

Estridor, punta del iceberg en granulomatosis con poliangeítis: presentación de un caso

Strider, Iceberg Point in Granulomatosis with Poliangeítis. Case report

Recibido: 14/09/2023 | Aceptado: 23/01/2024

GREIS PATRICIA ESPITIA CARO^a

Médica pediatra, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6332-661X>

MYRIAM LORENA MARTÍN-MARÍN

Médica reumatóloga pediatra, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Servicio de Reumatología Infantil, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4770-6882>

FELIPE ALUJA-JARAMILLO

Médico radiólogo, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Departamento de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3093-2509>

MARÍA CAMILA VILLEGAS

Médica otorrinolaringóloga, Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8921-8764>

^a Autora de correspondencia: gpespitia@javeriana.edu.co

Cómo citar: Espitia Caro GP, Martín-Marín ML, Aluja-Jaramillo F, Villegas MC. Estridor, punta del iceberg en granulomatosis con poliangeítis: presentación de un caso. Univ. Med. 2023;64(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-3.iceb>

RESUMEN

Introducción: La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis autoinmune, necrosante y granulomatosa asociada con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Afecta vasos de pequeño calibre y afecta especialmente la vía aérea superior e inferior, y en menor frecuencia otros órganos como el riñón. **Objetivo:** Reseñar el caso de una paciente pediátrica de 10 años de edad con granulomatosis con poliangeítis y su sustancial respuestas clínica y paraclínica luego del tratamiento. **Presentación del caso:** paciente con un cuadro de 6 meses de estridor, tos seca y disnea de grandes esfuerzos, manejada con corticoide sistémico y nebulizado. A partir de los estudios realizados se investigó el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis, cuyo resultado de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo fue positivo por inmunofluorescencia: p-ANCA 1:320, ELISA: antimieloperoxidasa positivo. Ello confirmó la sospecha diagnóstica. **Conclusión:** la granulomatosis con poliangeítis es una rara enfermedad en pediatría, y se requiere una alta sospecha diagnóstica y un tratamiento temprano para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave

granulomatosis con poliangeítis; vasculitis autoinmune; estridor; estenosis subglótica.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis is an autoimmune, necrotising, granulomatous vasculitis associated with the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. It affects small-calibre vessels and particularly affects the upper and lower airway, and less frequently other organs such as the kidney. **Objective:** To review the case of a 10 year old paediatric patient with granulomatosis with polyangiitis and her with polyangiitis and her substantial clinical and paraclinical responses after treatment. **Case presentation:** patient with 6 months of stridor, dry cough and exertional dyspnoea, managed with systemic and nebulised corticosteroid. Based on the studies performed, the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis was investigated. The result of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies was positive by immunofluorescence: p-ANCA 1:320, ELISA: antimyeloperoxidase positive. This confirmed the diagnostic suspicion. **Conclusion:** granulomatosis with polyangiitis is a rare disease in paediatrics. is a rare disease in paediatrics, and high diagnostic suspicion and early treatment are required to improve the prognosis and early treatment is required to improve the prognosis of patients.

Keywords

granulomatosis with polyangiitis; autoimmune vasculitis; stridor; subglottic stenosis.

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (GPA), anteriormente conocida como *enfermedad de Wegener*, es una vasculitis autoinmune sistémica y necrosante asociada con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Su presentación en la niñez y adolescencia es rara, pues su incidencia es de una por cada millón de niños (1). Con una relación hombre:mujer de aproximadamente 3-4:1 (2); solo un 3,3% de los casos aparecen antes de los 20 años (3).

Dentro del grupo de vasculitis asociadas con ANCA se encuentran con mayor frecuencia la GPA con predominio de ANCA patrón citoplasmático (c-ANCA), dirigidos contra el antígeno proteinasa 3 (PR3); seguida por la poliangeítis microscópica (MPA), con predominio de patrón perinuclear de ANCA (p-ANCA), dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss), en la cual el

50% de los pacientes son positivos para MPO (4,5).

La GPA afecta múltiples sistemas, principalmente el tracto respiratorio superior en el 70%-93% de los casos (2,6), con sinusitis, otitis, mastoiditis, pérdida auditiva, así como destrucción del tabique nasal, con deformidad en silla de montar. En la edad pediátrica, muchas veces, la estenosis subglótica es la primera manifestación hasta en el 25%-35% (4,7). Le sigue la afección del tracto respiratorio inferior (44%-82%), a nivel renal con glomerulonefritis (33%-88%), ocular (20%-50%), cutánea (22%-64%), musculoesquelética (11%-96%) y neurológica (5%-22%) (3,6,7).

El objetivo de este artículo es reseñar el caso de una paciente de 10 años con GPA, describiendo las manifestaciones clínicas, su evolución y la respuesta al tratamiento instaurado de esta rara patología en la edad pediátrica.

Presentación del caso

El caso corresponde a una niña de 10 años de edad, quien ingresó a la consulta de otorrinolaringología por un cuadro clínico de 6 meses de evolución, consistente en tos seca, asociada a estridor y disnea de grandes esfuerzos, manejada en varias ocasiones en urgencias con corticoide sistémico y nebulizado. Además, entre sus antecedentes contaba con rinitis alérgica y múltiples desencadenantes; rinorrea espesa, costrosa y halitosis, con episodios recurrentes de epistaxis, aproximadamente 3 veces por semana. En los últimos 2 años había sufrido de otitis media aguda (4 episodios por año) con tratamiento antibiótico. Por otra parte, cursaba con hipotiroidismo en manejo.

En la consulta de otorrinolaringología, el estudio del estridor inició con una nasofibrobroncoscopia con hallazgos sugestivos de laringomalacia tipo 3 (desplazamiento hacia posterior de la epiglotis), por lo que exploró la vía aérea con broncoscopia rígida. Esta evidenció estenosis subglótica grado II (obstrucción del 51% al 70% del lumen de la vía aérea, medida con el paso de tubos orotraqueales)

(figura 1a), y después del procedimiento tuvo una obstrucción postextubación. A la paciente se le realizó una tomografía de cuello, que mostró estenosis subglótica con disminución del diámetro transversal de la tráquea en aproximadamente un 72% (figuras 1b y 1c), asociada con un engrosamiento concéntrico de los tejidos blandos adyacentes. Por otro lado, a partir de una tomografía de tórax contrastada se observaron nódulos diseminados en ambos pulmones (figura 2), por lo que en el contexto de la paciente y ante la estenosis subglótica concomitante, se consideró la vasculitis dentro de los diagnósticos diferenciales; en primera instancia GPA.

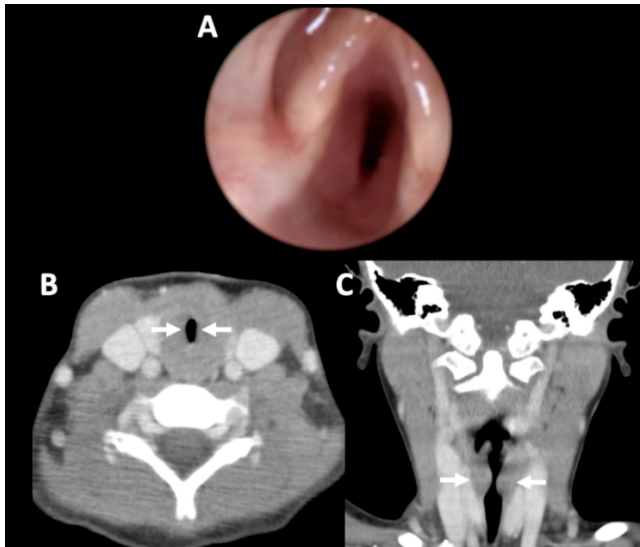


Figura 1.
A) Broncoscopia rígida. Se observa estenosis subglótica grado II, concéntrica, de consistencia dura, justo por debajo de los pliegues vocales. B) Tomografía computada multidetector con contraste de cuello en corte axial. C) Reconstrucción coronal. Se evidencia área de estenosis concéntrica focal, de paredes lisas, que afectaba la región subglótica (flechas) sin calcificaciones o alteración de los anillos traqueales

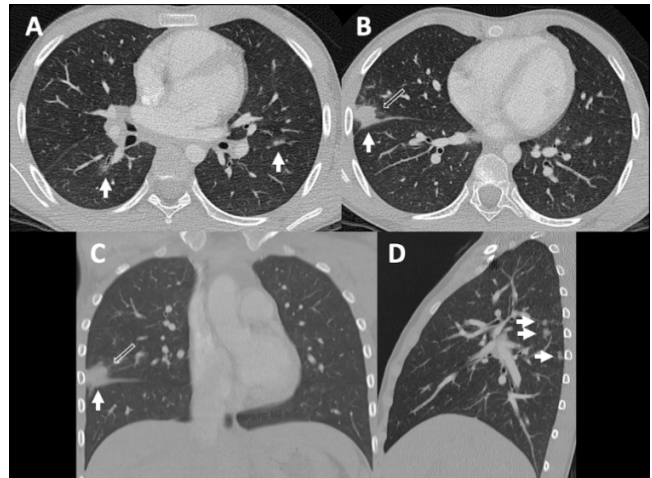


Figura 2.
Tomografía computada multidetector con contraste de tórax. A) y B) Corte axial en ventana para pulmón en lóbulos inferiores. C) Reconstrucción coronal. D) Reconstrucción sagital. Se identificaron nódulos sólidos (flechas blancas sólidas), ovalados y redondeados, diseminados en ambos parénquimas pulmonares, sin predilección por la localización; algunos con zonas de "vidrio esmerilado" en la periferia que configuran el signo del "halo" (flecha blanca sin relleno). Estos nódulos pueden presentarse con cavitaciones.

Estudios complementarios

Se solicitaron anticuerpos ANCA por inmunofluorescencia indirecta: p-ANCA positivo 1: 320 y antimieloperoxidasa por ELISA positivo: 8 (valor de referencia > 5); c-ANCA negativo; anticuerpos antiproteína 3 por ELISA: 1,9 U/ml (negativo). Anticuerpos antinucleares: negativos; anticuerpos antihistoplasma: no reactivos.

Hormona estimulante tiroidea: 13,45 mUI/L, elevada; T4 libre: 1,24 nmol/L; anticuerpos antitiroglobulina: 10,5 UI/ml, elevados; anticuerpos antiperoxidasa tiroidea: 18,47 IU/ml, negativos. Complemento sérico: C4: 29,85 mg/dl; C3: 138,22 mg/dl, normales.

Hemograma con anemia microcítica hipocrómica heterogénea y trombocitosis leve: leucocitos 7500 cel./mm³; linfocitos: 1100 cél./mm³; monocitos: 100 cél./mm³; neutrófilos: 6300 cél./mm³; eosinófilos: 0 cél./mm³; basófilos: 0 cél./mm³; hemoglobina: 10,8 g/dl; hematocrito:

34,6%; volumen globular medio: 69,8 fl; hemoglobina corpuscular media: 21,7 pg; ancho de distribución eritrocitaria: 19,4%; plaquetas: 457800 cél./mm³. Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular: 120 mm/h; proteína C reactiva: 1,16 mg/dl, elevados y predomina la elevación de la velocidad de sedimentación globular. *Enzimas hepáticas*: alanina transaminasa: 9 U/L; aspartato transaminasa: 21 U/L, normales.

Pruebas de función renal: creatinina: 0,94 mg/dl con tasa de filtración glomerular por Schwartz: 80,7 ml/min/1,73 m² (rango normal para la edad: 89-165 ml/min/1,72 m²); proteinuria asilada: 14,6 mg/dl; creatinuria: 95,5 mg/dl; relación: 0,15, normal; microalbuminuria: 89,9 mg/L; relación microalbuminuria-creatinuria: 94,14, en rango de microalbuminuria; uroanálisis con densidad: 1010; pH 7, sin leucocituria, sin proteinuria, sin glucosuria, sin cetonuria, sin bilirrubinas, con hematuria de 50 cél./uL.

Se excluyeron infecciones, entre estas micobacterias, aspergillus, histoplasma y criptococo.

Por la afectación paraclínica de la función renal, se solicitó una biopsia renal por aguja, que no demostró enfermedad renal por inmunocomplejos. Hubo hallazgos de glomeruloesclerosis difusa con leves elementos de atrofia tubular y fibrosis intersticial en el momento. Microscopia electrónica con adelgazamiento difuso del tipo de enfermedad basal delgada (media armónica: 167,54 nm) y cambios ultraestructurales con evidencia de remodelación endotelial leve.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició el manejo inmunosupresor de primera línea con metilprednisolona en dosis de 1g/día durante 3 días, con posterior esteroide oral y ciclofosfamida aplicada cada mes por 6 dosis. Hubo adecuada respuesta clínica, disminución de la estenosis subglótica (figuras 3a y 3b) y resolución de los nódulos pulmonares (figuras 3c y 3d). Posteriormente, se mantuvo el tratamiento con metotrexato.

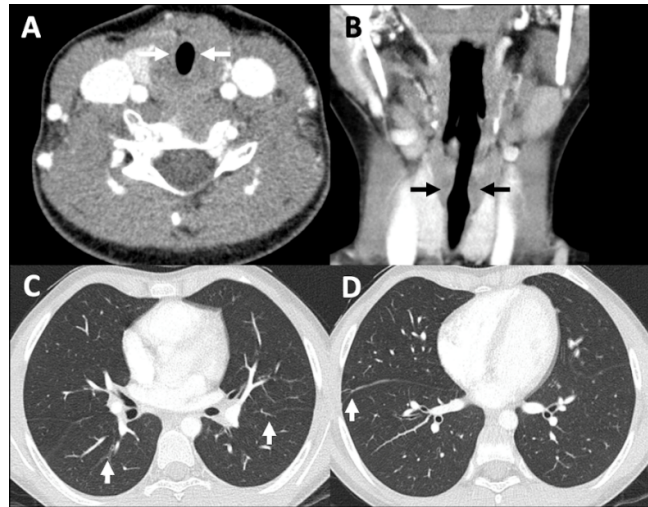


Figura 3.

A) Tomografía computada multidetector con contraste de cuello en corte axial y B) reconstrucción coronal. Se evidenció disminución en el área de la estenosis concéntrica focal que afectaba la región subglótica (flechas) sin calcificaciones o alteración de los anillos traqueales. Se recuperó casi la totalidad del área de la tráquea y mejoró la permeabilidad de la vía aérea. C) y D) Tomografía computada multidetector con contraste de tórax, corte axial en ventana para pulmón en lóbulos inferiores. Hay resolución de los nódulos pulmonares previamente visualizados (flechas) posterior al tratamiento instaurado.

Dado el tratamiento inmunosupresor, se indicó manejo antiparasitario; vacunación contra neumococo conjugado y vacuna para virus de hepatitis B, por las concentraciones de anticuerpos no protectores; profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol, para neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y, adicionalmente, suplencia con vitamina D y calcio.

La niña tuvo una adecuada respuesta clínica al tratamiento, con resolución del estridor y control de los reactantes de la fase aguda. En la tomografía de tórax de control, se evidenció la resolución de los nódulos pulmonares y disminución de la estenosis subglótica. Además, hubo mejoría de las pruebas de función renal.

Discusión

La GPA es una vasculitis autoinmune sistémica, necrosante y granulomatosa que afecta predominantemente los vasos de pequeño

calibre. Según estudios epidemiológicos, la edad media del diagnóstico en la edad pediátrica es 11,7 y 14,7 años (3). La etiopatogenia de las vasculitis por ANCA todavía se está estudiando. La exposición a sílice, las infecciones (*Staphylococcus aureus*) y los medicamentos se han relacionado con la enfermedad (5,8,9). Es clara la presencia de autoinmunidad y de anticuerpos ANCA; sin embargo, también hay una disminución en el control de la inflamación, conocida como autoinflamación. Se ha documentado el reclutamiento de neutrófilos como células efectoras durante el proceso de inflamación, en el cual desarrollan trampas extracelulares de neutrófilos (NET), formadas por una malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas, liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular (3). Estas trampas extracelulares inmovilizan los microbios, atrapándolos entre agentes antimicrobianos como mieloperoxidasa, elastasa, proteinasa 3, catepsina G, lactoferrina, triptasa, gelatinasa, entre otros. En la GPA se ha descrito un aumento del fenómeno conocido como NETosis, consistente en una forma única de muerte celular que se caracteriza por la liberación de cromatina descondensada y contenido granular al espacio extracelular, con la consecuente liberación de moléculas inmunoestimuladoras que generan señalización y activación de citocinas, liberación de especies reactivas de oxígeno y daño tisular (5,10).

Estas NET retienen MPO y PR3, que promueven la formación y acción de ANCA, lo que lleva a necrosis vascular y daño endotelial (3,11,12). La expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DP beta 1 (HLA-DPB1), es más prevalente en pacientes hospitalizados con GPA. También existen polimorfismos en los genes que codifican 1-antitripsina (SERPINA1) y PR3 (PRTN3) (13).

Las manifestaciones clínicas consisten en síntomas constitucionales entre el 68% y el 96%, dados por fiebre, malestar general y pérdida de peso. La afectación de órganos se presenta principalmente en la vía aérea superior (70%-93%), con otitis, epistaxis, sinusitis,

erosión ósea, perforación del tabique nasal, pólipos nasales, hipoacusia, mastoiditis, así como por estenosis subglótica; seguido de afectación de la vía aérea inferior (44%-82%), con hemoptisis, nódulos e infiltrados pulmonares y hemorragia pulmonar, y afectación renal (33%-88%), a modo de elevación de la creatinina sérica, glomerulonefritis evidenciada por biopsia y alteraciones del uroanálisis.

Es posible evidenciar afección gastrointestinal (12%-42%) con dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y diarrea. El compromiso mucocutáneo (22%-64%) se presenta como úlceras orales o genitales, exantema purpúrico, lívido reticular y nódulos subcutáneos. A nivel musculoesquelético hay una gran variación: artritis, artralgiás y mialgiás (11%-96%). Las manifestaciones oftalmológicas (20%-50%) incluyen conjuntivitis, queratitis ulcerativa periférica y escleritis, que se manifiesta con ojo rojo, dolor ocular y disminución de la agudeza visual. Otros sistemas que se pueden ver afectados con menor frecuencia son el cardiovascular y el neurológico (1,3,4,5). Esta entidad hace parte del llamado *síndrome pulmón-riñón*, dada la afectación pulmonar y renal.

En el presente caso, la afectación de sistemas estuvo dada, principalmente, por la afectación de la vía aérea superior e inferior. Respecto a los hallazgos en la biopsia renal, concluyentes de glomeruloesclerosis difusa con leves elementos de atrofia tubular y fibrosis intersticial, sin evidencia de enfermedad por inmunocomplejos o cambios secundarios a vasculitis sistémica activa, no son compatibles con lo descrito en la patología de la GPA. Además, nunca tuvo cambios significativos en la función renal como para pensar que fuera una secuela. Es posible que se trate de una enfermedad renal primaria (idiopática) y con lesión previa a la enfermedad actual o, de forma menos probable, que sea una secuela por la GPA autolimitada en el momento de la realización de la biopsia renal (6).

El reconocimiento y tratamiento oportunos influyen en su pronóstico. Los criterios diagnósticos de la GPA los publicaron en 2010 la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, la Alianza Europea de Asociaciones

de Reumatología y la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (EULAR/PRINTO/PRES, por sus siglas en inglés) y tienen una alta sensibilidad y especificidad (93,3% y 99,2%, respectivamente). Se considera que un paciente cursa con GPA si cumple con tres de los siguientes seis criterios (2):

1. Criterio histopatológico, que consiste en la inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular.
2. Una afección de la vía aérea superior que se presenta como secreción nasal crónica purulenta o sanguinolenta, epistaxis, costras, granulomas recurrentes, perforación del tabique nasal o deformidad en silla de montar e inflamación sinusal crónica o recurrente.
3. Afección laringotraqueobronquial, dada por estenosis subglótica, traqueal o bronquial.
4. Una afección pulmonar evidente en la radiografía de tórax o tomografía computarizada que muestra la presencia de nódulos, cavidades o infiltrado fijo.
5. La positividad de ANCA por inmunofluorescencia o por ELISA (MPO/p-ANCA o PR3/c-ANCA).
6. La afección renal, que se expresa en términos de:
 - Proteinuria $> 0,3$ g/24 o relación albuminuria-creatinuria en una muestra aislada > 30 mmol/mg.
 - Hematuria > 5 hematíes/campo de alto poder en el sedimento urinario o $\geq 2+$ en la tirilla medidora.
 - Biopsia con glomerulonefritis pauciinmune necrosante.

En 2022, el Colegio Americano de Reumatología y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología propusieron los nuevos criterios de clasificación de ACR/EULAR para vasculitis de vasos pequeños, con el fin de clasificar la enfermedad como GPA, PAM o GEP, tras descartar otras enfermedades que puedan

causar los síntomas; sin embargo, estos no se han validado en población pediátrica (14,15).

La toma de imágenes radiológicas, como radiografía de tórax, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de cuello, senos paranasales y tórax, hacen parte del estudio de casos (5,14). Las biopsias renales evidencian glomerulonefritis pauciinmune en hasta el 91,5% de los individuos con GPA; mientras que las biopsias del tracto respiratorio superior revelan con más frecuencia hallazgos inespecíficos en lugar de inflamación granulomatosa (16).

En general, la positividad de ANCA en la GPA es del 78%-89%, presentándose PR3/c-ANCA en el 63%-66% de los niños, y MPO/p-ANCA, en el 21%-23% de los casos. Entre tanto, la frecuencia de cualquier positividad de ANCA en la MPA es del 70%-80%, en la EGPA es del 25%-50%, en la poliarteritis nodosa cutánea es del 11% y en las otras vasculitis es de $< 5\%$ (2,7,5,12). La realización de ELISA (MPO y PR3) combinado con IFI es más confiable para la detección de ANCA que la realización de solo IFI (14). La utilidad de los ANCA es clara como prueba diagnóstica, pues su sensibilidad es del 91% en presencia de enfermedad activa, en comparación con el 63% para la enfermedad inactiva (9). El título de ANCA no justifica una intensificación del tratamiento, pero un aumento en los títulos debe hacer pensar en recaída (14,17).

Los glucocorticoides en pulsos de metilprednisolona asociados con ciclofosfamida endovenosa o rituximab están indicados como tratamiento de inducción en enfermedad grave que amenaza la vida o un órgano. El tratamiento de la GPA consta de dos fases: inducción, durante 3 a 6 meses, y mantenimiento, durante 1 a 3 años (5,14). Los medicamentos de elección de primera línea en la fase de inducción son rituximab o una combinación de pulsos de glucocorticoides y ciclofosfamida (11); esta última opción fue elegida en nuestra paciente. El manejo con rituximab es equivalente en la fase de inducción para paciente pediátricos y ha mostrado menor tasa de eventos adversos frente a ciclofosfamida; este es de preferencia en los pacientes que tienen mayor riesgo de infertilidad, alopecia o malignidad. Otras opciones de tratamiento las

constituye el metrotexato y el micofenolato; sin embargo, han mostrado mayor tasa de recaídas (5,18).

En la fase de mantenimiento son considerados medicamentos como glucocorticoides, rituximab, azatioprina, micofenolato y metrotexato. De estos, han mostrado mejores tasas de mantenimiento en remisión el metrotexato, la azatioprina y el rituximab (11).

Aún siguen en desarrollo investigaciones sobre terapias biológicas, las cuales han demostrado tener menor toxicidad, con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes, al disminuir los efectos adversos, como inmunosupresión, infertilidad o mielosupresión (19). En el manejo se deben considerar otros agentes como profilaxis antibiótica (especialmente para *Pneumocystis jirovecii*), protector gástrico, profilaxis para osteoporosis y agentes antiplaquetarios (14).

Conclusión

La GPA hace parte de las enfermedades reumáticas juveniles mediadas por ANCA. Esta vasculitis necrosante tiene compromiso multiorgánico y su cuadro clínico puede ser insidioso, con afectación principalmente renal y respiratoria. La GPA pertenece a lista de las enfermedades raras en Colombia. La sospecha clínica, junto con la medición de p-ANCA y c-ANCA, más la toma de imágenes, es fundamental para el diagnóstico; siempre lo más importante será la clínica. Por otra parte, en pacientes con estridor o estenosis subglótica de etiología desconocida se debe estudiar GPA, incluso cuando sea la única manifestación de esta enfermedad o el resultado de los ANCA sea negativo. Por lo anterior, se requiere un alto índice de sospecha para un diagnóstico oportuno, el cual —en la mayoría de las ocasiones— puede ser retrasado, lo que puede generar el daño irreversible de un órgano o, incluso, la muerte. La estrategia terapéutica debe ser individualizada e incluye terapia con glucocorticoides, medicamentos inmunosupresores y terapia biológica.

Responsabilidades éticas

Se contó con la firma del consentimiento informado del representante legal de la paciente. Esta presentación de caso la aprobó el Comité de Ética del Hospital Universitario San Ignacio, como consta en el Acta 12/2020.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Pringe A, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G, et al. Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente: caso clínico. Arch Argent Pediatr. 2017;115(2):e120-5. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.e120>
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu 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;69(5):798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
3. Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. Clin Immunol. 2020;211:108325. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108325>

4. Filocamo G, Torreggiani S, Agostoni C, Esposito S. Lung involvement in childhood onset granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0150-8>
5. Ludici 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):1-12. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0523-y>
6. Herrera CN, Barreno V ME, Quintana Vega VJ, Suquilanda Fera DB. Hipoacusia y vasculitis cutánea, manifestación inicial de granulomatosis con poliangeítis en una niña de 14 años. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;26(3):216-9. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.09.002>
7. 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):1959-65. <https://doi.org/10.1002/art.39122>
8. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1121-5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.017>
9. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, de Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-9. <https://doi.org/10.1177/0394632015617063>
10. Sullivan KE. Pathogenesis of pediatric rheumatologic diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):639-55. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.004>
11. James KE, Xiao R, Merkel PA, Weiss PF. Clinical course and outcomes of childhood-onset granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2017;35(1):202-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382123/>
12. Jariwala MP, Laxer RM. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr*. 2018;6(August):1-11. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00226>
13. Peraza Labrador AJ, Valdez LHM, González Marín NR, Ibazetta KAR, Chacón JAL, Fernández AJV, et al. Oral granulomatosis with polyangiitis a systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023;9:100-11. <https://doi.org/10.1002/cre2.706>
14. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides-the SHARE initiative. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58(4):656-71. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key322>
15. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-20. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
16. Monteiro M, Domingos R, Rocha S, Miranda I. Granulomatosis with polyangiitis: the complexity of clinical manifestations, therapeutic challenges, and complications of a severe multisystemic case. *Cureus*.

2023;15(10):e47031. <https://doi.org/10.7759/cureus.47031>

17. 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(February):i104-12. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv011>

18. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1425-33. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04228-4>

19. Higgins GC. Complications of treatments for pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):827-54. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.008>