

# Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes

## Systemic lupus erythematosus in children and adolescents

Marina Caggiani<sup>1</sup>

### Resumen

*El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de evolución crónica con períodos de exacerbación y remisiones. Puede afectar a todos los tejidos del organismo, dando origen a muy diversos cuadros clínicos.*

*El 20% de los LES se presentan en la edad pediátrica con cuadros clínicos que en general son de mayor gravedad que en adultos.*

*El objetivo de este estudio es describir las características clínico-serológicas y evolutivas de 39 casos de LES controlados en la Policlínica de Colagenopatías del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo octubre de 2003-mayo de 2014.*

*El 84,6% fueron de sexo femenino, con relación femenino/masculino 5,5/1.*

*El 80% fueron de raza blanca. El promedio de edad fue de 11 años con un rango 3-15 años. 10% tuvieron antecedentes familiares de LES. El 97,4% pertenecieron al grupo de LES grave. EL 82% presentaron manifestaciones generales y cutaneomucosas, 72% hematológicas, 67% articulares, 51% compromiso renal, 41% respiratorio. Las manifestaciones cardiovasculares se observaron en el 28%, las neurológicas en 21%, las gastrointestinales y hepáticas en 18%.*

*Se realizó un seguimiento promedio de 3 años 6 meses. Se logró la remisión total o parcial en 67% de los pacientes.*

*El tratamiento fue en base a corticosteroides, hidroxicloroquina; en la gran mayoría de los casos se asoció un inmunosupresor como azathioprina, micofenolato, ciclofosfamida de acuerdo al cuadro clínico.*

*La mortalidad fue de 5%. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas.*

*Un diagnóstico temprano, un tratamiento y seguimiento adecuado son importantes para mejorar el pronóstico de esta severa enfermedad.*

### Summary

*Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease that evolves in relapses and remissions. It can affect every tissue of the body producing diverse clinical manifestations. Twenty per cent of SLE begin during childhood and are generally more severe than in adults. The objective of this study is to describe 39 patients with SLE controlled in the Connective tissue diseases clinic of the Pereira Rossell Hospital between October 2003 and May 2014.*

*84.6% were female with female ratio 5.51. 80% were Caucasian. Mean age at diagnosis was 11 years. Ten percent had family history of SLE. 97.4% of SLE were severe. 82% presented constitutional symptoms and mucocutaneous manifestations, 72% had hematological compromise. Arthritis was seen in 67%, renal involvement in 51%, respiratory tract was affected in 41%. 28% presented cardiovascular compromise and 21% had neurological involvement. The liver and gastrointestinal system was affected in 18%.*

*Mean patient follow up was 3.6 years. Complete or partial remission was accomplished in 67%.*

*Treatment included corticosteroids and hydroxychloroquine; other immunosuppressives as azathioprine, mycophenolate and cyclophosphamide were elected depending on the clinical pattern. Mortality was 5%. Infections were the most frequent complication.*

*Early diagnosis, an adequate treatment and follow up are needed to improve the outcome of this severe illness*

**Palabras clave:** LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
NIÑO  
ADOLESCENTE

**Key words:** SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS  
CHILD  
ADOLESCENT

1. Nefrólogo Pediatra. Prof. Adj. Pediatría. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaro no tener conflictos de intereses.

Fecha recibido: 15 de abril de 2015.

Fecha aprobado: 3 de diciembre de 2015.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune que afecta diferentes órganos dando origen a diversos cuadros clínicos con la presencia de autoanticuerpos con predominio de los antinucleares (AAN). En este grupo los antiDNA doble cadena (dsDNA) y anti Sm son los más específicos.

En su patogenia intervienen factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales.

Si bien es una enfermedad poco frecuente en el niño un 20-30% de los LES se inician en la primera o segunda década de la vida<sup>(1,2)</sup>.

La incidencia anual aproximada en EEUU ha sido estimada en 0,6 casos / 100.000 niños con una prevalencia de 5-10/100.000 niños<sup>(2,3)</sup>.

La incidencia varía mucho con la etnia; en los afroamericanos, asiáticos, indoamericanos la frecuencia es tres veces mayor. La edad es también muy importante constatándose un aumento franco en la niñas en la edad puberal.

Se ve más frecuentemente en el sexo femenino: 80%; la media de edad del diagnóstico es entre 11-12 años siendo raro su comienzo antes de los 5 años<sup>(4,5)</sup>.

Si bien la enfermedad es menos frecuente que en adultos los niños tienen generalmente cuadros más graves con más afectación de órganos nobles y peor pronóstico<sup>(2,5,6)</sup>.

Estos enfermos requieren en su atención de un equipo multidisciplinario así como el uso prolongado de inmunosupresores para mejorar la sobrevivencia. Los controles clínicos y serológicos periódicos y una buena adherencia al tratamiento son fundamentales para una evolución satisfactoria en una enfermedad con frecuentes complicaciones.

## Objetivo

Describir los casos de LES atendidos en la Policlínica de Enfermedades Colágenovasculares del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre octubre de 2003 a mayo de 2014.

## Material y método

Se realizó un registro prospectivo de una base de datos precodificados elaborada para este estudio de 39 pacientes con LES atendidos en la Policlínica referida. Los datos se fueron completando en el curso de la evolución. Se analizó sexo, etnia, edad de presentación, manifestaciones clínicas, serología, evolución y complicaciones.

El diagnóstico de LES se realizó según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de

1997. Para el diagnóstico de LES el paciente debía reunir cuatro criterios simultáneos o sucesivos<sup>(7)</sup>.

Se incluyó un caso de *lupus like* o lupus incipiente con tres criterios: clínico: trombocitopenia severa, inmunológico: ANA y AntiSm positivos. Este paciente falleció, razón por la cual pueden no haberse completado los criterios diagnósticos y presentaba anticuerpos antiSm de alta especificidad.

Según los nuevos criterios de Systemic Lupus International Collaboration Clinics (SLICC) la existencia de nefropatía más un criterio inmunológico (ANA o AntiADNs) sería suficiente para el diagnóstico. En otros casos las exigencias diagnósticas en cuanto al número de criterios es similar a los del ACR aunque estos están incrementados de 11 a 17 pretendiendo lograr una mayor sensibilidad en el diagnóstico, 97% versus 83%. La especificidad en cambio desciende: 84% versus 96%<sup>(8)</sup>.

Los AAN y DNAs se determinaron por inmunofluorescencia; C3 y C4 por nefelometría; los anticardiolipinas y antibeta2 glicoproteína I por ELISA, el anticoagulante lúpico (AL) por el test de Russell simplificado.

La punción biopsica renal se realizó bajo control ecográfico en casos de sospecha de lesión renal por la clínica o laboratorio y bajo consentimiento informado.

Las glomerulonefritis se clasificaron según el criterio de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RNS 2004)<sup>(9)</sup>.

Se consideró remisión a la ausencia de signos clínicos de enfermedad así como exámenes de laboratorio normales: DNAs, C3, C4, función renal y orina normales en el último control del paciente en Policlínica.

Remisión parcial de la actividad lúpica: ausencia de manifestaciones clínicas con persistencia de alteraciones menores de los exámenes de laboratorio pero con mejoría respecto al inicio, microhematuria y/o proteinuria leve, leucopenia, linfopenia, leve aumento de DNAs y disminución de C3 en el último control del paciente en policlínica.

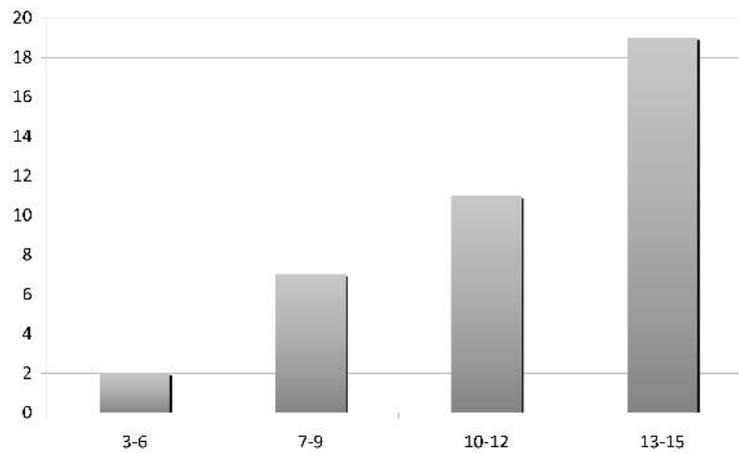
Según Dubois se definió como LES leve aquel que tenía manifestaciones cutáneas, articulares, derrame pleural y/ o pericárdico leve.

El LES se consideró grave en aquellos pacientes que presentaban compromiso de órgano noble: neurológico, cardiovascular, renal, respiratorio, digestivo.

## Resultados

En lo que respecta al sexo 84,6% fueron de sexo femenino con una relación femenino/masculino de 5,5/1.

80% de los pacientes fueron de raza blanca, cuatro afroamericanos y cuatro indoamericanos.



**Figura 1.** Distribución por edades.

La edad promedio fue de 11 años, con un rango de 3-15 años (figura 1).

Un caso que aún se controlaba en la Policlínica a los 19 años presentó a esa edad un síndrome de superposición con una dermatomiositis grave que requirió traslado a CTI.

Procedencia: 64% del interior, 36% de Montevideo.

Se detectaron antecedentes familiares de LES en el 10%.

Como antecedentes a su enfermedad dos casos presentaron un púrpura trombocitopénico inmunológico (PTI) 8 meses y tres años antes, un caso una encefalomiéltis un año previo, otro un síndrome de Sjögren siete años antes, un caso episodios de diarrea disenteriforme y rectorragia en los 2,6 años previos, un caso síndrome antifosfolipídico con un año de intervalo (probable SAAF catastrófico).

El diagnóstico se realizó con 4 a 9 criterios en 38 enfermos, con un promedio de 6 criterios.

La frecuencia de los síntomas y signos presentes al inicio o en la evolución se observa en la figura 2.

Desde el punto de vista inmunológico, los anticuerpos antinucleares (AAN) fueron positivos en 36/39 casos, en un caso negativo, en dos carecemos de datos. Con estos datos se estima una frecuencia de AAN positivos entre 92%-97%.

Los anticuerpos anti DNA doble cadena o nativo fueron positivos en 31/39 casos: 79,5%.

C3 se detectó disminuido en 29/39 y C4 en 27/39 en un caso se carece de datos para ambos de lo que se infiere una frecuencia de C3 disminuido 74%-77%, C4 disminuido 69%-72%.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) fueron positivos en 20 pacientes, negativos en 14, carecemos de datos en cinco pacientes.

Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 41%, algunas fueron leves: cutáneas, respiratorias, con buena evolución excepto en un caso de estafilococcia cutánea rebelde al tratamiento asociada a pediculosis recurrente. En un caso la sepsis complicó un empuje lípico que determinó el fallecimiento del enfermo. Se observaron otros dos casos de sepsis con buena evolución, una a punto de partida de una neumonía con empiema. Los estudios bacteriológicos de estos casos fueron negativos.

El síndrome de Cushing severo se observó en el 47% de los pacientes, manifestándose fundamentalmente por cambios corporales.

El aumento de la presión ocular se detectó en cuatro pacientes.

Se observó un caso de diabetes esteroidea insulino-dependiente de 6 meses de evolución; un caso de hemorragia digestiva por gastroduodenitis.

La leucopenia con neutropenia se observó en un bajo porcentaje de pacientes, mejorando con la disminución o supresión de la inmunosupresión: azathioprina, micofenolato.

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se manifestó en dos pacientes.

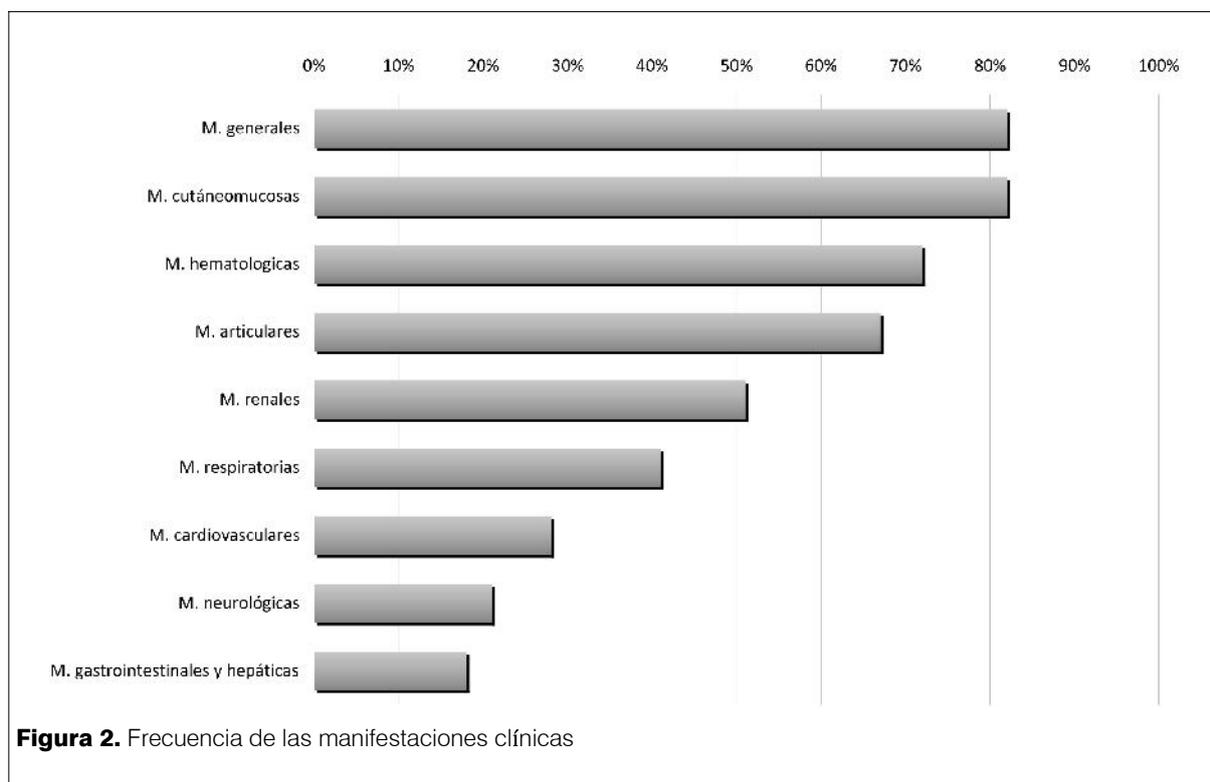
Se constataron dos casos de lesiones vertebrales leves.

El seguimiento promedio fue de 3 años 6 meses (2 meses-8 años).

En 20/39: 51% se logró la remisión total; en 6/39: 16% la remisión parcial, 13/39: 33% persistieron en actividad.

Fallecieron dos pacientes. La mortalidad fue de 5%.

Pasaron a policlínica de adultos 10 pacientes, ocho en remisión y dos en actividad.



Se perdieron de seguimiento 8 pacientes, 50% en remisión.

## Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune poco frecuente en niños, en general grave, con compromiso de órganos nobles como se evidencia en el 97,4% de esta serie aunque son pacientes referidos lo que puede dar un sesgo a la muestra. Es una enfermedad de mayor gravedad en niños y adolescentes tanto en su inicio como en la evolución con una posibilidad de empuje mayor que en adultos<sup>(2,6)</sup> La severidad es aún mayor en afrodescendientes, asiáticos, indoamericanos.

Esta muestra está constituida por pacientes referidos a un Hospital Pediátrico de atención terciaria, único Hospital Pediátrico del país.

Puede tratarse de una muestra seleccionada, como refieren otros autores<sup>(10)</sup>, ya que prácticamente no vemos LES leves ya sea porque no se identifican correctamente o no se envían a Centros de Referencia.

Esta constituye la segunda comunicación nacional de LES sistémico en niños y adolescentes.

En lo que respecta a la edad de presentación, el promedio de 11 años está de acuerdo a lo citado en la literatura<sup>(4,11)</sup>.

El neto predominio de la raza blanca (80%) es distinto al de otras series latinoamericanas, lo que evidencia-

ría una distribución étnica diferente en nuestra población. En la serie latinoamericana de Gladel, 44% fueron indoamericanos, 15,2% afroamericanos y sólo 40,4% blancos<sup>(2)</sup>.

Un 23% debutó antes de los 10 años, como está descrito por otros autores<sup>(11)</sup>, el mayor porcentaje (77%) se ve en mayores de 10 años

El LES es raro antes de los 5 años<sup>(4)</sup>, en esta serie se presenta un caso de una niña de 3 años que debutó como un síndrome antifosfolípídico con isquemia distal de miembro inferior.

La relación F/M de 5,5/1 se asemeja a la relación 4,5/1 que señalan Cameron<sup>(11)</sup> y otros autores<sup>(12)</sup>. Sin embargo, hay trabajos que encuentran una relación superior en los niños de 10 años o mayores con cifras que alcanzan 8/1, 10/1<sup>(13,14)</sup>, en esta serie la relación fue de 6.5/1 en esa franja etaria. Cameron<sup>(11)</sup> no encuentra diferencia en esta relación en las diferentes edades.

La edad de presentación con su mayor incidencia en la edad puberal, el predominio franco en el sexo femenino, el 10% de antecedentes familiares de LES apoya la participación de factores genéticos y hormonales en su patogénesis<sup>(15,16)</sup>.

Sobre esta base genética y hormonal actuarían factores ambientales como rayos ultravioletas, infecciones, drogas, toxinas que podrían disparar la enfermedad ocasionando la producción de autoanticuerpos<sup>(17)</sup>.

38/39 casos (97,4%) fueron LES graves, el 41% requirió en algún momento de su evolución traslado a cuidados intensivos.

El LES puede tener en sus antecedentes manifestaciones de carácter inmunológico a nivel de diferentes sistemas orgánicos como se señala en esta casuística. Cabría discutir si estos son antecedentes o son manifestaciones iniciales de la enfermedad ya que síntomas intermitentes pueden preceder en meses o años a la enfermedad y remitir espontáneamente sin tratamiento<sup>(18)</sup>.

El **síndrome febril** y de repercusión general con astenia, anorexia y adelgazamiento se observó en 82%. Otros autores<sup>(4,11,19)</sup> señalan una frecuencia que oscila entre 60%-90%, coincidente con una serie nacional (89%)<sup>(20)</sup>.

Las **manifestaciones cutaneomucosas** se observaron en 82%, con un franco predominio del eritema malar (61,5%) y fotosensibilidad casi igual a otra serie nacional (61%)<sup>(19,20)</sup>. Otros autores refieren rangos muy amplios (22%-85%)<sup>(2,4,15)</sup>.

Las lesiones de vasculitis se vieron en 28%. Otras series refieren una frecuencia de 10%-20%<sup>(21)</sup>. Estas lesiones pueden llegar a producir necrosis en dedos de manos y pies u otras localizaciones. No son fáciles de distinguir de las lesiones causadas por microangiopatía trombótica asociada o no a SAAF cuando los anticuerpos son positivos, lo que puede plantear dificultades terapéuticas. La biopsia cutánea podría diferenciar entre ambas entidades.

La alopecia se observó en 13%. Petty y Cassidy la refieren entre 10-30% de los casos<sup>(15)</sup>.

Las úlceras orales se vieron con baja frecuencia (2,5%) frente a la referido por otros autores: 25%-30%<sup>(15)</sup>, 45% en una serie sueca que estimaba no solo la lesiones ulceradas sino lesiones eritematosas del paladar<sup>(22)</sup>. La baja frecuencia de esta serie puede deberse a una falta de adecuada semiología o a tomar contacto con enfermos fuera de su debut.

Se observó un caso de lupus discoide en un paciente afroamericano, con severas manifestaciones sistémicas. El lupus discoide es muy raro, está referido en un 5% de la serie de Benseler<sup>(21)</sup>; se caracteriza por su forma redondeada y ocasionar cicatrices blanquecinas que fueron ostensibles en este paciente afroamericano.

Las **manifestaciones articulares** se constataron en 67% con artralgiás y artritis aseculares de pequeñas y grandes articulaciones, similar a lo citado en la literatura (75%)<sup>(11,15,20)</sup>.

Los dos casos de aplastamiento leve de la plataforma vertebral diagnosticada por tomografía computada tuvieron una evolución favorable con el uso de bifosfonatos. En su génesis estaría el uso de corticoides pero también la actividad inflamatoria crónica del LES.

Las **manifestaciones hematológicas** fueron muy frecuentes (72%); otros autores señalan una frecuencia aún mayor 50%-100%<sup>(4,21)</sup>.

Predomina la anemia no hemolítica normocítica normocrómica en general leve aunque en algunos casos de esta serie severa propia de la enfermedades inflamatorias crónicas. En esta serie se constató en 36% de los casos, otros autores señalan una frecuencia de 47%<sup>(15)</sup>.

La anemia hemolítica es poco frecuente. En esta serie se observó en 15%, porcentaje similar al señalado por otros autores: 5%<sup>(15)</sup>, 10%-15%<sup>(2,4)</sup>.

Dentro de esta casuística se presenta una paciente con anemia hemolítica grave a anticuerpos fríos que planteó importantes problemas transfusionales. Estos no son los anticuerpos más frecuentes en el LES, sino los anticuerpos calientes.

Se destaca que el test de Coombs puede ser positivo en 30%-40% de los pacientes, pero solo 10% tendrán anemia hemolítica<sup>(21)</sup>.

Se refieren también dos casos, uno muy severo, de anemia con hipoplasia de la serie roja. Estos casos pueden ser inmunomediados por disminución del factor de crecimiento producido por las células del estroma medular y depresión de las células precursoras medulares. También podría ser causado por supresión de la eritropoyesis por los linfocitos T autorreactivos sin evidencia de un inhibidor humoral<sup>(23)</sup>.

La leucopenia se observó en 18% de los pacientes, inferior a lo reportado por otros autores 35%-40%<sup>(12,15)</sup>.

Observamos linfopenia en 16%, mientras que otros autores refieren entre 24%-28%<sup>(12,15)</sup>.

La trombocitopenia se observó en 21%, concordante con otros estudios<sup>(2,12,15)</sup>.

Tres pacientes comenzaron como un PTI crónico, sumando en la evolución elementos de LES. Eran pacientes con AAN positivos. Está descrito que estos pacientes tienen más probabilidad de evolucionar en un plazo variable al LES en un 20%-30% de los casos<sup>(24)</sup>.

Uno de los casos que falleció presentaba una trombocitopenia severa que causó hemorragias incoercibles con curso rápidamente evolutivo. El mielograma mostró escasos megacariocitos, o sea que era una trombocitopenia de origen central muy probablemente inmunomediada ya sea por mecanismo humoral o celular.

Ningún tratamiento fue capaz de revertir la trombocitopenia: gammaglobulina I/V, metilprednisolona, rituximab, plasmaféresis, esplenectomía.

Las anomalías de la coagulación son frecuentes en el LES. El anticoagulante lúpico es positivo en 20%-30%<sup>(21)</sup>. Estos pacientes tienen mayores posibilidades de trombosis, sobre todo venosas, las arteriales son más raras. Si además se suman los anticuerpos anticardiolipinas, la hipercoagulabilidad aumenta, así como

la posibilidad de eventos tromboticos constituyendo un SAF. En esta serie debemos destacar un caso de una niña con trombosis arterial que llevó a la pérdida de parte del tarso y dedos del pie. El segundo caso presentó una trombosis venosa femoropoplíteica con buena evolución, esta última luego de un estado de hipocoagulabilidad con epistaxis y gingivorragias severas, difíciles de controlar. Este paciente tenía un tiempo de protrombina muy bajo (23%), déficit severo de factor IX (8%) y alteraciones muy marcadas de la agregabilidad plaquetaria. Es un caso excepcional que obedecería a la existencia de anticuerpos antifactores de la coagulación, a lo que se agregó una alteración funcional plaquetaria.

Existe un síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia muy poco frecuente en el que pueden presentarse trombosis y predominantemente sangrados severos<sup>(25)</sup>. Este autor refiere ocho casos, señalando en la literatura de 1960-2011 un conjunto de 74 casos. Los sangrados se ven en el 89% mientras que la trombosis es en menos del 13%. El riesgo trombotico aumenta con la mejoría de la hipoprotrombinemia.

Este caso supera lo reseñado porque se suma al déficit de factor IX la disfunción plaquetaria.

Las **manifestaciones cardiovasculares** se observaron en 28%, similar a lo reportado (25%-60%)<sup>(4,26)</sup>.

Estas estuvieron representadas fundamentalmente por la pericarditis (15%) que fue leve y descubierta ocasionalmente por ecografía en un 10% o grave con taponamiento cardíaco. De ellos un caso se resolvió con pericardiocentesis, mientras que el otro (pericarditis hemorrágica), requirió pericardiotomía para su evacuación con buena evolución posterior. El derrame es un exudado; puede ser serofibrinoso, serosanguinolento o aún hemorrágico como en este último caso, aunque es poco frecuente.

La miocarditis es muy poco frecuente, en esta serie se observó solo en un caso (2,5%), determinando una insuficiencia cardíaca. Otros autores la observaron en menos del 10%<sup>(21,27)</sup>. Debe recordarse que esta puede ser la manifestación inicial de un LES.

Otros autores<sup>(18)</sup> la observaron en 5%-15%, teniendo en cuenta casos con insuficiencia cardíaca pero otros asintomáticos con cardiomegalia o taquicardia, alteraciones humorales de lesión miocárdica.

La endocarditis del LES puede dar una endocarditis verrucosa (Libman Sacks) o un engrosamiento valvular con o sin regurgitación. El engrosamiento valvular es la forma más frecuente de manifestarse la endocarditis lúpica<sup>(26,27)</sup>. Las válvulas tienen depósitos de complemento e inmunoglobulinas y AAF si están presentes, lo que avala la patogenia inmunológica de la valvulopatía<sup>(27)</sup>. Afecta en orden de frecuencia las válvulas mitral, aórtica y tricúspide. Se asocia habitualmente a la presencia

de AAF. En esta serie se observaron cuatro casos de endocarditis leve con engrosamiento valvular, en dos de esos casos los AAF fueron positivos (50%). El caso más grave que determinó destrucción valvular con hipertensión pulmonar severa que obligó al recambio valvular tenía anticuerpos antifosfolípidos negativos. Solo el 21% de los casos AAF negativos tenían compromiso valvular contra el 48% AAF positivos. La mayoría de los casos son asintomáticos, descubriéndose por ecocardiografía como fue en la mayoría de nuestros casos. Solo el 4%-6% de los casos desarrollaron insuficiencia valvular severa que requirió recambio valvular en el 50% de los casos<sup>(28)</sup>.

No se observó endocarditis verrucosa con el ecocardiograma transtorácico.

También se han referido oclusiones coronarias, trombos intracardiacos<sup>(29)</sup>.

El **compromiso hepatocítico** fue leve en dos casos, con moderado aumento de las transaminasas que pudiera ser por el LES sin poder descartar efecto secundario a la medicación. Tres enfermos presentaron hepatoesplenomegalia con aumento marcado de las transaminasas observándose en la biopsia una hepatitis crónica activa clase II-III. Los marcadores virales fueron negativos así como los de hepatitis autoinmune primaria (anti LKM, antimúsculo liso) Se planteó entonces una hepatitis en el curso de un LES como un compromiso orgánico más<sup>(4)</sup>. No siempre es sencillo diferenciar la hepatitis autoinmune primaria de la del LES<sup>(18,30)</sup>.

La ascitis marcada se observó en tres casos; en su génesis podría intervenir la hipoalbuminemia, una serositis lúpica o ambas. La ascitis es una de las manifestaciones abdominales más frecuentes del LES<sup>(31)</sup>.

El **compromiso gastrointestinal** es raro en el LES<sup>(4,15,32)</sup>. La enteropatía perdedora de proteínas se ha reportado solo en 22 casos y de esos solo tres en niños, como refiere el trabajo de Molina<sup>(33)</sup>.

En esta serie observamos dos casos (5%) caracterizados por diarrea con hipoalbuminemia, edemas, constatándose una elevación significativa de la alfa 1 antitripsina en materias fecales. No existió evidencia de pérdidas renales o alteración funcional hepatocítica. Para un diagnóstico más exacto debería contarse con estudios más específicos, como el clearance de alfa 1 antitripsina y/o la determinación la eliminación de albúmina marcada con Tc99. La evolución fue favorable con el tratamiento corticoideo. Esta sería secundaria a vasculitis mesentérica o trombosis, en cuyo caso hay que estar alerta acerca de una posible perforación intestinal. En otros casos podría ser solo una disfunción endotelial con aumento de la permeabilidad capilar sin elementos de vasculitis.

Las **manifestaciones respiratorias** se observaron en 41% de la casuística.

Las alteraciones subclínicas evidenciadas por estudios funcionales respiratorios se verían en 60%<sup>(15)</sup>.

El derrame pleural fue la patología dominante observándose en 27%, porcentaje similar al reportado por otros autores (20%-30%)<sup>(15,18)</sup>. Keane<sup>(34)</sup> señala una frecuencia superior a 50%. Son exudados, excepto en los casos de síndrome nefrótico. En general son leves a moderados y excepcionalmente requieren drenaje. En esta serie retrocedieron rápidamente con el tratamiento.

La neumonitis lúpica aguda se observó en el 13%. Petty y Cassidy refieren una frecuencia similar de 10%-15%<sup>(15)</sup>. Se observaron infiltrados uni o bilaterales. Para otros autores<sup>(34)</sup> su frecuencia es inferior 1%-4%. Señalan que muchas neumonitis lúpicas serían infecciosas, aspirativas, por disfunción miocárdica entre otras, basando esta consideración en una amplia revisión de necropsias.

No es sencillo en un paciente con una radiografía patológica con infiltrados uni o bilaterales diferenciar lo que puede corresponder a una neumonitis lúpica de una infección pulmonar bacteriana, viral, parasitaria, o micótica, lo que obliga en pacientes graves a realizar una amplia cobertura antibiótica junto a la inmunosupresión y una fibrobroncoscopia diagnóstica.

La hemorragia pulmonar fue de diagnóstico clínico: hemoptisis junto con radiografía con infiltrados pulmonares bilaterales, presentes en tres casos. En otro caso con anemia severa y similar radiografía la fibrobroncoscopia confirmó el diagnóstico, mostrando la presencia de hemosiderófagos. Estos cuatro casos de hemorragia pulmonar comprenden a un 10% de esta población similar a lo referido por otros autores: 6% (15). La hemorragia pulmonar es un evento muy grave en estos pacientes y requiere de una inmunosupresión enérgica preferentemente con ciclofosfamida I/V. Uno de los casos constituyó un síndrome renopulmonar: glomerulonefritis lúpica severa con hemorragia pulmonar, entidad con altísima mortalidad. La rapidez en el inicio del tratamiento determinó una evolución favorable del punto de vista vital; el enfermo persiste con elementos de nefropatía activa con muy mala adherencia al tratamiento.

El reconocimiento temprano de estos pacientes es lo que puede mejorar el pronóstico. En esta serie tres pacientes tuvieron una evolución favorable, el cuarto que se desarrolló en el curso de un lupus activo asociado a una probable sepsis corresponde a uno de los casos fallecidos. Es de destacar que la mortalidad de la hemorragia pulmonar es de 50%-90% según lo citado por Keane<sup>(34)</sup>.

La hipertensión pulmonar (HP) severa, con valores superiores a 60 mmHg de presión arterial pulmonar se observó en un solo caso de insuficiencia mitral grave. Persistió a pesar del tratamiento vasodilatador desapareciendo luego del recambio valvular. Los AAF eran ne-

gativos. En estos casos la vasculitis lúpica de los vasos pulmonares, trombosis, vasoconstricción pulmonar pueden participar en la génesis de la hipertensión. En este caso junto a los vasodilatadores (aunque no se dispuso del vasodilatador de elección como el Bosentan) se indicaron anticoagulantes en un paciente ya inmunosuprimido. El pronóstico es malo con una mortalidad a 2 años de 50%<sup>(34)</sup>. Otros autores<sup>(35)</sup> también señalan un mal pronóstico de esta patología con una supervivencia a 5 años de 16,8% frente a 68,2% de la HP primaria.

El paciente referido en esta serie, luego de dos años del recambio valvular mantiene una presión pulmonar normal y se encuentra en remisión.

Si bien esta patología es poco frecuente el uso sistemático del ecocardiograma con la medida de presión pulmonar (HP > 40 mm) eleva su frecuencia a 14%. No se encontró una relación significativa de la HP con los AAF positivos<sup>(36)</sup>.

La **nefropatía lúpica** (NL) se observó en el 51% de los casos similar a lo descrito en la literatura aunque los rangos son muy amplios: 50%-86%<sup>(4,15,37,38)</sup>.

La incidencia de esta serie pudo haber sido mayor dado que en tres enfermos pasibles de PBR esta estuvo contraindicada por trastornos de la crisis, plaquetopenia, anticoagulación.

En otra serie analizada en nuestro país, pero que incluía fundamentalmente pacientes atendidos en una policlínica nefrológica, la incidencia fue de 89% (20).

La NL se manifestó en general desde el inicio de la enfermedad en 19/20 enfermos.

En relación a la forma de presentación, la mayoría lo hizo con alteraciones urinarias menores (microhematuria y/ o proteinuria leve, 70%); el síndrome nefrótico se observó en 20%, el síndrome nefrítico en un caso. La insuficiencia renal (IR) se presentó en 20%, uno de ellos con (IR) rápidamente progresiva que evolucionó a la IR terminal. Un caso presentó examen de orina normal.

En relación a las formas anatomopatológicas predominaron las lesiones proliferativas graves: 90%; 60% NL clase III, 30% clase IV, similar a lo citado en la literatura<sup>(2,11)</sup>. Se observó un caso de NL clase III con componente de clase V. Dos casos fueron de clase II. El caso con examen de orina normal tenía una NL clase III.

Es de destacar que las alteraciones urinarias menores presentaron NL clase III-IV en un altísimo porcentaje: 93%. Aunque puede ser sencillo predecir la clase histológica en pacientes con síndrome nefrótico o nefrítico en casos menos graves no es así, de ahí la importancia de la PBR que es la que va a decidir la conducta según la lesión hallada.

Todos los casos con síndrome nefrótico o nefrítico con o sin IR tenían NL clase III-IV.

No hubo casos de NL aislada como comienzo de la enfermedad.

Esta situación clínica nos obliga a replantearnos el tema de la indicación de la biopsia renal. Hay autores que biopsian todos los enfermos con LES.

Stamencovic<sup>(39)</sup> realizó biopsia sistemática a una población mixta de adultos y niños con una media de edad de 28,5 años encontrando un 39% de NL clase III-IV. Dentro de esta casuística había casos de nefropatía silente con lesiones severas en 8% de los casos. Otros autores más recientemente han estudiado la PBR de pacientes con SLE sin manifestaciones nefrológicas encontrando un 64% de nefropatía clase II y 7,7% de clase IV. Consideran que la significación pronóstica de estos hallazgos sigue siendo motivo de controversia. La nefritis silente, que presenta en esta serie marcadores inmunológicos con anticuerpos positivos, consumo de complemento, representaría el estadio temprano en la historia de la nefritis lúpica<sup>(40)</sup>.

Hay autores que piensan que la nefritis silente así presente una lesión severa tiene buen pronóstico y por eso biopsian solo los casos con alteraciones urinarias, síndrome nefrítico o nefrótico, insuficiencia renal<sup>(41,42)</sup> mientras que otros piensan que deben diagnosticarse y someterse a tratamientos igualmente agresivos que los casos con manifestaciones clínicas<sup>(39,43)</sup>. Stamenovic señala que con esta conducta obtiene una sobrevida renal de 94,7% a los 8 años, superior a la mayoría de las series; sin embargo reporta que con este estudio no puede concluirse claramente cuando biopsiar y a quien tratar por la ausencia de un grupo control no tratado.

En esta serie el tratamiento se realizó según la lesión histopatológica, independientemente de las manifestaciones clínicas. A destacar que la PBR se realizó en pacientes que presentaron alteraciones urinarias. Solo se biopsió un caso con examen de orina normal, previo al control en la policlínica, que mostro una NL clase III (A) un ejemplo más de la disociación clínico anatomopatológica.

En cuanto a la evolución con un seguimiento promedio de 3 años 6 meses (16/20, 80%) están en remisión total (uno de ellos con trasplante renal) o parcial; uno falleció con cuadro multisistémico de actividad lúpica y probable sepsis, tres casos están en empuje por abandono o mala adherencia al tratamiento. La sobrevida de la función renal fue de 95%.

La NL es una causa importante de morbimortalidad en el LES. Esta es más frecuente y grave en niños donde también se observan las formas más severas de LES.

Es fundamental un tratamiento inmunosupresor enérgico para mejorar el pronóstico de estas formas graves de nefropatía.

La diálisis es en general mal tolerada por pacientes con LES<sup>(3)</sup>.

El trasplante renal tiene una buena evolución en pacientes con LES como lo señala una serie publicada<sup>(44)</sup>. El caso de nuestra serie ha tenido una excelente evolución.

Las **manifestaciones neurológicas** son también un factor de mal pronóstico.

En esta serie se observaron en el 21%, similar a lo referido por otros autores<sup>(3,4,18,45)</sup>; Levy señala en cambio un rango muy amplio: 15%-95%<sup>(4)</sup>.

Los porcentajes tan variables se explican de acuerdo al tipo de paciente incluido: alteraciones leves o cuadros neurológicos más objetivables<sup>(46)</sup>. Si se incluyen las cefaleas, que pueden ser una manifestación inicial de LES, pero que son muy inespecíficas el porcentaje será más alto.

Un estudio multicéntrico francés<sup>(12)</sup> señala una frecuencia de 17%, la mayoría de la cual corresponde a cefaleas y trastornos del ánimo; solo un tercio presentó encefalopatía con convulsiones, corea o enfermedad cerebrovascular.

El lupus neurosiquiátrico, junto con la nefropatía lúpica, constituyen factores importantes de mal pronóstico en estos enfermos.

Se excluyeron de consideración en esta serie manifestaciones leves y más inespecíficas como cefaleas, trastornos del ánimo, trastornos cognitivos.

Se observaron casos de encefalopatía lúpica grave en 10% que se presentaron con convulsiones, coma, alteraciones imagenológicas en la tomografía y/o resonancia magnética. Un caso presentó alucinaciones auditivas y visuales; otro depresión sensorial y síndrome meníngeo con LCR normal.

Se observó un caso de neuritis óptica, con buena evolución, y una uveítis.

Los AAF fueron positivos en cuatro de estos enfermos.

Los dos casos de niñas con corea se acompañaron de grave compromiso multisistémico y de AAF positivos. Este cuadro clínico es muy poco frecuente: 5% de nuestra serie, 3% de la de Cassidy<sup>(18)</sup>. La corea se ve más frecuentemente en niñas, en 1%-3% de los pacientes<sup>(46)</sup>. Se ha asociado a AAF que causan múltiples infartos de los ganglios basales. La falla de control talámico ocasiona los movimientos anormales. Algunos autores proponen el uso de anticoagulantes en pacientes con corea y AAF positivos. Esta fue la conducta adoptada en los dos pacientes de la serie con esta patología. Más raramente serían causados por anticuerpos antineuronales que se observarían en 30%-92% de los casos con neurolupus<sup>(46)</sup>.

La evolución de estos casos fue favorable con agresiva inmunosupresión, sin secuelas. Solo un caso de extrema gravedad, ya analizado, falleció.

En lo que respecta al enfoque terapéutico de estos enfermos este se realizó en forma individualizada según el cuadro clínico de presentación destacando que en 97,4% fueron formas clínicas graves con afectación sistémica. Los corticoides vía oral o I/V se utilizaron en todos los pacientes así como los inmunosupresores. Se indicaron según la situación clínica azathioprina 24/39, micofenolato 22/39, ciclofosfamida I/V 14/39. En varios casos se inició el tratamiento con un inmunosupresor y luego se cambió a otro para el mantenimiento o por ineficacia del primero.

Todos los pacientes recibieron hidroxiclороquina; esta disminuiría la actividad de la enfermedad, tiene un efecto antitrombótico, disminuye la pérdida de masa ósea y corregiría las dislipemias<sup>(47-49)</sup>.

Se realizó plasmaferesis en tres pacientes con cuadros clínicos de extrema gravedad aunque su eficacia es discutida<sup>(47,48)</sup> excepto en casos de síndrome antifosfolípido catastrófico y púrpura trombótica trombocitopénica, ambas entidades de muy baja frecuencia<sup>(48)</sup>.

El rituximab se usó en dos casos, sin eficacia. El caso de la trombocitopenia con sangrados irreductibles que falleció y en otro caso con enfermedad lúpica difícil de controlar. La eficacia de este fármaco es discutida, aceptándose su uso en casos refractarios a otras medicaciones<sup>(48)</sup>.

En siete pacientes utilizamos inmunoglobulina I/V, casos con procesos infecciosos y empuje lúpico concomitante, trombocitopenia, casos de falta de respuesta a varios inmunosupresores. Es un tratamiento de segunda línea, su eficacia en los casos de esta serie es difícil de evaluar. La eficacia de los tratamientos con inmunoglobulina I/V están citados por algunos autores<sup>(50)</sup> en casos como los mencionados así como en casos de SAF.

Los anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular) se indicaron en siete pacientes (17,8%): casos de SAF, hipertensión pulmonar grave, corea, probable microangiopatía trombótica. La indicación de anticoagulantes en la corea lúpica es un tema de debate aún con AAF positivos. En general se realiza tratamiento sintomático y antiagregantes plaquetarios; en casos aislados se utilizan los anticoagulantes como en los de esta serie que tuvieron buena evolución.

En lo que respecta a la evolución hubiera sido deseable realizar la evaluación de la actividad de la enfermedad según los índices de actividad lúpica (SLEDAI), lo que constituye una debilidad del trabajo junto con la ausencia de determinados marcadores inmunológicos en algunos casos.

En lo que respecta a la mortalidad, ésta fue de 5% en un seguimiento promedio de los enfermos de 3 años 6 meses. Otros autores<sup>(18)</sup> reportan una sobrevida de más del 95% a los 5 años y de 86% a los 10 años.

En niños, el objetivo es lograr una sobrevida de varias décadas<sup>(3)</sup>.

El manejo de niños y adolescentes con LES es difícil y debe realizarse en un centro especializado por un equipo multidisciplinario, con derivación temprana de los enfermos a estos centros de referencia<sup>(47,51)</sup>.

La mortalidad estaría asociada a la gravedad de la enfermedad, destacando la existencia de compromiso renal o neurológico, factores raciales, situación socioeconómica y cultural, adherencia a la medicación, acceso a los sistemas de salud<sup>(1,3,52)</sup>.

## Conclusiones

El LES es una afección crónica grave en niños, y muy proteiforme en sus formas de presentación.

Se observó un alto porcentaje de LES graves (97,4%), con una mortalidad de 5%.

El predominio en la raza blanca indica una diferencia étnica en la composición de nuestra población respecto a otros países latinoamericanos.

El compromiso cardiovascular, neurológico y hematológico determinaron situaciones de alto riesgo vital en estos enfermos.

El compromiso renal fue uno de los más frecuentes. Predominaron las nefropatías proliferativas clase III-IV. La mayoría se manifestaron como alteraciones urinarias menores. La sobrevida renal fue de 95%.

El tratamiento de estos enfermos es muy prolongado y requiere en la mayoría de los casos de inmunosupresores asociados a los corticosteroides e hidroxiclороquina.

El pronóstico está condicionado en parte por la gravedad de la enfermedad pero también por la adherencia del paciente al tratamiento lo cual supone un desafío para el médico y la familia buscando revertir el alto índice de deserción. Es fundamental un adecuado soporte social y psicológico al enfermo y a su familia ante una enfermedad crónica que requiere permanente monitoreo clínico y de laboratorio.

## Agradecimientos

A la Prof. Ivonne Rubio, quien me impulsó y apoyó en la creación de esta Policlínica.

A las Dras. Raquel Guariglia y Rosario Jurado, por su colaboración en la atención de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Meislin AG, Rothfield NF. SLE in childhood. Analysis of 42 cases with comparative data on 200 adults cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968, 42:37.
2. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). Child-

- hood systemic lupus erythematosus in Latin America: The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17(6):596-604.
3. **Lehman T.** Systemic Lupus Erythematosus in childhood and adolescence. En: Wallace DJ, Hannans HB, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 8 ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2013:Chap. 40.
  4. **Levy DM, Kamphuis S.** Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(2):345-64.
  5. **Malattia C, Martini A.** Pediatric onset Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(3):351-62.
  6. **Son MB, Johnson VM, Hersh AO, Lo MS, Costenbader KH.** Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 2014; 133(1):e106-13. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/133/1/e106.full.pdf>. [Consulta: 1 diciembre 2014].
  7. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
  8. **Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2677-86.
  9. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):241-50.
  10. **Lehman T, Mouradian J.** Systemic lupus erythematosus. En: Barrat TM, Avner E, Harmon W, eds. *Pediatric nephrology*. 4 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkin, 1999:793-810.
  11. **Cameron JS.** Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(2):230-49.
  12. **Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al.** Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146(5):648-53.
  13. **Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD.** Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135(4):500-5.
  14. **Lehman T, Mc Curdy D, Bernstein B, et al.** Lupus eritematoso sistémico en la primera década de la vida. *Pediatrics* (ed. esp.) 1989; 27:69-72.
  15. **Cassidy JT, Petty RE.** *Textbook of pediatric rheumatology*. 4 ed. Philadelphia: Saunders, 2001:396-449.
  16. **Nan Shen, Dong Liang, Yuajia Tang, Yuting Qin.** Epigenetics of lupus. En: Wallace DJ, Hannans HB, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 8 ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2013:Chap. 5.
  17. **Parks CG, Cooper GS.** Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population -and clinic- based studies. *Lupus* 2006;15(11):728-36.
  18. **Silverman E, Allison E.** Systemic lupus erythematosus. En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2011:315-43.
  19. **Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED.** Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008; 152(4):550-6.
  20. **Caggiani M, Gazzara G.** Lupus eritematoso en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(4):237-44.
  21. **Benseler SM, Silverman ED.** Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(2):443-67.
  22. **Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G.** Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984; 11(1):38-42.
  23. **Bailey FA, Lilly M, Bertoli LF, Ball GV.** An antibody that inhibits in vitro bone marrow proliferation in a patient with systemic lupus erythematosus and aplastic anemia. *Arthritis Rheum* 1989; 32(7):901-5.
  24. **Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanche VS, Silverman ED.** Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143(5):666-9.
  25. **Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Frances C, et al.** Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(5):251-60.
  26. **Alvarez P, González S, Hernández I.** Compromiso cardiovascular en niños con lupus eritematoso sistémico. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71(4):328-34.
  27. **Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM.** Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120(7):636-42.
  28. **Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y.** Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007; 6(6):379-86.
  29. **Lubbe WF, Asherson RA.** Intracardiac thrombus in systemic lupus erythematosus associated with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1988; 31(11):1453-4.
  30. **Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, Sallum AM, Silva CA.** Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18(8):747-51.
  31. **Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, et al; French Pediatric-Onset SLE Study Group.** Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):174-8.
  32. **Tsukahara M, Matsuo K, Kojima H.** Protein-losing enteropathy in a boy with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1980; 97(5):778-80.
  33. **Molina JF, Brown RF, Gedalia A, Espinoza LR.** Protein losing enteropathy as the initial manifestation of childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23(7):1269-71.
  34. **Keane MP, Lynch JP 3rd.** Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55(2):159-66.

35. **Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB.** Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006; 25(6):866-72.
36. **Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT.** Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004; 13(7):506-9.
37. **Marks SD, Hiraki L, Hagelberg S, Silverman ED, Hebert D.** Age related prognosis in childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(9):C107.
38. **Niaudet N, Salomon R.** Systemic lupus erythematosus. En: Avner ED, Harmoni WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology*. 6 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:1127-53.
39. **Stamenkovic I, Favre H, Donath A, Assimakopoulos A, Chatelanat F.** Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings: long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1986; 26(3):109-15.
40. **Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco NE.** Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12(1):26-30.
41. **Font J, Torras A, Cervera R, Darnell A, Revert L, Ingelmo M.** Silent renal disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1987; 27(6):283-8.
42. **Glassok RA, Goldstein DA.** Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* 1981; 1(1):53-67.
43. **Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aronson AJ, Spargo BH.** Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1 Suppl 1):188-96.
44. **Cairolì E, Sanchez-Marcos C, Espinosa G, Glucksmann C, Ercilla G, Oppenheimer F, et al.** Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: outcome and prognostic factors in 50 cases from a single centre. *Biomed Res Int* 2014; 2014:746192. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/746192>. [Consulta: 7 julio 2015].
45. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus.** Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):299-308.
46. **West SG.** Clinical aspects of the nervous system. En: Wallace DJ, Hannans HB, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 8 ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2013:Chap 29.
47. **Midgley A, Watson L, Beresford MW.** New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Arch Dis Child* 2014; 99(6):563-7.
48. **Punaro MG.** The treatment of systemic lupus proliferative nephritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(11):2069-78.
49. **Cairolì E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF.** Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* 2012; 21(11):1178-82.
50. **Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y.** Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: from the bench to the bedside. *Lupus* 2009; 18(10):884-8.
51. **Morris MC, Cameron JS, Chantler C, Turner DR.** Systemic Lupus Erythematosus with nephritis. *Arch Dis Child* 1981; 56(10):779-83.
52. **Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al.** Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4):314-22.

**Correspondencia:** Dra. Marina Caggiani.  
Correo electrónico: [marinacaggiani@yahoo.com](mailto:marinacaggiani@yahoo.com)