



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO CON DIAGNÓSTICO ANTES DE LOS 6  
AÑOS DE EDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. ALEJANDRA IVONNE RAMÍREZ GALLEGOS**

TUTOR:

**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA**



CIUDAD DE MÉXICO. 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



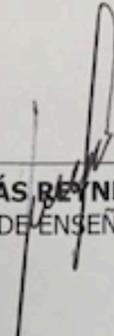
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO CON DIAGNÓSTICO ANTES DE LOS 6  
AÑOS DE EDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



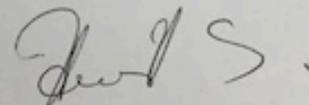
---

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



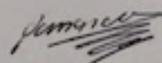
---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

**DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



---

**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA**  
TUTOR DE TESIS

*Gracias:*

*Díos, por tan grande oportunidad,  
Tus tiempos son perfectos.*

*A mí esposo, por acompañarme  
en cada sueño.*

*A mis padres y hermanos,  
por su apoyo constante.*

*A mis maestros,  
por su paciencia y enseñanzas.*

*A mi equipo, Eri y Meli,  
por todo lo aprendido juntas.*

*A todos,  
Gracias por creer en mí.*

*Ale*

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Antecedentes.....                   | 4  |
| 2. Planteamiento del problema.....     | 13 |
| 3. Justificación.....                  | 14 |
| 4. Objetivo General y Específicos..... | 14 |
| 5. Material y Métodos.....             | 15 |
| 6. Resultados.....                     | 21 |
| 7. Discusión.....                      | 28 |
| 8. Conclusiones.....                   | 29 |
| 9. Bibliografía.....                   | 30 |
| 10. Anexos.....                        | 32 |

## **1. ANTECEDENTES**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica poseedora de una gran variedad de presentaciones clínicas, causada por la producción de autoanticuerpos, la activación de complemento y el depósito de complejos inmunes. Es una causa importante de morbilidad y puede llegar a ser mortal. (1)

Se ha reportado un fenotipo más severo de Lupus eritematoso sistémico en pacientes con inicio en edad pediátrica (LESp), con mayor incidencia de proteinuria, eritema malar, anticuerpos anti-ADN doble cadena, anemia hemolítica, artritis y leucopenia en comparación con LES de inicio en la edad adulta. Es aquí donde comenzamos a observar diferencias en el cuadro clínico de lo que hoy conocemos como lupus. (2)

### **Epidemiología**

Se considera a nivel internacional el LESp como una enfermedad rara, con una incidencia de 0.3-0.9 por cada 100,000 niños al año, y una prevalencia de 3.3-8.8 por cada 100,000 niños. Se ha reportado una prevalencia más alta en personas Asiáticas, Afroamericanos, Hispanos y Americanos.

Del 20 al 30% de los pacientes con lupus comienzan en edad pediátrica, con la diferencia de que la relación mujer hombre es menos marcada en el niño (4:1, a diferencia 9:1 en el adulto) y su gravedad es mayor. (3)

### **Etiología y fisiopatología**

El LES se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos, principalmente contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), activación del complemento, depósito de complejos inmunes y daño a múltiples órganos y sistemas.

La pérdida de tolerancia y la aparición de autoanticuerpos que se manifiestan en el LES, es una combinación de predisposición genérica y factores ambientales. (4)

Dentro de los pocos factores ambientales que se han logrado asociar con el desarrollo de lupus se encuentran la exposición a la luz ultravioleta, algunas infecciones como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr, así como ciertos fármacos y químicos.

La existencia del componente genético en LES se fundamenta principalmente en la agregación familiar (10-20%) y la alta concordancia en gemelos monocigotos (24-58%), la cual es aproximadamente 10 veces mayor en gemelos dicigotos (2-5%), datos que han permitido estimar que la fracción de la enfermedad que puede ser atribuible a los genes (heredabilidad) es aproximadamente del 66% y que el riesgo de los hermanos de padecer LES es relativamente más alto que para otras entidades autoinmunes. Se estima que la prevalencia de LES en los familiares de primer grado es 66 veces mayor que en la población general. (5)

Se han asociado algunos genes con LESp, documentándose con defectos en los genes SELP, IRAK1, RANTES, OR $\alpha$ ,  $\beta$ 2GP1, IRF5, PTPN22, KLRG1, IL6, PTPRT, TLR8 y CASP10. (5)

Los pacientes con LES tienen anomalías en las células B, células T y en las células presentadoras de antígenos. El marcador característico de lupus es la producción de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia.

Los autoanticuerpos son dirigidos principalmente contra antígenos nucleares y particularmente DNA. Estos antígenos, que normalmente se encuentran en el interior de la célula, son liberados en un proceso de muerte celular particular a la activación de neutrófilos.

Otra gran diferencia al iniciarse en edad pediátrica es su marcada asociación con inmunodeficiencias primarias. Por lo que se ha sugerido que en casos de Lupus eritematoso sistémico severo en la edad pediátrica es necesario descartar Inmunodeficiencia primaria subyacente. (6) (7)

Dentro de los factores de riesgo ambientales para desarrollar LES se encuentran las alteraciones hormonales, el contacto con la luz ultravioleta, ya que se ha descrito que ésta conduce a apoptosis y a estímulos inmunes. Además el desarrollo de LES asociado con fármacos.

Se considera que los procesos infecciosos como por el virus de Epstein-Barr, y citomegalovirus se han descrito como factores desencadenantes de LES desde años atrás y a la inversa las infecciones por *Helicobacter pylori*, infección por virus hepatitis B e infecciones por parásitos se ha demostrado que son factores protectores para el desarrollo de LES. (16)

### **Manifestaciones clínicas y diagnóstico**

Los niños con LES desarrollan formas más graves de la enfermedad con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos.

La presentación clínica, es muy variable, encontrando afección a nivel musculoesquelético, mucocutáneo, renal, neurológico, hematológico, cardiovascular, pleuropulmonar, gastrointestinal, endocrinológico y ocular. (8)

Los paciente pueden presentar síntomas constitucionales como fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, al diagnóstico o durante activación de la enfermedad.

Dentro de las manifestaciones dermatológicas se encuentran el eritema malar, en alas de mariposa, eritematoso, elevado, no pruriginoso que afecta el puente nasal,

barbilla y orejas, respetando el surco nasolabial, que se presenta en el 60-85% de los pacientes, rash discoide manifestado por parches eritematosos con descamación, se presenta en menos del 10% de los pacientes pediátricos, fotosensibilidad, úlceras orales con hiperemia de mucosa, las cuales son no dolorosas en el paladar duro , así como con artritis que se caracteriza por ser no erosiva y no deformante, presente en el 80% de los pacientes. (9)

Se describe como criterio diagnóstico además la serositis, traducida en pleuritis o pericarditis, presente en más del 30% de los pacientes. Las alteraciones renales, se manifiesta como proteinuria persistente de  $>0.5$  g/día, cilindros hemáticos, granulares, tubulares. Esta manifestación se presente en el 50-75% de los pacientes, y más del 90% la presentan en los primeros 2 años tras al diagnóstico, se trata de una afección glomerular mediada por inmunocomplejos.

Las alteraciones neurológicas son: convulsiones, psicosis, en ausencia de tratamiento farmacológico o alteraciones metabólicas, más del 65% de los pacientes presentan manifestaciones neuropsiquiátricas. La cefalea es la manifestación más común, presentándose en el 60-95% de los pacientes.

Dentro de los estudios de laboratorio podemos encontrar alteraciones hematológicas con anemia hemolítica, leucopenia  $<4000$ , linfopenia  $<1500$ , trombocitopenia  $<100,000$ , más del 50% de los pacientes tiene disminución de una línea celular.

En los estudios inmunológicos se evidencia presencia de anticuerpos anti DNA nativo de doble cadena, anticuerpos anti Smith, anti-Ro, anti-La, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, así como la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) la cual se encuentra en más del 99% de los pacientes con LES. Sin embargo hasta un 33% de niños sanos pueden tener ANAs positivos. (10)

El diagnóstico se realiza mediante el uso de los criterios diagnósticos, de la American College of Rheumatology del año 1997, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 93%, con 4 o más criterios positivos. (11)

Desde el año 2012 el Grupo Colaborativo Internacional de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC de sus siglas en inglés para Systemic Lupus International Collaborating Clinics) ha propuesto nuevos criterios de clasificación donde para el diagnóstico de LES es mandatorio mínimo un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Se ha descrito un fenotipo más severo de LES en la edad pediátrica, con mayor incidencia de rash malar, proteinuria, anemia hemolítica, artritis, leucopenia, presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, así como una mayor asociación con inmunodeficiencias primarias, por lo que se ha sugerido la necesidad de descartar una inmunodeficiencia primaria subyacente en los casos de LES pediátrico severo. Además LES pediátrico se ha asociado con defectos monogénicos con comportamientos clínicos bien definidos. (6)

Dentro de los defectos monogénicos ya descritos podemos mencionar los siguientes:

#### **-Defectos del complemento**

La presencia de deficiencia de C1q es el factor genético de riesgo más fuertemente asociado con desarrollo de LES, y la deficiencia de C2 es la más frecuente asociada con LES, con las características de inicio a edad temprana y presencia de infecciones recurrentes. Dentro de los factores de estos pacientes para desarrollar autoinmunidad se encuentra el papel importante del complemento en la tolerancia inmune así como en la depuración de cuerpos apoptóticos.

La deficiencia de C2 es la deficiencia homocigota más común, con una prevalencia de 1:20,000, el 10-20% de los casos se asocia con LES, sus características principales son la presencia de infecciones recurrentes, con susceptibilidad para desarrollar sepsis, meningitis, artritis, osteomielitis por gérmenes encapsulados

como *H. Influenzae*, neumococo, meningococo, así como la mayor prevalencia de presencia de dermatitis por fotosensibilidad, poca positividad de anticuerpos anti-DNA, y altos títulos de anti-Ro, así como datos de autoinmunidad a nivel cardiovascular. Los pacientes con deficiencia de C1q presentan un inicio más temprano de la enfermedad, manifestaciones cutáneas más severas, con daño importante a cerebro y riñón y ausencia de anticuerpos anti-DNA. A diferencia de los pacientes con deficiencia de C3 que presentan más episodios de infecciones, así como fiebre, rash, glomerulonefritis, y artritis.

### **-Interferonopatías**

Las alteraciones en los interferones tipo 1 (IFN) en los pacientes con LES, tienen la capacidad de inducir la producción de complejos inmunes dirigidos contra ácidos nucleicos. Los efectos de IFN en la población sana involucran la maduración de células dendríticas, activación de células NK, incremento en la respuesta inmune de tipo Th1, aumento de linfocitos T CD8, elevación en linfocitos de memoria, incremento en niveles de Blys y mejoría en la respuesta de inmunoglobulinas. Se han descrito mutaciones en diferentes genes como: TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, asociados en el desarrollo de LES, y hasta el 90% asociados con mutaciones conocida como causas de Síndrome de Aicardi-Goutieres, el cual se caracteriza por presencia de vasculitis calcificante, leucodistrofia y encefalopatía progresiva, con niveles elevados de IFN y linfocitosis en líquido cefalorraquídeo, así como asociación con lupus pernicio, úlceras orales y artritis, esto aunado a alteraciones en el metabolismo de los IFN, concretamente con IFN $\alpha$ , por la relación de incremento en el mismo y la actividad lúpica. Las mutaciones específicas en TREX1, que desarrolla degradación de ADN disfuncional, se relaciona con lupus pernicio familiar, leucodistrofia cerebral con vasculitis retiniana y LES.

### **-RASopatías**

Existen variantes del síndrome linfoproliferativo autoinmune con mutaciones en los genes NRAS y KRAS, con ganancia de función de los mismos, se denomina a esta

entidad enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS, dichos pacientes presentan esplenomegalia, linfadenopatías, citopenias autoinmunes, hipergammaglobulinemia, así como infecciones recurrentes, además con defectos en el neurodesarrollo. Dichas alteraciones genéticas se asocian también con el síndrome de Noonan, además con el desarrollo de malignidad, por lo que se sugiere que algunos pacientes con LES podrían sufrir de una RASopatía. (6)

#### **-Deficiencia de proteincinasa-C $\delta$**

La proteincinasa- PKC $\delta$  se encuentra implicada en el control de la proliferación celular y la apoptosis, su ausencia se asocia con una proliferación excesiva de linfocitos B. Se han descrito casos de pacientes con antecedente de consanguinidad que desarrollan criterios para LES, además de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, nefritis, ANA y anti-DNA positivos, alteraciones cutáneas, articulares, hematológicas y neurológicas. En los pacientes con alteraciones genéticas de este tipo se caracterizan por presencia de linfoproliferación, hepatoesplenomegalia y susceptibilidad a infecciones recurrentes.

#### **-Deficiencia de prolidasa**

La prolidasa es fundamental en el catabolismo del colágeno, su deficiencia causa alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo que genera angiopatía. La deficiencia de prolidasa se presenta en uno por millón de nacimientos, es una enfermedad muy rara, autosómica recesiva, se caracteriza por lesiones cutáneas crónicas, esplenomegalia, facies peculiar, retraso en el neurodesarrollo, afección esofágica, pulmonar, elevación en inmunoglobulinas, además de la susceptibilidad de estos pacientes para presentar infecciones recurrentes desde neumonías, sinusitis, otitis, infecciones por CMV, herpes virus, manifestaciones cutáneas severas como úlceras cutáneas recalcitrantes en piernas, telangiectasias y fotosensibilidad. Debemos considerar el diagnóstico en pacientes con LES asociado a infecciones recurrentes, dismorfias faciales, retraso en el desarrollo, lesiones cutáneas e IgE elevada.

Los pacientes con LES de forma típica presentan hipergammaglobulinemia, sin embargo se ha reportado que hasta el 10% de los pacientes con LES tienen deficiencia selectiva de IgA, además de forma concomitante pueden desarrollar deficiencia de anticuerpos, y se han reportado casos asociados con la presencia de inmunodeficiencia común variable.

La **vasculitis urticarial hipocomplementémica** es una entidad caracterizada por urticaria recurrente, vasculitis cutánea, artritis, glomerulonefritis agresiva con niveles bajos de C1q y autoanticuerpos anti-C1q, uveítis, epiescleritis, dolor abdominal recurrente, se asocia fuertemente con LES en más del 50% de los casos, y con mutaciones en DNASE1L3 con pérdida de función. (6)

Es posible que LES de inicio temprano no sea una sola enfermedad, sino que ocasionalmente comprenda un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos.

En todo paciente con LES pediátrico severo que curse con infecciones que ponen en riesgo su vida, recurrentes o por gérmenes poco habituales (*Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis, candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis, CMV) asociados con niveles extremadamente bajos de complemento y/o consanguinidad, se debe realizar un abordaje para descartar alguna inmunodeficiencia primaria condicionante de la enfermedad.

## **Tratamiento**

El tratamiento del Lupus eritematoso sistémico depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia o ausencia de afectación de órganos vitales.

Su objetivo principal es el de contener la actividad de la enfermedad utilizando los tratamientos menos tóxicos, con el objetivo de evitar los daños causados por la enfermedad y por el tratamiento elegido para controlar la enfermedad. (1)

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, basado en el tipo y severidad de las manifestaciones clínicas de su enfermedad.

En cuanto a las medidas generales, se debe indicar el uso de protector solar, así como el tratamiento precoz de las infecciones.

Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan en las manifestaciones musculoesqueléticas, deben ser evitados por los pacientes con afección renal.

Los medicamentos antimaláricos como lo son la hidroxicloroquina y la cloroquina ya menos utilizada, están indicados en los pacientes con manifestaciones cutáneas y la artritis leve, además estos fármacos mejoran la densidad ósea y las alteraciones en el perfil de lípidos.

Los glucocorticoides son el tratamiento fundamental para la mayoría de los pacientes pediátricos con lupus, con los cuales se logra un rápido control de la enfermedad, además tienen un rápido impacto sobre las exacerbaciones de la enfermedad. (1)

Los inmunosupresores como son la Ciclofosfamida y Micofenolato de mofetil, permiten disminuir el requerimiento de esteroides, y disminuir la progresión de la afección renal. Estos reducen la morbilidad y mortalidad en los pacientes con lupus.

Con los defectos monogénicos ya descritos, al desarrollarse más la fisiopatología de los mismos, la terapéutica empleada pudiera ser más dirigida; en cuanto a las interferonopatías se pudiera utilizar un anticuerpo monoclonal anti-interferón-alfa. En los defectos en complemento la terapia dirigida se enfocaría a el tratamiento de infecciones recurrentes, como lo es el uso de gammaglobulina endovenosa, y

antibióticos profilácticos. Y finalmente en los defectos asociados a alteración en la apoptosis como en las mutaciones en KRAS/NRAS y en la deficiencia de proteincinasaδ pudiera utilizarse como terapia dirigida el uso de Rituximab, Hidroxicloroquina y el Trasplante de células madre hematopoyéticas. (6)

A pesar de que el pronóstico del LESp ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Lupus eritematoso sistémico es un desorden autoinmune multisistémico. En la edad pediátrica se presenta con síntomas inespecíficos, llegándose a confundir con procesos infecciosos incluyendo infecciones por micobacterias, requiriendo posteriormente tratamiento agresivo.

Debemos tener una alta sospecha para llegar al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico pediátrico, especialmente en los pacientes del sexo femenino.

Del 15-20% de los pacientes con lupus presentan su primer síntoma antes de los 18 años de edad.

El lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica (LESp) desarrolla una presentación más agresiva, con una alta prevalencia y severidad en nefritis y en alteraciones del sistema nervioso central, requiriendo altas dosis y con más duración de tratamiento con esteroide e inmunosupresores.

Algunas inmunodeficiencias primarias se asocian fuertemente con lupus eritematoso sistémico o manifestaciones de lupus-like. El 93% de los pacientes con deficiencia de C1q desarrollan Lupus eritematoso sistémico, el 75% en pacientes con deficiencia de C4, 57% en C1r/s, y en más del 25% en deficiencia de C2. En

pacientes con deficiencia de IgA se desarrolla LES en alrededor del 5%. (12) (13) (14)

Es posible que el LES de inicio temprano se trate de un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos.

Es necesario que en todos los pacientes con LESp severo que cursen con infecciones que ponen en riesgo la vida, recurrentes o por gérmenes poco habituales, asociados con niveles bajos de complemento y/o consanguinidad, realizar abordaje para descartar alguna inmunodeficiencia primaria que condicione la enfermedad. (15) (16)

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica se considera una enfermedad más agresiva, con afección importante a órganos vitales como el riñón, además a edades más tempranas se ha relacionado con inmunodeficiencias primarias, como deficiencia del complemento.

Este estudio permitirá conocer las manifestaciones clínicas, su severidad y características de los pacientes que fueron diagnosticados con lupus eritematoso sistémico antes de los 6 años de edad, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2005 al 2016, ya que posiblemente dichos pacientes pudieran estar cursando con una inmunodeficiencia primaria.

### **4. OBJETIVOS**

#### **a). Objetivo general**

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico antes de los 6 años de vida, del Instituto Nacional de Pediatría del año 2005-2016.

### **b). Objetivos específicos**

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico antes de los 6 años de vida.

Describir las intervenciones terapéuticas y desenlace de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico antes de los 6 años de vida

## **5. MATERIAL Y MÉTODO**

### **a). Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

### **b). Población objetivo**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

### **c). Población elegible**

Expediente de pacientes del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2005 y Diciembre del 2016

### **d). Universo de estudio**

- **Criterios de inclusión**

Expedientes de pacientes de 0-18 años con diagnóstico antes de los 6 años de edad de Lupus eritematoso sistémico, en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período entre Enero 2005 a Diciembre 2016

- **Criterios de exclusión**

Expedientes de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con diagnóstico después de los 6 años de edad.

- **Criterios de eliminación**

Expediente clínico incompleto

**e). Variables**

| <b>VARIABLE</b>  | <b>DEFINICIÓN</b>  | <b>TIPO</b>       | <b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>                |
|--|--|-------------------|--|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>  |  |                   |  |
| <b>CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE</b>  |  |                   |  |
| <b>Edad al diagnóstico de LES</b>  | Tiempo del nacimiento a la fecha de diagnóstico de LES   | Numérica continua | Años y meses                             |
| <b>Sexo</b>  | Género de acuerdo a fenotipo   | Dicotómica        | 1. Masculino<br>2. Femenino              |
| <b>Antecedentes hereditarios y familiares de autoinmunidad/inmunodeficiencia</b> | Enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias en familiares de primer, segundo y tercer grado del paciente | Politómica        | 1. LES<br>2. AIJ<br>3. Inmunodeficiencia |
| <b>CRITERIOS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE LES DE ACUERDO A ACR</b>         |  |                   |  |
| <b>Eritema malar</b>   | Eritema malar que respeta pliegues nasolabiales  | Dicotómica        | 1. Presente<br>2. Ausente                |
| <b>Rash discoide</b>   | Rash discoide  | Dicotómica        | 1. Presente<br>2. Ausente                |
| <b>Fotosensibilidad</b>  | Rash posterior a la exposición solar   | Dicotómica        | 1. Presente<br>2. Ausente                |

|   |  |                     |  |
|---|--|---------------------|--|
| <b>Úlceras nasales u orales</b>                                 | Úlceras nasales u orales                                     | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Artritis</b>   | Artritis que involucra $\geq 2$ articulaciones               | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Nefritis</b>   | Proteinuria o cilindros celulares                            | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Enfermedad del SNC</b>                                       | Psicosis o crisis convulsivas                                | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Serositis</b>  | Pleuritis o pericarditis                                     | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Hematológico</b>   | Presencia de alguna citopenia                                | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Inmunoserología</b>  | Positividad para Acs anti-dsDNA, anti-Sm, o antifosfolípidos | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Anticuerpos antinucleares</b>                                | Presencia de anticuerpos antinucleares positivos             | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO</b> |  |                     |  |
| <b>Tratamiento para LES</b>                                     | Tratamiento médico para control de LES                       | Cualitativa nominal | 1. Glucocorticoides<br>2. Antimalárico<br>3. Mofetil micofenolato<br>4. Ciclofosfamida<br>5. Metotrexate |
| <b>Trombocitopenia</b>  | Antecedente de trombocitopenia                               | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Leucopenia</b>   | Antecedente de leucopenia                                    | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Anemia hemolítica</b>  | Antecedente de anemia hemolítica                             | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>Coombs</b>   | Antecedente de coombs positivo                               | Dicotómica          | 1. Presente<br>2. Ausente  |
| <b>C3</b>   | Medición sérica C3   | Numérica continua   | mg/dl  |
| <b>C4</b>   | Medición sérica C4   | Numérica continua   | mg/dl  |
| <b>IgA</b>  | Medición sérica IgA  | Numérica continua   | mg/dl  |

|  |   |                      |                |
|--|---|----------------------|----------------|
| <b>IgM</b>                                   | Medición sérica IgM   | Numérica<br>continua | mg/dl          |
| <b>IgG</b>                                   | Medición sérica IgG   | Numérica<br>continua | mg/dl          |
| <b>IgE</b>                                   | Medición sérica IgE   | Numérica<br>continua | mg/dl          |
| <b>Hepatomegalia/esplenomegalia</b>          | Presencia de hepato<br>o esplenomegalia                                   | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Linfadenopatías</b>                       | Presencia de<br>linfadenopatías   | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Infección por VEB</b>                     | Serología positiva<br>para VEB  | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Infección por CMV</b>                     | Serología positiva<br>para CMV  | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Infecciones recurrentes</b>               | Más de 6 procesos<br>infecciosos al año                                   | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Proceso infeccioso grave en evolución</b> | Proceso infeccioso<br>que requiriera<br>hospitalización/ingreso<br>o UTIP | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Admisión a UTIP</b>                       | Transferencia a UTIP<br>para manejo                                       | Dicotómica           | 1. Sí<br>2. No |
| <b>Estancia en UTIP</b>                      | Duración de estancia<br>hospitalaria en UTIP                              | Numérica<br>continua | Días           |
| <b>Ventilación mecánica</b>                  | Antecedente de<br>ventilación mecánica                                    | Dicotómica           | 1. Sí<br>2. No |
| <b>Diálisis/Hemodiálisis</b>                 | Antecedente de<br>diálisis/hemodiálisis                                   | Dicotómica           | 1. Sí<br>2. No |
| <b>Trasplante renal</b>                      | Trasplante renal<br>debido a insuficiencia<br>renal secundaria a<br>LES   | Dicotómica           | 1.Si<br>2.No   |
| <b>Muerte por LES</b>                        | Muerte del paciente<br>por complicaciones<br>de LES                       | Dicotómica           | 1. Sí<br>2. No |

## **6. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

-Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico registrados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de Enero de 2005 a Diciembre de 2016.

-Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

-Se realizó la recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

-Se creó una base de datos donde se transcribió la información recolectada del expediente clínico de cada paciente y posteriormente se analizó.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis de frecuencias para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable.

## **8. RECURSOS**

### **a). Materiales**

- Expediente clínico
- Base de datos para recolección de datos

### **b). Humanos**

- Residente de Subespecialidad Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación con búsqueda de la bibliografía más actual y relevante para la elaboración del marco teórico. Recolectó la

información de los expedientes clínicos en la base de datos y realizó el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del investigador responsable.

- Investigador responsable: Colaboración en la elaboración del protocolo y marco teórico, así como seguimiento y asesoría del estudio.

## **9. FINANCIAMIENTO**

Este protocolo de investigación no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría y dado que es un estudio retrospectivo y descriptivo no generará gastos adicionales al mismo.

## **10.ÉTICA**

El estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Este estudio es retrospectivo por lo que afecta directamente la integridad del paciente el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

## 11.RESULTADOS

En el estudio se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de Enero 2005 a Diciembre 2016, con un total de 295 expedientes revisados. De estos, se excluyeron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de LESp después de los 6 años de edad. Incluyendo en el estudio 8 pacientes en total, siendo el 2.7% de los pacientes totales con diagnóstico de Lupus eritematosos sistémico los que se encuentran en el grupo de edad a estudiar.

Del total de los pacientes incluidos, 7 (87.5%) son del sexo femenino, y solo 1 (12.5%) paciente del sexo masculino. El paciente más joven diagnosticado con LESp en el INP es del sexo femenino de 2 años 2 meses de edad. Seis (75%) de los pacientes se diagnosticaron entre los 4 y 6 años de edad.

En cuanto a los criterios diagnósticos, todos los pacientes incluidos en el estudio, cuentan con al menos 4 criterios diagnósticos de los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología de 1997. Sólo 2 (25%) de los pacientes presentó eritema malar al momento del diagnóstico, 1 paciente (12.5%) rash discoide y fotosensibilidad, siendo el mismo paciente quien los presentó. El 37.5% de los pacientes contaba con úlceras orales al momento del diagnóstico, y 4 pacientes artritis. Dentro de las manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica se encuentra la afección renal, en el estudio el 75% de los pacientes contaba con dicha afección al momento del diagnóstico de la enfermedad, caracterizado por proteinuria, presencia de cilindros hemáticos, y/o hematuria. En cuanto a la afección neurológica, sólo una paciente presentó crisis convulsivas al momento del diagnóstico. A diferencia de lo ya descrito en cuanto al criterio de serositis, el cual llega a presentarse en el 30% de los pacientes, en este estudio hasta 5 pacientes (62.5%) de los pacientes manifestaron serositis al momento del diagnóstico. Pasando a las alteraciones hematológicas como parte de los criterios

diagnósticos, seis pacientes (75%) presentaron al diagnóstico afección en al menos una línea celular, de estos, tres (50%) presentaron anemia hemolítica, otros tres trombocitopenia y cuatro pacientes (66.6%) linfopenia. En cuanto a las alteraciones inmunológicas, el 37.5% de los pacientes presentó al diagnóstico positividad para anticuerpos antiDNA nativo de doble cadena, así como también el 37.5% con anticuerpos antiSmith positivos, y el 37.5% con anticuerpos anticardiolipinas positivos. El 100% de los pacientes estudiados contaron con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, siendo medidos por inmunofluorescencia, con patrón descrito en el 62.5% de los pacientes como moteado y el resto difuso.

En cuanto a la evolución de los pacientes, el 87.5% de ellos desarrollaron linfopenia en al menos dos ocasiones, el 62.5% de los pacientes curso con niveles séricos de complemento C3 bajos, y hasta el 87.5% de los pacientes presentaron hipocomplementemia a expensas de C4. Sólo un paciente presentó niveles séricos disminuidos de IgA, así como sólo un paciente se reportó con IgM disminuida, el 75% de los pacientes presentó niveles elevados de IgG. Uno de los pacientes se reportó con niveles elevados de IgE.

Seis de los pacientes (75%) presentaron en algún momento de la evolución de la enfermedad serología positiva para síndrome antifosfolípidos, de éstos, sólo 2 pacientes desarrollaron manifestaciones clínicas, una paciente se manifestó con evento vascular cerebral isquémico en arteria cerebral media y una paciente se reportó con trombosis y necrosis en biopsia de piel.

Dentro de las manifestaciones autoinmunes que se encontraron en los expedientes clínicos de los pacientes revisados se encuentran epiescleritis y vasculitis urticariforme en una paciente, neutropenia autoinmune con anticuerpos antineutrófilo positivos en otra paciente y un paciente se manifestó con episodios repetidos desde los 3 años de edad de trombocitopenia inmune completando criterios para LESp a los 5 años de edad. De las complicaciones potencialmente

fatales que pueden desarrollar los pacientes con LESp se encuentra el síndrome de activación de macrófago, el cual se reporta en el 37.5% de los pacientes.

Con respecto a los procesos infecciosos desarrollados por los pacientes, seis de ellos (75%) presentaron infecciones recurrentes como infecciones de vías aéreas superiores, otitis supurativa, neumonías, infecciones de vías urinarias, candidiasis oral y herpes zóster, requiriendo hospitalización para manejo con tratamiento intravenoso. La mitad de los pacientes cursaron con procesos infecciosos graves, como infección sistémica por *Cándida*, fungomas esplénicos, encefalitis viral, sepsis por *Acinetobacter Iwoffii*, choque séptico, infección diseminada por virus herpes, y urosepsis por *Enterococcus faecium*.

En cuanto al tratamiento establecido, el 100% de los pacientes recibió como parte del mismo corticoesteroides, intravenosos, orales o en forma de pulsos de metilprednisolona. El 87.5% de los pacientes recibió hidroxicloroquina, 62.5% ciclosporina al inicio del tratamiento o como parte de manejo de síndrome de activación de macrófago, cuatro (50%) de los pacientes recibieron Metotrexate vía oral al inicio del tratamiento, sin embargo uno de estos pacientes requirió cambio de inmunosupresor por pobre respuesta al tratamiento. Uno de los pacientes estudiados inició con Azatioprina, sin presentar remisión de la enfermedad, por lo que requirió cambio a otra terapéutica. Dos de los pacientes recibieron como inmunosupresor ciclofosfamida, uno de ellos sin respuesta a tratamiento. Tres pacientes (37.5%) fueron tratados con Micofenolato. Debido a evolución clínica, datos de actividad de la enfermedad, con manifestaciones graves como anemia hemolítica y pobre respuesta a tratamiento, tres (37.5%) de los pacientes recibieron terapia con anticuerpo monoclonal contra CD20, Rituximab, de 1 a 3 ciclos. El 62.5% de los pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa como parte de tratamiento inmunomodulador, al cursar con anemia hemolítica, síndrome de activación de macrófago, o procesos infecciosos agregados con la imposibilidad de iniciar tratamiento inmunosupresor.

Sólo 1 paciente incluido en el estudio tuvo un desenlace mortal durante el período comprendido en el estudio, debido a choque séptico con falla hemodinámica, cursó con falla hematológica con anemia hemolítica autoinmune refractaria a tratamiento e insuficiencia renal.

## **DESCRIPCIÓN INDIVIDUALIZADA DE CASOS**

### **PACIENTE 1**

Paciente femenino, sin antecedentes familiares de importancia, niega consanguinidad, inicia a los 2 años de edad con fiebre persistente y rash eritematoso generalizado, episodios repetidos de infecciones de vías aéreas superiores, sin integrar diagnóstico. A los 5 años presenta episodio de celulitis periorbitaria y edema angioneurótico facial, completando criterios para LES a los 5 años 10 meses de edad, con artritis, úlceras orales, proteinuria, ANA positivo, serología para síndrome antifosfolípidos positiva, así como vasculitis urticariforme hipocomplementémica. Posteriormente cursando con infección de vías urinarias de repetición, neumonías bacterianas, y persistencia de actividad lúpica caracterizada por fotosensibilidad y rash malar, telangiectasias en mejillas, y epiescleritis, además cursó con datos de depresión requiriendo tratamiento farmacológico antidepresivo. Recibió tratamiento para LES con Corticoesteroides, Azatioprina, Hidroxicloroquina, requiriendo cambio de inmunosupresor a Micofenolato, por persistencia de actividad lúpica a nivel renal (proteinuria), hematológico (leucopenia) y lesiones cutáneas, así como persistencia de C4 bajo, así como administración de pulsos de metilprednisolona en múltiples ocasiones, sin embargo por mala dinámica familiar el apego a tratamiento ha sido deficiente.

### **PACIENTE 2**

Paciente femenino con diagnóstico de Síndrome de Down, antecedente de comunicación interventricular, persistencia de conducto arterioso complicada con hipertensión arterial pulmonar moderada, además de antecedente de evento vascular cerebral isquémico en arteria cerebral media y anterior izquierda a los 3

años de edad, inicia a los 4 años 5 meses de edad con completando criterios para LES con linfopenia, presencia de cilindros hialinos, ANA positivos, y serología positiva para síndrome antifosfolípidos. A los 11 años de edad inicia con crisis convulsivas de difícil control se inició tratamiento con Levetiracetam. Recibió tratamiento para LES con Hidroxicloroquina, Metotrexate, corticoesteroide sistémico y acenocumarina.

### **PACIENTE 3**

Paciente femenino, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Diagnóstico de LES a los 2 años 2 meses de edad, eritema malar, derrame pleural derecho, con nefropatía lúpica, componente hematológico (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia), ANA positivos, serología para síndrome antifosfolípidos positiva, anti DNA nativo positivo, serositis, además de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. Cursó con artritis séptica por *H. Influenzae* en rodilla izquierda, infección por parvovirus los 5 años de edad, síndrome de activación de macrófago a los 5 años de edad, infecciones de vías urinarias de repetición. Además con diagnóstico de trastorno de déficit de atención e hiperactividad, requiriendo tratamiento con Metilfenidato. Recibió tratamiento para LES con Metotrexate, corticoesteroide sistémico, ciclosporina, Hidroxicloroquina, Rituximab, con adecuada evolución clínica permitiendo suspensión de tratamiento farmacológico.

### **PACIENTE 4**

Paciente femenino, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Inicia a los 4 años con artritis en muñecas y rash malar, completando criterios diagnósticos para LES a los 4 años 8 meses de edad, con fotosensibilidad, rash malar, lupus discoide por biopsia, componente articular, ANA positivo. Recibió tratamiento para LES con Metotrexate, Hidroxicloroquina, corticoesteroide sistémico, con adecuada evolución clínica, sin embargo con pérdida de seguimiento a los 8 años de edad.

## **PACIENTE 5**

Paciente femenino, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Inicia a los 18 meses de edad con moniliasis oral, encefalitis viral, síndrome anémico, neutropenia, infección de vías urinarias por *E.coli*, otitis media bilateral de repetición, gastroenteritis aguda, úlceras anales, colitis neutropénica, fungemia por *Cándida spp*, celulitis, ectima gangrenoso, se inició abordaje para descartar inmunodeficiencia primaria. A los 5 años 11 meses de edad completa criterios diagnósticos para LES con úlceras orales, serositis, componente hematológico (pancitopenia), serología para síndrome antifosfolípicos positiva, ANA positivo, anti-Ro positivo, además de hipocomplementemia. Posteriormente cursó con neutropenia autoinmune con anticuerpos antineutrófilo positivos. Recibió tratamiento para LES con gammaglobulina endovenosa, corticoesteroide sistémico, ciclosporina y metotrexate. En está paciente en específico se sospecha de deficiencia de prolidasa, debido a elevación de inmunoglobulinas, especialmente de IgE, infecciones de repetición, antecedente de trombocitopenia, anemia.

## **PACIENTE 6**

Paciente femenino, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Inicia a los 3 años de edad con fiebre elevada de difícil control, exantema en palmas y plantas, infección de vías urinarias, cumpliendo criterios diagnósticos para LES a los 3 años 5 meses de edad, con artritis, nefritis, derrame pleural, anemia hemolítica, antiDNA nativo positivo, serología para síndrome antifosfolípidos positiva, ANA positivo, además de hipocomplementemia. Cursó con infección por parvovirus, infección sistémica por *A. Iwoffii*, e infecciones de vías urinarias de repetición. Recibió tratamiento para LES con Gammaglobulina endovenosa, corticoesteroide sistémico, Ciclosporina, Micofenolato, Hidroxicloroquina. Paciente con evolución clínica favorable, con disminución progresiva de dosis de inmunosupresores.

## **PACIENTE 7**

Paciente masculino, tía materna con diagnóstico de artritis reumatoide, niega consanguinidad. A los 3 años de edad inicia con púrpura trombocitopénica, posteriormente a los 5 años 11 meses de edad completa diagnóstico para LES con úlceras orales, nefritis, serositis, componente hematológico (anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia), anti-DNA nativo positivo, ANA positivo, además de hipocomplementemia, cursó con hepatoesplenomegalia, mucositis, infecciones recurrentes con neumonías bacterianas, y un episodio de neumonía micótica, presentó choque séptico a los 6 años de edad, varicela a los 8 años de edad, con reactivación con infección por herpes virus diseminada meses posterior, fungomas esplénicos. Dentro de las manifestaciones autoinmunes desarrolladas por éste paciente destaca la anemia hemolítica que no logró remitir a pesar del tratamiento agresivo establecido. Recibió tratamiento para LES con gammaglobulina endovenosa, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Corticoesteroides sistémicos, Micofenolato, así como Rituximab 4 dosis, por anemia hemolítica autoinmune refractaria a tratamiento. Sin embargo el paciente cursó con choque séptico que lo llevó a falla orgánica múltiple y falleció a los 8 años 3 meses de edad.

## **PACIENTE 8**

Paciente femenino, inicia a los 5 años de edad con pérdida de peso, caída de cabello, artralgiyas, fiebre elevada de difícil control, A los 5 años 9 meses de edad completa criterios diagnósticos para LES con artritis, serositis (derrame pericárdico), nefritis (proteinuria), neuro LES anemia hemolítica, linfopenia, ANA positivo, serología para síndrome antifosfolípidos positiva, además de hipocomplementemia. La paciente posteriormente cursó con celulitis maxilar izquierda, neumonías de repetición, mucositis fúngica, infección por herpes zóster, candidiasis oral, infecciones de vías urinarias de repetición, con aislamiento de *Enterococcus faecium*. Como complicaciones graves desarrolló síndrome de activación de macrófago al diagnóstico de LES, y ha presentado reactivación de la enfermedad y persistencia de actividad por lo menos 3 episodios al año. Dentro del tratamiento para LES ha recibido gammaglobulina endovenosa por procesos infecciosos

recurrentes, Corticoesteroides sistémicos, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Hidroxicloroquina, Rituximab 2 cursos, Micofenolato, requiriendo administración de múltiples pulsos de metilprednisolona por persistencia de actividad de la enfermedad. Última valoración con suspensión parcial de Micofenolato por presencia de infección por Herpes zóster.

## **12.DISCUSIÓN**

En el Instituto Nacional de Pediatría, de enero 2005 a diciembre 2016 se encontraron en seguimiento en la consulta externa de Inmunología 295 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. De dichos casos se incluyeron en este estudio a 8 pacientes (2.7%), cumpliendo con el criterio principal de haber sido diagnosticados con LESp antes de los 6 años de edad.

Dentro de LESp se ha descrito el diagnóstico de esta enfermedad después de los 10 años de edad en el 60% de los pacientes, en el 35% entre los 5 y 10 años, y sólo en 5% de los pacientes antes de los 5 años de edad. En nuestra población estudiada de niños mexicanos, el 2.7% de los pacientes fueron diagnosticados con LESp antes de los 6 años de edad.

La mayoría de los casos de LESp se presentan en el sexo femenino, con una relación de 4:1 en la población pediátrica, a diferencia de la población adulta con una relación 9:1, lo que concuerda con nuestro estudio, reportándose que el 87.5% de los pacientes son niñas.

Para llegar al diagnóstico de LES en los pacientes estudiados, se tomaron en cuenta los criterios diagnósticos modificados por el Colegio Americano de Reumatología de 1997.

De los pacientes estudiados, el 75% cursó con infecciones recurrentes, y el 50% de los pacientes presentó procesos infecciosos graves, que requirieron hospitalización y administración de tratamiento intravenoso. Uno de los pacientes falleció secundario a choque séptico.

El lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica desarrolla una presentación más agresiva, con un alta prevalencia y severidad en nefritis y en alteraciones del sistema nervioso central, requiriendo altas dosis y con más duración de tratamiento con esteroide e inmunosupresores.

Se ha descrito que algunas inmunodeficiencias primarias se asocian fuertemente con lupus eritematoso sistémico o manifestaciones de lupus-like. El 93% de los pacientes con deficiencia de C1q desarrollan Lupus eritematoso sistémico, el 75% en pacientes con deficiencia de C4, 57% en C1r/s, y en más del 25% en deficiencia de C2. En pacientes con deficiencia de IgA se desarrolla LES en alrededor del 5%. (12) (13) (14)

Es posible que LES de inicio temprano se trate de un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos.

### **13. CONCLUSIONES**

En nuestro medio no contamos con estudios genéticos que nos ayuden a determinar el sinfín de defectos monogénicos asociados con LESp de inicio temprano, el cual es necesario para determinar etiología y normar tratamiento.

Es necesario que en todos los pacientes con LESp severo que cursen con infecciones que ponen en riesgo la vida, recurrentes o por gérmenes poco habituales, asociados con niveles bajos de complemento y/o consanguinidad, realizar abordaje para descartar alguna inmunodeficiencia primaria que condicione la enfermedad. (15) (16)

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Levy, D. Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012 April ; 59(2): 345–364
2. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, *et al.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:412-5.
3. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):351–62.
4. Cuchacovich & Gedalia. *Rheum Dis Clin N Am* 35 (2009) 75–93
5. Velázquez-Cruz R, Jiménez-Morales S, Ramírez-Bello J, Aguilar-Delfin I, Salas-Martínez G, Ruíz VB, *et al.* Lupus eritematoso sistémico (LES): Genómica de la enfermedad. *Gac Med Mex.* 2012;148(4):371–80.
6. F. Rivas-Larrauri, M.A. Yamazaki-Nakashimada. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? *Reumatol Clin.* 2016;12(5):274–281
7. Carneiro M, Understanding Systemic Lupus Erythematosus Physiopathology in the Light of Primary Immunodeficiencies *J Clin Immunol* (2008) 28 (Suppl 1):S34–S41
8. S. Sousa, M.J. Goncalves, L.S. Ines, Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-016-3450-2

9. Habibi S, Saleem M a., Ramanan a. V. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr.* 2011;48(11):879–87.
10. E. Cozzani, M. Drossera, Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Diseases* Volume 2014, Article ID 321359
11. C. Yu et al. / *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 10e13
12. Spârchez et al. Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers *Pediatric Rheumatology* (2015) 13:51
13. M. Stegert et al. / Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Molecular Immunology* (2015)
14. AA Jesus et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile SLE patients *Lupus* (2011) 20, 1275–1284
15. Kallel-Sellami, Laadhar, Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: consensus and dilemm, *Expert Rev. Immunol.* 4(5), 629-637 (2008)
16. G. Tsokos, K. Sullivan, New insights into de immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews* (2016) 10.1038

## ANEXOS

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes

| <b>Pacientes con LESp<br/>con diagnóstico antes<br/>de los 6 años de edad<br/>(n=8)</b> |          |
|---|----------|
| <b>Género</b>   |          |
| <b>Masculino</b>  | 1 (12.5) |
| <b>Femenino</b>   | 7 (87.5) |
| <b>Edad al diagnóstico de LES</b>   |          |
| <b>Menor a 4 años</b>   | 2 (25)   |
| <b>Entre 4 y 6 años</b>   | 6 (75)   |

**Tabla 2.** Frecuencia de manifestaciones incluidas en criterios diagnósticos de la ACR.

| <b>Criterio</b>            | <b>Frecuencia %</b> |
|----------------------------|---------------------|
| Eritema malar              | 25                  |
| Rash discoide              | 12.5                |
| Fotosensibilidad           | 12.5                |
| Úlceras orales             | 37.5                |
| Artritis                   | 50                  |
| Nefritis                   | 75                  |
| Alteraciones neurológicas  | 25                  |
| Serositis                  | 62.5                |
| Alteraciones hematológicas | 75                  |
| Alteraciones inmunológicas | 87.5                |
| ANA                        | 100                 |

**Tabla 3.** Fármacos utilizados en los pacientes con LESp

| <b>Fármaco</b>        | <b>Frecuencia %</b> |
|-----------------------|---------------------|
| Corticoesteroides     | 100                 |
| Hidroxicloroquina     | 87.5                |
| Ciclosporina          | 62.5                |
| Azatioprina           | 12.5                |
| Metotrexate           | 50                  |
| Ciclofosfamida        | 25                  |
| Micofenolato          | 37.5                |
| Rituximab             | 37.5                |
| Gammaglobulina humana | 62.5                |

Tabla 4. Características de los pacientes con diagnósticos de LESp antes de los 6 años de edad

| N. Expediente | Caso | Género | Edad al dx LESp | AHF         | Infecciones recurrentes          | Proceso infeccioso grave        | Otras manifestaciones                               | Defunción |
|---------------|------|--------|-----------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------|---|-----------|
| 432569        | 1    | F      | 5 años 10 meses | No          | Neumonía                         | No                              | Epi escleritis, vasculitis urticariforme            | No        |
| 442264        | 2    | F      | 4 años 5 meses  | No          | No                               | No                              | Epilepsia generalizada                              | No        |
| 445760        | 3    | F      | 2 años 2 meses  | No          | Parvovirus                       | No                              | Sd. Activación de macrófago                         | No        |
| 457858        | 4    | F      | 4 años 8 meses  | No          | No                               | No                              | No  | No        |
| 478843        | 5    | F      | 5 años 10 meses | No          | Candidiasis, otitis              | Candidiasis sistémica           | Neutropenia autoinmune, Sd. Activación de macrófago | No        |
| 478856        | 6    | F      | 3 años 5 meses  | No          | Sepsis                           | Sepsis por <i>A. lwoffii</i>    | No  | No        |
| 480607        | 7    | M      | 5 años 11 meses | Tía con AR  | Neumonía, herpes, choque séptico | Choque séptico                  | Inicio con trombocitopenia inmune                   | Si        |
| 481368        | 8    | F      | 5 años 9 meses  | Tío con LES | Neumonía, candidiasis, urosepsis | Urosepsis por <i>E. Faecium</i> | Sd. Activación de macrófago, esclerodactilia        | No        |

LESp: Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico; N: Número; Sd: Síndrome; AR: Artritis Reumatoide.