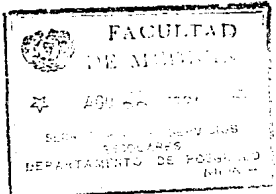


11237
19
2 eje.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"



**PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DR. ERNESTO CHARRY DUSSAN

BOYERSON DE MEXICO

Tutor: **DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO**

MEXICO, D.F.

1994



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

"FEDERICO GOMEZ"

PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

"CEDI"

1982-1993

REALIZADO POR:

DR. ERNESTO CHARRY DUSSAN

TUTOR:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO.

"SEÑOR":

**GRACIAS POR PERMITIRNOS
CULMINAR NUESTRA CARRERA, ASI COMO TAMBIEN
APROVECHAR LAS OPORTUNIDADES QUE SE NOS
PRESENTAN EN LA VIDA.
Y POR EL DON DE LA VIDA QUE SE LE DA
A LOS SERES HUMANOS.**

"A MIS PADRES"

JUDITH Y LUIS ALBERTO

QUIENES DESDE MI NACIMIENTO HAN CUIDADO DE MI
LLENANDOME DE AMOR, CARINO Y SABIDURIA
ENCAMIANDOME AL EXITO DE MIS METAS.
APOYANDOME SIEMPRE EN TODO LO QUE HAGO.
LES DEDICO ESTA TESIS... COMO EL PRINCIPAL FRUTO
COSECHADO DENTRO DE MI.
CULMINANDOSE TODOS SUS CONSEJOS Y EXPERIENCIA
QUE ME HAN SABIDO INFUNDIR.
GRACIAS MAMA Y PAPA...
Y A LA VIDA POR EL HECHO DE SER SU HIJO

"ERNESTO"

"A MIS HERMANOS"

YINETH, RICARDO, LUIS ALBERTO, MARGARITA, ENRIQUE,
RODRIGO, RAMIRO, CARLOS ALBERTO Y PIEDAD.

POR SU APOYO Y CARISO DURANTE TODA
MI CARRERA Y POR COMPARTIR ESTOS MOMENTOS
TAN DIFICILES EN MI VIDA.
EN ESPECIAL A RICARDO Y LUIS ALBERTO, QUIENES
ME HAN ENSEÑADO A... COMPARTIR.

"GRACIAS HERMANOS".

"A MI ASESOR:"

DRA. BLANCA E. DEL RIO.

POR SUS ENSEÑANZAS. DEDICACION Y
TIEMPO INVERTIDO EN LA DIRECCION
DE ESTA TESIS.

"GRACIAS"

"A MI NOVIA"

ELISA:

POR SU CARINO Y COMPRESION
Y POR TODOS ESTOS DIAS DE
SACRIFICIO Y AYUDA.

"GRACIAS".

A MIS MAESTROS DE TODO MOMENTO.
QUE ME HAN GUIADO Y ME HAN ENSEÑADO
A ENTREGAR LO MEJOR QUE TENGO Y PODER
SER UN BUEN PROFESIONALISTA.

TODOS MIS AMIGOS (AS) Y COMPANEROS (AS)
POR SU PACIENCIA Y GENEROCIDAD. QUE ME
HAN APOYADO Y AYUDADO TODOS LOS DIAS
QUE HEMOS ESTADO JUNTOS.

A LOS NIÑOS DEL HIM QUE ME HAN
ENSEÑADO DIA A DIA ALGO NUEVO Y
ME HACEN PODER ENTREGARLES LO MEJOR
QUE EXISTE DE MI.

LO ESENCIAL NO ES QUE SE HA
HECHO DEL HOMERE. SINO QUE
ES LO QUE PUEDE HACER EL
HOMERE, CON AQUELLO QUE SE
HA HECHO DE EL.

"J. P. SARTRE".

INDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	24
RESUMEN.....	60
DISCUSION.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	63

PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, que afecta múltiples órganos y sistemas, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes circulantes (1,2,3), con la activación del complemento, que origina una amplificación del fenómeno inflamatorio. Su nombre se deriva del latín y significa lobo; llamado así desde 1305 por el aspecto de una lesión destructiva en la piel secundaria a una mordedura de lobo. Siglos más tarde se le dió el mismo nombre a una lesión en la piel caracterizada por eritema, más que por destrucción (4).

El LES aparece con mayor frecuencia en mujeres entre los 13 y 30 años, y las edades pico están entre los 15 y 25 años siendo poco común en menores de 5 años (5,6), en los que no hay diferencia entre los sexos, mientras que en los mayores favorece 3 a 1 al sexo femenino, elevándose 6 a 1 en la segunda y tercera década de la vida (7).

Cuando la enfermedad ocurre en niños, la susceptibilidad familiar puede ser demostrada, encontrándose que aproximadamente el 25% de los casos tienen antecedentes familiares a diferencia

de los adultos que es del 5% (5.9).

La verdadera incidencia del LES es desconocida en México. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima de 0.6/100.000 habitantes de la población total, con una prevalencia en las mujeres de 1 en 1.000 habitantes (9.10). en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se diagnostican aproximadamente 10 pacientes con LES al año. Desde luego, ya que éste es un hospital de concentración, no refleja la verdadera prevalencia e incidencia de la enfermedad (11).

Se han implicado una serie de factores genéticos, endógenos, hormonales, infecciosos y ambientales como causa de este padecimiento (12,13,14), sin embargo su origen permanece incierto (15).

Para poder comprender las alteraciones celulares que se han identificado recientemente en los pacientes con LES se realiza una revisión simplificada de los linfocitos (actores fundamentales en esta enfermedad) y de sus interacciones en situaciones de normalidad. Por otro lado, se describe con brevedad como se relacionan ciertos linfocitos (T) con antígenos protéicos a través de antígenos de leucocitos humanos (HLA) expresados en las superficies celulares de las células

presentadoras de antígenos (16,17).

- 1) Con base en la expresión de marcadores de superficie (identificado mediante anticuerpos monoclonales) se han reconocido 3 líneas claramente definidas de linfocitos: células T, células B y células asesinas naturales (NK por sus siglas en inglés).
- 2) Estas células (T, B, NK) se distinguen entre sí básicamente por sus receptores para antígenos y por ciertos marcadores en la superficie celular llamados CD (siglas en inglés para clusters of differentiation) de ese modo, los linfocitos T cooperadores tienen un marcador denominado CD4+, los supresores CD8+ y las células NK CD16+. (17)
- 3) Las células T reconocen los antígenos mediante una estructura en su superficie llamada receptor de las células T para antígenos (este es un complejo denominado CD3/TCR). TCR es T cell receptor.
- 4) Las células B reconocen los antígenos mediante moléculas de inmunoglobulinas presentes en su superficie.
- 5) "Para que un linfocito T reconozca un antígeno proteico, éste debe estar procesado (en péptidos) y unido a

antígenos expresados en la superficie de células presentadoras de antígenos (monocitos, macrófagos y linfocitos B) regulados por el complejo principal de histocompatibilidad HLA puede ser de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) o de clase II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)". La interacción resultante del receptor del linfocito T con el antígeno procesado y unidos a los antígenos HLA (I y II) genera una señal (producción de interleucina-1) para la activación de los linfocitos T.

- 6) Como consecuencia de su activación, los linfocitos T (CD8+) liberan linfocinas (interleucina-2, interferón gama) que pueden aumentar la respuesta inmunitaria de otros linfocitos B y T. Por otro lado, estas células (CD8+) pueden suprimir la respuesta inmunitaria probablemente mediante la liberación de factores solubles que interfieren con la función de otras células inmunitarias. Por lo anterior, estos linfocitos se conocen como T citotóxicos supresores.
- 7) Existen un pequeño número de células T que no tienen ni el marcador CD4 ni el CD8 y se denominan CD3. Estas células se desarrollan fuera del timo, y pueden

escapar a los mecanismos que eliminan los linfocitos con alta afinidad para autopéptidos. por lo anterior es posible que tengan un papel importante en la autoinmunidad (18).

En resumen, las alteraciones inmunológicas que explican la disminución de la tolerancia inmune a los antígenos propios son diversas (19,17), reportándose principalmente disminución en la producción de interleucinas 2 (20,21), interferón (22,23,24), defecto en la función supresora de células T (25,26), activación policlonal de linfocitos B con hipergamaglobulinemia (27), deficiencia de factores del complemento (preferentemente de la vía clásica) y defecto de la depuración de complejos inmunes (28). De los autoanticuerpos que pueden estar relacionados en la formación de complejos o con el daño tisular directo, se encuentran los anticuerpos que reaccionan contra antígenos nucleares, destacándose entre ellos el DNA nativo (DNA_n), DNA desnaturalizado, proteínas ácidas S_a y ribonucleoproteínas nucleares como: RNPn SS-A (Ro) y SS-B (La). (29).

La gran variedad de manifestaciones es el resultado de un proceso inflamatorio causante del daño tisular, originado por la acción de los anticuerpos hacia múltiples estructuras como

eritrocitos, leucocitos, plaquetas, etc. o por depósitos de complejos inmunes en riñón, sistema nervioso central, u otros órganos (30,31,32). Estas anomalías se resumen en el cuadro 1.

CUADRO 1: ANORMALIDADES INMUNITARIAS SUBYACENTES EN LES.

- 1) Defectos en las células B
 - a) Activación policlonal
 - b) Producción de autoanticuerpos
- 2) Defectos en las células T
 - a) Número disminuido de linfocitos T supresores (CD8+)
 - b) Producción disminuida de interleucina-2
 - c) Los linfocitos T supresores (CD8+) de pacientes con LES sostienen, en lugar de suprimir, la producción espontánea policlonal de IgG.
 - d) Los linfocitos T supresores (CD8+) de pacientes con LES sinergizan con linfocitos T cooperadores (CD4+) para apoyar la producción de autoanticuerpos.

Los criterios de clasificación establecidos de acuerdo a la asociación de Reumatología Americana (ARA), tienen una sensibilidad y especificidad del 96% cuando cuatro o más criterios están presentes (33,34), la sensibilidad fue expresada

como el número de pacientes que fueron positivos o anormales para el criterio entre el número de sujetos en quienes se determinó su presencia, y la especificidad es expresada como el número de pacientes de una población control, sin la enfermedad por estudiar (LES), que fueron negativos o normales para el elemento buscado entre el número de enfermos en quienes se determinó su presencia.

Los criterios son los siguientes:

- 1) EXANTEMA MALAR: Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, con tendencia a no incluir los pliegues nasolabiales.
- 2) EXANTEMA DISCOIDE: Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; pueden producir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
- 3) FOTOSENSIBILIDAD: Exantema por una reacción poco común a la luz solar (descubierta por historia del paciente u observación del médico).
- 4) ULCERAS ORALES: Ulceración bucal o nasofaríngea, usualmente indolora observada por el médico.
- 5) ARTRITIS: Artritis no erosiva que afecta dos o más

articulaciones periféricas. caracterizada por sensibilidad dolorosa, hinchazón o derrame.

6) SEROSITIS:

- a) FLEURITIS: Historia convincente de dolor pleurítico. frote escuchado por el médico o pruebas de derrame pleural o.
- b) PERICARDITIS: Descubierta por electrocardiograma o frote o prueba de derrame pericárdico.

7) TRANSTORNOS RENALES:

- a) PROTEINURIA: Persistencia mayor de 0.5 gramos por día o mayor de 3+ cuando no se practicaba cuantificación o.
- b) CILINDROS CELULARES: Pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, ganglios tubulares o mixtos.

8) TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS:

- a) CONVULSIONES: En ausencia de medicamentos posibles o desarreglos metabólicos conocidos (uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico), o.
- b) PSICOSIS: En ausencia de medicamentos posibles o desarreglos metabólicos conocidos.

9) TRANSTORNOS HEMATOLOGICOS:

- a) ANEMIA HEMOLITICA con reticulocitosis
 - b) LEUCOPENIA: Menos de 4.000/mm³ en total en dos o más ocasiones.
 - c) LINFOPENIA: menos de 1500/mm³ en dos o más ocasiones.
- 10) TRASTORNOS INMUNITARIOS: Preparación de células LE positiva o. Anticuerpos anti-DNA contra DNA natural en títulos anormales o. Anti-Sm presencia de anticuerpos contra antígenos nuclear Sm o. prueba serológica falsa positiva para SIFILIS ya identificada positiva por cuando menos seis meses confirmada por la prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente o inmovilización de "TREPONEMA PALLIDUM".
- 11) ANTICUERPOS ANTINUCLEARES: Título anormal de anticuerpos antinucleares en inmunofluorescencia, o una valoración equivalente en cualquier momento o en ausencia de medicamentos que estén asociados con el "Síndrome de Lupus inducido por medicamentos".

La presentación puede ser de una forma aguda rápidamente fatal o crónica de lenta evolución. La mayoría de los niños son diagnosticados dentro de los primeros 3 a 12 meses después de que los signos y síntomas aparecen. (21).

Ya que aproximadamente el 50% de los casos de LES desarrollan alteraciones renales. Hablaremos más profundamente de ellas. éstas a su vez son de características variadas y se conocen como nefropatía lúpica (NL) (35,36). La enfermedad renal es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los sujetos con LES (37,38).

La nefropatía lúpica se desarrolla a partir de la producción de complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo y de la adhesión de factores de complemento como resultado de un aumento de anticuerpos contra nucleoproteínas, citoplasma, constituyentes de la membrana celular, mitocondrias, cardiolipinas, DNA, fosfolípidos, etc. (39). La gran mayoría de los pacientes con NL desarrollan hipocomplementemia persistente, principalmente de los componentes C3 y C4, lo que indica activación del sistema de complemento por la vía clásica y alterna. (40).

Además de las manifestaciones sistémicas de lupus eritematoso, la NL presenta signos y síntomas característicos de la afección renal. Las alteraciones clínicas más frecuentes de la NL son: a) Repercusiones sistémicas propias de lupus; b) Transtornos de la función renal; c) Alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la insuficiencia renal, y

d) Hallazgos en el examen general de orina. La nefropatía lúpica puede presentarse clínicamente como síndrome nefrítico, nefrótico o combinación de ambos, así como en forma insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, o tubulopatía única o múltiple (glucosuria, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, etc.) (35,36). La hipertensión arterial es frecuente y puede ser secundaria a hiperreninemia o quizás ocurra por disminución de la velocidad de filtración glomerular. La presentación clínica inicial es muy variable, pero predomina el síndrome nefrótico con edema, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia y proteinuria significativa mayor de 40 mg/m² de superficie corporal/h. Con frecuencia, también se añade hipertensión arterial y hematuria. (41).

La insuficiencia renal crónica (IRC) se presenta con mayor frecuencia entre los cinco y diez años de evolución de la nefritis lúpica. Aproximadamente 50% de los casos llegan a la uremia terminal en este lapso (42). Es interesante mencionar que en la mayoría de los sujetos que desarrollan IRC desaparecen las manifestaciones sistémicas de lupus, incluyendo la disminución del complemento y la frecuencia de infecciones (37).

La determinación de las pruebas inmunitarias ayuda a

complementar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y si hay actividad del mismo. En cambio la presencia de hipocomplementemia principalmente C3 y C4, determina la afección renal de la enfermedad. De hecho puede presentarse hipocomplementemia varias semanas antes de que se afecte el riñón, lo que la vuelve un factor de predicción de nefropatía lúpica en individuos con lupus sistémico (43).

La biopsia renal percutánea realizada en forma temprana es necesaria para determinar el tipo y el grado de la afección renal. Además, resulta útil en algunos casos para determinar el pronóstico a largo plazo y la terapéutica inmediata con esteroides y fármacos inmunosupresores (44).

Las indicaciones de biopsia renal son:

- 1) Proteinuria persistente (con o sin hematuria).
- 2) Elevación de creatinina sérica.
- 3) Tubulopatía asociada (glucosuria, acidosis tubular renal).
- 4) Hipocomplementemia persistente. (45)

La clasificación histopatológica de la NL y su relación con el pronóstico a largo plazo de acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud) se describen en el cuadro dos.

CUADRO 2

CLASE	HISTOLOGIA RENAL	PRONOSTICO
I	Normal	Excelente
II	Mesangial	
IIA	Alteraciones mínimas	Bueno
IIB	Glomerulonefritis mesangial	Bueno
III	Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria	Dudoso
IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa	Malo
V	Glomerulonefritis membranosa	Dudoso
VI	Esclerosis glomerular	Malo 11)

GLOMERULOS NORMALES (clase I). Se caracterizan por la ausencia de alteraciones estructurales o depósitos inmunitarios. Estos pacientes casi nunca presentan evidencia de nefropatía.

GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL (clase II). Se agregan depósitos inmunitarios al mesangio, respetando las asas capilares glomerulares. Generalmente no existen alteraciones estructurales pero la celularidad está aumentada en forma mínima (clase IIA), o

bién se aprecia un aumento uniforme de las células mesangiales (clase IIB). En la inmunofluorescencia se observa depósitos granulares de IgG, IgM, IgA, C3 y C4. Hay depósitos electrodensos más notables en las regiones paramesangiales y casi nunca se detectan alteraciones tubulointersticiales o vasculares.

GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL (clase III). Además de los depósitos mesangiales se observan depósitos de IgG, IgM, IgA, C3 y properidina en la pared capilar de casi todos los glomerulos. Hay acumulaciones densas más gruesas que corresponden a porciones de los glomerulos con lesiones hiper celulares segmentarias observados al microscopio óptico. En general, la principal inmunoglobulina identificada es la IgG, en el mesangio hay áreas segmentarias de celularidad aumentada; esto ocurre por acumulación de PMN y monocitos en la luz capilar, y proliferación mesangial.

GLOMERULONEFRITIS LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA (clase IV). Esta lesión es similar a la variedad proliferativa focal y segmentaria, excepto porque los cambios son más hartados y diseminados, e involucran más de 50% de la población glomerular. Hay importantes depósitos granulares de IgG, IgM, IgA, C3 y C5 en todas las estructuras glomerulares, en especial en la superficie

subendotelial de las paredes capilares. También se detectan depósitos de fibrina en el espacio de Bowman, lo que se asocia a la formación de mesilunas. Debido al pronóstico desfavorable a corto plazo, esta lesión se denomina glomerulonefritis rápidamente progresiva.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (clase V). Se caracteriza principalmente por los depósitos granulares de IgG, IgM, IgA, C1q, C4, C3 y Cq a lo largo de las paredes capilares. La IgG casi siempre es prominente. Hay también depósitos mesangiales detectados al microscopio electrónico. La microscopía óptica revela el engrosamiento generalizado y difuso de las paredes capilares, y las tinciones de plata muestran el aspecto en "cepillo" de la membrana basal, que corresponden a los depósitos subendoteliales, epimembranosos e intramembranosos. Se reconocen 4 variantes de acuerdo con la asociación con lesiones de las clases II, III o IV.

ESCLEROSIS GLOMERULAR (clase VI). Se caracteriza por la presencia de glomerulos con esclerosis global segmentaria, que corresponden a cambios terminales de la nefritis lúpica.

Es importante determinar la presencia de lesiones que se asocian a actividad lúpica renal al momento de practicar la

biopsia. también la existencia de otros hallazgos histopatológicos que se relacionan más bien con lesiones crónicas. La diferenciación entre lesiones agudas o crónicas es de ayuda indiscutible para determinar el pronóstico del daño renal y la posibilidad de progresión a uremia terminal, así mismo constituye un índice predictivo de respuesta potencial a los diferentes esquemas terapéuticos disponibles en un momento determinado. (46).

El tratamiento para la nefropatía lúpica depende del grado de la actividad de la enfermedad en el parénquima renal, así como del tipo de lesión histológica. Existen diferentes esquemas terapéuticos con corticosteroides e inmunosupresores. En general las lesiones histopatológicas renales que responden adecuadamente a estos esquemas son las de tipo inflamatorio (infiltrados leucocitarios y proliferativos). Las lesiones de glomerulosclerosis y fibrosis tubulointersticial difusa son de pronóstico desfavorable, a pesar del tratamiento establecido. (47).

El tratamiento del LES y su intensidad dependen de los órganos afectados. En general, los tratamientos más agresivos y prolongados están reservados para aquellos pacientes con afección

renal, del sistema nervioso central y hematológico (anemia hemolítica o trombocitopenia grave). Para 1.982 se comenzaron a proponer métodos alternativos de ciclofosfamida o azatioprina en la terapéutica de LES, y se introdujo por primera vez el tratamiento con bolos de ciclofosfamida. Los resultados iniciales no fueron concluyentes. Poco después, en estudios controlados con empleo de fármacos inmunosupresores por vía oral en pacientes con nefritis lúpica, se demostraron beneficios adicionales cuando estos agentes se combinaban con prednisona, (48) e incluso los hallazgos en las biopsias renales indicaban una mejor evolución histológica en los individuos así tratados (49).

En épocas anteriores, en el CEDI (Clínica de Enfermedad por Daño Inmunológico) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", el esquema de tratamiento para el paciente con LES y nefropatía lúpica grado IV (proliferativa difusa) o para aquellos enfermos con afección del sistema nervioso central o anemia hemolítica aguda era la siguiente: se comenzaba el tratamiento con prednisona a razón de 60 mg/m² de superficie corporal; cuya dosis se dividía en tres dosis diarias iguales. (11).

Se continuaba así durante un periodo de cuatro a seis semanas. Con un control estricto tanto del estado clínico del

paciente como de sus manifestaciones de laboratorio. Una vez completado este periodo de tratamiento, se comenzaba la disminución lenta de la prednisona a razón de 2.5 mg cada dos semanas. Cuando se alcanza una dosis de 0.5 mg/kg/día de esteroides se asocia a azatioprina a este tratamiento a razón de 0.5 a 1 mg/kg/día; evaluándose diez días después de iniciado este inmunosupresor con una biometría hemática para mantener la cuenta de leucocitos alrededor de 3000 a 3500 por mm³. Al agregar azatioprina, permitía seguir reduciendo con mínimas consecuencias la dosis de prednisona. Y reducía los efectos secundarios de los esteroides. Después de un periodo adicional de dos a cuatro semanas con esta combinación, y siempre y cuando se mantenga el control de la enfermedad, se duplicaba la dosis de esteroides y se pasaba a días alternos. En algunos casos se han podido reducir la dosis de esteroides en días alternos a razón de 2.5 a 3 mg cada dos semanas hasta mantener dosis mínimas de cinco a diez mg cada tercer día; en otros, se ha logrado discontinuar temporalmente el medicamento sin consecuencia para el paciente. En cualquier momento en que se está procurando una reducción de los esteroides, aún protegida ésta con inmunosupresores tipo azatioprina o ciclofosfamida, puede ocurrir una exacerbación de

la enfermedad. Si esto sucede, se vuelve al tratamiento previo anterior al que se presentará este efecto de rebote de la entidad. La terapéutica de mantenimiento puede durar meses o años según la respuesta del paciente. (11).

Como se mencionó anteriormente se ha propuesto el uso inicial de bolos de ciclofosfamida para pacientes con nefritis lúpica grado IV (proliferativa difusa) y en virtud de una asociación con una más rápida evolución hacia la insuficiencia renal (50).

Los pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg hasta 1 gr) se ha recomendado para el tratamiento de las manifestaciones del sistema nervioso central. (51) así como para el control de las recaídas tanto renales como extrarrenales. Su uso puede asociarse a toxicidad importante. (52). Otros de los medicamentos utilizados es la ciclosporina pero una de las limitaciones es su alto costo y su tendencia a producir insuficiencia renal e hipertensión en pacientes que en su mayoría ya sufren alteraciones renales producto de la nefropatía lúpica. Por otro lado, también se ha asociado su utilización, en el desarrollo de los linfomas de células B, incluyendo las asociadas al virus de Epstein-Barr. (53).

Actualmente se considera que en base a la intensidad y a la extensión de los órganos blancos afectados, se inicie con bolos de ciclofosfamida sobre todo por Glomerulonefritis proliferativa difusa (IV), que por su pronóstico debe limitarse la actividad lo antes posible debiendo seguir un protocolo estricto en cada paciente. (53).

El pronóstico de los pacientes con LES, en el decenio de los años de 1960, la mortalidad era cercana al 80%, la supervivencia media era menor a cinco años. Para 1980, la supervivencia a diez años

Se había invertido con respecto a la de mortalidad, siendo el 80% la primera, y la segunda, del 20%. Para 1990 se logró reducir aún más la mortalidad de LES, que varió del 13 al 19%. Por desgracia esta disminución se logró fundamentalmente en pacientes con LES de condición socioeconómica aceptable, pues la mortalidad en clases socioeconómica bajas permaneció muy por encima de esas cifras. Lo anterior se debe en muchos casos a la dificultad que tienen los enfermos más pobres para adquirir los medicamentos prescritos; además cuando los adquieren tienen problemas para seguir las instrucciones médicas que en muchas ocasiones se dan de prisa o no se proporcionan con la claridad necesaria para que los padres muchas veces analfabetas puedan

seguirlas (54.55).

El LES en niños es una enfermedad con un difícil diagnóstico en comparación a los adultos. pero gracias a la adquisición de nuevas formas terapéuticas la supervivencia a cinco años es ahora del 95% (56.57).

OBJETIVOS:

- 1) Establecer las relaciones entre el sexo y la edad del inicio.
- 2) Determinar las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio al inicio del padecimiento.
- 3) Correlacionar el daño renal con la proteinuria y el grado histopatológico.
- 4) Describir las principales complicaciones de manejo, tratamiento y de la evolución.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio retrospectivo, longitudinal, de 55 pacientes que acudieron a la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades con Daño Inmunológico (CEDI), del Hospital Infantil de México "FEDERICO GOMEZ" de Octubre de 1982 hasta Diciembre de 1993 con diagnóstico de LES, de acuerdo a los criterios de la ARA.

Se recopilaron de los expedientes clínicos los siguientes datos:

Sexo, edad de inicio, evolución del padecimiento, manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales, y complicaciones durante la evolución.

RESULTADOS:

Cincuenta y cinco pacientes con diagnóstico de LES se incluyeron en el estudio. todos cumplieron con cuatro o más criterios de la ARA. 48 pacientes fueron del sexo femenino (87.2%), y 7 del sexo masculino (12.7). con una relación de 6.8 a 1 (tabla 1. figura 1).

La edad promedio fué de 12.2 años en el sexo femenino (rango de 5 a 18 años). y de 10.5 años en el masculino (rango de 4 a 14 años). Quince niñas y un niño iniciaron antes de los 10 años. 27 niñas y 5 niños después de los 10 años y cinco niñas posterior a los 15 años (tabla 2. figura 2).

De 55 paciente con el diagnóstico inicial de LES fue en 33 casos (tabla 3).

Las manifestaciones generales que predominaron fueron: fiebre en el 50.9% (28/55), pérdida de peso 34.5% (19/55), hiporexia 5.4% (3/55), alopecia 34.5% (19/55), fenómeno de Raynaud 16.3% (9/55), (tabla 4. figura 3).

De los criterios de la ARA (figuras 4 a la 8) se encontro: Exantema malar 58.1% (33/55). Exantema discoide 7.2% (4/55). Fotosensibilidad 38.1% (22/55). Ulceras orales 27.2% (16/55). Artritis 70.9% (39/55). Serositis: Pleuritis 9% (5/55).

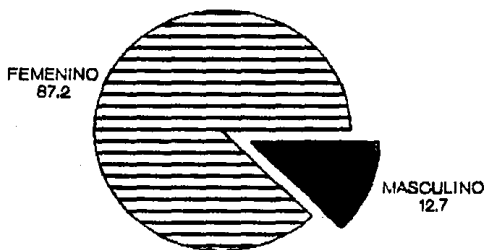
TABLA No. 1

DISTRIBUCION POR SEXO EN 55 PACIENTES CON LES

	TOTAL	PORCENTAJE
FEMENINO	48	87.2%
MASCULINO	7	12.7%
RELACION		6.8:1

FIGURA No. 1

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DISTRIBUCION POR SEXO



RELACION 6.8 A 1

55 PACIENTES

TABLA No. 2

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO EN 55 PACIENTES CON LES

	FEMENINO	MASCULINO	PORCENTAJE
MENOR DE 5 AROS	0	1	1.8
5.1 A 10 AROS	15	1	29.0
10.1 A 15 AROS	27	5	58.1
MAYOR 15 AROS	5	0	9.0
TOTAL	48	7	

FIGURA No. 2

EXPERIENCIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

NUMERO DE PACIENTES: 65



TABLA No. 3

DIAGNOSTICO INICIAL EN 55 PACIENTES CON LES

	No. CASOS	PORCENTAJE
LES	33	60%
FIEBRE EN ESTUDIO	4	7.2%
FIEBRE REUMATICA	2	3.6%
ANEMIA HEMOLITICA	6	10.9%
ARJ	8	14.5%
SINDROME NEFROTICO	3	5.4%
EMTC	2	3.6%
VASCULITIS	4	7.2%

*Algunos enfermos ingresaron con dos o más diagnósticos por presentar combinaciones de algunas manifestaciones clínicas sin llenar criterios iniciales de LES, por lo que la suma en este cuadro excede de 55 pacientes y es superior al 100%

TABLA No. 4

OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS EN 55 PACIENTES CON LES

	NIRAS	NIROS	TOTAL	FORCENTAJE
FIEBRE	24	4	28	50.9
ALOPECIA	18	1	19	34.5
PERDIDA PESO	13	3	16	29.0
HIPOREXIA	3	0	3	5.4

FIGURA No. 3

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS

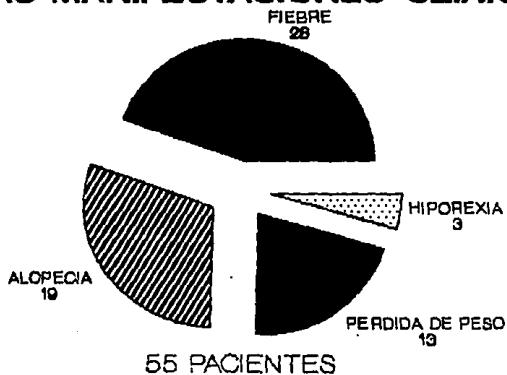
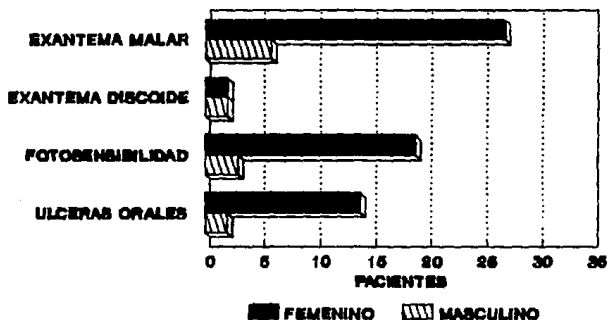


FIGURA No. 4

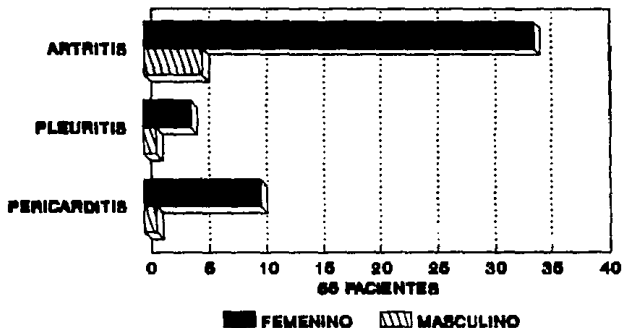
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CRITERIOS DE LA ARA



ARAIASOCIACION DE REUMATOLOGIA AMERICANA

FIGURA No. 5

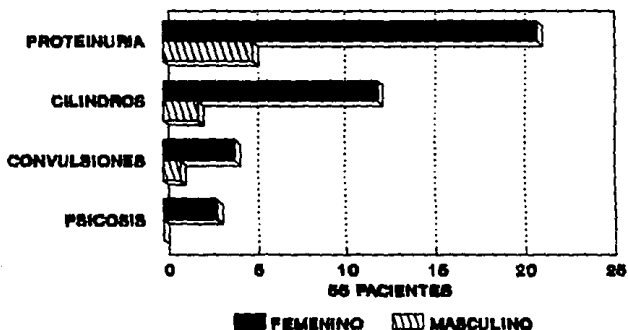
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CRITERIOS DE LA ARA



ASOCIACION DE REUMATOLOGIA AMERICANA

FIGURA No. 6

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CRITERIOS DE LA ARA



ASOCIACION DE REUMATOLOGIA AMERICANA

FIGURA No. 7

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CRITERIOS DE LA ARA

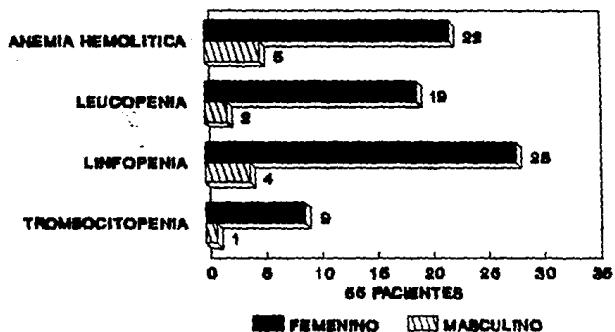
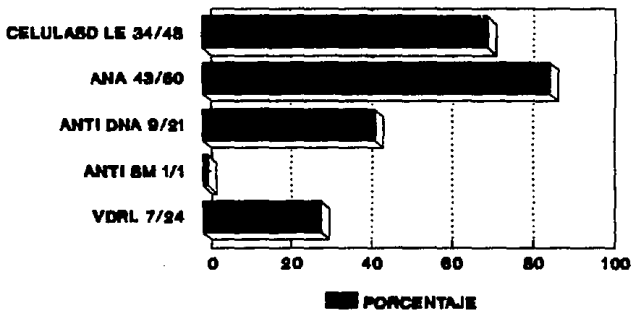


FIGURA No. 8

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CRITERIOS DE LA ARA

55 PACIENTES



ASOCIACION DE REUMATOLOGIA AMERICANA

Ferocarditis 20% (11/55). Alteraciones renales: Proteinuria 47.2% (26/55). Cilindros celulares 28.1% (12/55). Alteraciones neurológicas: Crisis convulsivas 9% (5/55). Psicosis 5.4% (3/55). Alteraciones hematológicas: Anemia hemolítica 49% (27/55). leucopenia 38.1% (21/55). Linfopenia 50.9% (28/55). Trombocitopenia 18.1% (10/55). Alteraciones inmunológicas: Células LE 70.8% (34/48) Anticuerpos anti DNA 42.8% (9/21), VDRL 28.1% (7/24). Anticuerpos antinucleares 86% (43/50).

Dentro de otras alteraciones, no incluidos en los criterios anteriores: la anemia se encontró en 15 de 24 (62.5%), VSG B de 17 (47%), TP prolongado 5 de 13 (38.4%), a nivel inmunológico la prueba de Coombs fue positiva en 16 de 25 (64%), el Factor reumatoideo fue positivo en 17 de 31 (54.8%), la PCR estuvo elevada en 16 de 27 (59.2%), la fracción C3 del complemento estuvo baja en 15 de 27 (55.5%), y C4 en 22 de 36 (61.1%). Existió con hipergamaglobulinemia en 16 pacientes de los 25 que se les determinó. (figuras 9,10).

En vista de que el daño renal es uno de los principales responsables de la morbimortalidad en el LES, mostramos los hallazgos renales en 25 pacientes de 55 (45.4%), con una evolución promedio de 5 años (rango de 10 meses a 8 años 3

FIGURA No. 9

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO OTROS HALLAZGOS HEMATOLOGICOS EN 55 PACIENTES

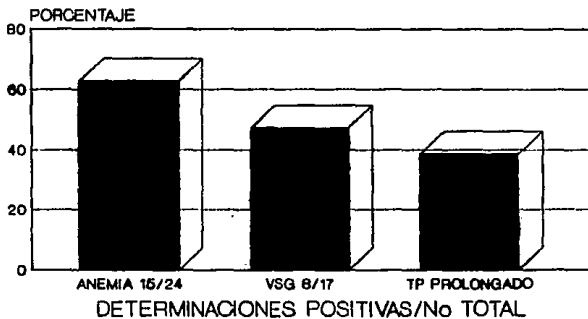
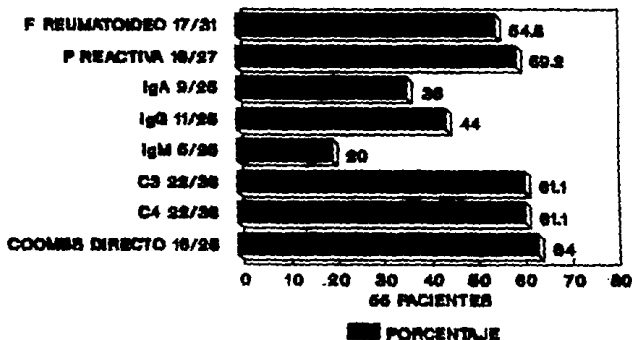


FIGURA No. 10

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO OTROS HALLAZGOS INMUNOLOGICO



meses). En los cuales 20 tuvieron compromiso al inicio de su enfermedad y cinco durante su evolución. La proteinuria la clasificamos por grupos: negativa dos pacientes, con proteinuria menor de 1 gr/L. cinco pacientes, de 1 a 3 gr/L. 7 pacientes y once pacientes con proteinuria mayor de 3 gr/L. Los cuales evolucionaron con determinación final de proteinuria: 7 pacientes con negativa, 8 menor de un gr/L., 4 en el grupo de 1 a 3 gr/L. y 6 con proteinuria mayor de 3 gr/L. (tabla 5.6, figura 11.12). De los 25 pacientes con nefropatía lúpica, se realizaron 19 biopsias renales (76%), obteniéndose 3 pacientes con glomerulonefritis mesangial difusa (G IIb), 14 pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa (IV), uno con datos de glomerulonefritis proliferativa difusa y membranoproliferativa G IV/V) y uno con glomerulonefritis membranoproliferativa (V).

Aclarando en un paciente se tomó en cuenta la última biopsia ya que inicialmente tenía el grado IV que pasó al grado V en los dos siguientes años (figura 13). En un paciente se repitió la biopsia, reportándose nuevamente en grado.

La correlación del tipo de biopsia renal con la proteína, fue la siguiente: De los tres pacientes con grado II uno tuvo de 1 a 3 gr/L. de proteína y los otros dos fue mayor de 3 gr/L. De

TABLA No. 5

DETERMINACION DE PROTEINURIA EN 55 PACIENTES CON LES

	INICIAL	FINAL
	No. ptes	No. ptes
NEGATIVA	2	7
MEJOR DE 1 GR/L.	5	8
DE 1 A 3 GR/L.	7	4
MAYOR DE 3 GR/L.	11	6

TABLA No. 6

RELACION BIOPSIA Y PROTEINURIA EN 19 PACIENTES CON LES

GRADO	No. CASOS	GR/L.		
		<1	1 A 3	>3
II	3	0	1	2
IV	14	5	2	7
IV-V	1	0	1	0
V	1	0	0	1

*Se realizaron en total 21 biopsias, pero en 2 pacientes la muestra fue inadecuada.

FIGURA No. 11

**PROTEINURIA EN 25 DE 55 PACIENTES
CON LUPUS SISTEMICO**

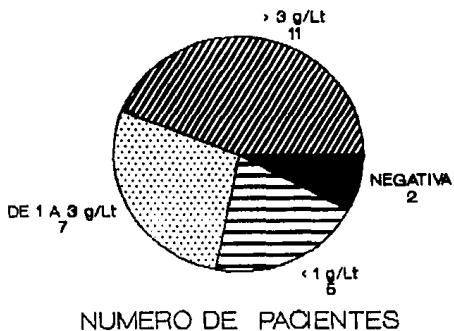


FIGURA No. 12

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ALTERACIONES RENALES

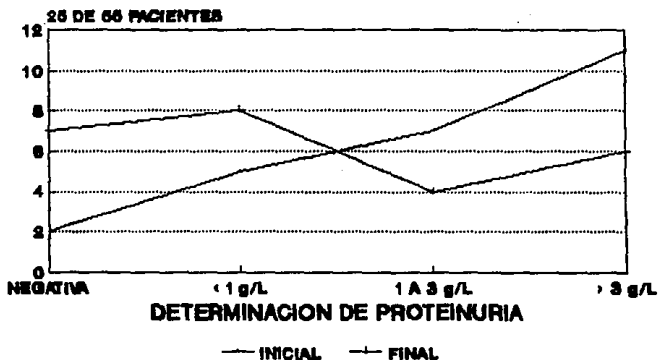
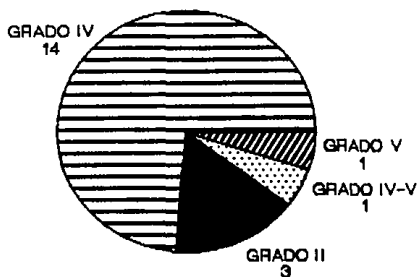


FIGURA No. 13

**18 BIOPSIAS RENALES DE 25 PACIENTES
CON NEFROPATIA LUPICA**



NUMERO DE PACIENTES

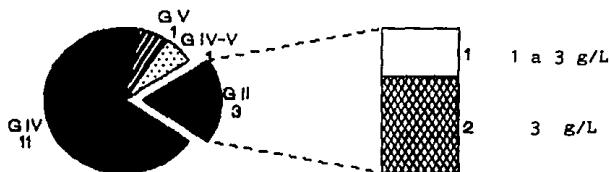
los 14 pacientes con biopsia grado IV, cinco presentaron proteinuria menor de 1 gr/L, 2 con 1 a 3 gr/L, y los 7 restantes siendo mayor de 3 gr/L. El paciente de grado IV-V y el paciente de grado V con proteinuria de 1 a 3 gr/L. De los 25 nefrópatas, 5 cursaron con insuficiencia renal terminal (con proteinuria mayor de 3 gr/L, y biopsias con GIV, GIV-V y GV) (figuras de la 14 a la 20).

Hasta junio de 1993 se había tratado con bolos de ciclofosfamida a 15 pacientes con LES y nefritis, 14 del sexo femenino y 1 del sexo masculino. Los criterios de tratamiento fueron: Glomerulonefritis proliferativa difusa confirmada mediante biopsia renal que después de un tratamiento con Prednisona a 60 mg/m² SC durante 4 a 6 semanas permanecía prácticamente igual desde el punto de vista de los parámetros de función renal, o bien éstos habían empeorado.

Los bolos de ciclofosfamida se han administrado a 14 enfermos mensualmente durante 6 meses, y después cada 3 meses hasta completar 3 años desde el inicio del manejo. Ocho pacientes continúan con bolos trimestrales; en 6 se discontinuó su uso, en 4 por defunción y en 2 por otras causas, incluyendo intolerancia al tratamiento y retiro voluntario. Los resultados en los

FIGURA No. 14

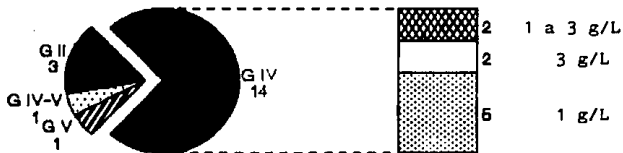
19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS CORRELACION BIOPSIA CON PROTEINURIA



GRADO HISTOPATOLOGICO PROTEINURIA g/l

FIGURA No. 15

19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS CORRELACION BIOPSIA CON PROTEINURIA

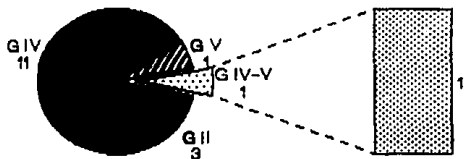


GRADO HISTOPATOLOGICO PROTEINURIA g/l

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

FIGURA No. 16

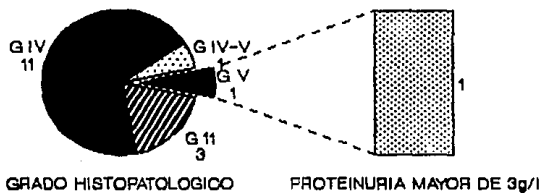
19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS CORRELACION BIOPSIA CON PROTEINURIA



BIOPSIA RENAL PROTEINURIA DE 1 A 3 g/l

FIGURA No. 17

19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS CORRELACION BIOPSIA CON PROTEINURIA



primeros enfermos que complementaron el tratamiento (con duración de 36 meses) desde el punto de vista de la evolución de la proteinuria fueron llamativos, ya que en un paciente la proteinuria disminuyó de 992 mg/m2/h en junio de 1987 a 84 mg/m2/h en diciembre de 1992 después del último bolo. El segundo sujeto tuvo una evolución de su proteinuria de 295 a 90 mg/m2/h. En otros 2 la evolución de la proteinuria fue moderada y en otro fue dramática de 250 a 39 mg/m2/h. La causa del fallecimiento en estos 4 sujetos, fueron principalmente por causas infecciosas e insuficiencia renal crónica.

Las principales complicaciones durante el manejo (con esteroides y/o inmunosupresores: Azatioprina, ciclofosfamida), fue predominantemente Síndrome de Cushing en el 67.2% (33/55), hipertensión arterial en el 45.4% (25/55), Glaucoma 14.5% (8/55), Catarata 12.7% (7/55), Retinopatía hipertensiva 3.6% (2/55), Gastritis 7.2% (5/55), Duodenitis 1.8% (1/55), alteraciones óseas 3.6% (2/55) (tabla 7).

De las complicaciones por la enfermedad durante la evolución de la misma las infecciones ocuparon el 81.8% (45/55), Vasculitis 27.2% (15/55), Alteraciones de la conducta 20% (11/55), Crisis convulsivas 9% (5/55), encefalitis 7.2% (4/55).

TABLA No. 7

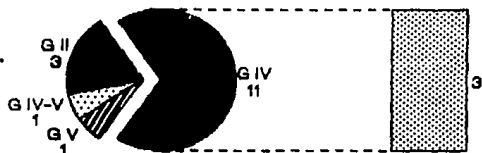
COMPLICACIONES DEL MANEJO EN 55 PACIENTES CON LES

	No. CASOS	PORCENTAJE
CUSHING	37	67.2
HTA	25	45.4
GLAUCOMA	8	14.5
CATARATA	7	12.7
RETINOPATIA	2	3.6
GASTRITIS	5	7.2
DUCDENTIS	1	1.8
ALTERACIONES OSEAS	2	3.6

Infarto cerebral, neumonitis y pericarditis en el 3.6% (2/55) (figura 21). 10 pacientes de los 55, fallecieron principalmente por causas infecciosas como se muestra en la tabla # 8.

FIGURA No. 18

19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS RELACION BIOPSIA CON INSUFICIENCIA RENAL



BIOPSIA RENAL INSUFICIENCIA TERMINAL

FIGURA No. 19

19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS RELACION BIOPSIA CON INSUFICIENCIA RENAL

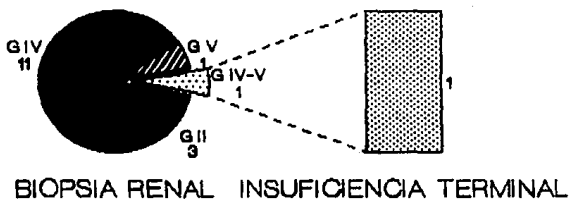


FIGURA No. 20

19 BIOPSIAS DE 25 NEFROPATIAS LUPICAS RELACION BIOPSIA CON INSUFICIENCIA RENAL

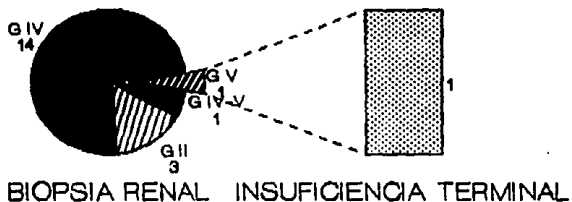


FIGURA No. 21

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EVOLUCION

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD

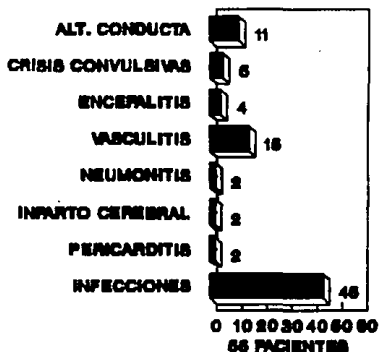


TABLA No. 8

CAUSAS DE DEFUNCION EN 10 PACIENTES CON LES

CAUSA DE DEFUNCION	EDAD/Dx.	SEXO	DURACION DE LA ENF.
1) LES. OSTEOMELITIS CRONICA. ENM EXTENSA Y EDEMA AGUDO PULMO- NAR BILATERAL.	14 A.	FEM	6 AÑOS
2) LES. ABSCESO CEREBRAL Y SEPTICEMIA.	11 A.	FEM	3 AÑOS
3) LES. NEFRITIS LUPICA IRCT, SEPTICEMIA Y TB PULMONAR.	13 A.	FEM	3 AÑOS 6 MESES
4) LES. INSUF. CARDIACA CHOQUE CARDIOGENICO	14 A.	MASC	20 MESES
5) LES. CRISIS CONVULSI- VAS. TCE.	15 A.	FEM	5 AÑOS
6) LES. SEPTICEMIA, IN- FARTO CEREBRAL MASI-	10 A.	FEM	19 MESES

- VO. MENINGITIS PURU-
LENTA. FLEBITIS MSD.
- 7) LES. ENDOCARDITIS 8 A. FEM 3 AÑOS 9 MESES
LIEBMAN-SACKS. PLEU-
RITIS FIBRINOSA. PE-
RICARDITIS ADHESIVA
CRONICA. (Ac Anti
DNA PERSISTENTE).
NEUMONIA MULTIFOCAL.
- 8) LES. NEFRITIS LUPICA 8 A. FEM. 11 MESES
IRA. HIPERCALCEMIA.
HIPONATREMIA. IVU.
- 9) LES. NEFRITIS LUPICA 7 A. MASC 7 AÑOS
IRCT. STDA.
- 10) LES. EDEMA AGUDO 13 A. FEM 6 AÑOS
PULMONAR. IRC.

RESUMEN:

El Lupus Eritematoso Sistémico es un padecimiento multisistémico, caracterizado por la producción de autoanticuerpos, con la consiguiente formación de complejos inmunes que se depositan en diversas estructuras responsables del proceso inflamatorio que dependiendo del sitio originará el cuadro clínico. Se presentan las principales manifestaciones clínicas y laboratoriales de 55 pacientes al inicio del padecimiento, donde predominaron síntomas inespecíficos, como la fiebre, astenia y adinamia, siguiendo en frecuencia las alteraciones inmunológicas, anticuerpos antinucleares (86%), artritis (70.9%), alteraciones dermatológicas (65.3%). El conocimiento de las manifestaciones más comunes en el LES son de gran valor para un diagnóstico precoz y un manejo inicial que influirán en la calidad de vida del paciente e incrementará la supervivencia.

DISCUSION:

El LES es una enfermedad multisistémica que debe ser manejada por un grupo multidisciplinario, siendo de gran valor el conocimiento de los criterios para su detección temprana e instalación de un manejo oportuno y eficaz, disminuyendo de esta manera los efectos deletéreos del padecimiento.

En esta revisión predominó el sexo femenino (relación de 6.8 a 1), con mayor frecuencia en los adolescentes, concordando con otras publicaciones (58,59), teniendo un paciente masculino de 4 años y una niña de 5 años. Con respecto a los antecedentes familiares solamente en uno de nuestros pacientes hubo historia familiar (una hermana con LES), a diferencia de lo publicado (12).

Las manifestaciones generales: fiebre, astenia y pérdida de peso concuerda con la mayoría de los trabajos publicados (59).

El diagnóstico temprano se efectuó en la mayoría de nuestros pacientes, tal vez no concuerdan estos resultados con otros trabajos porque muy probablemente el hecho de ser un hospital de concentración (tercer nivel), tiene al personal médico concientizado para esta enfermedad autoinmune.

Los criterios de la ARA fueron muy semejantes a diversas

experiencias clínicas reportadas (60,61,62), variando en la frecuencia: leucopenia, trombocitopenia, pleuritis, DNA nativo y el daño renal.

Haciendo mayor énfasis en este último, la cantidad de proteína en orina no guardó relación con el grado de lesión renal. Estableciéndose una mejoría en las determinaciones de proteína inicial y final con el manejo con bolos de ciclofosfamida como se mencionó en los resultados, calificando esto como una buena respuesta al manejo. Sin embargo, es de llamar la atención que dos de nuestros pacientes no respondió con ninguna terapia agresiva inmunosupresora, llegando al desecho.

La alta frecuencia de infecciones que se incluyeron como complicaciones se explican por la misma inmunosupresión a que está sujeto el paciente (LES + drogas citotóxicas) (63,64).

La mortalidad de una manera global fue del 16% semejante a otras publicaciones (65,66,67).

BIBLIOGRAFIA

- 1)- John A. Hardin: "The Lupus Autoantigens and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus". *Arthritis and rheumatism*. 1986; 29: 457-459.
- 2)- Mar Mannil: "Mechanisms of tissue Deposition of Immune Complexes". *J. Rheumatol*. 1987; (suppl 13) 14: 35-42.
- 3)- Rothfiel. NF. "Systemic Lupus Erythematosus: clinical aspects and treatment". En: McCarty DJ, Koopman WJ, (eds.) *Arthritis and allied conditions*. 12a ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993: 1155-1177.
- 4)- Barbara M. Ansell: "Perspectives in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus". *J. Rheumatol*. 1987; (suppl 13) 14: 177-179.
- 5)- Hiroshi Hashimoto, Hiroshi Tsuda, Takao Hirano, Yoshinari Takasaki, Takao Matsumoto: "Diferences in Clinical and Immunological Findings of systemic lupus erythematosus related to age". *J. Rheumatol* 1987; 14: 497-501.
- 6)- Fuller C. Hartney B. "Systemic lupus erythematosus in adolescents". 1991 Aug; 6: 251-257.
- 7)- Deesochok U, Tumrasuin T. "Clinical features of systemic lupus erythematosus in thai males and females". *Journal of the*

- medical association of Thailand. 1992 Mar; 75: 133-140.
- 8)- May KP, West SG, Moulds J, Kotzin EL. "Different manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome in a family with systemic lupus erythematosus". *Arthritis & Rheumatism*. 1993 Apr 36: 528-533.
- 9)- Hochberg MC: "The incidence of SLE in Baltimore". *Marunland*. 1970-1977. *Arthritis Rheum*. 1985 28: 287-292.
- 10)- Helen Emery, M.D: "Aspectos clinico de lupus eritematoso generalizado en la infancia". *Clinicas Pediatricas de Norteamerica*. España Madrid. Interamericana 1986: 1231-1245.
- 11)- Romeo S. Rodríguez, Ricardo M. Arizpe, Rebeca Gómezchico, Guillermo Ramón. "Lupus Eritematoso Sistémico". En: Romeo S. Rodríguez (1ra ed.) *Reumatología Pediatrica*. Mexico DF. Interamericana. 1993: 127-169.
- 12)- Frank C. Arnett, John D. Reveille, Raymond W. Wilson, Thomas T. Provens, and Wilma B. Bias: " Systemic lupus erythematosus Current state of the genetic hypothesis". *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1984; 14: 24-35.
- 13)- Koster King, H Kornreich, Bram Bernstein and et: "The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood". *Arthritis and Rheumatism* 1987; 31: 287-294.

- 14)- Berverly P. "Immunological memory in T cells". *Curr Opin Immunol.* 1991; 3: 355-360.
- 15)- Alfred D. Steinberg, Elizabeth S. Ravecege, Carl A. Laskin, Michael L. Miller and Robert T. Steinberg: "Genetic, environmental and cellular factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus". *Arthritis and Rheumatism.* 1982; 25: 734-743.
- 16)- Van Vlasselaer P. Strober S. TCR+, CD3+, CD4-, CD8- NS Cells produce an immunosuppressive factor which is different from IFN and TGF. *Transplant. Proc* 1991; 23: 200-202.
- 17)- Lanier L. Cells of the immune response: Lymphocytes and mononuclear phagocytes. Ed: Stites DP, Terr AI (eds.) *Basic and clinical immunology 7a ed.* Norwak: Appleton and Lange, 1991: 61-67.
- 18)- Miller ML, Magilavy DB, Warren RW. The immunologic basis of lupus. *Pediatr Clin North Amer.* 1986; 33: 1191-1202.
- 19)- Robert M. Nakamura, MD, Walter L. Binder, PhD: "Current concepts and diagnostic evaluation of autoimmune disease". *Arch Pathol Lab. Med.* 1988; 112: 869-877.
- 20)- Dauphien MJ, Kipper SB, Wofsy D, et al: "Interleukin 2 deficiency is a common feature of autoimmune mice". *J. Immu-*

vol 1981; 127: 2483-2487.

- 21)- Hayama T. Kubo N, Ikeda E, Hashimoto H, Sawada S, Horie T.
"Functional T cell subpopulations responsible for hyposecretion of IL-2 in patients with Systemic lupus erythematosus".
Clinical Rheumatology. 1991 Dec. 10: 388-394.
- 22)- Arthur D. Bankhurst: "Interferons and Systemic lupus erythematosus". Journal of Rheumatology. 1987 (Supplement 13), 14: 63-67.
- 23)- Thomas D. Geppert and Peter E. Lipsky: "Dissection of the antigen presenting function of tissue cells induced to express HLA-DR by Gamma Interferon". J. Rheumatol 1987: (Suppl 13) 14: 59-62.
- 24)- Caruso A, Stellini R, Pollara P, Foresti I, Bonfanti C.
"Expression of gamma interferon on circulating lymphocytes in viral infections". J Clin Microbiol. 1989 Jun; 27: 1426-1429.
- 25)- Josef S, Saolen, Thomas M, Chused, William M, Leiserson, J. Patton Reeves, David Alling, Alfred D. Steinberg: "Heterogeneity of Immunoregulatory T-cell subsets in Systemic lupus erythematosus". The American Journal of Medicine. 1982; 72: 783-790.
- 26)- Raznddin S, al-Janadi MA, al-Wabel AA. "Soluble interleukin

- 2 receptor levels in serum and its relationship to T cell abnormality and clinical manifestations of the disease in patients with Systemic lupus erythematosus". *Journal of Rheumatology*. 1991 Jun; 18: 831-836.
- 27)- Lar O. Salaman MR. Seifert MR. Isenberg DA. "Lymphocyte activation in systemic lupus erythematosus spontaneous production of IgG antibodies to DNA and environmental antigens in cultures of monocuclear cells". *Clin Exp Immunol*. 1988; 73: 430.
- 28)- Budman DR. Marchant EB. Steinberg AD. et al: "Increased Spontaneous activity of antibody forming cells in the peripheral blood of patients with active SLE". *Arthritis Rheum*. 1977; 20: 829-833.
- 29)- Venrooij Van WJ. "Antibodies against small nuclear ribonucleoprotein components". *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 78-84.
- 30)- Miller ML. Magilavy DB. Warren RW. "The Immunologic basis of lupus pediatric". *Clin North Amer*. 1986; 33: 1191-1202.
- 31)- Cassidy JT. "Lupus". En: Cassidy JT. Petty RE (eds.) *Textbook of pediatric rheumatology*. 2a ed Nueva York. churchill livingston. 1990: 268-272.
- 32)- Barron KS. Silverman ED. Gonzalez J. Reveille JD. "Clinical.

- serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus". *Arthritis & Rheumatism*. 1993 Mar. 36: 348-354.
- 33)- Levis RF, Weinstein A, Peterson M. et al: "A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of SLE". *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 5301-5257.
- 34)- Tam EM, Cohen AS, Fries JF et al: "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum*. 1982; 25: 1271-1277.
- 35)- Cameron S. "Nephritis in systemic lupus erythematosus". En: Edelmann JM Jr (ed). *Pediatric kidney disease*. 2a ed. Boston: Little Brown, 1992: 1407-1465.
- 36)- Hahn EH. "Nefritis lúpica: decisiones terapéuticas". *Hosp Pract (en español)* 1992; Enero: 214-221.
- 37)- Cameron JS. "Lupus and nephritis in children". *Advances in nephrology from the Necker Hospital* 1993; 22: 59-119.
- 38)- Tam EM, Cohen AS, Fries IF, Masi AT, MacShane DI, Rothfield NF. et. al. "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.

- 39)- Kashgarian M. Hoyslett JP. "Renal involvement in systemic lupus erythematosus". En: Tisher CC, Brenner BM (ed.). Renal pathology. Philadelphia: JB Lippincott. 1989: 380-408.
- 40)- Balwin DS, Lowenstein J, Rothfield N, Gallo G, McCruskey RT. "The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis". Ann Intern Med. 1970; 73: 929-942.
- 41)- Shapiro Y, Mor F, Friedler A, Wysebeek AJ, Weinberge A. "Antiproteuric effect of captopril in a patient with lupus nephritis and intractable nephrotic syndrome". Ann Rheum Dis 1990; 49: 725-727.
- 42)- Gordillo PG, Mota HF, Velázquez JL. "Lupus Eritematoso Sistémico". En: "nefrología pediátrica" México: Asociación de médicos del Hospital Infantil de México. Ediciones medicas del Hospital Infantil de México. 1976: 172-182.
- 43)- Fernández JA, Milgrom M, Burke GW, Miller J, Roth O. "Recurrence of lupus nephritis in a renal allograft with histologic transformation of the lesion". Transplantation 1990; 50: 1056-1057.
- 44)- Glossock RJ, Cohen AH, Adlen S, Werd H. "Enfermedades glomerulares secundarias". En: Brenner BM, Rector FC (ed.). El riñón. 3a ed. Buenos Aires: Panamericana. 1989: 1057-1129.

- 45)- Bajow IE, Howard A, Austin HA. "Renal disease in systemic lupus erythematosus". *Rheum Dis Clin North Amer.* 1988; 14: 117-133.
- 46)- Hecht B, Sieger N, Adler M, Kashgarian M, Hayslett JP. "Prognostic indices in lupus nephritis". *Medicine* 1970; 55: 163-181.
- 47)- Steinberg AD, Steinberg SC. "Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only". *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-949.
- 48)- Artreya EH, Cassidy JT. "Current status of the medical treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis". *Rheum Dis Clin North Amer* 1991; 17: 871-889.
- 49)- Balow JE, Austin HA, Muenz LP, et al: "Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis". *N Engl J Med* 1984; 311: 491-495.
- 50)- Lehman TJA. "Long-term outcome of systemic lupus erythematosus in childhood. What is the prognosis". *Rheum Clin North Amer.* 1991; 17: 921-930.
- 51)- Hammer O, Saltissi D. "Response of acute cerebral lupus in childhood to pulse methylprednisolone in reduced dosage". *Ann*

Rheum Dis 1986; 45: 607-610.

- 52)- Edwards JC, Snaith ML, Isenberg DA. "A double blind controlled trial of methyprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualized outcome assessments". Ann Rheum Dis 1987; 47: 773.
- 53)- Barron K, Sher MR, Silverman ED. "Intravenous Immunoglobulin therapy". Magic or Black Magic. J Rheumatol 1992; 19 (supl-33): 94-97.
- 54)- Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein EH et al. "Systemic lupus erythematosus in the first decade of life". Pediatrics 1989; 83: 235-239.
- 55)- Mc Curdy DK, Lehman TJA, Bernstein EH et al. "Lupus nephritis: prognostic factors in children". Pediatrics 1992; 89: 240-246.
- 56)- Gidden RS, Mantzouranis EC, Bord Y. "SLE in childhood clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients". Clin Immunol Immunopathol. 1983; 29: 196-210.
- 57)- Erebah M, Meyer O, Bourgeois P, Palazzo E, Kahn MF: "The actual survival rate in systemic lupus erythematosus: study of a 1976 cohort". Clinical Rheumatology. 1991; Sep. 10: 283-288.

- 58)- Bouncepegni A. Barbano GC. Pistoia V. Fasce L. Micalizzi C. Gusmano R. Cordone G: "Childhood systemic lupus erythematosus a review of 30 cases". *Clinical Experimental Rheumatology*. 1991 Jul-Aug; 9: 425-430.
- 59)- Ilcia Szer MD: "The dignosis and management of systemic lupus erythematosus in childhood". *Pediatric Annals*. 1986; 15: 596-604.
- 60)- Vitali C. Bencivelli W. Isenberg DA. Smolen JS. Snaith ML. Sciuto M. "Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the European workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European consensus study group for disease activity in SLE". *Clinical y Experimental Rheumatology*. 1992 Sep-Oct; 10: 527-539.
- 61)- Font J. Cervera R. Navarro M. Pallares L. Lopez Soto A. Vivanco J. Ingelmo M. "Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics". *Annals of the Rheumatic diseases*. 1992 Sep; 51: 1050-1052.
- 62)- Noesent JC. Sweat AJ: "Prevalencia and significance of haematological abnormalities in patients wits systemic lupus erythematosus". *Quarterly Journal of Medicines*. 1991 Jul; 80:

605-512.

- 63)- Horwitz DA: "Systemic lupus erythematosus: generalized autoimmunity arising from disordered immune regulation". En: Mc Carry DJ. Koopman WJ. eds. 12a ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993: 1185-1199.
- 64)- Giunta G. Piazza I: "Fatal septicaemia due to listeria monocytogenes in a patient with systemic lupus erythematosus receiving cyclosporin and high prednisone doses". Netherlands Journal of Medicine. 1992 Apr; 40: 197-199.
- 65)- Harris EN. Williams E. Shah DJ. De Ceulaer K: "Mortality of Jamaican patients with systemic lupus erythematosus". J Rheumatol. 1989 Apr; 28: 113-117.
- 66)- Cohen MG. Li EK: "Mortality in systemic lupus erythematosus: active disease is the most important factor". Australian y New Zealand Journal of Medicine. 1992 Feb; 22: 5-8.
- 67)- Lehman TJA. McCurdy DK. Bernstein BH. et al: "Systemic lupus erythematosus in the first decade of life". Pediatrics 1989; 83: 235-239.