

PROYECTO “POLIARTERITIS NODOSA SISTÉMICA Y CUTÁNEA EN PEDIATRÍA - ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DOS HOSPITALES DE MEDELLÍN, COLOMBIA. 2010 A 2019”

Investigador principal

Ana María Medina Correa

Residente de Pediatría. Universidad de Antioquia

Director del proyecto

Lady Johanna Hernández Zapata

Médica pediatra. Especialista en Reumatología pediátrica. Docente. Universidad de Antioquia

Co-director del proyecto

Ruth Eraso Garnica

Médica pediatra. Especialista en Reumatología pediátrica. Docente. Universidad de Antioquia

Asesor metodológico

Daniel Jaramillo Arroyave.

Médico internista, reumatólogo. Doctor en Epidemiología

Título: Poliarteritis nodosa sistémica y cutánea en pediatría - Estudio descriptivo de dos hospitales de Medellín, Colombia. 2010 a 2019

Resumen

Objetivo: Caracterizar pacientes pediátricos con Poliarteritis nodosa (PAN), atendidos en dos hospitales de Medellín.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de PAN sistémica (PANS) y PAN cutánea (PANC) atendidos entre 2010 y 2019. Se describieron las manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y tratamiento recibido.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes, relación hombre/mujer de 1.38:1. La Mediana de edad al diagnóstico fue 10 años (3-17) y del tiempo de seguimiento: 15 meses (0-105). Las manifestaciones más frecuentes fueron nódulos subcutáneos (84.2%), fiebre (57.9%), artralgias (57.9%) y dolor en pantorrillas (52.6%). Los pacientes con PANS presentaron más pérdida de peso y hemoglobina más baja. Cinco pacientes cursaron con úlceras (26.3%) cuatro con PANC; dos presentaron necrosis lingual (10.5%) y dos necrosis digital (10.5%) todos con PANC. El promedio de la PCR fue de 10.2 mg/dl (0.33-45.3) y de la eritrosedimentación fue de 74 mm/hora (15-127 mm/hora). En las imágenes se evidenciaron hallazgos como realce meníngeo difuso, aneurismas intrahepáticos y mesentéricos, entre otros. Todos recibieron esteroides sistémicos. Ninguno falleció.

Conclusión: En esta serie la PAN fue más común en niños en edad escolar. La PANC fue más frecuente que la PANS. Las manifestaciones más descritas fueron los nódulos subcutáneos, las mialgias, la fiebre, las artralgias y el dolor en pantorrillas. Aunque se ha considerado la PANC como una enfermedad benigna, estos pacientes pueden requerir

tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. Se necesitan estudios prospectivos para evaluar a largo plazo la evolución, el pronóstico y las complicaciones de la enfermedad.

Palabras Clave

Poliarteritis nudosa, vasculitis, pediatría

Title: Childhood systemic and cutaneous polyarteritis nodosa – descriptive study of two centers from Medellín, Colombia. 2010-2019

Abstract:

Aim: To characterize patients of two centers from Medellín - Colombia who were diagnosed with childhood polyarteritis nodosa (PAN)

Methods: A descriptive study was conducted using retrospective data. Patients under 18 years old classified as PAN (cutaneous CPAN and systemic SPAN), between 2010 and 2019 were included. Variables related to clinical characteristics, laboratory parameters, and treatment were described.

Results: Nineteen patients were included. Female/male ratio was 1:38:1. The median age at diagnosis was ten years (3-17), and the median follow-up period was 15 months (0-105). The most common clinical characteristics were subcutaneous nodules (84.2%), fever (57.9%), arthralgias (57.9%), and calf pain (52.6%). SPAN patients had more frequent weight loss and lower hemoglobin. Five patients had ulcers (26.3%), four of them with CPAN; two patients had lingual necrosis (10.5%), and two digital necrosis (10.5%), all of them also with CPAN. CRP mean was 10.2 mg/dl (0.33-45.3) and mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 74 mm/h (15-127 mm/h). Meningeal enhancing, intrahepatic, and mesenteric aneurism, among others, were reported in diagnostic images. All patients required treatment with systemic glucocorticoid. None of the patients died during the follow-up period.

Conclusions: In this pediatric series from Medellín-Colombia, PAN was more common in boys of school age. CPAN was more frequent than SPAN. The clinical characteristics most reported were subcutaneous nodules, myalgias, arthralgias, and calf pain. Although CPAN has been considered a benign disease, these patients may require systemic glucocorticoid and

immunosuppressive therapy. Long term prospective studies must be done to evaluate follow-up, outcome, and complications of childhood PAN.

Key words:

Polyarteritis Nodosa, vasculitis, pediatrics

Introducción

La Poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis primaria que afecta predominantemente vasos de mediano calibre; su incidencia aproximada es hasta de 1.6 casos por un millón de habitantes y la prevalencia es de 31 casos por millón de habitantes (1). Aunque hay escasos datos sobre la epidemiología de esta enfermedad en la población pediátrica, en un estudio realizado en Suecia, se encontró una incidencia de 0.7 por millón de niños/año (2), siendo reconocida en algunas series como la tercera vasculitis más frecuente en la edad pediátrica después de la vasculitis IgA y la Enfermedad de Kawasaki (3), mientras que otra la ubica en cuarto lugar después de las vasculitis asociadas a ANCA(2). Esta enfermedad se describe con menor frecuencia en los niños en comparación con la población adulta debido, entre otros a la vacunación contra Hepatitis B(4); adicionalmente en los últimos años los avances en la genética y la biología molecular, han permitido la distinción de esta enfermedad de algunas vasculitis secundarias y trastornos monogénicos similares(5). En cuanto al rango etario afecta más a niños de 9 +/- 3.6 años, sin distinción de sexo (6).

La presentación clínica de esta enfermedad es variable, debido a la ubicuidad de vasos sanguíneos potencialmente afectados(7). En los niños, la enfermedad se expresa principalmente por afección cutánea, osteomuscular, gastrointestinal y renal(8). Desde las primeras descripciones de casos, se identificó lo que se consideró una “forma más limitada y benigna” de la enfermedad (9), con manifestaciones cutáneas asociadas a fiebre, neuropatía y hallazgos músculo-esqueléticos; en contraposición a la forma sistémica, de peor pronóstico, en la cual pueden encontrarse adicionalmente manifestaciones gastrointestinales, renales, cardíacos, de sistema nervioso central, entre otros. Esta forma “más limitada”, conocida como PAN cutánea (PANC), ha sido objeto de una interesante polémica, que pudiera

resumirse en dos posturas: los autores que consideran que la PANC corresponde a un estadio de la forma sistémica y los que señalan que se trata de una enfermedad vascular diferente, “con un curso crónico, prolongado y benigno que no compromete nunca de forma grave la vida del paciente” (10).

No existen estudios específicos sobre PAN pediátrica en nuestro medio. Este es un estudio descriptivo cuyo objetivo principal es caracterizar pacientes menores de 18 años con poliarteritis nodosa (PANC y PAN sistémica -PANS), atendidos en dos centros hospitalarios de cuarto nivel de la ciudad de Medellín de 2010 a 2019.

Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, llevado a cabo en dos hospitales de alta complejidad de Medellín. Se incluyeron pacientes menores de 18 años atendidos entre enero de 2010 y diciembre de 2019, con diagnóstico de PANS acorde a los criterios de clasificación EULAR/PRINTO/PreS(11) y PANC conforme a la definición empírica EULAR/PreS (12). En relación a la definición de PANC no se consideró que la presencia de neuropatía periférica en la zona de la piel afectada, excluyera a los pacientes de esta categoría, acorde a lo reportado en otros trabajos (13). Se excluyeron individuos con infecciones coexistentes y aquellos con historia clínica incompleta.

Se revisaron las historias clínicas con énfasis en variables demográficas, clínicas, ayudas diagnósticas y tratamiento; se recopiló además información relacionada con manifestaciones clínicas y estado de vacunación. Se compilaron resultados de exámenes de laboratorio como hemograma, proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (VSG), función renal, creatina fosfoquinasa, citoquímico de orina, proteínas en orina de 24 horas, perfil de marcadores

serológicos de hepatitis B, VIH (ELISA), ANCA (medidos por inmunofluorescencia y/o ELISA) y crioglobulinas. Se solicitaron y revisaron los informes de las biopsias. Se registró el informe de los estudios imagenológicos, como angiotomografía, angioresonancia y angiografía. Se calculó el puntaje de actividad de vasculitis pediátrica (PVAS), el cual es una modificación del puntaje de Birmingham de actividad de las vasculitis sistémicas (BVASv.3) (14). Los datos extraídos fueron recopilados en una base de datos elaborada y ajustada por el Grupo de Vasculitis de la Universidad de Antioquia. Las variables cuantitativas se expresaron como medianas; las variables cualitativas, como porcentajes (15). La información se analizó mediante el paquete estadístico PASW Statistics versión 18 (16).

El protocolo fue avalado los comités de ética e investigación de ambas instituciones participantes, que lo aprobaron y avalaron en el primer semestre de 2018.

Resultados

Se incluyeron inicialmente 20 pacientes, de los cuales se excluyó uno con tuberculosis coexistente por considerarse que no se trataba de una vasculitis primaria, sino que existía una relación de causalidad entre la infección y la vasculitis, por lo que finalmente se incluyeron 19 pacientes.

En la tabla 1 se presentan las principales características demográficas y las manifestaciones más frecuentes identificadas en toda la cohorte. En total fueron 19 pacientes con PAN, 11 de sexo masculino y ocho de sexo femenino, con una relación 1.38/1. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 10 años (rango de 3-17 años). A diez pacientes se les hizo diagnóstico de novo, mientras nueve correspondieron a recaída. El período de seguimiento promedio fue de 15 meses (rango de 0-105 meses). Once niños presentaron PANC (58%) y ocho niños PANS

(42%). Toda la población incluida tenía antecedente de vacunación contra Hepatitis B. Ocho pacientes eran de la ciudad de Medellín y el resto provenían de otros municipios.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron nódulos subcutáneos, fiebre, artralgias y dolor en pantorrillas. Con respecto a otras manifestaciones sistémicas, las más frecuentes fueron dolor abdominal, hipertensión arterial y compromiso del sistema nervioso central. En la tabla 2 se muestran características demográficas y manifestaciones constitucionales, cutáneas y osteomusculares, según el tipo de presentación clínica, sistémica o cutánea. En el subgrupo de PANS se resalta que el tiempo de seguimiento fue menor en relación a los pacientes del grupo PANC (12 vs 17 meses), la pérdida de peso se reportó con mayor frecuencia en los pacientes con PANS (50% vs 36.4% en el subgrupo PANC) al igual que las artralgias (62.5% vs 54.4% en el subgrupo PANC). En el subgrupo de PANC los pacientes fueron de menor edad y fueron más comunes las mialgias generalizadas y la presencia de artritis en comparación con la PANS (Ver tabla 2). Diez pacientes con PANC (90%) presentaron nódulos subcutáneos en contraposición al grupo de PANS donde se reportó en seis pacientes (75%), cinco pacientes presentaron púrpura (45.5%) en contraposición a un paciente con PANS (12.5%). Igualmente, dos pacientes con PANC presentaron necrosis digital, dos necrosis lingual y en cuatro se documentaron úlceras, dos las tenían ubicadas en la región lingual, uno en las piernas y otro en el paladar y el pene. Tres pacientes, todos del grupo de PANC presentaron edema en extremidades.

Para toda la muestra la mediana de la hemoglobina fue 11.7 g/dL (rango de 6.7-15.3), de las plaquetas fue 420.000/mm³ (rango de 155.00-913.000) y de los leucocitos de 13.000 (rango de 5.300-48.100). La mediana de la proteína C reactiva (PCR) fue de 10.2 mg/dL (rango de 0.33-45.3 mg/dL) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) fue de 74 mm/hora

(rango de 15-127 mm/hora). En la tabla 2 se presentan los valores de las pruebas de laboratorio según el tipo de presentación clínica; las cifras de hemoglobina fueron más bajas en el grupo de PANS, mientras en el subgrupo de PANC el valor de plaquetas, leucocitos PCR y VSG fueron más altos.

A quince individuos les hicieron imágenes diagnósticas (arteriografía, angiotomografía o angiorensonancia). En ocho de ellos los informes fueron reportados dentro de límites normales. Se identificaron aneurismas en la arteria carótida externa izquierda en uno de los pacientes. Otra paciente presentó estenosis del segmento proximal de la arteria vertebral derecha y aneurismas intrahepáticos, intrarrenales y mesentéricos. Una niña cursó con infarto focal del tercio medio del riñón izquierdo. Un niño presentó realce meníngeo difuso, demostrado por angioresonancia además de miositis en ambas piernas, cintura escapular y perineuritis tibial en resonancia magnética muscular. En un caso se reportó fistula arterioportal en el segmento VI del lóbulo hepático derecho. En 16 pacientes se tomó biopsia de piel, en dos, biopsia muscular y a uno, biopsia de la arteria temporal izquierda. En todos los pacientes el informe de la biopsia fue compatible con PAN.

Con respecto al tratamiento, todos los niños recibieron prednisolona. En el grupo de PAN sistémica, tres pacientes recibieron metotrexate y otros tres pacientes recibieron ciclofosfamida. En el grupo de PAN cutánea, seis pacientes recibieron metotrexate y uno recibió ciclofosfamida; la indicación en este último fue el antecedente de múltiples recaídas. Todos los pacientes mejoraron con el tratamiento y ninguno falleció.

Discusión

La PAN es infrecuente en la población pediátrica. Este estudio mostró que los pacientes con PAN pediátrica de Medellín presentaron características clínicas similares a las descritas en otras series; adicionalmente se pudo evidenciar que aunque se suele considerar que la PAN cutánea tiene un curso más benigno (10), en esta descripción los niños con PANC presentaron lesiones graves en piel y manifestaciones clínicas que los llevaron a requerir esteroides sistémicos e inmunosupresores adicionales.

En este estudio la mediana de la edad de presentación de la enfermedad fue de 10 +/- 4 años, lo cual coincide con revisiones de la literatura que señalan que se presenta especialmente entre los 9 y 11 años (17); además, se encontró que fue ligeramente más frecuente en varones con una relación de 1.38:1, lo cual coincide con otras series de casos publicadas (7,9).

La PANC fue la presentación clínica predominante, reportada en el 58% de los pacientes, lo cual difiere de los estudios de Jelusic (18), Falcini (19) y Ozen (6), en los que se documentó con mayor frecuencia la forma sistémica, similar a lo reportado en series de casos de pacientes adultos, en quienes priman manifestaciones neurológicas, gastrointestinales(20) e hipertensión arterial(21). Sin embargo, dadas las dificultades para clasificar a los pacientes con PANC debido a la falta de consenso sobre su definición y características, no se descarta la presencia de subregistro.

Las manifestaciones clínicas más comúnmente detectadas en nuestro estudio fueron los nódulos subcutáneos, la fiebre, las artralgiyas y el dolor en las pantorrillas. Estos hallazgos son similares a los encontrados en la literatura. Una serie de casos publicada en 2013, en

Londres, en la que se incluyeron 69 niños con PAN, evidenció que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las lesiones cutáneas (88%), la fiebre (87%) y las mialgias (83%) (8). Un estudio de corte transversal realizado en Croacia, cuya población fue de 12 niños con PAN, encontró con mayor frecuencia manifestaciones como lesiones cutáneas (90%) y artralgias/artritis (60%) (18). Por otra parte, Falcini y colaboradores, en un estudio de cohorte publicado en Italia en 2014, a partir del seguimiento de 52 pacientes con la condición, documentó en el 80% de los casos síntomas constitucionales, músculo esqueléticos y cutáneos (19).

Acerca de las manifestaciones cutáneas se destaca que dos pacientes presentaron necrosis digital, dos necrosis lingual y cinco cursaron con lesiones ulcerativas, especialmente en la región lingual y palatina, resaltando que todos presentaban necrosis y cuatro de los cinco pacientes con reporte de úlceras correspondían a PANC, adicionalmente todos los pacientes con PANC de esta investigación requirieron uso de esteroides sistémicos y en algunos casos de inmunosupresión adicional; hallazgos que ilustran el espectro de presentación de la PANC, la cual al menos en esta serie de pacientes dista del concepto de enfermedad benigna. Mondal y colaboradores, describieron hallazgos similares a la presente investigación, reportando nueve pacientes con ulceración y gangrena periférica y uno con necrosis lingual, pero se trata de pacientes clasificados como PAN sistémica (22). En la serie de Shirai y colaboradores (23) se compararon las características clínicas de pacientes adultos con PANC “leve”, PANC grave tipo “ulceroso”, PAN grave tipo “neuritis” y PAN sistémica, encontrando que los pacientes con PAN sistémica presentaban reactantes de fase aguda más elevados, diferente a lo encontrado en esta serie. En la serie multicéntrica de Ozen, previamente citada, se encontró que tanto en el grupo de PAN sistémica como en el de PAN

cutánea los síntomas constitucionales, las lesiones cutáneas y la fiebre fueron las manifestaciones más comunes, predominando en el primer grupo los síntomas constitucionales (95%) y en el segundo grupo las lesiones cutáneas (95%) (6); similar a lo encontrado en el presente estudio, donde si bien la fiebre se presentó en ambos grupos, en el subgrupo PAN sistémica fue más frecuente la pérdida de peso, las cifras de hemoglobina fueron más bajas y el puntaje de PVAS fue más alto, mientras que las diversas manifestaciones cutáneas se describieron más en el en el grupo PANC.

Con respecto a las manifestaciones extracutáneas, las más frecuentes fueron dolor abdominal, hipertensión arterial y afección del sistema nervioso central. Se reportaron, además, dos pacientes con pericarditis, dos con derrame pleural y dos con uveítis. Estos resultados fueron similares a los descritos por Ozen y colaboradores en una serie multicéntrica de 110 pacientes con poliarteritis nodosa juvenil, publicada en 2004, específicamente en el subgrupo de 63 niños con presentación sistémica, en quienes se encontró que 43% presentaron hipertensión arterial, una tercera parte, compromiso del sistema nervioso central, 11% enfermedad pulmonar y 14%, afectación cardíaca (6). Un estudio de cohorte en Italia, mencionado con anterioridad, documentó afección neurológica y renal en un tercio de los pacientes (19). Con relación a las manifestaciones cardiovasculares, en 1997 se publicó un estudio realizado en un hospital pediátrico de Ankara, en 15 niños con PAN sistémica, en quienes se evidenció compromiso cardiovascular en 67% de la población. Los hallazgos más comunes fueron reducción del volumen ventricular sistólico izquierdo y regurgitación valvular tricuspídea o mitral. No se documentó isquemia miocárdica en ningún caso y no se estableció correlación entre la enfermedad y los signos encontrados (24).

Si bien la angiografía es una importante herramienta para el diagnóstico de los pacientes con PAN, otros métodos diagnósticos no invasivos han surgido como una excelente alternativa en el estudio de esta vasculitis en población pediátrica (25). En la presente investigación la realización de angioresonancia permitió reconocer realce meníngeo difuso en un paciente, manifestación que puede encontrarse en el contexto del compromiso del sistema nervioso central en PAN (26,27). Adicionalmente se encontró evidencia de miositis en miembros inferiores en dos pacientes a quienes se realizó RNM muscular; los hallazgos de hiperintensidades difusas o parcheadas, se han reconocido en los últimos años como evidencia de afección muscular en el contexto de esta vasculitis, en ocasiones pudiéndose asociar a periostitis (28)

Aunque es reconocida la frecuencia de aneurismas intrarrenales en el contexto de PAN, también se ha descrito en las series pediátricas la afección intrahepática y mesentérica (29), hallazgos que fueron identificados en un paciente de esta investigación. Igualmente se reportaron cambios vasculares “no aneurismáticos” como estenosis del segmento proximal de la vertebral e infarto focal del tercio medio del riñón izquierdo. De acuerdo a lo enunciado en la literatura, la identificación de hallazgos no aneurismáticos en la angiografía aumenta la sensibilidad para el diagnóstico del 43 al 89% aunque disminuye la especificidad del 69 al 50% según lo encontrado en la serie de Brogan (29).

El estudio histopatológico mostró un excelente rendimiento en esta investigación, siendo sugestivas de vasculitis necrosante todas las biopsias de piel, músculo y nervio que fueron tomadas a los pacientes incluidos, lo cual es más alto que lo reportado en algunas series (30), sin embargo es necesario tener presente que los criterios EULAR/PRINTO/PreS (11), fueron

utilizados como criterios de inclusión en la presente investigación, los cuales consideran como mandatorio la presencia de anomalías angiográficas o evidencia de vasculitis necrosante en arterias de mediano o pequeño calibre en el estudio histopatológico.

Se observó compromiso de la arteria temporal en uno de los pacientes, evidenciado en la biopsia. En pacientes menores de 50 años la arteritis temporal es extremadamente rara. A diferencia de individuos mayores en quienes predomina la arteritis de células gigantes, en pacientes jóvenes se destacan como principales causas la arteritis eosinofílica (conocida como arteritis temporal juvenil), vasculitis sistémicas (como PAN o Granulomatosis eosinofílica con poliangitis) y vasculitis no eosinofílica similar a la arteritis de células gigantes clásica (31). El compromiso de arterias temporales es inusual en PAN. Bert y colaboradores reportaron un caso de una niña de 9 años con ceguera monocular, arteritis temporal (confirmada por angiografía y biopsia), asociada a aneurismas innumerables mesentéricos y renales, y elevación de reactantes de fase aguda (32).

En el presente estudio no hubo mortalidad asociada a la enfermedad, en consonancia con otros reportes de la literatura, sin embargo, no se descarta que el hallazgo de nula mortalidad se explique a partir del corto tiempo de seguimiento debido a que en otras investigaciones con seguimientos a más largo plazo, se ha encontrado mortalidad entre el 3.8 - 4,7% (8,19,33)

Las limitaciones de este estudio fueron el reducido número de pacientes incluidos, secundario a la baja frecuencia de presentación de la enfermedad. Hubo sesgo de referencia, considerando que se seleccionaron pacientes de centros de cuarto nivel de atención, a los cuales no son remitidos pacientes con manifestaciones leves, captados por instituciones de

primer o segundo nivel. También hubo un sesgo de información, debido a que ésta era obtenida de forma retrospectiva a partir de historias clínicas del médico tratante al momento de la evaluación clínica, la cual no era estandarizada y en algunos casos podía estar incompleta.

En conclusión, el estudio mostró que en la ciudad de Medellín la PAN se presenta más en etapa escolar, con predominio en el sexo masculino. La PANC fue más frecuente que la PANS. Las manifestaciones más comunes fueron los nódulos subcutáneos, las mialgias, la fiebre, las artralgias y el dolor en pantorrillas. Aunque tradicionalmente se ha considerado la PANC como una enfermedad benigna, todos los pacientes requirieron tratamiento con glucocorticoides y en su mayoría también inmunosupresión adicional. Se requieren estudios prospectivos para evaluar a largo plazo la evolución, el pronóstico y las complicaciones de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales a los departamentos de estadística e investigación del Hospital San Vicente Fundación y del Hospital Pablo Tobón Uribe y al Grupo de Estudio de Vasculitis Sistémicas Universidad de Antioquia por apoyar y motivar este proyecto.

Referencias Bibliográficas

1. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):564–70.
2. Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, Englund M, Mohammad AJ. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(4):295–302.
3. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: A nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):196–200.
4. Guillevin L. Polyarteritis nodosa. In: Bridges S, Ball G, editors. *Vasculitis.* 2nd ed. Oxford; 2008. p. 335–53.
5. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Jun;13(6):381–6.
6. Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakkaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: Results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 2004;145(4):517–22.
7. Özen S, Sönmez HE, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):137–47.
8. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2476–85.

9. Minkowitz G, Smoller BR, McNutt NS. Benign Cutaneous Polyarteritis Nodosa: Relationship to Systemic Polyarteritis Nodosa and to Hepatitis B Infection. *Arch Dermatol.* 1991;127(10):1520–3.
10. Diaz Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous Periarthritis Nodosa. *Arch Dermatol.* 1974 Sep;110(3):407–14.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. 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 May;69(5):798–806.
12. 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(7):936–41.
13. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):117–21.
14. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen 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(10):1628–33.
15. Gómez M, Danglot C, Vega L. Cómo seleccionar una prueba estadística. *Rev Mex Pediatría.* 2013;80(2):81–5.
16. Gouda MA. Common Pitfalls in Reporting the Use of SPSS Software. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):300.

17. Guarnizo P. Vasculitis en la infancia. In: Correa JA, Gómez JF, Posada R, editors. *Fundamentos de Pediatría Tomo II*. 4th ed. Medellín: CiB; 2012. p. 201–7.
18. Jelusic M, Vikić-Topic M, Batinic D, Milosevic D, Malenica B, Malcic I. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. *Rheumatol Int*. 2013;33(12):3087–90.
19. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 32(3 Suppl 82):S134–7.
20. Sharma A, Pinto B, Dhooria A, Rathi M, Singhal M, Dhir V, et al. Polyarteritis nodosa in north India: clinical manifestations and outcomes. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):390–7.
21. Pagnoux C, Henegar C, Mahr A, Cohen P. Clinical Features and Outcomes in 348 Patients With Polyarteritis Nodosa A Systematic Retrospective Study of Patients Diagnosed Between 1963 and 2005 and Entered Into the French Vasculitis Study Group Database. 2010;62(2):616–26.
22. Mondal R, Sarkar S. Childhood polyarteritis nodosa: a prospective multicentre study from eastern India. *Indian J Pediatr*. 2014;81:371–4.
23. Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(4):308–14.
24. Günal N, Kara N, Cakar N, Koçak H, Kahramanyol O, Cetinkaya E. Cardiac involvement in childhood polyarteritis nodosa. *Int J Cardiol*. 1997 Aug;60(3):257–62.
25. Özçakar Z, Fitös S, Yıldız A, Yalçinkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017;36:165–71.
26. de Boysson H, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. Vol. 37,

Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2019. p. 345–57.

27. De Carvalho Panzeri Carlotti AP, Ferriani VPL, Caldas CT, Cervi MC, Pileggi G, Carvalho C, et al. Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking meningoencephalitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(3):286–8.
28. Kang Y, Hong SH, Yoo HJ, Choi J-Y, Park JK, Park J, et al. Muscle Involvement in Polyarteritis Nodosa: Report of Eight Cases With Characteristic Contrast Enhancement Pattern on MRI. *Am J Roentgenol*. 2016;206(2):378–84.
29. Brogan PA, Davies R, Gordon I, Dillon MJ. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol*. 2002 Feb;17(4):277–83.
30. Talukder MK, Islam MI, Rahman SA. Clinical and laboratory profile of childhood polyarteritis nodosa in a Bangladeshi tertiary hospital. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):313–6.
31. Neshar G, Oren S, Lijovetzky G, Neshar R. Vasculitis of the temporal arteries in the young. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):96–107.
32. Bert RJ. Polyarteritis Nodosa Presenting as Temporal Arteritis in a 9-year-old Child. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(1):167–71.
33. Merlin E, Mouy R, Pereira B, Mouthon L, Bourmaud A, Piette JC, et al. Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Jt Bone Spine*. 2015;82(4):251–7.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Característica	Total n=19 (100%)
Información demográfica	
Edad (años)	11 (3-17)
Edad al diagnóstico (años)	10 (3-17)
Tiempo de seguimiento (meses)	15 (0-105)
Sexo masculino	57.9
Sexo femenino	42.1
Síntomas constitucionales	
Fiebre	11 (57.9)
Pérdida de peso	8 (42.1)
Fatiga	7 (36.8)
Manifestaciones musculoesqueléticas	
Mialgias generalizadas	6 (31.5)
Dolor en pantorrillas	10 (52.6)
Artralgias	11 (57.9)
Artritis	8 (42.1)
Manifestaciones cutáneas	
Nódulos subcutáneos	16 (84.2)
Púrpura	6 (31.6)
Livedo reticularis	1 (5.3)
Necrosis cutánea	1 (5.3)
Necrosis lingual	2 (10.5)
Necrosis digital	2 (10.5)
Úlcera bucal	4 (21.1)
Úlcera periférica	1 (5.3)
Manifestaciones neurológicas	
Mononeuritis	1 (5.3)
Polineuropatía	1 (5.3)
Compromiso de sistema nervioso central	3 (15.7)
Compromiso de pares craneales	2 (10.5)
Manifestaciones gastrointestinales	
Dolor abdominal	6 (31.5)
Colecistitis	1 (5.3)
Edema periférico	3 (15.8)
Compromiso cardíaco	
Hipertensión arterial	4 (21)
Pericarditis	2 (10.5)
Compromiso pulmonar	
Derrame pleural	2 (10.5)
Compromiso ocular	
Uveítis	2 (10.5)
PVAS* (puntos)	7 (2-27)

*PVAS (Puntaje de actividad de vasculitis pediátrica)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas según el tipo de presentación clínica

Manifestaciones clínicas	Tipo de PAN	
	Sistémica n=8(%)	Cutánea n=11(%)
Tiempo de seguimiento (meses, mediana)	12 (0-60)	17 (0-105)
Edad al diagnóstico (años, mediana)	11 (3-17)	9 (5-16)
PVAS (puntos)	11 (3-27)	7 (4-13)
Fiebre	5 (62.5)	6 (54.5)
Pérdida de peso	4 (50)	4 (36.4)
Mialgias generalizadas	2 (25)	4 (36.4)
Dolor en pantorrillas	4 (50)	6 (54.5)
Artralgias	5 (62.5)	6 (54.5)
Artritis	3 (37.5)	5 (45.5)
Nódulos subcutáneos	6 (75%)	10 (90)
Púrpura	1 (12.5)	5 (45.5)
Livedo reticularis	1 (12.5)	0
Edema	0	3 (27.3)
Necrosis cutánea	0	1 (9.1)
Necrosis lingual	0	2 (18.2)
Necrosis digital	0	2 (18.2)
Úlcera de piel y/o mucosas	1 (12.5)	4 (36.4)
Polineuropatía	0	1 (9.1)
Mononeuritis	0	1 (9.1)
Exámenes de laboratorio		
Hemoglobina (g/dL)	9.4 (6.7-14.7)	12.3 (9.8-15.5)
Plaquetas/mm ³ (x 10 ³)	369 (155-913)	487 (283-833)
Leucocitos/mm ³ (x 10 ³)	9.2 (5.3-44.5)	14.8 (7.13-48.1)
PCR* (mg/dL)	10.2 (0.58-37.6)	11.46 (0.33-45.3)
VSG† (mm/hora)	66 (15-127)	80 (20-120)

*PCR: Proteína C Reactiva † Velocidad de Sedimentación Globular