



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE  
GLOMERULONEFRITIS ASOCIADA A ANCA ATENDIDOS EN EL  
SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL  
GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" DEL  
IMSS.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO  
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DRA. ALMA LUCIANA SERRANO ARELLANO

ASESOR DE TESIS:  
DR. MARIO MATOS MARTÍNEZ

Registro 18 CI 09 002 001



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



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.

**A mi Padre Marco Antonio Serrano Refugio**  
*Por elegir a la mamá "más mala del mundo".*

**A mi mamá Sofía Arellano Pérez**  
*Por disfrutar ser la mamá "más mala del mundo", por  
tu paciencia e impaciencia infinitas, por permitirme  
ser a pesar de no siempre coincidir. TE AMO*

**A Marco y Dany:**  
*Porque aún siendo diferentes, su existencia enriquece  
la mía.*

**A Abi, Marquito y Mateo**  
*Por ser los capitanes de nuestras vidas y el mayor  
tesoro de nuestra familia.*

**A Dany**  
*Porque estar juntos, ha tenido perfecto sentido desde  
SIEMPRE.*

**A mis niños de "nefro": los más VALIENTES y de los más olvidados.**

**Al Dr. Matos, mi MAESTRO. Como un pequeño tributo por su  
incansable compromiso con la enseñanza y por su labor personal y  
profesional con la Nefrología Pediátrica.**

---

***Dra. María Teresa Ramos Cervantes***  
*Directora de Educación e Investigación en Salud*  
*UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”*  
*Centro Médico Nacional La Raza*  
*Instituto Mexicano del Seguro Social*

---

***Dr. Mario Matos Martínez***  
***Asesor de tesis***  
*Médico adscrito al servicio de Nefrología Pediátrica*  
*UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”*  
*Centro Médico Nacional La Raza*  
*Instituto Mexicano del Seguro Social*

---

***Dra. Alma Luciana Serrano Arellano***  
***Tesista***

## ÍNDICE

<b>RESÚMEN</b> .....	2
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	3
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	33
<b>Pregunta de investigación</b> .....	33
<b>Justificación</b> .....	33
<b>Objetivo</b> .....	33
<i>Objetivo general</i> .....	33
<i>Objetivo específico</i> .....	34
<b>Material y métodos:</b> .....	35
<i>Diseño del estudio</i> .....	35
<i>Universo del estudio</i> .....	35
<i>Variables</i> .....	36
<i>Criterios de inclusión</i> .....	38
<i>Criterios de exclusión</i> .....	38
<i>Descripción del estudio</i> .....	38
<b>RESULTADOS</b> .....	40
<b>Epidemiológicos y Demográficos</b> .....	40
<b>Presentación inicial</b> .....	40
<b>Histopatología</b> .....	42
<b>Tratamiento</b> .....	42
<b>Respuesta al tratamiento y Remisión</b> .....	43
<b>Seguimiento Renal</b> .....	43
<b>DISCUSIÓN</b> .....	47
<b>ANEXOS</b> .....	52
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	62

## RESÚMEN

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE GLOMERULONEFRITIS ASOCIADA A ANCA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL IMSS.

**ANTECEDENTES:** Se denomina vasculitis a la inflamación de la pared vascular. Las vasculitis sistémicas son un grupo de entidades caracterizadas por infiltración celular, inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos pudiendo afectar cualquier órgano del cuerpo. La ausencia de una prueba diagnóstica definitiva de las vasculitis, junto con la heterogenicidad clínica y la rareza de las mismas hacen inevitable el retraso diagnóstico en la mayor parte de las ocasiones. Las vasculitis sistémicas primarias, son enfermedades que afectan principalmente adultos por lo que la información conocida en población pediátrica es traspolada de estudios en esta población. Las vasculitis de vasos pequeños (VVP) se definen como aquellas vasculitis que afectan vasos más pequeños que las arterias, se categorizan en 2 grupos principales: vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y vasculitis por complejos inmunes. El primer paso en el diagnóstico es sospechar la presencia y en segundo lugar determinar la entidad específica. El retraso en el diagnóstico se encuentra principalmente en pacientes con manifestaciones renales u otorrinolaringológicas leves. La característica histológica clave de las VAA es la presencia de vasculitis necrozante, con pocos o nulos depósitos de complejos inmunes, que afecta predominantemente los vasos pequeños, cuando existe afectación renal en pacientes con sospecha o VAA confirmada, la biopsia renal continúa siendo el *estándar de oro* para el diagnóstico siendo, un importante predictor de pronóstico renal. La glomerulonefritis asociada a ANCA se caracteriza por un patrón de inmunofluorescencia pauciinmune, lesiones necrozantes y extracapilares de los glomérulos afectados en la microscopía de luz, así como edema subendotelial, microtrombosis y degranulación de neutrófilos en la microscopía electrónica. Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos controlados realizados en población pediátrica con VAA.

**OBJETIVOS:** Identificar las características clínicas e histopatológicas de las vasculitis asociadas a ANCA de nuestra población, conocer la frecuencia de glomerulonefritis en esta patología y evaluar la respuesta a tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron expedientes de pacientes del servicio de nefrología pediátrica con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a vasculitis, con reporte de biopsia y marcadores biológicos de glomerulonefritis asociada a ANCA, menores a 16 años, femenino o masculino; diagnosticados durante el período comprendido de junio 2009 a septiembre 2016. Los datos se analizaron con estadística descriptiva.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 11 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 10 años. La mediana de intervalo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 6 meses (IQR 0.5-108 meses). Todos los pacientes presentaron evidencia clínica de enfermedad renal. Todos recibieron terapia de inducción con corticoesteroides orales. La tasa de respuesta al tratamiento fue del 100%. Se observó una correlación directa entre la eTFG calculados al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento ( $r= 0,71$ ,  $p= 0,01$ ) La eTFG al diagnóstico se relacionó de forma negativa con el cociente proteína/creatinina al final del periodo de seguimiento ( $r= -0,82$ ,  $p=0,006$ ).

Se comprobó una correlación directa de la puntuación del Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) al final del periodo de seguimiento tanto con los niveles de creatinina plasmática al diagnóstico ( $r= 0,72$ ,  $p= 0,04$ ) como con la puntuación del PVAS, también al diagnóstico ( $r= 0,89$ ,  $p= 0,003$ ). La puntuación del PVAS al final del periodo de seguimiento se relacionó de forma inversa con la eTFG al final del periodo de seguimiento ( $r= -0,82$ ,  $p= 0,01$ ).

## MARCO TEÓRICO

Se denomina vasculitis a la inflamación de la pared vascular<sup>1</sup>. Las vasculitis sistémicas son un grupo de entidades caracterizadas por infiltración celular, inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos pudiendo afectar cualquier órgano del cuerpo<sup>2</sup>. En las vasculitis primarias la etiología es desconocida y mediada por distintos mecanismos, mientras que las secundarias, se deben a otras enfermedades autoinmunes o infecciones.

Las vasculitis primarias pueden clasificarse de acuerdo a sus manifestaciones clínicas, tamaño del vaso afectado, o histopatología, incluyendo la presencia o no de granulomas. Actualmente no existen criterios diagnósticos disponibles para las vasculitis sistémicas primarias<sup>2</sup>. La ausencia de una prueba diagnóstica definitiva de las vasculitis, junto con la heterogenicidad clínica y la rareza de las mismas hacen inevitable el retraso diagnóstico en la mayor parte de las ocasiones. Los métodos actuales conocidos, han sido diseñados como sistemas de nomenclatura, los cuales incluyen nombres y definiciones que proveen un marco de referencia con el fin de desarrollar criterios diagnósticos y de clasificación<sup>3</sup>.

Como se ha mencionado, hasta el momento no existen criterios de clasificación y diagnóstico bien definidos y validados. En su ausencia, los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology en 1990<sup>4</sup>, y las definiciones o nomenclatura de las vasculitis propuestas en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) de 1994 se han utilizado, a menudo, como sustitutos<sup>5</sup>.

En 1994 fue establecido el primer sistema de nomenclatura de las vasculitis a través del International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) siendo adoptado ampliamente<sup>5</sup>. En 2012 (CHCC 2012) se realizó una revisión al sistema establecido, en la cual se

realizaron cambios a los nombres y definiciones y fueron añadidas categorías a la clasificación de vasculitis no incluidas previamente<sup>6</sup> (Tabla 1; Fig. 1).

En el 2005 la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) desarrollaron la primera clasificación pediátrica de las vasculitis<sup>7</sup> (Tabla 2). Este sistema de clasificación está basado principalmente en el tamaño de los vasos afectados, así como la presencia o ausencia de granulomas.

En años recientes ha habido un progreso importante en identificar las características de los tipos específicos de vasculitis, lo cual permite un diagnóstico adecuado; debido a que en las vasculitis pueden verse afectados vasos de cualquier tamaño y órgano, y esto puede manifestarse en una amplia variedad de signos y síntomas. Esta gama de manifestaciones clínicas, combinada con la falta de especificidad de las lesiones histológicas complican el diagnóstico.

Sin embargo, la clasificación de acuerdo al tamaño del vaso afectado<sup>6</sup> (Fig 1), presenta una importante sobreposición entre los diferentes tipos de vasculitis y el tipo de vaso involucrado, por lo cual, esta característica es una de las muchas que deben ser consideradas antes de determinar un diagnóstico<sup>1</sup>. Las características, las cuales varían entre las diferentes formas de vasculitis y que pueden ser utilizadas para su categorización incluyen: etiología, patogénesis, tamaño del vaso afectado, tipo de inflamación, predisposición a afectación órgano-específica, manifestaciones clínicas, predisposición genética, y características demográficas distintivas (edad, sexo, raza, grupo étnico, distribución geográfica). La categorización de la enfermedad basada en su etiología es frecuentemente la aproximación diagnóstica preferida; sin embargo, esto no



es factible en la mayoría de las vasculitis debido a que la etiología se mantiene desconocida<sup>7</sup>.

Las vasculitis sistémicas primarias, con excepción de la Púrpura Vascular y la Enfermedad de Kawasaki, son enfermedades que afectan principalmente en la edad adulta, típicamente entre la sexta y séptima décadas de la vida, por lo que la información conocida en población pediátrica es, en la mayoría de los casos traspolada de estudios en población adulta<sup>2</sup>.

Las vasculitis de vasos grandes (VVG) afectan principalmente la aorta y sus ramas, se incluyen en esta clasificación la Arteritis de Takayasu y la Arteritis de Células Gigantes. La Arteritis de Takayasu es una enfermedad principalmente de adultos jóvenes<sup>9,10</sup>, caracterizada por síntomas constitucionales y posteriormente isquemia y manifestaciones secundarias a oclusión arterial<sup>11,12</sup>, mientras que la presentación de la Arteritis de Células Gigantes se da principalmente en pacientes mayores de 50 años. La Arteritis de Células Gigantes involucra la arteria temporal y se asocia frecuentemente con polimialgia reumática: ésta última no se presenta en la edad pediátrica. La edad de inicio de las VVG parece ser el principal factor para diferenciar entre Arteritis de Takayasu y Arteritis de Células Gigantes según el CHCC 2012<sup>6</sup>.

Las vasculitis de vasos medianos (VVM) afectan principalmente a arterias de tamaño mediano, definidas como arterias viscerales principales y sus ramas; sin embargo, pueden verse afectadas arterias de cualquier tamaño<sup>6</sup>. Las entidades principales de esta categoría corresponden a la Poliarteritis Nodosa (PAN) y la Enfermedad de Kawasaki (EK). Una importante actualización en el CHCC 2012 fue la adición de serología ANCA negativa para la definición de PAN, la cual es una característica importante en la

discriminación de Poliarteritis Nodosa con Poliangiitis Microscópica<sup>2,13</sup> presentándose en la primera entidad, evidencia histopatológica de vasculitis necrozante o anomalías angiográficas<sup>14</sup> acompañadas de alteraciones renales como: hipertensión arterial, hematuria y proteinuria leves<sup>15</sup>. La EK es considerada una de las vasculitis más frecuentes en la edad pediátrica, produce vasculitis necrozante en arterias de pequeño y mediano calibre con afectación principalmente de las arterias coronarias y se asocia con síndrome linfomucocutáneo<sup>6</sup>, sin ocurrir afectación renal.

Las vasculitis de vasos pequeños (VVP) se definen como aquellas vasculitis que afectan vasos más pequeños que las arterias, tales como arteriolas, vénulas y capilares. Es importante reconocer que las vasculitis de vasos pequeños en ocasiones, aunque no siempre, también pueden afectar arterias, y, por lo tanto la distribución vascular se traslapa con las vasculitis de vasos medianos y grandes<sup>1</sup>.

Los progresos recientes en el entendimiento de la patogénesis de las VVP ha permitido categorizarlas dependiendo del proceso etiológico en 2 grupos principales: vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y vasculitis por complejos inmunes<sup>6</sup>.

En 1866, Kussmaul y Maier publicaron el primer reporte de vasculitis necrozante<sup>16</sup>, en un paciente con antecedentes de fiebre, anorexia, debilidad muscular, mialgias, parestesias, dolor abdominal y oliguria, que también presentaba lesiones nodulares inflamatorias en arterias de mediano y pequeño calibre en diferentes zonas del cuerpo. Denominaron a esta condición Periarteritis Nodosa.

En la década de 1950, muchos investigadores se habían dado cuenta que existían diferentes formas clínicas e histopatológicas de arteritis y que éstas ocurrían como un

componente de vasculitis en las cuales la mayoría, si no la totalidad de los vasos involucrados eran los más pequeños<sup>1, 17</sup>. Godman y Churg se refirieron a esta entidad como la “forma microscópica de periarteritis”<sup>18</sup>. En 1994, el CHCC propuso el término Poliangeitis Microscópica<sup>5</sup>.

En esa misma década, fueron reconocidas dos variantes de estas vasculitis asociadas con inflamación granulomatosa necrozante (Granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg Strauss). La entidad inicialmente denominada Granulomatosis de Wegener fue reportada por primera vez por Klinger en 1931<sup>19</sup> y descrita posteriormente y de manera más detallada por Wegener<sup>20</sup>. La descripción definitiva de esta entidad fue realizada por Godman y Churg, quienes identificaron la tríada característica: “angitis” necrozante sistémica, inflamación necrozante del tracto respiratorio y glomerulonefritis necrozante<sup>18</sup>.

En 1951, Churg y Strauss, describieron 13 pacientes con antecedentes de asma, eosinofilia, inflamación granulomatosa, vasculitis sistémica necrozante y glomerulonefritis necrozante<sup>21</sup>. Esta entidad fue llamada posteriormente Síndrome de Churg Strauss.

En el artículo original de 1954<sup>18</sup>, Godman y Churg concluyeron que la Granulomatosis de Wegener, el Síndrome de Churg Strauss y la “forma microscópica de periarteritis” (Poliangeitis Microscópica) estaban íntimamente relacionadas siendo formas diferentes a la Poliarteritis Nodosa: lo cual ha sido demostrado de manera reciente por diferentes investigaciones inmunológicas.

La evaluación histopatológica los pacientes descritos demostró la presencia de arteritis necrozante indistinguible histológicamente entre una variedad importante de diversas vasculitis, incluidas: Poliarteritis Nodosa, Enfermedad de Kawasaki, Poliangeitis

Microscópica, Granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg Strauss. Sin embargo, mientras que las vasculitis de vasos medianos (Poliarteritis Nodosa, Enfermedad de Kawasaki) involucraban predominantemente, sino de manera exclusiva arterias, las vasculitis de vasos pequeños, podían o no incluir arteritis, pero, siempre afectaban vasos de menor calibre que las arterias. En 1980, fue establecido el concepto de Vasculitis de Vasos Pequeños (VVP)<sup>22</sup>.

La púrpura fue la primera manifestación clínica de las vasculitis de vasos pequeños en ser ampliamente investigada. Schönlein<sup>23</sup>, Henoch<sup>24,25</sup>, Osler<sup>26,27</sup> y otros investigadores describieron una amplia variedad de signos y síntomas asociados a la presencia de púrpura, y por lo tanto a las vasculitis de vasos pequeños, incluyendo artritis, neuropatía periférica, dolor abdominal, hemorragia pulmonar, epistaxis, iritis y nefritis. Osler describió que dichas manifestaciones eran causadas por inflamación necrozante en los vasos pequeños.

La capacidad para identificar anticuerpos patógenos en los tejidos y en plasma por inmunofluorescencia llevó al descubrimiento que permitió la categorización de las VVP; la identificación de un subgrupo de pacientes con púrpura, artralgias y glomerulonefritis causadas por el depósito de crioglobulinas, el reconocimiento de depósitos vasculares de IgA como marcador de la púrpura de Henoch-Schönlein, así como el reconocimiento de anticuerpos anti membrana basal glomerular como causa de algunos casos de síndrome vasculítico pulmón-riñón, permitieron sostener el concepto de la patogénesis por complejos inmunes, por lo menos de algunas de las formas de VVP<sup>1</sup>. Sin embargo, no fue posible demostrar el depósito de complejos inmunes en la Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis Microscópica y Síndrome de Churg Strauss, en donde la ausencia o escasez de depósitos inmunes vasculares eran la característica para hacer distinción

entre las vasculitis “pauci-inmunes” y aquellas por depósito de complejos inmunes, sin embargo la categorización basada en ausencia de depósitos inmunes no era clara. Este problema fue resuelto, por una parte, con el descubrimiento de los Autoanticuerpos contra Antígenos Citoplasmáticos de los Neutrófilos (ANCA)<sup>1</sup>.

En 2002, se desarrolló el primer modelo animal de vasculitis asociada a ANCA-MPO por Xiao et al<sup>28</sup>. En 2010, Primo et al describieron un modelo animal con vasculitis asociada a ANCA causada por PR3-ANCA<sup>29</sup>. Los trabajos dirigidos por el grupo de C. Savage han permitido un gran entendimiento del rol de los ANCA<sup>30</sup>. Los estudios sugieren una secuencia teórica de eventos patogénicos: pérdida de tolerancia, producción de niveles patológicos de ANCA, unión de ANCA a los antígenos en la superficie de los neutrófilos y activación de los mismos, lesión necrozante aguda con necrosis fibrinoide y leucocitoclástica por los neutrófilos asociados a ANCA, así como respuesta inflamatoria innata, con el reclutamiento de monocitos y linfocitos T provocada por el daño agudo<sup>30,31</sup>. Los linfocitos B y la vía alterna del complemento se encuentran también involucrados en la patogénesis de las VVP<sup>30</sup>. Un importante número de estudios han llamado la atención sobre las dificultades para diferenciar entre Poliangeitis Microscópica (MPA), Granulomatosis con Poliangeitis (GPA), y Poliarteritis Nodosa (PAN), así como la importancia de los ANCA en este contexto<sup>32,33</sup>.

Los signos y síntomas constitucionales como fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, usualmente acompañan a las VVP. Muchos pacientes describen un cuadro “similar a un resfriado” en el curso temprano de la enfermedad. Las artralgias suelen ser migratorias y afectan articulaciones pequeñas y grandes, con evidencia de sinovitis en 10-20% de los pacientes. Los vasos de la piel, tracto respiratorio, riñones, intestino, nervios periféricos y sistema músculo esquelético se encuentran frecuentemente afectados, pero

la frecuencia varía dependiendo la categoría de VVP<sup>1</sup>. Es importante señalar que la mayoría de los estudios realizados corresponden a población adulta, siendo la información en la mayor parte de los casos traspolada a la población pediátrica.

La lesión cutánea más común es la angitis leucocitoclástica, la cual típicamente ocasiona púrpura, en algunas ocasiones necrosis focal leve y ulceración, que de manera preferente afectan a las extremidades inferiores<sup>34,35</sup>. La arteritis necrozante en las arterias subcutáneas y dérmicas provoca nódulos eritematosos, necrosis focal, ulceración y *livedo reticularis*. La urticaria pudiera ser una manifestación de VVP, especialmente cuando hay depósito de complejos inmunes con amplia activación del sistema de complemento. A diferencia de la urticaria alérgica no vasculítica, la urticaria vasculítica tiene una duración mayor a un día, puede involucrar lesiones purpúricas y puede acompañarse de hipocomplementemia<sup>36</sup>.

La neuropatía periférica, especialmente la mononeuritis múltiple, es la manifestación neurológica más común<sup>37,38</sup>. Es causada por la inflamación de pequeñas arterias y arteriolas epineurales, que da como resultado isquemia neural, tanto las fibras motoras como sensitivas se ven involucradas.

La inflamación necrozante de arterias pequeñas, arteriolas y vénulas en el músculo esquelético y visceral produce dolor y elevación de enzimas tisulares en la sangre. La ulceración isquémica en el intestino no solamente provoca dolor abdominal sino sangre en heces. La intususcepción y perforación intestinal, así como la pancreatitis son complicaciones graves que pueden presentarse.

La afectación del tracto respiratorio es frecuente en las vasculitis asociadas a ANCA y síndrome de Goodpasture, pero es rara en las vasculitis de vasos pequeños por complejos inmunes, como púrpura de Henoch y vasculitis crioglobulinémica<sup>1</sup>. La inflamación del tracto respiratorio superior es frecuente en las VVP asociadas a ANCA. Las manifestaciones pulmonares varían desde infiltrados focales fugaces hasta hemorragia pulmonar masiva y hemoptisis provocada por capilaritis alveolar hemorrágica, siendo las presentaciones clínicas de las VVP que más amenazan la vida. La inflamación pulmonar granulomatosa (Granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg Strauss) producen nódulos y ocasionalmente densidades radiográficas cavitarias. Las lesiones pulmonares inflamatorias y necrozantes involucran tanto lesiones escleróticas no específicas, como fibrosis intersticial, fibrosis intraalveolar organizada y bronquiolitis obliterante<sup>39</sup>.

El primer paso en el diagnóstico de las VVP es sospechar la presencia de esta entidad, y en segundo lugar con igual importancia: determinar la entidad específica. Los signos y síntomas de las VVP son extremadamente variados, y muchos de ellos son compartidos por todas las VVP. El diagnóstico requiere la evaluación minuciosa tanto de las características previas a la enfermedad, así como, la ausencia de características incompatibles. El diagnóstico preciso es importante debido a que el pronóstico y tratamiento adecuados son diferentes para los diversos tipos de VVP<sup>1</sup>.

Las vasculitis por complejos inmunes se caracterizan por la presencia de depósitos moderados a intensos de inmunoglobulinas o componentes del sistema de complemento en la pared vascular, afectando de manera predominante los vasos de pequeño calibre<sup>6</sup>. La enfermedad anti-membrana basal glomerular, la vasculitis crioglobulinémica, la vasculitis IgA (Púrpura de Henoch) y la vasculitis urticariana hipocomplementémica

(vasculitis por C1q) se encuentran reunidas bajo el término de Vasculitis por Complejos Inmunes<sup>6</sup>.

La vasculitis IgA es una de las principales vasculitis en la infancia<sup>40-43</sup>, las características de esta enfermedad típicamente autolimitada han sido revisadas recientemente<sup>44-46</sup>. Los signos y síntomas incluyen: púrpura palpable, dolor abdominal, sangrado de tubo digestivo, dolor y edema articular, edema facial, así como evidencia de enfermedad renal<sup>47</sup>.

La vasculitis crioglobulinémica es causada por la localización de crioglobulinas mixtas en la pared vascular. Se presenta en pacientes mayores de 50 años<sup>48</sup>. Las manifestaciones más frecuentes son púrpura, artralgias y nefritis<sup>49</sup>.

La angitis leucocitoclástica cutánea es una vasculitis limitada a la piel<sup>50-52</sup>

La categorización realizada por el CHCC 2012 enfatizó la importancia de los ANCA en la patogénesis de tres de las entidades incluidas en VVP. Tan pronto como se realizó el descubrimiento de los ANCA en 1982<sup>53</sup>, numerosos experimentos *in vitro* y observaciones clínicas documentaron que los ANCA podían llevar a cabo la activación de neutrófilos y monocitos para mediar la inflamación vascular<sup>2</sup>.

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso los criterios de clasificación para vasculitis sistémicas en población adulta, incluyendo Enfermedad de Wegener y Síndrome de Churg Strauss<sup>55,56</sup>. El grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) propuso los primeros criterios de



clasificación de vasculitis en niños, avalados por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en 2006<sup>7</sup>.

En 2008, en el Consenso de Ankara, se validaron los criterios de clasificación para las 4 principales vasculitis de la edad pediátrica, siendo Granulomatosis de Wegener la única forma de vasculitis asociada a ANCA cuyos criterios fueron definidos por el comité EULAR/PReS/PRINTO<sup>14,57</sup>.

En el CHCC 2012, se definió la Vasculitis Asociada a ANCA (VAA) como una vasculitis necrozante con o sin depósitos inmunes, con afección predominante de vasos pequeños asociada a MPO o PR3-ANCA<sup>6</sup>. Ante esto, se determinó que debe añadirse un prefijo para indicar la reactividad al tipo de ANCA debido a que no todos los pacientes son positivos a ANCA<sup>2</sup>. Las VAA se encuentran a su vez subdivididas en Poliangiitis Microscópica (MPA), Granulomatosis con Poliangiitis (GPA, previamente denominada Granulomatosis de Wegener) y Granulomatosis Eosinofílica con Poliangiitis (EGPA, antes Síndrome de Churg Strauss). Debido a que la granulomatosis y eosinofilia de estas últimas vasculitis son evidentes, los epónimos de Granulomatosis de Wegener (WG) y Síndrome de Churg Strauss (CSS) fueron reemplazados por GPA y EGPA, respectivamente. GPA es una vasculitis necrozante que afecta predominantemente los vasos de pequeño y mediano calibre y la inflamación granulomatosa necrozante usualmente involucra la totalidad del tracto respiratorio<sup>6</sup>. EGPA fue definido como una vasculitis necrozante de los vasos de pequeño y mediano calibre que involucra el tracto respiratorio con presencia de infiltrado eosinofílico e inflamación granulomatosa necrozante<sup>6</sup>.

MPA no era considerada como una entidad separada antes del CHCC 2012. Se define como una vasculitis necrozante de vasos pequeños con o sin depósitos de complejos inmunes<sup>6</sup>. En otras palabras, MPA es una vasculitis pauciinmune de vasos pequeños en ausencia de evidencia de GPA o EGPA<sup>1</sup>. Los métodos clínicos actuales han revelado que al menos 80-90% de los pacientes con MPA (principalmente MPO-ANCA) y GPA (principalmente PR3-ANCA), así como aproximadamente el 40% de los pacientes con EGPA presentan positividad para ANCA<sup>58</sup>. Estas tres entidades asociadas a ANCA, especialmente GPA y MPA, son generalmente incluidas en los mismos estudios clínicos. Sin embargo, un estudio reciente de asociación genética arrojó evidencia acerca de que GPA y MPA son de hecho dos enfermedades diferentes, demostrando que las asociaciones genéticas más fuertes se presentan respecto a la especificidad antigénica de los ANCA con el síndrome clínico<sup>59</sup>. GPA se ha asociado con diferentes genes HLA comparado con MPA.

A la fecha no se han formulado criterios específicos para la clasificación de MPA y EGPA durante la infancia, no existiendo tampoco criterios para MPA en adultos. En 2007, Watss et al, desarrollaron un algoritmo de 4 pasos para permitir la clasificación de MPA, GPA, EGPA y Poliarteritis Nodosa. Este algoritmo fue adoptado por la European Medicines Agency (EMA) como una herramienta práctica para ensayos y estudios clínicos de VAA en adultos, así como para GPA y MPA en pacientes pediátricos<sup>32,33</sup>. No existe ningún algoritmo formal validado para EGPA en niños, por lo tanto el diagnóstico de EGPA en la infancia depende aún del ajuste empírico de los sistemas de clasificación de adultos<sup>60</sup>.

Los datos epidemiológicos acerca de VAA en población pediátrica son escasos, aunque estudios de cohorte recientes<sup>54</sup> (enfocados principalmente en GPA y MPA, con inclusión de más de 230 casos) han contribuido de manera importante en definir el fenotipo clínico

de las Vasculitis Asociadas a ANCA en pediatría. Por el contrario, estudios en niños con EGPA se limitan a reportes de casos o pequeñas series de casos retrospectivas. Finalmente, los ensayos clínicos y estudios sobre resultados a largo plazo en todas las formas de VAA en población infantil son escasos, a excepción de análisis retrospectivos que se enfocan principalmente en la afección renal.

Las Vasculitis Asociadas a ANCA han sido reportadas principalmente en adultos. La incidencia anual general de las VAA en Europa se han reportado en el intervalo de 13-20 casos por millón<sup>61</sup>. En contraste, los datos en niños son escasos. La incidencia anual de VAA reportada en un estudio retrospectivo francés multicéntrico que incluyó 66 niños, siendo la cohorte más grande en Europa, es de ~1.5 por millón de niños<sup>62</sup>. Las tasas de incidencia más altas son de 6.39 casos/millón de niños/año en un estudio canadiense<sup>63</sup>. GPA es dentro de las VAA en edad pediátrica la más común, con tasas de incidencia que varían entre 0.03 y 3.2 por 100 mil niños/año<sup>40,64,65</sup>. A diferencia de la población adulta, en donde las VAA ocurren con mayor frecuencia en hombres, en la infancia es más común la presentación en mujeres con una relación mujer:hombre hasta de 6:1, iniciando generalmente durante la adolescencia temprana, con una mediana de edad al diagnóstico entre los 7-16 años aproximadamente<sup>62,66-73</sup>. Dichas características epidemiológicas fueron confirmadas en la serie pediátrica más grande realizada sobre VAA en la infancia realizada hasta el momento, basada en un estudio en Norteamérica multicéntrico, que incluyó 231 pacientes con MPA y GPA<sup>54</sup>. En este estudio, los niños con MPA tenían menor edad al diagnóstico que aquellos con GPA (mediana: 12 vs 14 años). Los datos epidemiológicos sobre EGPA se encuentran limitados, en una revisión de la literatura de 33 casos, se observó que el diagnóstico de EGPA durante la infancia fue más frecuente en mujeres, con un relación H:M de 0.7 y la edad promedio al diagnóstico fue de 12 años<sup>74</sup>. En términos de frecuencia, GPA es la VAA más frecuente reportada en la edad

pediátrica, seguida por MPA y EGPA<sup>66-73</sup>. A excepción de lo reportado en un estudio multicéntrico francés, en donde el 60% de los niños tuvieron diagnóstico de MPA, seguido del 40% con GPA<sup>62</sup>. Un análisis de la base de datos más grande registrada (ARCHiVe study) reveló que durante la infancia, la incidencia de EGPA corresponde a menos del 2% de todos los casos de vasculitis pediátrica<sup>54</sup>.

La patogénesis de las VAA no se encuentra totalmente esclarecida. Factores de susceptibilidad genética, agentes ambientales, así como ciertas alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa parecen contribuir al desarrollo de VAA<sup>60</sup>. Un estudio reciente que analizó la asociación genómica (GWAS) de 2,687 pacientes caucásicos del norte de Europa con GPA y MPA sugirió que GPA se encuentra asociada con variantes genéticas dentro de las que se encuentran HLA-DP, SERPINA1 (que codifica  $\alpha$ 1-antitripsina), y PRTN3 (que codifica PR3), mientras que MPA se encuentra ligada principalmente con HLA-DQ<sup>59,75</sup>. Existen múltiples agentes ambientales conocidos por predisponer o precipitar el desarrollo de VAA; entre los que se encuentran diversos aerógenos (especialmente silica), infecciones (*Staphylococcus aureus* e infecciones virales)<sup>76,77</sup>, y medicamentos (ej. Penicilamina, propiltiouracilo, dapsona, cocaína adulterada con levamisol)<sup>78-81</sup>.

La fisiopatogenia se encuentra también basada en la presencia de defectos de la inmunidad innata y adaptativa, con la disregulación de las células B, producción patológica de ANCA, activación de neutrófilos y desequilibrio en la respuesta entre los linfocitos T cooperadores y efectores. Los neutrófilos cebados por agentes infecciosos y activados por ANCA son las células principales que inician el daño a las células endoteliales y tejidos, conduciendo a inflamación de la pared celular y -en el caso de

GPA- a la formación de granulomas<sup>82</sup>. Existe evidencia sólida *in vivo* e *in vitro* que apoya el rol patogénico de los ANCA.

En 1982, Davies y colaboradores reportaron por primera vez la presencia de anticuerpos que reaccionaban con el citoplasma de los neutrófilos en 8 pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis necrozante pauci-inmune y vasculitis de vasos pequeños<sup>53</sup>. Dos años después, Hall et al confirmaron este hallazgo en 4 pacientes con diagnóstico de VVP<sup>83</sup>. Estos dos primeros artículos con referencia a la presencia de ANCA's no recibieron mucha atención, sin embargo, en 1985, van der Woude y sus colaboradores provocaron el surgimiento de un interés importante al sugerir que la detección de ANCA's eran un marcador diagnóstico y pronóstico importante en la Granulomatosis de Wegener<sup>84</sup>. Estudios posteriores, revelaron que la presencia de ANCA's estaba íntimamente relacionada con las tres principales categorías de VVP<sup>85-87</sup>, las mismas tres patologías que Godman y Churg habían relacionado en su publicación de 1954<sup>18</sup>.

Los ANCA son anticuerpos específicos, predominantemente IgG, para antígenos que se encuentran presentes en los gránulos primarios de los neutrófilos y lisosomas de monocitos. Pueden ser detectados a través de inmunofluorescencia indirecta utilizando neutrófilos fijados en alcohol como sustrato; este método produce dos patrones de tinción: citoplasmático y perinuclear (c-ANCA y p-ANCA). Así mismo, ensayos inmunoquímicos específicos han demostrado especificidad para dos grandes grupos de antígenos en pacientes con vasculitis: antimieloperoxidasa (MPO)<sup>88</sup>, y antiproteínasa 3 (PR3)<sup>89-92</sup>. En pacientes con vasculitis, aproximadamente el 90% de los que presentan patrón citoplasmático (c-ANCA) por inmunofluorescencia son PR3-ANCA positivos; de la misma forma, el 90% con patrón perinuclear (p-ANCA) son MPO-ANCA positivos por inmunoensayo<sup>1</sup>. Cualquiera de los 2 tipos de ANCA demostrables hasta el momento,

pueden estar presentes en cualquier tipo de VVP, sin embargo, la mayoría de los pacientes con Granulomatosis de Wegener son positivos para PR3-ANCA (patrón citoplasmático), mientras que la mayoría de los pacientes con Poliangeitis Microscópica o Síndrome de Churg Strauss son MPO-ANCA positivos (patrón perinuclear)<sup>86-88</sup>. Se ha demostrado, que el 10% de pacientes con diagnóstico de VVP presentan negatividad por ambas técnicas para ANCA; por lo tanto, la negatividad para ANCA, no descarta la enfermedad<sup>1</sup>. Así mismo, la especificidad de los ANCA no es absoluta, por lo que, un resultado positivo no es diagnóstico de Vasculitis Asociada a ANCA, especialmente si el resultado fue determinado por técnica de inmunofluorescencia y no ha sido confirmado por inmunquímica para PR3-ANCA o MPO-ANCA<sup>93</sup>.

PR3 es una proteasa de los neutrófilos que se encuentra relacionada estructural y funcionalmente a la elastasa de los neutrófilos y la catepsina G31. PRTN3 es el gen encargado de codificar a PR3, se encuentra localizado en el cromosoma 19p13.3 y se constituye de 5 exones<sup>94</sup>.

La expresión genética y biosíntesis de PR3 son características restringidas a las células hematopoyéticas. El PR3 maduro es almacenado en gránulos primarios, vesículas secretoras y gránulos específicos de los neutrófilos, y es expresado en la superficie celular de los mismos<sup>95</sup>. La expresión de PR3 en la superficie celular se incrementa no solamente durante la activación de los neutrófilos, sino también durante la apoptosis<sup>96</sup>. Los pacientes con VAA exhiben niveles elevados de PR3 en los neutrófilos maduros. Existe evidencia experimental que demuestra que ocurren múltiples efectos proinflamatorios cuando PR3-ANCA interactúa con PR3, tanto en la superficie celular de los neutrófilos como en el espacio pericelular de las lesiones granulomatosas en pacientes con VAA<sup>97</sup>. Aunque la mayoría de los PR3-ANCA son del isotipo IgG, los

resultados de un estudio mostraron que existían PR3-ANCA's IgA en aproximadamente el 30% de pacientes con GPA<sup>98</sup>. Los pacientes con presencia de PR3-ANCA de subtipo IgA presentaron en ese estudio menor frecuencia de daño renal y mayor frecuencia de inflamación de la mucosa de vía aérea superior comparados con aquellos pacientes sin PR3-ANCA subtipo IgA<sup>98</sup>. (Fig. 2)

MPO es una enzima miembro de la superfamilia de las hemoperoxidasas<sup>100</sup>. La principal función de esta enzima bactericida es la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) a partir de su sustrato el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y por lo tanto la destrucción de los patógenos fagocitados<sup>99</sup>. Se ha observado que MPO también se encarga de promover la inflamación y el daño tisular en múltiples enfermedades inflamatorias crónicas. El gen que codifica la enzima MPO se encuentra localizado en el cromosoma 17q23.1 y comprende 12 exones. Después de un proceso de maduración complejo, el homodímero glucosilado de MPO es almacenado exclusivamente en los gránulos primarios de las células maduras. MPO se sintetiza de manera activa durante el estadio de promielocito de la mielopoyesis; sin embargo, en los pacientes con VAA se ha observado una síntesis aberrante llevada a cabo por los neutrófilos maduros<sup>99</sup>.

MPO no se expresa de manera espontánea en la superficie celular de los neutrófilos, sin embargo, después de su activación por citocinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral, es liberado por la degranulación de los neutrófilos y se une a la superficie celular de los neutrófilos no activados<sup>100</sup>.

Finalmente, se ha demostrado recientemente el rol de la vía alterna del complemento en la patogénesis<sup>100</sup>. Las VAA son consideradas de manera tradicional enfermedades pauciinmunes (caracterizadas por la presencia de pocos o nulos depósitos de complejos

inmunes en los tejidos afectados). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que los depósitos de C3 no son tan infrecuentes en los pacientes con involucro renal, y que esto es la expresión de la activación de la vía alterna del complemento con la consecuente generación de quimiocinas las cuales son capaces de amplificar la respuesta inflamatoria. Se ha observado, que el consumo de C3 es además un marcador de mal pronóstico en las VAA<sup>101</sup>.

Las VAA son enfermedades sistémicas<sup>60</sup>. Sin embargo, existen formas “limitadas” que se consideran cuando se encuentran confinadas a un solo órgano.

La presentación clínica habitual de las VAA pediátricas incluye síntomas constitucionales en más del 50% de los pacientes. Fiebre, fatiga, anorexia y pérdida de peso pueden preceder a las manifestaciones orgánicas<sup>54,62,74</sup>, y, ya que en la mayoría son hallazgos poco específicos, el diagnóstico puede verse retrasado. El retraso en el diagnóstico se encuentra principalmente en pacientes con manifestaciones renales u otorrinolaringológicas leves<sup>102</sup>.

En MPA, la enfermedad renal es la manifestación más frecuente al momento de la presentación de la enfermedad, seguida por las características sistémicas, musculoesqueléticas, cutáneas, vía respiratoria baja y sistema gastrointestinal en ausencia de lesiones granulomatosas<sup>103</sup>. Como sucede en la población adulta, la afectación renal en MPA es usualmente bajo la presentación de glomerulonefritis rápidamente progresiva. La afectación pulmonar es menos frecuente pero en algunos casos amenaza la vida, especialmente cuando se presenta hemorragia alveolar<sup>104</sup>.



GPA se caracteriza principalmente por la afectación de oído-nariz-garganta (ORL) seguida por síntomas constitucionales, renales, vía respiratoria inferior, y afectación musculoesquelética y cutánea<sup>103</sup>. Las características clínicas frecuentes son: rinitis, sinusitis, costras nasales, epistaxis, otitis media, pérdida auditiva neurosensorial o conductiva. En algunos casos, las lesiones necrozantes y granulomatosas pueden causar destrucción de los cornetes nasales y perforación septal. Las lesiones pulmonares más frecuentes son la presencia de nódulos que llevan a cavitaciones simples o múltiples, algunas veces confluentes. En GPA, la frecuencia de afectación renal varía de 50 a 100% de los niños (en adultos es ligeramente menos frecuente) y en la presentación clínica puede observarse desde anormalidades urinarias aisladas (proteinuria, hematuria microscópica y/o cilindros eritrocitarios) hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva, con el consecuente daño renal agudo<sup>60</sup>.

Las lesiones dérmicas pueden ocurrir tanto en GPA como en MPA, estas pueden presentarse desde púrpura palpable, *livedo reticularis*, nódulos y rash inespecífico<sup>54,62,66,68</sup>. Cerca de una tercera parte de los pacientes se presentan con síntomas musculoesqueléticos no específicos como artralgias, mialgias y en algunos casos artritis. Las alteraciones neurológicas son poco comunes (siendo las convulsiones la manifestación más frecuente), con la afectación del sistema nervioso central en mayor proporción respecto a la neuropatía periférica<sup>73,105,106</sup>.

Estas características clínicas son compartidas con la presentación clínica habitual de las VVA en adultos, diversas cohortes han establecido la afectación orgánica en la población pediátrica (Tabla 3), su frecuencia es prácticamente homogénea entre las diferentes series. Por lo que, los fenotipos clínicos de las formas pediátricas y adultas son similares. Existen sin embargo, algunas diferencias: una de las características clínicas más

significativas parece ser la frecuencia de estenosis subglótica. En la presentación pediátrica de VAA, el riesgo de estenosis subglótica es 5 veces mayor que en los pacientes adultos; igualmente el riesgo de presentar deformidad a nivel del tabique nasal (nariz en silla de montar) es mayor en niños<sup>60</sup>. La razón de estas diferencias clínicas no se ha esclarecido<sup>107</sup>. Resulta importante resaltar que la neuropatía periférica, la cual ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes adultos con MPA o GPA<sup>108</sup>, es extremadamente rara en la población pediátrica (2%). Así mismo, la incidencia de manifestaciones cardiovasculares parece ser menor en la población pediátrica con VAA, se ha postulado que esto puede ser debido a la presencia de aterosclerosis subyacente, la cual tiene mayor prevalencia en los adultos<sup>60</sup>.

Los estudios sobre el fenotipo clínico de EGPA, son, como se ha mencionado previamente, limitados a reportes de casos o pequeñas series de casos y revisiones de la literatura<sup>109-112</sup>. Al igual que en la presentación clínica de la población adulta, la forma pediátrica usualmente se presenta con asma, eosinofilia, sinusitis, pólipos nasales e infiltrados pulmonares. Comparados con la población adulta, los pacientes pediátricos con EGPA presentan con mayor frecuencia cardiomiopatía, la cual es la causante de mayores tasas de mortalidad descritas en edad pediátrica<sup>60</sup>. Otras características clínicas descritas son lesiones dérmicas (usualmente púrpura o urticaria), las cuales son encontradas hasta en dos terceras partes de los casos. Al igual que en MPA y GPA la frecuencia de neuropatía periférica parece presentarse con menor frecuencia que en la población adulta<sup>74</sup>.

La positividad para ANCA es común pero no universal en las vasculitis asociadas a ANCA en población pediátrica.

En la cohorte pediátrica más grande publicada a la fecha<sup>54</sup>, Cabral et al, reportaron que PR3-ANCA y/o c-ANCA se encontraban positivos en el 67% de los niños con GPA y en el 17% de aquellos con MPA, mientras que MPO-ANCA y/o p-ANCA se hallaron positivos en el 55% de niños con MPA y en el 26% de aquellos con GPA. Se ha observado que la negatividad para ANCA's es más frecuente en aquellos niños que presentan formas limitadas a un solo órgano (especialmente aquellas confinadas a la vía aérea superior). La positividad dual de los ANCA's es rara y se sospecha se presenta en las vasculitis inducidas por fármacos. Como sucede en la población adulta, los pacientes pediátricos con EGPA suelen ser frecuentemente ANCA negativos, la positividad a ANCA's, de hecho, es encontrada en un 25% de pacientes pediátricos con EGPA (vs 35-40% de los adultos), usualmente con un patrón p-ANCA o especificidad para MPO-ANCA<sup>74</sup>.

Son comunes hallazgos de laboratorio poco específicos en las VAA en edad pediátrica, incluyendo reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación eritrocitaria: 65% y proteína C reactiva: 50%) así como algunas anomalías hematológicas, particularmente anemia (normocítica normocrómica 90-95%)<sup>73</sup>.

Como se ha mencionado, no existe consenso para establecer criterios diagnósticos en población pediátrica, se han adaptado en la mayoría de los casos las clasificaciones para establecer lineamientos con el fin de agrupar a las diferentes entidades y clasificarlas con fines descriptivos y de análisis. No existen a la fecha criterios de clasificación en edad pediátrica para EGPA ni MPA; así mismo no existen criterios de clasificación en adultos para MPA.

El diagnóstico de GPA en la edad pediátrica era anteriormente determinado de acuerdo a los criterios de clasificación de la ACR (Tabla 4) y/o CHCC; sin embargo, cerca de una

tercera parte de los niños diagnosticados por un experto con GPA, nunca cumplían totalmente con los criterios de clasificación de la ACR de 1990<sup>55</sup>. Se desconoce si estas dificultades para asignar una clasificación específica se relacionaban con el hecho que los criterios de la ACR de 1990 y la definición de enfermedad por el CHCC estaban basadas en poblaciones de adultos. Por tal motivo en 2005 el grupo de trabajo de vasculitis de la Paediatric Rheumatology European Society (PReS) propuso nuevos criterios de clasificación para las vasculitis pediátricas, avalados por la European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>7</sup>. Sin embargo, estas modificaciones estaban basadas principalmente en revisiones de la literatura y consensos no validados formalmente; por lo que se llevó a cabo un proceso estadísticamente válido gracias al apoyo de EULAR y el Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)<sup>113</sup> que culminó con la presentación de criterios para vasculitis en edad pediátrica en el Consenso de Ankara 2008<sup>14</sup>. (Tabla 5).

El diagnóstico de EGPA en la población pediátrica permanece aún a expensas de la traducción empírica de los sistemas de clasificación de adultos. Este síndrome fue descrito por primera vez en 1951 por Jacob Churg y Lotte Strauss a raíz del estudio necrópico de 13 pacientes con asma y vasculitis sistémica<sup>21</sup>, denominando a esta entidad “Angitis granulomatosa alérgica”. Lanham<sup>114</sup> en 1984, propuso unos criterios menos estrictos que los de Churg y Strauss, en donde no era necesaria la confirmación por biopsia (tabla 6), pudiéndose realizar el diagnóstico a la cabecera del enfermo<sup>109</sup>. En 1990, el American College of Rheumatology (ACR) creó una serie de criterios para cada vasculitis con la finalidad de crear grupos homogéneos de pacientes en los estudios<sup>56</sup> (Tabla 6).

EN 2007, Watts et al, desarrollaron un algoritmo de 4 pasos para permitir la clasificación de MPA, GPA, EGPA y Poliarteritis Nodosa (PAN)<sup>33</sup>. Este algoritmo fue adoptado por la European Medicines Agency (EMA) como una herramienta práctica para ensayos clínicos de adultos con VAA así como para la clasificación de GPA y MPA en pacientes pediátricos. En 2012, se realizó una validación de dicho algoritmo en población pediátrica<sup>32</sup>, el cual demostró mayor sensibilidad para clasificar a los niños con GPA que los criterios de EULAR/PRINTO/PReS y ACR (Fig 3).

La característica histológica clave de las VAA es la presencia de vasculitis necrozante, con pocos o nulos depósitos de complejos inmunes, que afecta predominantemente los vasos pequeños. Esta característica puede estar asociada con lesiones granulomatosas en GPA e inflamación eosinofílica (y ocasionalmente granulomatosa) en EGPA. La biopsia tisular es primordial para realizar el diagnóstico de VAA, basados en la evidencia de las lesiones histológicas compatibles, es posible aplicar los criterios de clasificación para definir los diferentes síndromes vasculíticos<sup>60</sup>. Sin embargo, no en todos los pacientes con VAA es posible realizar biopsias diagnósticas, esto usualmente ocurre debido a que en algunos órganos involucrados (ej. vía aérea superior) no es posible obtener una muestra tisular para diagnóstico, o debido a que la presencia de marcadores sustitutos de vasculitis (ej. estenosis subglótica, nódulos pulmonares) junto con un fenotipo clínico compatible y positividad para ANCA pueden llevar al diagnóstico de VAA en ausencia de biopsia<sup>33</sup>.

Sin embargo, cuando existe afectación renal en pacientes con sospecha o VAA confirmada, la biopsia renal continúa siendo el *estándar de oro* para el diagnóstico siendo, así mismo, un importante predictor de pronóstico renal. La glomerulonefritis asociada a ANCA se caracteriza por un patrón de inmunofluorescencia paucimune, lesiones

necrozantes y extracapilares de los glomérulos afectados en la microscopía de luz, así como edema subendotelial, microtrombosis y degranulación de neutrófilos en la microscopía electrónica. A pesar de que la glomerulonefritis asociada a ANCA es descrita comúnmente como una enfermedad pauciinmune, no es inusual la presencia de depósito focal de inmunoglobulinas y fracciones de complemento, especialmente C3<sup>115</sup>; se ha demostrado que estos pacientes presentan peor pronóstico<sup>116</sup>, ya que se ha asociado a mayor presencia de semilunas y proteinuria más intensa<sup>117</sup>. Se ha sugerido que la presencia de complejos inmunes, podrían actuar de manera sinérgica con los ANCA llevando a mayor severidad en la presentación de glomerulonefritis<sup>1,118-121</sup>, que la observada con la única presencia de ANCA o de complejos inmunes<sup>1,120-123</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente no se demostró diferencia significativa en las curvas de supervivencia renal entre los grupos con depósitos de complejos inmunes y el grupo con glomerulonefritis pauciinmune<sup>124</sup>.

La glomerulonefritis en MPA difiere en la presentación histológica de GPA por la ausencia de lesiones granulomatosas y la mayor frecuencia de aparición de lesiones crónicas (glomeruloesclerosis, semilunas fibrosas, fibrosis intersticial). Desde el punto de vista clínico, los pacientes con MPA presentan afectación renal con mayor frecuencia y severidad, comparados con los pacientes con GPA. Además de la afectación glomerular, la enfermedad renal en VAA se manifiesta también en forma de nefritis tubulointersticial; las lesiones tubulares son importantes predictores del pronóstico de la enfermedad, especialmente en aquellos pacientes tratados con terapia de depleción de células B<sup>60,125</sup>.

En 2010, un grupo de trabajo internacional conformado por nefropatólogos propuso una clasificación histológica de las glomerulonefritis asociadas a ANCA predictora a largo plazo en población adulta<sup>126</sup>. Las características histopatológicas a nivel renal fueron

divididas en cuatro categorías distintas: focal, extracapilar, esclerótica y mixta (tabla 7). Esta clasificación ha mostrado ser un buen predictor del pronóstico renal a corto y largo plazo: los pacientes con lesiones focales tienen un excelente pronóstico para la supervivencia renal, mientras que el pronóstico se empobrece en aquellos clasificados en la forma esclerótica<sup>126-128</sup>.

Este sistema de clasificación ha sido confirmado no solo en población adulta<sup>129</sup>, sino también en población pediátrica. En 2014 se utilizó este sistema de clasificación histopatológica en un estudio retrospectivo que incluyó a 40 niños con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA probada con biopsia y en seguimiento por un período de 2.4 años<sup>130</sup>.

Como sucede en los adultos, esta clasificación histopatológica proporciona información importante acerca del pronóstico, con una progresión rápida a enfermedad renal terminal en los pacientes con clase esclerótica en la biopsia renal, enfermedad leve en aquellos pacientes con clasificación focal y disminución lenta a 2 años de la función renal en las clases mixta y extracapilar<sup>60</sup>. De manera interesante, los pacientes con recaída renal o falla renal progresiva, en el 80% de los casos con patrón extracapilar progresan a clase esclerótica en una segunda biopsia. Estos datos sugieren, en el caso de niños con características escleróticas, que a pesar del uso de inmunosupresión agresiva es poco probable que se presente recuperación de la función renal; por lo que evitar la inmunosupresión en estos casos debe ser considerado seriamente con el fin de evitar los efectos adversos a corto y largo plazo. A la inversa, pacientes con lesiones más floridas podrían requerir tratamiento intensivo<sup>130</sup>. Sin embargo, son necesarios mayores estudios prospectivos que evalúen el tratamiento basado en las características patológicas<sup>60</sup>.

El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) es una herramienta multisistémica para la evaluación estándar de las vasculitis sistémicas, utilizada en ensayos clínicos de población adulta<sup>131</sup>. La última versión de esta escala es el BVAS V3<sup>132</sup>. En adultos, el Vasculitis Damage Index (VDI) es también utilizado para evaluar de forma estandarizada en los ensayos clínicos el daño en las vasculitis sistémicas<sup>133</sup>. En 2012, fue desarrollado un instrumento de evaluación pediátrica (Paediatric Vasculitis Activity Score: PVAS). Sin embargo aún es necesaria la validación del mismo. El puntaje abarca un rango de 0 a 63 puntos, a mayor puntaje mayor actividad de la enfermedad<sup>134,135</sup>. El Paediatric Vasculitis Damage Index, está basado en una modificación de la versión de la población adulta del VDI, el puntaje abarca de 0 a 73 puntos, el mayor puntaje indica mayor daño a órganos<sup>60</sup>.

Los avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas han tenido un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes en las últimas décadas. El uso de los glucocorticoides y la ciclofosfamida (CYC) mejoraron de manera importante el pronóstico de los pacientes afectados, con aproximadamente el 80% de supervivencia a 5 años comparado con el 80% de mortalidad a un año en adultos no tratados<sup>136</sup>. Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos controlados realizados en población pediátrica con VAA, por lo que el tratamiento en este grupo etéreo se encuentra basado en los estudios de población adulta y se encuentra estructurado de manera secuencial, el cual comprende una fase de inducción-remisión y otra de remisión-mantenimiento<sup>137</sup>.

Para la fase de inducción-remisión o que ponen en peligro un órgano o la vida en adultos, las recomendaciones de la EULAR/ERA-EDTA indican iniciar tratamiento con una combinación de glucocorticoides y CYC o Rituximab. Dosis altas de glucocorticoides y CYC (ya sea oral o IV) por un período de 3 a 6 meses se considera el *estándar de oro* en el tratamiento en niños. Como una alternativa a la administración oral diaria de CYC, el



régimen de pulsos intravenosos intermitentes (15 mg/kg/dosis, máximo 1.2 g, cada 2-3 semanas durante 3-6 meses) reduce la dosis acumulativa de CYC, y es, por lo tanto utilizado de manera rutinaria en niños<sup>138-140</sup>. Respecto al rituximab, dos ensayos clínicos aleatorizados en adultos, demostraron que no existía inferioridad frente al uso de CYC en la fase de inducción-remisión<sup>141,142</sup>. Las recomendaciones de EULAR/ERA-EDTA sugieren que el rituximab debe ser utilizado para el tratamiento de aquellos niños que no respondan a los tratamientos convencionales, así como aquellos pacientes con recaídas<sup>143</sup>. Al contrario de la CYC, el rituximab no altera la fertilidad y conlleva un riesgo menor de malignidad. Por tal motivo, a pesar de la falta de datos sólidos en población pediátrica, su uso en la infancia se ha incrementado de manera importante; un estudio reciente de niños hospitalizados con VAA en USA mostró un cambio del uso de CYC al uso de rituximab<sup>144</sup>. Sin embargo, son necesarios mayores estudios con seguimiento a largo plazo para establecer la eficacia y seguridad de rituximab en niños<sup>60</sup>. Basu et al, mostraron la eficacia de un régimen secuencial de inducción con rituximab, seguido de una fase de mantenimiento con micofenolato de mofetil (2-3 años) en 11 niños con diagnóstico de MPA. Después de una mediana de seguimiento de 20.9 meses, 73% de los pacientes estaban libres de glucocorticoides (continuaban con micofenolato) y 82% no volvieron a presentar recaídas<sup>104</sup>. En las VAA limitadas a un órgano o con manifestaciones que no amenazan la función de un órgano, la remisión puede ser alcanzada con el uso de metotrexate, el cual ha probado eficacia similar a la CYC en pacientes adultos<sup>145</sup>. Por otro lado, los casos severos, con presentación de glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia alveolar, podrían beneficiarse con la adición de plasmaféresis a la terapia estándar de CYC<sup>128</sup>. En el estudio pediátrico más grande publicado de MPA y GPA, se reportó el uso de plasmaféresis en el 21% de los casos<sup>54</sup>.

Una vez que la remisión ha sido alcanzada, se recomienda la terapia con otros fármacos diferentes a CYC. La azatioprina ha mostrado que su capacidad para prevenir recaídas es similar a CYC<sup>127</sup>. Dentro de las opciones disponibles se considera el metotrexate<sup>146</sup>. El micofenolato de mofetil mostró inferioridad a la azatioprina en un ensayo clínico aleatorizado, por lo que no se recomienda como fármaco de primera línea en la terapia de mantenimiento<sup>147</sup>. Finalmente, un ensayo clínico reciente comparó la administración de dosis bajas de rituximab con azatioprina para la terapia de mantenimiento: los pacientes tratados con rituximab tuvieron significativamente menos recaídas que los tratados con azatioprina<sup>148</sup>. La terapia de mantenimiento debe ser continuada por lo menos 18-24 meses<sup>60</sup>.

La respuesta al tratamiento es evaluada según las definiciones propuestas por Nachman et al, considerando remisión completa a la normalización de la función renal en el caso de haberse presentado insuficiencia renal, así como a la desaparición de hematuria, proteinuria y las manifestaciones extrarenales de vasculitis sistémica. Se considera remisión parcial a la estabilización o mejoramiento de la función renal en caso de haberse presentado deterioro de la misma, independencia de diálisis, así como resolución de la hematuria, proteinuria y/o las manifestaciones extrarenales de vasculitis sistémica. Se presenta falla al tratamiento cuando existe disminución progresiva de la función renal con sedimento urinario activo persistente o persistencia o aparición de cualquier manifestación extrarrenal de vasculitis o muerte<sup>150</sup>.

Las VAA son consideradas generalmente como desórdenes de recaídas crónicas; por lo menos en adultos, la frecuencia de recaídas es significativamente mayor en GPA o pacientes con positividad para PR3-ANCA que aquellos con MPA o positividad para MPO-ANCA. Sin embargo, son necesarios estudios de cohorte con seguimiento a largo plazo,

la frecuencia de recaídas en población pediátrica aún es desconocida. En un estudio retrospectivo, realizado en Francia con 35 pacientes con VAA seguidos por una mediana de 8 años, la tasa de recaídas varió de 33% para MPA a 50% en EGPA y 83% en GPA<sup>69</sup>. Esto subraya la importancia de un seguimiento cuidadoso, así como de la terapia de mantenimiento prolongada para mantener la remisión.

Los pacientes con VAA acumulan daño con el tiempo, esto como resultado de la enfermedad en sí misma así como de la toxicidad asociada al tratamiento<sup>72</sup>. El riesgo de infección e infertilidad es significativo, además, particularmente en los niños expuestos a altas dosis acumulativas de CYC, la vigilancia de neoplasias es obligatoria. Las secuelas comunes de las VAA incluyen deformidad de la nariz en silla de montar y estenosis subglótica (en GPA), asma y sinusitis crónica (particularmente en EGPA), neuropatía periférica con déficit sensitivo y motor, y falla renal crónica<sup>60</sup>. La enfermedad renal es un factor pronóstico y de morbilidad importante a largo plazo en las VAA pediátricas; se presenta con mayor frecuencia y severidad en MPA que en GPA, mientras que se manifiesta generalmente de forma leve y sin tendencia a la progresión a enfermedad renal terminal en EGPA. En una revisión de siete reportes de GPA y MPA en niños, la tasa de enfermedad renal terminal osciló entre 29% y 40% en MPA, mientras que se presentó en alrededor del 10% en GPA<sup>51</sup>. En un estudio con 40 pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA, después de una mediana de seguimiento de 2.4 años, 33.3% progresaron a enfermedad renal terminal, mientras que el 42.4% desarrolló enfermedad renal crónica sin necesidad de terapia de reemplazo renal<sup>130</sup>. Como se ha mencionado, la mayoría de los estudios que consideran la histología renal al diagnóstico, han mostrado que la categoría histológica predice la supervivencia renal, siendo la categoría esclerótica la que ofrece un resultado más pobre comparado con las otras

clases histopatológicas. En los pacientes que desarrollan enfermedad renal terminal, el trasplante renal es una opción factible, aunque los datos en niños aún son limitados.

Afortunadamente, las tasas de mortalidad son bajas en población pediátrica y usualmente no exceden del 5-10%<sup>70,130</sup>. Los pacientes con EGPA de aparición en la infancia parecen tener una supervivencia menor (tasas de mortalidad de 15-18%), lo cual probablemente se debe a la alta frecuencia de afectación cardíaca<sup>75,149</sup>; estos datos sin embargo, deben considerarse con reserva ya que se encuentran basados en reportes de casos o pequeñas series de casos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las vasculitis, sobre todo las de vasos pequeños asociadas a ANCA, tienen una fuerte asociación con el desarrollo de glomerulonefritis tanto agudas como crónicas. En la población pediátrica se desconoce la frecuencia con la que se presentan las vasculitis asociadas a ANCA, así como la presentación clínica y los marcadores biológicos.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA atendidos en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS?

### **Justificación**

Es importante la detección oportuna de la glomerulonefritis asociada a ANCA en la población pediátrica para la instauración de un diagnóstico adecuado, así como el establecimiento de un tratamiento oportuno lo que guarda relación con el pronóstico de la función renal.

### **Objetivo**

#### *Objetivo general*

- Identificar las características clínicas e histopatológicas de las vasculitis asociadas a ANCA presentes en la población pediátrica del servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

*Objetivo específico*

- Conocer la frecuencia de glomerulonefritis asociada a ANCA en el servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en niños que se atendieron con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA en el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza IMSS.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño del estudio**

Tipo de estudio: retrospectivo, observacional, descriptivo.

### **Universo del estudio**

Pacientes pediátricos de 0 a 16 años del servicio de Nefrología Pediátrica afiliados al IMSS del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA.

## Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento y al momento del diagnóstico de la enfermedad	Años y meses, al momento del estudio, de acuerdo a la fecha de nacimiento consignada en su expediente clínico.	Cuantitativa continua
Género	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal, dicotómica
Fecha de inicio de los síntomas	Fecha desde que tuvo la primera manifestación de la enfermedad.	Mes y año	Cuantitativa continua
Fecha de diagnóstico	Definida con base a la información del expediente clínico.	Mes y año	Cuantitativa continua
Fecha de diagnóstico anatomopatológico	Definida con base a la información de reportes histopatológicos.	Mes y año	Cuantitativa continua
Creatinina sérica	Valor correspondiente a la medición en sangre.	mg/dL	Cuantitativa continua
eTFG (Schwartz-IDMS, 2009)	Correspondiente al valor estimado de la Tasa de Filtración Glomerular de acuerdo a la fórmula de Schwartz actualizada $[TFG = 0.413 \times \text{talla}(\text{cm}) / Cr_S]$ Cr <sub>S</sub> : Creatinina sérica	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
cTFG	Correspondiente al valor calculado de la Tasa de Filtración Glomerular a través de la recolección de orina en un tiempo determinado de acuerdo a la fórmula: $TFG = (CrU / CrS) \times (VU / \text{min}) \times (SC / 1.73m^2)$ CrU: Creatinina urinaria CrS:	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua



	<p>Creatinina sérica  VU: Volúmen urinario  min: Numero de minutos en que se realizó la recolección  SC:Superficie Corporal</p>		
Estadio ERC	Correspondiente al estadio de clasificación KDOQI según la TFG		Cualitativa ordinal
IU Pr/Cr	Determinado en una muestra aislada de orina por el cociente Proteínas/Creatinina	mg/mg	Cuantitativa continua
Albuminuria	Correspondiente a la excreción urinaria de proteínas de acuerdo a la superficie corporal en un tiempo determinado	mg/m <sup>2</sup> /h	Cuantitativa continua
Proteinuria	Determinada en tira reactiva urinaria $\geq 2+$ ó $>30\text{mg/dL}$	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica
Hematuria	Determinada por la presencia de más de 5 eritrocitos por campo (con objetivo de 400 aumentos) en orina fresca centrifugada o más de 5 eritrocitos por microlitro en orina fresca no centrifugada.	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica
Eosinofilia	Determinado por un valor superior al 10% del total de leucocitos.	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica
Anemia	Reducción de la concentración de la hemoglobina o de la masa global de hematíes en la sangre periférica por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica

Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS)	Definido en base al puntaje de evaluación de 64 características de actividad de la enfermedad.		Cuantitativa continua
Anticuerpos en contra de Antígenos Citoplasmáticos de los Neutrófilos (ANCA)	Definida en base a su positividad por método de Inmunofluorescencia Indirecta (IF) o ELISA.	Positivo/Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
Terapia de Reemplazo Renal	Se registrará de acuerdo al tratamiento de soporte utilizado en caso de falla renal terminal	Diálisis Peritoneal Hemodiálisis Trasplante Renal	Cualitativa nominal
Clasificación histopatológica	Se registrará de acuerdo a la clasificación de Berden para vasculitis asociada a ANCA	Focal Extracapilar Mixta Esclerótica	Cualitativa nominal

### **Criterios de inclusión**

- Paciente de 0 a 16 años, masculino o femenino con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA.

### **Criterios de exclusión**

- Paciente que no cuenten con estudios de laboratorio o histopatológico registrados en el expediente clínico.

### **Descripción del estudio**

Para la selección de la población estudiada se revisarán los expedientes de niños pertenecientes al servicio de nefrología pediátrica de Hospital General Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico clínico de glomerulonefritis y con biopsia con resultado anatomopatológico de vasculitis, con instauración de tratamiento médico de acuerdo a evolución, en el periodo comprendido de junio 2009 a diciembre 2016.

En el servicio de Nefrología Pediátrica se cuenta con una relación de los pacientes hospitalizados, una vez identificados los casos de vasculitis, se solicitarán al servicio de Archivo Clínico los respectivos expedientes con el fin de iniciar la revisión de los mismos para tomar los siguientes datos: ficha de identificación; con datos para su identificación confidenciales solo a los investigadores, antecedentes nefrológicos como: inicio de sintomatología, fecha de diagnóstico nefrológico, síndrome nefrológico de presentación, función renal al inicio del cuadro clínico, marcadores inmunológicos, diagnóstico anatomopatológico, y tratamiento médico farmacológico.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 11 pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis asociada a ANCA en un período comprendido entre junio 2009 y septiembre 2016. Por definición, los 11 pacientes tenían glomerulonefritis asociada a ANCA probada por biopsia y fueron seropositivos a ANCA. Los exámenes clínicos sugirieron que 4 pacientes tenían Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis (antes denominada Síndrome de Churg–Strauss) y 7 pacientes presentaron Poliangeitis Microscópica. En nuestro estudio no se encontró ningún paciente con Granulomatosis con Poliangeitis (antes denominada Granulomatosis de Wegener).

### **Epidemiológicos y Demográficos**

La mediana de edad al diagnóstico fue de 10 años (Intervalo 5-15 años) para los pacientes con diagnóstico de VAA. El grupo de estudio consistió en 3 hombres (27%) y 8 mujeres (73%), correspondiendo a una relación de 1:2.6; sin embargo, en los pacientes con EGPA no hubo predominio de género, en los pacientes con MPA la relación hombre: mujer fue de 1:6.

De acuerdo al debut de la enfermedad, al comparar si presentaban o no alteraciones en la función renal, se observó que la media de edad al diagnóstico de quienes presentaron disminución en la eTFG (Schwartz-IDMS, 2009) fue de 14.79 años vs 13.33 años en aquellos pacientes (n=4) que no presentaron alteración en la filtración glomerular al momento del diagnóstico (*p* 0.006).

### **Presentación inicial**

La distribución de las manifestaciones clínicas de acuerdo al órgano y sistema afectado se muestran en la tabla 8.

La mediana de intervalo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 6 meses (IQR 0.5-108 meses). El índice de actividad medido de acuerdo al PVAS presentó una mediana de 6 (IQR 5-15). Fiebre y síntomas generales (astenia, pérdida de peso) estuvieron presentes en una tercera parte de los pacientes (36%; n=4).

Todos los pacientes presentaron evidencia clínica de enfermedad renal (hematuria o proteinuria: 91%, HTA: 27%) así como glomerulonefritis probada por biopsia. Las características clínicas y de laboratorio relacionadas al daño renal al momento del diagnóstico fueron: hematuria 91% (n=10), proteinuria 91% (n=10), con una mediana de IU Pr/Cr de 3 (IQR 0.21-12.25). Al momento de la presentación, la eTFG presentó una mediana de 109 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (IQR 5-136). La mediana para el valor sérico de creatinina fue de 0.86 mg/dL (IQR 0.47-11.19 mg/dL). 4 pacientes debutaron con disminución en la TFG (36%): 2 de los cuales requirieron terapia de sustitución renal (18%), de estos últimos pacientes ninguno presentó recuperación de la función, manteniéndose con dependencia de diálisis. 27% de los casos (n=3) presentaron algún grado de HTA. De los 11 pacientes, 2 de ellos (18%) se presentaron con datos clínicos de glomerulonefritis rápidamente progresiva y 1 caso (9%) debutó con cuadro compatible de síndrome nefrótico.

El 100% de los niños presentó afección multiorgánica, siendo la presentación extrarrenal más frecuente de tipo hematológico y/o neurológico (64%, n=7), cutánea (45%), musculoesquelético, pulmonar y gastrointestinal (36%). Las manifestaciones de la vía aérea superior (asma, rinitis alérgica) se observaron en 4 pacientes todos ellos con diagnóstico de EGPA (Tabla 8).

En cuanto a las alteraciones de laboratorio 5 pacientes (45%) debutaron con anemia, 4 de los cuáles (36%) era normocítica normocrómica y en 1 caso (9%) por deficiencia de

hierro. 4 pacientes (36%) presentaban eosinofilia. 2 pacientes (18%) debutaron con positividad para ANA y ADNA y 1 caso (9%) presentó disminución de fracción C4 del complemento. Las pruebas serológicas por inmunofluorescencia mostraron al momento del diagnóstico positividad exclusiva para p-ANCA en el 82% de los casos (n=9), para c-ANCA el 9% (n=1) y tanto c-ANCA como p-ANCA en 9% (n=1) Tabla 9.

### **Histopatología**

Se obtuvieron biopsias renales en el 100% de los casos, de acuerdo a la clasificación histopatológica los hallazgos fueron categorizados de la siguiente manera: 3 (28%) focal, 4 (36%) mixta y 4 (36%) esclerótica. Ningún paciente presentó patrón extracapilar en nuestro estudio.

De nuestro grupo, 18% (n=2) presentaron en la inmunofluorescencia depósito de complejos inmunes y 82% (n=9) presentaron patrón pauci-inmune (escasos o nulos depósitos de complejos inmunes).

### **Tratamiento**

Los protocolos de tratamiento fueron variables entre los pacientes y dependieron del criterio del nefrólogo pediatra responsable, sin embargo todos recibieron terapia de inducción con corticoesteroides orales (prednisona 1mg/kg); se administraron pulsos de metilprednisolona (30mg/kg) a criterio del médico responsable en el 36% de los pacientes (n=4) con una mediana en el número de pulsos administrados de 4 (IQR 3-6). 6 pacientes (55%) fueron tratados con una combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida, con una mediana de 9.5 pulsos administrados de manera intravenosa mensual (IQR 1-12). 27% (n=3) recibieron además manejo con azatioprina, losartán, enalapril en combinación con corticoesteroides durante la terapia de mantenimiento.

## **Respuesta al tratamiento y Remisión**

De manera general la tasa de respuesta al tratamiento (disminución del puntaje pediátrico de actividad de la enfermedad en 50% a partir de la línea basal) fue del 100% en los casos en los que se contó con dicha información (n=8). Después de la terapia de inducción y de acuerdo a los criterios de Nachman et al, 5 pacientes (45%) presentaron remisión parcial, 3 pacientes remisión completa (27%) y 3 pacientes (27%) falla al tratamiento. Todos los casos con patrón histopatológico focal (n=3, 28%) presentaron remisión completa, el 100% de los casos (n=4) con patrón mixto presentaron remisión parcial y de los pacientes con patrón esclerótico (n=4) 3 de ellos (75%) presentaron falla al tratamiento y 1 (25%) remisión parcial.

## **Seguimiento Renal**

Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 3.6 años (Intervalo de 0.5-8 años).

Durante el seguimiento, 3 pacientes (27%) presentaron enfermedad renal terminal; 2 de los cuales habían debutado con falla renal que ameritó terapia de sustitución renal y posterior al manejo no presentaron recuperación de la función, 3 pacientes adicionales desarrollaron enfermedad renal crónica (27%). Entre los pacientes con enfermedad renal terminal, 1 paciente (9%) fue trasplantado, 1 (9%) se mantuvo en diálisis peritoneal y 1 (9%) en hemodiálisis. El reporte histopatológico de los 3 pacientes con falla renal terminal al momento del diagnóstico era clase esclerótica. 1 paciente perdió seguimiento 12 meses posteriores al diagnóstico.

Al comparar los resultados de acuerdo al debut de la enfermedad, la creatinina plasmática promedio al final del período de seguimiento fue de 4.63 mg/dL en el grupo con disminución en la TFG (n=4) frente a 0.54 mg/dL en aquellos pacientes (n=7) que no presentaron alteraciones en la TFG al momento de la presentación ( $p$  0.024). Respecto a

la eTFG al final del período de seguimiento, los pacientes que no presentaron alteraciones en la filtración glomerular de acuerdo a la determinación estimada (Schwartz-IDMS 2009) al inicio de la enfermedad, presentaron una eTFG de 105 ml/min/1.73m<sup>2</sup> comparada con 30.15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en aquellos pacientes que en su debut presentaron disminución de la filtración glomerular (*p* 0.02).

En la tabla 9 se resumen las características clínicas, serológicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes.

**Tabla 8.** Manifestaciones clínicas de niños con vasculitis sistémica asociada a ANCA

<b>Órgano/Manifestación</b>	<b>Número (porcentaje)</b>
Afección multiorgánica	11/11 (100%)
Hematológicas	7/11 (64%)
Neurológicas	7/11 (64%)
Cutáneas	5/11 (45%)
Fiebre	4/11 (36%)
Fatiga	4/11 (36%)
Musculoesquelético	4/11 (36%)
Gastrointestinales	4/11 (36%)
Nasales	4/11 (36%)
Pulmonares	4/11 (36%)
Pérdida de peso	3/11 (27%)
Articulares	2/11 (18%)
Cardiológicas	1/11 (9%)
Oculares	1/11 (9%)
<b>Renales</b>	<b>11/11 (100%)</b>
Hematuria	10/11 (91%)
Proteinuria	10/11 (91%)
Falla Renal	4/11 (36%)
HTA	3/11 (27%)



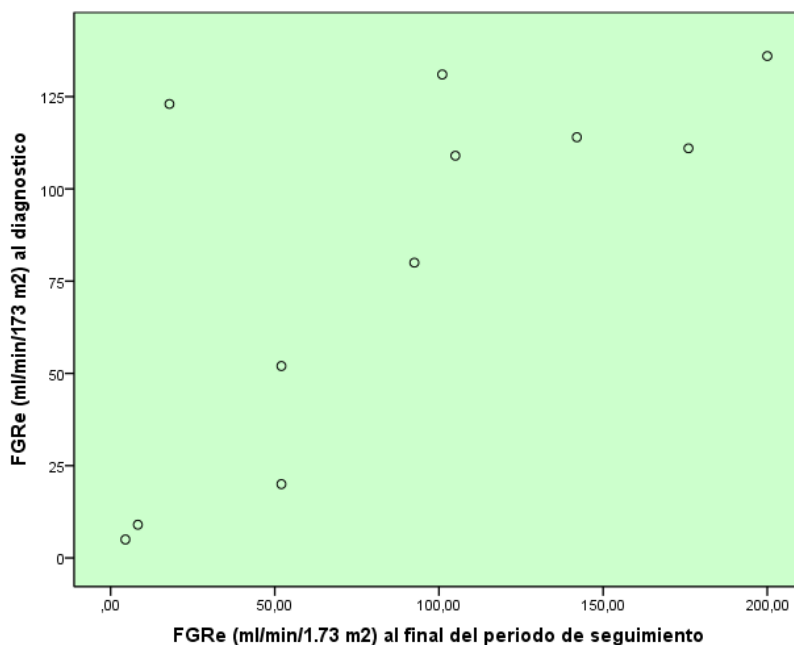
Tabla 9. Características clínicas, serológicas, bioquímicas e histológicas de niños con vasculitis sistémicas asociada a ANCA												
Paciente	Género	Edad al diagnóstico	PVAS	Serología ANCA	Manifestaciones renales	Manifestaciones extrarrenales	Diagnóstico clínico al ingreso	eTFG inicial	eTFG seguimiento	Tratamiento	Clasificación Histopatológica	Entidad nosológica
1	F	9	6	p-ANCA	Hematuria Proteinuria	ME/AR/CU/NE/ FI/FA/PP	Hematuria/Proteinuria	109	105	PDN+CFA ARA II	Mixta	MPA
2	F	10	10	p-ANCA	<b>Hematuria Proteinuria Falla Renal</b>	<b>FI/GI/HE</b>	<b>GMNRP</b>	<b>20</b>	<b>52</b>	<b>MPN+PDN+CFA</b>	<b>Esclerótica</b>	<b>MPA</b>
3	M	12	7	p-ANCA c-ANCA	Hematuria Proteinuria Falla Renal	AR/FA/PP/ HE/GI/FI	Hematuria/Proteinuria	52	52	PDN+ARAI+IECA	Mixta	MPA
4	M	12	6	p-ANCA	<b>Hematuria</b>	<b>NA/NE/ME/HE/ PU</b>	<b>Síndrome Churg-Strauss</b>	<b>131</b>	<b>101</b>	<b>PDN+CFA</b>	<b>Focal</b>	<b>EGPA</b>
5	F	9	4	p-ANCA c-ANCA	Hematuria Proteinuria	CU/ME	Síndrome nefrótico	114	142	PDN+CFA	Focal	MPA
6	F	12	6	p-ANCA	<b>Hematuria Proteinuria HTA Falla Renal</b>	<b>GI/HE/FA/PP/ NE/OC/FI</b>	<b>ERC 5</b>	<b>5</b>	<b>4.5</b>	<b>MPN+PDN</b>	<b>Esclerótica</b>	<b>MPA</b>
7	F	14	15	p-ANCA	Proteinuria Falla Renal HTA	NE/HE	Insuficiencia Renal Aguda	9	8.3	MPN+PDN	Esclerótica	MPA
8	F	9	6	p-ANCA	<b>Hematuria Proteinuria</b>	<b>NA/CU/HE/ PU</b>	<b>Síndrome Churg-Strauss</b>	<b>111</b>	<b>176</b>	<b>PDN+CFA</b>	<b>Focal</b>	<b>EGPA</b>
9	M	10	14	p-ANCA c-ANCA	Hematuria Proteinuria	PU/NA/GI/NE	Nefropatía de la púrpura	136	200	PDN+CFA	Mixta	EGPA
10	F	5	6	p-ANCA	<b>Hematuria Proteinuria</b>	<b>CU/ME/NE</b>	<b>Nefropatía de la púrpura</b>	<b>80</b>	<b>92</b>	<b>MPN+PDN+AZA</b>	<b>Mixta</b>	<b>MPA</b>
11	F	15	10	p-ANCA	Hematuria Proteinuria HTA	CU/NA/PU/FA/ NE/CA/HE	Síndrome Churg-Strauss	123	18	MPN+PDN	Esclerótica	EGPA

Nota: **ANCA** (Anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos); **p-ANCA** (Anticuerpos contra antígenos perinucleares citoplasmáticos de los neutrófilos); **c-ANCA** (Anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos); **ME** (Músculoesquelético); **AR** (Articular); **CU** (Cutáneo); **PU** (Pulmonar); **CA** (Cardiológico); **NE** (Neurológico); **FI** (Fiebre); **FA** (Fatiga); **PP** (Pérdida de peso); **GI** (Gastrointestinal); **HE** (Hematológico); **NA** (Nasal); **OC** (Ocular); **GMNRP** (Glomerulonefritis rápidamente progresiva); **ARA II** (Antagonista de receptores de Angiotensina II); **IECA** (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina); **MPN** (Metilprednisolona); **PDN** (Prednisona); **CFA** (Ciclofosfamida); **AZA** (Azatioprina) **MPA** (Poliangitis Microscópica); **CS** (Síndrome de Churg Strauss/Granulomatosis con Poliangitis Eosinofílica)

Se observó una correlación directa estadísticamente significativa entre los eTFG (Schwartz-IDMS, 2009) calculados al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento ( $r= 0,71$ ,  $p= 0,01$ ) (figura 1). Asimismo, la eTFG (Schwartz-IDMS, 2009) al diagnóstico se relacionó de forma negativa con el cociente proteína/creatinina al final del periodo de seguimiento ( $r= -0,82$ ,  $p=0,006$ ).

Se comprobó una correlación directa estadísticamente significativa de la puntuación del *Pediatric Vasculitis Activity Score* (PVAS) al final del periodo de seguimiento tanto con los niveles de creatinina plasmática al diagnóstico ( $r= 0,72$ ,  $p= 0,04$ ) como con la propia puntuación del PVAS, también al diagnóstico ( $r= 0,89$ ,  $p= 0,003$ ). Igualmente, la puntuación del PVAS al final del periodo de seguimiento se relacionó de forma inversa con el FGRe (Schwartz-IDMS, 2009) al final del periodo de seguimiento ( $r= -0,82$ ,  $p= 0,01$ ).

**Figura 5.** Relación entre los FGRe (Schwartz-IDMS, 2009) calculados al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento.



## DISCUSIÓN

Esta serie de casos es quizás una de las más grandes en población pediátrica mundial y la más extensa en nuestra región geográfica. Describimos las características clínicas e histopatológicas de 11 niños diagnosticados con glomerulonefritis asociada a ANCA, así como la evaluación de respuesta al tratamiento instaurado. Los reportes de esta patología en edad pediátrica son escasos.

En nuestro estudio se mostró una clara predominancia del sexo femenino (73%), siendo estos resultados similares a los reportados por las series pediátricas más grandes en Estados Unidos<sup>54</sup> y Europa<sup>62</sup>.

En la literatura pediátrica, en términos de frecuencia, Granulomatosis con Poliangitis (GPA) es la más frecuentemente reportada seguida por Poliangitis Microscópica (MPA) y Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA)<sup>54,66,73,102,105,107,151</sup>, sin embargo en nuestra serie no hubo casos compatibles con GPA; 36% de nuestros casos presentaron diagnóstico de EGPA, siendo esta última entidad reportada en otras series de manera esporádica como casos aislados<sup>109,112</sup>. El 64% de nuestros casos fueron diagnosticados con MPA; coincidiendo únicamente con la cohorte de pacientes franceses en donde hubo predominio de esta entidad. En reportes de Asia<sup>66,73</sup> y Europa del Este<sup>105</sup> se ha encontrado mayor incidencia de MPA en pacientes pediátricos relacionada a diferencias geográficas. No existen hasta la fecha reportes que evalúen la predisposición étnica o geográfica respecto a EGPA lo que podría, en su caso, explicar nuestros resultados; Gendelman<sup>112</sup> en la serie más grande de pacientes pediátricos con EGPA reportó 9 casos, 7 de ellos de raza blanca.

Encontramos una mediana de edad al diagnóstico alrededor de 10 años, coincidiendo con todas las series pediátricas en donde se reporta mayor incidencia en los primeros años de la segunda década de la vida (10-14 años)<sup>62,66,67,68,70,71,72,103,106</sup>. El intervalo de tiempo al diagnóstico se retrasó por más de 6 meses en el 45% de los casos, con una mediana de 6 meses, lo que difiere de los estudios más grandes publicados, en donde el tiempo al diagnóstico fue corto (1-3 meses)<sup>54,62</sup>.

El 100% de nuestros pacientes presentaron manifestaciones renales; en las series pediátricas, la afectación renal varía del 50-100% de los niños<sup>54,73,102,151</sup>, siendo esta afectación menos frecuente que en adultos (en quienes se presenta hasta en un 80% durante la evolución de la enfermedad), en nuestro caso, al ser un servicio de referencia de Nefrología Pediátrica, todos los pacientes son enviados por algún grado de afectación renal. Las manifestaciones cutáneas estuvieron presentes en un 45% de los casos coincidiendo por lo reportado en otras series en donde del 30-50% de los niños presentan estas alteraciones<sup>66,73,151</sup>, principalmente púrpura vascular. Las alteraciones articulares se presentaron en el 18% de los pacientes, dichas alteraciones han sido reportadas en otras series hasta en un 80% de los niños<sup>54,73,102</sup>, sin embargo, en nuestro estudio es posible que no se reportará de manera adecuada en los expedientes médicos.

Nuestros pacientes presentaron exclusividad para p-ANCA en el 82% de los casos (100% de los casos de EGPA y 72% de los pacientes con MPA), al ser un estudio retrospectivo, únicamente se consideraron pacientes con positividad para ANCA en el diagnóstico de la enfermedad, lo que puede subestimar la verdadera incidencia; sin embargo nuestros resultados concuerdan con la literatura pediátrica en donde MPA y EGPA se asocian con p-ANCA en el 60-90% de los casos<sup>62,66</sup>.

En las VAA, la clave histológica es la vasculitis necrozante con pocos o sin depósito de complejos inmunes (en la mayoría de los casos) y afectación predominante de vasos pequeños, en nuestra serie el 100% de los pacientes presentaban reporte histopatológico, ya que debido al diseño retrospectivo, se consideraron los casos con histopatología compatible con vasculitis para la inclusión en el mismo. Tal como se ha observado en adultos, los datos de la biopsia proveen información pronóstica esencial en la función renal<sup>130</sup>, siendo los pacientes con patrón esclerótico quienes presentan peores resultados y poca probabilidad de recuperación de la función renal.

En nuestra serie en el 18% de los reportes histopatológicos se encontró depósito de complejos inmunes, se han reportado series en donde del 12-18% de pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA presentan depósitos importantes de inmunoglobulinas en el mesangio y/o a través de la membrana basal glomerular<sup>120,124</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado que la curva de pronóstico renal sea diferente en el grupo de pacientes con biopsia positiva a depósito de complejos inmunes comparada con el grupo de pacientes con patrón pauci-inmune. Hass et al, han reportado depósito de complejos inmunes por microscopía electrónica en el 54% de las biopsias renales con patrón extracapilar de pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA<sup>152</sup>.

Todos los pacientes de nuestro estudio recibieron corticoesteroides, 55% de ellos en combinación con ciclofosfamida como terapia de inducción tal como se ha reportado en la mayoría de las series pediátricas<sup>54,62,66,70</sup>; el tratamiento está basado en la experiencia del manejo de pacientes adultos, no existiendo a la fecha consenso respecto al tratamiento óptimo en estos pacientes, el diseño de nuestro estudio, al igual que sucede en otras series pediátricas, no nos permite evaluar los efectos del tratamiento; sin embargo, la

administración de esteroides en combinación de ciclofosfamida como terapia de inducción ha sido reportado hasta en 2/3 de los casos en las grandes series pediátricas<sup>54,62</sup>.

Debido al corto tiempo de seguimiento en nuestra serie (mediana de 3.6 años) no es posible evaluar los efectos adversos de tratamiento a largo plazo como son infertilidad y cáncer secundarios a la administración de ciclofosfamida. En años recientes y en series de población adulta, se ha probado evidencia de la no inferioridad del rituximab comparado con ciclofosfamida en terapia de inducción; sin embargo, en nuestro centro, no ha sido aprobado el uso de rituximab en el manejo de estos pacientes.

La tasa de respuesta al tratamiento fue del 100% de aquellos pacientes en que se encontró con la información necesaria utilizando la escala Pediátrica de Actividad de la Enfermedad, sin embargo existen pocos estudios pediátricos que utilicen la misma escala debido a que ha sido recientemente validada, a pesar de lo cual, en las series pediátricas, la tasa de remisión reportada se encuentra entre el 80-90% de los pacientes<sup>54,102</sup>. El diseño de nuestro estudio, así como el corto tiempo de seguimiento no nos permite conocer las tasas de recaída de la enfermedad ni la asociación de éstas con la serología o las manifestaciones clínicas iniciales, así como la mortalidad en nuestra serie.

La enfermedad renal terminal se ha reportado entre el 10-50% de las series pediátricas<sup>102,105</sup> siendo del 27% en nuestra serie; sin embargo, son escasos los datos reportados respecto al pronóstico a nivel renal en los niños con glomerulonefritis asociada a ANCA.

Nuestro estudio presenta limitaciones importantes: al ser un estudio retrospectivo con datos recolectados a través de un período de tiempo de 7 años y con base en registros

médicos, existe una gran heterogenicidad en cuanto a los datos reportados y recabados. Nuestra base de datos y la disponibilidad de reportes histopatológicos precisos se remonta a un promedio de 8 años, por lo que es posible, que en el período previo existiera un importante subregistro de los casos. Como se comentó previamente al ser un centro de referencia de Nefrología Pediátrica, el 100% de los pacientes presentaban algún grado de deterioro renal, lo que podría explicar el largo período de tiempo para el establecimiento del diagnóstico, ya que en algunos casos los pacientes habían permanecido en vigilancia por padecimientos diversos, sin realizar un diagnóstico preciso hasta que presentaron manifestaciones renales.

## ANEXOS

Tabla 1. Nomenclatura de las vasculitis según CHCC 2012<sup>6</sup>

### VASCULITIS DE VASOS GRANDES

Arteritis de Takayasu  
Arteritis de Células Gigantes

### VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

Poliarteritis Nodosa  
Enfermedad de Kawasaki

### VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

Vasculitis asociada a ANCA

- Poliangeitis microscópica
- Granulomatosis con poliangeitis (Granulomatosis de Wegener)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg Strauss)

Vasculitis asociada a complejos inmunes

- Enfermedad asociada a anticuerpos anti membrana basal
- Vasculitis crioglobulinémica
- Vasculitis IgA (Púrpura de Henoch)
- Vasculitis urticariana hipocomplementémica

### VASCULITIS DE VASOS DIFERENTES

Enfermedad de Behcet  
Síndrome de Cogan

### VASCULITIS LIMITADAS A UN ÓRGANO

Vasculitis leucocitoclástica de la piel  
Inflamación de las arterias de la piel  
Vasculitis primaria del sistema nervioso central  
Aortitis aislada  
Otros

### VASCULITIS EN ENFERMEDAD SISTÉMICA

Vasculitis lúpica  
Vasculitis reumatoidea  
Vasculitis en sarcoidosis  
Otros

### VASCULITIS DE ETIOLOGIA PROBABLE

Vasculitis con crioglobulinemia asociada a infección del VHC  
Vasculitis asociada a infección del VHB  
Aortitis sifilítica  
Vasculitis con depósito de complejos inmunes asociada a fármacos  
Vasculitis ANCA positivo asociada a fármacos  
Vasculitis asociada a neoplasia  
Otras



**Tabla 2.** Nueva clasificación de vasculitis en la infancia EULAR/PReS<sup>7</sup>

### **VASCULITIS PREDOMINANTEMENTE DE VASOS GRANDES**

Arteritis de Takayasu

### **VASCULITIS PREDOMINANTEMENTE DE VASOS MEDIANOS**

Poliarteritis Nodosa en la infancia

Poliarteritis cutánea

Enfermedad de Kawasaki

### **VASCULITIS PREDOMINANTEMENTE DE VASOS PEQUEÑOS**

Granulomatosa

- Granulomatosis con poliangitis (Granulomatosis de Wegener)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg Strauss)

No Granulomatosa

- Poliangitis microscópica
- Vasculitis asociada a anticuerpos IgA (Púrpura de Henoch)
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
- Vasculitis urticariana hipocomplementmica

### **ÓTRAS VASCULITIS**

Enfermedad de Behcet

Vasculitis secundaria a infecciones (incluida Poliarteritis Nodosa asociada a Hepatitis B), neoplasias y fármacos (incluida vasculitis por hipersensibilidad)

Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo

Vasculitis aislada del sistema nervioso central

Síndrome de Cogan

No clasificables

**Tabla 3.** Porcentaje de afectación por órganos involucrados en niños con Vasculitis sistémica asociada a ANCA<sup>67,68,73,105</sup>

<b>Órgano/Manifestación clínica</b>	<b>Porcentaje</b>
Fiebre	50-71%
Fatiga	45%
Pérdida de peso	20-57%
Piel	30-100%
Articulaciones	15-100%
Múscular	25-86%
Ojos	5-40%
Oídos	10%
Nariz	5-38%
Pulmonar	55-80%
Gastrointestinal	5-57%
Neurológico	5-86%
Cardiovascular	6%
Alteración multiorgánica	85%
<b>Renal</b>	
Hematuria	77-100%
Proteinuria	73-100%
Insuficiencia renal	37-80%

**Tabla 4.** Criterios de clasificación de la ACR para GPA<sup>55</sup>

<b>1. Inflamación nasal u oral</b>	Úlceras orales o secreción nasal purulenta o hemorrágica
<b>2. Rx de tórax anormal</b>	Nódulos, cavidades o infiltrados fijos
<b>3. Sedimento urinario</b>	Hematuria microscópica (>5 eritrocitos/campo gran aumento) o cilindros eritrocitarios
<b>4. Biopsia con inflamación granulomatosa</b>	Cambios histológicos con presencia de inflamación intramural o en el área perivascular o extravascular (arteria o arteriola).
Con fines de clasificación, los pacientes deben cumplir con por lo menos 2 de 4 criterios	

**Tabla 5.** Granulomatosis con Poliangitis. EULAR/PRINTO/PRES criterios de clasificación 2008<sup>14</sup>.

Se requieren al menos 3 de los siguientes criterios:

<b>Histopatología</b>	Inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular
<b>Afectación de la vía aérea superior</b>	Sangrado nasal o descarga nasal purulenta o epistaxis recurrente/costras/granulomas Perforación de tabique nasal o deformidad de nariz en silla de montar Inflamación sinusal crónica o recurrente
<b>Afectación laringo-traqueo-bronquial</b>	Estenosis subglótica, traqueal o bronquial
<b>Afectación pulmonar</b>	Rx o TC de tórax con presencia de nódulos, cavidades o infiltrados fijos
<b>ANCA</b>	Positividad para ANCA por inmunofluorescencia o ELISA (p/MPO o c/PR3 ANCA)
<b>Afectación renal</b>	Proteinuria >0.3g/24 h o >30 mmol/mg de índice albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana Hematuria o cilindros eritrocitarios: >5 eritrocitos/campo de gran aumento o cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario o $\geq$ 2+ en tira reactiva Glomerulonefritis necrozante pauciinmune

**Tabla 6.** Criterios diagnósticos EGPA<sup>21,56,114</sup>

---

**Criterios de Churg y Strauss (1951)**

1. Asma
2. Eosinofilia periférica
3. Vasculitis necrozante, infiltración por eosinófilos y granulomas

**Criterios de Lanham (1984)**

1. Asma
2. Eosinofilia periférica (>1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>)
3. Vasculitis de 2 o más órganos extrapulmonares

**Criterios ACR (1990)**

1. Asma
2. Eosinofilia periférica (>10% de los leucocitos totales)
3. Afectación de senos paranasales
4. Infiltrados pulmonares
5. Mononeuritis múltiple
6. Histología compatible con vasculitis

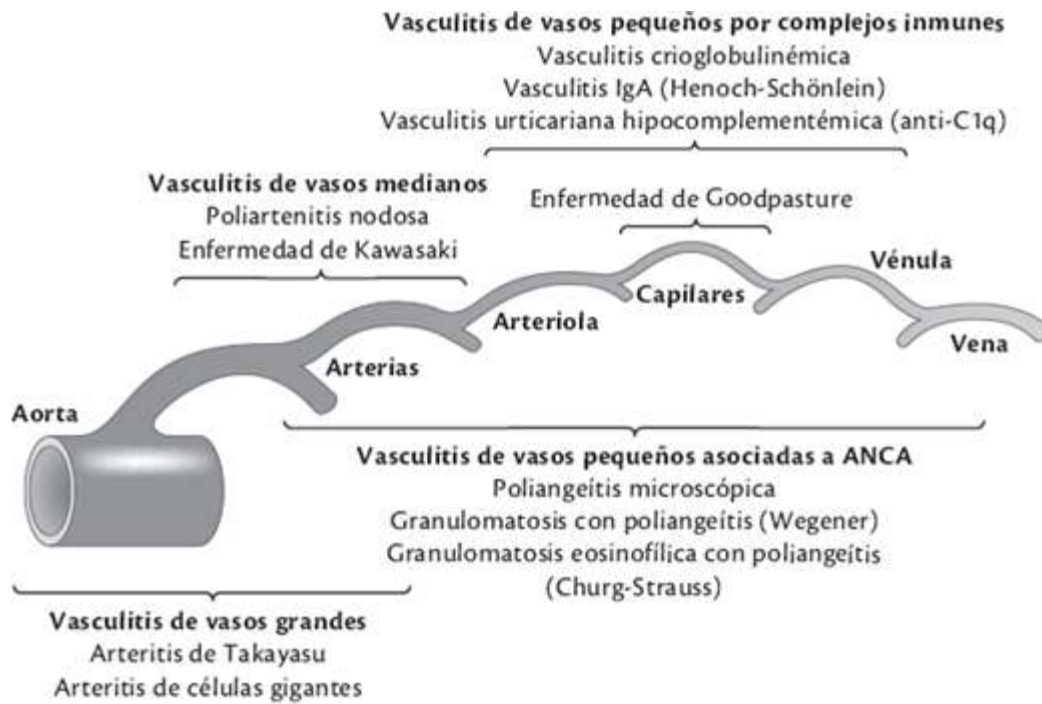
El diagnóstico se establece cuando están presentes 4 de estos 6 criterios

**Tabla 7.** Clasificación histopatológica de vasculitis asociada a ANCA<sup>126</sup>

---

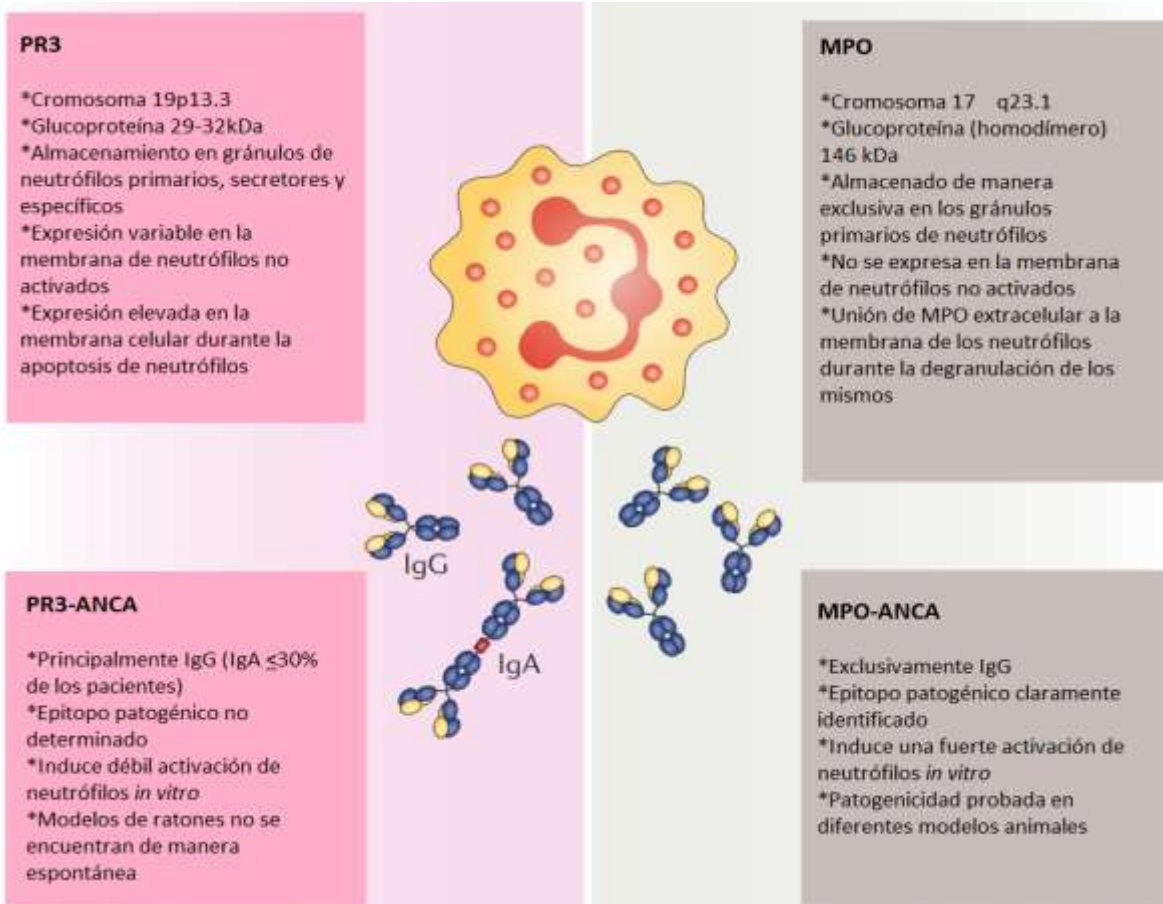
<b>Clase</b>	<b>Características</b>
<b>Focal</b>	≥ 50% glomérulos normales
<b>Extracapilar</b>	≥ 50% glomérulos con presencia de semilunas
<b>Mixta</b>	< 50% de glomérulos normales, < 50% de semilunas, <50% glomérulos con esclerosis global
<b>Esclerótica</b>	≥50% de los glomérulos con esclerosis global

---



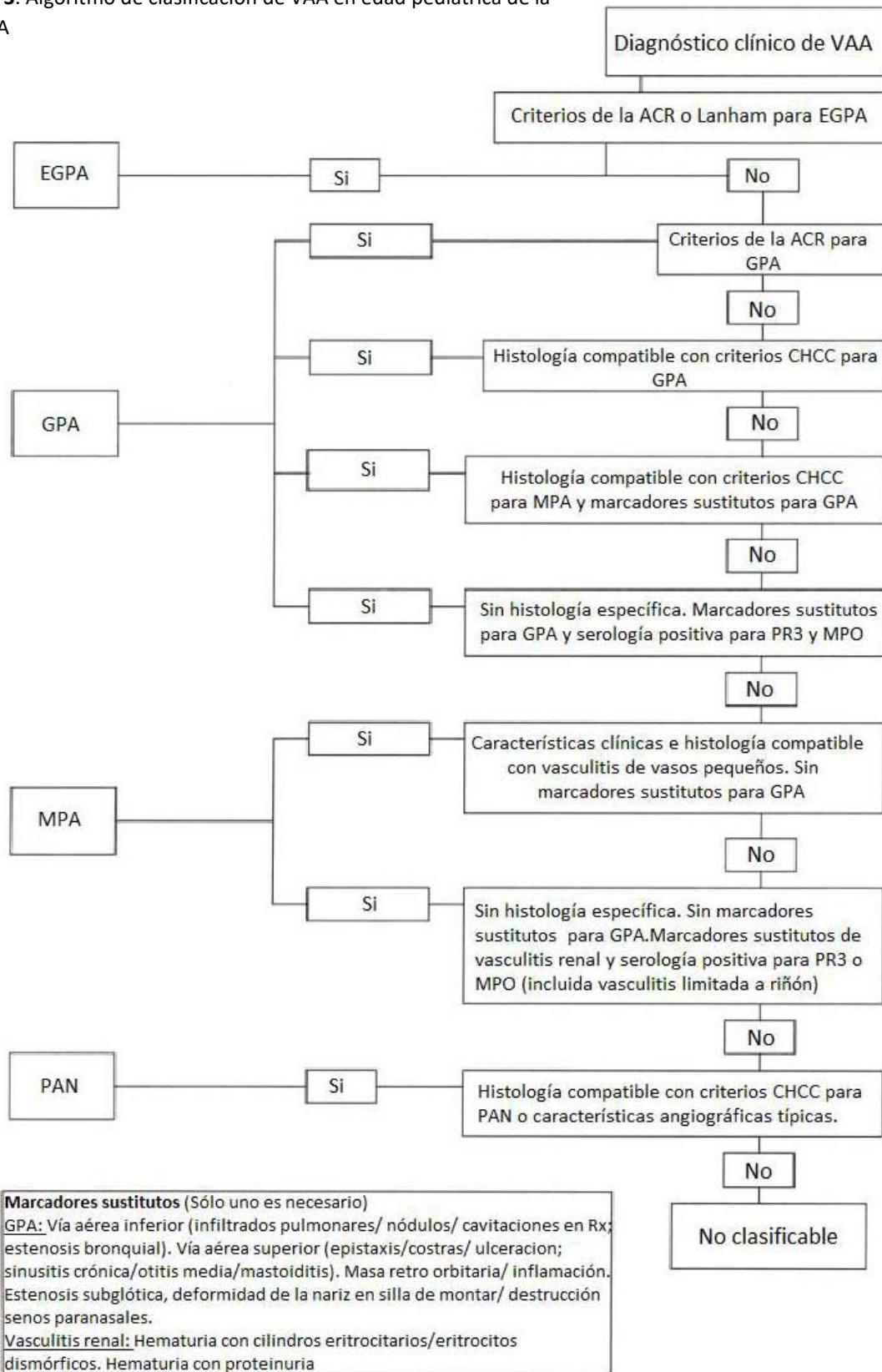
Adaptada de Jennette JC *et al.* 2012. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65(1):1-11.

**Fig. 1.** Nomenclatura de las vasculitis sistémicas según el Consenso Internacional de Chapel Hill 2012<sup>8</sup>



**Fig 2. Diferencias entre PR3 y MPO y sus respectivos ANCA's.** Los dos principales autoantígenos en las vasculitis asociadas a ANCA están dirigidos contra Proteinasa leucocitaria 3 (PR3) y Mieloperoxidasa (MPO). PR3 es una glucoproteína mucho más pequeña que MPO. La expresión de PR3 es variable en la superficie celular de los neutrófilos no activados y se incrementa de manera sorprendente durante la apoptosis de los neutrófilos, cuando se vuelve accesible a PR3-ANCA. MPO es liberado de los neutrófilos durante la degranulación, después de lo cual se une a la superficie de los neutrófilos adyacentes, volviéndose accesible a MPO-ANCA<sup>99</sup>. *Adaptado.*

**Fig. 3.** Algoritmo de clasificación de VAA en edad pediátrica de la EMA



**Fig. 4. ESCALA DE ACTIVIDAD DE VASCULITIS PEDIÁTRICA 2008**

O Seleccione la casilla "Activa" **únicamente** si la anomalía debido a la actividad de vasculitis tuvo debut reciente o empeoró en las últimas 4 semanas o ha persistido por menos de 3 meses. Posteriormente, si **TODAS** las características son persistentes y representan una enfermedad latente/de bajo grado/bajo nivel de actividad (grumbling) y no hay características nuevas/peores marcar la casilla extrema inferior derecha. En la primera evaluación todos los ítems se consideran activos/peores. Si no hay anomalías en algún sistema, favor de marcar la casilla "NINGUNO".

	NINGUNO	ACTIVA		NINGUNO	ACTIVA
<b>1. General</b>	<input type="radio"/>		<b>6. Cardiovascular</b>	<input type="radio"/>	
Mialgias		<input type="radio"/>	Ausencia de pulsos		<input type="radio"/>
Artralgias o artritis		<input type="radio"/>	Soplos sobre arterias accesibles		<input type="radio"/>
Fiebre >38°C		<input type="radio"/>	Discrepancia en tensión arterial		<input type="radio"/>
Pérdida de peso >5%		<input type="radio"/>	Claudicación de extremidades		<input type="radio"/>
<b>2. Cutáneo</b>	<input type="radio"/>		Dolor cardíaco isquémico		<input type="radio"/>
Exantema poliformo		<input type="radio"/>	Cardiomiopatía		<input type="radio"/>
Livedo reticularis		<input type="radio"/>	Falla cardíaca congestiva		<input type="radio"/>
Paniculitis		<input type="radio"/>	Enfermedad cardíaca valvular		<input type="radio"/>
Púrpura		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Nódulos cutáneos		<input type="radio"/>	<b>7. Abdominal</b>	<input type="radio"/>	
Infarto (lesión en astilla, lesión lecho ungueal)		<input type="radio"/>	Dolor abdominal		<input type="radio"/>
Úlceras (necrosis de espesor total)		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Gangrena (necrosis extensa)		<input type="radio"/>	Sangre en heces o diarrea con sangre		<input type="radio"/>
Otras vasculitis cutáneas(especifique)		<input type="radio"/>	Isquemia intestinal		<input type="radio"/>
<b>3. Mucosas/ojos</b>	<input type="radio"/>		<b>8. Renal</b>	<input type="radio"/>	
Úlceras orales/granulomas		<input type="radio"/>	Hipertensión >p95 (para la talla)		<input type="radio"/>
Úlceras genitales		<input type="radio"/>	Proteinuria >0.3g/24h,>20mmol/mg Cr		<input type="radio"/>
Inflamación anexos		<input type="radio"/>	Hematuria $\geq$ 6 erit/campo o cilindros eritrocitarios		<input type="radio"/>
Proptosis significativa		<input type="radio"/>	TFG 50-80 ml/min/1.73m <sup>2</sup>		<input type="radio"/>
Ojo rojo (epi)escleritis		<input type="radio"/>	TFG 15-49 ml/min/1.73m <sup>2</sup>		<input type="radio"/>
Conjuntivitis/blefaritis/Queratitis		<input type="radio"/>	TFG <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>		<input type="radio"/>
Uveítis		<input type="radio"/>	Incremento de creatinina >10% ó		
Visión borrosa		<input type="radio"/>	disminución TFG >25%		<input type="radio"/>
Pérdida repentina de la vista		<input type="radio"/>	<b>9. Sistema Nervioso</b>	<input type="radio"/>	
Vasculitis retiniana/trombosis retiniana		<input type="radio"/>	Cefalea		<input type="radio"/>
Exudados/hemorragias retinianas		<input type="radio"/>	Meningitis/Encefalitis		<input type="radio"/>
<b>4. ORL</b>	<input type="radio"/>		Confusión orgánica/Disfunción cognitiva		<input type="radio"/>
Descarga nasal/costras/úlceras/granuloma		<input type="radio"/>	Convulsiones (no hipertensivas)		<input type="radio"/>
Afectación de senos paranasales		<input type="radio"/>	Evento vascular		<input type="radio"/>
Estenosis subglótica/voz ronca/estridor		<input type="radio"/>	Lesión medular		<input type="radio"/>
Pérdida auditiva conductiva		<input type="radio"/>	Parálisis de nervio craneal		<input type="radio"/>
Pérdida auditiva sensorial		<input type="radio"/>	Neuropatía sensorial periférica		<input type="radio"/>
<b>5. Tórax</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Mononeuritis motora múltiple		<input type="radio"/>
Sibilancias o disnea espiratoria		<input type="radio"/>	<b>10. Otras (Especifique)</b>	<input type="radio"/>	
Afectación endobronquial/endotraqueal		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Infiltrados		<input type="radio"/>	Sin enfermedad nueva/peor		<input type="radio"/>
Hemoptisis masiva/Hemorragia alveolar		<input type="radio"/>	Marque aquí si no hay anomalías nuevas/peores presentes en NINGUNO de los sistemas mencionados arriba y la actividad en los ítems representan un bajo grado o bajo nivel de actividad.		
Falla respiratoria		<input type="radio"/>			

PVAS 2008 17/09/2008 P. Dolezalova Version 1.0  
Modified from Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J. et al (1994) BVAS in systemic necrotizing vasculitis. Quart J Med 87: 671-8



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Vasculitis asociada a glomerulonefritis: Historia natural, tratamiento y resultado en niños, dos años de experiencia en Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza. Servicio de Nefrología Pediátrica

Nombre: \_\_\_\_\_

Género: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

NSS. \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de sintomatología \_\_\_\_\_

Diagnostico nefrológico

\_\_\_\_\_

Creatinina sérica inicial \_\_\_\_\_ cTFG \_\_\_\_\_

Creatinina sérica control \_\_\_\_\_ cTFG \_\_\_\_\_

Alteraciones hematológicas Sí  No

Cuáles

\_\_\_\_\_

Proteinuria IU Pr/Cr \_\_\_\_\_ Proteinuria horaria \_\_\_\_\_

ANA  ADNA

C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_

ANCAS: p-ANCA  c-ANCA

Diagnóstico anatomopatológico

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tratamiento

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *N Engl J Med*. 1997; 20: 1512-1523.
2. Batu ED, Ozen S. Vasculitis: do we know more to classify better? *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (9): 1425-1432.
3. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 603-606.
4. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1135-1136
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:187-192.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (1): 1-11.
7. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria\* for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936-941.
8. Gúilias Herrero A. Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. 7° ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2016.
9. Hall S, Barr W, Lie TJ, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu Arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64: 89-99.
10. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horowitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977; 93: 94-103.

11. Feng Y, Tang X, Liu M, Zhou J, Zhao X, Li Q. Clinical study of children with Takayasu arteritis: a retrospective study from a single center in China. *Pediatr Rheumatol* [Online]. 2017 [citado el 10 de abril de 2017]; 15:1-9. Disponible desde: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-017-0164-2>
12. Tann OR, Tulloh MR, Hamilton CK. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young*. 2008; 18: 250-259.
13. \*Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil of cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg Strauss síndrome: indications for the classification of vasculitides of the Polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 958-964.
14. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PReS criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 798-806.
15. O'Neil K. Progress in pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21: 538-546.
16. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med*. 1866; 1: 484-518.
17. Zeck PM, Periarteritis nodosa: a critical review. *AM J Clin Pathol*. 1952; 22: 777-790.
18. Godman GC, Churg J. Wegener's ganulomatosis: pathology and review the literatura. *Arch Pathol*. 1954; 58: 533-553.
19. Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa. *Frankf Z Pathol*. 1931; 42: 455-480.

20. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und den Nieren. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1939; 102: 36-68.
21. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951; 27: 277-294.
22. Alarcón-Segovia D. Classification of the necrotizing vasculitides in man. Clin Rheum Dis. 1980; 6: 223-231.
23. Schönlein JL. Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie. 3rd ed. Vol. 2. Herisau, Switzerland: Literatur-Comptoir, 1837: 48.
24. Henoch E. Über den Zusammenhang von Purpura und Intestinal störungen. Berl Klin Wochenschr. 1868; 5: 517-519.
25. Henoch EH. Lectures on diseases of children: a handbook for physicians and students. New York: W. Wood, 1882.
26. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. Am J Med Sci. 1985; 110: 629-646.
27. Osler W. The visceral lesions of purpura and allied conditions. Br Med J. 1914; 1(2775): 517-525.
28. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002; 110:955-963.
29. Primo VC, Marusic S, Franklin CC, Goldmann WH, Achaval CG, Smith RN, et al. Anti-PR3 immune responses induce segmental and necrotizing glomerulonephritis. Clin Exp Immunol. 2010; 159: 327-337.
30. Savage CO. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. Clin Exp Immunol. 2011; 164 (1): 23-26.

31. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol.* 2013; 8: 139-160.
32. Uribe AG, Huber AM, Kim S, O'Neil KM, Wahezi DM, Abramson L, et al. Increased sensitivity of the European medicines agency algorithm for classification of childhood granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012; 39: 1687-1697.
33. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, 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: 222-227.
34. Winkelmann RK, Ditto WB. Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angiitis: a study of 38 cases. *Medicine (Baltimore).* 1964; 43: 59-89.
35. Jennette JC, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin: a review. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 899-906.
36. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 441-448.
37. Panegyres PK, Blumbergs PV, Leong AS, Bourne AJ. Vasculitis of peripheral nerve and skeletal muscle: clinicopathological correlation and immunopathic mechanisms. *J Neurol Sci.* 1990; 100: 193-202.
38. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin.* 1992; 10: 761-781.
39. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol.* 1995; 104: 7-16.
40. Gardner-Medwin J, Dolezalova P, Cummins C, Southwood T. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children ethnic origins. *Lancet.* 2002; 360: 1197-1202.

41. Saulsbury F. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura in children. *Lancet*. 2007; 369: 976-978.
42. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 7 (8).
43. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrente Henoch-Schonlein purpura in children. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13: 25-28.
44. Lau K, Wyatt R, Moldoveanu Z, Tomana N, Julian BA, Hoog RJ, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22 (12): 2067-2072.
45. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakkaloglu SA, Buyan N, et al. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura: increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol*. 2008; 27 (1): 5-10.
46. Shenoy M, Bradbury M, Lewis M, Webb N. Outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1717-1722.
47. Weiss P, Feinstein J, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. effects of corticosteroid of Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. 2007; 120 (5): 1079-1087.
48. Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996; 22: 1-21.
49. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25: 361-369.
50. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol*. 1984; 120: 484-489.

51. Sanchez NP, Van Hale HM, Su WPD. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis: report of findings in 101 cases. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 220-224.
52. Swerlick RA, Lawley TJ. Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. *Med Clin North Am.* 1989; 73: 1221-1235.
53. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: posible arbovirus aetiology? *Br Med J.* 1982; 285:606.
54. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, Nanda K, Wahezi DM, Spalding SJ, et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(10):2514-2526.
55. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101-1107.
56. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094-1100.
57. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 790-797.
58. Jennette JC, Falk RJ. ANCA vasculitis: microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg Strauss síndrome. *Pathol Case Rev.* 2007; 12: 200-221.

59. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 214-223.
60. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez G, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017; 43 (1): 46.
61. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 14-22.
62. Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, Florkin B, Sée H, Decramer S, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 104-112.
63. Grisaru S, Yen GW, Miettunen PM, Hamiwka LA. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol*. 2010; 37: 440-442.
64. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic disease: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol*. 1996; 23: 1981-1987.
65. Cabral D, Uribe A, Benseler S, O'Neil K, Hashkes P, Higgins G, et al. Classification, Presentation, and Initial Treatment of Wegener's Granulomatosis in Childhood. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (11): 3413-3424.
66. Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1493-1500.
67. Morishita K, Moorthy L, Lubieniecka J, Twilt M, Yeung R, Toth M, et al. Early Outcomes in Children with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis (AAV). *Arthritis Rheumatol*. [Online]. 2017 [Citado el 17 de mayo de 2017]: 1-37. Disponible desde:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40112/abstract;jsessionid=310E8706FC438683911D555B1C985B4C.f03t03>



68. Khalighi M, Wang S, Henriksen K, Bock M, Keswani M, Chang A, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in children: A clinicopathologic study of 21 patients. *Pediatr Nephrol.* 2014; 30 (6): 953-959.
69. Ludici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al. Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data from the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (7): 1959-1965.
70. Siomou E, Tramma D, Bowen C, Milford D. ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features-outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 1911-1920.
71. Valentini R, Smoyer W, Sedman A, Kershaw D, Gregory M, Bunchman T. Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children: A single-center experience. *J Pediatr.* 1998; 132 (2): 325-328.
72. Arulkumaran N, Jawad S, Smith S, Harper L, Brogan P, Pusey C, et al. Long-term outcome of paediatric patients with ANCA vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011; 9: 12.
73. Yu F, Juang JP, Zou WZ, Zhao MH. The clinical features of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 497-502.
74. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39(2): 108-115.
75. Alberici F, Martorana D, Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2015; 367: 214-223.
76. Uh M, McCormick IA, Kelsall JT. Positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antigen with PR3 specificity glomerulonephritis in a patient with subacute bacterial endocarditis. *J Rheumatol.* 2011; 38(7): 1527-1528.

77. Mirsaeidi M, Syed F, Jaffe ES. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2013; 21(1): 50-53.
78. Bienaimé F, Clerbaux G, Plaisier E, Mougenot B, Ronco P, Rougier JP. D-Penicillamine-induced ANCA-associated crescentic glomerulonephritis in Wilson disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(5): 821-825.
79. Iyoda M, Kuroki A, Kato K, Shibata T, Kitazawa K, Sugisaki T. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis in a patient with a predisposition to autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol*. 2003; 13(2): 173-176.
80. Alves-Rodrigues EN, Ribeiro LC, Silva MD, Takiuchi A, Rabel-Filho OC, Martini-Filho D, et al. Renal hypersensitivity vasculitis associated with dapsone. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(4): 51-53.
81. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatol Online J*. 2012; 18(7): 1.
82. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 463-473.
83. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V, Adam WR. Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med*. 1984; 14: 277-278.
84. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985; 1: 425-429.
85. Gross WL, Schmit WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol*. 1993; 91: 1-12.

86. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiologic potential. *Kidney Int.* 1994; 46: 1-15.
87. Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med.* 1995; 8: 363-378.
88. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1651-1657.
89. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest.* 1989; 84: 1577-1587.
90. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood.* 1989; 74: 1888-1893.
91. Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. *J Exp Med.* 1990; 171: 357-362.
92. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood.* 1990; 75: 2263-2264.
93. Merkel PA, Polisson RP, Chang YC, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 866-873.
94. Korkmaz B, Lesner A, Guarino C, Wysocka M, Kellenberger C, Watier H, et al. Inhibitors and antibody fragments as potential anti-inflammatory therapeutics targeting neutrophil proteinase 3 in human disease. *Pharmacol Rev.* 2016; 68(3): 603-630.

95. Witko-Sarsat V, Cramer EM, Hieblot C, Guichard J, Nusbaum P, Lopez S, et al. Presence of proteinase 3 in secretory vesicles; evidence of a novel, highly mobilizable intracellular pool distinct from azurophil granules. *Blood*. 1999; 94: 2487-2496.
96. Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Amir-Moazami O, Gausson-Dorey V, Moura IC, Lecomte MC, et al. Proteinase 3, the Wegener autoantigen, is externalized during neutrophil apoptosis: evidence for a functional association with phospholipid scramblase 1 and interference with macrophage phagocytosis. *Blood*. 2007; 110: 486-4095.
97. Millet A, Martin KR, Bonnefoy F, Saas P, Mocek J, Alkan M, et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. *J Clin Invest*. 2015; 125 (11): 4107-4121.
98. Kelley JM, Monach PA, Ji C, Zhou Y, Wu J, Tanaka S, et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (51): 20736-20741.
99. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12 (10): 570-579.
100. van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11: 2899-2937.
101. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update, *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41: 224-231.
102. Akikusa JD, Scheneider R, Harvey EA, Hebert D, Thorner PS, Laxer RM, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (5): 834-844.

103. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11 (1): 141.
104. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Favourable renal survival in paediatric microscopic polyangiitis: efficacy of a novel treatment algorithm. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: 113-118.
105. Peco-Antic A, Bonaci-Nikolic B, Basta-Jovanovic G, Kostic M, Markovic-Lipkovski J, Nikolic M. Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(1):46-53.
106. Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32 (3): 449-455.
107. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, Lebovics R, Leavitt RY, Hoffman GS. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 1993; 122 (1): 26-31.
108. Martorana D, Maritati F, Malerba G, Bonatti F, Alberici F, Oliva E, et al. PTPN22 R620W polymorphism in the ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (5): 805-812.
109. García-Melchor E, Mínguez-Blasco S, Moltó-Revilla A, Mateo-Soria L, Holgado-Pérez S, Olivé-Marqués A. Vasculitis de Jacob Churg y Lotte Strauss. Descripción de 9 casos. *Reumatol Clin.* 2010; 6 (2): 76-81.
110. Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a rare childhood vasculitis mimicking anthrax and eosinophilic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2016.
111. Albahri Z, Minxová L, Lukes A, Mawiri AA, Stefácková S. Churg-Strauss syndrome in childhood: a case report. *J Child Neurol.* 2014; 29 (10): 98-100.

112. Gendelman S, Zeft A, Spalding S. Childhood-onset Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (formerly Churg Strauss Syndrome): A Contemporary Single-Center Cohort. *J Rheumatol*. 2013; 40 (6): 929-935.
113. Ruperto N, Martini A. International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 566-570.
114. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 65-81.
115. Manenti L, Vaglio A, Gnappi E, et al. Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 2143-2151.
116. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Guerrero C, Campos-Martin Y, García-Díaz E, et al. Glomerular C3d as a novel prognostic marker for renal vasculitis. *Hum Pathol*. 2016; 56: 31-39.
117. Hillhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijmens N, Heerings-Rewinkel P, van Breda-Vriesman P, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 0:1-12.
118. Harris A, Falk R, Jennette J. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 179-184.
119. Ronco P, Verroust P, Mignon F, Kourilsky O, Vanhille P, Meyrier A, et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies. *Q J Med*. 1983; 52(206): 212-223.
120. Neumann I, Regele H, Kain R, Birck R, Meisi FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (3): 524-531.

121. Brons RH, Kallenberg CGM, Cohen-Tervaert JW. Are neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauci-immune?. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27: 833-848.
122. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (Suppl 1): 16-20.
123. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: A study of 126 cases. *Kidney Int.* 2004; 65 (6): 2145-2152.
124. Hirose O, Itabashi M, Takei T, Honda K, Nitta K. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with immunoglobulin deposition. *Clin Exp Nephrol.* [Online] 2016 [Citado el 24 de mayo de 2017]: 1-8. doi:10.1007/s10157-016-1341-1.
125. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël LH, Ferrario F, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (2): 313-321.
126. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1628-1636.
127. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003; 349: 36-44.
128. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma Exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(7): 2180-2188.

129. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(9): 1764-1769.
130. Noone DG, Twilt M, Hayes WN, Thorner PS, Benseler S, Laxer RM, et al. The New Histopathologic Classification of ANCA-Associated GN and Its Association with Renal Outcomes in Childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1684-1691.
131. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994; 87 (11): 671-678.
132. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1827–1832.
133. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, 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: 371–80.
134. Morishita K, Li SC, Muscal E, Spalding S, Guzman J, Uribe A, et al. Assessing the performance of the Birmingham Vasculitis Activity Score at diagnosis for children with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in A Registry for Childhood Vasculitis (ARChiVe). *J Rheumatol*. 2012; 39: 1088–94.
135. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Ozen S, Benseler SM, Cabral DA, Anton J, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1628–33.



136. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116 (6): 488-498.
137. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (9): 1583-1594.
138. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores-Suárez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150 (10): 670-680.
139. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1977; 90 (6): 401-409.
140. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoggland P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow up. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (6): 955-960.
141. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363 (3): 221-232.
142. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363 (3): 211-220.
143. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 51 (4): 634-643.

144. James KE, Xiao R, Merkel PA, Weiss PF. Variation in treatment of children hospitalized with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. [Online] 2016 [Citado el 30 de mayo de 2017]: 1-28. DOI: 10.1002/acr.23142.
145. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (8): 2461-2469.
146. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance régime for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *AM j Med*. 2003; 114: 463-469.
147. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304 (21): 2381-2388.
148. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371 (19): 1771-1780.
149. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, Fenton M, Sebire NJ, Brogan PA. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (7): 1263-1272.
150. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in ANCA-associated MPA and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 33-39.
151. Belostotsky V, Shah V, Dillon M. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:754-761.

152. Hass M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* 2004; 65:2145-2152.