

11244
24
7

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I S. S. S. T. E.

**"VALORACION CLINICA Y SEROLOGICA
EN NIÑOS CON LES"**

T E S I S

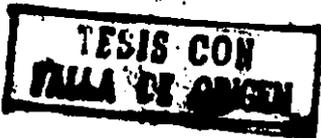
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
PRESENTA

DR. CARLOS GERARDO RIEBELING NAVARRO

ASESOR: DR. ERASMO MARTINEZ-CORDERO



MEXICO, D. F.



1988



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.

I N D I C E

	página
Introducción	1
Justificación del estudio	6
Material y métodos	7
Resultados	12
Discusión	30
Conclusiones	38
Bibliografía	40

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizada por trastornos de la inmunoregulación, formación de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes con participación sistémica (1-4). Su etiología es desconocida, aunque se han implicado factores inmunológicos, genéticos, endócrinos, infecciosos y ambientales (5-8), los cuales pueden combinarse y dar como resultado la expresión clínica de la enfermedad.

El LES es extraordinariamente raro en niños menores de 5 años. Después de esta edad la incidencia se incrementa progresivamente hasta la adolescencia (9). En la primera década de la vida la relación niña a niño es de 3:1, y en la adolescencia esta diferencia se eleva hasta 6:1. Se ha calculado una incidencia -- anual en los Estados Unidos de Norteamérica de 0.53, sobre una edad de 14 años (10) pero no hay datos sobre la frecuencia de este padecimiento en niños. En -- nuestro país no contamos con datos estadísticos oficiales.

Una de las características relevantes es que la enfermedad tiene una evolución imprevisible y variada. En aproximadamente el 5 a 10% de los casos de -- LES en el niño, la enfermedad es leve y se manifiesta con frecuencia por remi-- siones y exacerbaciones muy separadas, sin episodios críticos. El curso más común está caracterizado por baja actividad, interrumpida por exa~~ver~~beraciones irregulares y a menudo graves que involucran diferentes órganos. Sólo aproximadamen~~te~~ una tercera parte de los niños con LES tienen un curso grave y la mayoría de los casos fallecen, por afección renal (9).

En los niños la expresión clínica parece ser similar a la del adulto, aun~~que~~ el involucro renal y del sistema reticuloendotelial es más importante en -- los primeros (11-13). Los criterios de clasificación establecidos para el LES -- en adultos, se aplican también en los niños (14).

La forma de inicio del LES es también importante y se ha observado que la artritis, fiebre y el eritema, son los síntomas más comunes de presentación de la enfermedad, seguidos por anorexia, pérdida de peso corporal y fatiga. Esto -- explica en parte que la mitad de los pacientes en diversas series (9,11,15), han

De los autoanticuerpos que pueden estar relacionados en la formación de complejos inmunes o al daño tisular directo en el LES se encuentran los anticuerpos (Ac) que reaccionan contra Ag nucleares, destacando entre ellos el DNA nativo (DNAn), el DNA desnaturalizado, proteínas ácidas como el Sm y ribonucleoproteínas nucleares como el RNPn, SS-A (Ro) y SS-B (La) (24,25).

A partir de la demostración de la gran heterogeneidad de los anticuerpos antinucleares algunos autores han descrito un curso clínico particular en pacientes con LES, cuyo suero contiene Ac predominantemente en contra de uno u otro Antígeno (Ag) nuclear. Así los Ac anti DNAn se correlacionan con hipocomplementemia, glomerulonefritis y pobre pronóstico (26,27), los Ac anti Sm se encuentran en pacientes con fotosensibilidad, rash cutáneo y manifestaciones articulares moderadas y en algunos estudios se han asociado también con involucro renal y de sistema nervioso central (28). Los Ac anti RNPn se relacionan con fenómeno de Raynaud, edema de manos, poliserositis y un curso benigno (29,30,31), la presencia de Ac anti SS-A y SS-B a manifestaciones cutáneas y recientemente los Ac anti SS-A al lupus neonatal (32), los Ac anti histonas se observan en pacientes con LES inducido por drogas (33).

Estudios familiares han revelado que los niños tienen antecedentes de parientes con LES hasta en un 27% (9,15,34) y hasta en un 39% los hermanos de estos niños tienen Ac antinucleares (AAN) positivos (35). Este y otros datos sugieren que determinantes genéticos están involucrados en la susceptibilidad al LES. El trabajo de Block y cols (36) al revisar 63 casos de LES en pacientes con un hermano gemelo univitelino y encontrar que 40 de los 63 hermanos, también padecían LES, es un importante argumento a favor de los factores genéticos. Más recientemente, los estudios del HLA han demostrado una asociación del LES con los Ags A1,B5,B8,DR2,DR3 y en especial el haplotipo A1,B8,DR3, que confiere un riesgo relativo para padecer LES (37).

Otro argumento a favor, se apoya en la observación que las deficiencias congénitas de factores de la vía clásica del complemento, todos con clara base genética, se manifiestan con frecuencia como LES (38), esto es especialmente cierto en la deficiencia de C2, una tercera parte de estos pacientes sufren LES y se asocia al haplotipo A10, A25, B18 (38). Recientemente se ha demostrado, que una proporción muy elevada de pacientes lúpicos presentan alelos "nullos" --

para los genes C2, C4A y C4B, que codifican para el complemento (39). Estos hechos apoyan la hipótesis de que algunos pacientes con LES pueden ser portadores de una deficiencia completa o parcial de algún factor del complemento (6).

La influencia hormonal se observa en la alta incidencia y predilección -- del LES en las mujeres y su rara presentación en niñas antes de la menarquía -- (40). Otra condición relacionada, es la coexistencia de LES en hombres con al teración feminizante conocida como síndrome de Klinefelter, en donde se ha ob-- servado estimulación estrogénica crónica (41). Los pacientes con LES excretan cantidades excesivas de material de alta actividad estrogénica periférica. Algu nos metabolitos 16-hidroxilados de estrona, estan presentes tanto en mujeres co mo en hombres (7,42). Existen estudios experimentales en los que se demuestra que los estrógenos aceleran la aparición de nefritis en los ratones NZB, mien-- tras que los andrógenos tienen una influencia favorable (43).

Los factores infecciosos relacionados con el LES, son los virus (5,8,44), apoyado en lo observado en ratones NZB/NZW, en cuyos tejidos abunda el virus ti po C, un oncornavirus con una transcriptasa inversa. En tejidos y linfocitos hu manos, se han identificado Ags que podrían relacionarse con estos virus (44). Además, la existencia en el LES de Ac en contra de combinaciones (híbridos) de DNA y RNA, es un dato que apoya la infección por virus C.

Dentro de los factores ambientales estan la radiación ultravioleta (RUV) y ciertos fármacos. El fenómeno de la fotosensibilidad ha dado pié a que se le atribuya a la RUV un papel etiológico en el LES, habiéndose postulado que dicha radiación puede alterar la estructura normal del DNA u otros antigenos como el SS-A convirtiéndolos en inmunógenos y provocar Ac anti DNA (45) o anti SS-A, sin embargo parece que la luz ultravioleta actúa más como un factor desencade-- nante que como auténtico agente causal (45).

Diversos fármacos como la hidralazina, la procainamida y especialmente - los anticonvulsivantes (difenilhidantoína) en los niños, han sido las más fre-- cuentemente implicadas en el LES inducido por drogas y que es reversible tras la suspensión del fármaco (46,48). Esta susceptibilidad está ligada al feno-- tipo acetilador lento (47). Si el fármaco, en estos casos, actúa como adyuvante

o si altera determinadas macromoléculas convirtiéndolas en inmunógenos, es algo que aún no se ha dilucidado (49).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio fué conocer la expresión clínica y serológica de los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio en la infancia, atendidos en consulta externa del servicio de Reumatología y hospitalización de Pediatría del H.R. 20 de Noviembre ISSSTE, México, D.F.

La correcta caracterización de estos hallazgos nos permiten observar las dificultades diagnósticas presentadas, identificando las diferencias existentes con otras enfermedades del tejido conectivo, neoplásicas e infecciosas (16).

En nuestro medio no contamos con estudios similares y solamente en uno de reciente aparición, se reportan en forma retrospectiva la frecuencia de presentación de los criterios de clasificación de LES, en un grupo de niños con esta enfermedad (49).

Por estas razones es de interés dar a conocer los resultados de un estudio prospectivo de LES de inicio en la infancia.

MATERIALES Y METODOS

En este estudio se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de LES en la infancia, vistos en la consulta externa del servicio de Reumatología y hospitalización de Pediatría del H.R. 20 de Noviembre ISSSTE, México, D.F. En forma prospectiva que abarcó un período comprendido de marzo de 1986 a octubre de 1987. Todos los pacientes cumplieron con 4 ó más criterios de clasificación para el LES propuestos por la Asociación Americana de Reumatología (ARA) (14), que incluyen:

Criterio	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar con tendencia a abarcar los pliegues nasolabiales.
2. Exantema discoide	Manchas eritematosas elevadas con escamas queratolíticas adherentes o tapones foliulares; a veces retracción atrófica en las lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de reacción anormal a luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Artritis	Artritis no erosivas de dos ó más articulaciones periféricas, caracterizadas por hipersensibilidad al tacto, hinchazón o derrame articular.
5. Serositis	a) Pleuritis, historia convincente de dolor pleurítico o frote pleural auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural

6. Trastornos renales

b) Pericarditis documentada con ECG, fro-
te pericardico o evidencia de derrame
pericardico.

a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g
por día ó mayor de +++ si no se cuanti-
fica

0

b) Cilindros celulares de eritrocitos, he-
moglobina, granulares, tubulares o mix-
tos.

7. Trastornos neurológicos

a) Convulsiones en ausencia de toxicidad
medicamentosa y disturbios metabólicos
conocidos; por ejemplo: uremia, ceto-
acidosis y desequilibrio hifroelectro-
lítico

0

b) Psicosis en ausencia de toxicidad medi-
camentosa y disturbios metabólicos co-
nocidos.

8. Trastornos hemáticos

a) Anemia hemolítica con reticulocitosis

0

b) Leucopénia, menos de 4 000/mm³ en dos
ó más determinaciones

0

c) Linfopénia, menos de 1 500/mm³ en dos
ó más ocasiones

0

d) Trombocitopénia, menos de 100 000/mm³
en ausencia de citotoxicidad medicamen-
tosa.

9. Transtornos inmunitarios

- a) Células LE positivas
0
- b) Anticuerpos anti DNA: para el DNA nativo a titulaciones elevadas
0
- c) Anticuerpos anti Sm: para el antígeno nuclear Sm
0
- d) Pruebas séricas falso positivas para la sífilis durante por lo menos seis meses consecutivos, confirmados por la prueba de inmovilización del treponema pallidum o por la prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes para el treponema.

10. Anticuerpos antinucleares

Título elevado de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por prueba equivalente, en cualquier momento y en ausencia de medicación implicada en el síndrome de lupus inducido por medicamentos.

* Criterios revisados en 1982 para la clasificación de lupus eritematoso sistémico (14).

Los criterios de inclusión fueron: cumplir con 4 ó más de los criterios propuestos por la ARA, ser menores de 16 años y no tener diagnóstico establecido de alguna enfermedad neoplásica así como de alguna enfermedad del tejido conectivo.

Los criterios de exclusión fueron: no cumplir con 4 ó más criterios propuestos por la ARA para la clasificación del LES, ser mayores de 16 años y tener el diagnóstico de enfermedad neoplásica así como de alguna enfermedad del tejido conectivo establecido.

1.- Estudio clínico. A todos los pacientes se les determinaron las características clínicas en el momento del estudio por el mismo observador, estableciéndose además si cada paciente se encontraba en período de actividad o inactividad, de acuerdo a la evaluación de cada sistema involucrado.

2.- Estudios de laboratorio. Se realizaron a cada paciente los siguientes estudios: biometría hemática con cuenta leucocitaria diferencial y plaquetas - (Coulter counter), velocidad de sedimentación globular (método Wintrobe), química sanguínea, proteínas séricas, pruebas de funcionamiento hepático, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, tiempo parcial de tromboplastina, -- examen general de orina, determinación de albúmina en orina de 24 hrs., depuración de creatinina en orina de 24 hrs. y prueba de Coombs directo.

Estudios serológicos: los estudios de inmunofluorescencia indirecta para la búsqueda de AAN fueron realizados utilizando como sustratos: a) cortes de riñón de ratón de 4 micras de espesor y b) monocapas de células HEp-2 (AFT --- system III Behring Diagnostics Div of American Hoechst Corporation la Jolla California USA). Esta línea celular fué originalmente propagada de un carcinoma humano de laringe y es una célula epitelial (51). Los estudios se realizaron de acuerdo a métodos establecidos internacionalmente (52,53) y de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

La detección de anticuerpos a DNA nativo se realizó en todos nuestros pacientes empleando Crithidia luciliae. La dilución inicial fué 1:20 (al igual -- que para los AAN) (AFT system III Behring Diagnostics).

Para el estudio de inmunodifusión doble se utilizó como Ag, extracto de timo de conejo (54), agarosa al 0.4% y suero mono específico controles para -- la búsqueda de Ac anti RNPn, Sm y SSB. Estos estudios fueron realizados en todos nuestros pacientes.

RESULTADOS

Veintidós niños con LES infantil fueron incluidos en el estudio, todos -- cumplieron con 4 ó más criterios para el LES (14), la frecuencia de presentación y la distribución de acuerdo al sexo, se muestran en la tabla 1.

Edad y sexo. En el grupo estudiado, dieciseis pacientes correspondieron -- al sexo femenino (72%) y 6 pacientes al sexo masculino (27.2%). Todos eran mestizos mexicanos. Al momento del diagnóstico el promedio de edad fué de 12.4 -- años (extremos de 8 a 15). Cuatro pacientes 3 mujeres y 1 hombre iniciaron su -- sintomatología antes de los 10 años y el inicio del padecimiento después de los 11 años ocurrió en 13 niñas y 5 niños. Los picos de mayor frecuencia tanto para el sexo femenino y masculino fueron de 12.9 y 14.4 años respectivamente (Fig 1). El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del -- diagnóstico fué de 6 meses. Encontramos una relación femenino/masculino de -- 2.6:1 siendo el tiempo promedio de seguimiento de 8 meses.

Forma de inicio. Las manifestaciones iniciales fueron (tab 2): La artritis y/o artralgia (86.3%), el compromiso al estado general (59%) y la fiebre -- (54.5). Le siguieron en frecuencia, el fenómeno de Raynaud y la alopecia (50%), las alteraciones renales (40.9%) y las hematológicas en (36.2%). De estas últimas la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica estuvieron presentes en 4 pacientes cada una. Otras formas de inicio fueron serositis en 3 casos, crisis convulsivas en 2 y vasculitis cutánea en 1 paciente. Las principales manifestaciones clínicas se muestran en la tab 3. Todos los pacientes se encontraban con actividad de la enfermedad en el momento de la evaluación inicial y el establecimiento del diagnóstico.

El diagnóstico inicial que se estableció en los 22 niños con LES se muestra en la tab 4, en donde observamos que el mayor número de casos, fueron catalogados como fiebre en estudio en 5 pacientes, la anemia hemolítica y púrpura -- trombocitopénica idiopática en 4 casos cada una, síndrome (Sx) nefrótico y Sx -- nefrítico en 3 y 2 pacientes respectivamente, ARJ en 2 casos y LES únicamente -- en 2 pacientes.

MANIFESTACIONES PULMONARES. Un hallazgo común fué el dolor pleural, que presentaron 8 pacientes (36.3%), con derrame pleural asociado en 4, el cual fué unilateral, solamente un paciente requirió toracocentésis y en el estudio citológico se reportó como exudado inflamatorio, con glucosa discretamente baja, el estudio para células LE y AAN fué positivo. Infiltrados pulmonares difusos, que no desaparecieron con tratamiento antibiótico, pero sí con esteroides, se observó en 3 pacientes, uno de ellos falleció de insuficiencia respiratoria con diagnóstico previo de hipertensión arterial pulmonar. En otro paciente se asoció con descenso del hematocrito e insuficiencia respiratoria en forma aguda, recibiendo tratamiento a base de pulsos de metilprednisolona, respondiendo favorablemente. El último de este grupo de pacientes mejoró notablemente con tratamiento esteroideo en forma oral a dosis altas. La neumonía bacteriana se presentó en 5 casos, todos los pacientes se encontraban en tratamiento esteroideo y citotóxico, evolucionaron favorablemente con tratamiento antibiótico. Al analizar los estudios radiográficos de tórax, no observamos imágenes sugestivas de tuberculosis, el infiltrado intersticial basal bilateral se encontró en 4 casos, engrosamiento pleural en 1 paciente, derrame pleural en 4, siendo unilateral en todos los casos y elevación de hemidiafragma en 5 pacientes. Únicamente a dos pacientes se les realizaron pruebas de funcionamiento respiratorio, que mostraron un patrón restrictivo y una baja capacidad de difusión en ambos casos.

Al correlacionar las alteraciones pulmonares con diferentes variables clínicas y serológicas no se obtuvieron resultados significativamente estadísticos, esta correlación incluyó el análisis con la presencia de Ac anti DNAn, que se muestra en el siguiente cuadro:

Manifestaciones pulmonares

Manifestación	Ac anti			valor p*
	DNAn +	DNAn -	total	
Derrame pleural	3	1	4	NS
Neumonitis	3	0	3	NS
Hipertensión arterial pulmonar	1	0	1	NS

* χ^2 con corrección de Yates

NS no significativo

difusa (GNPD) y glomerulonefritis proliferativa focal (GNPF) respectivamente. En dos pacientes se encontraron Ac anti Sm, uno tuvo GNPD y el otro GNMeS.

Del total de las 9 biopsias practicadas, 7 mostraron GNPD, 1 GNPF y la -- restante correspondió a glomerulonefritis mesangial (GNMeS). No se realizó biopsia en dos pacientes.

El comportamiento clínico de las GNPD fué: dos pacientes presentaron glomerulonefritis rápidamente progresiva, en los otros 5 pacientes el deterioro de la función renal fué más lento, llegando del grupo total a insuficiencia renal en fase terminal sólo 4 pacientes, estos incluyen a los dos del grupo de glomerulonefritis rápidamente progresiva, estos pacientes recibieron tratamiento sustitutivo de función renal a base de diálisis peritoneal. Todos los pacientes recibieron tratamiento combinado de esteroides y azatioprina, solamente uno recibió como tratamiento inicial pulsos de metilprednisolona y azatioprina oral.

Al analizar estadísticamente la relación de dependencia entre el daño renal con diferentes manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio, obtuvimos significancia estadística solamente cuando se correlacionaron con el grupo de alteraciones hematológicas (AH y PT) $p < 0.05$. Cuando solamente correlacionamos a los pacientes que presentaron GNPD con las mismas variables, obtuvimos resultados estadísticamente significativos, únicamente con las variables que se muestran en el siguiente cuadro:

Manifestación	Nº pacientes	Manifestaciones renales		AAN(LP)	Ac anti DNAN positivos
		Disminución de C3	Disminución de C4		
GNPD	7	*p < 0.02	*p < 0.02	*p < 0.02	*p < 0.02

* χ^2 con corrección de Yates

El análisis de los resultados con el método de estimación de parámetros de máxima verisimilitud para contingencia triple, obtuvimos resultados estadísticamente significativos, solamente con las variables GNPD, disminución de C3 y presencia de Ac anti DNAn.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS. En dos pacientes se presentaron crisis convulsivas generalizadas tipo gran mal como manifestación inicial, ambos desarrollaron además GNPD y eran del sexo femenino, una de ellas falleció por complicaciones de la insuficiencia renal. La cefalea estuvo presente en 10 pacientes, - los cuales 5 tenían daño renal e hipertensión arterial sistémica, una paciente que tenía como manifestación inicial AH, teniendo un estudio neurológico normal que incluyó estudio de LCR, EEG y TAC, catalogándose como pseudotumor cerebri. El estudio de LCR fué practicado a 4 pacientes y en todos se reportó aumento de los niveles de albúmina, no se observaron alteraciones en las variables restantes. El EEG se realizó a 4 pacientes, en 3 casos el reporte mostró alteraciones difusas y uno fué normal. La Tomografía axial computada se practicó a 4 pacientes, dos de ellos recibían anticonvulsivantes tipo difenilhidantoína desde varios meses antes del estudio, en ellos se observó atrofia cortical y hemorragias intraparenquimatosas, en un caso fueron múltiples en los lóbulos frontal y parietal y en el otro paciente fué solamente parietal. Los otros dos estudios - fueron normales. Como una manifestación presentada durante el seguimiento fué - la corea, que se observó en 2 pacientes y estos tenían asociado daño renal.

Las manifestaciones psiquiátricas se presentaron en 8 casos, que fueron - alteraciones menores, en todos los casos hubo depresión menor y en 5 pacientes se detectó estado de ansiedad. No observamos estados de psicosis atribuidos a - actividad de la enfermedad o a tratamiento esteroideo.

Al realizar el análisis estadístico, con las diferentes variables clíni--cas y serológicas, obtuvimos resultados significativos, como se muestra con algunas de las variables estudiadas en siguiente cuadro:

Manifestación	Manifestaciones neurológicas					
	Ac anti DNA	GNPD	Ac. anti Sm	Plaquetas	C3 bajo TPT	prolongado
Crisis convulsivas	2/NS	2/NS	1/NS	0/NS	2/NS	0/NS
Corea	2/NS	2/NS	0/NS	0/NS	2/NS	0/NS
Hemorragia intraparenquimatosa	2/NS	2/NS	1/NS	1/NS	2/NS	0/NS
Depresión/ansiedad	*p < 0.05	*p < 0.05	2/NS	1/NS	*p < 0.05	0/NS

* χ^2 con corrección de Yates
NS no significativo

Cuando realizamos análisis de contingencia múltiple no obtuvimos resultados estadísticamente significativos.

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS. La anemia (Hb menor de 11 g/dl) se reportó en 17 pacientes (77.2%) en 5 fue microcítica-hipocrómica, en 8 normocítica-normocrómica y 4 desarrollaron anemia hemolítica (AH), en este último grupo de anemias, la prueba de Coombs directo fue positiva en todos los casos así como reticulocitosis, siendo el primer síntoma de la enfermedad en ellos. La leucopenia (menos de 4000/mm³) se encontró en 7 pacientes (31.8%), la linfopenia (menos de 1500/mm³) se observó en 14 pacientes (63.6%), en la primera evaluación estuvo presente en 9 pacientes y el resto se presentó durante el seguimiento. La trombocitopenia (cuenta de plaquetas menor de 100 000/mm³) se encontró en 4 pacientes. Este fue el dato con el que se expresó el padecimiento en todos los casos. Los resultados a excepción de los que presentaron linfopenia durante el seguimiento, fueron obtenidos antes de la administración de drogas citotóxicas. El Sx de Evans no estuvo presente en ningún niño. En un paciente se sospechó la presencia de anticoagulante lúpico, con evento hemorrágico, y su manifestación inicial fue Sx nefrítico. La biopsia renal reveló GNPD, hubo hematuria macroscópica, epistaxis y gingivorrágias. Los Ac anti DNA_n y el VDRL fueron positivos. Las pruebas de coagulación estuvieron prolongadas (TP, TPT, TT). El número de plaquetas fue normal. En este enfermo se obtuvo mejoría con el tratamiento a base de pulsos de metilprednisolona y citotóxicos orales (no fue posible determinar Ac anti cardiolipina).

oligoartritis, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y serositis. Los tres pacientes tuvieron AAN +, 2 con patrón LP y 1 con HD, presentando solamente Ac anti DNAn los dos primeros. La disminución de C3 estuvo en los tres pacientes y factor reumatoide solamente uno.

En el primer paciente se tenía el diagnóstico de ARJ en la evaluación inicial, desarrollando posteriormente derrame pleural y positividad de AAN, Ac anti DNAn y disminución de la fracción C3 del complemento, estableciéndose el diagnóstico de LES. Recibió tratamiento con esteroides sin mejorar sus manifestaciones, agregándose disnea progresiva, linfadenomegalia generalizada y esplenomegalia. Se realizó biopsia de ganglio en la cual se encontró linfoma de Hodgkin, variedad mixta.

Durante el seguimiento dos pacientes con el diagnóstico establecido de LES, con un tiempo promedio de tres meses, iniciaron cambios en los estudios hematológicos, apareciendo leucocitosis y acentuación de la anemia. Se agregó al cuadro clínico hipertermia sostenida de 39°C, linfadenomegalias generalizadas, hepato-esplenomegalia y eventos hemorrágicos (epistaxis y gingivorrágia). Se realizó biopsia de ganglio a los dos pacientes, observándose hiperplasia linfocítica. El estudio de médula ósea fué compatible con leucemia linfoblástica aguda.

MANIFESTACIONES VASCULARES. No ocurrieron eventos trombóticos. En dos pacientes con daño renal severo, se presentaron hemorragias intraparenquimatosas, en una se encontró plaquetopenia, la cual fué transitoria y ambas niñas tuvieron tiempos de coagulación normales. Otro paciente en quien se sospechó presencia de anticoagulante lúpico tuvo hematuria macroscópica, gingivorrágia y epistaxis, se asoció a VDRL +, tiempos de coagulación normales así como plaquetas. En ninguno de los tres casos se pudo demostrar Ac anti cardiolipina.

En siete pacientes se había presentado la menarquia, tres de estas niñas tenían daño renal severo y recibían tratamiento esteroideo y citotóxico, las cuales presentaron polimenorrea. El resto de las niñas eran eumenorréicas.

El antecedente familiar de enfermedad del tejido conectivo, lo tenían en parientes de primer grado, solamente 4 niños. Las madres fueron en 3 casos portadoras de artritis reumatoide y una hermana mayor de uno de los pacientes tenía el diagnóstico de LES.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

La frecuencia de presentación de los diferentes exámenes, se muestra en la tabla 6.

En relación a los reactantes de fase aguda, presentaron elevación de la velocidad de sedimentación globular 14 pacientes (63.6%), con un valor promedio de 53 mm/h. La proteína C reactiva se encontró elevada en 8 pacientes (36.3%). En ningún paciente se observó trombocitosis. No hubo correlación estadística entre estas variables.

Estudios serológicos:

El factor reumatoide fue positivo en 5 pacientes (22.7%) y la prueba del VDRL positiva en 4 (18.1%).

Inmunoglobulinas: Fueron estudiadas en todos los enfermos, encontrando -- elevación de la IgG en 12 pacientes (54.5%), correspondiendo a los que presentan daño renal y a 1 con anemia hemolítica. Diez de estos 12 pacientes tenían Ac anti DNAN positivos y dos fueron negativos. La IgA y la IgM estuvieron dentro de los valores normales. Al analizar estadísticamente estas inmunoglobulinas con las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio, encontramos resultados significativos, solamente cuando se correlacionaron con GMPD $p < 0.02$, Ac anti DNAN $p < 0.02$ y C3 bajo $p < 0.02$.

Complemento: Se determinaron las fracciones del complemento C3 y C4. La fracción C3 se encontró disminuida en 14 pacientes (63.6%) y C4 en 19 pacientes (86.3%). Al realizar la correlación estadística, solamente hubo resultados significativos al correlacionar C3 con Ac anti DNAN $p < 0.02$, IgG $p < 0.02$ y GMPD -- $p < 0.02$.

Anticuerpos antinucleares: Fueron realizados en todos los pacientes por inmunofluorescencia indirecta. En el 100% estuvieron presentes, el patrón tincional más frecuente fué el lineal periférico en 16 pacientes (72.7%), el segundo lugar correspondió al homogéneo difuso en 5 (22.7%), después el patrón moteado en 1 caso y el nucleolar que no se observó. El análisis estadístico reportó resultados significativos sólo cuando se correlacionó con GNPD $p < 0.02$ y Ac anti DNAn $p < 0.02$.

Ac anti DNAn: Estos se buscaron en todos los pacientes y fueron positivos en 13 (59%). En el grupo con daño renal se observaron en 9 casos de los cuales 7 correspondieron a niños con GNPD. Los otros 4 pacientes con Ac anti DNA correspondieron al grupo con alteraciones hematológicas, 2 con AH y 2 con PT.

Cuando se realizó el análisis estadístico con las diferentes variables clínicas y serológicas, correlacionando la presencia de Ac anti DNAn, se encontraron resultados estadísticamente significativos con las variables que se muestran en el siguiente cuadro:

Ac anti DNAn presentes en un grupo de 22 pacientes con LES infantil	Daño renal	GNPD	disminución C3	IgG elevada	AAN+(LP)
Ac anti DNAn	* $p < 0.05$	* $p < 0.02$	* $p < 0.02$	* $p < 0.02$	* $p < 0.02$

* χ^2 con corrección de Yates

Cuando buscamos relación de independencia entre 3 ó más variables, únicamente la asociación de Ac anti DNAn, disminución de la fracción C3 del complemento y GNPD, tuvo resultado estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Los Ac anti Sm se encontraron en 5 pacientes, 2 de estos tuvieron además Ac anti DNAn, presentándose en ambos daño renal, en uno fué una nefritis rápidamente progresiva asociada a daño hematológico y en sistema nervioso central, el otro paciente tuvo una GNMe. Los Ac anti RNPn y SS-B no se encontraron en ningún paciente.

TRATAMIENTO. De los 22 pacientes estudiados, en 20 se administró predniso

na a dosis de 30 a 40 mg/día, dosis que fué reducida gradualmente hasta el control clínico adecuado de la enfermedad. En dos pacientes se utilizó el programa de pulsos de metilprednisolona, en un caso de glomerulonefritis proliferativa - difusa y el otro caso correspondió a una neumonitis lúpica, con sospecha de hemorragia pulmonar.

La hidroxicloroquina fué utilizada únicamente en dos pacientes, por persistencia de fotosensibilidad a dosis de 200 mg/m²/día.

La administración de droga citotóxica del tipo de la azatioprina a dosis de 2 a 4 mg/kg/día, asociado a tratamiento esteroideo, lo recibieron 11 pacientes, 7 de los cuales tenían daño GNPD, 2 AH y 2 PT. Del total de pacientes que recibieron medicamentos citotóxicos, solamente 4 recibieron dosis mayores de 50 mg de azatioprina. Todos los pacientes que recibieron inmunosupresores a dosis altas se les administró HAIN.

Requirieron manejo sustitutivo de la función renal, 4 pacientes todos correspondían a niños con GNPD y tenían el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Recibieron tratamiento antihipertensivo 7 pacientes, todos tenían GNPD, - solamente en 1 caso se presentó encefalopatía hipertensiva, la cual requirió el uso de vasodilatadores endovenosos.

Las complicaciones observadas con el tratamiento establecido fueron en orden de frecuencia: El cushing esteroideo, siguiendo la infección bacteriana en vías respiratorias bajas, candidiasis oral y un sólo caso de miopatía atribuida a esteroides. No observamos infecciones agregadas por micobacterias no osteonecrósis (tab 7).

En las complicaciones de la enfermedad destacaron las producidas por daño renal y alteraciones hematológicas, pero también otras no menos importantes como las pulmonares y el daño en sistema nervioso central (tab 8).

Ocurrieron 2 fallecimientos, uno por insuficiencia renal crónica y otro - por hipertensión arterial pulmonar más insuficiencia cardiaca (tab 9).

Tabla 1

FRECUENCIA DE LOS CRITERIOS DE LA ARA EN 22 PACIENTES CON LES INFANTIL

Criterio	Niñas	Niños	Totales
Exantema Malar	3	6	9
Exantema Discoide	0	0	0
Fotosensibilidad	5	2	7
Ulceras orales	6	2	8
Artritis	15	4	19
Serositis			
a) Pleuritis	2	2	4
b) Pericarditis	5	2	7
Alteración renal			
a) Proteinuria	8	3	11
b) Cilindros	4	3	7
Alteraciones neurológicas			
a) Convulsiones	2	0	2
b) Psicosis	0	0	0
Alteraciones Hematológicas			
a) Anemia hemolítica	4	0	4
b) Leucopenia	6	1	7
c) Linfopenia	10	4	14
d) Trombocitopenia	3	1	4
Alteraciones Inmunológicas			
a) Células LE	5	2	7
b) VDRL	2	2	4
c) DNAn	9	4	13
d) Sm	3	2	5
AAN	16	6	22

Figura 1

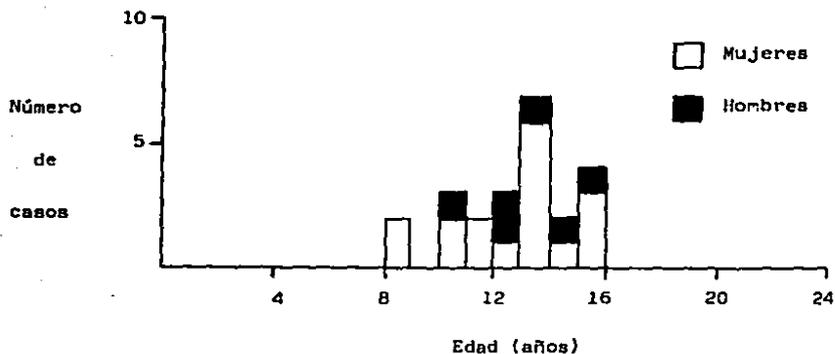


Fig. 1 Distribución de la edad y sexo en el momento del diagnóstico en 22 niños con LES.

Tabla 2

Manifestaciones clínicas iniciales en 22 niños con LES

Manifestacione	Nº	%
Artritis/artralgia	19	86
Fiebre	12	54,5
Alopecia	11	50
Fenómeno de Raynaud	11	50
Eritema malar	9	40,9
Nefritis	9	40,9
Serositis	8	36,3
Anemia hemolítica	4	18,1
Púrpura trombocitopénica	4	18,1
Convulsiones	2	9
Vasculitis cutánea	1	4,5

Tabla 3

Principales manifestaciones clínicas en 22 pacientes con LES infantil

Manifestación	Nº casos	%
Compromiso al estado general	13	59
Poliartralgias	13	59
Fiebre	12	54.54
Fenómeno de Raynaud	11	50
Alopecia	11	50
Compromiso renal	11	50
Eritema malar	9	40.9
Compromiso pericardico	7	31.81
Hepatoesplenomegalia	6	27.27
Vasculitis cutánea	6	27.27
Poliadenomegalias	5	22.7
Compromiso pleural	4	18.18
Anemia hemolítica	4	18.18
Púrpura trombocitopénica	4	18.18
Fotosensibilidad	4	18.18
Compromiso neurológico	2	9.09

Tabla 4

Diagnóstico inicial en 22 pacientes con LES infantil

Diagnóstico	Nº casos	%
Fiebre en estudio	5	22.72
Púrpura trombocitopénica idiopática	4	18.18
Anemia hemolítica	4	18.18
Sx nefrótico idiopático	3	13.63
Artritis reumatoide juvenil	2	9.09
Sx nefrítico	2	9.09
Lupus eritematoso sistémico	2	9.09

Tabla 5

Compromiso renal en 22 pacientes con LES infantil. Correlación Anatómo - Clínica

Sexo	Forma clínica de inicio	Sedimento Urinario Prot. Cilin. Hemat.	C3	C4	CH50	AAN	Anti-DNAn	Biopsia Renal
Femenino	AH	1 a 3		NI		LP	+	*N.S.R.
Femenino	Sx Nefrótico	3 ++				LP	+	GNPD
Masculino	Fiebre en estudio	3 ++				HD	+	GNPD
Femenino	Fiebre en estudio	1 a 3 +				LP	+	*N.S.R.
Femenino	Sx Nefrótico	3 +				LP	+	GNPD
Femenino	Fiebre en estudio	3 ++				LP	+	GNPD
Femenino	Vasculitis	1 a 3 +				LP	-	GNMes
Femenino	Sx Nefrótico	3 +++				LP	+	GNPD
Femenino	AH	3 ++				LP	+	GNPD
Masculino	Sx Nefrítico	3 +++ +++	NL	NL	NL	M	-	GNPF
Masculino	Sx Nefrítico	3 +++ +++				LP	+	GNPD

Manifestación inicial en 9/22

Seguimiento 2/22

Biopsia 9/11

GNPD 76/9

GNPF 1/9

GNPMesangial 1/9

Pendiente (1) GNPD

* N.S.R. No se realizó

Tabla 5

Compromiso renal en 22 pacientes con LES infantil. Correlación Anatómo - Clínica

Sexo	Forma clínica de inicio	Sedimento Urinario Prot. Cilin. Hemat.	C3	C4	CH50	AAN	Anti-DNAN	Biopsia Renal
Femenino	AH	1 a 3		N1		LP	+	*N.S.R.
Femenino	Sx Nefrótico	3 ++				LP	+	GNPD
Masculino	Fiebre en estudio	3 ++				HD	+	GNPD
Femenino	Fiebre en estudio	1 a 3 +				LP	+	*N.S.R.
Femenino	Sx Nefrótico	3 +				LP	+	GNPD
Femenino	Fiebre en estudio	3 ++				LP	+	GNPD
Femenino	Vasculitis	1 a 3 +				LP	-	GNMes
Femenino	Sx Nefrótico	3 +++				LP	+	GNPD
Femenino	AH	3 ++				LP	+	GNPD
Masculino	Sx Nefrítico	3 +++ +++	NL	NL	NL	M	-	GNPF
Masculino	Sx Nefrítico	3 +++ +++				LP	+	GNPD

Manifestación inicial en 9/22

Seguimiento 2/22

Biopsia 9/11

GNPD 76/9

GNPF 1/9

GNPMesangial 1/9

Pendiente (1) GNPD

* N.S.R. No se realizó

Tabla 6

Hallazgos de laboratorio en 22 pacientes con
LES infantil

Examen	Pacientes %
Alteraciones hematológicas	
V.S.G.	14/63.6
Anemia	12/54.5
Leucopenia	8/36.3
Linfopenia	14/63.6
Trombocitopenia	4/18.1
Alteraciones Inmunológicas	
Células LE	7/31.8
AAN	22/100
Ac anti DNAn	13/59.9
Hipergamaglobulinemia	12/54.5
Hipocomplementemia(C3)	14/63.6
Factor Reumatoide	5/22.7
Ac anti Sm	5/22.7
Ac anti SS-B	0
Ac anti RNPn	0

Tabla 7

Complicaciones del tratamiento en 22 pacientes con LES

Complicación	Nº casos	Tratamiento	
		Esteroides	Esteroides+Azatioprina
Cushing	15	6	9
Infección de vías respiratorias bajas	7	2	5
Micosis (Candidiasis oral)	6	2	4
Miopatía	1	1	-
Tuberculosis pulmonar	*N.S.P.	-	-
Osteonecrósis	*N.S.P.	-	-

*N.S.P. No se presentó

Tabla 8

Complicaciones de la enfermedad en 22 pacientes con
LES infantil

Complicación	Nº casos	Tiempo de seguimiento (meses)
Insuficiencia renal crónica	5	18
* Crisis hemolítica de repetición	3	16
* P T de difícil control	1	20
Hipertensión arterial pulmonar	1	13
Neumonitis	3	10
Hemorragia:		
. S·N C	2	8
. Vías urinarias	1	4
Eventos trombóticos	°N.S.P.	-
Sx Fisher Evans	°N.S.P.	-
Osteonecrósis	°N.S.P.	-

- Se les realizó esplenectomía antes del Dx. de LES.
- N.S.P. No se presentó

Tabla 9

Causas de defunción en dos pacientes con LES infantil

Causas del fallecimiento	Nº casos	Duración de la enfermedad entre el Dx y el falle- cimiento.(meses)
Insuficiencia renal crónica	1	12
Hipertensión arterial pulmonar + Insuficiencia cardiaca.	1	13

DISCUSION

El LES es un padecimiento de gran diversidad tanto por su comportamiento clínico como en sus características serológicas. Esto puede obedecer a diferentes razones, como la selección de los pacientes estudiados, que tiene implícito la existencia de distintos antecedentes inmunogenéticos y factores patogénicos que favorecen diferente expresión de la enfermedad.

Con el descubrimiento del fenómeno LE por Hargraves en 1948 (55) se logró realizar el diagnóstico de LES en forma más precisa. Esto mejoró con la descripción de las manifestaciones clínicas del LES infantil en los reportes iniciales de Zetterstrom (56), Gribetz (57), Cook (58) y Jacobs (59). Más tarde el advenimiento de la detección de los anticuerpos antinucleares y posteriormente al desarrollo de los criterios de clasificación (14) y su aplicación en los niños, - ha permitido estudiar a estos pacientes con LES.

En este trabajo se estudiaron en forma prospectiva las características -- clínicas y serológicas de 22 pacientes con el diagnóstico de LES de inicio en la infancia. Desde los primeros reportes del LES infantil, muchas observaciones han permanecido constantes y en su mayor parte se confirman en este estudio. La edad de mayor incidencia del inicio del LES en nuestro estudio fué la adolescencia, lo que coincide con lo reportado en algunas series pediátricas (11, 59a, 59b). No observamos ningún caso antes de los 5 años de edad. El inicio de la enfermedad antes de los 11 años para el sexo masculino, ocurrió en un porcentaje menor a los reportados por otros autores (9). La relación entre el sexo femenino y masculino fué menor a lo encontrado en otras publicaciones (59a, 59b), sin embargo un incremento en la frecuencia del padecimiento en las niñas al llegar a la pubertad y la asociación de su menarca con el inicio de los síntomas se observó. Estos hallazgos, así como la mayor prevalencia del sexo femenino en el LES de inicio en el adulto, sugieren que los cambios hormonales influyen en la presentación de la enfermedad. Se ha encontrado en las mujeres con LES, que la estrona es hidroxilada en el carbono 16, dando como resultado la acumulación de sustancias con un alto grado de actividad estrogénica periférica (7) y disminución de los metabolitos androgénicos (60).

Aunque no se determinó el HLA en nuestros pacientes, debemos señalar que se ha publicado recientemente que en el LES infantil en orientales, se presenta con mayor frecuencia el HLA Bw35 y DR2, que en los adultos (67,68). Esto es particularmente importante, pues en México se ha documentado esta asociación de -- LES en adultos con el HLA Bw35, pero se carecen de estudios en niños.

El diagnóstico de LES es difícil de establecer en la primera evaluación y suele simular otros padecimientos (58). En nuestra serie, el diagnóstico inicial fué distinto al LES en todos los casos, excepto en dos pacientes. Las confusiones más frecuentes ocurrieron en los pacientes que comenzaron con manifestaciones hematológicas y renales. En ellos el diagnóstico se estableció definitivamente sólo después de algún tiempo de observación clínica y por laboratorio.

El análisis de las manifestaciones clínicas de nuestros enfermos, no mostró diferencias como las que se describen en reportes previos de LES infantil, a excepción de las alteraciones mucocutáneas, neurológicas y de serositis, que se presentaron en un menor porcentaje (9,11,30,31,32,33). Esto posiblemente se deba a que fué un estudio prospectivo, el tiempo de seguimiento corto y el número de pacientes fué relativamente pequeño.

La frecuencia de presentación de los criterios de clasificación para el -- LES (14), fué prácticamente igual para ambos sexos, a excepción de las alteraciones hematológicas renales y articulares, que ocurrieron con mayor frecuencia en el sexo femenino, sin llegar a ser estadísticamente significativas. En -- contraste, observamos menor involucro cardiopulmonar que en otros estudios (9, 11). Sin embargo es importante mencionar que en los pacientes con sospecha de -- derrame pericardico, hubo necesidad de realizar estudio ecocardiográfico y en -- todos se corroboró este hallazgo. Por ello es factible que esta menor frecuencia al menos de las manifestaciones cardiopulmonares, pueda ser debida a que -- cursan en fase subclínica.

El compromiso renal en el 50% de nuestros pacientes fué similar a los -- criterios por los autores en el LES de inicio en la infancia (61,62) y corroboramos que la nefropatía tiene un carácter más grave (63). Así de los 11 pacientes que tuvieron evidencia clínica de daño renal, 7 presentaron GNPD documentada --

por biopsia. Dos niños de este grupo tuvieron una evolución rápidamente progresiva. En todos los casos hubo una buena correlación entre las lesiones histopatológicas y las alteraciones que apreciamos en los estudios de función renal

La frecuencia con la que aparecen cambios histopatológicos es difícil de establecer y mientras existen estudios en donde la presentación más frecuente -- fué la GNPD (61), otros mencionan que la GNMe fué la predominante (63). En -- nuestro estudio fué evidente la alta frecuencia de GNPD, que estuvo presente en 7 pacientes a diferencia de la GNPF y GNMe que sólo se observó en un paciente cada una. No se practicó biopsia en dos pacientes.

Existe el concepto de que la nefritis mediada por complejos inmunes, progresa de cambios mesangiales a focales y difusos (64). Sin embargo en estudios recientes se ha establecido que en modelos experimentales, no necesariamente -- existe una progresión de la lesión mesangial a focal o de éstas a cambios proliferativos, sino que en ciertos casos puede haber GNPD sin haber existido previamente una lesión focal (65).

Nosotros no contamos con una forma de corroborar fehacientemente alguno de estos hechos, pero una característica fundamental, fué que en 3 pacientes en -- quienes no existió clínicamente lesión previa, se observó GNPD, en dos con un -- comportamiento rápidamente progresivo y en una paciente como hallazgo de necropsia.

Respecto a las alteraciones hematológicas, nuestro estudio revela que la AH y PT parecen con una frecuencia similar a la reportada previamente (9,11,12). La expresión clínica de estas formas de presentación, precedió en meses a las -- manifestaciones mucocutáneas, articular y a los estudios inmunológicos útiles -- para establecer el diagnóstico de LES en este grupo de pacientes. El 50% de estos pacientes presentaron Ac anti DNAn y disminución de la fracción C3 del complemento y solamente un caso desarrolló GNPD. Al correlacionar las alteraciones hematológicas con diferentes variables clínicas y serológicas no se encontró -- significancia estadística, lo cual indica que las alteraciones hematológicas y renales pudieran ser mutuamente excluyentes y que la diferencia posiblemente es -- té dada por el tipo de Ac anti DNAn.

Una propuesta alternativa para explicar el mecanismo de daño hematológico en el LES, es el encontrar anticuerpos que tienen reacción cruzada. Como apoyo a esto se ha demostrado, que anticuerpos provenientes de un paciente con LES y PTI (69) tienen esta función. En este trabajo se desarrolló un hibridoma a partir de células humanas, el cual secreta un anticuerpo monoclonal del tipo IgMk que reacciona contra un DNAn o DNAs, así como en contra de varios polinucleótidos de la membrana plaquetaria.

Otro punto interesante de nuestro estudio, tomando en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones en el sistema reticuloendotelial en niños con LES (9), fué observar que tres pacientes con diagnóstico inicial de LES, desarrollaron durante su seguimiento neoplasias linfoproliferativas que incluyeron linfoma de Hodgkin de variedad mixta en un paciente y leucemia linfoblástica aguda en los otros dos casos.

La asociación entre enfermedades autoinmunes y neoplásicas es bien conocida (72,73,74,75), así como la relación entre fenómenos autoinmunes y enfermedades linfoproliferativas en el humano (76) y en modelos experimentales (77). El LES ha sido asociado con mayor frecuencia a linfomas (73), leucemias (78) y tumores epiteliales (79).

Estas neoplasias pueden preceder, coexistir o aparecer posteriormente al inicio del LES. Además se ha sugerido que los fenómenos autoinmunes, pueden aparecer como síndrome: paraneoplásicos (80) y finalmente el LES en asociación al linfoma de Hodgkin, puede manifestarse como Sx paraneoplásico y este tipo de -- síndromes pueden ser una forma de expresión clínica de fenómenos autoinmunes.

El diagnóstico de LES en uno de nuestros pacientes, fué establecido clínica y serológicamente semanas antes de la aparición del linfoma. En el LES, la presencia de adenomegalias en la evaluación inicial, se ha encontrado hasta en un 60% (81). Las diferencias clínicas entre el LES y las manifestaciones de las enfermedades linfoproliferativas, son difíciles de establecer en estadios tempranos de los padecimientos. Así la evaluación clínica detallada ante la presencia de adenomegalias en un paciente con LES, deberá incluir en caso necesario, estudio histopatológico ganglionar. En algunas series (16,82) se ha reportado que la biopsia temprana tiene poca utilidad diagnóstica, debiendo realizarse un segundo estudio para establecer el diagnóstico (7,46,51).

Un aspecto relevante en cuanto al diagnóstico diferencial, es reconocer - que hay manifestaciones tempranas y comunes de las leucémias agudas en la niñez (84) que pueden simular enfermedades del tejido conectivo como dolor articular y óseo (16,85). La artritis en los padecimientos linfoproliferativos es comúnmente asimétrica y poliarticular. En nuestros pacientes se manifestó como oligo artritis en los dos casos con leucémia, siendo el síntoma inicial. La infiltración leucémica en la membrana sinovial y tejidos paraarticulares, ha sido referida (81,86). La artrocentésis para estudio de líquido sinovial no fué practica da en nuestros casos, sin embargo se ha reportado que el líquido sinovial es de tipo inflamatorio y esto no ayuda a establecer el diagnóstico. El dolor óseo se presenta con gran frecuencia en las leucémias, pero en nuestros pacientes no se observó. Al estudio radiográfico encontramos osteopenia generalizada y no hubo imágenes osteolíticas, bandas radiolúcidas cerca de la unión epifisiaria ni -- otros cambios que suelen ocurrir en la leucémia (87,88).

La pobre respuesta al tratamiento establecido para el LES y la adición de otras manifestaciones como los eventos hemorrágicos, la fiebre persistente, la linfadenopatía generalizada y los cambios hematológicos durante el seguimiento como leucopenia que cambió a leucocitosis, justificaron la realización de estudios de médula ósea, con objeto de establecer el diagnóstico de leucémia linfoblástica aguda en los dos pacientes.

La importancia de los estudios de laboratorio realizados en nuestros pa-- cientes es patente, pues la presencia de AAN, Ac anti DNAN y Ac anti Sm ocurrieron en el 100, 59 y 22.7% respectivamente, confirmando el valor de estos estu-- dios en el diagnóstico y evaluación de la enfermedad especialmente al seguimien to (89). De los autoanticuerpos encontrados en el LES, los Ac anti DNAN son los más específicos, detectándose en el 78% de los pacientes en el momento del diag nóstico y hasta en un 95 a 98% durante la evolución del padecimiento (58).

Otros autoanticuerpos que tienen menor frecuencia son el anti Sm en el -- 25%, anti SS-A y SS-B en un 12 y 10% respectivamente (90,91). En nuestro estu-- dio la positividad de los AAN y en particular la detección de la inmunoespecifi cidad anti DNAN y anti Sm fué importante para establecer el diagnóstico de LES en los enfermos que iniciaron con daño renal y alteraciones hematológicas.

La presencia de Ac anti DNAn, en conjunto con la disminución del complemento sérico, se asocia con daño renal y ocurre en un 70 a 90% (90,92). Ambos parámetros son predictivos en relación a la actividad y evolución de la enfermedad.

Al analizar 3 ó más variables sólo encontramos una relación estadísticamente significativa entre Ac anti DNAn, disminución de la fracción C3 del complemento y GNPD. Para otras manifestaciones frecuentes como la AH y PT, que fueron las formas de inicio más frecuentes de las alteraciones hematológicas, no obtuvimos significancia estadística, a pesar de que el 62% de los pacientes presentaron Ac anti DNAn y disminución del C3. Queda por definir si diferencias inmunológicas entre los anticuerpos anti DNAn, en este grupo de pacientes, pueden establecer una división en el comportamiento clínico del LES. Tal diferencia puede ocurrir hipotéticamente en el isotipo de los Ac anti DNAn y también en los anti Sm, ya que si bien las subclases IgG1 e IgG3 predominan en el LES, también puede haber IgG2 e IgG4 que no fijan eficientemente complemento (107). Además en estudios sobre la producción de las diferentes inmunoglobulinas, se ha documentado que niños inmunizados con toxoide tetánico, tienen un cambio temprano hacia el isotipo IgG3, por lo que el predominio de los anticuerpos anti DNAn o con otra inmunoespecificidad (107) con este isotipo, podría deberse a alteraciones en los mecanismos de control en la producción de inmunoglobulinas (107).

En nuestro trabajo no se hacen estos estudios, pero por las características clínicas puede ser cierto, particularmente en el seguimiento de los pacientes con alteraciones hematológicas que no han demostrado daño renal. Aunque los Ac anti DNAn detectados en el suero de los pacientes con LES pueden reflejar actividad de la enfermedad, su contribución potencial en la patogénesis, ya sea formando complejos inmunes o facilitando otros procesos que resultan en lesión tisular, es interesante de analizar.

En apoyo a estos datos se ha establecido que los Ac anti DNAn y el DNAn

como antígeno, se encuentran en riñón de modelos experimentales de autoinmuni--dad como el ratón NZB/NZW F₁ (93) ó aún en pacientes (94) con nefritis lúpica proliferativa y membranosa. De los sistemas de complejos inmunes que se han reconocido en tejidos, están el DNAn - anti DNAn, DNAss - anti DNAss y el DNAn - anti DNAss (97), sin embargo no se ha precisado que es lo que determina ésta lo calización. Adicionalmente se ha documentado la presencia de un idiotipo 16/6 de los anticuerpos anti DNAn en el riñón y piel de pacientes con LES (95,96), - por lo que es probable que algún tipo de anticuerpo, promoviera este daño tisular.

La demostración de idiotipos con reacción cruzada en los tejidos unidos a inmunoglobulinas, pueden llevar a especular acerca del papel terapéutico potencial de los Ac anti idiotipo, ya que se conoce que los tratamientos con esteróides e inmunosupresores, tienen importantes efectos secundarios, además de no -- ser específicos. Se ha demostrado mejoría de la nefritis e incremento en la sobrevivencia en el ratón NZB/NZW F₁ tratado con un reactivo anti idiotípico en contra de Ac anti DNAn (98).

En estudios recientes, la presencia de más de un autoanticuerpo (99) parece constituir un marcador de actividad en el LES y esto lo corroboramos en algunos enfermos en los que encontramos Ac anti DNAn y anti Sm. Recientemente se ha establecido además, la polifuncionalidad de los anticuerpos anti DNAn, anti Sm, anti-inmunoglobulinas, anti-cardiolipina, anti-proteínas del citoesqueleto y -- membranas plaquetarias (100), por lo que algunos de estos hallazgos pueden explicar en parte el daño tisular y su correspondiente expresión clínica.

En relación a los demás estudios de laboratorio realizados, no observamos diferencias con lo reportado en publicaciones previas (9,11). En particular la presencia de anticoagulante lúpico es reportado con baja frecuencia en niños -- con LES (101), paradójicamente su presencia está asociada a eventos trombóticos (102,103) y excepcionalmente a hemorrágicos (104). En un paciente de nuestra serie se sospechó la presencia de anticoagulante lúpico, al presentar eventos hemorrágicos, VDRL positivo, y prolongación del TP y TPT, sin trombocitopenia. -- Los Ac anti-cardiolipina, no pudieron determinarse.

Desde el punto de vista del seguimiento y pronóstico, el curso de la enfer

medad en nuestro estudio, fué moderado en 9 pacientes (40.9%), quienes recibieron tratamiento con esteroides, no teniendo evidencia de daño renal o en sistema nervioso y manteniéndose con determinaciones de complemento sérico normal y disminución de los títulos o ausencia de Ac anti DNAn. Estos niños presentaron exacerbaciones moderadas, con control adecuado al incrementar la dosis de esteroides. El segundo grupo de 13 pacientes, incluye a los enfermos con daño renal severo, documentado histopatológicamente y aquellos con alteraciones hematológicas que comprenden AH y PT de difícil control. Este grupo requirió en su mayoría tratamiento con esteroides y citotóxicos. La mayoría de estos niños (8 de 13 pacientes), presentaron una enfermedad con actividad crónica moderada, interrumpida por episodios de exacerbación con deterioro funcional. Estos episodios pueden llevar a la muerte al paciente y requieren por ello de un tratamiento intensivo. Muchos de estos niños tienen involucro renal y en general van lentamente a la insuficiencia renal, mientras que otros progresan rápidamente como sucedió en dos de nuestros pacientes.

Es conocido que las exacerbaciones del LES, especialmente de la nefritis y el descontrol de la hipertensión arterial, aceleran el daño tisular y ensombrecen el pronóstico (105). Sin embargo se ha reportado que esto ha cambiado en el LES infantil en las dos últimas décadas, pues la sobrevida es del 100% a 5 y 10 años (106), comparada con una mortalidad estimada para 1960 del 75 al 80% a los 5 años (58). Esto se debe al advenimiento del tratamiento combinado de esteroides y citotóxicos, que además de prevenir, mejoran rápidamente la exacerbación y evitan un deterioro funcional. Otras modalidades terapéuticas como los antihipertensivos, el manejo de las infecciones y aún el trasplante renal, han mejorado la sobrevida y la calidad de vida del niño con LES.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de presentación de los criterios de clasificación para el LES en niños fué similar a lo que ocurre en el adulto. Estos fueron prácticamente igual para ambos sexos a excepción de las manifestaciones articulares, hematológicas y renales que se observaron más en el sexo femenino. Para ello no tenemos una explicación precisa, por lo que se hace necesario un estudio prospectivo y de colaboración que evalúe la sensibilidad y especificidad de estos criterios en la niñez.

2. El diagnóstico de LES fué difícil de establecer en la primera evaluación y simuló frecuentemente otros padecimientos en su comienzo. Todo esto sugiere que al valorar a un niño con sospecha de LES se debe tener en cuenta la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y que la aplicación de los criterios tiene como única finalidad tener una población uniforme de pacientes. En nuestros pacientes pediátricos podemos encontrar datos importantes fuera de los criterios de clasificación, entre ellos los más frecuentes fueron: Fiebre de larga evolución, alteraciones hematológicas, renales e inmunológicas, las cuales deben investigarse con especial cuidado en estos pacientes.

3. Aunque el hallazgo de compromiso renal en el 50% de nuestros pacientes fué ligeramente menor a lo descrito por otros autores (61,62), encontramos un mayor porcentaje con nefropatía grave, la cual llevó a 4 pacientes a insuficiencia renal terminal. Esto hace indispensable establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno, para disminuir la actividad de la enfermedad, evitar mayor daño tisular y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

4. Considerando el desarrollo de neoplasias linfoproliferativas en 3 pacientes con diagnóstico inicial de LES, se justifica realizar un seguimiento cuidadoso de las manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio en los pacientes con LES infantil, especialmente en cuanto a la linfadenopatía que estuvo presente en los 3 casos en un estadio temprano de la enfermedad. En esta etapa fué en donde encontramos además otros síntomas como fiebre, ataque al estado general, esplenomegalia y oligoartritis, que aparecen en ambos padecimientos. - Debe considerarse la realización de biopsia ganglionar y médula ósea como estudios importantes para establecer el diagnóstico diferencial.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5. La presencia de más de un autoanticuerpo se presentó en 2 de nuestros pacientes, esto se asoció a daño renal grave, lo cual parece determinar su asociación con actividad y daño orgánico más severo. En un paciente se observó una nefropatía rápidamente progresiva y en el otro paciente hubo manifestaciones de actividad en sistema nervioso central, hematológico y renal. Este comportamiento clínico puede deberse posiblemente a una polifuncionalidad de los autoanticuerpos y su papel patogénico directo, sin embargo es difícil de asegurar y deberá confirmarse durante el seguimiento de la expresión serológica en estos y otros enfermos.

6. Si bien la presencia de Ac anti DNAN en asociación de disminución de C3 se asoció a daño renal, también tuvieron esta expresión serológica la mayoría de los pacientes con alteraciones hematológicas, de los cuales uno presentó nefropatía. Se hace necesario determinar si existen diferencias inmunológicas entre los Ac anti DNAN y si éstas características son las responsables del comportamiento clínico del LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Fauci AA, Steinberg DA, Haynes BF, et al: Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 121: 1473, 1978.
2. Niwa Y, Kanoh T: Immune deficiency states and immune imbalance in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 121: 289, 1979.
3. Kimberly RP, Parris TM, Inman RD, et al: Dynamics of mononuclear phagocyte system Fc receptor function in systemic lupus erythematosus. Relations to disease activity and circulating immune complexes. *Clin Exp Immunol* 51: 261, 1983.
4. Smolen JS, Chused TM, Leiserson WM, et al: Heterogeneity of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus. Correlations with clinical features. *Am J Med* 72: 783, 1982.
5. Steinberg DA, Raveché ES, Laskin CA: Genetic environmental and cellular factors in pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 734, 1982.
6. Hughes GR, Batchelor JR: Genetics of systemic lupus erythematosus. *Br Med* 286: 416, 1983.
7. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, et al: Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus patients and family members. *Arthritis Rheum* 4: 420, 1982.
8. Pincus T: Studies regarding a possible function for viruses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 847, 1982.
9. King KK, Kornreich HK, Bernstein BH, et al: The clinical spectrum of SLE in childhood. *Arthritis Rheum* 20: 287, 1977.
10. Hochberg MC: The incidence of SLE in Baltimore, Maryland, 1970 - 1977. *Arthritis Rheum* 28: 80, 1985.
11. Meislin AG, Rothfield N: Systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatrics* 42: 37, 1968.
12. Gidden RS, Mantzouranis EC, Bord Y: SLE in childhood: Clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients. *Clin Immunol Immunopathol* 29: 196, 1983.
13. Platt JL, Burke BA, Fish AL: SLE in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 2 (suppl 1) : 212, 1982.

14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271, 1982.
15. Lehman TJ, Hanson J, Avaifler N, et al: Antibodies to nonhistone nuclear antigens and antilymphocyte antibodies among children and adults with SLE and their relatives. *J Rheumatol* 11: 644, 1984.
16. Musiej ME and Rostropowicz DK: Differential diagnosis of neoplastic and rheumatic diseases in children. *Scand J Rheumatology* 15: 124, 1986.
17. Abdou NI, Sagawa E, Hebert PJ: Suppressor T cell abnormality in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 6: 192, 1976.
18. Dauphienne MJ, Kipper SB, Wofsy D, et al: Interleukin 2 deficiency is a common feature of autoimmune mice. *J Immunol* 127: 2483, 1981.
19. Alcocer Varela S, Alarcón Segovia D: Decreased production of and response to interleukin-2 by cultures lymphocytes from patients with SLE. *J Clin Invest* 69: 1.388, 1982.
20. Perez HD, Goldstein IM: Polymorphonuclear leukocyte Chemotaxis in SLE. *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 53, 1987.
21. Maglary DB, Hundley TR, Steinberg DA, et al: Abnormal binding of soluble IgG immune complexes to hepatic non parenchymal cells of autoimmune mice. *J Immunol* 131: 2784, 1983.
22. Ginsburg WW, Finkelman FD and Lipsky EJ: Circulating and pokeweed mitogen-induced immunoglobulin-secreting cell in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 35: 76, 1979.
23. Klassen LW, Krakauer RS and Steinberg DA: Selective loss suppressor cell function in New Zeland mice induced by NTA, *J Immunol* 119: 830, 1977.
24. Notman DD, Kurata N and Tan EM: Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Inter Med* 83: 464, 1975.
25. Reichlin M: Clinical and immunologic significance of antibodies to Ro and La in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 767, 1982.
26. Schur PH and Sandson J: Immunologic factor and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 278: 533, 1968.
27. Pincus T, Schur PH, Rose JA, et al: Measurements of serum DNA-binding activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 281: 701, 1969.
28. Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, et al: Identification of clinical subsets of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Arthritis Rheum* 22: 1334, 1979.

29. Venrooij Van WJ: Antibodies against small nuclear ribonucleoprotein Components. *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 78, 1987.
30. Reichlin M and Mattiati M: Correlation of the precipitation reaction to - RNA - protein antigen and low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 286: 908, 1972.
31. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52: 148, 1972.
32. Provost TT, Watson KK, Gaither JB, et al: The neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 199, 1987.
33. Shiari T, Hirose S, Sekigawa V, et al: Genetic and cellular basis of anti-DNA antibody synthesis in SLE. *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 11, 1987.
34. Lehman TJ, Curd JG, Avaifler NJ: The association of ANAs, antilymphocyte antibodies and C4 activation among the relatives of children with SLE. *Arthritis Rheum* 25: 556, 1982.
35. Black CM, Welsh KI, Fielder A, et al: HLA antigens and Bf allotypes in SLE: evidence for the association being with specific haplotypes. *Tissue Antigens* 19: 115, 1982.
36. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, et al: Studies on Twins with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 59: 533, 1975.
37. Angello V: Complement deficiency states. *Medicine* 57:1, 1978.
38. Verrier JJ, Forsyth SJ, Skanes MV, et al: Familial systemic lupus erythematosus: Evidence for separate loci controlling C4 deficiency and formation of antibodies to DNA, nRNP, Ro and La. *J Rheumatol* 14: 263, 1987.
39. Fielder HL, Walport MJ, Batchelor JR, et al: Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J* 286: 425, 1983.
40. Masi AT and Kaslow RA: Sex effects in systemic lupus erythematosus: A clue to pathogenesis. *Arthritis Rheum* 21: 480, 1978.
41. Stern R, Fishman J, Brusman H, et al: Systemic lupus erythematosus associated with klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 20: 18, 1977.
42. Lahita RG, Bradlow L, Kunkel HG, et al: Increased 16 alpha hydroxylation of stradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 174, 1981.

43. Roubinian JR, Talal N, Grenspan J, et al: Effects of castration and sex hormones treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/ NZW F₁ mice. *J Exp Med* 147: 1.568, 1978.
44. Phillips PE: Viruses and systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 28: 954, 1978.
45. Tuffanelli DL: Discoid lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 8: 327, 1982.
46. Singesen BH, Tishman L and Hanson V: Antinuclear antibodies and lupus-like syndromes in children receiving anticonvulsants. *Clin Pediatr* 23:331, 1984.
47. Reidenberg MM, Levy M, Drayer DE, et al: Acetylator phenotype in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 23: 569, 1980.
48. Reidenberg MM: Aromatic amines and the pathogenesis of lupus erythematosus. *Am J Med* 75: 1037, 1983.
49. Mansilla TR, Harland SJ, Ryan PJ, et al: Hydralazine, antinuclear antibodies, and the lupus syndrome. *Br Med J* 284: 936, 1982.
50. Baeza BM, Alvarez AC: Lupus eritematoso sistémico: Frecuencia de los criterios de clasificación de la Asociación Americana de reumatismo (1982), en 42 niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 43:242, 1986.
51. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al: Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 23: 617, 1980.
52. Dumonde DC, Steward MW: Laboratory test in rheumatic diseases. Standardization in laboratory and clinical practice. University Park Press. 1979.
53. Northway EJ, Tan EM: Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining pattern in immunofluorescence. *Clin Immunol Immunopathol.* 1: 140, 1975.
54. Kurata N, Tan EM: Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counter immunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 19: 574, 1979.
55. Hargraves MM, Richmond H, Morton R: Presentation of two bone marrow elements the "tart" cell and "L.E." cell. *Proc satff meet Mayo Clin.* 23: 25, 1948.
56. Zetterstron R, Berglund G: Systemic lupus erythematosus in childhood. *Acta Pediatr* 45: 189, 1956.
57. Gribetz D, Henley WL: Systemic lupus erythematosus in Childhood. *Mt Sinai Hosp J* 26: 289, 1959.

58. Cook CD, Wedgwood RS, Craig JM, et al: Systemic lupus erythematosus. Description of 37 cases in childhood and discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics* 26: 570, 1960.
59. Jacobs C: Systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatrics* 32: 257, 1963.
- 59a Estes D, Christian CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 50: 85, 1971.
- 59b Dubois EL: The clinical picture of systemic lupus erythematosus, Chap 9, lupus erythematosus, 2nd ed (Dubois EL, ed). Los Angeles, University of southern California Press. 1974.
60. Jungers P, Nahoul K, Pelisser C, et al: Low plasma androgen in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 454, 1982.
61. Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, et al: The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 7: 50, 1980.
62. Caserio FM, Michielson C, Bernstein R, et al: Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis* 40: 325, 1981.
63. Fish AL, Blow EB, Westberg NG, et al: Systemic lupus erythematosus within the two decades of life. *Am J Med* 62: 99, 1977.
64. Harbeck RJ, Bardana EJ, Kohler PF, et al: DNA: anti DNA complexes. Their detection in systemic lupus erythematosus sera. *J Clin Invest* 52:769, 1973.
65. Balow JE, Austin HA, Tsokos GC, et al: Lupus nephritis. *Ann Inter Med* 106: 79, 1987.
66. Austin HA, Klippel JH, Balow JE: Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* 314: 614, 1986.
67. Hashimoto H, Tsuda H, Matsumoto T, et al: HLA antigens associated with systemic lupus erythematosus in Japan. *J Rheumatol* 12: 919, 1985.
68. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, et al: Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol* 14: 497, 1987.
69. Pollak VE, Pirani EL, : Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus. *May Clin Proc* 44: 630, 1969.

70. Howard AA, Larvy RN, Hathleen MJ: Prognostic findings in lupus nephritis. Continuation of renal histologic data. *Am J Med* 75: 382, 1983.
71. Baldwin DS: Clinical usefulness of morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidn Dis (suppl 1)* 1: 142, 1982.
72. Canoso JJ, Cohen AS: Malignancy in series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 17: 383, 1974.
73. Cammarata RJ, Rodnan GP, Jensen WN: Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma. *Arch Intern Med* 111: 330, 1963.
74. Schaller J: Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children. Brief clinical and laboratory observations. *J Pediatric* 81: 793, 1972.
75. Efremidis A, Eiser AR, Grishman E: Hodgkin's lymphoma in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Cancer* 53: 142, 1984.
76. Ebbe S, Wittels B, Dameshe KW: Autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP tipe) with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 19: 23, 1962.
77. Mellors RC: Autoimmune disease in NZB/BL mice. II autoimmunity and malignant lymphoma. *Blood* 27: 435, 1966.
78. Naiman IL and Bergman GE: Hematologic clues to systemic disease in childhood. *Sem Hemat* 12:287, 1975.
79. Ryckewaert A, Canat A: Remission of the systemic lupus erythematosus after extirpation of the tumor. *Clin Exp Immunol* 1: 355, 1966.
80. Cudworth AG, Ellis A: Malignant lymphoma and acute SLE. *Br Med J* 3:291,1972.
81. Kassan SS, Mass LM, Reddick RL: Progressive hilar and mediastinal lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus and corticoesteroid therapy. *N Engl J Med* 25: 1382, 1978.
82. Green JA, Dawson AA, Walker W.: Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Lancet* 2: 753, 1978.
83. Kelly CA, Malcom AJ, Griffiths I: Lymphadenopathy in rheumatic patients. *Ann Rheum Dis* 46: 224, 1987.
84. Gunz F, Baikie AG: *Leukemia* (3rd ed) New York: Grune and Stutton, 275,1974.
85. Isenberg DA, Shoenfield Y: The rheumatologic complications of hematologic disorder. *Semin Arth Rheum* 12: 348, 1983.
86. Hindmarsh JR, Emilie SD: Monocyte leukaemia presenting as polyarthritis in an adult. *Br Med J* 1: 593, 1953.

87. Cadwell DA: Musculoskeletal syndrome associated with malignancy: In Kelly W Harris (eds): 2nd Edition: Textbook of Rheumatology. New York, WB, Saunders; 1985; pp 1605.
88. Pear BL: Skeletal manifestations of the lymphomas and leukaemias. *Semin Roentgenol* 9: 229, 1974.
89. Lehman T, Singesen B, Bernstein B: The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. *J Pediatr* 96: 657, 1980.
90. Cassidy JT, Walker SE, Sodertorm SJ, et al: Diagnosis significance of antibody to native DNA in children with JRA and other connective tissue disease. *J Pediatr* 93: 416, 1978.
91. Weinstein A, Bordwell B, Stone B, et al: Antibodies to native DNA and serum complement levels. Application to diagnosis and classification of SLE. *Am J Med* 74: 201, 1983.
92. Schur PH, Sandson J: Immunological factors and clinical activity in SLE. *N Engl J Med* 278: 533, 1968.
93. Morgan A, Isenberg DA, Naparstek Y, et al: Shared idiotypes are expressed on mouse and human anti DNA antibodies. *Immunology* 56: 393, 1983.
94. Isenberg DA, Collins C: Detection of cross-reactive anti DNA antibodies idiotypes on renal tissue bound immunoglobulins from lupus patients. *J Clin Invest* 76: 287, 1985.
95. Shoenfeld Y, Isenberg DA: DNA antibody idiotypes. A Review of their Genetic, clinical and immunopathologic features. *Sem Arth Rheum* 16: 245, 1987.
96. Isenberg DA, Dudenly C, Wojnaroska F, et al: Detection of cross-reactive anti DNA antibody idiotypes on tissue bound immunoglobulins from skin biopses of lupus patients. *J Immunol* 135, 261, 1985.
97. Brentjens Jrand Andrea GA: The pathogenesis of extra renal lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35: 880, 1982.
98. Hahn BH, Ebling FM: Suppression of murine lupus nephritis by administration of an anti idiotypic antibody to anti DNA. *J Immunol* 132: 187, 1984.
99. Eisenberg DA, Dyer SY, Craven CR, et al: Subclass restriction and polyclonality of systemic lupus erythematosus marker antibodies anti Sm. *J Clin Invest* 75: 1270, 1985.

100. Rauch J, Tannebaum H, Seneca J, et al: Polifunctional properties of hybridoma lupus anticoagulant. *J Rheumatol (suppl 13)* 14: 132, 1987.
101. Bernstein ML, Salusinsky SM, Beffleur M, et al: Thrombotic and hemorrhagic complications in children with lupus anticoagulant. *Am J Dis Child* 138: 1132, 1984.
102. Firkin BG, Howard MA, Rodford N: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 2: 336, 1980.
103. Boey ML, Colaco CB, Ghavari AE, et al: Thrombosis in SLE; Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 287: 1021, 1983.
104. Averbuch M, Koifman B, Levo Y: Lupus anticoagulant thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 293:1, 1987.
105. Waldvens PA, Chase P: The prognosis of children SLE. *Am J Dis Child* 130: 929, 1976.
106. Jacobs JC: *Pediatric Rheumatology for the practitioner*. Springer-Verlang, New York 1982.
107. Rubin RL, Tang FL, Chan EK, et al: IgG subclasses autoantibodies in systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and drug-induced autoimmunity. *J Immunol* 137, 2534, 1986.

TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA.

TITULO:

COMPARACION CLINICO-PATOLOGICA DE LA VASCULITIS NECROSANTE EN.
ARTRITIS REUMATOIDE Y POLIARTERITIS NODOSA.

PRESENTA: DR. JOSE GUSTAVO SAMANO TIRADO.

ASESOR: DR. DONATO ALARCON SEGOVIA.

DIRECTOR DE TESIS: DR. DONATO ALARCON SEGOVIA.

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA: DR. RUBEN LISKER

SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA.

MEXICO, D.F., DICIEMBRE DE 1988.