

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ**

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES CON
MANIFESTACIONES HEPATICAS Y RENALES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

TESIS DE SUBESPECIALIDAD:

PARA OBTENER EL TITULO DE:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. CLAUDIA MARIA LORENZANA TURCIOS

DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ

DR. MARIA DEL ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ



MÉXICO, D.F.

MARZO 2007



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 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.



Dr. Roberto Carreño Manjarrez.

Profesor Titular del Curso de Reumatología Pediátrica

Asesor.



Dra. Maria del Rocío Maldonado Velásquez.

Medico Adscrito del Curso de Reumatología Pediátrica

Asesor.



Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso

AGRADECIMIENTOS

- A Dios: Por ser mi Padre fiel que nunca me ha abandonado, por ser mi guía y darme sabiduría en este largo camino.
- A mis amados Padres: Sergio y Yoli por ser ejemplo en mi vida, por sus sabios consejos que son como perlas preciosas para mí, por ustedes he alcanzado muchos logros. Los amo mucho.
- A mi hermano: Juan Carlos, aunque hemos estado separados por la distancia en varias ocasiones siempre encontramos apoyo el uno con el otro en cualquier circunstancia, gracias por su amor y su buen humor.
- A mi cuñada y sobrinos: Sindy, Benjamín y Jennifer son muy especiales para mí, en todo este tiempo siempre han estado en mi corazón y mi mente.
- A mi amiga: Ada, por su paciencia durante 3 años de convivir juntas, por ser una amiga fiel y estar conmigo siempre, gracias por tu amistad.
- A mi novio: Eyfi gracias por tu amor, por estar conmigo siempre, por tu apoyo, tus consejos, que a pesar de los momentos difíciles al final lo logramos.
- A mis amigas mexicanas: Ana y Haydé por compartir a lo largo de 2 años tantos momentos alegres, de lágrimas, como de triunfos, nunca las olvidaré.
- A mis amigas y amigos: Guatemaltecos por ser personas especiales y sinceras que a pesar de la distancia siempre nos ha unido el lazo de la verdadera amistad.
- A mis Maestros: Dr. Carreño y Dra. Maldonado por darme la oportunidad de aprender de ustedes, no solo de Reumatología si no de la vida, los recordaré siempre.
- A los pacientes del HIMFG: Ya que ellos son como libros abiertos para nuestro aprendizaje

ÍNDICE

I.	Introducción.....	2
II.	Marco Teórico.....	7
III.	Planteamiento del problema.....	12
IV.	Justificación.....	13
V.	Objetivos.....	14
VI.	Metodología.....	15
VII.	Resultados.....	18
VIII.	Discusión.....	35
IX.	Conclusiones.....	39
X.	Bibliografía.....	41
XI.	Anexos.....	46

I. INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, episódica caracterizada por una extensa inflamación a nivel de la vasculatura y del tejido conectivo con anticuerpos antinucleares (ANAs) principalmente anti-DNA nativo (de doble cadena). Sus manifestaciones clínicas son extremadamente variables y su historia natural es impredecible.^{1, 2,}

3

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 revisó los criterios de clasificación de LES y los modificó en 1997, los cuales en la actualidad son utilizados para el diagnóstico, requiriendo la presencia de 4 de los 11 criterios, según el Colegio Americano de Reumatología¹ (ver anexo 1).

Los datos en relación a la incidencia en niños son escasos, en los EUA se estima de 0.53 y 0.6 por 100,000 niños al año y en Canadá es de 0.36 por 100,000 niños al año.^{4, 5} En lo que respecta a la raza se realizó un estudio de 234 niños con LES en los EUA encontrando que 123 eran de raza blanca, 49 hispanoamericanos, 52 afro-americanos y 10 asiáticos. Los estudios sugieren que hay mayor predisposición entre los portorriqueños y los de raza negra residentes en Nueva York que los blancos no hispanos, sin embargo se necesitan estudios epidemiológicos que indiquen tales proporciones.¹ La proporción de los adultos que iniciaron en la niñez con la enfermedad se estima de un 15-17%, esto en los años 50s y 60s, sin embargo es probable que la proporción actualmente sea más elevada.¹ En la infancia las niñas se afectan 4.5 veces más que los niños.^{1, 6}

La etiología de la enfermedad se desconoce sin embargo existen múltiples factores que pueden predisponer al inicio de la misma. Los estudios basados en la población señalan que la predisposición a LES depende del polimorfismo genético del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y suele asociarse a HLA-DR2 y HLA-DR3. La presencia de estos alelos confiere un riesgo de lupus dos a cinco veces mayor.³

Los componentes del complemento, especialmente los que están en el cromosoma 6 (C4A, C4B), muestran también un polimorfismo genético. Cuando hay déficit del componente C4A, hasta el 80% de los pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar lupus.⁴ También se asocia a deficiencias heredadas de los primeros componentes del complemento C1q, C1r, C1s y C2.¹ El mecanismo que interviene en la aparición de lupus a partir de carencias del complemento, puede reflejar una cantidad excesiva de antígeno que el sistema del complemento no puede eliminar.

Otros factores predisponentes que intervienen son las alteraciones de los linfocitos B y T. Los linfocitos B se encuentran aumentados en los pacientes con LES produciendo niveles elevados de anticuerpos e hipergamaglobulinemia, lo cual refleja actividad de la enfermedad, así mismo los pacientes con LES activo pueden presentar linfopenia involucrando particularmente CD4+/CD45RA+ un subconjunto de células T que suprimen la hiperreactividad de células B.^{1,3}

La evidencia de inmunocomplejos es importante en la patogénesis de la enfermedad, algunos se forman en la circulación y son depositados en los tejidos, otros se desarrollan in situ. Estos pueden estar presentes en la membrana glomerular del riñón, en la unión dermo-epidérmica, en el plexo coroideo, además pueden activar el complemento, lo cual resulta en hipocomplementemia durante la actividad de la enfermedad.^{1,2,3}

Los factores hormonales también influyen, si bien éstos no causan LES, juegan un papel importante en la predisposición y posiblemente en la actividad de la enfermedad. Una deficiencia relativa de andrógenos y aumento de estrógenos es característico del paciente con LES independientemente del sexo.¹ Algunos estudios en niños han reportado que los niveles de estrógeno en pacientes con LES fueron normales, pero los niveles de testosterona fueron muy bajos en niños y niñas postpúberes, comparados con niños normales ó niños con artritis idiopática juvenil.⁵

La luz solar exagera la actividad de la enfermedad y la luz ultravioleta tiene múltiples efectos que son importantes en la patogénesis, induciendo apoptosis de los queratinocitos.^{1,2}

Existen síntomas inespecíficos comunes al inicio de la enfermedad tales como: fiebre, fatiga, pérdida de peso, anorexia. Además un solo sistema puede estar afectado al inicio, aunque la forma multisistémica es la más característica e involucra por lo general piel, mucosas, riñón, sistema músculo-esquelético, sistema nervioso central, corazón, pulmón, sistema hematopoyético, aparato digestivo, ojos e hígado.^{1,2,3}

El inicio de LES en la infancia es considerado más agresivo que en la población adulta.⁶ Dentro de los órganos más afectados se encuentra el riñón, y esta afección se presenta con más frecuencia y severidad en niños que en adultos.⁷ Aproximadamente el 60-80% de los niños tienen evidencia de afección renal al momento del diagnóstico.^{2,7} La nefritis lúpica se presenta entre el 75%-80% de los pacientes en algún momento de su evolución, y es la forma de presentación en más del 20% de los pacientes con LES.⁸ La nefritis lúpica es usualmente asintomática, algunos niños desarrollan hematuria macroscópica, síndrome nefrótico o falla renal.^{1,7}

La biopsia renal es útil para establecer el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad. Existe un amplio espectro de anomalías histopatológicas a nivel renal en pacientes con LES incluyendo glomerulonefritis, nefritis intersticial y angiitis necrosante. La clasificación más ampliamente utilizada de la nefritis lúpica es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Esta clasificación reconoce 6 clases⁹ clase I: normal, clase IIa: cambios mínimos, clase IIb: glomerulonefritis mesangial, clase III: proliferación focal y segmentaria, clase IV: glomerulonefritis difusa proliferativa, clase V: glomerulonefritis membranosa, clase VI: esclerosis glomerular.

Un estudio realizado por Cameron reportó que la manifestación renal inicial más frecuente en pacientes con LES fue hematuria microscópica (79%), seguido de proteinuria, síndrome nefrótico (55%), disminución de la filtración

glomerular (50%) e hipertensión (40%). La falla renal aguda como manifestación renal de lupus fue raro (1.4%).⁷

Un análisis de nueve investigaciones de pacientes pediátricos con LES a quienes se les realizó biopsia renal (que incluyeron 365 niños y adolescentes) mostró que 25% presentó nefritis clase I-II, 65% clase III ó IV y 9% clase V.⁶

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el año 2001, se realizó un estudio retrospectivo sobre alteraciones tempranas clínicas y de laboratorio asociadas a nefropatía lúpica, donde se incluyeron 30 pacientes con nefropatía lúpica clase III y IV encontrando las siguientes alteraciones clínicas y de laboratorio: edema de miembros inferiores (33.4%), edema bipalpebral (23.4%), hipertensión arterial (20%), disminución en el volumen urinario (6.7%), eritrocituria (86.7%), albuminuria (80%), leucocituria (56.6%), niveles de urea elevados (83.3%), creatinina elevada (40%) y proteinuria de 24 horas (76.6%).¹⁰

Múltiples órganos son afectados por el LES, sin embargo el daño hepático es un órgano que raramente se afecta en estos pacientes, solo del 25-50% pueden presentar alguna alteración de la función hepática durante algún periodo de la enfermedad¹¹. Runyon y cols. revisaron a 238 pacientes adultos con diagnóstico de LES a 206 se les realizó pruebas de función hepática y de estos 124 (60%) presentaron en alguna ocasión alguna alteración de estas pruebas, solo 43 (21%) cumplieron los criterios de inclusión, en el estudio encontraron los siguientes resultados: 21% de los casos presentaron elevación de enzimas hepáticas en algún momento de la enfermedad, 20% las presentó durante la exacerbación de la enfermedad, los aumentos de la aminotransferasa glutámico oxalacética y fosfatasa alcalina fueron cuatro veces menores a los límites superiores, el 25% con anomalías en las pruebas de función hepática presentaron ictericia.¹² En otro estudio realizado en adultos por Rothfield's de 365 pacientes con LES, las pruebas hepáticas estuvieron elevadas en un 30% al diagnóstico, la ictericia se encontró en un 25%, hepatomegalia 20-39%, esplenomegalia 6% y ascitis en 11%.¹³

En el Hospital infantil de México "Federico Gómez" en el año 2003 se realizó un estudio retrospectivo en relación a la prevalencia de alteraciones hepáticas en pacientes con LES, involucrando 113 pacientes de los cuales 56 pacientes (49.5%), tenían alteraciones hepáticas siendo las manifestaciones clínicas y de laboratorio más frecuentemente asociadas las siguientes: elevación de enzimas hepáticas aisladamente (53.6%) elevación de enzimas hepáticas con hepatomegalia (8.9%), hepatomegalia (3.6%), y manifestaciones asociadas: alteraciones cutáneas (41.07%), nefropatía lúpica (25.94%), leucocitopenia (23.2%), anemia hemolítica (8.9%), serositis (1.78%).¹⁴

La biopsia de hígado es útil para establecer el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad, así como para diferenciar entre otras etiologías autoinmunes.¹⁵ La morfología hepática muchas veces presenta alteraciones mínimas a pesar de encontrar alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Los principales hallazgos histopatológicos son: hepatitis crónica, congestión hepática, esteatosis.¹⁵

II. MARCO TEORICO

En lo que respecta al daño hepático, el término Hepatitis Crónica Activa (HCA), fue introducido por primera vez a mitad de los años 40's para describir una epidemia prolongada relativamente benigna de hepatitis (aparentemente viral) que afectó a soldados del mediterráneo.¹⁶ En 1950 el término se aplicó a un nuevo síndrome de hepatitis fulminante, que afectó sorprendentemente a mujeres jóvenes, que además presentaban anomalías inmunológicas y endocrinológicas. En 1955 Joske y King,¹⁷ notaron la asociación de síntomas sistémicos y la presencia de células LE en la sangre en este grupo de pacientes. La asociación entre HCA con características de LES y un resultado positivo de células LE dio lugar al término de "hepatitis lupoides" por Mackay y cols. en 1956.^{18, 19}

Las anomalías en la función del hígado no se incluyen en los criterios diagnósticos de LES y generalmente no es un órgano blanco que se afecte con frecuencia. Estos pacientes tienen un riesgo de 25 a 50% de cursar con anomalías en las pruebas de función hepática en algún momento de la evolución de la enfermedad. Harvey y cols.²⁰ revisaron 138 pacientes adultos con diagnóstico de LES ²⁰ documentaron hepatomegalia en el 35% de estos pacientes, sin evidencia clínica de daño hepático. Kofman y cols.²¹ describieron 25 pacientes adultos con LES de los cuales 52% presentaron hepatomegalia, 12% ictericia y 31% elevación de la fosfatasa alcalina.

La hepatitis asociada a LES, es una enfermedad necro-inflamatoria del hígado causada por la presencia de autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, sin embargo lo que la distingue de la hepatitis autoinmune es la presencia de anticuerpos contra el DNA de cadena doble.²² Predomina en el sexo femenino (8:1) y generalmente responde a la terapia con esteroides. Inicia de forma aguda hasta en el 25% de los casos y puede incluso simular un proceso infeccioso agudo (hepatitis viral).² El aumento de enzimas hepáticas en estos pacientes puede ser secundario a fármacos, infección viral ó hígado graso, sin embargo antes de iniciar el tratamiento deben de excluirse estas

causas. No está claro si este daño es causado por enfermedad primaria del hígado ó es una manifestación hepática secundaria al propio LES.²² Algunos estudios en la literatura han reportado que la elevación de enzimas hepáticas puede ser manifestación de actividad del LES.¹³

La incidencia de hepatitis asociada a LES es difícil de determinar. En un estudio realizado por Pistiner y cols. que incluyeron a 464 pacientes con diagnóstico de LES, el 5% (22 pacientes) presentaron hepatitis asociada a LES.¹¹

Los datos clínicos pueden diferir de los datos anatomopatológicos. Cerca de un tercio de los pacientes con valores anormales de las pruebas de función hepática no tienen causa aparente del daño hepático. En estos casos existe una hepatitis subclínica, lobular, algunas veces acompañada por leve hepatitis portal, lo cual refleja actividad de la enfermedad.^{4,5}

El cuadro clínico puede variar desde pacientes clínicamente asintomáticos, con pocas alteraciones de laboratorio, hasta cuadros clínicos inespecíficos e inclusive desarrollar insuficiencia hepática fulminante. Los síntomas más comúnmente reportados son: fatiga, ictericia, hepatomegalia, dolor abdominal, prurito, artralgias, fiebre, encefalopatía, ascitis.^{1, 4, 5, 15}

Bruce y cols.¹² realizaron un estudio en adultos retrospectivo en 238 pacientes con diagnóstico LES, de los cuales a 206 se les realizó pruebas de función hepática encontrando las siguientes características clínicas: hepatomegalia en 39%, esplenomegalia en 6% e ictericia en 24%. Se documentaron síntomas de hepatitis hasta en el 24% de los pacientes al inicio de la enfermedad, y 41% cursó con actividad de la enfermedad cuando se presentaron las alteraciones hepáticas.

La hepatomegalia puede presentarse hasta en dos terceras partes de los niños con LES²⁴ y habitualmente es leve, y en ocasiones secundaria a

esteatosis lo cual se asocia con la terapia esteroidea ²⁵, así mismo la ictericia es rara y debe siempre excluirse la posibilidad de anemia hemolítica

Las alteraciones de laboratorio más comunes son elevación de las aminotransferasas (dos veces el valor de referencia ó mayor), hipergamaglobulinemia (aproximadamente dos veces el valor de referencia) en por lo menos cuatro determinaciones diferentes. ^{12,26, 27}

Histológicamente no existe un solo patrón en la hepatitis asociada a LES. Se ha reportado que es predominantemente lobular y ocasionalmente periportal con escaso infiltrado linfoide. Cuando las células inflamatorias están presentes hay predominio de linfocitos.⁴ Gibson en un análisis retrospectivo de 81 pacientes con LES reportó que 55% de los pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas, el hallazgo histopatológico más común fue infiltración celular periportal. ²⁶ Infiltración grasa y necrosis hepática multifocal sin infiltrado inflamatorio se ha reportado en pacientes con LES, esto se ha asociado con marcadores de apoptosis. ²⁸

Runyon y cols.¹² revisaron 206 pacientes adultos con LES de los cuales 33 tenían biopsia de hígado, las características histológicas más comunes fueron: hepatitis crónica activa (12%) y esteatosis (33%). Otras características histopatológicas que se han reportado son: hepatitis granulomatosa, cirrosis, congestión hepática y menos frecuentemente: colestasis, fibrosis, hepatitis persistente crónica, arteritis, hemangioma. ⁴

En cuanto a la serología, no se ha encontrado relación entre los anticuerpos antimitocondriales, anti-músculo liso y los niveles séricos de inmunoglobulinas y el daño hepático y sistémico en los pacientes con hepatitis asociada a LES,³⁰ sin embargo sí se han encontrado niveles elevados de anticuerpos contra la membrana del hígado en el 73% de los pacientes con LES activo y daño hepático.⁵ Se ha reportado que los anticuerpos contra la proteína ribosomal P (anti-RNP) están fuertemente asociados con estos pacientes, mientras que únicamente están presentes en el 10% de los pacientes con LES sin afección hepática. Estos anticuerpos fueron inicialmente

asociados con enfermedades neuropsiquiátricas y renales en pacientes con LES y más recientemente se han encontrado en pacientes con daño hepático.³¹

En años previos durante la época de los 50s y 60s se realizaron estudios en la población adulta sobre daño hepático en pacientes con LES, pero pocos estudios han correlacionado directamente la asociación entre esta patología y el daño renal que puede involucrar, especialmente en la población pediátrica.

En lo que concierne a la asociación de daño renal y hepático, existen reportes en Japón, Europa y USA en donde indican que el 2-7% de los pacientes adultos pueden presentar ambos daños.³²

Whittingham y cols.³³ demostraron en 20 de 32 pacientes adultos con "hepatitis lúpica" la existencia anticuerpos anti- glomerulares en sangre que reaccionaban contra el citoplasma glomerular. Ellos postularon que estos anticuerpos podían tener relación entre la asociación de glomerulonefritis membranoproliferativa con hepatitis activa crónica, la cual fue descrita por Silva y cols.^{34, 35,36}

Penner y cols. reportó en 2 de 18 pacientes adultos con hepatitis asociada a LES, complicaciones con glomerulonefritis membranoproliferativa acompañado por depósitos nodulares de inmunoglobulinas y complemento en los glomérulos.³⁷ Tsurui y cols. también reportaron un caso de Hepatitis asociada a LES con glomerulonefritis, con depósitos granulares de C1q.³⁸

Yamasaki y cols. reportan un caso de una paciente de 48 años de edad con elevación de enzimas hepáticas, síndrome nefrótico y diagnóstico de LES, con biopsia de hígado y renal evidenciando cirrosis hepática y nefritis lúpica, confirmando que la paciente presentaba hepatitis asociada a LES con daño renal.³⁹ Kazuhiro y cols. también reportaron un caso de una paciente de 61 años de edad con daño hepático y glomerulonefritis membrano proliferativa, con biopsia hepática y renal de hepatitis crónica activa y depósitos granulares de IgG, IgM, C3 y C1q en las paredes capilares glomerulares.³⁷

En otro estudio de 69 pacientes con hepatitis activa crónica, 27 presentaron anomalías en el sedimento urinario y proteinuria con o sin nefrosis, y en 29 pacientes se reportaron cambios membrana-proliferativos ó nefritis intersticial lo cual condiciona a varios estadios de falla renal ¹⁷

En estudios de los años 60's realizados por Morris, McCurdy, Tu y cols, observaron pacientes con hipergamaglobulinemia, incluyendo 4 casos de hepatitis y LES, los cuales han sido asociados con acidosis tubular renal. ⁴⁰

Esta condición de daño renal y hepatitis asociada a LES según lo descrito anteriormente es rara y debe distinguirse de la disfunción del hígado provocada por el LES u otras etiologías. La mayoría de los reportes sostienen que las lesiones severas de daño hepático en LES son poco frecuentes especialmente en niños.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las principales características clínicas y de laboratorio en pacientes con afección hepática y renal con lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica?

IV. JUSTIFICACION

Diferentes publicaciones han demostrado la presencia de afección renal y hepática por separado, sin embargo hay pocos estudios que analizan su asociación y todos han sido realizados en adultos donde se ha encontrado que del 2 al 7 % de los casos de los pacientes con LES, se pueden encontrar alteraciones renales y hepáticas. A pesar de que esta asociación ha sido poco estudiada, la experiencia clínica nos indica que esta relación puede ser más frecuente de lo que se reporta, por lo que es importante conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con lupus eritematoso sistémico con daño hepático y/o renal, debido a que en la literatura pediátrica no existen actualmente reportes de dichas alteraciones.

V. OBJETIVOS

GENERAL

Describir las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con daño hepático y/o renal con lupus eritematoso sistémico.

ESPECIFICOS

Identificar los hallazgos histopatológicos de biopsia renal y hepática en los pacientes con daño hepático-renal y daño hepático.

Determinar el tiempo que transcurre entre el inicio del daño hepático y la aparición de la afección renal.

Determinar el tiempo que transcurre entre el inicio del daño hepático y el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

VI. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Descriptivo, transversal.

La población estudiada correspondió a todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico durante el periodo 2004-2006. Se revisaron 174 expedientes de los cuales se tomaron pacientes con daño hepático y daño hepático-renal, de estos, 20 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión que a continuación se mencionan.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Edad menor a 18 años.
2. Cuando menos cuatro de los 11 criterios para diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología y que durante su evolución hayan presentado alteraciones hepáticas y/o renales.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Los pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, sobreposición o lupus incompleto.
2. Pacientes con expedientes incompletos
3. Pacientes con LES que no presenten daño hepático y renal

Las variables estudiadas fueron:

Edad: consignada en años y meses

Sexo: masculino y femenino

Edad al momento del diagnóstico: en años y meses

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico, la aparición de las alteraciones hepáticas y el daño renal: en años y meses.

Alteraciones hepáticas:

Daño hepático: definida como la presencia de dos ó más determinaciones al doble de los valores normales de los siguientes parámetros: bilirrubina directa, indirecta, transaminasa oxalacética y pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

Manifestaciones clínicas (consignadas en el expediente).

- a. Hepatomegalia.
- b. Ictericia.
- c. Hipertensión portal.
- d. Otros

Alteraciones de laboratorio

- a. Aspartato aminotransferasa: Valores normales los niveles menores a 40UI/L.
- b. Alanino Aminotransferasa: Valores normales los niveles menores a 30UI/L.
- c. Deshidrogenasa láctica: Valores normales los niveles menores a 300UI/L.
- d. Fosfatasa alcalina: Valores normales los niveles menores a 141UI/L.
- e. Bilirrubina directa: Niveles menores a 0.30mg/dl.
- f. Bilirrubina indirecta: Niveles menores a 0.70mg/dl.

Alteraciones renales:

- a. Hematuria: más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento en el sedimento urinario
- b. Piuria: más de 5 leucocitos por campo de gran aumento en el sedimento urinario
- c. Proteinuria: más de 0.5 gramos en orina de 24 horas
- d. Cilindruria: cilindros hemáticos ó granulares
- e. Nitrógeno de urea: valores entre 7-22 mg/dl
- f. Creatinina: valores según edad: niños: 0.3-0.7mg/dl, adolescentes: 0.5-1mg/dl
- g. Albúmina: 3-5 g/dl

Clasificación de biopsia renal según la OMS:

- a. Clase I: Normal
- b. Clase IIa: Cambios mínimos
- c. Clase IIb: Glomerulonefritis mesangial
- d. Clase III: Proliferación focal y segmentaria
- e. Clase IV: Glomerulonefritis proliferativa difusa
- f. Clase V: Glomerulonefritis membranosa
- g. Clase VI: Esclerosis glomerular

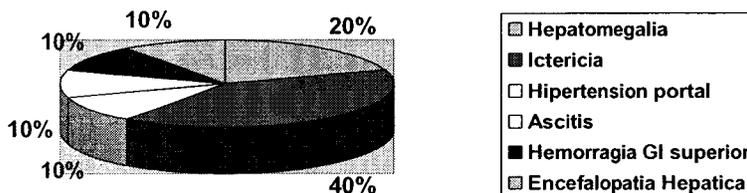
Características Histopatológicas de Biopsia Hepática:

- a. arteritis hepática
- b. esteatosis
- c. cirrosis hepática
- d. hepatitis activa crónica
- e. hepatitis auto inmune
- f. hepatitis reactiva inespecífica
- g. colangitis
- h. cirrosis biliar primaria
- i. hiperplasia nodular regenerativa
- j. congestión hepática

VII. RESULTADOS

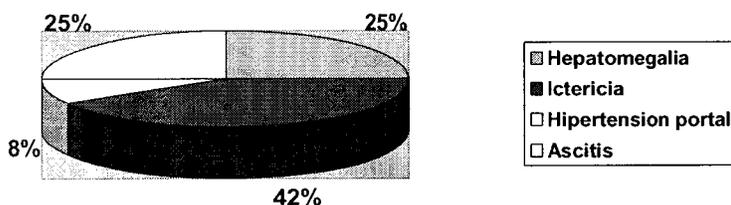
De un total de 174 pacientes, 20 cumplieron con los criterios de inclusión, 10 pacientes presentaron daño hepático-renal y 10 presentaron daño hepático. 18 (90%) fueron del sexo femenino y 2 (10%) fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 12 años \pm 2.5 años.

GRAFICA 1.
MANIFESTACIONES HEPATICAS DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA Y RENAL EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL
PERIODO 2004-2006



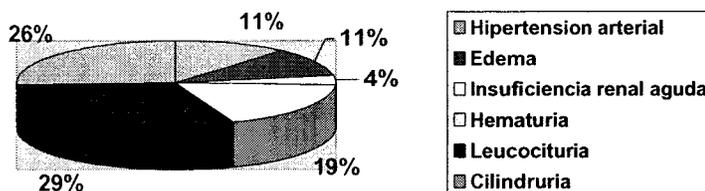
De los 20 pacientes estudiados con diagnóstico de LES, 10 pacientes presentaron alteración hepática y renal. Las manifestaciones clínicas hepáticas de este grupo en orden de frecuencia fueron: ictericia 4 (40%), hepatomegalia 2 (20%). Hipertensión portal 1, ascitis, hemorragia del tubo digestivo 1 y encefalopatía hepática 1 representando (10%) cada una.

GRAFICA 2.
MANIFESTACIONES HEPATICAS DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL
PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados con diagnóstico de LES, 10 presentaron únicamente daño hepático, de este grupo las alteraciones hepáticas en orden de frecuencia fueron: ictericia 5 (42%), hepatomegalia y ascitis 3 (25%). Hipertensión portal 1 (8%).

GRAFICA 3.
MANIFESTACIONES RENALES DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA Y RENAL EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL
PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados, 10 pacientes presentaron daño hepático y renal asociado. Las alteraciones renales en este grupo fueron: leucocituria 8 (29%), cilindruria 7 (26%) hematuria 5 (19%) hipertensión arterial y edema 3 (11%) e insuficiencia renal aguda 1 (4%).

GRAFICA 4.

PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE BILIRRUBINA DIRECTA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

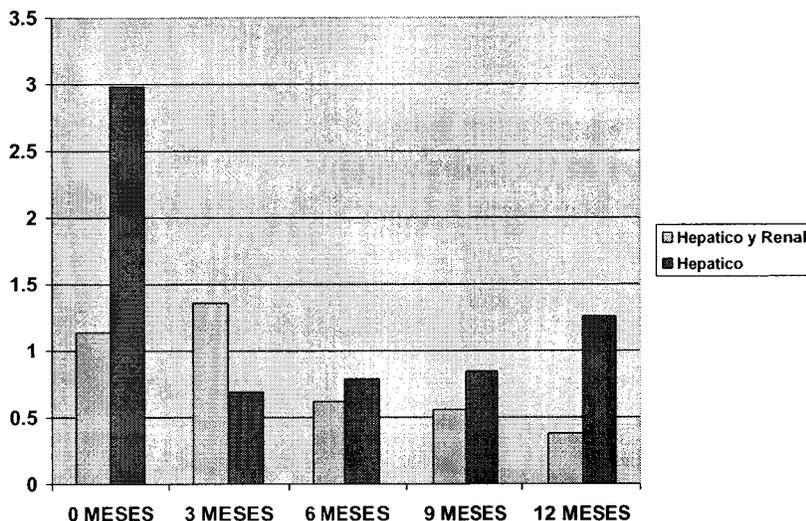


TABLA No.1

PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE BILIRRUBINA DIRECTA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal bilirrubina directa en mg/dl N=10	Pacientes con daño hepático bilirrubina directa en mg/dl N=10
0	1.14 (0.10-8.5)	2.98 (0.10-14.5)
3	1.36 (0.10-2.85)	0.69 (0.10-3.10)
6	0.62 (0.10-2.00)	0.79 (0.04-3.10)
9	0.56 (0.10-1.30)	0.85 (0.09-5.80)
12	0.38 (0.10-1.80)	1.26 (0.10-7.83)

La evolución del seguimiento durante un año de bilirrubina directa demostró que en los pacientes con afección hepática el aumento desde el inicio de la enfermedad fue sustancialmente mayor comparado con el hepático y renal. Los pacientes con daño hepático-renal fue solamente superior a los 3 meses de evolución.

GRAFICA 5.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE BILIRRUBINA
INDIRECTA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y
AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

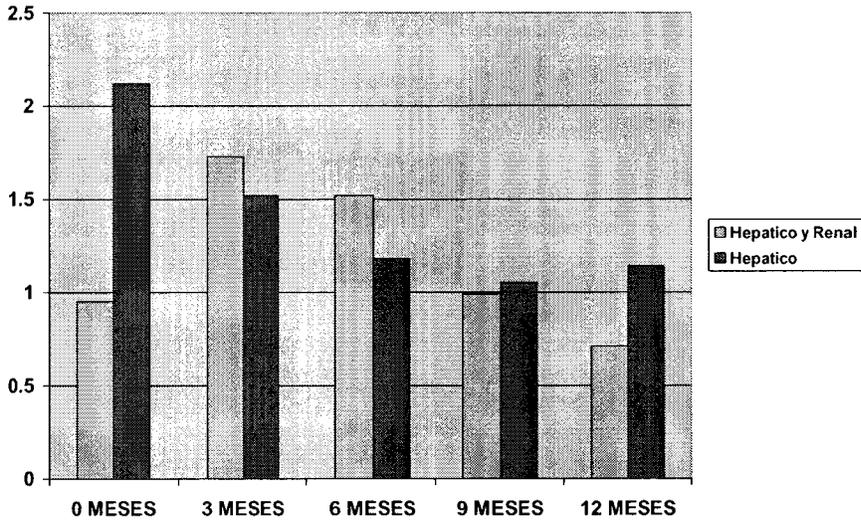


TABLA No.2
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE BILIRRUBINA
INDIRECTA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y
AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal bilirrubina indirecta en mg/dl N=10	Pacientes con daño hepático bilirrubina indirecta en mg/dl N=10
0	0.95 (0.10-3.50)	2.12 (0.43-6.60)
3	1.73 (0.30-6.60)	1.52 (0.31-3.80)
6	1.52 (0.10-3.40)	1.18 (0.31-4.32)
9	0.99 (0.2-3.90)	1.05 (0.10-3.76)
12	0.71 (0.10-3.60)	1.14 (0.12-2.92)

La evolución del seguimiento durante un año de bilirrubina indirecta demostró que en los pacientes con afección hepática el aumento desde el inicio y el último trimestre fue sustancialmente mayor comparado con el hepático y renal. Los pacientes con daño hepático-renal fueron solamente superior en el segundo trimestre del seguimiento de evolución.

GRAFICA 6.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE ASPARTATO
AMINOTRANSFERASA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

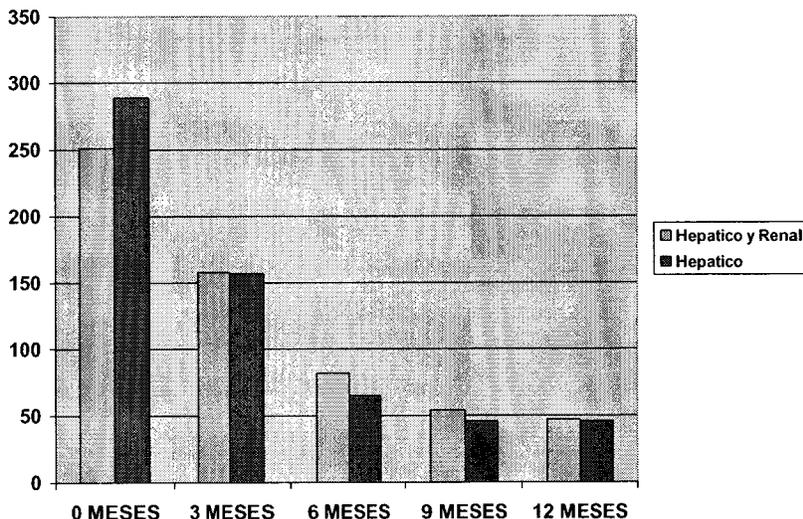


TABLA No. 3
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE ASPARTATO
AMINOTRANSFERASA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal AST en UI/L N=10	Pacientes con daño hepático AST en UI/L N=10
0	251 (53-779)	289 (68-934)
3	158 (56-360)	157 (15-491)
6	82 (35-144)	65 (33-139)
9	54 (20-120)	46 (28-110)
12	47 (24-114)	46 (18-94)

La evolución del seguimiento durante un año de aminotransferasa glutamica oxalacetica demostró que en los pacientes con afección hepática el aumento fue solamente al inicio mayor comparado con el hepático y renal. La tendencia en el primer, segundo y tercer trimestre de la evolución fue similar en ambos grupos.

GRAFICA 7.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE ALANINO
AMINOTRANSFERASA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

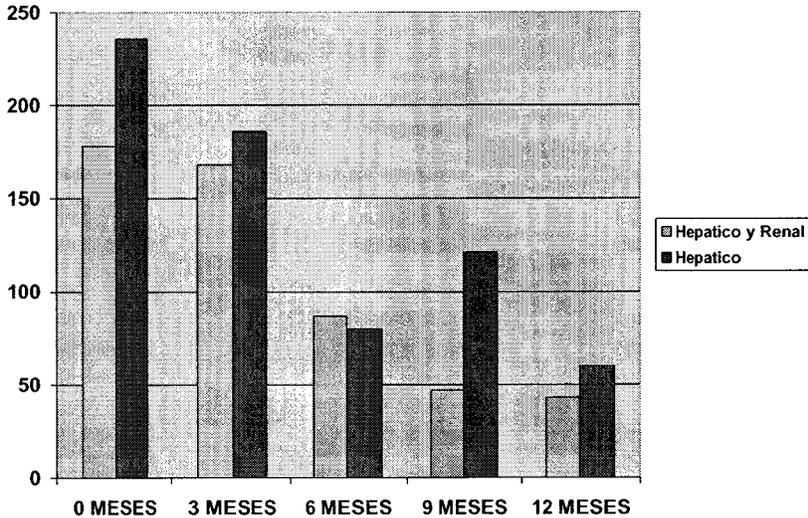


TABLA No. 4
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE ALANINO
AMINOTRANSFERASA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO Y AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal ALT en UI/L N=10	Pacientes con daño hepático ALT en UI/L N=10
0	178 (81-245)	236 (114-674)
3	168 (56-460)	186 (66-396)
6	87 (18-155)	80 (34-138)
9	47 (10-120)	121 (27-372)
12	43 (13-108)	60 (23-73)

La evolución del seguimiento durante un año de aminotransferasa glutámico piruvica demostró que en los pacientes con afección hepática el aumento fue mayor al inicio, tres, nueve y doce meses comparado con el hepático y renal. Solamente a los seis meses la tendencia fue similar en ambos grupos.

GRAFICA 8.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE FOSFATASA ALCALINA
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

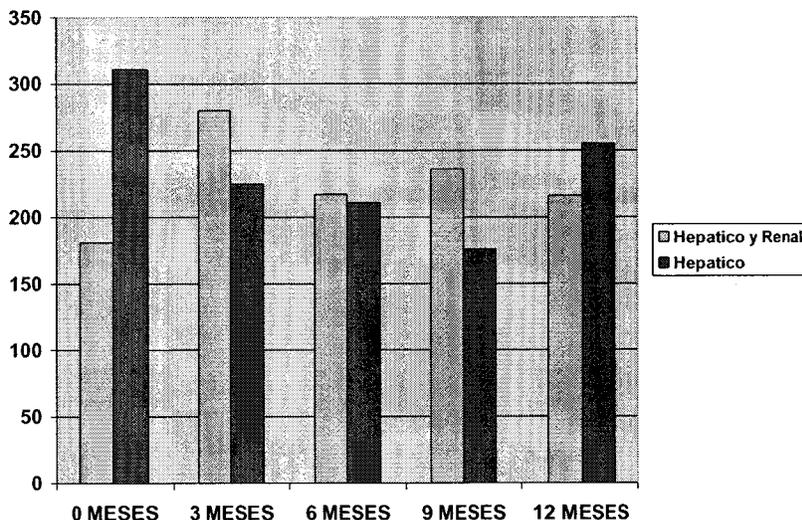


TABLA No. 5
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE FOSFATASA ALCALINA
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal FA en UI/L N=10	Pacientes con daño hepático FA en UI/L N=10
0	181 (78-477)	311 (108-880)
3	280 (132-684)	225 (128-320)
6	217 (84-367)	211 (106-279)
9	236 (98-576)	176 (96-315)
12	216 (68-432)	255 (55-918)

La evolución del seguimiento durante un año de fosfatasa alcalina demostró que en los pacientes con afección hepática el aumento fue mayor al inicio y doce meses comparados con el hepático y renal. A los tres, seis nueve meses la tendencia fue similar en ambos grupos.

GRAFICA 9.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE DESHIDROGENASA
LACTICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y
AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

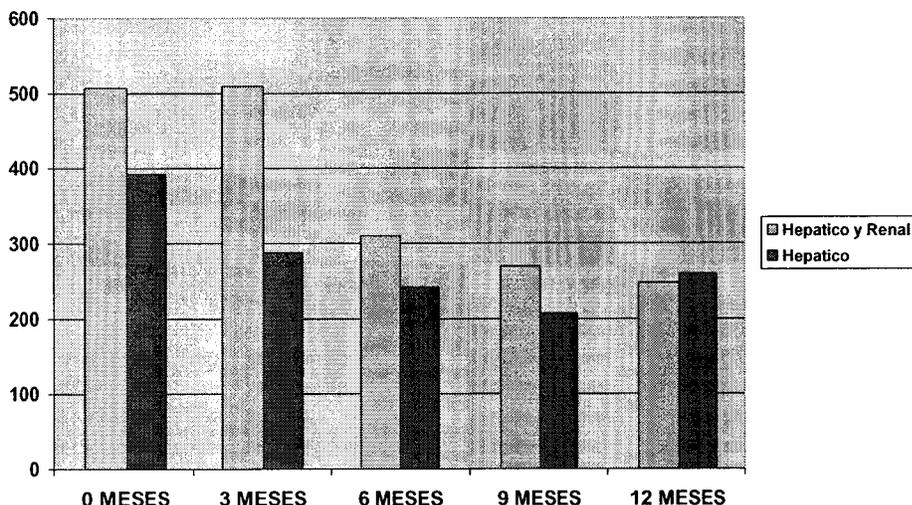


TABLA No. 6
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE DESHIDROGENASA
LACTICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y
AFECCION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal DHL en UI/L N=10	Pacientes con daño hepático DHL en UI/L N=10
0	507 (155-1,191)	392 (174-1,100)
3	509 (245-1,873)	288 (189-454)
6	310 (142-453)	242 (161-375)
9	270 (128-556)	207 (96-348)
12	248 (118-505)	260 (128-512)

La evolución del seguimiento durante un año de deshidrogenasa láctica demostró que en los pacientes con afección hepática y renal el aumento fue mayor al inicio y a los tres, seis, nueve meses comparados con el hepático. A los doce meses la tendencia fue similar en ambos grupos.

GRAFICA 10.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE CREATININA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

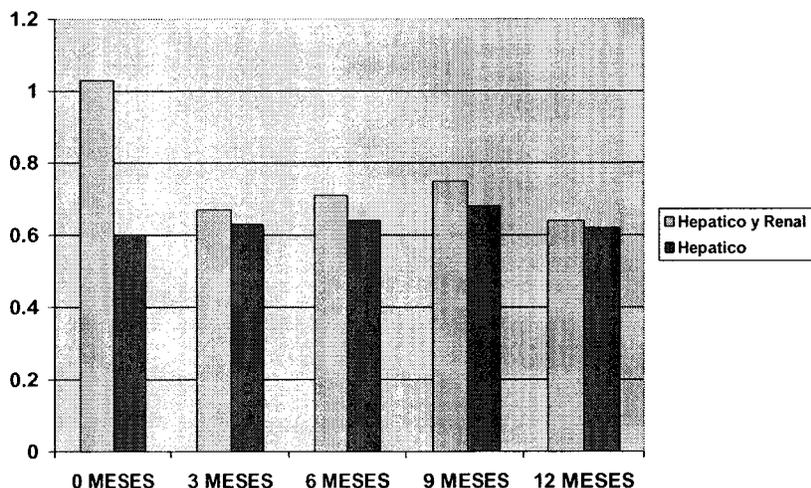


TABLA No. 7
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE CREATININA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal Creatinina en mg/dl N=10	Pacientes con daño hepático Creatinina en mg/dl N=10
0	1.03 (0.4-2.20)	0.60 (0.50-1.00)
3	0.67 (0.30-0.90)	0.63 (0.20-1.00)
6	0.71 (0.30-0.91)	0.64 (0.30-0.80)
9	0.73 (0.50-0.88)	0.68 (0.40-1.50)
12	0.64 (0.40-0.87)	0.62 (0.40-1.00)

La evolución del seguimiento durante un año de creatinina demostró que en los pacientes con afección hepática y renal el aumento fue mayor durante todo el periodo comparado con el hepático.

GRAFICA 11.
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE PROTEINURIA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

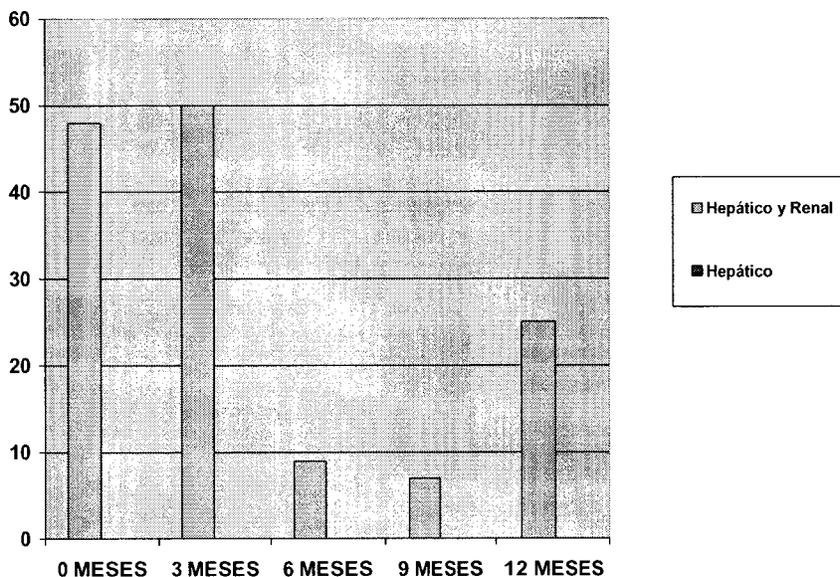
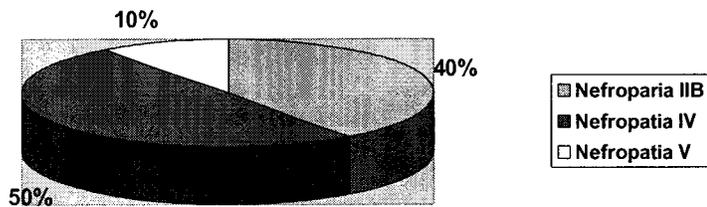


TABLA No. 8
PROMEDIO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO DE PROTEINURIA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y AFECCION
HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.

Tiempo en meses	Pacientes con daño hepático-renal proteinuria mg/mt2/SC/hora N=10
0	48
3	50
6	9
9	7
12	25

La proteinuria únicamente se presentó en los pacientes con daño hepático-renal. La evolución a un año demuestra disminución del 50% de la misma a los 12 meses.

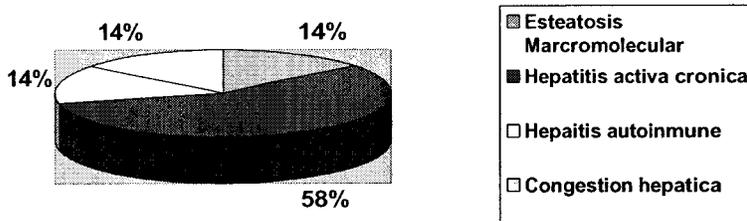
GRAFICA 12.
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE BIOPSIA RENAL DE PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA Y
RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
DURANTE EL PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados, 10 pacientes presentaron daño hepático y renal. Los hallazgos histopatológicos de biopsia renal encontrados en este grupo en orden de frecuencia fueron: nefropatía clase IV 5 (50%), nefropatía clase IIB 4 (40%), nefropatía clase V 1 (10%)

GRAFICA No. 13

**HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE BIOPSIA HEPATICA DE
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION
HEPATICA-RENAL Y HEPATICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006**



**TABLA No. 10
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE BIOPSIA HEPATICA DE
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION
HEPATICO-RENAL Y HEPATICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006.**

Tipo de daño	Pacientes con daño hepático-renal N=10	Pacientes con daño hepático N=10
Hepatitis activa crónica	2	2
Esteatosis Macromolecular	1	0
Hepatitis autoinmune	0	1
Congestión hepática	0	1
Total	3	4

De los 20 pacientes estudiados los hallazgos histopatológicos de biopsia hepática en orden de frecuencia fueron: hepatitis activa crónica 4 (58%), esteatosis macromolecular 1 (14%), hepatitis autoinmune 1 (14%), congestión hepática 1 (14%).

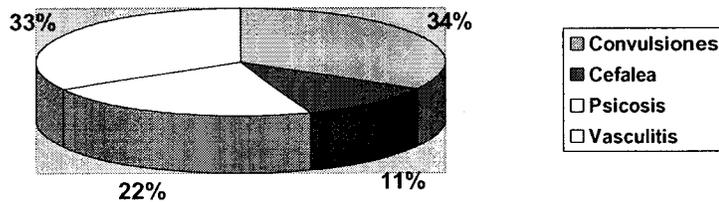
TABLA 11.
TIEMPO ENTRE EL INICIO DEL DAÑO HEPATICO Y LA APARICION DE
AFECCION RENAL, Y EL INICIO DEL DAÑO HEPATICO Y EL
DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-
2006

TIPO DE AFECCION	TIEMPO EN MESES
1. Hepático-renal	4 meses
2. Hepático-diagnostico de LES	3.5 meses

La media de tiempo entre el daño hepático y la aparición del daño renal fue de 4 meses. La media de tiempo entre el daño hepático y el diagnostico de LES fue de 3.5 meses.

De los 20 pacientes estudiados se encontraron como manifestaciones clínicas asociadas las siguientes:

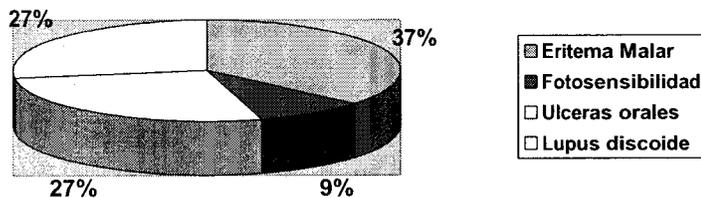
GRAFICA 14.
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA Y RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados 10 pacientes presentaron afección hepática y renal asociada, las alteraciones neurológicas en orden de frecuencia fueron: convulsiones 3 (34%), vasculitis 3 (34%), psicosis 2 (22%) cefalea 1 (11%).

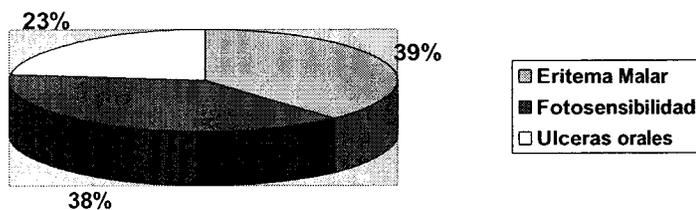
De los 10 pacientes con afección hepática ninguno presentó alteraciones neurológicas.

GRAFICA 15.
MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA Y RENAL EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL
PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados 10 pacientes presentaron afección hepática-renal, las alteraciones dermatológicas en orden de frecuencia fueron: eritema malar 4 (37%), úlceras orales 3 (27%), lupus discoide 3 (27%) y fotosensibilidad 1 (9%).

GRAFICA 16.
MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO CON ALTERACION HEPATICA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ DURANTE EL
PERIODO 2004-2006



De los 20 pacientes estudiados, 10 pacientes presentaron únicamente afección hepática, las alteraciones dermatológicas en orden de frecuencia fueron: eritema malar 5 (39%), fotosensibilidad 5 (39%), úlceras orales 3 (23%). Ningún paciente presentó lupus discoide.

VIII. DISCUSIÓN

La literatura reporta que los pacientes con LES tienen una probabilidad de presentar anomalías hepáticas en 25-50% durante algún periodo de su vida ^{13, 12, 41} sin embargo en la literatura pediátrica no existen estudios que determinen la incidencia así como las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con afectación hepático-renal. En el presente estudio se revisaron 174 expedientes de los cuales 20 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 10 con afección hepática y 10 con afección hepático-renal. Se encontró que el 35% de los pacientes (7/20) iniciaron con afección hepática lo cual concuerda con un estudio realizado por Rothfield's en adultos donde encontró que el 30% de los pacientes inicio con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático previo al diagnóstico. ¹³ El 5% de los pacientes con LES en el presente estudio presentaron afección hepática como lo reporta la literatura. ⁵

Las principales manifestaciones hepáticas encontradas en el presente estudio en el grupo de afección hepático-renal fueron: hepatomegalia 20% e ictericia 40%, así mismo en los pacientes solo con daño hepático: hepatomegalia 25% e ictericia 42%, lo que concuerda con un estudio realizado por Harvey y cols. en adultos, ellos encontraron hepatomegalia en el 35% de los pacientes, considerando que este dato puede variar del 2-55% dependiendo de la serie de casos; otro estudio hecho por Kofman y colaboradores también en adultos describió 25 pacientes con LES de los cuales 12% presentaron ictericia. ⁴¹

En el período 2004-2006 el número de pacientes con LES y afección renal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" fue de 98 pacientes, de estos se encontró que el 20.4% de los pacientes tuvieron daño hepático concomitante. Estos datos se correlacionan con un estudio realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el año 2003 sobre prevalencia de alteraciones hepáticas de pacientes con LES, donde se reportó que el 25% de los pacientes estudiados tuvieron afección hepático-renal.¹⁴ Los pacientes

con daño hepático y renal presentaron las siguientes características renales: leucocituria (29%), hematuria (19%), HTA y edema (11%) e IRA (4%).

Con respecto a las alteraciones de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de LES y afección hepático-renal, y hepática se encontró que en los pacientes con afección hepática la mayoría de las pruebas de funcionamiento hepático: bilirrubina directa, indirecta, aminotransferasa glutámico piruvica y oxalacética, así como fosfatasa alcalina, iniciaron con marcada elevación desde el diagnóstico y disminuyeron paulatinamente a los 12 meses de seguimiento, sin embargo nunca alcanzaron valores normales a excepción de la transaminasa oxalacética. Una probable explicación al aumento de las pruebas de función hepática al diagnóstico en estos pacientes, es que el principal órgano blanco afectado es el hígado lo cual puede sugerir datos de actividad de la enfermedad como lo mencionado en la literatura.¹³ Con respecto a la disminución de las pruebas de funcionamiento hepático a partir del primer trimestre se podría explicar por el inicio del tratamiento con esteroide y algún inmunosupresor (azatioprina), esto se relaciona con lo que reporta la literatura, en donde se menciona que la respuesta al tratamiento ocurre dentro de uno a tres meses de iniciado el mismo⁴², sin embargo se ha reportado que un pequeño porcentaje de los pacientes logran la remisión después de dos a cuatro años de tratamiento, lo cual podría explicar que las pruebas serológicas no alcanzan la normalidad a los doce meses de seguimiento.⁴²

Con respecto a los pacientes con afección hepática-renal se encontró una disminución de las pruebas de función hepática desde el primer trimestre, alcanzando valores normales a un año de seguimiento, con excepción de la deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina. Estos datos podrían explicarse ya que el 50% de los pacientes presentan nefropatía lúpica clase IV los cuales además de recibir tratamiento con esteroide, reciben pulsos con ciclofosfamida intravenosa, esto se confirma por el estudio realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el año 2003, en donde se reportó una correlación negativa con la dosis acumulada de pulsos de ciclofosfamida y disminución de pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubinas y aminotransferasas), lo cual

se pudiera correlacionar con un efecto terapéutico en el paciente con hepatitis asociada a LES.¹⁴

De las alteraciones renales los pacientes con daño hepático-renal presentaron una elevación de creatinina desde el inicio, con tendencia a la disminución a lo largo del seguimiento a un año, los pacientes con afección hepática tuvieron valores menores con respecto al grupo hepático-renal. La proteinuria fue exclusiva de los pacientes con afección hepático-renal presentando una disminución del 50% de la misma al año de seguimiento, lo cual se define como un criterio de respuesta al tratamiento según lo referido en la literatura.⁴³

Con respecto a la biopsia renal según la clasificación WHO, la clase IV fue el tipo de nefropatía mas frecuente en nuestro estudio en un 50% de los casos, lo cual concuerda con la literatura en donde se reporta en un 65%. La nefropatía clase IIb se encontró en 40% de los casos, reportada en 25% en estudios previos.⁶ Se observó un alto porcentaje de pacientes con daño hepático y renal que presentaron nefropatía clase IIb lo cual podría sugerir que la afección hepática puede ser un factor protector para el riñón.

De los 20 pacientes del estudio a 8 se les realizó biopsia hepática. Los hallazgos histopatológicos encontrados en los pacientes con daño hepático-renal fueron en orden de frecuencia: hepatitis activa crónica con actividad moderada II/IV y fibrosis moderada II/IV en 2 pacientes (67%) y esteatosis macromolecular en 1 (33%). Los hallazgos en los pacientes solo con daño hepático fueron los siguientes: hepatitis activa crónica actividad moderada II/IV y fibrosis acentuada III/IV en 2 pacientes (40%), hepatitis autoinmune actividad acentuada III/IV y fibrosis acentuada III/IV en 1(20%) y congestión hepática en 1(20%). En la literatura las alteraciones más frecuentes fueron: esteatosis, congestión hepática y hepatitis activa crónica, reportando fibrosis en 0.8%.¹³

11

El promedio de tiempo transcurrido entre la aparición del daño hepático-renal fue de 4 meses. La media de tiempo entre el inicio del daño hepático y el diagnóstico de LES fue de 3.5 meses, la literatura reporta que las

manifestaciones hepáticas pueden aparecer desde 4 años previos al diagnóstico de LES hasta 5 años después del diagnóstico.¹²

Se encontraron manifestaciones clínicas asociadas en ambos grupos, dentro de las manifestaciones neurológicas encontradas en el grupo con alteración hepática-renal se encontraron convulsiones, vasculitis, psicosis y cefalea, esto concuerda con los estudios realizados por Sibbit y cols. en donde se estudiaron 55 pacientes pediátricos y encontraron resultados similares (convulsiones 47%, cefalea 36%, psicosis 12%).¹ Otro estudio hecho por Hall y cols. en adultos en donde estudiaron pacientes con LES y afección hepática demostraron que de 89 pacientes solamente 1% tuvo alteraciones neurológicas, lo que concuerda con nuestro estudio donde ninguno de los pacientes con LES y afección hepática presentaron alteraciones neurológicas.¹²

Se encontró que de las manifestaciones dermatológicas de los pacientes con LES con afección hepática-renal, y hepática fueron similares a excepción que ningún paciente con daño hepático presentó lupus discoide y estos pacientes presentaron mayor número de casos de fotosensibilidad (39% vs. 9%),¹ esto es similar a los estudios realizados por Runyon y cols. en adultos donde estudiaron 206 pacientes con LES y afección hepática, no encontrando lupus discoide en ninguno de los pacientes, y 21% presentaron fotosensibilidad.¹²

IX. CONCLUSIONES

De los 174 pacientes con diagnóstico de LES se encontró que el 5% presentó alteración hepática en general durante algún momento de la evolución de la enfermedad y de los 20 pacientes que se incluyeron en el presente estudio con daño hepático y hepático-renal se encontró que el 35% de ambos grupos iniciaron con afección hepática previo al diagnóstico de LES.

De los 20 pacientes estudiados, se encontraron diferencias en el comportamiento de las pruebas de función hepática a los 12 meses de seguimiento (bilirrubina directa, indirecta, aspartato y alalino aminotransferasa, fosfatasa alcalina) en ambos grupos. Estas pruebas fueron más elevadas durante el inicio en los pacientes con LES y afección hepática, con una disminución a lo largo del seguimiento a un año de evolución sin llegar a valores normales, en comparación con los pacientes con daño hepático-renal los cuales al año de evolución si alcanzaron valores normales de las mismas, estas diferencias pueden ser explicadas por los diferentes tratamientos que recibieron ambos grupos.

Dentro de las principales manifestaciones clínicas hepáticas que presentaron los pacientes con LES y afección hepática y hepática-renal fueron ictericia y hepatomegalia, así mismo el principal hallazgo histopatológico de biopsia hepática en ambos grupos fue hepatitis activa crónica. Se encontraron diferencias en las manifestaciones neurológicas y dermatológicas asociadas en ambos grupos. Dentro de las manifestaciones neurológicas que presentaron los pacientes con daño hepático-renal fueron convulsiones, cefalea, psicosis y vasculitis, ninguno de los pacientes con afección hepática presentó manifestaciones neurológicas, lo que podría sugerir que estos pacientes presentan algún grado de protección ya que el principal órgano afectado es el hígado. Las manifestaciones dermatológicas encontradas en los pacientes con afección hepática-renal fueron las siguientes: eritema malar, úlceras orales, lupus discoide y fotosensibilidad, en comparación con los pacientes que únicamente presentaron daño hepático en donde se encontró que ningún paciente presentó lupus discoide.

Se encontró que el promedio de tiempo entre el inicio del daño hepático y renal fue de 4 meses, y el inicio entre el daño hepático y el diagnóstico de LES fue de 3.5 meses no encontrando ninguna diferencia, lo cual no tiene ninguna relevancia.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy, J, Petty R, Laxer, R, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th edition. elsevier saunders. 2005. pp. 342-366.
2. Lahita, Robert. Systemic Lupus Erythematosus 3th edition. Academic press. 1999. pp. 747-760.
3. Lahita R, Chiorazzi, N, Reeves, W. Tratado de Enfermedades autoinmunitarias. 1era edición. Editorial McGraw-Hill-interamericana 2000 pp. 575-583.
4. Provost TT., Arnet F, Reichlin M. C2 deficiency, lupus erythematosus and anticytoplasmic Ro (SSA antibodies). Art and Rheum 1983;26: 1279-1282.
5. Walravens PA, Chase HP: The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. Am J Dis Child 130: 929-933, 1976.
6. Perfumo F, Martin A. Lupus nephritis in children. Lupus 2005;14:83-88.
7. Cameron JS: Lupus nephritis in childhood and adolescence. Pediatr Nephrol 8: 230-249, 1994.
8. Tumlin James A. Lupus Nephritis: Novel immunosuppressive modalities and future directions. Sem Nephrol 1999;19:67-76.
9. Ginzler EM, Nicastrì AD, Chen CK et al: Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. N Engl J Med 291: 693-696, 1974.
10. Tapia E Alex A. Tesis; Alteraciones clínico laboratoriales tempranas asociadas a nefropatía proliferativa en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado en la infancia. Sept. 2001:1-27.

11. Atsumi T, Sagawa A, Amasaki Y, et al. Severe hepatic involvement without inflammatory changes in systemic lupus erythematosus: report of two cases and review of the literature. *Lupus* 1995; 4: 225-228.
12. Runyon B MD, LaBrecque D MD, Anuras S. The Spectrum of Liver disease in Systemic Lupus Erythematosus. Report of 33 Histologically-Proved Cases and Review of the Literature. *The American Journal of Medicine* 1980;69:187-194.
13. Kaw R., Gota C, Bennett A. Lupus-related Hepatitis: Complication of Lupus or Autoimmune Association? Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci.* 2006; 4:813-818.
14. Coronel Leticia D. Tesis. Prevalencia de alteraciones hepáticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Agosto 2004.
15. Abraham S, Begur S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoinmmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:123-129.
16. Barker MH, Capss RB, Allen FW. Chronic hepatitis in the Mediterranean theatre. *JAMA* 129: 653. 1943
17. Joske RA, King WE: The "LE cell" phenomenon in active chronic hepatitis. *Lancet* 2: 477, 1955.
18. Mackay IR, Taft Li, Cowlin DC: Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956, 2: 1323.
19. Payne JA. Chronic hepatitis: pathogenesis and treatment. *Diseas-a-Month* 1988; 34:109-59

20. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954;33: 291-437.
21. Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ. Aparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1955;95:669-76.
22. Hiromasa J, ABE K, Yokokawa J, et al. Autoimmune Hepatitis accompanied by Systemic Lupus erythematosus. *Internal Medicine* 2004, 43: 258-262.
23. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K et al. The liver in systemic lupus erythematosus pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 23: 1151-1158.
24. Walravens PA, Chase HP. The prognosis of childhood in systemid lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1976;130:929.
25. Gibson T Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8:752.
26. Kooy Adriaan MD. How to Diagnose Autoimmune Hepatitis in Systemic Lupus Erythematosus? *Hepatology* 1996;23:936-938.
27. Penna F, Mota J, Valadares M y cols, Doenças do fígado e das vias biliares na infância. Parte 2. *MEDSI*. 1999. pp. 121-149.
28. Mukay M, Bohgaki T, Notota A, et al. Liver dysfunction due to apoptosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:74-77.
29. Gibson T Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982;8:752.

30. Golding P MD, Smith M MD Williams R MD. Multisystem involvement in chronic liver disease. *The Am J of Med* 1973;55:772-782.
31. Teh LS, Isenberg DA: Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 37:307-315, 1995.
32. Takahashi K, Takasaki S, Morita C, et al. Autoimmune hepatitis with membranous glomerulonephritis. *Journal of Gast and Hepatol*, 2001;16:356-359.
33. Whittingham S, Mackay IR, Irwin J: Autoimmune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle and renal glomerular cells. *Lancet* 1966;1:1333.
34. Silva H, Hall EW, Hill KR, Shaldon S, et al. Renal involvement in active "juvenile" cirrhosis *J Clin Path* 1965;18:157.
35. Johnson GD , Holborrow EJ, Glynn LE. Antibody to liver in lupoid hepatitis. *Lancet* 1966;2:416.
36. Williamson N, Housley J, Hulme A, Wall PG: Autoimmune hepatitis. *Lancet* 1966;2:286.
37. Penner E. Nature of immune complexes in autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:304-8.
38. Tsurui N, Komatsu M, Yagisawa H et al. A case of lupoid hepatitis associated with glomerulonephritis: Concerning the findings of renal lesion by immunofluorescence microscopy. *Jpn J Gastroenterol*. 1988;85:1114-18.
39. Yamasaki, Satoshi, Origuchi, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Modern Rheumatology*. 2004;5:169-173.

40. Morris RC, Fudenberg HH: Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. *Medicine (Balt)* 1967;46:57.
41. Youssef W, Tavill A MD. Connective Tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroent.* 2002; 35(4):345-349.
42. Krawitt Edgard MD. Autoimmune Hepatitis: Classification, Heterogeneity, and Treatment. *The American Journal of Medicine.* 1994;96:(suppl 1A) 1A-23S- 1A-26S.
43. Renal Disease Subcommittee of the ACR ad Hoc Committee on SLE response criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arth and Rheum.* 2006; 54:421-432.

XIII. ANEXO

Anexo 1.

Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico según el Colegio Americano de Reumatología (1982)

ACR 1982	ACR 1997
Eritema malar	Eritema malar
Lupus discoide	Lupus discoide
Fotosensibilidad	Fotosensibilidad
Úlceras orales o nasales	Úlceras orales o nasales
Artritis no erosiva	Artritis no erosiva
Nefritis	Nefritis
Proteinuria > 0.5g/día	Proteinuria > 0.5g/día
Cilindruria	Cilindruria
Alteraciones neurológicas	Alteraciones neurológicas
Convulsiones	Convulsiones
Psicosis	Psicosis
Pleuritis o pericarditis	Pleuritis o pericarditis
Citopenias	Citopenias
Inmunológicos positivos	Inmunológicos positivo
anti-DNA	anti-DNA
anti-Sm	anti-Sm
células LE	anticuerpos antifosfolípidos:
VDRL falso positivo	1. anti-cardiolipinas IgG ó IgM
ANAs positivos	2. anti-coagulante lúcido
	3. VDRL falso positivo
	ANAs positivos

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

1. Fecha de recolección: _____
 2. No de expediente: _____ 3. Edad: _____ 4. Sexo: Masculino () Femenino ()
 5. Edad al momento del diagnóstico: _____
 6. Tiempo transcurrido entre el inicio de las alteraciones hepáticas y la aparición de la afectación renal: _____

7. Primera manifestación clínica de afección hepática:

- a. Hepatomegalia
- b. Ictericia
- c. Hipertensión portal
- d. Ascitis
- e. Red venosa colateral
- f. Hemorragia del tubo digestivo
- g. Otros

8. Primera manifestación clínica renal:

- a. edema
- b. ascitis
- c. HTA
- d. otros

9. Exámenes de laboratorio

Laboratorios	Al dx. de LES	1era alteración hepática	1era alteración renal	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
Hb							
Leucocitos							
Linfocitos totales							
Plaquetas							
VSG							
Reticulocitos							
BD							
BI							
TGO							
TGP							
FA							
DHL							
Albúmina							
Globulinas							
Urea							
Creatinina							
Cloro							
Sodio							
Potasio							
Magnesio							
Proteinuria de 24 horas							
Hematuria							
Piuria							
Cilindruria							
Depuración							

de CR en orina de 24 horas							
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

11. Biopsia Hepática

Tiempo transcurrido entre la realización de la biopsia hepática y el diagnóstico de LES: _____

Hallazgos hispatológicos

Arteritis hepática	
Esteatosis	
Cirrosis Hepática	
Hepatitis activa crónica	
Hepatitis autoinmune	
Hepatitis reactiva inespecifica	
Colangitis	
Cirrosis biliar primaria	
Hiperplasia nodular regenerativa	
Congestión hepática	
Hepatitis C	
Hepatitis inducida por medicamentos	

12. Biopsia Renal

Tiempo transcurrido entre la afectación hepática y la realización de la biopsia renal: _____

Hallazgo histopatológicos

Clase I: Normal	
Clase IIa: Cambios mínimos	
Clase IIb: Glomerulonefritis mesangial	
Clase III: Proliferación focal y segmentaria	
Clase IV : Glomerulonefritis proliferativa difusa	
Clase V : Glomerulonefritis membranosa	
Clase VI: Esclerosis Glomerular	

13. Serologías

Laboratorio	Al inicio de la alteración hepática	Al inicio de la alteración renal	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
Hepatitis A						
Hepatitis B						
Hepatitis C						
EBV						
CMV						

14. Otros órganos afectados

SNC (convulsiones, cefalea, psicosis, vasculitis, afección de pares craneales, otros)	
Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica , leucopenia, linfopenia, trombocitopenia)	
Piel y mucosas (eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales o nasales, lupus discoide)	
Músculo esquelético (artritis no erosiva, miositis)	
Corazón (pericarditis, mió cardiopatía, endocarditis de Libman Sacks)	
Pulmón (derrame pleural, hemorragia pulmonar, neumonitis intersticial)	