

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

2ej
165

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
DE INICIO EN LA INFANCIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

P R E S E N T A :

DR. JAVIER ANASTASIO MONDRAGON GARCIA



MEXICO, D. F.

258452

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA
CARRERAS DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS
CARRERA DE INGENIERÍA EN ELECTRICIDAD

TRABAJO DE GRADUACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA
CARRERA DE INGENIERÍA EN ELECTRICIDAD
TRABAJO DE GRADUACIÓN

Ada Imelda Hernández Velez
DRA. ADA IMELDA HERNANDEZ VELEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN J. ZAMUDIO BUSTOS
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO S. S. A.

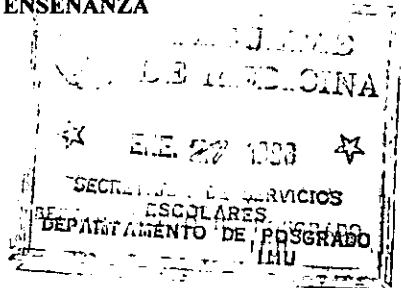
Juan José Zamudio Bustos
DR. JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS

JEFE DE DIVISION DE PEDIATRA MEDICA



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

Alberto del Castillo Medina
DR. J. ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA Y
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA



DEDICATORIAS

A Dios por permitirme llegar a este momento.

A mis padres por su cariño, apoyo y desinterés mostrado para la realización de mi especialidad.

A mi esposa. Por confiar en mí siempre.

A mi hijo. Para que él realice obras mejores.

A mis hermanos. A los que quiero mucho.

A la Dra. Ada Hernández. Por permitirme trabajar a su lado, por confiar en mí para la realización de esta tesis.

A los pacientes a los cuales les pido a DIOS que los proteja siempre en donde se encuentren y que les permita ser lo más feliz que puedan con su familia.

GRACIAS.

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION.	1
OBJETIVOS.	14
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.	14
MATERIAL Y METODOS.	14
RESULTADOS.	15
DISCUSION.	30
CONCLUSION.	32
BIBLIOGRAFIA.	33

INTRODUCCION

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida que afecta a múltiples órganos de diferentes sistemas, y que se caracteriza por la presencia de una gran variedad de autoanticuerpos que participan en daño tisular inmunitariamente [1-4]. El término de lupus deriva del latín lobo, siendo el término usado comúnmente por los romanos para asignarlo a las lesiones de la piel semejantes a una mordedura de lobo, en donde se corroía y destruía la piel. Desde entonces son múltiples las revisiones que se han realizado a sujetos con LES dividiéndose en varios tipos de acuerdo al tipo de lesión observado, pero fue durante el siglo XIX en donde se identificó como una patología con implicación sistemática y no únicamente limitado a piel [1].

El LES afecta con mayor frecuencia a mujeres en una relación 6:1, es más común en el segundo y tercer decenios de la vida y la edad pico está entre los 15 y 25 años. Si tomamos en cuenta sólo a los pacientes entre cero y 19 años de edad, el pico se presenta entre los 10 y 14 años, así como la relación en menores de 10 años de niñas y niños es de 4:3 [2-5]. Es poco común en menores de 5 años [6]. El LES ocurre en 0.6 a 6/100 000 niños, dependiendo de la composición de grupos étnicos de la población. La prevalencia es más baja en caucásicos; los sujetos de raza negra e hispanos tienen una frecuencia poco mayor, y los orientales, la más alta [4,5,7,9]. En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se diagnostican aproximadamente 10 pacientes con LES por año. Desde luego ya que este es un hospital de concentración, no refleja la verdadera prevalencia e incidencia de la enfermedad [3].

Cuando la susceptibilidad ocurre en niños, la incidencia familiar puede ser demostrada, encontrándose que aproximadamente el 25% de los casos tienen antecedentes familiares a diferencia de los adultos que es del 5% [6,7].

Le etiología es desconocida, aunque se ha determinado que la enfermedad cursa con profundos trastornos inmunológicos, y se sospecha también que influyen factores genéticos, hormonales y probablemente algún agente ambiental, posiblemente una infección vírica [2,3]. Estudios en familiares han demostrado evidencia de hiperactividad de las células B, como hipergamaglobulinemia y formación de autoanticuerpos en los pacientes de sujetos con LES, la presentación de la enfermedad clínica es probable que dependa de una falla de las células T autorreguladoras de memoria que, previenen el desarrollo de clones de células T apoyadoras y de células B que pueden elaborar autoanticuerpos del tipo de inmunoglobulina G. Una vez que se ha establecido firmemente la enfermedad, la alteración de los circuitos homeostáticos reguladores sostienen la hiperactividad de las células B y la perpetuación del LES [8]. El mecanismo que causa hiperactividad de las células B en el LES no se ha comprendido en su totalidad. Los linfocitos B normalmente están regulados en su función productora de anticuerpos por los linfocitos T apoyadores (fenotipo CD4+) y los linfocitos T supresores (fenotipo CD8+).

Al rededor de 12% de los pacientes con LES tienen uno más familiares de primer grado afectados [10], lo que indica un fuerte componente hereditario. Los estudios de haplotipo de HLA demuestran el vínculo entre HLADR2 o DR3, y el LES de la niñez. Los anticuerpos Ro y La se relacionan con DR2 o DR3, que se correlacionan en clínica con lupus eritematoso cutáneo subagudo y LES neonatal [11]. Más aún, la delección del alelo C4A tienen un fuerte vínculo con LES [12]. La delección homocigota C4A (doble C4 nulo) se observa en 10 - 15% de los pacientes con LES y en menos de 2% de la población normal. La heterocigosidad para delecciones de C4A ocurre en 50 a 80% de los pacientes de raza blanca con LES, casi dos veces la cifra que se encuentra en la población normal. Es posible delinear subgrupos clínicos de pacientes con LES, con

base en deleciones de C4A [13]. La afección renal es más frecuente en sujetos con LES que tienen deleciones homocigotas o heterocigotas C4A, que en personas con LES sin deleción [14]. Así mismo las deficiencias de C1 y C2 se relacionan con LES.

Los efectos hormonales también tienen importancia en la génesis del LES. El sexo femenino está afectado por lo menos de cinco a nueve veces más que el sexo masculino, lo que sugiere hiperactividad inmunitaria mediada por estrógenos. Por lo tanto, es posible que el LES aparezca o se exacerbe durante el embarazo o en el postparto inmediato. Los anticonceptivos orales pueden exacerbar el lupus mediante su efecto estrógeno [15].

Otros agentes menos frecuentes relacionados con el inicio o la exacerbación del tipo LES incluyen infección por mixovirus, con observación de inclusiones tubulares en células endoteliales [16]. Ciertas bacterias, como estreptococo, estafilococo y mycoplasma [17], y el uso de ciertas medicaciones entre ellas alfa-metildopa, clorpromacina, hidralacina, difenilhidantoína, isoniacida, penicilina, sulfonamidas, antagonista beta, etosuximida, primidina y procainamida [18].

El LES es la enfermedad autoinmunitaria prototipo. La regulación inadecuada de célula T se manifiesta por desequilibrio de la producción de subgrupos de células T supresoras y auxiliares, lo que da por resultado una proporción relativamente alta de estas últimas. Ello puede depender, en parte, de la linfopenia presente en sujetos con LES debido a anticuerpos específicos contra linfocitos, como anti-CD45 [19]. Más aún, es posible que haya expansión preferencial de clones de células T particulares en la enfermedad. Esta regulación inadecuada de células T da por resultado incremento de la producción de citocinas por estas últimas, y estimulación de células B. Es típico que haya hipergamaglobulinemia generalizada, así como la producción de autoanticuerpos son específicos tanto para linfocitos como para tejidos. Los autoanticuerpos en sí no parecen diferir en el aspecto bioquímico respecto de la inmunoglobulina producida normalmente; sin embargo, la avidéz de los autoanticuerpos puede ser mayor según se

determina por adición de nucleótido a la región variable de la inmunoglobulina en la región de bisagra.

Los autoanticuerpos forman complejos inmunitarios con antígeno y complemento y esos complejos suelen eliminarse de todo ineficiente. El complemento se une a complejos de antígeno-anticuerpo y los conserva solubles y relativamente pequeños. A continuación, esos complejos son capaces de unirse al receptor C3b eritrocitario (CR1), que viaja en el torrente plasmático central lejos de los vasos sanguíneos. Los complejos inmunitarios son transportados hacia el sistema reticuloendotelial (SRE) de modo primario en el hígado y el bazo, donde ocurre transferencia hacia las células portadoras de receptores de complejo (CD11b, CD11c), ante los macrófagos. Una disminución de CR1 de eritrocitos reduce la capacidad de eliminar complejos inmunitarios por medio del SRE, y ocurre depósito en vasos sanguíneos periféricos de pequeño calibre [20]. Este mecanismo de transporte depende claramente de la presencia de complemento inmunitario. La forma polimorfa de C4a de C4 tiene alta capacidad de unión a la molécula de inmunoglobulina en un complejo de antígeno-anticuerpo. Las deleciones de alelos C4A alteran en grado notorio la unión del complemento a anticuerpos, aun cuando haya otras formas de C4. Es obvio que las deficiencias completas de C1 [q,r,s], C2 o C4 impiden la unión del complemento. Los complejos inmunitarios sin complemento unido son más grandes, más solubles y se mueven en el torrente plasmático periférico, donde están disponibles para depositarse en los tejidos [21]. Estos complejos producen daño histico localizado (p.ej., cuando se depositan en localizaciones epimembranas subendoteliales). Por tanto, el depósito de complejos inmunitarios en tejidos reflejan una falta del sistema de transporte [20,21]. En resumen las anomalías inmunitarias observadas en el LES, condicionantes de la gran variedad de manifestaciones clínicas, se mencionan a continuación [22].

1.- Defectos en las células B

- a) Activación policlonal
- b) Producción de autoanticuerpos

2.- Defectos en las células T

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

La clasificación propuesta por la Asociación Americana de Reumatología (ARA) en 1971 y revisada en 1982 se basa en 11 criterios, los cuales fueron seleccionados con base en su alta sensibilidad (expresada como el número de pacientes que fueron positivos o anormales para el criterio entre el número de sujetos en quienes se determinó su presencia) y especificidad (expresada como el número de pacientes de una población control sin la enfermedad a estudiar, LES, que fueron negativos o normales para el elemento buscado entre el número de enfermos en quienes se determinó su presencia). Para el propósito de identificar a pacientes en estudios clínicos se dice que una persona tiene Lupus Eritematoso Sistémico si presenta cuatro o más criterios de los 11 presentes; esto en forma seriada o simultánea durante cualquier período de observación [23]. Los criterios son los siguientes:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares y con tendencia a respetar los pliegos nasolabiales
2. Erupción discoide: Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica y taponamiento folicular; se puede presentar cicatrices atróficas en las lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad: Erupción de la piel que resulta de una reacción exagerada a la luz solar; se obtiene por antecedentes que proporciona el paciente o mediante examen físico
4. Ulceras orales: Ulceración nasofaríngea u oral, normalmente indolora y detectada mediante examen médico
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, derrame o hinchazón

6. Serositis: a) Pleuritis. Antecedentes convincentes de dolor pleurítico o frote escuchado por el médico o evidencia de derrame pleural
b) Pericarditis. Documentada mediante ECG o frote, o bien por evidencia de derrame pericárdico
7. Afección renal: a) Proteinuria. Persistente mayor de 0.5 gramos por día o mayor de +++ si no se llevó a cabo deternación cuantitativa
b) Cilindros celulares. Pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afección neurológica: a) Convulsiones. En ausencia de un medicamento causal o alteración metabólica conocida (p. ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico)
b) Psicosis. En ausencia de medicamentos que puedan precipitarla o alteraciones metabólicas conocidas (p. ej. uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidroelectrolítico)
9. Afección hematológica: a) Anemia hemolítica: con reticulocitosis
b) Leucopenia. Menos de $4000/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones
c) Linfopenia. Menos de $1500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones
d) Trombocitopenia. Menos de $100000/\text{mm}^3$ en ausencia de un fármaco causal
10. Afección inmunitaria: a) Células LE positivas
b) Anticuerpo anti-DNA en títulos anormales
c) Anti-SM: presencia de anticuerpos hacia el antígeno nuclear Sm
d) Pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis, que lo hayan estado por lo menos durante seis meses, confirmadas por la inmovilización del *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes contra *Treponema*
11. Anticuerpos nucleares: Un título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o prueba equivalente en el curso de la enfermedad y en ausencia de fármacos que tiene asociación conocida con el síndrome de lupus inducido por fármacos

CURSO CLINICO

La historia natural del LES es altamente variable e inexplicable; se observaba una sobrevida de 10 años en el 90% de los pacientes en las pesadas décadas. La presencia de nefritis e hipertensión indican un pobre pronóstico [24]. El riesgo de complicaciones, particularmente de nefritis, parece ser mayor durante los primeros 5 años una vez iniciada la enfermedad y es asociada con la presencia de anticuerpo para DNA nativo y edad joven [25]. EL pronóstico para el hombre y el niño con LES es menos favorable que para la mujer [26]. EL LES que inicia en ambos sexos después de los 60 años,

tiende a ser más benigno; la artritis, la anemia y la pleuresía son usualmente las principales manifestaciones.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser detectados en aproximadamente 15 a 30 % de los pacientes con LES [3,27]; dicho porcentaje puede ser considerado como una tendencia natural a incrementar con la edad. Estos anticuerpos son responsables de una extensa variedad de eventos trombóticos (venosos y arteriales), trombocitopenia, pérdida fetal recurrente, anemia hemolítica, y manifestaciones cutáneas [28]. En pacientes embarazadas con LES activo, especialmente aquellas que tienen nefritis o hipertensión, se asocian con un riesgo substancial de exacerbación de la enfermedad y un pobre pronóstico para el feto [29]. Por otra parte, las mujeres embarazadas pueden tener una remisión de la enfermedad por lo menos de 4 a 6 meses similar a la de las mujeres normales [30]. El anticuerpo materno para antígeno-Ro, particularmente el componente 52kd, es asociado con bloqueo cardíaco completo en el recién nacido [31]. El riesgo es de una magnitud incierta pero es probable que sea menor de un 10%. La mujer que tiene anticuerpos antifosfolípidos tiene una alta incidencia de aborto que usualmente ocurre en el 2o. trimestre del embarazo [33].

La infección ha reemplazado a la insuficiencia renal como la causa de muerte en el LES. La terapia intensiva con glucocorticoides o la terapia inmunosupresora para la nefritis lúpica o enfermedad del SNC es un factor principal, especialmente con respecto a las infecciones oportunistas [32]. La leucopenia, la disfunción de granulocitos inducida por los anticuerpos, los niveles disminuidos de complemento, y la presencia de asplenia funcional han sido implicados en el riesgo incrementado de infección [33].

LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL

El Lupus Eritematoso Neonatal (LEN), es un síndrome que ocurre en infantes de madres que tienen anticuerpos anti-Ro y anti-La [31]. y es caracterizado por la fotosensibilidad y bloqueo cardíaco [31,34]. La madre de un infante que tiene LEN puede tener LES u otra enfermedad del tejido conectivo. Secundario al paso transplacentario de anticuerpos maternos, estos infantes tienen ANA positivos y anticuerpos anti -Ro y anti-LA detectables al nacimiento y persisten durante los primeros 3 a 6 meses de vida. Un rash eritematoso, fotosensible, anular es típico del LEN, aunque las lesiones sugieren lupus discoide, las cuales pueden dejar cambios de pigmentación o atróficos. Las manifestaciones en piel en el LEN pueden aparecer en horas o días después del nacimiento y usualmente resolverse a los 6 meses de edad, correspondiendo al tiempo en que los anticuerpos maternos IgG desaparecen.

El bloqueo cardíaco completo congénito (BCCC) ocurre en aproximadamente 50% de los infantes con LEN, y es permanente. El BCCC puede resultar en la detección de bradicardia fetal, sin efectos adversos en el feto, o puede resultar en insuficiencia cardíaca congestiva in útero e hidrops fetalis. Los recién nacidos pueden ser

asintomáticos o pueden requerir de la inserción de un marcapasos poco después del nacimiento o durante la infancia. La mortalidad del BCCC es del 10 al 15%. Otras manifestaciones clínicas del LEN incluyen trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, hepatitis neonatal, corea, hepatoesplenomegalia, nefritis, necrosis avascular; con la excepción del BCCC, los signos y síntomas del LEN, usualmente se revuelven sin secuelas permanentes [5,35,36].

MANIFESTACIONES GENERALES

De estas manifestaciones las más importantes son la presencia de fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso y fatiga [3-5].

MANIFESTACIONES CLINICAS

HALLAZGOS MOCOCUTANEO

La manifestación de piel más común del LES es el típico rash en a las de mariposa. Este rash eritematoso sobre las mejillas y puente de la nariz es evidente en 30 a 60% de los pacientes al momento del diagnóstico y se desarrolla en un 80% de los niños durante el curso de la enfermedad. Aunque es sugestivo del LES, también puede ocurrir en otras enfermedades del tejido conectivo, incluyendo dermatomiosis. Otros hallazgos incluyen rash maculopapular y vasculítico, eritema periungueal, y fotosensibilidad. La exposición a la luz solar no solamente puede exacerbar la inflamación de la piel sino también puede precipitar la enfermedad sistémica. Las manifestaciones menos comunes incluyen: lesiones ulcerosas, purpúricas, nodulares, eritema nodoso, paniculitis profunda, eritema multiforme, urticaria recurrente, y áreas de hipopigmentación. Las lesiones bulosas y el lupus discoide es menos común durante la niñez [1,3-5].

Las úlceras indoloras en paladar o mucosa nasal son características del LES y son indicativas de vasculitis activa. Ocasionalmente las úlcerosas orales extensas son vistas. La alopecia ocurre en 25 % de los pacientes, y puede ser difusa o en forma irregular. Puede ocurrir durante una exacerbación aguda de la enfermedad, seguido de la introducción de los esteroides. La pérdida de pelo raramente es permanente y usualmente no es significativa para causar problemas cosméticos. El fenómeno de Raynaud ocurre en 10% a 25% de los niños que tienen LES y usualmente es leve aunque raramente es asociado con isquemia de la punta de los dedos [3,5,37].

ALTERACIONES MUSCULOESQUELETICAS

Las alteraciones articulares, incluyendo dolor, hinchazón, y rigidez matutina ocurre en más del 90% de los niños con LES. Los síntomas articulares pueden ocurrir sin hallazgos objetivos de inflamación, pero frecuentemente experimentan dolor intenso al examen físico. La artritis es a menudo una poliartéritis simétrica afectando grandes y pequeñas articulaciones, las más comunes son las manos, muñeca, rodillas y menos comunes cadera y tobillos. La deformidad es rara y las radiografías no muestran cambios erosivos. La periostitis y la tenosinovitis, particularmente involucran el dorso de la mano. El dolor muscular y la debilidad generalizada es común en pacientes con LES. La necrosis avascular ocurre en el 15%, siendo la cabeza del fémur el sitio más afectado, y los factores implicados son dosis y duración de la terapia esteroidea, la presencia de vasculitis y fenómeno de Raynaud [1,3,5].

SEROSITIS

Esta manifestación está dada por pleuritis presente en el 50% de los pacientes. Manifestada por dolor torácico, frote o derrame pleural, también puede ocurrir pericarditis en el 25 a 30%, el derrame pericárdico puede ser asintomático y frecuentemente no se asocia con frote. Otras alteraciones incluyen: neumonitis aguda, infección pulmonar por agentes oportunistas, hemorragia pulmonar [38]. De las otras manifestaciones cardíacas podemos mencionar: miocarditis en un 10% que resulta en insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, trastornos de la conducción; endocarditis verrugosa de Liebman-Sacks en un 50%, aterosclerosis prematura, e infarto al miocardio [39].

AFECCION RENAL

El compromiso renal ocurre en por lo menos 50 a 70% de los niños con LES. Usualmente se presenta con proteinuria, hematuria o ambas, y al mismo tiempo puede manifestarse como hipertensión, síndrome nefrótico, o insuficiencia renal. Varios tipos de nefritis han sido definidos histológicamente y clasificados por la Organización Mundial de la Salud como:

- Clase I: Normal
- Clase II: Nefritis mesangial
 - IIa: Alteraciones mínimas
 - IIb: Glomerulonefritis mesangial
- Clase III: Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria
- Clase IV: Esclerosis glomerular

La nefritis lúpica en el niño está usualmente presente después de los 10 años de edad y su aparición por debajo de los 5 años de edad es muy rara, la relación es

de 4.5:1 predominando en la mujer, los varones son más afectados al inicio de la edad adulta, pero la relación es la misma en el niño prepuber y puber. La incidencia de evidencias clínicas de enfermedad renal es mayor que en los adultos (82%). 50% tienen síndrome nefrótico, del 50% al 60% muestran nefritis clase IV de la OMS en la biopsia renal, la cual está indicada cuando existe proteinuria persistente, elevación de creatinina sérica, tubulopatía asociada, hipocomplementemia persistente. Su pronóstico ha mejorado como resultado de la terapia inmunosupresora, la cual es guiada por los hallazgos histológicos de la biopsia renal indicando terapias más agresivas en fases iniciales del tratamiento que incluyen agentes citotóxicos: metiprednisolona y plasmaferesis. En la fase de mantenimiento de acuerdo con los hallazgos clínicos e histológicos la adición de un agente citotóxico mejora la supervivencia. Por tanto hoy en día el niño presenta en forma menos común insuficiencia renal y la causa principal de muerte (15% en pacientes mayores de 10 años), son ahora infecciones y alteraciones neurológicas [3-5,40-44].

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) ocurre en el 15 al 45% y es la segunda causa de morbimortalidad después de la enfermedad renal. Los síntomas pueden preceder otras manifestaciones de LES o puede ocurrir varios años después del diagnóstico inicial de LES [45]. Las manifestaciones más comunes incluyen convulsiones (10 a 20%), cefalea, psicosis, meningitis aséptica, parálisis de nervios craneales, neuropatía periférica. Otras manifestaciones menos comunes incluyen: corea, ataxia, pseudotumor cerebral, papiledema, síndrome de Guillain-Barre. Las manifestaciones psiquiátricas más comunes son: trastornos de la personalidad, estados paranoides agudos, alucinaciones, y depresión [3,4,46,16]. El diagnóstico diferencial deberá realizarse con infecciones del SNC, encefalopatía hipertensiva, hemorragia y trombosis intracraneal, psicosis inducida por esteroides [3].

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Las anomalías hematológicas, incluyen anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia y anomalías de la coagulación. La anemia ocurre en el 50% de los niños. En aproximadamente 10% de los pacientes la anemia hemolítica con Coombs positivo puede estar presente, pero es común que el Coombs sea positivo sin que exista hemólisis y es visto en un 30% de los pacientes. La pérdida de sangre a través de hemorragia gastrointestinal secundaria a ulceración, trombocitopenia o defectos de la coagulación, contribuyen a la anemia [3,4].

La trombocitopenia, debido a la destrucción periférica, puede estar presente en el 15% de los pacientes, esta medida por anticuerpos antiplaquetas,

estos pueden estar detectados sin trombocitopenia idiopática y anemia hemolítica progresan a LES, por lo que debe realizarse un seguimiento serológico de estos pacientes [48]. La leucopenia definida como la presencia de 4000 leucocitos/mm³ en dos o más ocasiones, ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes y puede incluir neutropenia y/o linfopenia. La leucopenia está mediada por anticuerpos contra antígenos en la superficie de los linfocitos B y T. La neutropenia contra antígenos específicos en neutrófilos NB1, NB2, y NC1 [4]. La linfopenia a menudo refleja actividad de la enfermedad y también puede ser secundaria por la terapia inmunosupresora. La neutropenia puede ser secundaria a supresión de la médula ósea, secuestro esplénico o anticuerpos antineutrófilos. La leucocitosis es rara y es debido a infección y a la introducción de la terapia con esteroides. Otras anomalías hematológicas observadas son: la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y se sospechan por un tiempo de protrombina ligeramente prolongado y un tiempo parcial de tromboplastina más prolongado, prueba para la sífilis falsa positiva (VDRL) en un 10 a 15%, así como por inhibidores que inactivan factores de coagulación específicamente para los factores II, VIII, IX y XII. Su presencia clínica es a base de fenómenos trombóticos [27].

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.

Ocurre dolor abdominal secundario al LES durante la enfermedad activa. Puede existir diarrea en el 50% de los casos. La diarrea y el dolor abdominal puede ser el resultado de una enteritis primaria o secundaria a una vasculitis mesentérica, trombosis o pancreatitis. La hepatomegalia es común pero raramente severa. Otras manifestaciones incluyen: ascitis con o sin peritonitis, trastornos de la motilidad esofágica, síndrome de mala absorción y enteropatía perdedora de proteínas [3,35].

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS.

Los anticuerpos antitiroideos se detectan en el 40% de los pacientes con LES, aunque el hipotiroidismo es reportado en un 10 a 15%; la diabetes esteroidea ocurre en el 10% de los pacientes pero no todos requieren de terapia con insulina. Las anomalías menstruales son comunes en las adolescentes y puede ser relacionada con actividad de la enfermedad, alta dosis de esteroides o en la enfermedad crónica. Debido al riesgo incrementado de abortos, así como exacerbación durante el embarazo la anticoncepción será dada en adolescentes con LES y los anticonceptivos orales con altas dosis de estrógenos serán prohibidos [5].

DIAGNOSTICO

Como se menciona anteriormente al citar los criterios de la ARA de 1982 se realizará el diagnóstico de LES con la presencia de 4 o más criterios, presencia de células LE, Anticuerpos antinucleares de los cuales se dividen en 4 grupos principales: 1) Anticuerpos dirigidos contra el DNA nativo o de doble hélice; 2) Anticuerpos dirigidos contra el DNA desnaturalizado o doble hélice única; 3) Anticuerpos dirigidos contra histonas, y 4) Anticuerpos dirigidos contra proteínas nucleares no histonas o complejos de proteínas y ácidos nucleicos (anticuerpos anti-Sm (Smith), anti-Ro, y anti-La (antígeno A del síndrome de Sjögren y antígeno de sustancia soluble B Lane). Los anticuerpos contra el DNA de doble hélice ocurren en el 50 a 70% de los pacientes con LES y son mucho más específicos que los ANA, además se correlacionan a menudo con actividad de la enfermedad renal y es útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Los anticuerpos anti-Sm se observan en el 30% de los pacientes. Otros estudios de laboratorio incluyen: la caída de los niveles de complemento, C3 y C4 que a menudo reflejan actividad de la enfermedad renal, así como los anticuerpos anti-DNA de doble hélice son útiles para la monitorización de la enfermedad y de la afección renal. La velocidad de eritrosedimentación y los niveles de proteína C reactiva son indicadores no específicos de inflamación y a menudo sus incrementos son asociados con LES, así también se observa elevaciones moderadas de los niveles de inmunoglobulinas [4,5].

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con LES es dictado por la extensión y severidad de la enfermedad. Las medidas generales y de apoyo al tratamiento de un paciente con LES incluyen: 1) El uso de cremas protectoras solares antirradiación A y B, hipoalérgicas a prueba de agua y con factor de protección solar mayor de 30; 2) Debe evitarse la radiación solar directa; 3) Apoyo psicológico para el enfermo y la familia, lo que redundará en una mejor adherencia al tratamiento prescrito; 4) Apoyo continuo con las actividades escolares del paciente con LES, para vivir lo más normal posible [3].

Si la piel y las articulaciones están afectadas, se usará antiinflamatorios no esteroideos (Naproxén 10-20mg/kg/día, ácido acetilsalicílico 75-100mg/kg/día) solos o en combinación con hidroxicloroquina 5mg/kg/día (máximo 300mg/día). Pero en la mayoría de las ocasiones los pacientes con estos problemas no responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos e hidroxicloroquina y requieren tratamiento con dosis bajas de prednisona 0.5mg/kg/día por 4 semanas, éstas dosis pueden controlar las manifestaciones pleurales, cardíacas, normalizar la velocidad de sedimentación globular, la hipergamaglobulinemia, los niveles de anticuerpos antinucleares y del complemento [3-5].

La terapéutica esteroidea a dosis mayores de 1 a 2mg/kg/día o 60mg/m²SC/día, se reserva para pacientes con una mayor afección como lo son

las alteraciones renales, del SNC o con anemia hemolítica, en 3 dosis divididas por 6 semanas, ya que por un tiempo mayor se observan complicaciones secundarias a su uso (tabla 1) [3-5].

Los pulsos de metilprednisolona 30mg/kg/día, máximo 1gr, por 3 días consecutivos, se han recomendado para el tratamiento de las manifestaciones del SNC y el control de las recaídas tanto renales como extrarrenales [49]. El uso de drogas citotóxicas principalmente el uso de ciclofosfamida se utilizará en caso de nefritis lúpica Clase IV (glomerulonefritis proliferativa difusa) confirmada por biopsia con fracasos al uso de esteroides en forma de bolos con dosis inicial de 250mg/m²SC, seguidos por incrementos mensuales a 500mg/m²SC y finalmente a 750mg/m²SC como dosis permitida, administrándose cada mes durante 6 meses y se continúa posteriormente cada 3 meses por un período de 3 años, con el fin de mejorar la funcionalidad renal en pacientes con alto riesgo de desarrollo de insuficiencia renal crónica [41,50].

Algunas otras alternativas terapéuticas en pacientes con LES incluyen: uso de metotrexate [42], prostaglandina E intravenosa [51], gammaglobulina intravenosa [52,53], y plasmaféresis [44]. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos relacionada con trombosis incluirá antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, corticoesteroides y drogas citotóxicas [54].

Finalmente también se aportará tratamiento específico para complicaciones específicas asociadas con el LES e incluyen: uso de antihipertensivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, vasodilatadores en caso de presencia de fenómeno de Raynaud [3].

Tabla 1

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES (3).

Comunes	Menos Comunes	Raros
Cushing	Osteoporosis	Úlcera péptica
Edema	Fracturas vertebrales	Psicosis
Hipertensión	Cataratas	Miopia
Retardo en el crecimiento	Necrosis avascular	Intolerancia a la glucosa
Estrías/acné	Infecciones	
Trastornos de la conducta y del sueño	Trastornos menstruales	Pseudotumor cerebral
		Pancreatitis

I OBJETIVOS.

1. Definir las características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio en la infancia
2. Conocer de los tratamientos : Tipo de medicamento y efectos secundarios.
3. Definir las complicaciones más frecuentes del padecimiento y tratamiento.

II ESTUDIO

- Retrospectivo, Prospectivo ,Longitudinal.

III CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes en edad pediátrica.
2. Con diagnóstico de LES basado en los criterios de la ARA.
3. Con suficiente información en el expediente clínico

IV CRITERIOS DE EXCLUSION.

- No contar con información suficiente en el expediente clínico.

V MATERIAL Y METODOS.

Se recopilaron e incluyeron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de LES documentado durante el periodo 1o. de octubre de 1992 al 31 de octubre de 1995, aplicándose los criterios diagnósticos de LES de acuerdo a la ARA.

Se documentaron los esquemas de tratamiento utilizados, así como sus efectos secundarios.

Las complicaciones durante la evolución fueron registradas.

Obtuvimos un grupo de 13 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de LES . 12 del sexo femenino y 1 del sexo masculino. Se recopilaron los siguientes datos de los expedientes clínicos : Sexo, Edad de inicio de la sintomatología, Tiempo de evolución del padecimiento hasta el momento del diagnóstico, manifestaciones clínicas y de laboratorio iniciales, tratamiento, complicaciones de la enfermedad y del tratamiento así como monitoreo del paciente.

RESULTADOS.

Se incluyeron 13 pacientes en el estudio con diagnóstico de LES, todos presentaron 4 o más criterios de los 11 presentes de la clasificación de la ARA, en forma seriada simultáneamente en cualquier momento del periodo de observación durante el estudio. 12 Pacientes fueron del sexo femenino (92.3 %) y uno del sexo masculino (7.6%), con una relación de 12 :1 (Tabla 1, Fig. 1) .

La edad promedio de inicio de la sintomatología fue entre 11 y 15 años de edad, solo un caso inició antes de los 10 años de edad y 4 casos después de los 15 años de edad (Tabla 2, Fig. 2) .El diagnóstico se estableció luego del inició de los síntomas en un promedio de 9.6 meses teniendo como rango 2 meses a 3 años.

Previo a la confirmación de LES, los diagnósticos iniciales fueron : LES 69.2%, Anemia Hemolítica ,Vasculitis, Artritis Reumatoide Juvenil(AJR), y Fascitis Necrozante en un 7.6 % respectivamente (Tabla 3).

Las manifestaciones generales que predominaron fueron : Alopecia 69.2% (9/13), fiebre 53.8% (7/13), fenómeno de Raynaud 38.4% (5/13), pérdida de peso, astenia y cefalea con un 23% (3/13) (Tabla 4, Fig. 3) .

Con respecto a los criterios de la ARA los porcentajes de presentación fueron : Erupción malar 69.2% (9/13), erupción discoide 15.3% (2/13), fotosensibilidad 76.9% (10/13) úlceras orales 30.7% (4/13). Artritis 46.1% (6/13). De las manifestaciones por serositis la pericarditis fue la principal en un 38.4 % (5/13) y 2 de estos pacientes presentaron a su vez pleuritis.

La alteración neurológica en uno de los pacientes fué crisis convulsivas 7.6% (1/13) . En la afección renal el síndrome nefrótico se presentó en un 30.1% (4/13) . El 69.2% de los pacientes tuvieron alteraciones hematológicas de las cuales el 53.8% (7/13) presentó anemia hemolítica , 69.2% (9/13) leucopenia, linfopenia el 53.8% (7/13), trombocitopenia en 30.7% (4/13). Para la afección inmunitaria, las células L.E. fueron positivas en el 84.6% (11/13) de los pacientes, los anticuerpos anti - DNA en el 46.1% (6/13) el VDRL en el 30.7% (4/13), y los anticuerpos antinucleares en el 100% (13/13) de los pacientes (Figuras 4-8).

Dentro de las alteraciones no incluidas en los criterios diagnósticos pero documentadas durante el estudio y revisión, la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) se encontró aumentada en el 61.5% (8/13), el Tiempo de Protrombina (TP) prolongado en el 30.7% (4/13); a nivel inmunológico se encontraron los siguientes resultados: Coombs positivo en el 46.1% (6/13), factor reumatoide positivo en el 53.8% (7/13), Proteína C reactiva positiva en el 38.4% (5/13), la fracción C3 del complemento estuvo baja en el 46.1% (5/13) de los pacientes, así como para C4 en el 84.6% (11/13); también se observó Hipergamaglobulinemia en el 69.2% (9/13) (Figura 9).

De los 13 pacientes solo 7 (46.1%) tuvieron presencia de anticuerpos antifosfolípidos y solo 1 (7.6%) anticoagulante lúpico positivo (Figura 10).

En relación al compromiso renal, la afección se apreció en cuatro pacientes con presencia de proteinuria, los cuatro en rango nefrótico, de los cuales solo a dos pacientes se les realizó Biopsia percutánea encontrándose en ambos glomerulonefritis proliferativa difusa.

Las complicaciones durante el manejo con esteroides e inmunosupresores del tipo de la ciclofosfamida fueron de tipo endocrinológicas como síndrome de Cushing con un 61.5% (8/13); cardiovasculares como la hipertensión arterial con un 53.8% (7/13), y gastrointestinales como la gastritis postmedicamentosa en un 23% (3/13). De las complicaciones propias del padecimiento presentadas durante el seguimiento de los pacientes se documentaron las siguientes: Neurológicas en el 15.3% caracterizadas por infarto cerebral y meningitis aséptica; Psicológicas en el 100% caracterizadas por trastornos depresivos infecciosas con un 46.1% (6/13) de los cuales 3 presentaron moniliasis oral y otros 3 de infección de vías urinarias; nefrológicas 30.1% (4/13) presentándose insuficiencia renal crónica terminal en 2 pacientes, siendo esta la causa de defunción en esta serie (Figura 11).

Al momento del corte del estudio uno de los pacientes desistió al tratamiento (7.7%), dos fallecieron (15.4%) y diez se encontraron mejorados (76.9%) (Tabla 5, Figura 12).

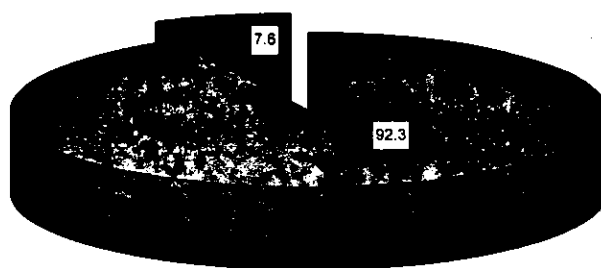
RESULTADOS

TABLA 1

DISTRIBUCION POR SEXO EN 13 PACIENTES CON LES

SEXO	TOTAL	PORCENTAJE
FEMENINO	12	92.3%
MASCULINO	1	7.6%
RELACION	0	12:1

DISTRIBUCION POR SEXO DE 13 PACIENTES CON LES

FIGURA 1
RELACION 12:1
13 PACIENTES

RESULTADOS

TABLA 2

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD EN 13 PACIENTES CON LES

EDAD	FEMENINO	MASCULINO	PORCENTAJE
MENOR DE 5 AÑOS	0	0	0.0%
5.1 A 10 AÑOS	1	0	7.6%
10.1 A 15 AÑOS	5	0	38.4%
MAYOR DE 15 AÑOS	6	1	53.8%

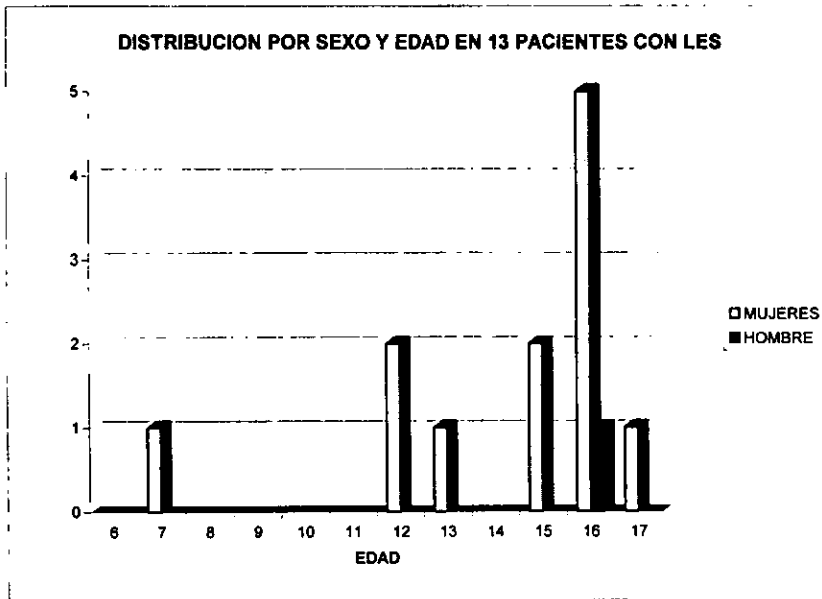


FIGURA 2
RANGO 8 A 17 AÑOS
PROMEDIO 14.4

RESULTADOS

TABLA 3
DIAGNOSTICO INICIAL EN 13 PACIENTES CON LES

DIAGNOSTICO INICIAL	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
LES	9	69.2%
ANEMIA HEMOLITICA	1	7.6%
VASCULITIS	1	7.6%
A.R.G	1	7.6%
FASCITIS NECROZANTE	1	7.6%

RESULTADOS

TABLA 4

OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS EN 13 PACIENTES CON LES

MANIFESTACIONES	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
ALOPECIA	9	69.2%
FIEBRE	7	53.8%
FEN. RAYNAUD	5	38.4%
PERDIDAD DE PESO	3	23%
CEFALEA	3	23%
ASTENIA	3	23%

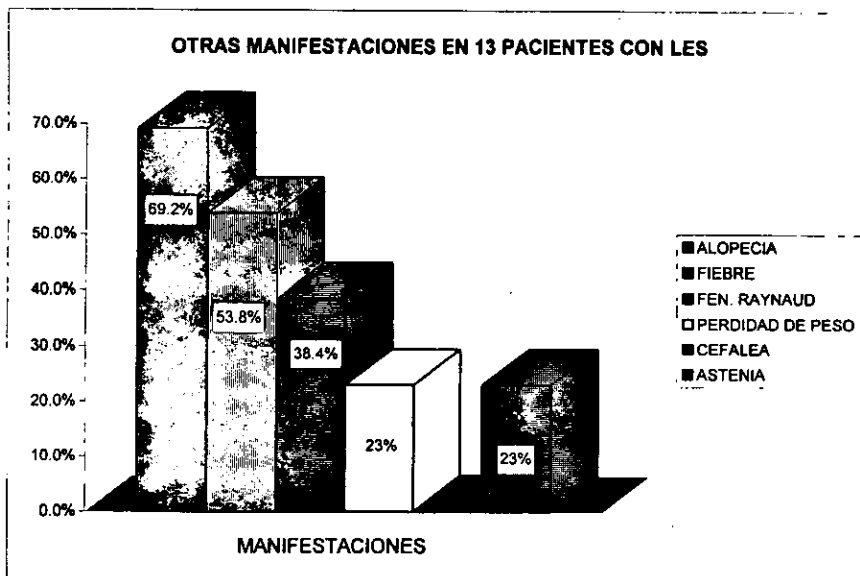


FIGURA 3
MANIFESTACIONES

LUPUS ERITEMATOSO EN LA INFANCIA CRITERIOS DE LA ARA 1992-1995

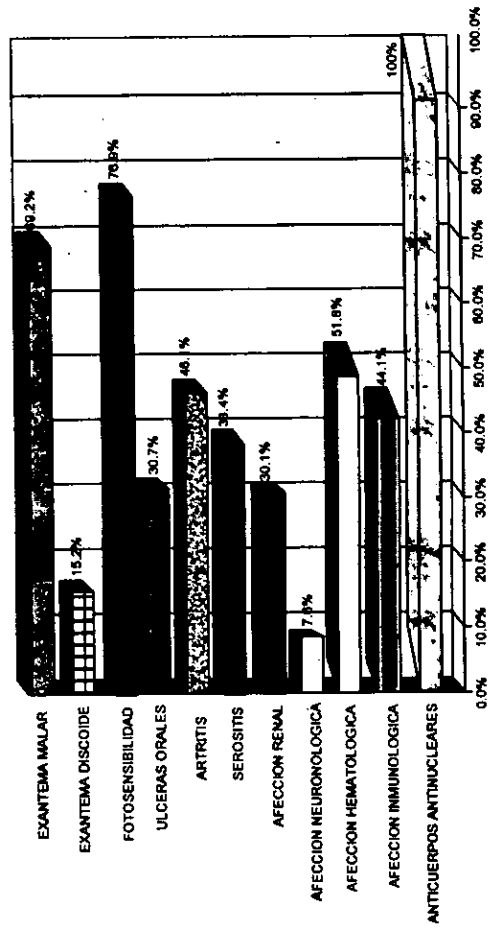


FIGURA 4

RESULTADOS

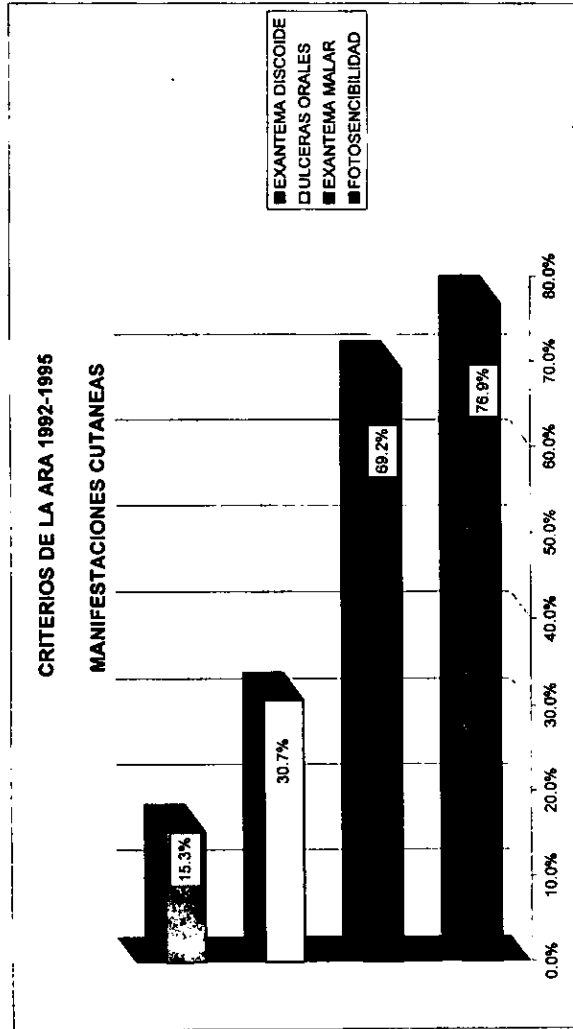


FIGURA 5

RESULTADOS

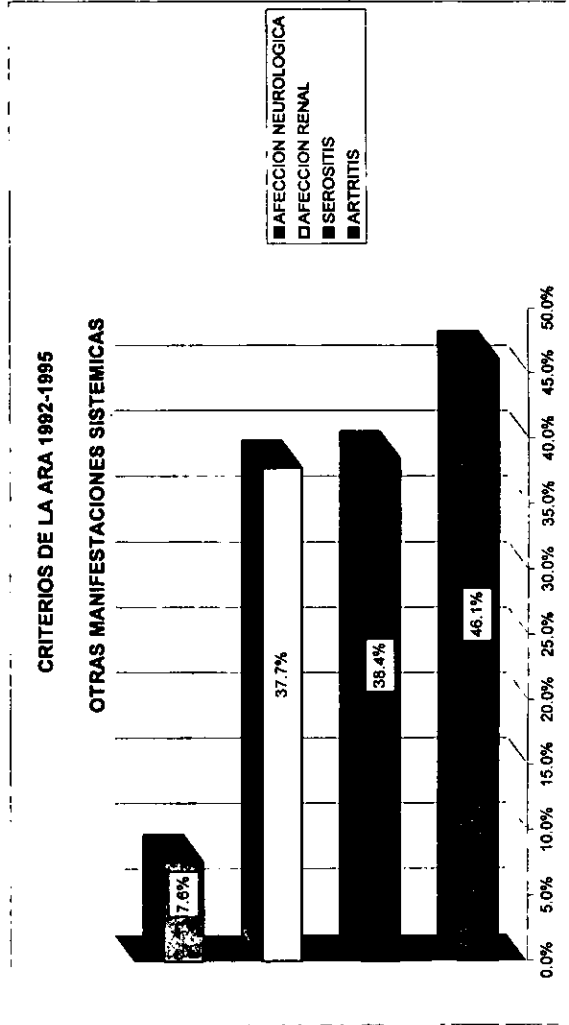


FIGURA 6

RESULTADOS

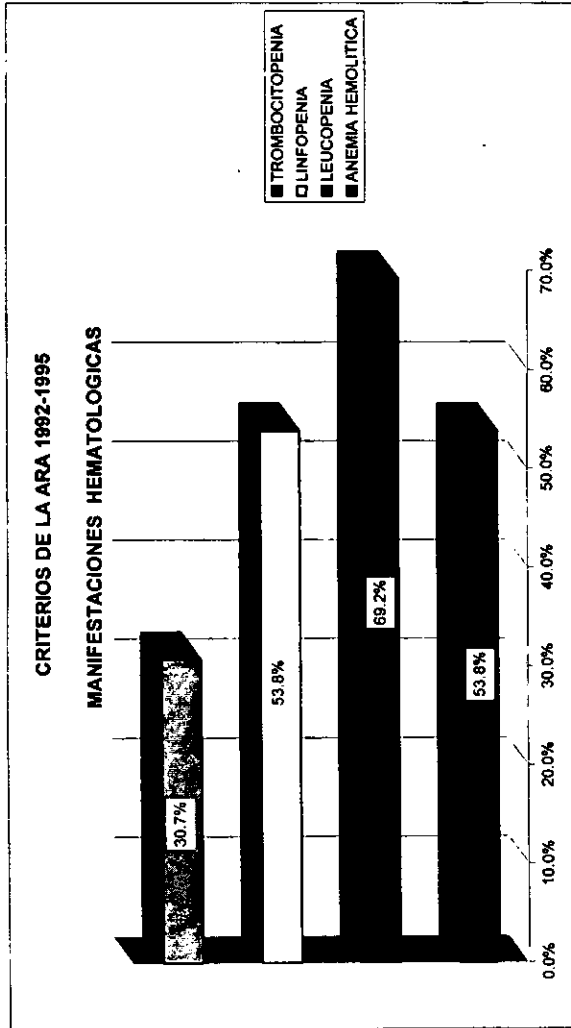


FIGURA 7

RESULTADOS

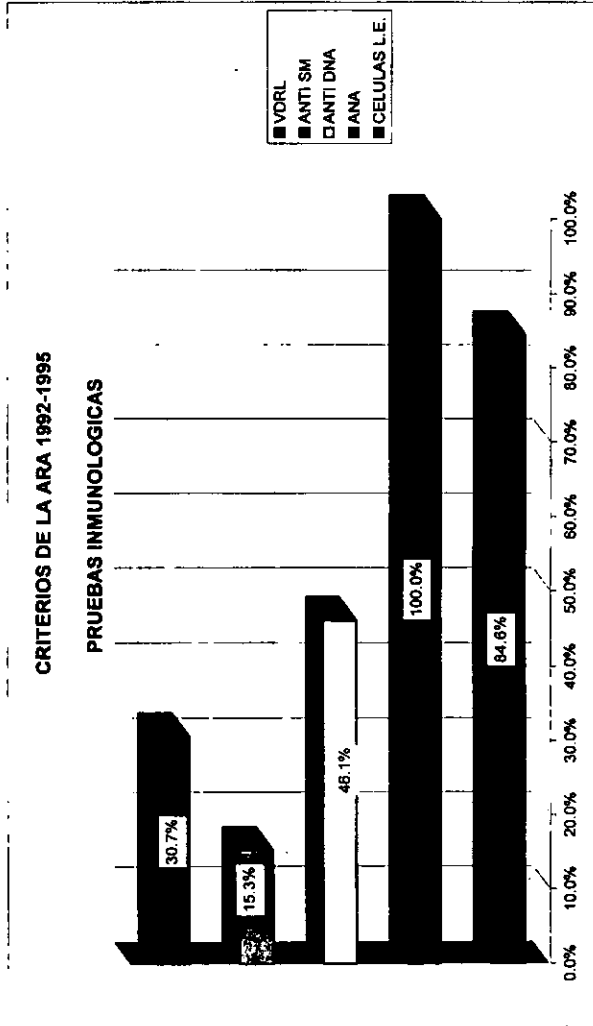


FIGURA 8

RESULTADOS

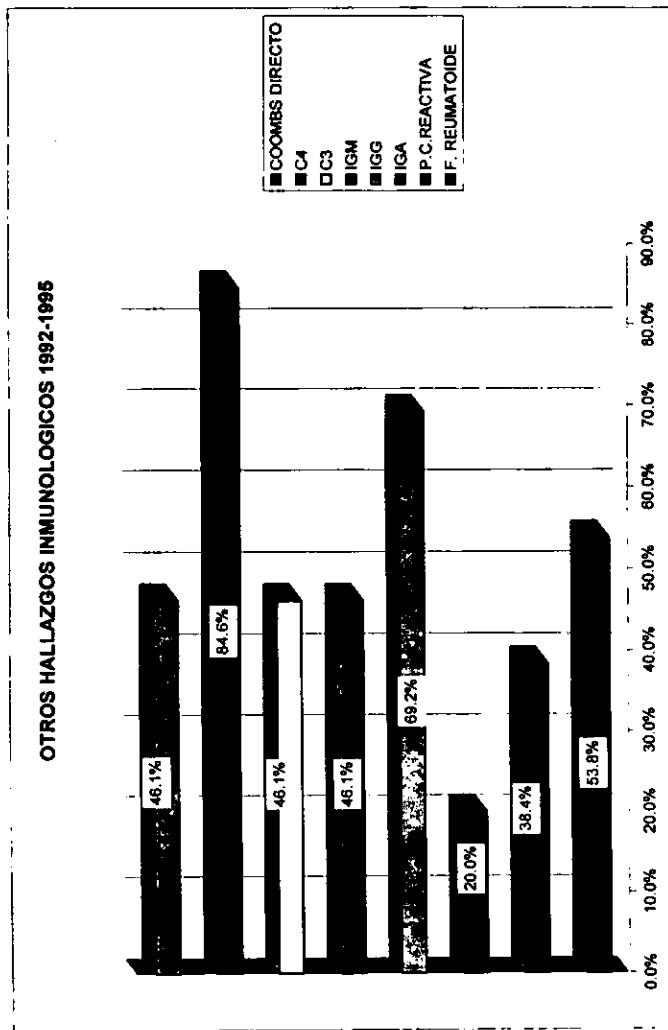


FIGURA 9

RESULTADOS

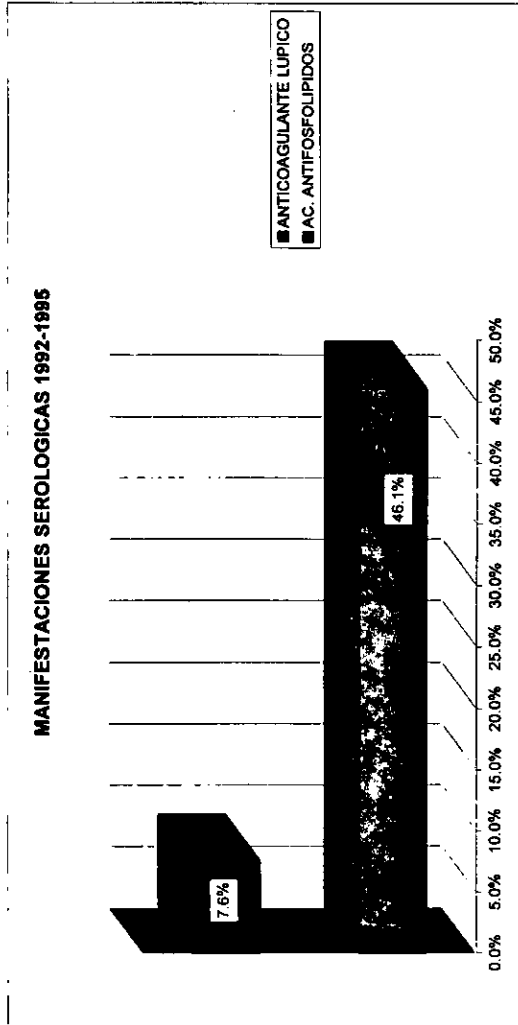


FIGURA 10

RESULTADOS

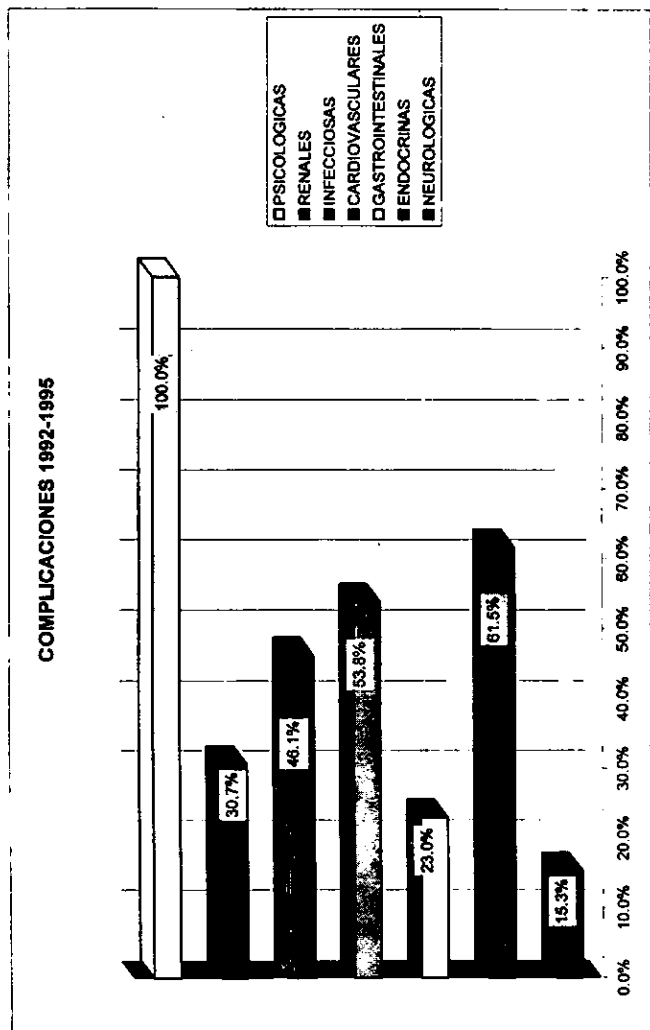


FIGURA 11

RESULTADOS

TABLA 5

CONDICION DE EGRESO AL MOMENTO DEL CORTE DEL ESTUDIO 1992-1995

CONDICION	N° DE CASOS	PORCENTAJE
MEJORIA	10	76.9%
DEFUNCIONES	2	15.4%
DESERCIONES	1	7.7%

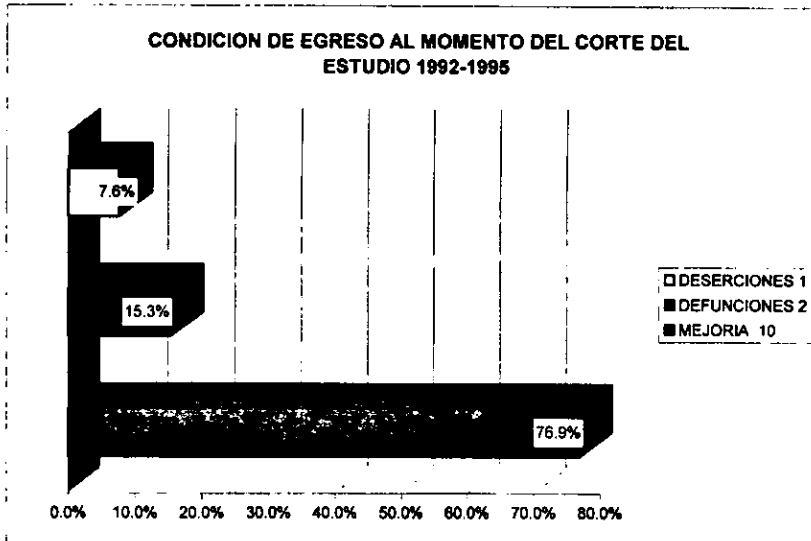


FIGURA 12

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de una gran variedad de autoanticuerpos que participan en el daño tisular mediado por complejos inmunes [1]. Basándose en los criterios diagnósticos emitidos por la ARA se puede realizar un diagnóstico temprano e instalación de un tratamiento oportuno y eficaz modificando la historia natural del padecimiento en forma positiva.

En esta revisión se hace un análisis retrospectivo de los hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete en 13 pacientes con LES basándose con datos epidemiológicos y con los criterios diagnósticos de la ARA con la finalidad de determinar cuales son los criterios más frecuentes que presentan nuestros pacientes y correlacionarlos con los de la literatura para poder realizar diagnósticos y tratamientos oportunos y eficaces.

Existió un predominio del sexo femenino (relación 12 : 1), con mayor frecuencia en los pacientes adolescentes, concordando con otras publicaciones [1,3,4]. Con respecto a los antecedentes familiares, solo dos pacientes tuvieron un familiar con LES por parte de la rama materna a diferencia de lo publicado [3]. El tiempo de evolución entre la aparición de las manifestaciones generales y el diagnóstico fue de 9.6 meses, siendo las manifestaciones más comunes la fiebre, astenia, pérdida de peso similar a la mayoría de los trabajos publicado [4,5].

Utilizando los criterios diagnósticos de la Asociación de Reumatología Americana (ARA) de 1982, se pudo hacer en forma inicial el diagnóstico en nueve de nuestros pacientes (69.2%) y cuatro (30.7%) simularon otras enfermedades (Artritis Reumatoide Juvenil, Anemia Hemolítica, Vasculitis, y Fascitis Necrozante). Todos los pacientes ya sea a su inicio o durante su seguimiento o evolución reunieron cuatro o más criterios necesarios para el diagnóstico definitivo del Lupus Eritematoso Sistémico, según los criterios de la ARA de 1982 [2].

Las manifestaciones cutáneas se presentaron en la mayoría de los pacientes en un porcentaje promedio del 70%, siendo la fotosensibilidad y el eritema malar las más comunes como ocurren en otras publicaciones [1,3,5]. Cabe hacer mención que la alopecia siendo una manifestación no tomada ya por la ARA de 1982 se presentó hasta en un 69.2% en nuestra serie, lo mismo ocurrió con la presencia de fenómeno de Raynaud que se presentó en un 38.4%. De las características musculoesqueléticas las artralgiyas y la artritis en un 50% aproximadamente continúan siendo de las manifestaciones más comunes a lo referido con la literatura [4,5].

Las manifestaciones presentes en ésta serie secundarias a Serositis, la pericarditis con un 38.4% fue la principal manifestación en nuestros pacientes lo que concuerda con otros estudios [3,5]. La afección renal se presentó casi en la tercera parte de los pacientes con un 30.7% de los cuales solo a dos se les pudo realizar

Biopsia percutánea encontrándose a los pacientes en un estadio IV de la clasificación de Nefritis Lúpica según la Organización Mundial de la Salud [3] y fue la causa de defunción en la serie presentada. Solamente un paciente 7.6% presentó afección neurológica al inicio del diagnóstico y es comparable este resultado con otras series [3,5]. Posteriormente secundario a la evolución del padecimiento y al tratamiento y inmunosupresor se desarrollaron otras manifestaciones neurológicas del tipo depresivo en todos los pacientes (100%).

Las anomalías hematológicas incluyeron la anemia hemolítica con un 53.9% similar en otras series [3,5] evidenciándose con la prueba antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs), en uno de nuestros pacientes fue la manifestación más importante al inicio de la entidad; pero la leucopenia y la linfopenia fueron las manifestaciones hematológicas más comunes en esta serie con un 69.2 y 58.3% respectivamente, cifras mayores a lo referido en la literatura. La trombocitopenia debida a destrucción periférica se presentó en el 30.7% de los pacientes.

El anticoagulante lúpico solo pudo detectarse en un solo paciente y los anticuerpos antifosfolípidos solo en siete fueron positivos. Con respecto a la afección inmunitaria los anticuerpos antinúcleo fueron de los más útiles para el diagnóstico de LES, encontrándose en el 100% de los pacientes; aunque debe tomarse en cuenta que no son específicos de esta patología ya que se presentan también en otras enfermedades de tipo autoinmune. Seguimiento de las células L.E. con un 84.6% los anticuerpos anti-DNA estuvieron en el 41.6% de los pacientes. Las pruebas falsas positivas para sífilis solo fue positiva para el 30.7% de los pacientes similar a otros estudios [3,5].

Algunos otros estudios de laboratorio que puede ayudar al diagnóstico de LES y que sobre todo pueden permitir determinar la actividad del padecimiento y llevar a cabo su monitoreo son la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), inmunoglobulinas tales como la IgG e IgM; así como descenso de las fracciones del complemento C3 y C4, las cuales encontramos en la mayoría de nuestros pacientes en más del 69% y que coinciden con lo reportado en otros estudios [2,3,5,7,9].

En general diez de los trece pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento con prednisona, solo en tres de los trece fue necesaria la administración conjunta con ciclofosfamida debido a la nefropatía lúpica que desarrollaron teniendo como complicaciones principales de estos tratamientos las alteraciones endocrinas (61.5%), y propias a la entidad y al tratamiento la principal afección son los trastornos depresivos en un 100% y como causa de defunción la insuficiencia renal crónica terminal en un 15.4%.

CONCLUSION.

Debido a la gran frecuencia de síntomas generales como manifestaciones iniciales de Lupus Eritematoso Sistémico y su inicio tan común en la población infantil sobre todo en la adolescencia , es de vital importancia tener conocimiento de las manifestaciones más comunes de Lupus Eritematoso Sistémico para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, conocimiento de los regímenes de tratamiento y de los estudios de laboratorio y gabinete necesarios en el transcurso de la evolución del padecimiento evitando complicaciones fatales que influirán en la calidad de vida del paciente y que incrementara su supervivencia por tanto. Es también de vital importancia la intervención de un equipo multidisciplinario (Pediatra , Neurólogo, Nefrólogo , etc.) . Así como de un soporte Psicológico para lograr una limitación del daño y una rehabilitación temprana.

BIBLIOGRAFIA

- 1) C. Douglas Smith and Margaret Cyr. The history of Lupus Erythematosus: from Hipocrates to Osler. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1988;14:1235-1249
- 2) Naomi F. Rothfield. Systemic Rheumatic Disease. Clinical Aspects and Treatment. *Systemic Rheumatic Disease*. 1992.1155-1177.
- 3) Romeo S. Rodríguez. *Reumatología Pediátrica*. Interamericana; México D.F. Lupus Eritematoso Sistémico. 1993:127-169
- 4) John A Mills M.D. Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 26:1871-1679
- 5) Lang BA. Silverman ED. A clinical overview of Systemic Lupus Erythematosus in childhood. *Pediatr Rev*. 1993;14:194-201.
- 6) Hiroshi Hashimoto. Differences in clinical and immunological findings of Systemic Lupus Erythematosus related to age. *J. Rheumatol*. 1987;14:497-501.
- 7) Helen Emery M.D.: Aspectos clínicos de Lupus Eritematoso Generalizado en la infancia. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. España, Madrid. Interamericana. 1986:1231-1245.
- 8) Beverly P. Immunological memory in T cells. *Curr Opin Immunol*. 1991;3:355-360.
- 9) Robert W. Warren y cols. Enfermedades reumáticas pediátricas. *Inmunología Clínica*. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. 1994:826-833.
- 10) Buckman JK, Moore SM, Ebbin AJ, et al: Familial Systemic Lupus Erythematosus. *Arch, Intern Med*. 1978;138:1674-1676.
- 11) Arene FC, Reveille JD: Genetics of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheuma Dis Clin Nort Am*. 1992;18:865-875.
- 12) Batchelor JR, Fielder AH, Walport MJ, et al: Family study of the major histocompatibility complex in HLA DR3 negative patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1987;70:364
- 13) Petri M, Watson R, Winklestein JA, et al: Clinical expression of Systemic Lupus Erythematosus in patients With C4A deficiency. *Medicine*. 1993;72:236.
- 14) Clemenceau S, Castellano Montes de Oca M, et al: C4 null alleles in childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. Is there any relationship with renal disease?. *Pediatr Nephrol*. 1990;4:207
- 15) Jungers P, Dougados M, Pelisser C, et al: Influence of oral contraceptive therapy on the activity of SLE. *Arthritis Rheum*. 1982;25:618-625.
- 16) Norton WL: Endothelial inclusions in active lesions of Systemic Lupus Erythematosus. *J Lab Clin Med*. 1969;74:369.
- 17) Tomai M, Kotb M, Majundar G, Beachy EH. Superantigenicity of streptococcal M protein. *J Exp Med*. 1990;172:359-362
- 18) Mille JJ. Drug induced lupus-like syndromes in children. *Arthritis Rheum*. 1977;20:308

- 19) Handwer BS. T cell and B cell function in lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 1991;3:757-760.
- 20) Schifferli JA, Taylor RP: Physiological and pathological aspects of circulating immune complexes. *Kidney Int.* 1989;35:993.
- 21) Atkinson JP: Complement deficiency: Predisposing factor to autoimmune syndromes. *Clin Exp Rheum.* 1989;7 (Suppl 3):S95.
- 22) Miller ML, Magalavy DB, Warren RW. The immunologic basis of lupus. *Pediatr Clin North Amer.* 1986;33:1191-1202
- 23) Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1272-1277
- 24) Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in Systemic Lupus Erythematosus *Semin Arthritis Rheum.* 1983;12:73-80
- 25) Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld W, et al. Systemic Lupus Erythematosus I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:447-454
- 26) Barron KS, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;35:348-354
- 27) Guadalupe Bravo Vargas; Carlos La Valle Montalvo. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: un nuevo enfoque clínico y terapéutico en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Gaceta Medica de México.* 1988;124:39-42
- 28) Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:1778-1781
- 29) Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of flare in pregnancy: the Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1538-1545
- 30) Lockshin MD. Pregnancy does not cause Systemic Lupus Erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum.* 1989;32:665-670
- 31) Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes and their children: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1263-1273
- 32) Hellman OB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in Systemic Lupus Erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine.* 1987;66:341-348
- 33) Pileri P, Furie R. Functional asplenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:185-189
- 34) McCarron DP, Hellmann DB, Traill TA, Watson RM. Neonatal lupus syndrome: late detection of isolated heart block. *J Rheumatol.* 1993;20:1212-1214.
- 35) Lee LA; Reichlin M; Ruyle SZ; Weston WL. Neonatal lupus liver disease. *Lupus.* 1993;2:333-338.
- 36) White PH. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:119-127

- 37) Duffy CM, Laxer RM; Lee P; Ramsay C; Fritzler M; Silverman ED. Raynaud syndrome in childhood. *J Pediatr.* 1989;114:73-78.
- 38) Delgado EA; Malleson PN; Pirie GE; Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. *Semi Arthritis Rheum.* 1990;19:285-293.
- 39) Friedman DM; Lazarus RM; Fierman AH. Acute myocardial infarction in pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Pediatr.* 1990;117:263-266
- 40) Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol.* 1991;8:230-249.
- 41) Yang LY; Chen WP; Lin CY. Lupus nephritis in children-A review of 167 patients. *Pediatrics.* 1994;94:335-340.
- 42) Abud Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez Compean R, Gonzales Amaro R. Methotrexate therapy in childhood Systemic Lupus Erythematosus. *J Rhrumatol.* 1993;20:731-733
- 43) Gordillo PG; Mota HF; Velazquez JL. *Neurología Pediátrica. México Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México.* 1976;172.
- 44) Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP; Rohde RD; Lachin JM. A controlled trial of plasmaferesis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med.* 1992;326:1373-1379.
- 45) Yancey CL, Dougty RA, Athreya BH. Central Nervous system involvement in childhood Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1339,1341.
- 46) Bluestein HG. Neuropsychiatric manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 1987;317:309-310.
- 47) Besbas-N; Damarguc-I; Onze-S; et al. Association of antiphospholipid antibodies with Systemic Lupus Erythematosus in a child presenting with chorea: a case report. *Eur J Pediatr.* 1994;153:891-893.
- 48) Georg N. Platelet immunoglobulin G its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alfa granule proteins *Blood.* 1990;76:859-870.
- 49) Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. *Pediatrics.* 1980;65:989.
- 50) Lhman TJA; Sherry DD; Wagner-Weiner L, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr.* 1989;114:1055-1060.
- 51) Lin CY. Improvement in steroid and immunosuppressive drug resistant lupus nephritis by prostaglandin E1 therapy. *Nephron.* 1990;55:258-264.
- 52) Lin CY; Hsu HC; Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gammaglobulin. *Nephron.* 1989;53:303-310.
- 53) Oats J, Wood AJJ. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med.* 1992;326:107-115.
- 54) Ravelli A; Martini A; Burgio GR. Antiphospholipid antibodies in paediatrics. *Eur J Pediatr.* 1994;153:472-479.