Am J Pathol* 6: 401, 1930.
- 51.- Munro-Faure H. Necrotizing arteritis of the coronary vessels in infancy. *Pediatrics* 23: 914-926, 1959.
- 52.- Scott E, Rotondo M. Periarteritis Nodosa. *J Pediatr* 25: 306-310, 1944.
- 53.- Reimold E, Weinberg A, Fink C, Battles N. Polyarteritis in Children. *Am J Dis Child* 130: 534-541, 1976.
- 54.- Templeton P, Osher-Pais S. Renal Artery Occlusion in PAN. *Radiology* 156: 308, 1985.
- 55.- Kaur J, Goldberg J, Schrier R. Acute renal failure following arteriography in a patient with polyarteritis nodosa. *JAMA* 247: 833-834, 1982.
- 56.- Cupps T, Fauci A. The vasculitides. Philadelphia: W.B. Saunders, 1981. 50-71.
- 57.- Gupta R, Peter K. Identification of HBsAg Determinants in immune complexes from Hepatitis B virus-associated vasculitis. *J Immunol* 132: 1223-1228, 1984.
- 58.- Short D, Webley M. Periosteal new bone formation complicating juvenile polyarteritis nodosa. *J Royal Soc Med* 77: 325-327, 1984.
- 59.- Woodward A, Andreini p° *Arthritis Rheum* 17: 1017-1025, 1974.

- 60.- Wees S, Sunwood I, Joong S. Sural nerve biopsy in systemic necrotizing vasculitis. *Am J Med* 71: 525-532, 1981.
- 61.- Frohnert P, Sheps S. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 43: 8-14, 1978.
- 62.- Schrader M, Hochman J, Bulkley B. The heart in polyarteritis nodosa: A clinicopathologic study. *Am Heart J* 109, 1353-1359, 1985.
- 63.- McCauley R, Johnston M, Fauci A. Surgical aspects of systemic necrotizing vasculitis. *Surgery* 97: 104-110, 1985.
- 64.- Balcells-Gorina A, Villalta J, Martínez-Orozco F, Ingelmo M. Ascites from polyserositis in periarteritis nodosa. *JAMA* 246: 1659-1660, 1981.
- 65.- James T, Birk R. Pathology of the cardiac conduction system in polyarteritis nodosa. *Arch Intern Med* 117: 561-567, 1966.
- 66.- Martelle R. Coronary thrombosis in a five-month-old infant. *J Pediatr* 46: 322-326, 1946.
- 67.- Scott E, Miller A. Coronary thrombosis. *J Pediatr* 28: 478-480, 1946.
- 68.- Chusid M, Tang T. Fever, diarrhea, anemia, rash, and acrocyanosis in a 2-month-old girl. *J Pediatr* 93: 1052-1057, 1978.
- 69.- Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 43-1986. *N Engl J Med*. 315: 1143-1154, 1986.
- 70.- Purcell J, Birkenkamp R, Tsai Ch. Conjunctival lesions in periarteritis Nodosa. *Arch Ophthalmol* 102: 736-738, 1984.
- 71.- Rose G, Spencer H. Periarteritis Nodosa. *Q J Med* 26: 43-81, 1957.
- 72.- Adelson L. Periarteritis nodosa in infancy. *J Pediatr* 39: 346-359, 1951.
- 73.- Krous H, Clausen C, Ray C. elevated immunoglobulin E in infantile polyarteritis nodosa. *J Pediatr* 84: 841-845, 1974.
- 74.- Hind C, Savage C, Winearis C, Pepys M. Objective monitoring of disease in polyarteritis by measurement of serum C reactive protein concentration. *Br Med J* 288: 1027-1030, 1984.
- 75.- Albert D, Rimon D, Silverstein M. The diagnosis of polyarteritis nodosa. I. A literature-based decision analysis approach. *Arthritis Rheum* 31: 1117-1127, 1988.
- 76.- Fleming R, Stern L. Multiple intraparenchymal renal aneurysms in polyarteritis nodosa. *Radiology* 84: 100-103, 1965.
- 77.- Ewald E, Griffin D, McCune W. Correlation of Angiographic abnormalities with disease manifestations and disease severity in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 14: 952-956, 1987.
- 78.- Baggenstoss A, Slick R, Polley H. The effect of cortisone on the lesions of polyarteritis nodosa, abstracted. *Amer J. Pathol* 26: 709, 1950.
- 79.- Vázquez J, SanMartín P, Barbado F. Angiographic findings in systemic necrotizing vasculitis. *Angiology* 1981 32: 773-779, 1981.
- 80.- Wang TY, Avlontis E, Reikin R. Systemic necrotizing vasculitis causing bone necrosis. *Am J Med* 84: 1085-1086, 1988.
- 81.- Benyo R, Perrin E. Periarteritis Nodosa in Infancy. *Amer J Dis Child* 116: 539-544, 1968.