

11237

109

201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Espectro Clínico del Lupus Eritematoso Sistémico en Pediatría
1980 - 1992**

TESIS

**Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatría Médica**

Dra. Angelica María Martínez Contreras

Hermosillo, Sonora Febrero 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



"ESPECTRO CLINICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
EN PEDIATRIA"
(1980 - 1992)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA PRESENTA:

DRA. ANGELICA MARIA MARTINEZ CONTRERAS.

R. Garcia
DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION
A S E S O R

ENSEÑANZA

V. Alcaraz Ortega
DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

DR. NORBERTO SOTELO CRUZ
PROFESOR ADJUNTO
A S E S O R

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"ESPECTRO CLINICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
EN PEDIATRIA"
(1980 - 1992)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA PRESENTA:

DRA. ANGELICA MARIA MARTINEZ CONTRERAS.

DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION
A S E S O R



DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
ENSEÑANZA
A S E S O R

DR. NORBERTO SOPELO CRUZ
PROFESOR ADJUNTO
A S E S O R

Agradecimientos:

A mis Padres, NICOLAS y ESPERANZA que han sido mis maestros más importantes y trascendentales en mi vida, Porque sus enseñanzas, mandamientos, dirección y sobre todo su amor incondicional se encuentran atados en mi corazón y son una guía a mi camino.

A JORGE, GUILLERMO, LETICIA, RENE, EDUARDO, EFREN, ELIZABETH Y ELSA GABRIELA, los más maravillosos hermanos del mundo, gracias por su alto y profundo amor para mi.

A LETICIA, ROSALBA, MARY, PATY y FELIPE, los mejores cuñados.

A ustedes NIÑOS, quiens sin conocerme, depositaron en mi toda su confianza y me dieron la oportunidad de ser Pediatra.

Al DR. NORBERTO SOTELO CRUZ y DR. RAMIRO GARCIA, por sus conocimientos y guía en mi preparación y por ayudarme a realizar este trabajo.

A los Drs. ADRIANA SOTELO, COONS MOLINA y RAFAEL OVIELLA, por facilitarme material y apoyo en realización de éste trabajo.

A los Drs ALBERTO B. SOTO y RAMON CASTRO - por su continuo apoyo.

A MARY CARMEN, LULU y GABRIEL, por su gran apoyo.

A mis MAESTROS, COMPAÑEROS y AMIGOS, - por ser lo que son.

Agradezco:

A dios, por que de Tí emana la sabiduría,
y de tu boca viene el conocimiento y la
inteligencia,- Pr. 2:6

Y dices en tú palabra:

Bienaventurado el hombre que halla la
sabiduría,

Y que obtiene la inteligencia,

Porque su mercadería es mejor que la
mercadería de la plata,

Y sus frutos más que el oro fino.

Más preciosa es que las piedras preciosas;

Y todo lo que puedes desear, no se puede
comparar a ella,- Pr. 3: 13-15.

Sabiduría ante todo, adquiere sabiduría,

Y ante toda posesión adquiere inteligencia.

Engrandécela, y ella te engrandecerá,

Ella te honrará, cuanto tú la hubieres
abrazado.

Adorno de gracia dará a tu cabeza,

Y corona de hermosura te entregará. -Pr. 4:7-9

I N D I C E

Página

DEFINICION

TRANSFONDO HISTORICO

FRECUENCIA, EDAD, SEXO Y DISTRIBUCION

ETIOPATOGENIA

MANIFESTACIONES CLINICAS

DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

TERAPEUTICAS POSIBLES A FUTURO PARA EL LES

COMPLICACIONES

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

PRONOSTICO

OBJETIVO, CRITERIOS DE INCLUSION, CRITERIOS DE EXLUSION

RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

DEFINICION

El Lupus Eritematoso Sistémico, se define como una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la formación de anticuerpos y complejos inmunes, que midan la respuesta inflamatoria, pudiendo afectar diversos órganos y sistemas, dando por una gran complejidad en sus manifestaciones clínicas, así como en su gravedad. La historia natural es imprevisible, usualmente es progresiva, y con desenlace fatal si no se trata, pero puede remitir espontáneamente, ó ser subclínica durante años. Su presentación en niños, y sobre todo en aquéllos del sexo masculino es infrecuente y con un curso más agudo y grave (1,2,19,22).

TRANSFONDO HISTORICO

Desde los años 460-370 a.c. Hipócrates ya describía el Lupus como "Herpes Esthiomenos". Herburnes Tours en el año 916 a.c. fue el primero en aplicar el término de "Lupus" derivado del latín que significa lobo, debido a la naturaleza de las lesiones, en los siguientes siglos se registraron otras descripciones por Rogerius, Paracelsus, Manardi, Amateus, Lusitanos y Sennert.

La primer descripción clara del lupus Eritematoso, fue dada por Bielt y reportada por Cazenova bajo el término de "Eritema Centrífugo" en 1833, apareciendo la primera ilustración del Iupus Eritematoso Discoide en la tercera edición de la monografía realizada por Cazenova y schedel, publicada en 1838, Ferdinand Von Hebra introdujo la famosa similitud de las lesiones de cara con "Alas de mariposa" en 1846. En 1850 el término de Iupus Eritematoso fue introducido por Cazenova para definir una enfermedad poco común, crónico y de poca severidad, restringido a piel. Moritz Kaposi yerno de Von Hebra, en 1872 se encargó de efectuar la primera correlación clínico-patológica del IE, llamándole la atención las lesiones inespecíficas de diversos órganos y describe la naturaleza sistémica del IE, (que anteriormente se limitaba a condiciones exclusivamente de la piel), proponiendo dos formas: Discoide y Sistémica, y reconoce su pronóstico potencialmente fatal, además considera la Clorosis,

tuberculosis y la anemia como complicaciones secundarias al lupus eritematoso sistémico. En una serie de tres publicaciones entre 1895 a 1903 Williams Osler describió las lesiones de los pequeños vasos como propios de la enfermedad, considerándola ya esenciales en la patogenia, expandiendo el concepto de lupus eritematoso sistémico, y en la tercera publicación de Osler, describe las complicaciones viscerales como la artritis, neumonía, alteración del SNC, en los pacientes afectados, pero de las complicaciones más graves dentro de éstas consideró las crisis gastrointestinales, endocarditis, pericarditis, nefritis aguda y el sangrado.

Baert, Klemperer y Schifrin hicieron una gran contribución al asociar la clínica con los hallazgos patológicos de 13 de las 23 necropsias realizadas en el Hospital Síni de New York, al describir la presencia de "asas de alambre" en los glomérulos.

En 1936, Lyon hace mención del desarrollo de IES en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopenica idiopática 5 meses después de la esplenectomía con cuenta plaquetaria normal, además de sugerir la participación del sistema inmune en esta enfermedad.

No fue hasta 1940 cuando Hargraves y colaboradores demostraron el fenómeno de la célula IE en médula ósea facilitando el diagnóstico, y se dió el primer paso para desenmascarar la enfermedad, y da un concepto de la naturaleza autoinmune del IES.

Coons descubre la detección de anticuerpos anti-nucleares bajo inmunofluorescencia en la sangre y plasma de los pacientes con LES, y determinó el padecimiento como una enfermedad autoinmune, el valor de ésta técnica hasta la fecha es muy importante para el diagnóstico. Mc Devitt describió la participación del sistema HLA por la primera evaluación de los haplotipos en LES. Coley y Hartmann describieron el Lupus anticoagulante y en 1993 Harris y cols. identificaron un grupo de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes afectados por el LES. En 1984 Urowitz y cols. hacen una reevaluación de los criterios para LES propuesta por la Asociación de Reumatología Americana, Tan E.M. ya antes (1982) había publicado la clasificación de los criterios diagnósticos del LES reconocida por la ARA. El Instituto Nacional de la Salud Pública que el pronóstico bajo biopsia renal y el control posterior de la nefritis lupica tal vez sea lo más importante a realizar en este tipo de pacientes.

Así la terapia severa, el tratamiento de la enfermedad es más agresiva que hace 15 años, utilizando tratamientos estandar como es citotóxicos combinados con esteroides, altas dosis de esteroides por bolos intravenosos, o solamente citotóxicos. Estan en experimentación protocolos que utilizan múltiples técnicas inmunomodulatorias como son aferesis, y anticuerpos monoclonales contra células T. Esta en proyecto el desarrollo de receptores antagonistas citokinas y anticuerpo monoclonales contra células y componentes humorales que modulan la respuesta inflamatorias.

El Lupus Eritematoso Sistémico, es una de las enfermedades más estudiadas en los últimos 150 años, y los investigadores más asiduos de ésta enfermedad entre ellos Wallace, Jhon H., Talbott y otros más, reconocen que para conocer la etiología de la enfermedad necesitan otros 150 años de estudios. (1)

FRECUENCIA, EDAD, SEXO Y DISTRIBUCION

La verdadera incidencia y prevalencia del LES, en niños aún no es conocida, pero se estima de 5,000 a 10,000 niños con IES, dato proporcionado por el Centro Regional de Los Angeles California en los E.U.

Algunos autores consideran que el IES es poco frecuente en menores de 15 años, grupo que constituye el 5 al 10% de los pacientes con LES en la Clínica Mayo. En México se desconoce la frecuencia.

La edad y sexo se ajusta a la prevalencia del IES en negros, orientales e hispanos donde es más frecuente que los niños blancos. La influencia del sexo femenino, edad y raza es aún más fuerte cuando la enfermedad se presenta en la pubertad y post-pubertad en los niños de varias razas. Para el varon niño la frecuencia del IES es alrededor 1/100,000 de los 1 a los 9 años, de 1.6/100,000 de los 10 a los 19 años (con un 60% de incremento en la pubertad es de 1.27 a 4.40/100,000, para la femenina de color es de 3.7 a 19.86/100,000 y para la femenina oriental es de 6.16 a 31.14/100,000, en la femenina hispana fue de 4.6 a 13.00/100,000. Por tanto, se describe mayor frecuencia de IES en la raza negra y oriental, sin embargo en los EUA se reporta IES en un 72% en blancos, 11% en negros, 8% en hispanos, 6% en asiáticos y 3% en otras razas, éste debido a que EUA es un país cosmopolita donde predomina la raza caucásica.
(1,5,7,10,21,40)

La relación femenino-masculino en adultos es de 5. a 8.4:1 sobre todo en la segunda y tercera década de la vida, reduciéndose hasta un 2:1 en menores de 10 años. (1,8) El fenómeno se explica por lo siguiente: La enfermedad ataca a las mujeres cuando la concentración de estrógenos se encuentra más alta (vida productiva), las enfermas de LES que toman anticonceptivos con estrógenos exacerbaban el problema. Los hombres rara vez se enferman, pero el problema es más frecuente en quienes tienen el Síndrome de Klinefelter. Por otra parte Lehman en su estudio de LES en la primera década de la vida, hace la comparación de las manifestaciones clínicas entre un grupo de niños menores de 10 años (23 niños y pacientes entre 10 a 20 años (82 personas) sin haber gran diferencia en cuanto al sexo, raza, historia familiar, modo y comienzo, morbilidad y mortalidad, aunque concluye que el comienzo de la enfermedad tempranamente puede ser debido a una predisposición genética y la influencia de las hormonas sexuales no juega un rol importante en el comienzo de la enfermedad. (1,5,6) La historia familiar presente se reporta hasta un 30% en los adultos y niños con LES, (3,5) en los cuales un 50% corresponde a LES y el restante a otras enfermedades autoinmunes, en la que predomina la Artritis Reumatoide Juvenil.

ETIOPATOGENIA

La etiología del LES es desconocida, pero al igual que en muchas enfermedades crónicas, interactúan diversos factores en la patogénesis de manera compleja. Así, tenemos factores del huésped que pueden ser: genéticos, inmunológicos, endocrinos, metabólicos, circulatorios, etc. Por otro lado, agentes infecciosos y las influencias ambientales, todos participan de manera compleja en la patogénesis. (1,2)

GENETICOS: En las últimas dos décadas, se está esclareciendo que el factor genético juega un papel muy importante en la etiología patogénica del LES. En reportes recientes se presentan que el LES frecuentemente se puede encontrar en varias personas en una familia, y asintomáticos en parentes con una alteración inmunológica. La más notable es el incremento de ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLAs) acompañado de un complejo de histocompatibilidad más elevado (MHC) en pacientes con LES, además de tempranas deficiencias hereditarias de componentes del sistema del complemento, algunos de los cuales se han encontrado en el sistema de histocompatibilidad (MHC).

Aún no se conoce un gen específico para el LES como en otras enfermedades genéticamente bien definidas, pero se habla de varios genes no enlazados, que interactúan entre sí y con factores ambientales para causar las manifestaciones de la enfermedad, como ocurre en el ratón negro de Nueva Zelanda (NZW). El MCH o HLA en el humano se encuentra en

el brazo corto del cromosoma 6, a lo mínimo 3 distintas regiones funcionales han sido definidas, MHC (o HIA) clases I, II y III, hay un incremento del LES de familiares de éstos pacientes, observándose también un incremento de anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia, además de encontrarse asintomáticos. Se reporta la presencia de la enfermedad en hermanos gemelos monocigotos hasta un 63%.

En pacientes con Síndrome Klinefelter asociado LES se ha postulado la posibilidad que su estado autoinmune este relacionado con aberraciones cromosómicas. (1,41)

Con los recientes avances en la genética molecular, ya es posible examinar asociaciones previas de éstos genes a un nivel más básico.

INMUNOLOGICOS: Un incremento en la frecuencia del LES en la infancia, ocurre en niños con defectos en el sistema inmune, especialmente defectos en el sistema de complemento (C_2 y C_4), ésto puede ocurrir debido a que genes que controlan la síntesis de C_4 están fuertemente asociados con el complejo de histocompatibilidad HIA. Puede encontrarse hasta en un 4.6% deficiencia de inmunoglobulina A en niños con LES.

La alteración fundamental es la pérdida de tolerancia a los propios antígenos, ambos sistemas T y B se encuentran alterados, encontrándose en el suero gran cantidad de anticuerpos. Steinberg y cols., mediante sus investigaciones en ratones, demuestran la tolerancia de los linfocitos B y T, en los cuales podemos entender algunos puntos desconoci-

dos de la enfermedad. En sus trabajos utilizados dos cepas de ratones, los ratones negros de Nueva Zelanda (NBZ) que se caracterizan por desarrollar un modelo de la enfermedad (lupus murino) y los ratones con sistema inmunológico normal (DBA), cepa original de la que se deriva la NBZ, y por lo tanto es singénica. La cepa NBZ posee linfocitos T ó B anormales. mientras que la DBA poseen los mismos pero normal (no desarrollaron la enfermedad), y así se entremezclan las poblaciones, se podrá observar las resultantes en cuanto al desarrollo de la enfermedad. Así, al administrar linfocitos T (timocitos) de cepa DBA a ratones de cepa NBZ se prevenía la aparición de la enfermedad. Ello demuestra que la participación de los timocitos en la enfermedad no es un evento pasivo, y gran parte de las respuestas alteradas se deben a la pérdida de la tolerancia en los linfocitos T.

Siguiendo el mismo planteamiento de trabajo, y administrando células inmaduras se ha llegado a concluir que el defecto esta presente desde etapas muy tempranas en la maduración de las células de respuesta inmune, quizás, en las células pluripotenciales de médula ósea. lo interesante para el objetivo de éste trabajo, es la estrecha relación que existe entre el defecto del linfocito T y las hormonas sexuales. Cuando los ratones con timectomizados al nacimiento, y posteriormente radiados subletalmente en la vida adulta, se destruye por completo su sistema inmune, y fallecen a no ser que se restituyan con médula ósea y timocitos de

otro animal sinérgico. Si utilizan la misma cepa, el comportamiento varía de acuerdo al sexo del animal reconstituido. Así, cuando se utilizan timocitos y médula ósea de cepa DBA ningún animal desarrolló la enfermedad, mientras que si se utilizan cepa NZB, todos la desarrollan, y si los timocitos fueron de NZB y la médula ósea de DBA únicamente las hembras enfermaron; llegando a la conclusión que por lo menos existen dos comportamientos celulares que participan en la enfermedad, uno derivado del timo, y susceptible de ser regulado por las hormonas andrógenas, y el otro proviene de médula ósea (linfocitos B) y no es controlado por elementos hormonales. En humanos se puede concluir que los varones que padecen la enfermedad, poseen una carga genética que rebasa efectos andrógenos protectores.

Las alteraciones en los linfocitos B se caracterizan por una hiperproliferación espontánea, con una producción de anticuerpos que poseen capacidad de reaccionar con antígenos propios. Estudios en modelos animales indican que la activación policlonal en animales genéticamente predispuestos a desarrollar la enfermedad. La magnitud de ésta respuesta policlonal predice la severidad de la enfermedad, y finalmente el contacto frecuente con los autoantígenos estimulan y perpetúan la producción de autoanticuerpos (30,31).

Es difícil establecer el factor que participa en la activación policlonal en humanos, sin embargo por observación en animales predispuestos se conoce, ya que la cantidad de linfocitos B es de por sí mayor que en el resto de la



lúpico y anticuerpos anticardiolipina, atribuyendo éste evento a anticuerpos que alteran a fosfolípidos situados en el complejo activador protombina; la trombocitopenia se ha correlacionado con anticuerpos anticardiolipina y puede ser atribuible a anticuerpos contra los fosfolípidos en la membrana plaquetaria; en sus estudios, hubo una relación de éstos anticuerpos, con el desarrollo de nefr

Los reportes en la literatura acerca de la presencia del anticuagulante lúpico es aún limitada, aunque los resultados obtenidos por el momento podrían sugerir que el anticuagulante lúpico en los niños puede ser más común de los que creemos (1,2,13,14,23,32,51).

ENDOCRINOS: Se atribuye un importante papel etiopatogénico a las hormonas sexuales femeninas, en especial a los estrógenos: debido a la mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres, sobre todo en la edad fértil, y notable reducción durante la pubertad, la menopausia y en alteraciones gonadales. Se ha reportado mayor frecuencia en pacientes que cursan con Síndrome de Klinefelter que cursan con datos de hiperestrogenismo. En pacientes que reciben anticonceptivos orales, también se ha reportado un incremento en la frecuencia de lupus eritematoso sistémico. Desde años de 1898 Calzolari menciona la relación estrecha entre el sistema inmunológico y las hormonas gonadales, quién demostró una hiperplasia tímica en animales prepúberes castrados 38.

Pacientes con LES en ambos sexos muestra una alteración del metabolismo del estrógeno, ya que hay incremento en

la hormona 16 alfa-hidroxiación de estrona, consecuentemente elevación de la 16-alfa-hidroxiestrona. Algunos estudios refieren que la deficiencia androgénica en los varones no parece ser importante para el desarrollo del IES y por lo tanto los andrógenos no juegan un papel protector en la expresión del IES. Algunas mujeres muestran una disminución de los andrógenos debido a un incremento en la oxidación de testosterona a androsterona 38.

Estudios experimentales en ratones NZB/NZW reportan una sobrevida significativamente mayor en machos, y la castración de éstos aceleró notablemente la mortalidad, a la misma tasa que las hembras, sugiriendo que las hormonas sexuales masculinas suprimen el desarrollo de autoinmunidad comparados con los hallazgos en hembras, y la castración en el macho anula dicho efecto. Otro estudio reporta que aunque la castración en hembras no aminora la enfermedad, un efecto terapéutico puede ser observado administrando hormonas masculinas en las hembras, argumentando que los andrógenos mantienen la actividad de Interleucina 2 en lupus murino, sugiriendo una relación entre las hormonas sexuales y moduladores inmunológicos (34).

En estudios recientes sugieren un papel de la prolactina se encuentran en la respuesta inmune. los receptores para la prolactina se encuentran en la pared de los linfocitos. En animales hipofisectomizados, la inhibición de la secreción de la prolactina puede disminuir la respuesta inmunológica. En los varones con lupus eritematoso sistémico la prolactina basal esta elevada, y esto puede dismi-

nuirse con cloroquina. Con todo ésto, es por lo cual se atribuye a las hormonas sexuales femeninas trastornos en la inmunoregulación. Pero hay que recordar que el LES por si mismo puede alterar la función endocrina, así también la terapia usada por el LES, con agentes alquilantes, incluyendo la ciclofosfamida puede causar aplasia de células germinales (33).

INFECCIOSOS: Se han estudiado ratones con cepas de NZB, con lupus eritematoso sistémico, refiriendo la presencia de virus de leucemia murina en títulos elevados, éste no se ha reportado en humanos, se cree que éstos virus pueden convertirse en genes (virógenos), los cuales pueden manifestarse en los ratones en determinadas circunstancias y volverse inmunogénicos, conduciendo a la formación de anticuerpos antivirales. Por tanto se cree que el lupus murino es primariamente de origen genético, y que el papel del virus es únicamente precipitante. Por otra parte, se sabe que los virus pueden interferir en el funcionamiento normal del sistema inmune; otros agentes que probablemente estén implicados en la inducción o la activación del LES son los parásitos (tripanosoma), mycobacterias y retrovirus. además se ha relacionado con antecedentes de infección viral con la inhibición transitoria de la coagulación, en presencia del anti-coagulante lúpico. Por otra parte, Wallace y cols. reporta como posible factor precipitante para la inducción de la enfermedad del tejido conectivo, en particular al LES, a virus como: Myxocirus, reovirus, virus del sarampión,

rubeóla, parainfluenza, parotiditis, Epstein-Bàrr, onocirus tipo C y retrovirus tipo C; de las bacterias menciona que puede ser inductoras de ésta alteración las células de la pared del estreptococo y el componente lipopolisacárido (1).

MEDICAMENTOS: Se ha reportado una enfermedad similar al lupus eritematoso sistémico después de ingerir ciertos medicamentos, principalmente la hidralazina, otros medicamentos como: sulfonamidas, carbamacepina, procainamida, fenilbutazona, isoniacida, tartrazina, colchinina, estrógenos, metildopa, quinidina y la clorpromazina. El cuadro clínico generalmente es de poca importancia y se resuelve al suspender el medicamento, Estas sustancias pueden actuar como haptenos al unirse a las proteínas asodas al DNA u otras nucleoproteínas precipitando a la enfermedad en un individuo genéticamente predispuesto (1,34,36).

FOTOSENSIBILIDAD: Se ha sugerido que la radiación ultravioleta causa citólisis y libera DNA inmunogénico, éste a su vez puede aumentar la producción de anticuerpos anti-DNA causando exacerbación del IES, sobre todo en manifestaciones como fatiga artritis, exantema malar y miositis. Por lo cual se le considera a la luz ultravioleta más que etiología, un exacerbador o desencadenante de la enfermedad (27,40).

AGENTES QUIMICOS: Las aminas aromáticas o hidrazinas se les consideran drogas que incrementan el riezgo para el lupus en pacientes expuestos. Estas drogas son metabolizadas mediante la ruta acetilación. Se ha reportado estudios de drogas relacionadas con el lupus y la formación de anti-

cuerpos, en donde su incremento se ha observado en individuos en quienes son genéticamente lentos acetiladores. Estas sustancias son consideradas agentes potencialmente incitantes en el desarrollo del LES. La hidrazina y sus derivados se encuentran en una gran variedad de compuestos utilizados en la agricultura y en la industria; principalmente actúan como intermediarios en la síntesis de plásticos, anticorrosivos, gomas, herbicidas, pesticidas, suplementos fotográficos, preservativos, textiles, tintes y fármacos, pueden encontrarse naturalmente en el tabaco, el humo del tabaco, champiñones y en el penicillium.

Otros agentes químicos se incluye a la cocaína, los metales como el mercurio, oro y cadmio, aceites comestibles adulterados con anilina o con acetanilida. Eosina contenida en la pintura para labios y usadas en laboratorio para colorear telas, se han relacionado con rash por fotosensibilidad y dermatitis por contacto en estos pacientes. Se ha reportado la relación de los injertos de parafina y silicones con enfermedad inflamatoria autoinmunes (1).

FACTORES DIETÉTICOS: Se han reportado estudios realizados en monos femeninos de la especie cynomolgus macaques un síndrome parecido al LES, al comer dietas semipurificadas conteniendo 40% de alfalfa, se relaciona al aminoácido L-Canavaina (componente de la alfalfa) inducir este síndrome donde se encuentra anticuerpos antinucleares, elevación de los anticuerpos anti-DNA, células LE, grados variables de hipocomplementaria, anemia, alopecia, dermatitis, síndrome

me nefrótico en presencia de enfermedad sistémica. En humanos se ha detectado anticuerpos antinucleares y pancitopenia en personas que ingieren alfalfa. El triptofano se ha relacionado con el síndrome eosinofílico en la patogenesis de esta enfermedad (1).

DIETA: La comida que contiene serolenos (apio, perejil, higo) potencialmente pueden incrementar la fotosensibilidad. Hidrazinas contenidas en los champiñones, algunos colorantes artificiales (tartrazina) la alfalfa y algunas legumbres se ha relacionado con LES (1). Estudios realizados en ratones con LES han mostrando que las manipulaciones dietéticas pueden mejorar la enfermedad en un grado muy manifiesto. Puede haber varios mecanismos causantes, por ejemplo: la restricción en general de calorías proteínas y grasas pueden mejorar en un grado muy notable el período de vida, inhibir el desarrollo de una vasculitis o glomerulonefritis en los ratones NZB con tendencia al LES. Esto puede deberse a la restricción al acceso de un sistema inmunitario hiperactivo a los nutrientes utilizados para la elaboración de mediadores de la inflamación.

Otro recurso para controlar el LES en ratones por medio de la dieta, ha sido la administración de aceite de pescado con ácido eicosapentaenoico que es un análogo de un precursor de las prostaglandinas.

En el reporte de Thonner y cols. en donde se restringió a la dieta grasas poliinsaturadas y la enriqueció con grasa saturada llevada por 17 pacientes con LES en un tiempo de

12 meses, reportó una reducción significativa en el número de pacientes con enfermedad activa y reducción en la ingestión de prednisona.

Por otra parte, en dos estudios, uno de ellos realizado por Steinberg y cols., en donde a pacientes se les dió por 6 meses 10 a 20 cápsulas de Max EPA diariamente, y no se detectó ningún beneficio (1,4,27). En la actualidad, la mejor recomendación que puede hacerse para un niño con IES es proporcionarle una dieta normal bien balanceada. Naturalmente, puede indicarse dietas con restricción de sodio en los pacientes con enfermedad renal crónica significativa (27)

OTROS FACTORES: Existe una relación estrecha entre stress emocional y la activación de la enfermedad; trabajadores expuestos al vynil, asbesto o sílica puede haber reactivación del IES. Los tintes del cabello que contiene aminos aromáticas reactivas, incrementan el riesgo para el lupus en pacientes expuestos (1,4,40).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Fiebre inexplicable, malestar general y pérdida de peso son las manifestaciones más comunes del IES en los niños y los adolescentes.

Por lo tanto, estos síntomas pueden estar asociadas a enfermedades sistémicas crónicas, y los signos físicos que podemos encontrar son los siguientes: Artritis o rash fotosensible; hematuria o proteinuria, hipocomplementaria y algunas otras enfermedades pueden ser encontradas, pero su presencia no tiene gran importancia como las ya mencionadas. En la evaluación inicial, los pacientes y los familiares de éstos frecuentemente no describen algunos hallazgos como son la alopecia y la fotosensibilidad, a menos que se les pregunte específicamente, ya que no relacionan estos signos con las manifestaciones presentes.

En contraste de niños y adolescentes en quienes cursan con enfermedad crónica, algunos niños y adolescentes con IES presentan una enfermedad aguda, manifestaciones por anemia aguda y grave, sicosis, uremia, hemorragia pulmonar ó septicemia como manifestación inicial.

El diagnóstico de IES en los niños y adolescentes se basa en los criterios formulados por la Asociación de Reumatología Americana. En los adultos se requieren 4 criterios para hacer el diagnóstico.

La clasificación para el IES "definitiva", esta basado en reunir por lo menos 4 criterios, para el IES no podría

ser automáticamente descartado en niños en quienes solamente reúnen 3 criterios.

Los criterios de la Asociación de Reumatología Americana, son una guía beneficiosa, pero al contar con 3 criterios no excluye definitivamente al lupus eritematoso sistémico.

El exámen de los anticuerpos antinucleares es útil, pero un exámen positivo no es suficiente para el diagnóstico del LES en niños (1).

En la tabla 1 se presentan los hallazgos de Cassidy y King, representando dos series pediátricas, estas series se comparan con la serie de Wallace hecha en adultos (1).

Tabla 1

PARAMETROS No. CASOS	CASSIDY 1977	KING 1977	WALLACE 1991
Daño renal	86	61	28
Hipertensión	28	-	25
Signos músculo-esqueléticos	76	79	91
Signos cutáneos	76	70	55
Fotosensibilidad	16	-	37
Alopecia	20	-	31
Úlcera nasal y oral	16	-	19
Daño cardíaco	47	17	12
Daño pulmonar	36	19	12
Daño al SNC	31	-	11
Anemia	47	-	30
Leucopenia	71	-	51
Trombocitopenia	24	-	16

DATOS GENERALES: Anorexia, pérdida de peso, malestar general y fatiga se reportan practicamente en todos los casos. La fiebre es común pero debe ser distinguida de infecciones concomitantes.

DAÑO RENAL: El daño renal es evidente en aproximadamente dos terceras partes de niños y adolescentes con IES, otros autores reportan compromiso renal en IES de hasta 60 a 90% y refieren que puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad (19).

Se puede manifestar como una leve glomerulonefritis con sedimentos urinario normal o como una falla renal súbita. Los signos más comunes de daño renal son: hematuria, protei-nuria e hipertensión; aunque en algunos niños puede presentar malestar general, cefálea, edema de pies y/o edema palpebral (en presencia de síndrome nefrótico).

En los niños los signos de daño renal son comunmente silenciosos. También se puede integrar un síndrome nefrítico, Síndrome nefrótico e insuficiencia renal de diferentes gra-dos. Particularmente en los pacientes pediátricos y en los varones de cualquier edad, el curso de la enfermedad renal es más temprano y más grave (19).

Se recomienda practicar exámenes de laboratorio para valorar el funcionamiento renal en todos pacientes diagnosti-cados con IES, y documentarse se procederá a la biopsia renal para determinar el daño renal histológico con fines pronósti-cos y de tratamiento (1).

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Esta puede ser la primera manifestación del IES, o presentarse durante su evolución, sicósis, cambio súbito en la personalidad, corea, mielitis transversa, neuropatía periférica y pseudotu-mora cerebral pueden estar manifestándose en niños con IES. Cambios sutiles en el SNC incluyen disminución de la memoria

(a hechos recientes) y debilitamiento en laborar juicios, y son manifestaciones más comunes del SNC. Aunque estas manifestaciones pueden ser atribuibles a la terapia esteroides ó a un stress emocional, se ha visto que ocurre con gran frecuencia en niños con LES que en los niños con enfermedad reumática que reciben la misma dosis de corticoesteroides (1). Los adolescentes con LES frecuentemente presentan dificultades en el cumplimiento de su tratamiento ó en sus cuidados, debido al comportamiento propio de su edad, lo cual puede contribuir a cambios rápidos en la evolución de la enfermedad, presentando síntomas físicos agudizados y con consecuencias desastrosas. Wallace refiere, que un incremento en la dosis de corticoesteroides puede ser beneficioso en este tipo de pacientes y en niños en los que el comportamiento se ha vuelto errático ó no caracterizado, aún en ausencia de manifestaciones fundamentales (consideradas: delirio, alucinaciones y coma en los niños).

Se reportan en algunas series, daño del SNC de un 20 a 30% en niños; otros reportan cambios leves ante daño del SNC en un 45% en niños y adolescentes. Pistener y cols describen éste daño como "cerebritis" lo cual requiere la presencia de convulsiones, psicosis, mielopatía o enfermedad cerebro-vascular no explicable por causa diferente al LES, ó síndrome antifosfolípidos (5). Un posible mecanismo patogénico de complejos inmunes en SNC fue sugerido por la presencia de IgM, IgG y depósitos de C₃ en los plexos coroides tanto de humanos como ratones NZB/NZW con LES. Otros mecanis-

mos incluyen lesiones neuronales mediadas por anticuerpos antineuronales y vasculitis de vasos cerebrales.

MANIFESTACIONES PULMONARES: Pleuritis y derrame pleural son las manifestaciones pulmonares más comunes. algunas otras manifestaciones incluyen neumotórax, neumonía, enfermedad restrictiva crónica, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar aguda. El dolor pleurítico torácico, derrame pleural e infiltrado pulmonar crónico afectan de un 10 a 30% en los niños con IES. En una serie de estudios en niños canadienses con IES, el daño respiratorio se presentó en 17 niños de 24 (77%) (1), el daño pulmonar crónico puede resultar de una disminución progresiva ante una disfunción diafragmática y enfermedad restrictiva pulmonar. La disfunción diafragmática contribuye a frecuentes infecciones. la enfermedad restrictiva pulmonar puede estar presentes en niños con radiografías normales. La complicación fatal más común en niños con IES es la neumonía.

La hipertensión arterial se detecta por acentuación del segundo ruido cardíaco y frecuentemente es un dato que pasa desapercibido en niños y adolescentes con IES, con una evaluación desastrosa, ya que desde que se establece la hipertensión pulmonar esta progresa y consecuentemente hay falla cardíaca y muerte inminente del paciente. La hemorragia pulmonar se puede encontrar en presencia de hipertensión pulmonar o sin ella, súbita e inexplicable palidez y taquipnea frecuentemente indican el inicio de una hemorragia pulmonar. La muerte por neumonía en estos pacientes, donde los

gérmenes que predominan son la E. coli, Klebsiella o el S. aureus, indican la necesidad de administrar al paciente antibiótico de amplio espectro. pneumocitis carinii y otros gérmenes no bacterianos pueden estar presentes. (CMV y Aspergillus fumigate), con lavado broncoalveolar fácilmente se diagnóstica (47).

Cuando la neumonia esta superpuesta ante una reactividad pulmonar lúpica, o cuando las alteraciones de la actividad lupica no pueden ser diferenciadas con certeza, los antibióticos de amplio espectro y la dosis de corticoesteroides pueden ser incrementadas (1,12).

MANIFESTACIONES MUSCULO-ESQUELETICAS: Los síntomas articulares desde el inicio de la enfermedad son comunes, tales como artralgia, flogosis, rigidez matutina y limitación de los arcos de movilidad, lo cual crea sobre todo en niños la sospecha diagnóstica de artritis juvenil. Para considerar un criterio, la artritis del IES es generalmente no deformante y responde muy bien al medicamento antiinflamatorio, debe afectar dos o más articulaciones periféricas y no causar erosión. La artritis puede estar presente en los niños y adolescentes desde un 40 a 60%, y pueden padecerla alguna vez en el transcurso de la evolución hasta en un 80%.

Usualmente la artritis afecta a pequeñas articulaciones de manos y de pies, con hinchazon y dolor al movimiento, también puede presentarse derrame articular. La necrosis avascular es la complicación más importante del IES en niños y adolescentes, puede manifestarse inicialmente como una molestia progresiva. Algunos autores refieren que la necrosis

avascular es la resultante de la administración de esteroides, pero éste punto aún no se ha esclarecido, y aún está lejos de ser demostrado.

Diversos estudios en diferentes grupos etarios, presentan a la artritis como la manifestación clínica más común, con una frecuencia en promedio del 92% (5,6,38,42). Algunas veces se observa miositis lúpica, manifestada por mialgias, debilidad y fátiga muscular, y documentada por elevación de enzimas musculares o por biopsia.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS: El rash se presenta frecuentemente en niños con LES, pero solamente en el 30 al 50% se presenta el típico rash en "alas de mariposa", y consiste en un eritema fijo, plano elevado, sobre las eminencias malaras, con tendencia a no incluir a los pliegues nasolabiales. El exantema discoide, raro en niños, consiste en placas eritematosas elevadas con descamación queratósicas adherentes y tapones foliculares; puede producirse cicatrización atrófica con lesiones antiguas (50). El rash facial se puede acompañar de vasculitis en paladar duro. Las lesiones cutáneas pueden tomar la forma de urticaria recurrente, nódulos vasculares o ulceración crónica.

Lesiones "vasculares", son frecuentemente una manifestación de la enfermedad activa. Lesiones bulosas que nos recuerdan en penfigo buloso, son las manifestaciones predominantes en algunos niños. Lesiones dermatológicas, pueden aparecer o agravarse al exponerse a los rayos solares. La fotosensibilidad ocurre hasta un 16% en los niños, por lo que se reco-

mienda aplicación de filtros solares y no exponerse al sol sin necesidad. Otras lesiones menos frecuentes son la alopecia (generalmente transitoria) y las manchas hipocromicas (1)

MANIFESTACIONES CARDIACAS: Las manifestaciones cardíacas no son frecuentes en los niños y adolescentes con LES, aunque algunas veces llegan a ser graves. Las lesiones más frecuentes son la pericarditis, miocarditis y lesión leve valvular (1). Manifestaciones clínicas de pericarditis y miocarditis se presentan en un 10%, aunque en otras series reportan una frecuencia de hasta un 25% (42) de pericarditis presente en los niños y raramente evolucionan al tamponade cardiaco. Algunos niños con LES están anémicos y pueden presentar soplos cardíacos. La miocarditis puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, disrritmias y defectos de conducción

la endocarditis de Libman-Seks, es una lesión valvular que puede desarrollarse una endocarditis verrugosa que predispone en gran frecuencia a una endocarditis bacteriana. Por tanto se recomienda que en niños con lesión valvular importante es mejor cubrirlo con antibiótico ante un procedimiento dentak o una cirugía invansiva (1). Trastorno de la conducción y arritmias son raras en estos pacientes, aunque el bloqueo cardíaco completo en los niños nacidos de madres quienes tuvieron anticuerpos anti-Ro circulantes ha sido notado (1,45).

También puede haber infartos de laarteria coronaria.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS: Las manifestaciones hematológicas más frecuentes en niños y adolescentes con IES es la anemia. Es un tipo de anemia microcítica de una enfermedad crónica, con reticulocitosis y sin presentar anemia hemolítica por Coombs positivo. Es común la trombocitopenia y la leucopenia. En niños, quienes se han detectado anticuerpos antinucleares y trombocitopenia, en el inicio de su enfermedad, pueden etiquetarse como púrpura trombocitopenia idiopática. algunos niños con diagnóstico de PTI, pueden encontrarse anticuerpos anti-Ro, anti-Sm, Anti-La ó anti-RNP y posteriormente algunos de ellos pueden desarrollarse IES. En algunos adolescentes la menorragia puede ser un signo inicial de un futuro IES. Sangrados crónicos o PTI prolongada, detectándose anticuagulante lúpico también puede ser la manifestación inicial del IES en niños, en donde éstos signos hacen a otras razones, éstas manifestaciones solas no hacen el diagnóstico de un IES. La presencia de anticuerpos anticardiolipina se asocia con un incremento en el riesgo de trombosis y alteración del SNC (1,16,24,51).

MANIFESTACIONES VASCUIARES: El fenome de Raynaud es un cambio trifásico de color (pálidez, cianosis y eritema), por vasoespasmo digital ocasionado como una reacción al frío o al estrés. Puede observarse en diferentes padecimientos del tejido conectivo, tales como el IES, artritis reumatoide, esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo. Su frecuencia en niños con IES es acerca del 10%, pero en adultos puede observarse hasta un 25% (25,38).

La vasculitis necrozante puede afectar vasos de cualquier tamaño, particularmente arterias medianas y pequeñas y causar alteraciones cutáneas o necrosis y trombosis en otros órganos, provocando alteraciones abdominales, del SNC, falla pancreática, falla de la función suprarrenal, insuficiencia renal, etc. Dentro de los factores condicionantes se describen: vasculitis de arterias, arteriolas y venas pequeñas y de mediano calibre, depósitos de complejos inmunes circulantes, y altos niveles de anticuerpos antinucleares y anti-DNA, además están implicados los anticuerpos antifosfolípidos, como el anticuagulante lúpico y en relación a éste los anticuerpos anticardiolipina, provocando un estado de hipercoagulabilidad, artritis a cualquier nivel, tromboflebitis superficial, trombosis profundas y secundariamente isquemias, infartos y necrosis (1,5,9,11,13,14,15,18,38).

AFECCION GASTROINTESTINAL: Leves manifestaciones gastrointestinales son comunes en niños y adolescentes con LES. Se diagnostican de un 30 a 40% de hepatomegalia o esplenomegalia se sigue dolor abdominal crónico, anorexia y pérdida de peso. Las complicaciones abdominales se consideran como una consecuencia al uso prolongado de esteroides, manifestaciones como úlcera o gastritis. Sin embargo, puede presentarse arteritis mesentérica con trombosis mesentérica; pancreatitis (que actualmente es causa de una mayor mortalidad), perforación intestinal; neumatosis intestinal y enterocolitis necrozante, que es causa de muerte hasta el 50% de los pacientes que la padecen (1,18). En la radiografía de abdomen

podemos encontrar: distensión de algunas asas intestinales (intestino delgado y grueso), edema de pared, niveles hidroaéreos y líquido libre en cavidad sin aire libre subdiafragmático. Los hallazgos radiológicos fácilmente se pueden confundir con materia fecal. El dolor abdominal agudo puede ser provocado por una pancreatitis inducida por el IES, terapia corticoesteroides, infarto del bazo, hemoperitoneo secundario a trombocitopenia y actividad gastrointestinal lúpica (1,18), apendicitis, estrangulación de hernia o suboclusión intestinal. La laparatomía abdominal de urgencia ante una perforación abdominal, esta dentro del tratamiento del IES.

La asplenia funcional es una complicación que nos debe preocupar, ya que ésta alteración se asocia a un incremento en la susceptibilidad a la infección, y un riesgo significativo a fallecer por septicemia principalmente por neumococo.

Recientemente el Comité de Enfermedades Infecciosas de la academia Americana de Pediatría, ha recomendado que los niños con asplenia funcional pudieran ser incluido en la categoría de alto riesgo (mayores de 2 años), y quienes pueden recibir la vacuna del neumococo. La presencia de cuerpos de Howel-Jolly en sangre periférica debe alertarnos, pudiendo ser el inicio de una asplenia funcional, y es necesario la hospitalización inmediata de los pacientes con fiebre sin olvidar la cobertura con antibiótico (1,20).

La pancreatitis puede ser provocada por corticoesteroides, por una disminución del flujo sanguíneo e isquemia, o por complejos inmunes; el dolor abdominal es el síntoma

principal, seguido de náuseas, vómitos, distensión abdominal e íleo como fue mostrado por Hoffman y Katz. También se ha reportado pancreatitis fulminante ocasionando la muerte. Algunos reportan pancreatitis en un 5/10% en adultos con LES, pero en niños se ha reportado de 1 - 2% con aumento de enzimas pancreáticas, en otro estudio se reporta hasta un 45% de pacientes con elevación de dichas enzimas alguna vez en el curso de la enfermedad, en 10 años de estudios de éstos pacientes (25).

Los esteroides y la azatioprima están dentro del tratamiento de estas complicaciones (25).

AFECCION ENDOCRINA: Los anticuerpos dirigidos al tiroides pueden producir una tiroiditis autoinmune, así también los anticuerpos dirigidos contra los receptores de insulina conducen a una diabetes intensa y resistente a ésta hormona. Eberhard reporta hasta un 17% de alteraciones en tiroides en niños con LES; algunos con diagnóstico inicial de hipotiroidismo e hipertiroidismo, no se encontró gran relación entre los anticuerpos antinucleares, se cree que ésta alteración es debida principalmente a el antígeno HIA clase IB8 y 11 DR 3 Locus asociado tanto con la enfermedad tiroidea y el LES, dos distintas entidades que pueden manifestarse en sujetos genéticamente predispuestos. ante la gran frecuencia se sugiere estar alerta ante esta alteración y regularmente tomar exámenes del perfil tiroideo en éste tipo de pacientes (35).

Se ha demostrado alteración en el metabolismo de los minerales reflejada por la disminución de la Osteocalcina ósea, produciendo osteopenia, sobre todo en el 1er. año del inicio de la enfermedad (20).

Las anormalidades menstruales, incluyendo la amenorrea son comunes en las adolescentes, sin embargo, ésto se debe representar una protección para no embarazarse, ya que el embarazo en pacientes con LES esta asociado con un aumento de muerte fetal y puede exacerbar la enfermedad, ya sea durante la gestación o después del parto.

INFECCION: La infección es la mayor causa de muerte y morbilidad para los niños y adolescentes con LES. La septicemia fue la que contribuyó al deceso en un 25 a 85% en varias series. El incremento de la frecuencia de la Sepsis es la resultante de los efectos del LES y de las drogas usadas contra la enfermedad. la frecuencia de la infección incrementa con el aumento de la dosis de esteroides. En los últimos tiempos no solamente las infecciones bacterianas han incrementado, sino también se ha combatido las infecciones por microorganismos oportunistas como hongos, virus y organismos que son más comunes en los niños con LES. Las infecciones potencialmente fatales son dos: la endocarditis y la meningitis, que se presentan más frecuentemente de los esperado.

La asplenia funcional, el decremento en la fagocitosis, pobre metabolismo del complemento y efectos de los corticoides pueden contribuir a éste problema (1).

DIAGNOSTICO:

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad clínica con expresión muy variable; así podemos ver a un paciente con importante involucro mucocutáneo y mínimo compromiso renal, mientras otros pueden presentar severa afección neuropsiquiátrica asociada únicamente a fotosensibilidad.

Se han propuesto criterios para su clasificación. Cohen, Reynolds y cols. emitieron los criterios preliminares estableciendo un total de 13, posteriormente, en 1982 son revisados por total de 13, posteriormente en 1982 son revisados por Tan Cohen, Fries y cols., y reducen los criterios a 11, que son los acualmente válidos para establecer el diagnóstico de IES.

CRITERIOS REVISADOS EN 1982 PARA LA
CLASIFICACION DE L.E.S.

1. Exantema malar.
2. Exantema discoide.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras bucales o nasales.
5. Artritis no erosiva. (que afecte a dos o más articulaciones).
6. Serositis: a) Pleuritis
 b) Pericarditis
7. Trastornos renales: a) Proteinuria (mayor de 0.5 gr/día)
 b) Cilindruria

- 8.- Trastornos neurológicos: a) Convulsiones
b) Psicosis
9. Trastornos hematológicos: a) Anemia hemolítica con reticulocitosis
b) Leucopenia (menor de 4000/mm³ totales en dos ó más ocasiones)
10. Trastornos inmunitarios: a) Células LE positivas.
b) Anti-DNA nativo en títulos anormales.
c) Anti-Sm
d) Seroleutica falsa-positiva (confirmada)
11. Anticuerpos antinucleares: a) No asociados con medicamentos que producen lupus.

El diagnóstico de LES en los niños y los adolescentes se basan en los criterios formulados por la ARA, esta basado en reunir por lo menos 4 criterios, pero el LES no podría ser automáticamente descartado en niños en quienes reúnen solamente 3 criterios (1,44).

LABORATORIO Y GABINETE.

HEMATOLOGOS: De los estudios más accesibles que brindan cuantiosa información está la biometría hemática completa, valorandose la presencia o no de: anemia, reticulocitosis, eritrosedimentación elevada, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia pruebas de coagulación incluyen: tiempo de protom-

bina (TP) y tiempo parcial de promboplastina (TPT), deberá practicarse el anticoagulante lúpico, ya que causa típicamente prolongación del TPT con un TP normal. Todos los estudios anteriores ayudan a valorar la actividad de la enfermedad (1)

Otros estudios no siempre disponibles en nuestro medio, incluyen niveles de antitrombina 3, y anticuerpos contra eritrocitos y plaquetas (1).

NEFROLOGOS: Sin duda el exámen general de orina es un estudio de rutina en pacientes con LES, por la sencillez que representa y la valiosa información que proporciona acerca del compromiso renal, cualitativamente evalúa en cruces (+) la proteinuria, y describe la presencia, número y tipo de cilindros celulares (eritrocitos, hemoglobina, células tubulares o mixtas).

Complementando la evaluación debe practicarse una química sanguínea (considerando especialmente la cifra de creatinina y de nitrógeno uréico), depuración de creatinina de 24 hrs. y proteinuria cuantitativamente en el mismo lapso.

La biopsia renal aunque es un procedimiento invasivo, proporciona pruebas insustituibles sobre los glomérulos, intersticios y vasos, que influyen en la energía con que debe tratarse la enfermedad. De acuerdo en la calificación de nefritis lúpica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y modificada por Appe y cols. en 1978, se divide en 5 tipos: I) Normal, II) Mesangial, III) Proliferativa focal, IV) Proliferativo difuso, V) Membranoso (37).

En bipsia de niños con nefritis lúpica se encontró cambios mesangiales en 38%, proliferativo difuso en 33%, proliferativo focal 17% y membranoso en 5%. El tipo más común en varones fue el proliferativo difuso (67%), y en mujeres el mesangial (50%). La mayor ocurrencia de la enfermedad renal se ha reportado en varones, incluso el mismo patron histologico renal, tiene una expresión más severa en varones (19). Por otra parte, Pistiner y cols. , definen a la nefritis como la presencia de cualquiera de los siguientes: 1) Biopsia renal con histología II, III, IV ó V de acuerdo a la OMS, 2) 30% de la disminución de la depuración de cratinina en un año, 3) Proteinuria de 24 hrs. mayor de 1 gramo, 4) Por lo menos 3 de los siguientes datos deben de estar presentes en un período de 1 año: a) Albúmina sérica menor de 3 gramos/dl., b) Proteinuria de 2-4 cruces, c) Cilindruria de eritrocitos, granuloso o hialinos y así como éstos autores reportan la nefritis en 28% y constituye la complicación más común de su serie (5).

La glomerulitis leve es la forma más benigna, seguida de glomerulonefritis focal y segmentaria y la glomerulonefritis membranosa. La glomerulonefritis proliferativa difusa tiene el más grande riesgo de producir falla renal (1,17). En algunas series se reporta el hallazgo de glomerulonefritis proliferativa difusa en un 54% en niños quienes fueron biopsiados ante alteración del sedimento: 42% de niños con glomerulonefritis proliferativa difusa, 26% tuvieron leve glomerulitis o sin anormalidades, 25% glomerulonefritis focal y 6% glomerulonefritis membranosa (1,48).

INMUNOIOLÓGICOS: Los anticuerpos antinucleares (AAN) se encuentran positivos en el IES hasta en un 96% en fase activa de la enfermedad, sin embargo, no son específicos de éste, y pueden estar presentes en otras enfermedades (del tejido conectivo, artritis, esclerodermia, etc.) y en procesos infecciosos causados por el virus Epstein-Barr. Además del título informado, el patrón de inmunofluorescencia también puede indicar a que componente del núcleo está dirigido el anticuerpo. Un patrón en aro se correlaciona con anticuerpos contra DNA de doble banda; un patrón homogéneo, con anticuerpos Sm. Una prueba cuantitativa para anticuerpos específicos es la de Anti-DNA de doble banda la cual es relativamente específica para IES y se relaciona con afectación más severa como la renal. Anticuerpos contra proteínas moleculares RNA no ribosomales: Ro (SS-A), La (SS-B) y nucleares RNP (DRNP) ocurren con frecuencia en pacientes con IES y otros síndromes autoinmunes. Particularmente el Ro se asocia al Lupus neonatal y puede influir en el desarrollo inmunológico del feto. Se ha correlacionado el desarrollo del IES en los varones de 10 años con la presencia de Anti-Ro en el suero materno (43).

El complemento suele ser bajo en la enfermedad activa, reflejando la formación de complejos inmunes. El complemento hemolítico total (CH 50) aunque es técnicamente difícil de valorarse para verificar que la vía total esté intacta. La fracción C3 y C4 son más estables, debe recordarse que puede existir la hipocomplementaria hereditaria, y que el

nivel de complemento no siempre se correlaciona con la actividad de la enfermedad (3).

Otros estudios menos específicos son: Coombs directo, proteína C reactiva, inmunoglobulinas, factor reumatoide, crioglobulinas y Células LE. Se han comunicado una mayor prevalencia de HLA B8 y DW3/DR3 en algunas series de pacientes con LES (34).

El anticoagulante lupus es una inmunoglobulina (IgG ó IgM), que reacciona con los fosfolípidos de la pared plaquetaria (factor plaquetario III), prolonga las pruebas de coagulación que dependen de fosfolípidos, y puede dañar las plaquetas aumentando sua dhesividad y provocando trombosis.

Las mujeres embarazadas son particularmente vulnerables. En pacientes con LES y anticoagulante lupus más del 90% tienen Anti-Ro (32).

De acuerdo al sitio clínico afectado se deberá evaluar mediante estudios paraclínicos y así tenemos:

PIEL: La prueba "banda de lupus" en la cual una pequeña muestra de piel se tiñe con técnica inmunofluorescencia para detectar el depósito de inmunoglobulinas y complemento en la unión no roepidérmica, fue considerada antes como patognomónica de LES. Aunque es útil para confirmar el diagnóstico de pacientes negativos a AAN, ésta prueba puede ser positiva en otras enfermedades del tejido conectivo.

CARDIOVASCULAR: La ecocardiografía es un método no invasivo, muy valioso para detectar pequeños derrames cardíacos y

anormalidades valvulares. El doppler es útil para definir trombosis venosas. Raramente se requiere de cateterismo cardíaco.

PULMONAR: La radiografía de tórax es útil en demostrar el derrame pleural y las alteraciones intersticiales. Los estudios de función pulmonar, incluyendo volúmenes, capacidad de difusión presiones diafragmáticas y nivel arterial de gases sanguíneos son más sensibles en detectar afección pulmonar asintomática.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: En caso de afección neuropsiquiátrica por IES, el ICR puede demostrar una hiperproteorraquia y pleocitosis a expensas predominantemente de los linfocitos. Aunque ésto puede ser explicado por la activación de la enfermedad, deberá practicarse cultivos para bacterias y hongos. Se ha sugerido algunas alteraciones en C3 t C4, IgG e IgM en el ICR pero no son convicentes. Estudios de EEG son útiles sobre todo en la presencia de convulsiones. Aquellos de imagen como la TAC y RNM ayudan a esclarecer lesiones estructurales, de las que se encuentran principalmente las ocasionadas por vasculitis. Los potenciales evocados y electromiografía proporcionan gran ayuda en problemas neuromusculares (1).

GASTROINTESTINALES: La radiografía simple de abdomen es un instrumento útil para evaluar el buen funcionamiento y complemento con ultrasonido y estudios baritados se podrá llegar generalmente a un diagnóstico. En algunos casos será necesario practicarse endoscopia (ejem. hemorragias).

El hígado y el páncreas, se evalúa con pruebas de función específica cuando se requiere, entre otras: Bilirrubinas, TP, PFH, amilasa lipasa, biopsia hepática, enzimas, curvas para la glucosa y anticuerpos anti-insulina para el páncreas (1,18).

MUSCULO-ESQUELETICO: La radiografía óseas podrán descartar la presencia de erosión en caso de artritis. Se deberá considerar alguna alteración producto de los esteroides, como son osteoporosis y necrosis avascular ósea.

En caso de miositis, las enzimas musculares (CPK y lactolasa) apoyan el diagnóstico, pero se requiere de biopsia.
(1).

TRATAMIENTO.

El IES es una enfermedad que debe ser manejada por un grupo multidisciplinario de especialistas, incluyendo Pediatras, Internistas pediátras, según el caso tendrá que ser visto por Nefrologos, Cardiológicos, Nuerólogos, Psicólogos, Infectólogos, etc. y dirigidos por un Reumatólogo o Inmunólogo pediátra. Dicha atención se llevará a cabo en un hospital de tercer nivel. Así también y de ser posible, se darán instrucciones para mejorar las condiciones en el hogar, en la escuela o centro de trabajo y si existiera en la comunidad, acudir a Asociaciones específicas como es la Fundación para Artritis o la Sociedad para lupus.

Entre las medidas generales, esta un programa de ejercicios para conservar la condición física, atención a la dieta (baja en sodio y grasas, con restricción de líquidos en caso de hipertensión arterial e insuficiencia renal) y conservación del peso corporal ideal.

Es necesario reducir al mínimo la exposición al sol, a menos que después de pruebas cuidadosas se encuentre que el paciente es más tolerable a la exposición solar, y debe usarse ropa protectora y filtros de rayos solares (1,27,40).

Cuando solo hay manifestaciones de artritis y musculoesqueletico en niños y adolescentes con IES, la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos pueden controlar los síntomas. La hidroxiclороquina y la plaquenil son utilizadas rutinariamente en éstos pacientes. La hidroxiclороquina

a una dosis de 5 mg/kg. parece tener efectos acumulativos mínimos. El ácido acetilsalicílico frecuentemente se usa a dosis bajas (5mg/kg/día) en niños con anticuerpos anti-cardiolipinas. Como uso antiinflamatorio la dosis de aspirina es de 80 mg/kg/día, aunque en los niños con IES tiene mayor relación a hepatotoxicidad inducida por los salicilatos, y esta contraindicado en caso de trombocitopenia, y como una alternativa estan los antiinflamatorios no esteroides. En E.U., se recomienda en los niños el uso de Tolmetina sódica (Tolectin) a dosis de 20 a 30 mg/kg/día, sin embargo algunos reportes refieren alteración en la filtración glomerular por éste grupo de medicamentos y se recomienda su vigilancia (1).

El uso de esteroides esta justificado en la mayoría de pacientes con IES, sobre todo en caso de manifestaciones generales intensas, como en enfermedades renales, cardiopulmonares, hematológicas, SNC, pancreáticas, etc. Las dosis recomendadas de prednisona son 1-2 ,g/kg/día en dosis divididas. La mejoría tanto en los parámetros clínicos y serológicos indicará cuando reducir los esteroides. En términos generales, se requerirán dosis altas durante tres o cuatro semanas, seguidas por una reducción gradual y lenta para evitar rebote. En muchos pacientes la dosis puede reducirse gradualmente hasta alcanzar una sola dosis matutina baja de 5 -10 mgs, sin embargo, otros pueden tener exacerbaciones aún con dosis más altas. La eficacia de los esteroides para administración de días alternos no se ha establecido en el IES de la infancia, aunque esta modalidad es desable

para prevenir efectos diversos de los esteroides, ésta modalidad puede no ser adecuada para el control de la enfermedad activa (1).

En caso de enfermedad activa intensa, se recomienda el uso de esteroides parenterales en dosis altas (hidrocortisona ó metilprednisolona IV a 30 mgs/kg/día por 3 días), con esta dosis aumenta el riesgo de alteración electrónica, así como la función renal, endocrina y mayor susceptibilidad a infecciones (1,44).

Los agentes citotóxicos tales como la azatiprina y ciclofosfamida, tanto por vía oral como intravenosa, han mostrado estabilización o mejoría en casos especialmente de afección renal. Su uso en enfermedad progresiva incontrolable o con efectos diversos irreversibles de los esteroides como marcado retraso del crecimiento, diabetes esteroidea u osteoporosis grave, está indicado. Sin embargo, las complicaciones a corto plazo (supresión de médula ósea, aumento de la propensión a infecciones, cistitis hemorrágica y neoplasias secundarias) requieren una consideración cuidadosa.

Otros agentes citotóxicos empleados, pero con menor frecuencia son la mostaza nitrogenada y clorambucil.

Metrotexate, ciclosporina y gamma globulina intravenosa están siendo usadas en pequeñas series de niños con LES, pero aún se encuentran en experimentación. Está aumentando el reconocimiento de tratamiento prolongado del LES en ausencia de enfermedad, basándose en que ésta alteración tiene un curso crónico y enfermedad recurrente.

La ciclofosfamida en los niños se inicia con 500 mgs/m² el siguiente mes ha 750 mgs/m², hasta llegar a 1 gramo/m² siempre y cuando la cuenta de leucocitos se mantengan por arriba de 2000 mm³ y no haya ninguna molestia. También puede administrarse una dosis (máxima en niños de 1 m² o menos) de 875 mg/m², sin pasar de 40 mgs/kg, ya que altas dosis se asocia a cardiotoxicidad.

Los niños que responden bien a la ciclofosfamida por infusión, se administran 7 dosis mensualmente, posteriormente se continua cada 3 meses, cuando se completa 36 meses de tratamiento se toma una biopsia renal y si no se encuentra anomalías se suspende el tratamiento. Algunos niños pueden reiniciar la enfermedad renal al suspenderse la ciclofosfamida (disminución en la hemoglobina, completo y del clearance de la creatinina, con un incremento en la hematuria o proteinuria), entonces se puede administrar otras 3 dosis cada tercer mes. La reactivación aguda es manejada con pulsos de metilprednisolona por 3 días a dosis de 30 mgs/kg/día, a un máximo de 1000 mg si es necesario.

Se ha utilizado hiperhidratación en los niños con IES cuando se administra la ciclofosfamida y se ha observado reducción de los efectos secundarios (1,46).

Se combinan los esteroides con los citotóxicos cuando el caso lo requiera.

De acuerdo a cada caso se podrá utilizar anticonvulsivantes, antihipertensivos, anticoagulantes, psicotrópicos, sedantes, esteroides tópicos, etc.

TERAPEUTICAS POSIBLES A FUTURO PARA EI IES.

1.- TERAPEUTICA DIETETICA:

- Restricción protéinica o calórica. (solo en casos seleccionados).

2.- ELIMINACION DE SUBGRUPOS LINFOCITICOS NORMALES:

- Estudios monoclonales, conjugados con tóxicas (inmunotóxicas).
- A subgrupos de células B, (ejem. células B leu-1+) intervienen en la formación de anticuerpos.
- A subgrupos de células T causante de una función auxiliar excesiva.

3.- MANIPULACION GENETICA MOIECUIAR POR MECAMENTOS NUEVOS:

- Inhibición intracélular de la síntesis de proteínas específicas causantes de anormalidades particulares (ej. producción de antiplaquetas).
- Inhibición intracélularde la síntesis de mediadores inflamatorios.

4.- TRATAMIENTO ANTIVIRAI:

- Prevención de la incorporación de DNA viral en el genoma del huésped.
- Inactivación de la expresión de DNA viral.

COMPLICACIONES.

Las complicaciones en un paciente con LES pueden deberse a la enfermedad misma, o al tratamiento instituido. Dentro de la primeras podemos encontrar entre otras: Cerebritis (ej. convulsiones, psicosis, ataque cerebro-vascular, mielo-neuropatía, etc.), infartos o vasculítis retiniana, miocardi-tis, neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y/o sistémica; vasculitis mesentérica, pancreatitis, hepatis, nefritis (ej. síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o insuficiencia renal), anemia hemolítica, trombocitopenia, tromboembolia y procesos infecciosos a cualquier nivel.

Las complicaciones debidas al tratamiento dependen del farmaco empleado y como ya fue mencionado el ácido acetil salicílico es un antiagregante plaquetario y se relaciona a mayor hepatotóxicidad. Los esteroides pueden producir hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico (hipokalemia, hipernatremia) supresión del sistema inmune (propensión o procesos infecciosos), trastornos gastrointes-tinales (náuseas, vómitos dispepsia, hematemesis, melena, gastritis, etc.), catarata subcapsular posterior, glaucoma, disminución del volúmen cerebral (reversible), síndrome de cushing, afección ósea (talla baja, osteoporosis y necro-sis avascular), diabetes mellitus, psicosis y otros trastor-nos mentales, ensanchamiento del mediastino superior, dislipo-proteinemia que se caracteriza por: aumento de colesterol,

triglicéridos y de proteínas de baja densidad; equimosis en la parte distal de las extremidades; reacción maculopapular y urticarial de la piel; supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, esta complicación puede presentarse en pacientes con dosis de esteroides menores a 15 mgs/día y puede ser causa de muerte en caso de suspender el medicamento o por no aumentarse la dosis (1,2).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad difícil de diagnosticar por la diversidad de su expresión clínica, y por tanto incluye una gran lista de diagnósticos diferenciales; así tenemos diversos procesos febriles y carenciales, cardiopatías, nefropatías, enfermedades hematológicas, linfoproliferativas, neuropsiquiátricas y de suma importancia aquellas del tejido coelotivo tales como lupus discoide, artritis reumatoide, periarteritis nodosa, dermatiomiositis, esclerodermia, púrpura trombocitopénica y púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolípidos y enfermedades mixtas del tejido conectivo.

El diagnóstico de IES es predominantemente clínico y apoyado en los estudios de laboratorio, tal y como fué comentado de 4 ó más de los criterios propuestos por la ARA, ya sea en forma simultánea o secuencial.

PRONOSTICO:

El pronóstico para niños y adolescentes con IES a mejorado dramáticamente en los últimos 20 años. Al mejorar la terapia antiinflamatoria y el mejoramiento de los cuidados pediátricos, el 80% de los pacientes tienen una supervivencia de 10 años. Aunque aún un número importante de niños progresa a una falla renal crónica y/o muerte.

INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN 72 NIÑOS CON IES

COMPLICACIONES	PORCENTAJE
FAIJA RENAL	15
ENFERMEDAD SEVERA DEL SNC	11
TROMBOCITOPENIA CRONICA	7
ENFERMEDAD CRONICA ACTIVA	56
MUERTE	18

Frecuentemente, los niños y adolescentes con IES pueden hacer poco ante su enfermedad, debido a la inexperiencia para ayudar de los familiares ante la cronicidad y las recaídas de la enfermedad, siendo ésta la primer desventaja para el paciente.

Se requiere de una profunda relación entre el niño, la familia y el tratamiento. Se debe de remarcar la importancia del tratamiento durante el IES controlado, la hipertensión y las causas de morbilidad.

PREDICCIÓN DE UN POBRE PRONÓSTICO EN NIÑOS CON IES

-
1. Anemia persistente: Hb. menor de 10 gms por más de 6 meses.
 2. Hipertensión persistente: Diastólica mayor de 90 mmHg por más de 6 meses.
 3. Hematuria persistente: Mayor de 20 eritrocitos por campo, más de 6 meses.
 4. Admisiones frecuentes a Urgencias.
 5. Hipertensión pulmonar.
-

Aparte de una terapia agresiva, existe un gran beneficio en la educación del paciente y de su familia por parte de un profesional de la salud, ellos podrían luchar y ayudar a los pacientes y a sus familiares a salir adelante en los períodos difíciles que normalmente se presentan, y aún en las circunstancias más difíciles (1).

Otros factores son: edad, sexo y raza, y así tenemos que una enfermedad más severa en los niños, varones, raza negra y oriental.

También debe de considerarse el involucro de diversos órganos y sistemas, ya sea el inicio o durante la evolución, son un factor determinante para el pronóstico. Lehman y cols. refieren que la evidencia de la enfermedad renal al tiempo del diagnóstico es el mejor determinante de sobrevida independientemente de la edad (6).

El advenimiento de mejores métodos diagnósticos y de vigilancia serológica para actividad de la enfermedad, el uso de nuevos tratamiento para su control y la terapéutica

complementaria específica, han contribuido a mejorar el pronóstico y la calidad de vida, reduciendo y modificando las causas de muerte. (tabla 1)

Tabla 1

SOBREVIDA DE 804 PACIENTES CON IUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
DURANTE 3 DECADAS

DECADA	No. CASOS	5 AÑOS (%)	10 AÑOS (%)
1950 - 1959	141	90	78
1960 - 1969	234	88	78
1970 - 1979	234	91	88
1980 - 1989	195	97	93

OBJETIVOS._

Caracterizar la forma de presentación clínica del lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, correlacionar y comparar su evolución con los reportado en la literatura, en cuanto al patron de la enfermedad, evolución, tratamiento y pronóstico.

CRITERIOS DE INCLUSION.-

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplen con los criterios propuestos por la Asociación de Reumatología Americana, en el período comprendido de enero de 1980 a Diciembre de 1992, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

CRITERIOS DE EXCLUSION:-

Aquellos que no reúnen los requisitos enunciados en los criterios de la ARA, de inclusión.

RESULTADOS.-

De un total de 8 expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (IES), menores de 18 años, atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), desde 1980 a 1992, se obtuvo una relación de sexo 7:1 a favor de sexo femenino. Tabla 2

Tabla 2

DISTRIBUCION

EDAD EN AÑOS	SEXO FEMENINO/MASCULINO		No. DE CASOS
10	1		1
11	1		1
12	1		1
13			1
14	1	1	2
15	2		2
16	1		1
TOTAL	7	1	8

Como se muestra en la tabla previa, la edad de inicio fue de 10 años, el promedio de edad fué 14 años.

P R O C E D E N C I A

LUGAR DE PROCEDENCIA	ESTADO	No. DE CASOS
AGUA PRIETA	SONORA	1
SANTA ROSALIA	BAJA CALIFORNIA SUR	1
CABORCA	SONORA	1
GUAYMAS	SONORA	1
HERMOSILLO	SONORA	3
VICAM	SONORA	1
TOTALES		8

Los pacientes atendidos estuvieron a cargo del Servicio de Medicina Interna y Nefrología.

El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue entre los primeros 2 meses en la mayor parte de los casos como se ejemplifica en la tabla 4.

EVOLUCION PREVIA AL INGRESO

MESES	No. CASOS
Menos de 1	2
1	2
2	3
3	0
4	1
TOTAL	8

Todos los pacientes se diagnosticaron como IES en el Servicio de Medicina Interna hospitalización.

Entre los diagnósticos de admisión, en 3 pacientes se sospechó de nefropatía lúpica, los demás se refirieron con diagnóstico diferencial para el IES, como lo ejemplifica la Tabla 5.

Tabla 5

DIAGNOSTICOS DE ADMISION

DIAGNOSTICOS	No. DE CASOS
PROBABLE NEFROPATIA LUPICA	3
FIEBRE DE LARGA EVOLUCION	2
HEPATOESPIENOMEGALIA EN ESTUDIO	1
ANEMIA EN ESTUDIO	1
ARTROPATIA EN ESTUDIO	1
T O T A L	8

Ningún familiar de los pacientes hubo antecedentes de IES, pero en 4 pacientes si se presentó antecedentes de familiares crónicas, en los otros 4 pacientes negaron antecedentes heredofamiliares de importancia, como se enlista en la Tabla 6.

Tabla 6

ANTECEDENTES HERDO-FAMILIARES

DIAGNOSTICOS	No. CASOS
DIABETES MELLITUS	3
ARTRITIS REUMATOIDE	2
FIEBRE DE LARGA EVOLUCION	2
MADRE ESPLENECTOMIZADA	1
CARDIOPATIA	2
NECADOS	4

Los signos y síntomas observados se enlistan en la Tabla 7, mostrando aquellos al ingreso, y de los cuales el edema periférico, fiebre, adenopatías y ataque al estado-general están dentro de los signos y síntomas más frecuentes.

Tabla 7

SIGNOS Y SINTOMAS MAS FRECUENTES

SIGNOS Y SINTOMAS	No. DE PACIENTES
EDEMA PERIFERICO	7
FIEBRE	6
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	5
ADENOPATIAS	5
EXANTEMA MALAR	3
PALEDEZ	3
HIPERTENSION ARTERIAL	3
CEFALEA	3
DOLOR ABDOMINAL	2
HEPATOESPLENOMEGALIA	2
PERDIDA DE PESO	2
ALOPECIA	2
FOTOSENSIBILIDAD	2
SOPIOS CARDIACOS	2
ALTERACION DE LA CONDUCTA	2

En la Tabla 8; se comparan algunas manifestaciones observadas durante todo el curso de la enfermedad con los reportes de hospitales como son el INP y el IMAN, además con series de Dubois y Pistiner en poblaciones de adultos. Se puede observar que existen diferencias significativas entre estas series, siendo lo más importante un porcentaje mayor de edema periférico, adenopatías e hipertensión arterial; por el contrario, la proporción de artritis fue muy inferior. No se observó exantema discoide.

Tabla 8

COMPARACION DE SIGNOS Y SINTOMAS

SIGNOS Y SINTOMAS	HIES (%) 1980-1992	INP (PROP.) 1970-1990	IMAN (%) 1971-1974	DUBOIS (%) 1950-1963	PISTINER (%) 1980-1989
EDEMA PERIFERICO	87	-	68	-	-
FIEBRE	75	.88	88	84	41
ADENOPATIAS	62	.57	80	-	10
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	62	-	76	-	-
EXANTEMA MALAR	37	.61	68	57	57
HIPERTENSION ARTERIAL	37	.81	-	25	25
PALIDEZ	37	-	72	-	-
MIALGIAS	25	.89	-	48	79
ALOPECIA	25	.42	16	21	31
ULCERA EN MUCOSA	25	.34	-	9	19
FOTOSENSIBILIDAD	25	.30	68	33	37
HEPATOMEGALIA	25	-	32	-	-
PLEURITIS	12	.30	-	30	12
CEREBRITIS	12	.84	8	26	11
FENOMENO DE RAYNAUD	12	.15	16	18	24
ERITEMA DISCOIDE	-	-	-	-	23
ARTRALGIAS	12	.49	88	92	91
PETEQUIAS	12	-	36	-	-
ESPLENOMEGALIA	12	-	16	-	-

A continuación, analizaremos con mayor detalle las manifestaciones Neuro-psiquiátricas debido a su elevada frecuencia reportadas en otras series.

De 8 pacientes 5 presentaron alteraciones a este nivel. La proporción de nuestra serie comparada con otras es más baja, ésto puede deberse a la poca cantidad de pacientes analizados.

Tabla 9

MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIATRICAS

MANIFESTACIONES	HIES %	IMAN %	INP Pr. ADELMAN %	
CEFALEA	37	26	.50	64
PSICOSIS	12	23	.50	60
CONVULSIONES	12	8	.40	25
PARALISIS	-	-	.10	5
SINDROME MENINGEO	-	-	.10	-
NERVIOS PERIFERICO	12	-	.07	12
PARES CRANEALES	-	-	.03	23
SIND. EXTRAPIRAMIDAL	-	-	.03	5

Los exámenes de laboratorio se dividen para su análisis en 3 grupos: 1) Hematológicos, 2) Bioquímicos 3) Inmunológicos.

A continuación, en la tabla 10, analizaremos los estudios hematológicos realizados al ingreso y se anexa el valor de referencia de nuestra institución (HIES).

Como se podrá observar, es muy alta la proporción de eritrosedimentación elevada, al igual que la anemia, linfopenia y reticulocitosis; por otra parte, la trombocitopenia fue reportada en una proporción muy baja. La eritrosedimentación elevada, la anemia y linfopenia probablemente estuvieron en relación con diversos factores tales como, actividad

de la enfermedad, empleo de esteroides y/o oitotóxicos y procesos infecciosos agregados.

Tabla 10
EXAMENES HEMATOLOGICOS INICIALES

EXAMEN	No. CASOS
ERITROSEDIMENTACION ELEVADA (20mm/hrs.)	6/7
ANEMIA (Hb. de 10 mgs %)	5/8
LINFOPENIA (de 1500 mm ³)	4/8
LEUCOCITOSIS (de 10000/mm ³)	3/8
RETICULOCITOSIS (corregido de 2%)	4/8
LEUCOPENIA (de 4000/mm ³)	2/8
TROMBOCITOPENIA (de 150000/mm ³)	2/7
TP PROLONGADO (de 70%)	1/5

Los exámenes bioquímicos al ingreso estan descritos en la tabla 11, siendo elevada la proporción de hiperkalemia, hipoalbuminemia, hiponatremia y en todos los pacientes se presentó depuración de creatinina baja.

Todas las alteraciones probablemente se relacionan con la afección renal.

Tabla 11
EXAMENES BIOQUIMICOS INICIALES

EXAMEN	No. CASOS
HIPOALBUMINEMIA (de 3gr/dl)	4/8
DEPURACION DE CREATININA BAJA (90ml/min/1.7m)	8/8
HIPERKALEMIA (5.5 mEq)	5/6
HIPONATREMIA (de 130 mEq)	4/7
HIPERNATREMIA (de 145 mEq)	0/7
HIPERGLICEMIA (de 120 mg/dl)	0/7
HIPOKALEMIA (de 3.6 mEq)	0/7

Los estudios inmunológicos al ingreso se dividieron para su estudio en: específicos e inespecíficos (en relación al IES), mostrándose en las tablas 12 y 13.

De los estudios específicos la hipocomplementaria (CH 50, C₃ y C₄) ocupó la proporción más elevada.

Los anticuerpos antinucleares (AAN) estuvieron presentes en 5/8 pacientes. Los anticuerpos Anti-DNA positivos en 3/8, y las células LE positivas en 4/7 pacientes.

En los estudios inmunológicos inespecíficos se observó solo proteína C reactiva positiva en 1/6 pacientes, el resto de estudios fueron negativos.

Tabla 12

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS ESPECIFICOS

ESTUDIO	No. CASOS
HIPOCOMPLEMENTARIA	6/8
ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES (+)	5/8
ANTICUERPOS ANTI-DNA (+)	3/8
*CELULAS LE (+)	4/8

* De baja especificidad.

Tabla 13

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS INESPECIFICOS

ESTUDIO	No. CASOS
PROTEINA C REACTIVA (+)	1/6
VDRL (+)	0/6
COOMBS DIRECTO (+)	0/6
LATEX (+)	0/6

En la Tabla 14, se describe los resultados de biopsias renales efectuadas en 7 pacientes, dividiéndolas de acuerdo a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud, Así mismo, se comparan los reportes de las series estudiadas por el INP, IMAN y Celemajer y cols., tanto en el sexo masculino y femenino (a excepto del INP que solo estudió varones).

Analizando las series se puede apreciar la mayor protección del patron histológico proliferativo difuso, le sigue el patron mesangial y el proliferativo en un paciente se reportó muestra insuficiente.

Tabla 14

BIOPSIA RENAL EN SITE PACIENTES

C I A S E	HIES (%)	INP (PROP)	IMAN (%)	CELEMAJER (%)
I NORMAL	-	-	13	16
II MENSANGIAL	28	.06	13	57
III PROLIFERATIVO FOCAL	14	.13	22	27
IV PROLIFERATIVO DIFUSO	-	.26	-	12
- No CLASIFICADO	-	.06	-	-
- MUESTRA INSUFICIENTE	14	.06	-	-

Los estudios de gabinete realizados desde el ingreso y durante la evolución se analizan en la Tabla 15, a todos los pacientes se les tomó estudios radiológicos, así también a todos se les tomó Rayos X de tórax, observándose 7/8 pacientes con derrame pleural, 4/8 opacidades localizadas, 2/8 adherencias pleurales y cisurime pleural, esto puede estar relacionado con la actividad lúpica.

Otros estudios de gabinete como son: electrocardiograma, pruebas de función respiratoria y ultrasonido cardíaco faltaron de realizarse en la mayoría de los pacientes para complementar el estudio cardiopulmonar.

Tabla 15

LESIONES CARDIOPULMONARES

ESTUDIO	No. CASOS
RADIOGRAFIA DE TORAX	
- DERRAME PLEURAL	8/8
- OPACIDADES LOCALIZADAS	4/8
- CISURITIS	2/8
- ADHERENCIAS PLEURALES	2/8
- CARDIOMEGALIA	1/8
- NEUMATOCELE	1/8
- NEUMOTORAX	1/8
- CONDENSACION	1/8
- ABCESO CON NIVEL HIDROAEREO	1/8

A continuación en la Tabla 16 se enlista el número de criterios propuestos por la Asociación de Reumatología Americana para el IES reunidos al momento del ingreso. Un paciente presento menos de 4 criterios, que son los requeridos para establecer el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo el diagnóstico se estableció en el seguimiento en base a la biopsia renal y más de 3 determinaciones positivas de anticuerpos antinucleares y anticuerpos Anti-DNA.

Tabla 16

CRITERIOS DE A.R.A.

No. PACIENTES	PUNTAJE REUNIDO/PACIENTE
1	8
2	7
3	8
4	5
5	5
6	4
7	4
8	3

El tratamiento instituido específico para el IES se muestra en la Tabla 17, como se puede observar todos los pacientes recibieron prednisona en algún momento de la evolución y ésta fué combinada con algún medicamento citotóxico en 5/8 pacientes.

En varios pacientes y de acuerdo a cada caso se utilizaron drogas antihipertensivas, anticonvulsionantes, antimicrobianos y demás sintomáticos.

A un paciente se le administró ácido acetilsalicílico tratándose al inicio como una artritis Juvenil.

Se emplearon dietas específicas en casos necesarios, con restricción de sodio y líquidos.

En cuatro de los casos se efectuó tratamiento quirúrgico 4 pacientes se colocó diálisis peritoneal, a uno de ellos se le efectuó fístula arterio-venosa para sesiones de hemodiálisis, y a otro paciente se le colocó sonda intratorácica para sello de agua. Ningún paciente hasta el momento ha sido sometido a trasplante renal.

Tabla 17

T R A T A M I E N T O

MEDICAMENTO	No. CASOS
PREDNISONA	8/8
CICLOFOSFAMIDA	5/8
AZATIOPRINA	3/8
CICLOSPORINA	1/8

En la siguiente tabla se muestra la duración del tratamiento, observándose que 5 de los 8 pacientes recibieron tratamiento por menos de un año.

Tabla 18

DURACION DEL TRATAMIENTO

G R U P O	No. CASOS
MENOS DE 1 MES	1
2-3 MESES	1
3-4 MESES	2
4-5 MESES	1
6-12 MESES	0
1-2 AÑOS	1
MAS DE 4 AÑOS	2
T O T A L	8

Las complicaciones del tratamiento se enlistan en la tabla 19, siendo elevada proporción del síndrome de Cushing.

No se consideraron otros efectos secundarios a parte de los mostrados, como sería detección del crecimiento y alteraciones metabólicas debido a que se carece de información suficiente para analizarlas.

Todas éstas complicaciones son secundarias a los esteroides.

Tabla 19

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

COMPLICACIONES	No. CASOS
SINDROME DE CUSHING	6/8
ULCERA GASTRICA	1/8
MIOSITIS	1/8

Las complicaciones infecciosas se observaron en 7/8 pacientes, en algunos casos 2 ó más procesos ocurrieron en el mismo paciente.

En la tabla 20 se observa que la afección más frecuente fue la infección crónica pulmonar, le siguió la peritonitis y la candidiasis.

En 2 pacientes se sospechó de tuberculosis a su ingreso, los dos tuvieron COMBE positivo, por lo cual se instituyó tratamiento profiláctico, pero nunca se demostró la infección.

Tabla 20

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

INFECCION	No. CASOS
BRONCONEUMONIA	5/8
CANDIDIASIS	2/8
PERITONITIS	2/8
FARINGITIS	1/8
NEUMONIA	1/8
SEPSIS	1/8
INFECCION CUTANEA	1/8
SINUSITIS	1/8
INFECCION DE VIAS URINARIAS	1/8
OTITIS	1/8

Hubo un total de 3 fallecimientos, un paciente se dió de alta por mayoría de edad y dos pacientes abandonaron el tratamiento estando todos ellos sintomáticos, no se siguió la evolución de éstos.

Actualmente dos pacientes se encuentran en tratamiento, estan asintomáticos y con un seguimiento mayor de un año.

En la tabla 22, se observa el tiempo desde el ingreso al fallecimiento, el paciente con mayor tiempo de evolución al deceso fue 8 años. De un paciente no sabemos la fecha en que falleció, hecho ocurrido en otra institución.

Tabla 21

E V O L U C I O N

ESTADO ACTUAL	No. CASOS MENOR DE UN AÑO	SEGUIMIENTO MAYOR DE UN AÑO
EGRESQDO POR MAYORIA DE EDAD:		
- SINTOMATICO	1	-
- ASINTOMATICO	-	-
ABANDONO EL TRATAMIENTO:		
- SINTOMATICO	2/8	-
- ASINTOMATICO	-	-
CONTINUAN		
- SINTOMATICOS	-	-
- ASINTOMATICOS	-	2/8
FALLECIDOS	3/8	-

Tabla 22

FALLECIMIENTOS

EDAD AL FALLECER	TIEMPO DESDE EL INICIO AL DECESO	TIEMPO DESDE EL INGRESO AL FALLECER
15 AÑOS	5 AÑOS 3 MESES	5 AÑOS 2 MESES
20 AÑOS	8 AÑOS 1 MES	8 AÑOS

Las causas de muerte se enlistan en la tabla 23, se observó una ó más de las siguientes causas en un mismo paciente: Edema agudo pulmonar, Insuficiencia renal terminal y Derrame pericárdico.

Solo en un paciente se realizó estudio de autopsia corroborándose la sospecha clínica que lo llevó a la muerte.

Tabla 23

CAUSAS DE MUERTE

C A U S A	No. CASOS
EDEMA AGUDO PULMONAR	2/3
INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL	2/3
DERRAME PERICARDICO	1/3

CONCLUSIONES

Se obtuvo una relación por sexos de 7:1 en favor del femenino, siendo similar a los reportes en grupos pediátricos

Debido a que el HIES, es un hospital de concentración que atiende pacientes de Sonora y algunos otros Estados del Noroeste, se observó 7 pacientes que fueron del Estado y uno foráneo.

Por otra parte, debido a que éste hospital brinda atención médica a personas carentes de este servicio, la mayoría de los pacientes fueron catalogados de nivel socioeconómico bajo.

Los 14 y 15 años representan la edad en la cual la mayoría de los pacientes iniciaron su padecimiento, éste puede estar relacionado a factores hormonales, como ya se ha mencionado.

El tiempo de evolución transcurrido hasta el momento del ingreso, tuvo una variación de 1 mes a 3 meses. La mayoría de los pacientes de nivel socioeconómico bajo.

El antecedente familiar de Lupus Eritematoso Sistémico no se obtuvo en ninguno de los pacientes, predominando los antecedentes de diabetes mellitus y Artritis reumatoide.

En 3 pacientes hubo la impresión diagnóstica de LES al ingreso, en los demás pacientes presentaron problemas diagnósticos, esto puede ser debido a la dificultad que existe en precisarlo, ya que su expresividad fue variable, y por otra parte la falta de sospecha sobre ésta enfermedad.

Los datos generales como fiebre y ataque al estado general fueron las manifestaciones más frecuentes, llama la atención que en la mayoría de los pacientes cursaron con edema desde su ingreso y en el curso de la evolución, estando en relación probablemente con la alteración renal y/o cardíaca. La mayoría de los síntomas y signos tuvieron similitud con las series reportadas por Dubois y Pistiner en poblaciones de adultos, aunque estuvimos una mayor proporción de pacientes con edema periférico, adenopatías, ataque al estado general y palidez, por el contrario la proporción de artralgias, mialgias y exantema malar fue inferior y no se obtuvo exantema discoide. En comparación con las series reportadas por el INP y el IMAN nuestra serie tuvo una proporción menor en los síntomas y signos a excepción del edema periférico.

La afección neuro-psiquiátrica estuvo presente en la mayoría (6/8 pacientes), manifestada principalmente por cefálea, le sigue psicosis y convulsiones, guardando similitud a las series reportadas por IMAN, INP y Adelman pero de menor proporción.

Los exámenes de laboratorio, los hematológicos reportaron eritrosedimentación elevadas, anemia, linfopenia y reticulocitosis que son las manifestaciones más frecuentes en este tipo de pacientes.

De los exámenes bioquímicos iniciales llama la atención que todos los pacientes cursaron con depuración de creatinina baja y la mayoría presentó hiperkalemia, lo cual indica

que hubo compromiso renal en diversos grados desde el ingreso, y se relaciona esta alteración con otros reportes que mencionan compromiso renal del IES hasta un 90%.

De los estudios inmunológicos iniciales la proporción mayor la obtuvo la hipocomplementaria, proporción elevada a comparación con otros reportes, los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 5 pacientes, y en el curso de la evolución éstos últimos fueron positivos en todos los pacientes, por otra parte las células LE positivas se reportaron en un 50% proporción menor en relación a otras series, y aún el VDRL, la proporción muy baja, siendo positivas en el curso de la evolución. Los anticuerpos Anti-DNA considerando más específico para el IES tuvo una proporción de positividad al ingreso del 37.0, cifra muy baja de lo reportado por otros autores.

Se realizó biopsia renal en 7/8 pacientes siendo el proliferativo difuso el tipo histológico más común, acorde a los reportes del INP y Celemar.

A todos los pacientes se les practicó radiografía de tórax y 7/8 pacientes presentaron lesiones pulmonares, algunos desde su ingreso y otros en el curso de la evolución, siendo la lesión más predominante el derrame pleural, y guardando relación con los reportes de otros autores.

Al ingreso, solo un paciente presentó menos de 4 criterios que la ARA propone para establecer el diagnóstico de IES, sin embargo, éste paciente llegó a reunir los criterios

durante su evolución y seguimiento, estableciéndose por medio de la biopsia renal y más de dos determinaciones de anticuerpos Anti-DNA y anticuerpos antinucleares.

Como medicamentos específicos se obtuvo a la prednisona en todos los pacientes, y en combinación con diversos agentes citotóxicos en 5/8 pacientes. La duración del tratamiento en la mayoría de los pacientes fue menor a un año, y en tres pacientes fue mayor de un año.

Las complicaciones atribuidas al tratamiento fue encabezado al síndrome de Cushing que se presentó en 6/8 pacientes, otro paciente cursó con úlcera gástrica y otro miositis. Todas estas alteraciones fueron secundarias a los esteroides. No se reportaron alteraciones secundarias a citotóxicos.

Otras complicaciones observadas fueron las infecciones, presentes a diferentes niveles en 7/8 pacientes. El primer lugar lo ocupó la bronconeumonía. Le sigue la candidiasis y peritonitis. Otras complicaciones no infecciosas fueron encefalopatía hipertensiva, derrame pericárdico y neumonitis (por actividad lúpica).

El seguimiento por más de un año se pudo llevar a cabo en 2 pacientes. Del total uno se egreso por mayoría de edad, dos pacientes abandonaron el tratamiento todos ellos sintomáticos, y tres pacientes fallecieron, 2 pacientes continuan en vigilancia.

De los 3 pacientes fallecidos, se tiene una evolución al descenso con un rango de 5 a 8 años en 2 pacientes, del otro paciente se desconoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Wallace DJ, Hannahs B. Dubois' lupus erythematosus. Fourth Edition 1993 Lea & Febiger. Philadelphia London.
2. Ioredo Abdalá. Medicina Interna Pediátrica. Segunda Edición 1990, Nueva Editoria Interamericana.
3. Alcocer J, Carranza I, Fraga A, Reinoso S. Lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica. Bol Med Hosp Infant Méx. 3; 1979: 385-94.
4. Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. Ann Int Med 115; 7: 548-57.
5. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim AI. Lupus erythematosus en the 1980s: A survey of 570 patients. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 21; 1991: 55-64.
6. Lehman TJA, Mc Curdy DK, Bernstein BH, King KK. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics 83; 1989: 235-38.
7. Caeiro F, Michielson FMC, Bernstein R, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus in childhood. Ann Rheum Dis 40; 1981: 325-31.
8. Fush AJ. Systemic erythematosus within the first two decades of life. Am J Med 62: 1977.
9. Dungan DD, Jay MS. Accidente cerebrovascular en una adolescente joven con lupus eritematoso sistémico y antucerpops antifosfolipido concomitante. Pediat (ed. esp.) 34; 1992: 27-30.

10. Singsen BH. Rheumatic diseases of childhood. *Reheum Dis North Am* 16; 1990: 581-99.
11. Hostetler LW, Feldt JV, Werth VP. Cutaneous Ulcers in a patient with lupus erythematosus. *Arth Rheum* 36; 1993: 91-93.
12. Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 19; 1990: 285-93.
13. Montes de Oca MA, Babron MC, Blétry O, Boryer M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: A french collaborative study. *Arch Dis Child* 66; 1990: 713-17.
14. Pelkonen P, Simell O, Varala RO. Venous thrombosis associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Acta Ped Scand* 77; 1988: 767-72.
15. Martínez CE, Riebelling CG, López J, Martínez B. Lupus eritematoso generalizado en niños con daño renal y hematológico. Relación con anticuerpos Anti-DNA. *Bol Med Hosp Infant Méx* 46; 1989: 11-20.
16. Shergy WJ, Kredihc DW, Pisetsky DS. The relation of anticardiolipin antibodies to disease manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *The J Rheum* 15; 1988: 1389-94.
17. McCurdy DK, Lehman TJA, Bernstein B, Hanson V. Lupus nephritis: Prognostic factors in children. *Pedit* 89; 1992: 240-46.

18. Carbajal L, Perea A, Oldak D, Loredó A. Complicaciones abdominales en el lupus eritematoso sistémico. Bol Med Hosp Mex 48; 1991: 178-84.
19. Celemajer D, Thorner P, Baumal R, Arbus GS. Sex differences in childhood lupus nephritis AJDC 138; 1984: 586-88.
20. Malleson P, Petty R, Madel H, Dimmik JE. Functional asplenia in childhood onset systemic lupus erythematosus. The J Rheum 15; 1988: 1648-62.
21. Coodovia H, Hussain A, Mwelase LHZ. Systemic lupus erythematosus in a black south african child. SAMJ 79; 1991: 101-3.
22. Lehman TJ. Long-Term outcome fo systemic lupus erythematosus in childhood. What is the prognosis? Rheum Dis Clin North Am 17; 1991: 921-31.
23. Barron KS, Solveman ED, González J, Reveille JD. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arth Rheum 36; 1993: 348-54.
24. Martínez E, Vega E, Negrete MC, Zamudio P. Púrpura trombocitopenica y anemia hemolítica en niños con lupus eritematoso sistémico generalizado. Bol Med Hosp Infant Mex 48; 1991: 463-68.
25. Eberhard A, Couper R, Durie P, Silverman E. Endocrine pancreatic funtion in children with systemic lupus erythematosus. The J Rheum 19; 1992: 67.

26. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. *The J Pediatr* 116; 1990: 574-80.
27. Miller M, Magilavy DB, Warren RW. Bases inmunitarias del lupus eritematoso generalizado. *Clin Ped North Am* 5; 1986: 1247-60.
28. Michel M, Dawson D, Pisetsky. Serum immunoglobulin levels in systemic lupus erythematosus: The efectos of age, sex, race an disease duration. *The J Rheumat* 18; 1991: 540-44.
29. Hardin J. The lupus autoantigens and the pathegenesis of the systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 29; 1986: 457-60.
30. Eisenberg RA, Izui S, McConahey J, Hang L. Male determined accelerated autoimmune disease in BXSB mice: Transfer by bone marrow and spleen cells. *The J Immuno* 125; 1980: 1032-36.
31. Jung IKI, Good RA, Fernández G. In vitro immune response of cells of various lymphoid tissues in (NZB X NZW) F1 mice: Evidence for abnormality of the mesenteric lymph node cells. *The J Immuno* 132; 1984: 1265-70.
32. The lancet. Lupus antocoagulant. *Lancet* 26; 1984:
33. Sthal N, Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 21; 1978: 665-67.
34. Thalal N. Sex esteroïd hormones and systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 24; 1981: 1054-56.

35. Eberhard BA, Laxer ER, Eddy AA, Silverman ED. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *The J Pediat* 119; 1991: 277-79.
36. Malleson P, Vaughan VC, Behrman RE, Sullivan DB. Lupus eritematoso diseminado. *Nelson Tratado de Pediatría* 13ª edición Mc Graw-Hill Interamericana de España 1989: 295-97.
37. Drummond KN. Nefritis en el lupus eritematoso diseminado ó sistémico. *Nelson Tratado de Pediatría* 12ª edición Interamericana México 1986; 2: 1383-85.
38. Kaufman LD, Gómez JJ, Heinnick MH, Gorevic P. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Seminars in Arthr and Rheum* 1989; 18: 189-97.
39. Baer AN, Pincus T. Occult systemic lupus erythematosus in elderly men. *JAMA* 1983; 249: 3350-52.
40. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence and clinical description of flare systemic lupus erythematosus. *Arth and Rheum* 1991; 34: 937-43.
41. Lahita RG, Chiorazzi N, Gibofsky A, Winchester RJ. Familial systemic lupus erythematosus in males. *Arth and Rheum* 1983; 26: 39-44.
42. Wilson A, Hamilton ME, Spyker DA, Bruner CM. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arth and Rheum* 1981; 24: 1230-35.
32. Lehman TJ, Reichlin M, Santner TJ, Silverman E. Maternal antibodies to Ro (SS-A) are associated with both early

- onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arth and Rheum* 1989; 32: 1414-20.
44. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth and Rheum* 1982; 25: 1271-77.
 45. Vonderheid EC, Koblenzer PJ, Ming P, Burgoon CF. Neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermat* 1976; 112: 698-705.
 46. Miller ML. Treatment of systemic lupus erythematosus in adults and children. *Current Opinion in Rheum* 1990; 2: 712-16.
 47. Pattishall EN, Noyes BE, Orenstein DM. Use of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with pneumonia. *Pediatr Pulm* 1988; 5: 1-5.
 48. Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 1992; (suppl): 64-71.
 49. Jordan SC, Ho W, Ettenger R, Salusky IB. Plasma exchange improves the glomerulonephritis os systemic lupus erythematosus in selected pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 276-80.
 50. Jerdan MS, Hood AF, Moore GW, Callen JF. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 52-55.
 51. Singh AK, Rao KPP, Kizer J, Lazarchick J. Lupus anticoagulants in children. *Ann Clin Laborat Scien* 1988; 18: 384-87.