

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SECRETARIA DE SALUD

12  
3ej.

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN VARONES  
DEL GRUPO DE EDAD PEDIATRICA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**  
P R E S E N T A :  
**DR. RICARDO ARNAUD VIÑAS**



**INP**

MEXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# I N D I C E

DEFINICION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	2
FRECUENCIA Y DISTRIBUCION	4
ETIOPATOGENIA	5
MANIFESTACIONES CLINICAS	10
DIAGNOSTICO	14
LABORATORIO Y GABINETE	15
TRATAMIENTO	19
COMPLICACIONES	22
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	23
EVOLUCION Y PRONOSTICO	24
OBJETIVOS, HIPOTESIS Y DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO	26
RESULTADOS	27
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	47

## DEFINICION

El Lupus Eritematoso Sistémico o generalizado (LES), es una enfermedad caracterizada por la formación de anticuerpos y complejos inmunes, que median respuestas inflamatorias en diferentes órganos. La historia natural es imprevisible; a menudo es progresiva, y con desenlace fatal si no se trata, pero puede remitir espontáneamente o ser subclínica durante muchos años. Su presentación en niños, y sobre todos en aquéllos del sexo masculino, es poco frecuente y con un curso más agudo y grave.<sup>1,2,3,20</sup>

## A N T E C E D E N T E S      H I S T O R I C O S

Desde épocas remotas, Hipócrates (460-370 a.c.) ya describía el Lupus denominándolo "Herpes Esthiomenos". Herbernus de Tours (916 d.c.) fue el primero en aplicar el término de "Lupus", derivado del latín que significa lobo, debido a la naturaleza de las lesiones. Siglos después aparecen otras descripciones de Rogerius, Paracelsus, Manardi, Amatus Lusitanus y Sennert.

La primera descripción clara del Lupus Eritematoso (LE) fue dada por Biett y reportada por Cazenave bajo el término "Eritema Centrífugo" en 1833. Cazenave describió las lesiones del Lupus discoide distinguiéndolas de las del Lupus vulgaris.

Ferdinand Von Hebra introdujo la famosa similitud de las lesiones en cara con "Alas de Mariposa" en 1846. Moritz Kaposi, yerno de Von Hebra, en 1872 describe la naturaleza sistémica del LE, (que anteriormente se limitaba a condiciones que afectaban exclusivamente la piel) proponiendo dos formas: Discoide y Sistémica, y reconoce su pronóstico potencialmente fatal.

Jonathan Hutchinson en 1879, introdujo la similitud de "Alas de Murciélago" con el rash malar y aludió la presencia de fotosensibilidad. William Osler en 1904, hace referencia a las complicaciones viscerales. En 1923 Libman y Sacks señalan una nueva forma de endocarditis valvular y mural, refiriéndose al compromiso agregado del LES a éste nivel.

Baehr, Klemperer y Schifrin en 1935, describen en estudios postmortem de pacientes con historia de LES, la apariencia de los glomérulos como "Asas de Alambre". En 1941 Klemperer, Pollack y Baehr introdujeron el término "Enfermedad Difusa de la Colágena", que en años recientes ha sido reemplazado por "Alteraciones difusas del tejido conectivo".

En 1948 Hargraves, Richmond y Morton reportaron el descubrimiento de las células "LE", y a esto le sigue el concepto de la naturaleza autoinmune del LES.

En 1954 Dustan, Taylor, Corcoran y Page, reportan el desarrollo de un síndrome parecido al Lupus Eritematoso, posterior al empleo de hidralazina, penicilina y sulfonamidas.<sup>1,3</sup>

De los múltiples reportes de la literatura mundial en las últimas cuatro décadas respecto al LES, y mencionando sólo algunos de ellos, encontramos las diferencias en cuanto a edad y sexo (Pistiner M. 1991)<sup>2</sup> siendo rara la presentación tanto en niños y ancianos, como en varones; con notables diferencias en su presentación, y con pronóstico menos favorable (Lehman T. 1989,

Kaufman L. 1989, Inman R. 1982, Baer A. 1983).<sup>6.7.8.9</sup> En 1983 Lahita R.<sup>10</sup> hace mención a la presentación familiar del LES en varones.

En cuanto a los factores etiopatogénicos, se postulan entre otros a los genéticos, inmunológicos y hormonales, siendo de éstos últimos los estrógenos los más importantes. Esto ha sido demostrado por Eisenberg R. 1980 y Jung L. 1984.<sup>11.12</sup> utilizando ratones cepa BXSB y NZB-NZW como modelos animales de la enfermedad. En humanos la relación fue demostrada por Masi A. 1978, Stahl N. 1978, Talal N. 1981 y Hardin J. 1986.<sup>13 14 15 16</sup> Stern R. en 1977 <sup>17</sup> demuestra la asociación de LES en varones con Síndrome de Klinefelter.

## F R E C U E N C I A   Y   D I S T R I B U C I O N

En general se acepta que el LES es una enfermedad que afecta predominantemente al sexo femenino, sobre todo entre la segunda y tercera décadas de la vida. La relación femenino-masculino en adultos varía de 5.8:1 a 8.4:1, sin embargo ésta se reduce a 2:1 en menores de 10 años y mayores de 60.<sup>7,13</sup> La frecuencia de LES oscila entre 5.7-40 por 100 mil habitantes.<sup>1</sup>

Por su parte, el Síndrome de Klinefelter tiene una frecuencia de 1.7 por 100 mil habitantes,<sup>17</sup> y su incidencia se calcula en 0.93 por 1,000 masculinos nacidos vivos.<sup>13</sup> Sin embargo no se precisa la frecuencia de LES en Sx. Klinefelter, aunque se conoce elevada.

Así también, se describe una mayor frecuencia de LES en la raza Negra y Oriental, sin embargo en Estados Unidos de Norte-América (País Cosmopolita en donde predomina la raza blanca) se reporta 72 % en blancos, 11 % en negros, 8 % en hispanos, 6 % en orientales y 3 % en otras razas.<sup>3</sup>

La historia familiar está bien descrita en LES, sobre todo en los casos idiopáticos. Pistiner M.<sup>3</sup> reporta historia familiar de enfermedad autoinmune en 32 % de los pacientes con LES idiopático, de las cuales un 50 % corresponde a LES y el restante a otras enfermedades autoinmunes, en las que predomina la Artritis Reumatoide.

## ETIOPATOGENIA

La etiología del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es desconocida, pero al igual que en muchas enfermedades crónicas, interactúan diversos factores en la patogénesis de manera compleja. Así tenemos factores del huésped, que pueden ser: genéticos, endócrinos, metabólicos, inmunológicos, circulatorios, etc. por otro lado agentes infecciosos e influencias ambientales, todos participan de manera compleja en la patogénesis.<sup>13</sup>

**GENETICOS.** De acuerdo a estudios realizados en ratones con tendencia a LES y pacientes con ésta enfermedad, no se reconoce un gen específico para LES como en otras enfermedades genéticamente bien definidas, sin embargo, es muy probable que productos de varios genes anormales no enlazados, tal vez en cromosomas diferentes, interactúen entre sí con factores ambientales para causar las manifestaciones de la enfermedad como ocurre en el ratón negro de Nueva Zelanda (NZB).

Desde los estudios de Leonhart (1964) y Christian (1971), se ha observado un incremento en la incidencia de LES en familiares de pacientes con ésta enfermedad; observándose también, una mayor incidencia de anticuerpos antinucleares (AAN) e hipergamaglobulinemia en familiares asintomáticos de éstos enfermos. Se ha descrito también la presencia de enfermedad en hermanos gemelos monocigotos hasta en un 63 %.<sup>10</sup>

En los pacientes con Sx. Klinefelter asociado a LES, se postula la posibilidad que su estado autoinmune esté relacionado con aberraciones cromosómicas, ya que similares estudios con pacientes de Sx. Down asociados a disgenesia gonadal revelaron un incremento en la incidencia tanto de Tiroiditis de Hashimoto como de anticuerpos antitiroideos.<sup>17</sup>

**ENDOCRINOS.** Se atribuye un importante papel etiopatogénico a las hormonas sexuales femeninas, en especial a los estrógenos; debido a la mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres sobre todo en edad fértil, y notable reducción durante la pubertad, menopausia, y alteraciones gonadales. Así también, la mayor frecuencia de LES en pacientes con Sx. Klinefelter que cursan con datos de hiperestrogenemia (ginecomastia, esterilidad, aspermatogénesis, función reducida de células de Leydig e incremento en la secreción de FSH) lo apoyan. Y finalmente la mayor incidencia en quienes recibieron anticonceptivos orales.



La relación entre el sistema inmune y las hormonas gonadales fue descrita inicialmente en 1898 por Calzolari, quien demostró hiperplasia tímica en animales prepuberales castrados.<sup>7</sup>

Durante el embarazo de mujeres con LES, se ha observado exacerbación de la enfermedad con hipocomplementemia y trombocitopenia.<sup>4</sup>

Pacientes con LES de ambos sexos mostraron una alteración del metabolismo de estrógeno, caracterizado por un incremento en la 16 Alfa-hidroxilación de estrona, produciendo elevación de la 16-Alfahidroxiestrone (potente hormona feminizante).<sup>7</sup> En algunos varones con LES se reporta hiperestrogenemia e hipoandrogenemia.<sup>6</sup> Sin embargo, otros estudios refieren que la deficiencia androgénica no parece ser un requisito necesario para el desarrollo de LES en varones y concluyen que los andrógenos no juegan un papel protector en la expresión del LES.<sup>14</sup>

Algunas mujeres muestran disminución de andrógenos debido a un incremento en la oxidación de testosterona a androstendiona. Pacientes con Sx. Klinefelter y LES se comportan igual a las mujeres, y presentan elevación del estriol urinario e incremento en la oxidación a C-17 sobre andrógenos.<sup>7,17</sup> Además de disminución en la formación de 2-hidroxiestrone que puede ser antiestrogénica.<sup>13</sup>

Estudios experimentales en ratones NZB/NZW, reportan una sobrevida significativamente mayor en machos, y la castración en éstos aceleró notablemente la mortalidad, a la misma tasa que las hembras. Dicho estudio sugiere que las hormonas sexuales masculinas suprimen el desarrollo de autoinmunidad comparado a los hallazgos en hembras, y la castración en machos anula dicho efecto.<sup>13</sup> Otro reporte menciona que aunque la castración en hembras no aminora la enfermedad, un efecto terapéutico puede observarse administrando hormonas masculinas a las hembras. Se tuvo una evidencia preliminar, de que los andrógenos mantienen la actividad de Interleucina dos (IL-2) en lupus murino, sugiriendo una relación entre hormonas sexuales y moduladores inmunológicos.<sup>15</sup> En los ratones BXSB, se ha observado un peor pronóstico en los machos, sin estar en relación con hormonas sexuales, y se sabe que los cromosomas "Y" acarrean un gen que interactúa con genes autosómicos produciendo una enfermedad autoinmunitaria acelerada.<sup>4</sup>

En un reporte de gemelas monocigóticas discordantes para LES, la enfermedad se detuvo en la gemela sometida a ooforectomía bilateral en edad temprana.<sup>13</sup>

Recientes estudios sugieren un papel de la prolactina en la respuesta inmune. Los receptores para la prolactina se encuentran sobre los linfocitos. En animales hipofisectomizados, la inhibición de secreción de prolactina puede disminuir la respuesta inmune. En masculinos con LES la prolactina basal está elevada y esto puede reducirse con cloroquina.<sup>7</sup>

Por otro lado existen evidencias de pacientes con disgenesia gonadal, en los cuales se encuentran títulos aumentados de anticuerpos antitiroideos, apoyando un papel autoinmune por parte de hormonas sexuales.<sup>17</sup>

Es así, como se atribuye a las hormonas sexuales femeninas, trastornos en la inmunorregulación. Sin embargo, hay que recordar que el LES por sí mismo puede alterar la función endócrina y ésto explica la amenorrea secundaria en algunas mujeres. La terapia utilizada para el LES puede también alterar el estado hormonal, como ocurre con agentes alquilantes, incluyendo la ciclofosfamida que pueden causar aplasia de células germinales (destrucción de células de Leydig con elevación de FSH y ocasionalmente acompañada de aumento sérico de LH y/o disminución sérica de testosterona). Finalmente la disfunción de las células de Leydig se puede deber a falla renal crónica.<sup>8,14</sup>

**INFECCIOSOS.** Estudios en ratones NZB con LES refieren la presencia de virus de leucemia murina en títulos elevados, lo cual no se ha reportado en humanos. Postulándose que dichos virus pueden convertirse en genes (virógenes), los cuales pueden llegar a manifestarse en el huésped en determinadas circunstancias y volverse inmunogénicos, conduciendo a la formación de anticuerpos antivirales. Por tanto, se cree que el lupus murino es primariamente de origen genético, y que el papel del virus es únicamente precipitante. Por otro lado, se sabe que los virus pueden interferir con el funcionamiento normal del sistema inmune.<sup>4,15</sup> Otros agentes infecciosos probables son: retrovirus, mycobacterias y trypanosoma.<sup>32</sup>

**INMUNOLOGICOS.** La característica principal de la enfermedad es la pérdida de tolerancia a los propios antígenos; ello demuestra la gran cantidad de autoanticuerpos que se encuentran en el suero de los pacientes. Durante mucho tiempo existió controversia en saber si el defecto era primario del linfocito B (productor de anticuerpos), o si era secundario a la mala regulación del linfocito T, que por alguna razón perdía su capacidad de tolerar antígenos propios. Hasta hace pocos años la confusión tiende a aclararse, encontrándose evidencia de que ambos sistemas están alterados, dentro de un marco genético que determina la predisposición a padecer la enfermedad.

Existen muchos trabajos que señalan las características de tolerancia tanto en linfocitos B como en T; sin embargo, dentro de la investigación de tolerancia en LES sobresalen los trabajos de Steinberg y Cols.<sup>32</sup>, quien trabajando en modelos animales aporta un cúmulo de información que nos permite entender algunos puntos oscuros de la enfermedad; ellos utilizan dos cepas de ratones: la NZB que se caracteriza por desarrollar un modelo de la enfermedad (lupus murino) y la DBA que es la cepa original de la que se deriva la NZB, y por tanto es singénica.

La cepa NZB posee linfocitos T o B anormales, mientras que la DBA posee los mismos pero de características normales (no desarrollan la enfermedad), y si se entremezclan las poblaciones se podrá observar los resultantes en cuanto al desarrollo de enfermedad. Así, al administrar linfocitos T (timocitos) de cepa DBA a ratones de cepa NZB se prevenía la aparición de enfermedad. Ello demuestra que la participación de los timocitos en la enfermedad no es un evento pasivo, y que gran parte de las respuestas alteradas se deben a la pérdida de tolerancia en los linfocitos T.

Siguiendo el mismo planteamiento de trabajo, y administrando células más inmaduras se ha llegado a concluir que el defecto está presente desde etapas muy tempranas en la maduración de las células de respuesta inmune, quizá, en las células pluripotenciales de médula osea.

De particular interés para el objetivo de éste trabajo, es la estrecha relación que existe entre el defecto del linfocito T y las hormonas sexuales. Cuando los ratones son timectomizados al nacimiento y posteriormente radiados subletalmente en la vida adulta, se destruye por completo su sistema inmune, y fallecen a no ser que se reconstituyan con médula osea y timocitos de otro animal singénico. Si utilizan las mismas cepas, el comportamiento varía de acuerdo al sexo del animal reconstituido; así, cuando se utilizaron timocitos y médula osea de cepa DBA, ningún animal desarrolló la enfermedad, mientras que si utilizan cepa NZB, todos la desarrollan, y si los timocitos fueron de NZB y la médula osea de DBA únicamente las hembras enfermaron. Se concluye que por lo menos existen 2 compartimentos celulares que participan en la enfermedad, uno derivado del timo, y susceptible de ser regulado por hormonas androgénicas, y el otro proviene de médula osea (linfocito B) y no es controlado por elementos hormonales. En humanos, se puede concluir que los varones que padecen la enfermedad, poseen una carga genética que rebasa los efectos androgénicos protectores.

Las alteraciones en los linfocitos B se caracterizan por una hiperproliferación espontánea, con producción de anticuerpos que poseen capacidad de reaccionar con antígenos propios. Estudios en modelos animales indican que la activación policlonal generalizada es responsable del inicio de las manifestaciones en animales genéticamente predispuestos a desarrollar la enfermedad. La magnitud de ésta respuesta policlonal predice la severidad de la enfermedad, y finalmente el contacto frecuente con los autoantígenos estimula y perpetúa la producción de autoanticuerpos.

Es difícil establecer el factor que precipita la activación policlonal en humanos, sin embargo por observaciones en animales predispuestos se conoce, ya que la cantidad de linfocitos B es de por sí mayor que en el resto de la población estudiada, siendo morfológica y metabólicamente normales y no difieren estructuralmente de las células productoras de anticuerpos.

En lupus activo e inactivo, encontramos anomalías en las citocinas, tales como disminución de IL-1, IL-2 y receptores IL-2 de alta afinidad, y por tanto las respuestas serían incremento de gamma-interferon, alpha-interferon, IL-6, IL-4, factor de crecimiento celular B (50-KD y de bajo peso molecular) y receptores de IL-2.

**MEDICAMENTOS.** Una enfermedad similar al lupus (lupus like) puede ocurrir después de la administración de numerosos medicamentos, principalmente hidralazina, sulfonamidas, hidantoína, carbamacepina, procainamida, fenilbutazona, isoniazida y anticonceptivos orales, entre otros. El cuadro es generalmente de poca gravedad y se resuelve al suspender el medicamento. Al igual que los virus, se cree que los medicamentos juegan un papel precipitante, en un individuo genéticamente predispuesto, ya que se ha observado que interactúan como haptenes al unirse a las proteínas asociadas al DNA (histonas) u otras nucleoproteínas.<sup>19,20</sup>

**FOTOSENSIBILIDAD.** Se ha sugerido que la radiación ultravioleta causa citólisis y libera DNA inmunógeno, éste a su vez puede aumentar la producción de anticuerpos anti-DNA causando exacerbación del LES, sobre todo en manifestaciones como fatiga, artritis y exantema malar. Por lo tanto, el papel de la luz ultravioleta más que etiológico es exacerbador o desencadenante de la enfermedad.<sup>4</sup>

**OTROS.** Los tintes de cabello que contienen aminas aromáticas reactivas, incrementan el riesgo para lupus en pacientes expuestos; así también los alimentos que contienen psoralenos, hidrazinas o L-canavanina.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Como ya se ha mencionado el LES, es una enfermedad con franco predominio en el sexo femenino, y habitualmente entre la segunda y tercera décadas de la vida. Su inicio es insidioso y afecta generalmente varios órganos y sistemas. En niños de cualquier sexo y en varones de cualquier edad, se reporta un inicio más súbito y con afección más intensa a varios sistemas.<sup>3,7,10</sup>

En ancianos y particularmente varones, se reporta un inicio insidioso, menor frecuencia de manifestaciones clásicas y curso más benigno.<sup>3</sup>

**DATOS GENERALES** incluyen: anorexia, pérdida de peso, malestar general y fatiga, reportándose prácticamente en todos los pacientes. La fiebre es común pero debe distinguirse de infecciones concomitantes. Linfadenopatía y hepatosplenomegalia son de menor frecuencia y reflejan compromiso del reticuloendotelio por proceso inflamatorio.<sup>3</sup> Los nódulos subcutaneos son una manifestación común en ancianos.<sup>3,10</sup>

**DATOS MUCOCUTANEOS.** El signo clínico más común es el famoso exantema malar, con distribución en "alas de mariposa" y consiste en un eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, con tendencia a no incluir los pliegues nasolabiales. El exantema discoide, raro en niños, consiste en placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede producirse cicatrización atrófica en lesiones antiguas. Las úlceras bucales, comunmente indoloras, se observan con más frecuencia en el paladar duro y mucosa nasal. La fotosensibilidad es un exantema por una reacción poco común a la luz solar. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen: alopecia (generalmente transitoria), lesiones bulosas, vasculíticas, purpúricas, hipocrómicas o eritema nodoso.<sup>3</sup>

**AFECCION MUSCULOSQUELETICA.** Los síntomas articulares desde el inicio de la enfermedad son comunes, tales como artralgia, flogosis, rigidez matutina y limitación en arcos de movimiento, lo cual crea sobre todo en niños la sospecha diagnóstica de artritis juvenil. Para considerarse un criterio debe afectar dos o más articulaciones periféricas y no causar erosión. Raramente se observa miositis lúpica, manifestada por mialgias, debilidad y fatiga muscular, y documentada por elevación de enzimas musculares o por biopsia.<sup>3</sup>

Diversos estudios en diferentes grupos etarios, presentan a la artritis como la manifestación clínica más común, con una frecuencia promedio del 92 %.<sup>3.6.7.10</sup>

**AFECCION HEMATOLOGICA.** Esta es una de las presentaciones más comunes de LES sobre todo en niños, y manifestada por palidez generalizada que traduce la existencia de anemia en diverso grado. Así también, la trombocitopenia puede reflejarse por la presencia de petequias, equimosis y sangrados a diferentes niveles.<sup>3</sup>

**AFECCION CARDIOVASCULAR.** El fenómeno de Raynaud es un cambio trifásico de color (palidez, cianosis y eritema) por vasospasmo digital ocasionado como reacción al frío o al estrés. Puede observarse en diferentes padecimientos del tejido conectivo, tales como el LES, Artritis Reumatoide, Esclerodermia o Enfermedad Mixta del tejido Conectivo (EMTC). Su frecuencia en niños con LES es cerca del 10 %, pero en adultos puede observarse hasta en un 25 %.<sup>3.5.7</sup>

La vasculitis necrozante puede afectar vasos de cualquier tamaño, particularmente arterias pequeñas o medianas, y causar ulceración cutánea o necrosis y trombosis en otros órganos. Aunque no es común, se trata de una complicación particularmente grave.

La pericarditis se observa en cerca de 25 % de niños y adultos, y rara vez causará derrames suficientemente importantes para ocasionar taponamientos cardíacos. En ancianos la asociación con pleuritis es común y puede observarse hasta en un 75 %.<sup>3.10</sup> En cualquier caso deberá documentarse por estudios de gabinete.

La miocarditis puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, disritmias y defectos de conducción. Las válvulas cardíacas pueden desarrollar una endocarditis verrugosa no infecciosa (Libman-Sacks), frecuentemente asintomática pero que puede causar soplos cambiantes; la válvula mitral es la más afectada, aunque puede comprometerse la aórtica y tricúspide.

En algunos pacientes jóvenes se ha reportado infarto miocárdico, probablemente en relación a factores de riesgo como hipercolesterolemia debida a Sx. nefrótico, hipertensión arterial, diabetes o historia familiar de enfermedades cardíacas.<sup>3</sup>

**AFECCION PULMONAR.** La pleuritis es la expresión más común a éste nivel, y presenta historia de dolor pleurítico, al exámen médico se describe un frote y síndrome de derrame pleural, que debe documentarse por estudios de gabinete. También pueden producirse neumonitis y fibrosis intersticial, éstas últimas frecuentes en los ancianos.<sup>2</sup> Lo anterior se reflejará en defectos restrictivos y de difusión en las pruebas de función respiratoria. La hemorragia pulmonar, es un acontecimiento que pone en peligro la vida y una de las causas más comunes de muerte en niños con LES.<sup>3,24</sup>

**AFECCION RENAL.** El compromiso renal en LES es frecuente (60 a 90 %) puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad. Generalmente se describe hematuria, hipertensión y diversos grados de edema, llegando a la ascitis o anasarca. También, se puede integrar un Sx. Nefrótico, Sx. Nefrítico e insuficiencia renal de diferentes grados. Particularmente en los pacientes pediátricos y en los varones de cualquier edad, el curso de la enfermedad renal es más temprano y grave.<sup>19</sup>

Es así, como se recomienda practicar exámenes de laboratorio para valorar el funcionamiento renal en todo paciente diagnosticado con LES, y de documentarse se procederá a la biopsia renal para determinar el tipo de lesión (fines pronósticos y de tratamiento).<sup>3</sup>

**AFECCION NEUROPSIQUIATRICA.** Esta puede ser la primera manifestación de LES, o presentarse durante su evolución. La frecuencia en niños se estima cerca del 15 %, pero en adultos se ha observado hasta más del 50 % según diversas series. Se describe como cefalea, psicosis, convulsiones, parálisis, afección de pares craneales o nervio periférico, Sx. meníngeo y Sx. extrapiramidal.<sup>3,5,7,18,22,23</sup>

Pistiner y Cols.<sup>3</sup> lo catalogan como "Cerebritis", lo cual requiere la presencia de convulsiones, psicosis, mielopatía ó enfermedad cerebro-vascular no explicable por una causa diferente a LES o Sx. Antifosfolípido.

Un posible mecanismo patogénico de complejos inmunes en SNC fue sugerido por la presencia de IgM, IgG y depósito de C3 en los plexos coroides tanto de humanos como de ratones NZB/W con LES. Otros mecanismos incluyen lesiones neuronales mediadas por anticuerpos antineuronales y vasculitis de vasos cerebrales. Estudios recientes reportan disminución de C4 en LCR de pacientes con LES activo en SNC, otros más no encontraron diferencias significativas. La elevación de IgG en LCR se cree pueda ser secundaria a una alteración de la barrera hemato-encefálica como consecuencia de la enfermedad, más que a la producción in situ.<sup>22</sup>

**AFECCION GASTROINTESTINAL.** Raramente se describe disfagia y dolor abdominal, pero cuando éste último se presenta puede ser porque la enfermedad esté comprometiendo diversos órganos como el hígado (hepatomegalia, ictericia y alteración en la función hepática), páncreas (complicación rara pero grave) e intestino (arteritis mesentérica la cual puede ocasionar hemorragia, necrosis o perforación del intestino, e implica un mal pronóstico). Finalmente se puede presentar una crisis abdominal aguda por apendicitis o estrangulación de hernia, lo cual es causa de una morbi-mortalidad elevada.<sup>3</sup>

**AFECCION ENDOCRINA.** Los anticuerpos dirigidos al tiroides pueden producir una tiroiditis autoinmunitaria, así también, los anticuerpos contra los receptores de insulina conducen a una diabetes intensa y resistente a ésta hormona. Ambas situaciones son afortunadamente poco frecuentes.

Las anormalidades menstruales, incluyendo la amenorrea son comunes en adolescentes, sin embargo esto no debe representar una protección para no embarazarse, ya que el embarazo en pacientes con LES está asociado con un aumento de muerte fetal y puede exacerbar la enfermedad ya sea durante la gestación o después del parto.<sup>3</sup>

Diversos estudios en varones con ES, describen en algunos pacientes retraso en la pubertad o anormalidad en los caracteres sexuales secundarios, así como disminución en la libido e impotencia, éstas últimas hasta en un 25 %. Sin embargo, no se ha descrito esterilidad hasta el momento.<sup>9</sup>



## D I A G N O S T I C O

El Lupus Eritematoso Sistémico, es una enfermedad con expresión clínica muy variable; así podemos ver un paciente con importante involucro mucocutáneo y mínimo compromiso renal, mientras que otro puede presentar severa afección neuropsiquiátrica asociada únicamente a fotosensibilidad. Por tal razón se han propuesto criterios para su clasificación, y es en 1971 cuando Cohen, Reynolds, Francklin y cols. emiten los criterios preliminares, estableciendo un total de 18, para posteriormente en 1982 ser revisados por Tan, Cohen, Fries y cols. de la American Rheumatism Association (ARA) y reduciéndolos a 11, que son los actualmente válidos para establecer el diagnóstico de LES.

## CRITERIO REVISADO EN 1982 PARA LA CLASIFICACION DE LES.

1. Exantema malar
2. Exantema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras bucales o nasales
5. Artritis no erosiva (afecta dos o más articulaciones)
6. Serositis:
  - a) Pleuritis
  - o b) Pericarditis
7. Trastornos renales:
  - a) Proteinuria ( $> 0.5$  gr/día)
  - o b) Cilindruria
8. Trastornos neurológicos:
  - a) Convulsiones\*
  - o b) Psicosis\*

\*en ausencia de otras causas
9. Trastornos hematológicos:
  - a) Anemia hemolítica con reticulocitosis
  - o b) Leucopenia ( $< 4000/mm^3$  tot) en dos o más ocasiones
  - o c) Linfopenia ( $< 1500/mm^3$ ) en dos o más ocasiones
10. Trastornos inmunitarios:
  - a) Células LE +
  - o b) Anti-DNA nativo en títulos anormales
  - o c) Anti-Sm
  - o d) Serológica falsa positiva (confirmada)
11. Anticuerpos antinucleares (no asociados con medicamentos que producen lupus)

Se puede considerar que una persona tiene Lupus Eritematoso Sistémico, cuando reúne cuatro o más de los 11 criterios, estén presentes seriada o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación.<sup>3, 25, 26</sup>

## LABORATORIO Y GABINETE

**HEMATOLOGICOS.** De los estudios más accesibles y que brindan cuantiosa información está la Biometría Hemática completa, en la cual se podrá evaluar la presencia o nó de anemia, reticulocitosis, eritrosedimentación elevada, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia. Pruebas de coagulación que incluyen tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) deberán practicarse; el anticoagulante Lupus causa típicamente prolongación del TPT con un TP normal. Todos los estudios anteriores ayudan a valorar la actividad de la enfermedad.

Otros estudios no siempre disponibles en nuestro medio, incluyen niveles de Antitrombina 3, y anticuerpos contra eritrocitos y plaquetas.<sup>3</sup>

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

Complementando la evaluación se debe practicar una química sanguínea (considerando especialmente la cifra de creatinina y nitrógeno ureico), depuración de creatinina en orina de 24 hrs. y proteinuria cuantitativa en el mismo lapso.

La biopsia renal aunque es un procedimiento invasivo, proporciona pruebas insustituibles sobre los glomérulos, intersticio y vasos, que influyen en la energía con que debe tratarse la enfermedad. De acuerdo a la Clasificación de Nefritis Lúpica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y modificada por Appel y cols. en 1978, se divide en 5 tipos: I) normal, II) mesangial, III) proliferativo focal, IV) proliferativo difuso y V) membranoso.<sup>29</sup>

En biopsias de niños con nefritis lúpica se encontró cambios mesangiales en 38 %, proliferativo difuso en 33 %, proliferativo focal 17 % y membranoso en 5 %. El tipo más común en varones fue el proliferativo difuso (67 %) y en mujeres el mesangial (50 %). La mayor ocurrencia de enfermedad renal al inicio, así como la más severa alteración renal durante el seguimiento se observó en varones. Incluso, el mismo patrón histológico renal, tiene una expresión más severa en los varones.<sup>26</sup>

Por su parte, Pistiner y cols.<sup>25</sup> definen la Nefritis como la presencia de cualquiera de los siguientes: 1) biopsia renal con histología II, III, IV ó V de acuerdo a la OMS, 2) 30 % de disminución en la depuración de creatinina en 1 año, 3) proteinuria de 24 hrs. mayor de 1 gr, 4) por lo menos 3 de los siguientes están presentes en un periodo de 1 año: (a) albúmina sérica < 3 gr/dL, (b) proteinuria de 2-4 +, (c) cilindruria de eritrocitos, granulosa o hialinos y (d) hematuria persistente con más de 5 eritrocitos/campo. Es así, como éstos autores reportan nefritis en 28 % y constituye la complicación más común de su serie.

**INMUNOLOGICOS.** Los anticuerpos antinucleares (AAN) se encuentran positivos en LES hasta en un 96 % en fases activas de la enfermedad, sin embargo no son específicos de éste y pueden estar presentes en otras enfermedades del tejido conectivo (EMTJ, artritis juvenil, esclerodermia) y procesos infecciosos causados por el virus de Epstein-Barr. Además del título informado, el patrón de inmunofluorescencia también puede indicar a qué componente del núcleo está dirigido el anticuerpo: un patrón en aro se correlaciona con anticuerpos contra DNA de doble banda; un patrón homogéneo, con anticuerpos Sm. Una prueba cuantitativa para anticuerpos específicos es la de Anti-DNA de doble banda la cual es relativamente específica para LES y se correlaciona con afectación más severa como la renal.<sup>23</sup> En ancianos hasta un 36 % de personas sanas presentan títulos bajos de AAN, no así los Anti-DNA de doble banda que no se observaron en personas ancianas sanas.<sup>24</sup>

Anticuerpos contra proteínas moleculares RNA no ribosomales: Ro (SS-A), La (SS-B), y nucleares RNP (nRNP) ocurren con frecuencia en pacientes con LES y otros Sx. autoinmunes. Particularmente el Ro se asocia a lupus neonatal y puede influir en el desarrollo inmunológico del feto. Se ha correlacionado el desarrollo de LES en varones menores de 18 años, y en niños de ambos sexos menores de 10 años con la presencia de Anti-Ro en el suero materno.<sup>27</sup>

El complemento suele ser bajo en la enfermedad activa, reflejando la formación de complejos inmunes. El complemento hemolítico total ( $CH_{50}$ ) aunque es técnicamente difícil debe valorarse para verificar que la vía total esté intacta. Las fracciones  $C_3$  y  $C_4$  son más estables. Debe recordarse que puede existir la hipocomplementemia hereditaria, y que el nivel del complemento no siempre se correlaciona con la actividad de la enfermedad.<sup>3,7</sup>

Otros estudios menos específicos son: Coombs directo, proteína C reactiva, inmunoglobulinas, factor reumatoide, crioglobulinas y células LE. Se han comunicado una mayor prevalencia de HLA B8 y DW3/DR3 en algunas series de pacientes con LES.<sup>20</sup>

El anticoagulante lupus es una inmunoglobulina (IgG ó IgM) que reacciona con los fosfolípidos de la pared plaquetaria (factor plaquetario III), prolonga los test de coagulación que dependen de fosfolípidos, y puede dañar las plaquetas, incrementando su adhesividad y causando trombosis. Las mujeres embarazadas son particularmente vulnerables. En pacientes con LES y anticoagulante lupus más del 90 % tienen Anti-Ro.<sup>29</sup>

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

**PIEL.** La prueba de "banda de lupus" en la cual una pequeña muestra de piel se tiñe con técnicas inmunofluorescentes para detectar el depósito de inmunoglobulinas y complemento en la unión neuroepidérmica, fue considerada antes como patognomónica de LES. Aunque es útil para confirmar el diagnóstico de pacientes negativos a AAN, ésta prueba puede ser positiva en otras enfermedades del tejido conectivo.<sup>3</sup>

**CARDIOVASCULAR.** La ecocardiografía es un método no invasivo, muy valioso para detectar pequeños derrames cardíacos y anomalías valvulares. El doppler es útil para definir trombosis venosas. Rara vez se requerirá el cateterismo cardíaco.

**PULMONAR.** Las radiografías de tórax son útiles en mostrar el derrame pleural y las alteraciones intersticiales. Por su parte, los estudios de función pulmonar, incluyendo volúmenes, capacidad de difusión, presiones diafragmáticas y nivel arterial de gases sanguíneos son más sensibles en detectar afección pulmonar asintomática.<sup>3</sup>

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** En casos de afección neuropsiquiátrica por LES, el LCR puede mostrar una hiperproteínorraquia y pleocitosis a expensas predominantemente de linfocitos. Aunque ésto puede ser explicado por la actividad de la enfermedad, deberá practicarse cultivos para bacterias y hongos. Se han sugerido algunas alteraciones en C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, IgG e IgM en LCR pero no son convincentes. Estudios de EEG son útiles sobre todo en presencia de convulsiones. Aquéllos de imagen, tales como TAC y RNM ayudan a esclarecer lesiones estructurales, de las que se encuentran principalmente las ocasionadas por vasculitis. Los potenciales evocados y electromiografía proporcionan gran ayuda en problemas neuromusculares.<sup>3,22</sup>

**GASTROINTESTINAL.** La radiografía simple de abdomen es un útil instrumento para evaluar el buen funcionamiento y complementado con ultrasonido o estudios baritados se podrá llegar generalmente a un diagnóstico. En algunos casos será necesario practicar endoscopia (p.ej. hemorragias).

El hígado y páncreas, se evaluarán con pruebas de función específica cuando se requiera, entre otras: bilirrubinas, proteínas, TP, PFH e incluso biopsia para el primero; y enzimas, curvas para glucosa y anticuerpos anti-insulina para el segundo.<sup>3</sup>

**MUSCULOESQUELETICO.** Las radiografías óseas podrán descartar la presencia de erosión en caso de artritis. Se deberán considerar algunas alteraciones producto de los esteroides principalmente, como son osteoporosis y necrosis avascular ósea. En caso de miositis las enzimas musculares (CPK y aldolasa) apoyarán el diagnóstico, pero puede requerirse de biopsia.<sup>3</sup>

## T R A T A M I E N T O

El Lupus Eritematoso es una enfermedad que debe ser manejada por un equipo multidisciplinario de especialistas, incluyendo: Pediatras o Internistas según sea el caso, Nefrólogos, Cardiólogos, Neurólogos, Psicólogos, etc. y dirigidos por un Reumatólogo o Inmunólogo. Dicha atención se llevará a cabo en un hospital de tercer nivel. Así también, y de ser posible se darán instrucciones para mejorar las condiciones en el hogar, escuela o centro de trabajo, y si existieran en la comunidad, acudir a Asociaciones específicas como la Fundación para Artritis o la Sociedad para Lupus, éstas últimas en EE UU.

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

Es necesario reducir al mínimo la exposición al sol (a menos que después de pruebas cuidadosas se encuentre que el paciente es más tolerable a la exposición), y deben usarse ropa protectora y filtros de rayos solares (cremas).<sup>4</sup>

Cuando sólo la piel y las articulaciones están afectadas, la aspirina o los agentes antiinflamatorios no esteroideos, por sí mismos, o en combinación con hidroxycloroquina, pueden controlar esos síntomas. La aspirina se relaciona a mayor hepatotoxicidad en niños con LES, y está contraindicada en casos de trombocitopenia, por lo que en EE UU se recomienda el uso en niños de tolmetina sódica (tolectin) a dosis de 20-30 mg/kg/día. Sin embargo algunos reportes refieren alteración en la filtración glomerular por éste grupo de medicamentos, y se recomienda su vigilancia. La hidroxycloroquina a dosis de 5 mg/kg/día parece tener efectos adversos acumulativos mínimos.

El uso de esteroides está justificado en la mayoría de pacientes con LES, sobre todo en casos de manifestaciones generales intensas, como enfermedades renales, cardiopulmonares, hematológicas, etc. Las dosis recomendadas de prednisona son de 1-2 mg/kg/día en dosis divididas. La mejoría en los parámetros tanto clínico como serológico indicará cuando reducir los esteroides. En términos generales, se requerirán dosis altas durante tres o cuatro semanas, seguidas por una disminución gradual lenta para evitar rebote.

En muchos pacientes la dosis puede reducirse gradualmente hasta alcanzar una sola dosis matutina baja (5-10 mg); sin embargo, otros pueden tener exacerbaciones aún con dosis más altas. La eficacia de los esteroides para administración en días alternos no se ha establecido en el LES de la infancia, aunque ésta modalidad es deseable para prevenir efectos adversos de los esteroides, puede no ser adecuado para el control de la enfermedad activa.

En caso de enfermedad activa intensa, se recomienda el uso de esteroides parenterales en dosis altas (hidrocortizona ó metilprednisolona i.v. a 30 mg/kg/día por 3 días). Con ésta dosis aumentan los riezos de alteraciones electrolíticas, así como en la función renal, endócrina y mayor suceptibilidad a infecciones.<sup>3</sup>

Los agentes citotóxicos tales como la azatriopina y ciclofosfamida, tanto por via oral como intravenosa, han mostrado estabilización o mejoría en casos especialmente de afección renal. Su uso en enfermedad progresiva incontrolable o con efectos adversos inaceptables de los esteroides, como marcado retraso en el crecimiento, diabetes esteroidea u osteoporosis grave, está indicado. Sin embargo, las complicaciones a corto plazo (supresión de médula ósea, aumento de la propensión a infecciones y cistitis hemorrágica) y las posibilidades incalculables de efectos adversos a largo plazo (infertilidad o neoplasias secundarias) requieren una consideración cuidadosa.<sup>3</sup> Otros agentes citotóxicos empleados, aunque con menor frecuencia son la mostaza nitrogenada y clorambucil.

De acuerdo a cada caso, se podrán utilizar anticonvulsivos, antihipertensivos, anticoagulantes, psicotrónicos, esteroides tópicos, etc.

**TERAPEUTICAS FUTURAS POSIBLES PARA EL LES:**

1. **Terapéutica dietética**
  - Restricción proteínica o calórica (solo casos seleccionados)
  - Inhibidores de prostaglandinas (ácido eicosapentaenoico)
2. **Eliminación de subgrupos linfocíticos normales**
  - Estudios monoclonales, conjugados con toxinas (inmunotoxinas)  
A subgrupos de células B (p.ej., células B leu-1+) que intervienen en la formación de autoanticuerpos  
A subgrupos de células T causantes de una función auxiliar excesiva
3. **Manipulación genética molecular por medicamentos nuevos**
  - Inhibición intracelular de la síntesis de proteínas específicas causantes de anomalías particulares (p.ej., producción de antiplaquetas)
  - Inhibición intracelular de la síntesis de mediadores inflamatorios
4. **Tratamiento antiviral**
  - Prevención de la incorporación de DNA viral en el genoma del huésped
  - Inactivación de la expresión de DNA viral



## COMPLICACIONES

Las complicaciones en un paciente con LES pueden deberse a la enfermedad misma, o al tratamiento instituido. Dentro de las primeras podemos encontrar entre otras: cerebritis (p.ej., convulsiones, psicosis, ataque cerebro-vascular, mieloneuropatía, etc); infartos o vasculitis retineana; miocarditis, pneumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y/o sistémica; vasculitis mesentérica, pancreatitis, hepatitis, nefritis (p.ej., Sx. nefrótico, Sx. nefrítico e insuficiencia renal), anemia hemolítica, trombocitopenia, tromboembolia y procesos infecciosos a cualquier nivel.

Las complicaciones debidas al tratamiento dependen del fármaco empleado, y como ya fue mencionado el ácido acetil-salicílico es antiagregante plaquetario y se relaciona a mayor hepatotoxicidad. Los esteroides son bien conocidos en producir hipertensión arterial, desequilibrio electrolítico (hipocalemia, hipernatremia, hiperglucemia), supresión del sistema inmunitario (propensión a procesos infecciosos), trastornos gastrointestinales (náusea, vómito, dispepsia, hematemesis o melena), catarata subcapsular, disminución del volumen cerebral (reversible) síndrome de Cushing, afección osea (talla baja, osteoporosis y necrosis avascular), diabetes, psicosis, etc. Por su parte, los agentes citotóxicos pueden crear complicaciones a corto plazo (supresión de médula osea, aumento de la propensión a infecciones y cistitis hemorrágica) y efectos adversos a largo plazo (infertilidad o neoplasias secundarias).<sup>3,4</sup>

## D I A G N O S T I C O   D I F E R E N C I A L

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad difícil de diagnosticar por la diversidad en su expresión clínica, y por tanto incluye una gran lista de diagnósticos diferenciales; así tenemos diversos procesos febriles y carenciales, cardiopatías, nefropatías, enfermedades hematológicas, linfoproliferativas, neuropsiquiátricas y de suma importancia aquéllas del tejido conectivo, tales como lupus discoide, artritis reumatoide, periarteritis nodosa, dermatomiositis, esclerodermia, púrpura trombocitopénica y púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolípido y enfermedad mixta del tejido conectivo.

El diagnóstico de LES es predominantemente clínico y apoyado en los estudios de laboratorio, tal y como ya fué comentado se requiere de 4 o más de los 11 criterios propuestos por la ARA ya sea en forma simultánea o secuencial.

## EVOLUCION Y PRONOSTICO

La evolución y pronóstico para LES depende de varios factores, en primer lugar se encuentran las diferencias en edad, sexo y raza, y así tenemos una enfermedad más severa en niños, en varones y en pacientes de raza oriental, respectivamente.<sup>3,5</sup> Por otro lado el involucro de diversos órganos y sistemas, ya sea al inicio o durante la evolución son un factor determinante para el pronóstico y así, Lehman y cols.<sup>6</sup> refieren que la evidencia de enfermedad renal al tiempo del diagnóstico es el mejor determinante de sobrevida independientemente de la edad.

Finalmente, el advenimiento de mejores métodos diagnósticos y de vigilancia serológica para actividad de la enfermedad, así como el uso de nuevos tratamientos (p.ej., esteroides y citotóxicos) para su control, y la terapéutica complementaria específica para hipertensión arterial, cerebritis, insuficiencia renal (incluyendo trasplantes) etc., han contribuido a mejorar el pronóstico y la calidad de vida, reduciendo y modificando las causas de muerte como se muestra en las siguientes tablas.<sup>3,5</sup>

### SOBREVIDA EN 804 PACIENTES CON LES DURANTE 4 DECADAS:<sup>5</sup>

Década	No	5 años (%)	10 años (%)
1950-1959	141	90	78
1960-1969	234	88	78
1970-1979	234	91	88
1980-1989*	195	97	93

\* Análisis de cohorte

CAUSAS DE MUERTE EN EL LES DE LA INFANCIA:<sup>3</sup>

## Históricas

## Actuales

---

Nefritis o Insuf. renal  
Crisis de lupus  
Vasculitis  
Cerebritis  
Infecciones

Infecciones  
Cerebritis  
Hemorragia pulmonar  
Pancreatitis  
Nefritis  
Infarto miocárdico

---

\* En orden decreciente

## OBJETIVOS

Caracterizar la forma de presentación clínica de Lupus Eritematoso Sistémico en los niños varones que acuden al Instituto Nacional de Pediatría, y comparar su evolución con los reportes de la literatura.

## HIPOTESIS

1. La presentación clínica de LES en niños varones, difiere de aquélla en mujeres del mismo grupo etario, por la mayor severidad en los primeros.

2. Los niños varones con LES se diagnostican más tardíamente que las niñas.

## DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO

CRITERIOS DE INCLUSION. Varones con diagnóstico clínico de LES que tengan: AAN, Anti-DNAn y/o biopsia renal sugestiva de LES.

CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION. Aquéllos que no reúnan los requisitos anteriores.

## RESULTADOS

De un total de 142 expedientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), correspondientes a pacientes entre 0 y 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) desde 1970 a 1990, se obtuvieron 26 pertenecientes a varones, teniendo así una relación por sexos de 4.4:1 en favor del femenino.

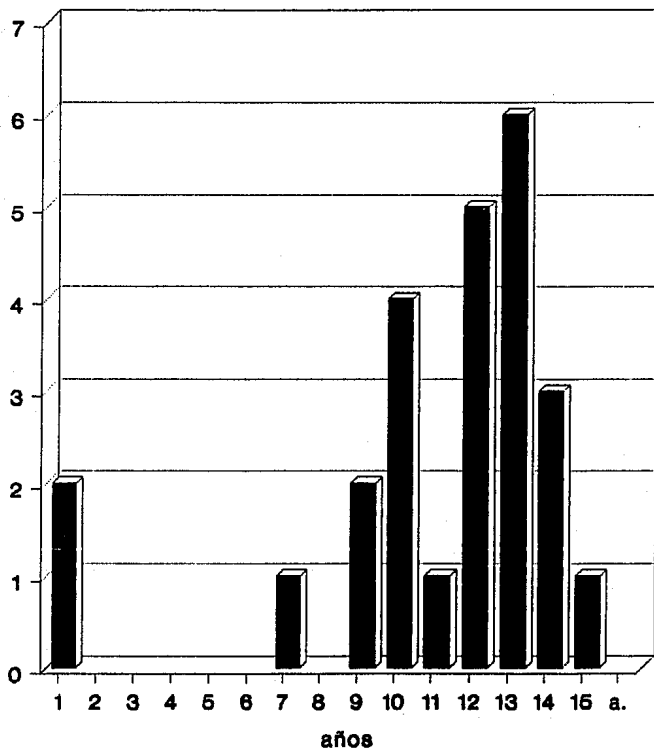
Debido a que el INP es un hospital de concentración que atiende pacientes de toda la República se observó que 12 son foráneos y 14 del Distrito Federal; por las características del Instituto que brinda servicio a personas carentes de otra atención médica, la gran mayoría fueron catalogados con nivel socio-económico bajo (18/26) y el resto (8/26) en nivel medio.

Siendo el INP un Hospital de tercer nivel, los pacientes fueron atendidos en forma multidisciplinaria, pero como servicio responsable estuvieron los siguientes: Inmunología (12/26), Nefrología (10/26) y Medicina Interna (4/26).

Como se muestra en la Figura 1, la edad de inicio pudo ser obtenida en todos los pacientes con excepción de uno. Los 10 años marcaron un significativo incremento de nuestra proporción. La variación observada fue de 4 meses a 15 años 2 meses, con un promedio de 12 años 2 meses.

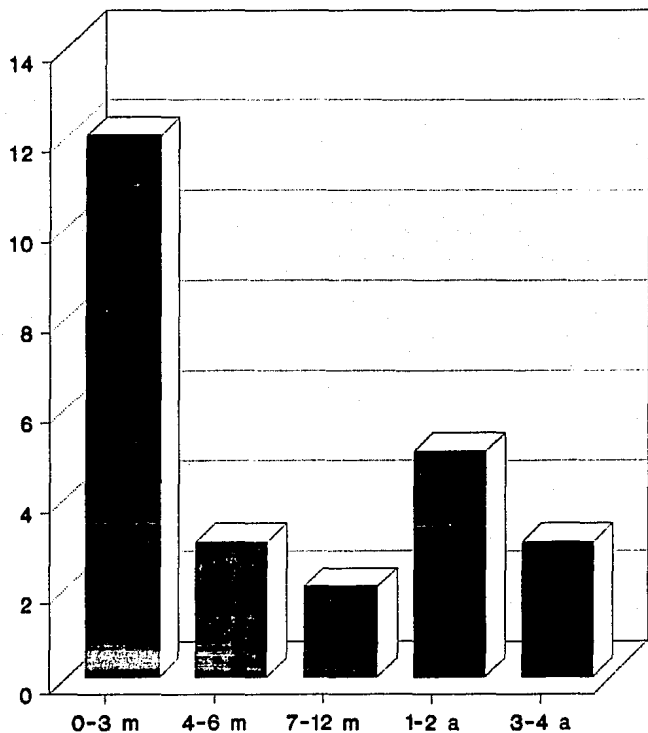
El tiempo de evolución al momento del diagnóstico, igualmente se ignora en 1 paciente y como se ejemplifica en la Figura 2, solo 12/26 pacientes pudieron ser diagnosticados en los primeros 3 meses de evolución, habiendo 8 pacientes que requirieron más de 1 año para llegar al diagnóstico. La variación observada fue de 2 meses a 4 años.

# Fig 1. Edad de Inicio



• Se ignora en un paciente

# Fig 2. Tiempo de Evolución



• Se ignora en un paciente

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Sólo en 2 pacientes se observó el antecedente familiar de LES, y éste fue en parientes de segundo grado.

Habitualmente los pacientes que ingresan al INP tienen un primer contacto con los servicios de Consulta Externa de Pediatría y Urgencias, por lo que los diagnósticos de ingreso que se consideraron fueron los referidos como diagnósticos diferenciales para LES, y se enlistan en la Tabla 1. Únicamente en 3 pacientes se consideró el diagnóstico de LES desde su ingreso. El paciente que debutó con abdomen agudo por apendicitis fue considerado como manifestación de actividad lúpica, y él mismo un mes después desarrolló un cuadro de psicosis lúpica manifestado como "intento de suicidio".

Tabla 1. DIAGNOSTICOS AL INGRESO

Diagnóstico	No	Prop.
Enfermedad del tejido conectivo	6/26	0.23
Síndrome linfoproliferativo	4/26	0.16
Lupus eritematoso sistémico	3/26	0.11
Fiebre reumática	3/26	0.11
Síndrome febril	3/26	0.11
Nefropatía	3/26	0.11
Síndrome hemorrágico	2/26	0.08
Artritis reumatoide juvenil	1/26	0.04
Abdomen agudo (apendicitis)	1/26	0.04
<b>Total</b>	<b>26/26</b>	<b>0.99</b>

Los signos y síntomas observados se enlistan en la Tabla 2, mostrándose aquéllos al ingreso y los que se agregaron durante la evolución. Los datos generales como fiebre y ataque al estado general fueron las manifestaciones más comunes. La elevada proporción de hipertensión arterial y alopecia durante la evolución, está en relación al uso de esteroides y ciclofosfamida en todos los casos respectivamente.

Es sorprendente el incremento en la proporción de manifestaciones neuro-psiquiátricas (denominadas también como cerebritis, siempre y cuando no sean atribuidas a otras causas diferentes al lupus)<sup>o</sup> durante la evolución, incluyendo psicosis, crisis convulsivas y demás signos neurológicos.

Tabla 2. SIGNOS Y SINTOMAS

Signos/Sintomas	Ingreso (Prop.)	Agregados en la evolución	Total (Prop)
Fiebre	0.88	-	0.88
Ataque estado general	0.84	0.07	0.91
Mialgia/Artralgia	0.76	0.11	0.87
Edema periférico	0.69	0.23	0.92
Exantema malar	0.61	-	0.61
Palidez/Sangrado	0.61	0.15	0.76
Adenopatías	0.57	-	0.57
Vasculitis	0.53	0.19	0.72
Artritis	0.42	0.07	0.49
Dolor abdominal	0.42	0.11	0.53
Hepatomegalia	0.38	0.07	0.45
Pérdida de peso	0.34	0.11	0.45
Ulceras en mucosas	0.34	-	0.34
Insuficiencia respiratoria	0.34	0.11	0.45
Esplenomegalia	0.26	0.07	0.33
Alopecia	0.23	0.19	0.42
Cefalea	0.23	0.26	0.49
Hipertensión arterial	0.23	0.57	0.80
Disfagia	0.19	0.07	0.26
Signos neurológicos	0.19	0.23	0.42
Pleuritis	0.19	0.11	0.30
Ascitis	0.19	0.11	0.30
Pericarditis	0.15	0.04	0.19
Psicosis	0.15	0.34	0.49
Fotosensibilidad	0.11	0.19	0.30
Anasarca	0.11	0.07	0.18
Insuficiencia cardiaca	0.11	0.04	0.15
Fenómeno de Raynaud	0.11	0.04	0.15
Crisis convulsivas	0.07	0.30	0.37

En la Tabla 3, se comparan algunas de las manifestaciones observadas durante todo el curso de la enfermedad, con los reportes de Dubois y Pistiner<sup>o</sup> de poblaciones en adultos. Como se puede observar existen algunas diferencias significativas entre éstos últimos, sin embargo, para propósitos de nuestro análisis únicamente mencionaremos aquéllas entre éstos y el presente trabajo. Así tenemos una mayor proporción en niños varones de úlceras en mucosas, adenopatías, hipertensión arterial y cerebritis, por el contrario, la proporción de artritis fue inferior, y no se observó exantema discoide.

Tabla 3. COMPARACION DE SIGNOS Y SINTOMAS

Signo/Síntoma	INP 1970-90	DUBOIS 1950-63	PISTINER 1980-89
Fiebre	0.88	84 %	41 %
Mialgias	0.87	48	79
Cerebritis	0.84	26	11
Hipertensión arterial	0.80	25	25
Exantema malar	0.61	57	34
Adenopatías	0.57	-	10
Artritis	0.49	92	91
Cefalea	0.49	-	31
Alopecia	0.42	21	31
Úlceras en mucosas	0.34	9	19
Fotosensibilidad	0.30	33	37
Pleuritis	0.30	30	12
Pericarditis	0.19	31	12
Fenómeno de Raynaud	0.15	18	24
Exantema discoide	-	-	23

A continuación, analizaremos con mayor detalle las manifestaciones Neuro-psiquiátricas debido a su elevada frecuencia, ya que sólo 4 de 26 pacientes no tuvieron compromiso a éste nivel, y las comparamos con los reportes de Adelman y cols.<sup>23</sup> como se muestra en la Tabla 4, y se podrá apreciar la similitud en las proporciones a excepción del síndrome meníngeo que Adelman no lo consigna.

Tabla 4. MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS

Manifestación	INP (Prop)	Adelman (%)
Cefalea	0.50	64
Psicosis	0.50	60
Convulsiones	0.38	24-45
Parálisis	0.11	5
Síndrome Meningeo	0.11	-
Nervio periférico	0.07	12
Pares craneales	0.03	5-23
Síndrome Extrapiramidal	0.03	5

Los exámenes de laboratorio se dividen para su análisis en 3 grupos: 1) hematológicos, 2) metabólicos y 3) inmunológicos. A continuación en la Tabla 5 analizaremos los hematológicos realizados al ingreso, y se anexa el valor de referencia de nuestra Institución (INP). Como se podrá observar, es muy alta la proporción de eritrosedimentación elevada, al igual que anemia y linfopenia, por el contrario la trombocitopenia fue reportada en una proporción mucho menor. Durante el seguimiento se observó en gran número de casos elevación de eritrosedimentación, anemia, leucopenia y linfopenia, probablemente en relación a diversos factores tales como actividad de la enfermedad, empleo de esteroides y/o citotóxicos, y procesos infecciosos agregados.

Tabla 5. EXAMENES HEMATOLOGICOS INICIALES

Exámen	No	Prop.
Eritrosedimentación elevada (> 20 mm/hr)	21/22	0.95
Anemia (Hgb < 10 gr %)	15/26	0.57
Linfopenia (< 1,500/mm <sup>3</sup> )	11/26	0.42
Leucopenia (< 4,000/mm <sup>3</sup> )	9/26	0.34
Leucocitosis (> 10,000/mm <sup>3</sup> )	8/26	0.30
TP prolongado (< 70 %)	4/15	0.26
Reticulocitosis (corregidos > 2 %)	4/17	0.23
Trombocitopenia (< 150,000/mm <sup>3</sup> )	2/22	0.09

Los exámenes metabólicos al ingreso, están descritos en la Tabla 6, siendo elevada la proporción de hipoalbuminemia, la cual persistió durante el seguimiento al igual que hipernatremia, hipocalemia e hiperglucemia, éstas últimas probablemente en relación con el tratamiento esteroideo.

Tabla 6. EXAMENES METABOLICOS INICIALES

Exámen	No	Prop.
Hipoalbuminemia (< 3 gr/dl)	14/22	0.63
Hipercalemia (> 5.5 mEq/L)	8/22	0.36
Hiponatremia (< 135 mEq/L)	3/22	0.13
Hipernatremia (> 145 mEq/L)	2/22	0.09
Hiperglucemia (> 120 mg/dl)	2/24	0.08
Hipocalemia (< 3.5 mEq/L)	1/22	0.04

Los estudios inmunológicos al ingreso los dividimos para su análisis en específicos e inespecíficos (en relación a LES) mostrándose en las Tablas 7 y 8 respectivamente.

De los estudios específicos, el complemento hemolítico (CH<sub>50</sub>) ocupó la proporción más elevada, y no se analizaron las fracciones C3 y C4 del complemento al ingreso. Los Anticuerpos Antinucleares (AAN) positivos, estuvieron presentes al ingreso en 22/25 pacientes, y durante la evolución se agregaron 3 más, resultando sólo un paciente negativo a dicho estudio (el cual ingresó referido de otra Institución y ya recibiendo tratamiento).

De los estudios inespecíficos, se observó una elevada proporción de Coombs directo positivo en 13/19 pacientes, pero únicamente 5 de éstos se relacionaron con anemia hemolítica. También es elevada la proporción de PCR y Látex positivos en comparación con los reportes en adultos.

Tabla 7. ESTUDIOS INMUNOLOGICOS ESPECIFICOS

Estudio	No	Prop.
Complemento bajo ( $CH_{50} < 150$ U.)	23/25	0.92
Anticuerpos Antinucleares (+)	22/25	0.88
Anti-DNA nativo (+)	14/22	0.63
Anti-DNA desnaturalizado (+)	13/18	0.72
Crioglobulinas ( $> 80$ )	11/12	0.91
Anti-ENA (+)	2/7	0.28
Anti-Sm (+)	1/1	1.00

Tabla 8. ESTUDIOS INMUNOLOGICOS INESPECIFICOS

Estudio	No	Prop.
Coombs directo (+)	13/19	0.68
- con anemia hemolítica	5	
- sin anemia hemolítica	4	
- no documentado	4	
PCR (+)	11/17	0.64
Látex (+)	10/17	0.58
Células LE (+)	8/17	0.47
VDRL (+) *	1/10	0.10

\* No se realizó prueba serológica confirmatoria

La evaluación renal se analiza en la Tabla 9, de acuerdo a la clasificación en 5 grados propuesta por Celermajer y Cols.<sup>19</sup> usando los siguientes criterios: (1) Normal, con test de función renal y urianálisis normales, o proteinuria en trazas; (2) Leve, con proteinuria de 30 a 100 mg/dL (1 a 2 +), hematuria y/o cilindruria ocasional, y nivel sérico de creatinina normal; (3) Moderado, con proteinuria > 300 mg/dL (3 a 4 +) pero sin llegar a rango nefrótico, y nivel sérico de creatinina normal; (4) Severo, proteinuria en rango nefrótico (> 50 mg/kg de peso corporal/día) y/o nivel sérico de creatinina anormal (> 1.2 mg/dL) para la edad, y/o presión arterial mayor de 140/90 mm Hg sobre la observación inicial (> percentila 95 para la edad), y (5) Terminal, cuando se requirió de diálisis o trasplante renal, o murió de insuficiencia renal terminal.

Si comparamos la proporción de pacientes en cada grupo, tanto al inicio como al final de la evaluación, se podrá apreciar que únicamente 5 pacientes estaban exentos de compromiso renal al inicio y al final sólo 2 permanecieron así.

**Tabla 9. COMPROMISO RENAL**

Grado	Inicio	Final
Normal	0.19	0.08
Leve	0.19	0.30
Moderado	0.23	0.15
Severo	0.30	0.35
Terminal	0.08	0.11
Total	0.99	0.99

A continuación, en la Tabla 10, se describen los resultados de 24 biopsias renales efectuadas en 15 pacientes, dividiéndolas de acuerdo a la clasificación ADOC propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a excepción de 2 pacientes, uno que no pudo ser clasificado y otro en que la muestra fue insuficiente.

Así mismo, se comparan con los reportes de Celermajer y Cols.<sup>19</sup> tanto en masculinos y femeninos, pudiéndose apreciar la mayor proporción de proliferativo difuso, equiparable a la referencia en masculinos, pero sin igualar la proporción; le sigue en frecuencia el membranoso y mesanguial, éste último destaca en el sexo femenino de nuestra referencia.

Tabla 10. BIOPSIA RENAL EN 15 PACIENTES

Clase	Prop.	Celermajer y Cols.	
		M (%)	F (%)
I Normal	0.000	12	4
II Mesanguial	0.066	7	50
III Proliferativo Focal	0.133	7	20
IV Proliferativo Difuso	0.400	67	22
V Membranoso	0.266	7	4
- No Clasificable	0.066	-	-
- Muestra insuficiente	0.066	-	-
<b>Total</b>	<b>0.997</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Los estudios de gabinete realizados desde el ingreso y durante la evolución se analizan en la Tabla 11; a todos los pacientes se efectuó Teleradiografía de Tórax, observándose 3 condiciones: derrame pleural, cardiomegalia e infiltrado bronco-alveolar; los estudios de Electrocardiograma (EKG), Electroencefalograma (EEG), Pruebas de función respiratoria (PFR) y Ultrasonido cardiaco (USC), fueron solicitados en base a la sospecha clínica y con buen índice de confirmación.



Tabla 11. ESTUDIOS DE GABINETE

Estudio	No	Prop.
Tela de Tórax:		
- Derrame pleural	7/26	0.27
- Cardiomegalia	4/26	0.15
- Infiltrado B.A.	3/26	0.11
EKG alterado	15/22	0.68
EEG alterado	13/15	0.86
PFR alteradas	7/8	0.87
USC (derrame)	4/4	1.00

Entre otros estudios de laboratorio y gabinete realizados está la punción lumbar, misma que se practicó en 8 pacientes con compromiso Neuro-Psiquiátrico, resultando un LCR normal en 3 de ellos. De los 5 restantes con LCR de características inflamatorias, uno desarrolló 3 eventos en diferentes tiempos de su evolución. Finalmente, de los 7 eventos sospechosos de Neuroinfección, sólo en 3 de ellos se pudo aislar un germen del LCR, siendo: *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* y *Streptococo Gamma hemolítico* en cada caso.

Exámen de médula osea fue realizado en 4 pacientes, de los cuales uno presentó Leucemia aguda linfoblástica (LAL L2) y otro Púrpura trombocitopénica.

Se efectuaron 4 estudios de Neuroimagen (3 TAC y 1 RMN), observándose secuelas de vasculitis en 3 y neuroinfección en 1.

A continuación en la Tabla 12, se podrá observar el número de criterios de la ARA reunidos al momento del ingreso; 7 pacientes presentaron menos de 4 criterios, que son los requeridos para establecer el diagnóstico de LES, sin embargo 4 de ellos llegaron a reunirlos durante el seguimiento, en 2 más el diagnóstico se estableció en base a la biopsia renal (ambos del tipo membranoso), y finalmente 1 ingresó referido de otra Institución y con tratamiento establecido (único paciente con AAN negativos).

Tabla 12. CRITERIOS DE LA ARA

Criterios (No)	Pacientes (No)
1	0
2	4
3	3
4	4
5	8
6	4
7	1
8	0
9	1
10	1
11	0
<b>Total</b>	<b>26</b>

El tratamiento instituido específico para LES se muestra en la Tabla 13, como se puede apreciar todos los pacientes recibieron prednisona en algún momento de su evolución, y ésta fue combinada con algún medicamento citotóxico en 22/26 pacientes. La ciclofosfamida fue utilizada también en una gran proporción. En algunos pacientes, y de acuerdo a cada caso se utilizaron drogas antihipertensivas, anticonvulsivas, antipsicóticos, antimicrobianos, y demás sintomáticos. Obviamente, se emplearon dietas específicas en casos necesarios, con restricción de sodio y de líquidos, tratando de ser lo más balanceado posible en todos los pacientes.

En un caso se efectuó tratamiento quirúrgico por apendicitis aguda (actividad lúpica), y en otros dos se utilizó diálisis peritoneal. Ningún paciente hasta el momento ha sido sometido a trasplante renal.

Tabla 13. TRATAMIENTO

Medicamento	No
Prednisona	26/26
Ciclofosfamida	19/26
Azatriopina	6/26
Metilprednisolona	6/26
Cloroquina	5/26
Clorambucil	4/26
Mostaza Nitrogenada	3/26
Acido Acetil-salicílico	2/26

A continuación, en la Tabla 14 se muestra la duración del tratamiento, la cual es dividida en 5 grupos, encontrando que 8 pacientes recibieron tratamiento por menos de 1 año.

Tabla 14. DURACION DEL TRATAMIENTO

Grupo	No
0 - 3 meses	4/26
4 - 12 meses	4/26
1 - 2 años	4/26
3 - 4 años	8/26
> 4 años	6/26
Total	26/26

Las complicaciones del tratamiento se enlistan en la Tabla 15, siendo elevada la proporción de síndrome de Cushing. No se consideran otros efectos secundarios como serían talla baja y alteraciones metabólicas por carecer de suficiente información para analizarlas.

Todas las complicaciones que a continuación se describen, son secundarias a los esteroides, a excepción de la cistitis hemorrágica debida a la ciclofosfamida. La LAL puede ser atribuida a cualquiera de los medicamentos citotóxicos, sin embargo, en éste caso el paciente recibió ciclofosfamida y clorambucil (presentando la complicación 11 años después de iniciar el tratamiento).

Tabla 15. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Complicación	No
Síndrome de Cushing	14/26
Cistitis hemorrágica	4/19
Catarata subcapsular	4/26
Diabetes	3/26
Miositis	1/26
Necrosis avascular	1/26
LAL L2	1/22

Las complicaciones infecciosas se observaron en 20 pacientes, en algunos casos 2 o más procesos ocurrieron en el mismo paciente, y se describen a continuación en la Tabla 16; las más frecuentes fueron Infección crónica de vías respiratorias altas (ICVRA), seguido por sepsis, bronconeumonía, infecciones en piel, etc. La neuroinfección se presentó en 5 pacientes, de los cuales uno desarrolló 3 eventos, y sólo en 3 de los 7 procesos se pudo aislar un germen del LCR. La tuberculosis se observó en 2 pacientes, uno de los cuales tuvo compromiso a nivel pulmonar y renal.

Tabla 16. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Infección	No	Prop.
Via respiratoria alta (crónica)	11/20	0.55
Bronconeumonía	8/20	0.40
Sepsis	8/20	0.40
Infecciones cutáneas (diversas)	7/20	0.35
Neuroinfección	5/20	0.25
Candidiasis	4/20	0.20
Gastroenteritis Pb. infecciosa	3/20	0.15
Herpes Zoster	2/20	0.10
Herpes simple	2/20	0.10
Orquiepididimitis	2/20	0.10
Tuberculosis pulmonar	2/20	0.10
Tuberculosis renal	1/20	0.05

Las complicaciones no infecciosas, generalmente pueden ser atribuidas al proceso de actividad lúpica, y se han venido analizando durante toda la presentación, sin embargo existen otras que no se han comentado y debido a su importancia vale la pena enunciarlas: Encefalopatía hipertensiva en 3 pacientes, púrpura trombocitopénica en 1, hepatitis-pancreatitis y neumonitis (éstas últimas por actividad lúpica) en 1 paciente respectivamente.

La evolución se describe en la Tabla 17, y como se podrá observar el seguimiento por más de 1 año, se pudo llevar a cabo en 20/26 pacientes (0.77), los restantes forman parte de aquéllos que fallecieron o abandonaron el tratamiento.

En 5 pacientes se tuvo el egreso por completar la mayoría de edad (18 años), habiéndose referido a otra Institución para su seguimiento, de éstos, 4 se encontraban asintomáticos.

Tabla 17. EVOLUCION

Estado actual	No	seguimiento mayor 1 año
Egresos por mayoría de edad		
- sintomáticos	1/26	1/20
- asintomáticos	4/26	4/20.
Abandonos		
- sintomáticos	4/26	2/20
- asintomáticos	4/26	3/20
Continúan		
- sintomáticos	1/26	1/20
- asintomáticos	5/26	5/20
Fallecidos	7/26	4/20
<b>Total</b>	<b>26/26</b>	<b>20/20</b>

Hubo en total 7 fallecimientos los cuales se describen en la Tabla 18, la evolución al descenso tuvo un rango de 2 meses a 12 años 6 meses, con un promedio de 3 años 1 mes. El paciente con mayor tiempo de evolución al descenso, fué aquel que ingresó con menor edad, y el mismo que desarrolló en forma secundaria LAL L2.

Tabla 18. FALLECIMIENTOS

Edad al descenso	Tiempo desde el inicio al descenso	Tiempo desde el ingreso al descenso
13a 8m	2m	1d
12a 3m	3m	1m
15a 7m	5m	3m
10a 8m	1a 4m	1a
15a 9m	3a 5m	3a 3m
17a 7m	3a 11m	3a 7m
13a 4m	13a 2m	11a 5m

Las causas de muerte se enlistan en la Tabla 19, habiéndose observado una o más de las siguientes en un mismo paciente. La hemorragia pulmonar representó una proporción importante, como ha sido descrito en poblaciones pediátricas. Sólo en 2 pacientes se realizó estudio de autopsia, corroborándose la sospecha clínica que llevó al paciente a la muerte.

Tabla 19. CAUSAS DE MUERTE

Causa	No	Prop.
Hemorragia pulmonar	3/7	0.42
Hemorragia cerebral	3/7	0.42
Insuficiencia renal	3/7	0.42
Sepsis	3/7	0.42
Deterioro rostrocaudal	2/7	0.28

## CONCLUSIONES

Se obtuvo una relación por sexos de 4.4:1 en favor del femenino, siendo similar a los reportes en grupos pediátricos. Los 10 años representan la edad en la cual la gran mayoría de pacientes (20/25) iniciaron con su padecimiento, probablemente en relación a factores hormonales, como ya se ha mencionado.

El tiempo de evolución transcurrido hasta el momento del ingreso, tuvo una variación de 2 meses a 4 años, habiendo 8 pacientes que requirieron más de 1 año; ésto puede explicarse en parte, por el tipo de nuestra población, ya que gran proporción proceden del interior de la república y pertenecen a un nivel socio-económico y cultural bajo.

El antecedente familiar de LES se obtuvo únicamente en 2 pacientes, representando una proporción mucho menor a la descrita en otras series.

Sólo en 3 pacientes se consideró desde el ingreso, el diagnóstico de LES, señalando la dificultad que existe en precisarlo, sobre todo en niños varones, por la expresividad variable, ya que mientras un paciente debutó con nefritis, otro lo hizo con abdomen agudo.

Los datos generales como fiebre y ataque al estado general fueron las manifestaciones más comunes. En comparación con los reportes de Dubois y Pistiner de poblaciones en adultos, obtuvimos una mayor proporción de pacientes con úlceras en mucosas, adenopatías, hipertensión arterial y cerebritis, por el contrario, la proporción de artritis fue inferior, y no se observó exantema discoide.

La afección neuro-psiquiátrica estuvo presente en la mayoría (22/26 pacientes), manifestada principalmente por psicosis y convulsiones; con proporción similar a los reportes de Adelman en adultos, pero mucho mayor a otras series de poblaciones pediátricas.

La afección renal se observó en 21/26 pacientes al ingreso, y 3 más se agregaron durante la evolución, quedando sólo 2 pacientes exentos de compromiso a éste nivel. No existieron diferencias significativas en cuanto a la edad, sin embargo, el compromiso renal al ingreso fue determinante en la evolución y pronóstico tal y como ha sido descrito por otros autores.



Dentro de los exámenes de laboratorio destacan entre los inmunológicos, el Látex y la PCR positivas con una proporción elevada en comparación con otros reportes; por el contrario, la positividad de células LE fue menor del 50 %, y el VDRL aún más bajo. Los anticuerpos antinucleares (AAN) fueron positivos en todos los pacientes, con excepción de uno que fue referido de otra Institución y con tratamiento ya instituido. El Anti-DNAN considerado más específico para LES, tuvo una proporción de positividad al ingreso de (0.63), cifra por debajo de lo reportado por otros autores.

Se realizó biopsia renal en más de la mitad de los pacientes, siendo el proliferativo difuso el tipo histológico más común, acorde a los reportes de Celermajer y Cols. en pacientes varones.

Al ingreso, 7 pacientes presentaron menos de 4 criterios que la ARA propone para establecer el diagnóstico; sin embargo, 4 de ellos llegaron a reunirlos durante el seguimiento, en 2 más el diagnóstico se estableció mediante la biopsia renal, y finalmente otro fué aquél paciente referido con tratamiento ya instituido. Lo anterior señala la dificultad para llegar al diagnóstico, siendo éste fundamentalmente clínico y apoyado en estudios de laboratorio y gabinete, pero sobre todo y principalmente en niños varones, la acuciosidad clínica será la determinante.

Como medicamentos específicos se tuvo a la prednisona en todos los pacientes, y en combinación con diversos agentes citotóxicos en 22/26. La duración del tratamiento se pudo llevar a cabo por más de 1 año en la gran mayoría (18/26) y sólo en 4 pacientes ésta fué por menos de 3 meses.

Las complicaciones atribuidas al tratamiento fueron encabezadas por el síndrome de Cushing en prácticamente la mitad de los pacientes, y en menor proporción otras más, como por ejemplo 1 paciente que desarrolló Leucemia aguda linfoblástica 11 años después de haber iniciado su terapéutica con ciclofosfamida y clorambucil. Esto ha sido bien reportado por otros autores.

Otras complicaciones observadas fueron las infecciosas, presentes a diferentes niveles en 20/26 pacientes, incluyendo la neuroinfección en 5 de ellos. Complicaciones no infecciosas incluyen: Encefalopatía hipertensiva en 3 pacientes, púrpura trombocitopénica en 1, hepatitis-pancreatitis y neumonitis (éstas últimas por actividad lúpica) en 1 paciente respectivamente.

El seguimiento por más de 1 año se pudo llevar a cabo en 20/26 pacientes. Del total 5 fueron egresados por mayoría de edad, 8 abandonaron el tratamiento, 6 continúan en vigilancia y 7 han fallecido; de éstos últimos se tiene una evolución al descenso con un rango de 2 meses a 12 años 6 meses, siendo las causas de muerte similares a las reportadas en otras series de poblaciones pediátricas.

## B I B L I O G R A F I A

1. Dubois EL. Lupus Erythematosus. Second Edition, Los Angeles, University of Southern California Press, 1974.
2. Rose E, Pillsbury DM: Lupus Erythematosus ( erythematoides ) and ovarian function: Observations on a possible relationship with report of six cases. Ann Intern Med 1944; 21: 1022-1034
3. Emery H. Aspectos clínicos del lupus eritematoso generalizado en la infancia. Clínicas Pediátricas de Norte América. 1986; 5: 1231-1246
4. Miller ML, Migilavy DB, Warren RW : Bases inmunitarias del lupus. Clínicas Pediátricas de Norte América. 1986; 5: 1247-1260
5. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR: Lupus Erythematosus in the 1980s: A Survey of 570 Patients. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1991; 21: 55-64
6. Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V: Systemic Lupus Erythematosus in the First Decade of Life. Pediatrics 1989; 83: 235-239
7. Kaufman LD, Gomez-Reino JJ, Heinecke MH, Gorevic PD. Male Lupus: Retrospective Analysis of the Clinical and Laboratory Features of 52 Patients, With a Review of the Literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1989; 18: 189-197
8. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, Longcope C, Dawood MY, Lockshin MD: Systemic Lupus Erythematosus in Men: Genetic and Endocrine Features. Arch Intern Med 1982; 142: 1813-1815
9. Baer AN, Pincus T: Occult Systemic Lupus Erythematosus in Elderly Men. JAMA 1983; 249: 3350-3352
10. Lahita RG, Chiorazzi N, Gibofsky A, Winchester RJ, Kunkel HG: Familial Systemic Lupus Erythematosus in Males. Arthritis and Rheumatism 1983; 26: 39-44
11. Eisenberg RA, Izui S, McConahey PJ, Hang L, Peters CJ, Theofilopoulos AN, Dixon FJ: Male Determined Accelerated Autoimmune Disease in BXSB Mice: Transfer by Marrow and Spleen Cells. The Journal of Immunology 1980; 125: 1032-1036
12. Jung LKL, Good RA, Fernandes G: In vitro immune response of cells of various lymphoid tissues in (NZB x NZW) F1 mice: Evidence for abnormality of the mesenteric lymph node cells. The Journal of Immunology 1984; 132: 1265-1268
13. Masi AT, Kaslow RA: Sex Effects in Systemic Lupus Erythematosus. A clue to pathogenesis. Arthritis Rheum 1978; 21: 480-484

14. Stahl NI, Decker JL: Androgenic Status of Males With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 665-668
15. Talal N. Sex Steroid Hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1981; 24: 1054-1056
16. Hardin JA. The Lupus Autoantigens and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1986; 29: 457-460
17. Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG: Systemic Lupus Erythematosus Associated with Klinefelter's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1977; 20: 18-22
18. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, O'Brien WM, Davis JS, Winfield JB: Age Influences the Clinical and Serologic Expression of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1981; 24: 1230-1235
19. Celermajer DS, Thorner PS, Baumal R, Arbus GS: Sex Differences in Childhood Lupus Nephritis. *AJDC* 1984; 138: 586-588
20. Schaller JG, Wedgwood RJ: Lupus Erythematosus Sistémico. Nelson Tratado de Pediatría. 12a ed. Interamericana México, D.F. 1986; Tomo I: 595-597
21. Drummond KN. Nefritis en el Lupus Erythematosus Diseminado o Sistémico. Nelson Tratado de Pediatría. 12a ed. Interamericana México, D.F. 1986; Tomo II: 1383-1385
22. Small P, Mass MF, Kohler PF, Harbeck RJ: Central Nervous System Involvement in SLE. Diagnostic Profile and Clinical Features. *Arthritis and Rheumatism* 1977; 20: 869-878
23. Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR: The Neuropsychiatric Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1986; 15: 185-199
24. Delgado EA, Malleon PN, Pirie GE, Petty RE: The Pulmonary Manifestations of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1990; 19: 285-293
25. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643-648
26. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277
27. Lehman TJA, Reichlin M, Santner TJ, Silverman E, Petty RE, Spencer CH, Harley JB: Maternal Antibodies to Ro (SS-A) are Associated with both early onset of disease and male sex among children with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32: 1414-1420

28. Vonderheid EC, Koblenzer PJ, Ming PML, Burgoon CF: Neonatal Lupus Erythematosus. Report of four cases with revised of the literature. Arch Dermatol 1976; 112: 698-705
29. Lupus Anticoagulant. Editorial. Lancet 1984; 26 may, I (8387): 1157-1158
30. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD: Antiphospholipid Antibody Syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1990; 20: 81-96
31. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M: Definition, Incidence, and Clinical Description of Flare in Systemic Lupus Erythematosus. A Prospective Cohort Study. Arthritis and Rheumatism 1991; 34: 937-944
32. Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, Tsokos GC, Scott DE, Krieg AM: Systemic Lupus Erythematosus. Annals of Internal Medicine 1991; 115: 548-559