



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“GRANULOMATOSIS DE WEGENER  
LOCALIZADA A ÓRBITA EN NIÑOS DEL INP”**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALIDAD EN  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**

**PRESENTA**

**DR. RAFAEL DIAZ MARABOTO**

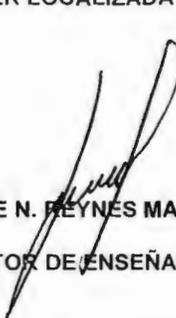
**TUTOR DE TESIS: DR. J. ALONSO GUTIERREZ  
HERNÁNDEZ.**



**MÉXICO D.F., AGOSTO 2010**

TITULO DE LA TESIS

GRANULOMATOSIS DE WEGENER LOCALIZADA A ORBITA EN NIÑOS DEL INP

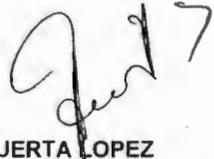


DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR JOSE HUERTA LOPEZ  
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR J. ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

**En primer lugar le agradezco a Dios por permitirme vivir y darme la oportunidad de seguir en el camino de la atención de los niños.**

**A mi esposa por su amor y comprensión; juntos hemos logrado un éxito más.**

**A mi madre y hermanos por seguir apoyándome y regalándome amor a lo largo de mi vida.**

**A toda mi familia: abuela, tíos, sobrinos, suegros, y amigos por su cariño.**

**A mi tutor de tesis por todo el apoyo recibido para la realización de este trabajo en el tiempo que nos propusimos, de igual forma al el Dr. Juárez y la M. en C. Luisa por su tiempo y apoyo.**

**A mis compañeros de esta subespecialidad, quienes recorrieron conmigo un camino de alegrías, tristezas, pero sobre todo gracias por compartir la sed de aprendizaje en esta preciosa subespecialidad.**

**A mis maestros tanto de Alergia como de Inmunología quienes tuvieron la paciencia y sobretodo el compromiso de enseñanza en estos cortos dos años.**

**A todas las autoridades, residentes, enfermeras y personal de este Instituto quienes juntos logran conformar la mejor Institución de Pediatría de este país.**

**Y por último quisiera agradecerle a cada uno de los niños que tuve la fortuna de atender y recordarles una vez más que son el propósito de mi vida.**

## CONTENIDO

1. TITULO.....	5
2. MARCO TEORICO.....	6
3. JUSTIFICACION.....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5. OBJETIVO GENERAL.....	12
6. MATERIAL Y METODO.....	12
7. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	14
9. ETICA.....	14
10. RESULTADOS.....	15
11. DISCUSION.....	27
12. BIBLIOGRAFIA.....	29

**1. TITULO**

**GRANULOMATOSIS DE WEGENER LOCALIZADA A ORBITA EN NIÑOS  
DEL INP.**

## 2. MARCO TEORICO

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica granulomatosa, necrotizante de pequeños y medianos vasos, de etiología autoinmune, con gran variabilidad en su presentación clínica y que puede afectar a la órbita, senos paranasales, pulmón y bronquios y a nivel renal principalmente.<sup>1</sup>

La GW puede ocurrir a cualquier edad y afecta a hombres y a mujeres por igual. Se estima una frecuencia de 3 por 100,000 personas; y no se ha encontrado un riesgo incrementado familiar. En Estados Unidos se reportan 3 casos por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.8 por cada millón de individuos. Se presenta principalmente entre la cuarta y quinta década de la vida, principalmente en mayores de 19 años. Esta forma de vasculitis es rara en niños, En dos series de casos se encontró que la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres en edad pediátrica con una proporción de 3:1.<sup>2</sup>

Se estima que más del 90% de los pacientes acuden en búsqueda de atención médica por síntomas relacionados con las vías aéreas superiores, bajas o ambas. La inflamación nasal y de mucosa sinusal puede producir presión sinusal y dolor, epistaxis, otitis media persistente con alteración o disminución del oído, e isquemia cartilaginosa con perforación septal, resultando en una deformidad nasal en silla de montar. La afección pulmonar se puede presentar como anomalías radiológicas, tales como múltiples cavitaciones.<sup>3</sup>

Las manifestaciones oculares se reportan en alrededor del 77% de los pacientes e incluye conjuntivitis, epiescleritis, queratitis ulcerativa periférica, escleritis, uveítis, coroiditis, y oclusión de la vena central de la retina. La afección orbitaria (pseudotumor orbitario) se observa alrededor del 18 al 22% de los pacientes con GW. Se reporta con mayor frecuencia en la cuarta a quinta década de la vida, con un rango de edad que va de los 7 a los 75 años, no se acompaña de síntomas de enfermedad sistémica, tales como fiebre, malestar general, o pérdida de peso, y también sin evidencia clínica

de vasculitis sistémica, y se denomina a esta fase como fase limitada de Granulomatosis de Wegener.<sup>4</sup> En una revisión de la literatura en las bases de datos (pubmed, embase, ovid, mdconsult, artemisa, lilacs) se encontraron 3 reportes de casos y 2 series de casos, el primero realizado en Polonia y el siguiente en Estados Unidos de América, los cuales se resumen en el cuadro 1, 2 y 3 respectivamente.

VARIABLE	CASO 1 *	CASO 2 **	CASO 3 ***
Edad	7ª	7ª	5ª
Género	Femenino	Femenino	Femenino
Tiempo de Evolución	No descrito se refiere como agudo	14 meses	4 semanas
TAC de Orbita	Infiltración y alargamiento en ambas glándulas lagrimales y sinusitis	Masa orbitaria en ojo izquierdo	No realizada
RM	Infiltración y alargamiento en ambas glándulas lagrimales y sinusitis	No realizada	Infiltración difusa de orbita derecha a nivel de glándulas lagrimales
ANCA	Negativo	1ª muestra negativa, 2ª positiva	Positivo (1:160)
PR3	Negativo	No realizado	Positivo
Biopsia	Infiltración orbitaria idiopática	Pseudotumor Inflamatorio	Infiltración Granulomatosa mixta
Tratamiento	1ª Prednisona 2ª Prednisona + Ciclofosfamida 3ª Infliximab	Metilprednisolona Intraocular + Ciclofosfamida + Prednisona	Prednisona
Evolución	2 recaídas y posterior al 3er tratamiento cursa con buena evolución	Seguimiento a 10 años: buena evolución	Buena evolución
Lugar de origen	Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid, España	Varsovia, Polonia	Universidad Aristóteles, Grecia

Cuadro 1. Reporte de casos clínicos. \* Juan D Martínez-Gutiérrez<sup>5</sup>, \*\* Kazimierz A. Wardyn<sup>6</sup>, \*\*\*NG Ziakas<sup>7</sup>

VARIABLE	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Edad	7ª	11 a	8ª	9ª
Género	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Tiempo de Evolución	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
TAC de Orbita O RM	Masa tumoral en la parte superior de la órbita Ensombrecimiento de todo el seno nasal de manera alterna	Masa tumoral en la parte superior de la órbita. Lesión de la pirámide temporal	Tumor de la glándula lagrimal, masa en la parte superior de la órbita. Lesiones de la pirámide temporal	Masa tumoral en la parte superior de la órbita
ANCA	Negativo	Positivo (+)	Positivo (+)	Atípico (++)
PR3	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
Biopsia	Pseudotumor Inflamatorio	Vasculitis necrotizante con leucocitoclasia y granulomas necrotizantes rodeados por histiocitos y células gigantes multinucleadas	Vasculitis necrotizante con leucocitoclasia y granulomas necrotizantes rodeados por histiocitos y células gigantes multinucleadas	Vasculitis Necrotizante con leucocitoclasia.
Tratamiento	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
Evolución	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
Lugar de origen	Polonia	Polonia	Polonia	Polonia

Cuadro 2: Reporte de serie de casos, Polonia, Barbara Chipczyńska<sup>8</sup>. ND= no descrito.

VARIABLE	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	Caso 5	Caso 6
Edad	11a	12 a	10ª	9ª	9ª	12ª
Género	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Tiempo de Evolución	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
TAC de Orbita O RM	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
ANCA	Positivo	--NR--	Positivo	--NR--	Positivo	Negativo
PR3	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--	--ND--
Biopsia	--NR--	Riñón	Riñón	Órbita	Nasal y Riñón	Órbita y Riñón
Tratamiento	Solumedrol IV, Prednisona oral, Metotrexate	Prednisona oral, Metotrexate	Solumedrol IV, Prednisona oral, ciclofosfámi-da, metotrexate, infliximab	Prednisona oral	Solumedrol IV, ciclofosfámi-da	Prednisona oral.
Evolución	Seguimien: o por 9 años, logrando remisión después del metotrexate	Seguimiento a 3 años con resolución de su afección respiratoria	Seguimiento a 3 años con resolución de su afección respiratoria	Tuvo recurrencia de los síntomas oculares. Resto del seguimiento o no disponible.	Seguimient o a 3 años sin recurrencia de la enfermedad orbitaria o renal con ciclofosfámi-da	Seguimiento a 8 años desarrolland o falla renal progresiva requiriendo trasplante renal.
Lugar de origen	E.U.A.	E.U.A.	E.U.A.	E.U.A.	E.U.A.	E.U.A.

Cuadro 3. Reporte de Serie de casos, Estados Unidos de América (E.U.A.), Michelle Levi<sup>9</sup>. ND= no descrito, NR= no realizado.

Los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) tienen una sensibilidad en un rango del 34 al 92 % y una especificidad del 28 al 100 %.<sup>10</sup>; y en un estudio *Merkel* y colaboradores<sup>11</sup> consideran que la positividad y la especificidad de los ANCA no son absolutas, sobre todo si la inmunofluorescencia indirecta no ha sido confirmada por una inmunoquímica específica para anticuerpos antiproteinasa 3 (PR3-ANCA) o antimieloperoxidasa (MPO-ANCA). Aproximadamente el 10 % de los pacientes con una GW típica clínicamente, tienen ANCA negativo.

El diagnóstico se basa en por lo menos dos criterios clínicos y de laboratorio, según el consenso de Chapell Hill (Colegio Americano de Reumatología)<sup>12</sup>, los cuales refieren que 2 o más criterios positivos tiene una sensibilidad de un 88.2% y una especificidad de un 92% para diagnosticar Wegener:

1. Inflamación de la mucosa oral o de la nariz.
2. Cambios en las radiografías de tórax que muestren: nódulos, infiltrados o cavidades pulmonares)
3. Hematuria microscópica, proteinuria (glomerulonefritis)
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o área perivascular.
5. Anticuerpos contra componentes del citoplasma de neutrófilos (ANCA), en su patrón granular citoplasmático (c-ANCA, PR3-ANCA, con especificidad ante el antígeno citoplasmático proteinasa 3), que es el marcador serológico en el 90% de los casos.

Las lesiones iniciales pueden ser un pequeño granuloma, una vasculitis necrosante segmental o focal, nefritis intersticial, con o sin depósitos de inmunoglobulina y, en pocos casos, evidencias de granulomas o bien ausencia de cambios histológicos.

El diagnóstico diferencial de la WG localizada a órbita incluye la infiltración inflamatoria de la órbita por bacterias u hongos, linfoma de la órbita, sarcoidosis, orbitopatía de Graves, y pseudotumor orbitario.<sup>13</sup>

El tratamiento reportado en la literatura combina esteroides y ciclofosfamida, con metotrexate el cual es empleado como agente de mantenimiento–remisión. La sustitución de azatioprina por ciclofosfamida se sugiere una vez que la remisión ha sido inducida con terapia estándar, particularmente en aquellos con intolerancia al metotrexate o con afección renal. Se han empleado agentes experimentales con el fin de disminuir la toxicidad inducida por ciclofosfamida, los cuales incluyen micofenolato de mofetilo, ciclosporina, infliximab, rituximab y 15-deoispergualina.<sup>14</sup>

El pronóstico de la GW es favorable desde la introducción de una terapia combinada usando esteroides con ciclofosfamida, los cuales han demostrado el alcance de una remisión en la mayoría de los pacientes. Pero en algunos casos a pesar de los altos porcentajes de remisión, los porcentajes de recaída permanecen elevados si no se establece un tratamiento apropiado.<sup>14</sup>

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La Granulomatosis de Wegener es una rara alteración de etiología autoinmune. Sus manifestaciones oculares se reportan alrededor del 77% de los pacientes, dentro de los cuales la afección ocular es vista en 18 a 22% de los pacientes. Tal afección ocular puede ocurrir inicialmente sin síntomas de enfermedad inflamatoria sistémica, tales como fiebre, malestar general o pérdida de peso y sin signos clínicos de vasculitis sistémica, lo cual es denominado como fase limitada de la Granulomatosis de Wegener.

Hasta el momento solo existen reportes de casos aislados a nivel mundial. La importancia de nuestro estudio radica en que el Instituto Nacional de Pediatría cuenta con 4 casos tratados de forma conjunta entre los servicios de Inmunología y Oftalmología. Por lo que resulta interesante reportar la experiencia que se tiene en cuanto a tratamiento y evolución que han tenido estos pacientes.

### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Granulomatosis de Wegener es un padecimiento raro en niños y aun más la localización de la misma a nivel orbitario por lo que hay poca información en la literatura mundial sobre el diagnóstico y manejo de la misma, es por ello el interés en el revisar el establecimiento del diagnóstico, la evolución y respuesta al tratamiento en nuestros pacientes.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Describir el curso clínico de los pacientes con Enfermedad Granulomatosa de Wegener localizada en órbita, desde el diagnóstico hasta la evolución.

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

Diseño de estudio: Serie de casos, descriptiva y retrospectiva.

Población de estudio

-Criterios de inclusión.

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener localizada a nivel orbitario atendidos en el INP

Expediente clínico de pacientes que contenga al menos el 80 % de la información necesaria para contestar el objetivo de este estudio (tiempo de evolución, estudios de laboratorios y de gabinete, biopsias, tratamiento, evolución), cuadro 3.

-Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con GW con afección sistémica.

-Variables. (Cuadro 3)

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
<b>EDAD</b>	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
<b>GENERO</b>	Sexo del paciente	Cualitativa nominal	Masculino, Femenino
<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad	Cualitativa continua	Semanas, Meses, Años
<b>TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA</b>	Hallazgos de inflamación localizada en orbita	Cualitativa ordinal dicotómica	Presente o ausente
<b>RESONANCIA MAGNETICA</b>	Hallazgos de inflamación localizada en orbita	Cualitativa ordinal dicotómica	Presente o ausente
<b>ANCA</b>	Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos	Cualitativa ordinal dicotómica	Positivo o negativo
<b>PR-3</b>	Antígeno citoplasmático proteinasa 3	Cualitativa ordinal dicotómica	Positivo o negativo
<b>BIOPSIA</b>	Presencia de infiltración por neutrófilos y células mononucleares (pseudotumor inflamatorio)	Cualitativa ordinal dicotómica	Presente o ausente
<b>TRATAMIENTO</b>	Fármaco utilizado en el control de la enfermedad (Prednisona, Ciclofosfamida, Infliximab)	Cualitativa nominal	Medicamento utilizado.
<b>EVOLUCION</b>	Respuesta que presenta el paciente, persistencia de los síntomas o desaparición de los mismos	Cualitativa ordinal dicotómica	Resolución o recaída.

Cuadro 3. Definición de variables.

## **7. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Por la naturaleza del proyecto no se realiza un cálculo de la muestra. Será por conveniencia incluyendo al total de casos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En el caso de las variables cualitativas se buscara las frecuencias simples de las variables: sexo, hallazgos en radiografía de tórax (pulmonares), hallazgos en TAC de inflamación localizada en órbita, hallazgos en resonancia magnética de inflamación localizada en órbita, ANCA, PR-3, biopsia, tratamiento y evolución.

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad, y tiempo de evolución se verá su distribución: media, moda, desviación estándar.

## **9. ETICA**

Por ser un estudio retrospectivo y de revisión de expedientes clínicos el investigador se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los datos, y estos solamente serán utilizados para fines de investigación.

## 10. RESULTADOS

Se identificaron cinco casos de pacientes con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener localizada a órbita que cumplieron los criterios de inclusión al estudio en un periodo entre 1990 al 2010. Todos los pacientes eran de sexo femenino, con un rango de edad de los 5 a 15 años al momento del diagnóstico (media: 11 años). El tiempo de evolución, comprendido desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, fue de 4 a 9 meses (media: 7 meses). Los pacientes acudieron referidos a nuestro instituto para estudio por aumento de volumen de la órbita y proptosis, siendo vistos por los servicios de oftalmología y oncología como masa orbitaria en estudio. A su ingreso se realizaron estudios de imagen, tomografía axial computarizada (TAC) ó resonancia magnética (RM) para definir extensión de la lesión y tejidos involucrados o infiltrados localmente, así como búsqueda de afección a distancia. El estudio de biopsia descartó en todos los casos procesos neoplásicos. También se descartó afección a otros órganos y sistemas. En relación a los exámenes de laboratorio solicitados se encontró que el 50% de los casos tenía ANCA positivo, 50% anti-MPO positivo y el 100% de los casos fue anti-PR3 negativo.

### CASO 1.

Femenino de 8 años de edad la cual inicia su padecimiento en diciembre de 1994 con eritema del borde palpebral superior del ojo izquierdo y fiebre, por lo que se realizo drenaje de senos paranasales y se abordó como absceso ocular, sin lograr mejoría por lo que fue referida a nuestro Instituto Nacional de Pediatría (INP) con diagnóstico de sospecha de celulitis periorbitaria, pero presentado clínicamente exoftalmos. En Febrero de 1995, fue valorado por primera vez en el INP por el servicio de oftalmología, se realiza tomografía axial computarizada (TAC) simple y contrastada reportándose una tumoración sólida heterogénea localizada en la

órbita izquierda, que tenía su origen en el músculo recto interno con extensión hacia el párpado y hacia la grasa retro ocular y que sugerían como primer posibilidad diagnóstica un rabdomiosarcoma. Se realiza toma de biopsia con reporte no concluyente, en una segunda biopsia se reporta vasculitis granulomatosa necrosante referidos como pseudotumor. Ante la sospecha de Granulomatosis de Wegener (GW) se solicito exámenes de laboratorio en los que se reporta ANCA's por inmunofluorescencia indirecta positivos (++) sin encontrar otro dato de afección sistémica. Se inicia de tratamiento a base de prednisona oral a dosis ponderal de 1 mg/kgd más ciclofosfamida oral (3 mg/kgd) y la aplicación de esteroide intraocular.

Se observó mejoría con disminución del exoftalmos tras la intervención y se disminuye esteroide hasta suspender. En octubre de 1996 presenta recaída manifestada por incremento del edema y proptosis izquierda, corroborado por TAC; la cual reportó que la proptosis era mínima, comparado con el estudio previo, y con engrosamiento del párpado y estructuras musculares del lado izquierdo (músculo recto interno, externo y oblicuo superior); reiniciando prednisona (0.5 mg/kgd). En enero de 1997 presentó diplopia e incremento de la proptosis decidiéndose el incremento de inmunosupresor. Nuevamente el 07 de Julio de 1997 se refiere con ptosis y epifora lo cual fue considerado como datos de actividad requiriendo incrementar la dosis del esteroide. Con buena evolución que permite el retiro del esteroide y posteriormente cambio del inmunosupresor por dosis total acumulada de ciclofosfamida por metotrexate (7.5 mg/sem) manteniéndose con un curso clínico adecuado decidiendo suspender el inmunosupresor el 09 de octubre del 2001 manteniéndose bajo vigilancia en la consulta externa sin nuevas reactivaciones hasta cumplir la mayoría de edad.

## CASO 2

Femenino de 10 años de edad con inicio de padecimiento en Noviembre del 2004 con aumento de volumen en ojo derecho, inicialmente diagnosticada como conjuntivitis, continuando el aumento de volumen hacia la región interna del párpado, y finalmente proptosis, por lo que un oftalmólogo solicita TAC reportando una tumoración, de la cual se realiza toma de biopsia en el Hospital Civil de Guadalajara iniciándose tratamiento por una celulitis periorbitaria Vs pseudotumor, recibiendo prednisona pero con pobre respuesta por lo que se refiere al INP en donde fue valorado por primera vez en septiembre del 2005, se repite TAC de órbitas en donde se reportó proptosis de ojo derecho condicionado por aumento en el volumen de tejidos blandos intraorbitarios, especialmente músculo recto lateral, músculo recto superior y oblicuo superior (imagen 1); posteriormente se le realiza toma biopsia de tejidos blandos orbitarios y glándula lagrimal reportando arquitectura deformada por fibrosis-esclerosis, irregular con proliferación vascular y presencia de nódulos inflamatorios centrados por conductos y acinos lagrimales destruidos y envueltos e infiltrados por linfocitos en arreglo nodular (foliculos) y difuso a acompañados por nidos de neutrófilos, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Por tal motivo se envía al servicio de Inmunología, en noviembre del 2005, en donde se establece el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener mediante los datos clínicos, los hallazgos tomográficos y el reporte de patología, con resultados de laboratorio de ANCA, anti-MPO y anti-PR3 negativos y descartándose involucro de otros órganos. Se inicia manejo con esteroide e inmunosupresor (azatioprina 2 mg/kgd y prednisona). Un mes después de iniciado el tratamiento la paciente presenta disminución de la proptosis.

Continuó bajo vigilancia en la consulta externa con buena evolución, en noviembre del 2006 se suspende esteroide, y en de noviembre del 2008 se suspende azatioprina y se cambia por metotrexate (7.5 mg/sem). Esta paciente presentó

como secuela una proptosis de ojo derecho a expensas de engrosamiento de los músculos extraoculares. Y posteriormente como complicación hipertensión intraocular que se manejo con timolol tópico. En diciembre del 2009 se suspende tratamiento inmunosupresor al no encontrarse datos de actividad de la enfermedad.

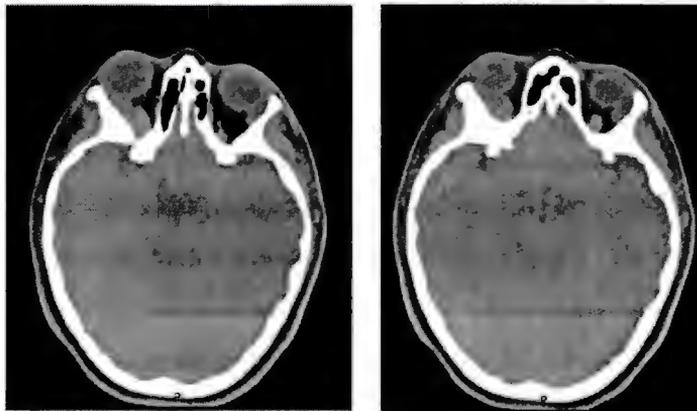


Imagen 1 Estudio de tomografía axial computarizada en donde se observa la proptosis de ojo derecho, condicionado por aumento en el volumen de los tejidos blandos, especialmente musculo recto lateral.

### Caso 3.

Femenino de 15 años de edad la cual inicia su padecimiento en Agosto del 2008 con aumento del volumen palpebral de ojo izquierdo sin mejoría a tratamientos tópicos, acude al Instituto Nacional de Neurología; se agrega dolor ocular y visión borrosa para su abordaje se realiza resonancia magnética (RM) la cual reportó una lesión infiltrativa en órbita izquierda en espacio extraconal con involucro del músculo recto externo por lo que es referida a nuestro instituto en Diciembre de 2008 y es valorada por el servicio de oncología por un probable sarcoma granulocítico Vs rhabdomyosarcoma ocular, una nueva resonancia magnética (RM) reporta hacia órbita izquierda importante protrusión de globo ocular secundario a lesión ocupativa hacia los cuadrantes laterales la cual desplaza los músculos recto superior y lateral en sentido medial e inferior aparentemente sin infiltrar a estos, el nervio óptico se observó desplazado sin compromiso, (imagen 2). En Enero del 2009 se realiza toma de biopsia por el servicio de oftalmología en donde se reportan los tejidos blandos y glándulas infiltradas extensamente por una formación bifásica y polimórfica cuyo componente estromal es con colágena densa, alternando con proliferación de fibroblastos con atipias, hay abundante infiltrado inflamatorio con formación de nódulos linfoides con centros germinales entremezclados con incontables células plasmáticas; destacan linfocitos grandes y pequeños reactivos que dañan el componente glándulo-epitelial y focalmente los vasos. Hay ocasionales células gigantes a cuerpo extraño. Por tal motivo se interconsulta a Inmunología ante una probable vasculitis, siendo valorado el 16 de Enero del 2009 y por el antecedente de proptosis, sinusitis, linfopenia y reporte de vasculitis cumple criterios para una vasculitis de tipo GW por lo que se solicitan estudios de laboratorio complementarios reportando ANCA positivo (+) perinuclear, anti-MPO y anti.PR3 negativos, y se inicia esteroide e inmunosupresor (ciclofosfamida). Se aplican 3 pulsos de esteroide a 30 mg/kg/día. Evoluciona en

forma adecuada con disminución de la proptosis. En septiembre del 2009 se reporta disminución de la lesión en un 50% por RMN, (imagen 3). En abril del 2010 acude a revisión con importante disminución del volumen de ojo izquierdo por lo que se suspende esteroide y continúa solo con inmunosupresor hasta este momento.

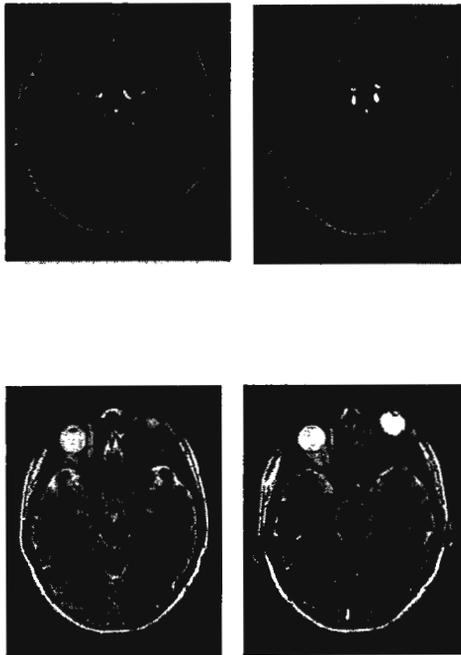


Imagen 2. Estudio de resonancia magnética en donde observamos hacia órbita izquierda importante protrusión de globo ocular secundaria a lesión ocupativa hacia los cuadrantes laterales, la cual desplaza los músculos recto superior y lateral en sentido medial e inferior aparentemente sin infiltrar a estos.

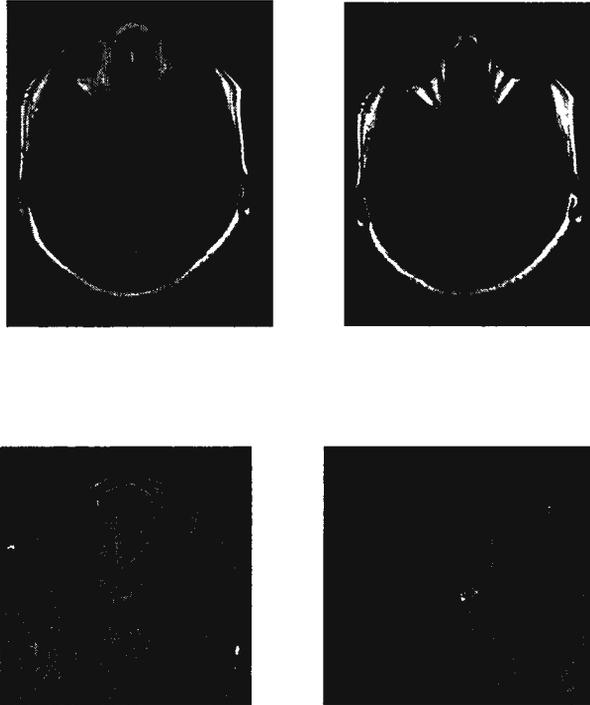


Imagen 3. Resonancia magnética de control en donde se demuestra lesión tumoral intra orbitaria extraconal en relación a pseudotumor inflamatorio que en relación a estudio previo presenta una disminución muy significativa en su tamaño y volumen, mayor al 50%.

#### Caso 4.

Femenino de 11 años de edad la cual inicia su padecimiento en Septiembre del 2009 con presencia de edema palpebral izquierdo, pruriginoso, posteriormente con incremento de volumen del párpado izquierdo, con dolor leve por lo que acudió a valoración con oftalmólogo quien indica tratamiento ante un probable proceso infeccioso y se realiza TAC en donde se reporta engrosamiento significativo de elementos blando de la órbita izquierda, presentando posteriormente proptosis por lo que fue enviado a un hospital oftalmológico especializado, de donde se refiere a nuestro Instituto en Diciembre del 2009 valorada por el servicio de oftalmología por probable tumor orbitario, se solicita estudio de RM reportándose en la órbita izquierda una alteración difusa de la señal de la grasa intra y extra conal, con involucro entre la glándula lacrimal y efecto de masa sobre los músculos extraoculares, con tendencia a la proptosis y edema de los tejidos blandos palpebrales; el globo ocular conserva su morfología, nervio óptico sin alteraciones, (imagen 4). En la biopsia realizada se reporta glándula lagrimal, tejidos blandos y vasos sanguíneos rodeados de un intenso infiltrado inflamatorio de aspecto polimorfo por linfocitos atípicos con parches de polimorfonucleares y escasas plasmáticas con reacciones de inmunohistoquímica mostrando policlonalidad, se observa angiodestrucción por el infiltrado linfoide. El servicio de oncología con la biopsia previa más una biopsia de médula ósea descartan una neoplasia, se valora por inmunología, encontrando ANCA negativo, anti-MPO positivo (27.6) y anti-PR3 negativo, considerándose en sesión conjunta diagnóstico de GW Vs patología de IgG4. En Enero del 2010 inician tratamiento mediante pulsos de inmunosupresor (ciclofosfamida 375 mgm2SCd) y manejo esteroideo (prednisona 20 mg/d) que continua hasta el momento sin complicaciones y con evolución satisfactoria.

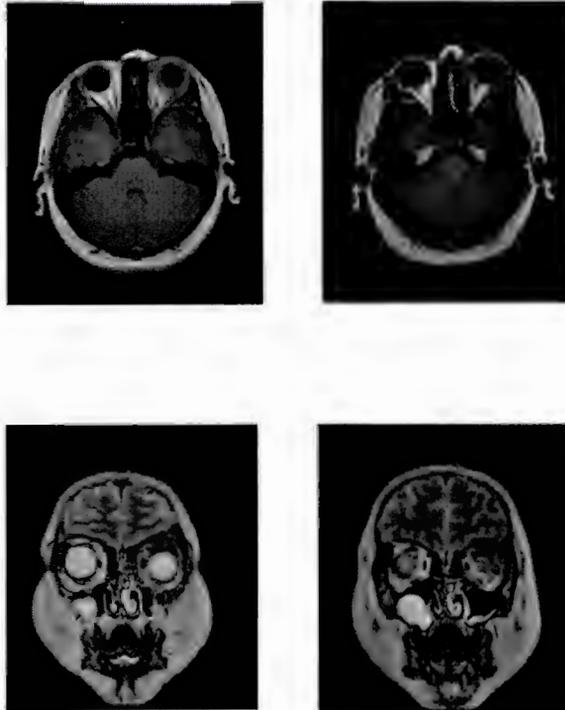


Imagen 4. Estudio de resonancia magnética en donde se observa en la órbita izquierda una alteración difusa de la señal de la grasa intra y extra conal, con involucro de la glándula lacrimal, efecto de masa sobre los músculos extraoculares, con tendencia a la proptosis y edema de los tejidos blandos palpebrales.

## Caso 5.

Femenino de 11 años de edad la cual inicia su padecimiento en Noviembre del 2009 con presencia de proptosis de ojo derecho, ptosis de párpado, diplopia y visión borrosa. Acude a al INP en donde se inicia abordaje multidisciplinario por Oftalmología, Oncología e Inmunología ante la presencia de un pseudotumor orbitario. Se realiza toma de resonancia magnética en donde se observó la presencia de una masa multilobulada de bordes mal definidos, de localización extraconal, superior y anterior, que envuelve por completo la glándula lacrimal, e infiltra las inserciones tendinosas de los músculos recto superior y externo, hay discreta extensión intraconal y tendencia a la proptosis; el nervio óptico y el resto de los músculos extraoculares se encontraron respetados. Dicha lesión presentó señal hiper a hipointensa en T2 sugestivo de presencia de colágeno y además señal iso a hipointensa en T1 con reforzamiento intenso, discretamente heterogéneo sin delimitar áreas de necrosis central (imagen 5). Posteriormente se realiza toma de biopsia reportando infiltrados linfoplasmocitarios focales o confluentes con formación de algunos folículos linfoides a nivel de la glándula lagrimal; rodeando a la glándula lagrimal y extendiéndose a los tejidos subyacentes se reportó densa fibrosis alternando con focos linfoplasmocitarios, hay proliferación vascular y algunos vasos grandes se encontraron obliterados con colapso de las láminas elásticas. La imagen descartó lesión neoplásica y correspondió a un proceso inflamatorio compatible en términos generales con un pseudotumor inflamatorio de la órbita, y cabe mencionar que dentro de las pruebas de inmunohistoquímica se reportó IgG intensamente positivo en numerosas células plasmáticas, así como también presencia de IgG4 positivo en una porción de células plasmáticas, por este motivo en un principio se sospecho de una probable dacrioadenitis esclerosante con inflamación en tejidos blandos de la órbita compatible con enfermedad por IgG4. Pero se solicitaron estudios inmunológicos

reportándose con ANCA positivo (++) patrón perinuclear, anti-MPO positivo (173) y anti-PR3 negativo (13.8). Por lo que se integró el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener y se inició tratamiento el 5 de febrero con ciclofosfamida (50 mg/d) y prednisona (20 mg/d) además de pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) con lo que evoluciona de forma adecuada y hasta el momento continúa en tratamiento.

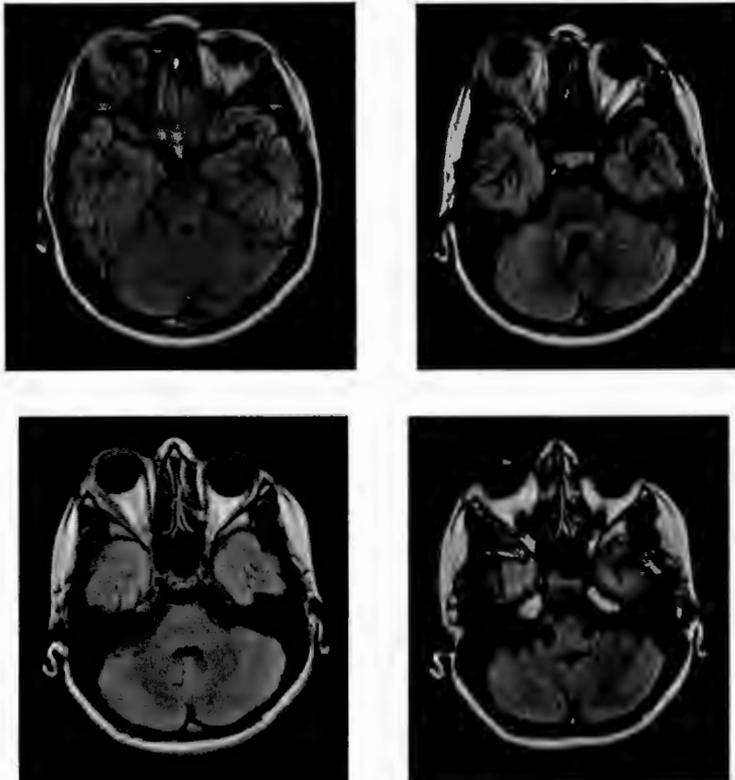


Imagen 5. Imagen de resonancia magnética en donde se observa la presencia de una masa multilobulada de bordes mal definidos, de localización extraconal, superior y anterior, que envuelve por completo la glándula lacrimal, e infiltra las inserciones tendinosas de los músculos recto superior y externo.

En la siguiente tabla se resumen los hallazgos encontrados en nuestros pacientes y se comparan con los descritos en la literatura mundial:

Serie de Casos	Edad	Genero	Tiempo De Evolución	TAC De Orbita	IRM de Orbita	ANCA	Anti-MPO	Anti-PR3	Biopsia	Tratamiento	Evolución	Lugar De Origen
Polonia												
1	7 a	Femenino	No descrito	No Descrito	Masa tumoral en la parte superior de la órbita. Envolucramiento de todo el seno nasal de manera alterna	Negativo	No Descrito	No Descrito	Pseudotumor inflamatorio	Esteroides (prednisona) + Inmunosupresor (metotrexato, ciclofosfamida)	Remisión de síntomas oftalmológicos	Polonia
2	11 a	Femenino	No Descrito	No Descrito	Masa tumoral en la parte superior de la órbita. Lesión de la pirámide temporal	Positivo (+)	No Descrito	No Descrito	Vasculitis necrotizante con leucocitoclasia y granulomas necrotizantes rodeados por histiocitos y células gigantes multinucleadas	Esteroides (prednisona) + Inmunosupresor (metotrexato, ciclofosfamida)	Remisión de síntomas oftalmológicos	Polonia
3	8 a	Masculino	No Descrito	No Descrito	Tumor de la glándula lagrimal, masa en la parte superior de la órbita. Lesiones de la pirámide temporal	Positivo (+)	No Descrito	No Descrito	Vasculitis necrotizante con leucocitoclasia y granulomas necrotizantes rodeados por histiocitos y células gigantes multinucleadas	Esteroides (prednisona) + Inmunosupresor (metotrexato, ciclofosfamida)	Remisión de síntomas oftalmológicos	Polonia
4	9 a	Femenino	No descrito	No Descrito	Masa tumoral en la parte superior de la órbita	Atípico (++)	No Descrito	No Descrito	Vasculitis Necrotizante con leucocitoclasia.	Esteroides (prednisona) + Inmunosupresor (metotrexato, ciclofosfamida)	Remisión de síntomas oftalmológicos	Polonia
EUA												
1	11 a	Femenino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Positivo	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Solumedrol IV, Prednisona oral, Metotrexato	Seguimiento por 9 años, logrando remisión después del metotrexato	E.U.A.
2	12 a	Masculino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Riñón	Prednisona oral, Metotrexato	Seguimiento a 3 años con resolución de su afección respiratoria	E.U.A.
3	10 a	Masculino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Positivo	No Descrito	No Descrito	Riñón	Solumedrol IV, Prednisona oral, ciclofosfamida, metotrexato, infliximab	Seguimiento a 3 años con resolución de su afección respiratoria	E.U.A.
4	9 a	Masculino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	No determinado	No Descrito	No Descrito	Órbita	Prednisona oral	Tuvo recurrencia de los síntomas oculares. Resto del seguimiento no disponible.	E.U.A.
5	9 a	Masculino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Positivo	No Descrito	No Descrito	Nasal y Riñón	Solumedrol IV, ciclofosfamida	Seguimiento a 3 años sin recurrencia de la enfermedad orbitaria o renal con ciclofosfamida	E.U.A.
6	12 a	Femenino	No Descrito	No Descrito	No Descrito	Negativo	No Descrito	No Descrito	Órbita y Riñón	Prednisona oral	Seguimiento a 8 años desarrollando falla renal progresiva requiriendo trasplante renal.	E.U.A.
México												
1	8 a	Femenino	4 meses	Tumoración sólida heterogénea localizada en la órbita izquierda	No realizada	Positivo ++	Positivo	Negativo	Vasculitis granulomatosa necrosante	Esteroides e inmunosupresor (Prednisona y Ciclofosfamida). Octubre 1998: Se cambia ciclofosfamida por Metotrexato	Perfirió con progresión por 3 años de iniciado el tratamiento (1995). En el 2000 y 2001 cursó con 2 recaídas En el 2002 se suspende prednisona y metotrexato por buena evolución. Junio 2003: en remisión	México INP
2	10 a	Femenino	9 meses	Proptosis de ojo derecho, por aumento de volumen de tejidos blandos infraorbitarios. Probable pseudotumor inflamatorio.	No realizado	Negativo	Negativo	Negativo	Tumor orbitario derecho: inflamación orbitaria idiopática (pseudotumor inflamatorio)	Esteroides e inmunosupresor (azatioprina + prednisona) Noviembre 2008: se cambia azatioprina por Metotrexato Diciembre 2009: se suspende metotrexato	Buena evolución desde el inicio del tratamiento. Solo reporta en septiembre del 2009 hipertensión intracraneal por lo que requirió manejo en conjunto con oftalmología, evolucionando de forma adecuada. Hasta diciembre del 2009 se reporta con buena evolución por lo que se suspende inmunosupresor.	México INP
3	15 a	Femenino	7 meses	No realizada	Proptosis izquierda secundaria a lesión intraorbitaria extra conal	Positivo (+)	Negativo	Negativo	Pseudotumor inflamatorio	Esteroides e inmunosupresor (Prednisona y ciclofosfamida) Posteriormente: 3 pulsos de metilprednisona.	Febrero 2009 Inmunología diagnóstica GW e inicia tratamiento. En Abril 2009 cursa con buena evolución con disminución de un 50% de la lesión Abril 2010: Última valoración con disminución del volumen del tumor de ojo izquierdo. Continúa inmunosupresor como monoterapia.	México INP
4	11 a	Femenino	5 meses	No realizada	Lesión intraorbitaria izquierda probable pseudotumor inflamatorio lacrimal o anterior.	Negativo	Positivo	Negativo	Tumor de órbita izquierda. Infiltrado polimorfo atípico policonal con angiodestrucción	Pulsos: Esteroides + Inmunosupresor. (Metilprednisona + Ciclofosfamida)	11 Enero 2010: Inicia tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y Metilprednisona. Marzo 2010: 3er pulso de Metilprednisona y ciclofosfamida.	México INP
5	11 a	Femenino	4 meses	No realizada	Lesión intraorbitaria derecha. Probable pseudotumor inflamatorio	Positivo (++)	Positivo	Negativo	Pseudotumor inflamatorio de la órbita derecha.	Esteroides + Inmunosupresor (Prednisona + ciclofosfamida) Pulsos de metilprednisona.	Hasta el momento con disminución paulatina del volumen orbitario.	México INP

## 11. DISCUSION

El grupo de pseudotumores inflamatorios de la órbita representa un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al ojo y sus anexos, comúnmente sin evidencia de afección a otros órganos y sistemas.

En los niños las lesiones más frecuentes que afectan la órbita son los quistes, seguidos de tumores vasculares y enfermedades inflamatorias.

El abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno de estos casos representa una urgencia para definir si el problema pone en riesgo la vida, la integridad del órgano o la función, que en este caso es la vista.

Una vez descartadas las patologías oncológicas e infecciosas habrá que considerar las posibilidades autoinmunes, entre las cuales probablemente la más relevante por severidad y pronóstico sea la Granulomatosis de Wegener, la cual puede acompañarse tanto de síntomas sistémicos como locales.

El diagnóstico de la Granulomatosis de Wegener representa un problema especial, sobre todo cuando solo afecta a órbita.

Tanto en la serie que estamos reportando, como en lo referido en la literatura, el diagnóstico se puede establecer, tanto por una biopsia sugerente, como por otros apoyos de laboratorio y gabinete que apoyen la Granulomatosis de Wegener. En nuestro caso, el auxiliar más importante para fundamentar el diagnóstico fueron la positividad de los ANCA'S, además de los hallazgos histopatológicos.

El caso numero 5 fue un caso se reportó la biopsia inicialmente como una probable patología de IgG4 pero por las características anatomopatológicas reportadas en la

biopsia, las manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos tipo ANCA, fue considerado como Granulomatosis de Wegener, esto concuerda con lo descrito por M. Holland y colaboradores en el artículo publicado en la revista de Inmunología Clínica y Experimental, (Clin Exp Immunol 2004; 138:183-192), en donde se describe que los anticuerpos tipo ANCA son de predominio IgG y dentro de las subclases encontramos que predominan los subtipos IgG1, IgG3 e IgG4. Esta última subclase se relaciona con la activación de neutrófilos mediante la vía de expresión de receptores tipo FcγRIIa/IIIb.

En relación al tratamiento que se ha empleado en nuestro servicio, se basa la combinación de un esteroide como antiinflamatorio y de un inmunosupresor, principalmente ciclofosfamida, con lo que se ha obtenido una adecuada respuesta y disminución del proceso inflamatorio, sin que hasta el momento se presenten manifestaciones sistémicas.

En conclusión, el abordaje diagnóstico del paciente con un pseudotumor orbitario, representa una urgencia, una vez descartando procesos oncológicos, sugerimos considerar el diagnóstico de Granulomatosis de Wegener y considerar la realización de anticuerpos ANCA'S, además de la biopsia, con el fin de poder justificar el tratamiento inmunosupresor en forma oportuna que limite la actividad inflamatoria autoinmune y con ello preservar el órgano y la función. En algunas series, también se ha propuesto que se retrasaría la aparición de síntomas sistémicos.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1

Rich Robert, M.. Clinical and Immunology Principles and Practices. USA: ELSEVIER. (2008), p 864-66.

2

Maria del Carmen Ayala de la Cruz, R. G. Granulomatosis de Wegener, Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista de Alergia de México (2003; L (2)) , 71-75.

3

Atul Khasnis, M. a. Update on vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2009, 123:1226-36.

<sup>4</sup> C Talar-Williams, M. C.. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. Br J Ophthalmol 2005, 89:493-497.

<sup>5</sup> Juan D Martínez-Gutiérrez, Enrique Mencía-Gutiérrez, Esperanza Gutiérrez-Díaz, José L Rodríguez-Peralto, Bilateral idiopathic orbital inflammation 3 years before systemic Wegener's granulomatosis in a 7-year-old girl. Clinical Ophthalmology 2008;2(4) 941-944.

<sup>6</sup> Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Zycinska, Joanna Matuszkiewicz-Rowinska, Malgorzata Chipczynska. Pseudotumour orbitae as the initial manifestation in Wegener's granulomatosis in a 7-year-old girl. Clin Rheumatol (2003) 22: 472-474

<sup>7</sup> NG Ziakas, K Bobonidis, A Gratsonidis, M Hatzistilianou, D Katriou and NS Georgiadis, Wegener's granulomatosis of the orbit in a 5-year-old child. Eye (2004) 18, 658-660.

<sup>8</sup> Barbara Chipczyńska, Mirosława Gralek, and cols. Orbital tumor as an initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children: A series of four cases. Med Sci Monit, 2009; 15(8): CS135-138.

<sup>9</sup> Michelle Levi, Sylvia R. Kodsi, Steven E. Rubin, Chris Lyons, Richard Golden, Scott E. Olitsky, Stephen Christiansen, Deborah M. Alcorn. Ocular involvement as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Volume 12, Issue 1, February 2008, Pages 94-96.

<sup>10</sup> Rao JH, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123 (12): 925-32.

<sup>11</sup> Merkel PA, Polissson 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; 26: 866-73.

---

<sup>12</sup> Freiesleben Sorensen, Slot O, Tvede N, et al. A prospective study of vasculitis patients collected in a five years period: Evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82

<sup>13</sup> Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:284–292

<sup>14</sup> John A. Vischio & Christine T. McCrary. Orbital Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* (2008) 27:1333–1336