



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**"DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PERFIL  
DE LOS DIFERENTES PATRONES DE AUTOANTICUERPOS EN  
79 PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**



**TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
E S P E C I A L I S T A E N  
A L E R G I A E I M M U N O L O G Í A  
C L Í N I C A P E D I Á T R I C A  
P R E S E N T A  
DRA. NORMA DEYANIRA LÓPEZ LARA**



**TUTOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES**

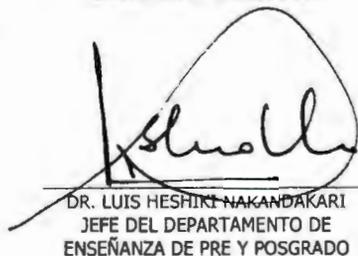
**MÉXICO, D.F.**

**2004**

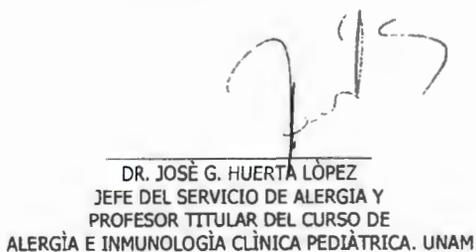
**"DESCRIPCION DE LA PRESENTACION CLINICA Y PERFIL DE LOS DIFERENTES  
PATRONES DE AUTOANTICUERPOS EN 79 PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**



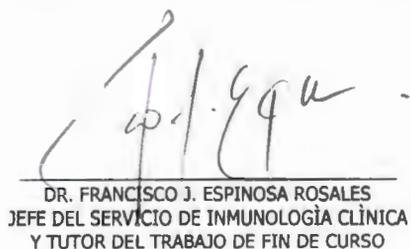
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ G. HUERTA LÓPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIYA Y  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ALERGIYA E INMUNOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA. UNAM



DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES  
JEFE DEL SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLÍNICA  
Y TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO

**ÍNDICE**

1.-	Resumen	1
2.-	Antecedentes	2
3.-	Objetivos	5
4.-	Tipo y diseño de estudio	5
5.-	Material y métodos	6
6.-	Análisis estadístico	7
7.-	Resultados	8
8.-	Discusión	15
9.-	Conclusión	17
10.-	Bibliografía	18
11.-	Anexos	20

## "DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PERFIL DE LOS DIFERENTES PATRONES DE AUTOANTICUERPOS EN 79 PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"

Dra. Norma Deyanira López Lara <sup>1</sup>, Dr. Francisco Espinosa Rosales <sup>2</sup>.

Médico egresado del curso de Alergia e Inmunología <sup>1</sup>, Jefe del servicio de Inmunología Clínica <sup>2</sup>  
del Instituto Nacional de Pediatría.

**Antecedentes:** El lupus eritematoso sistémico (LES), es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, principalmente contra DNA de doble-cadena, ribonucleoproteínas y fosfolípidos de membrana. Alrededor del 15- 20% de todos los casos de LES se manifiestan durante la infancia.

**Objetivo:** Describir la presentación clínica y perfil de los diferentes patrones de autoanticuerpos en los pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico.

**Material y Método:** Se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de LES (4 o más criterios del CAR) del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de octubre 2003 a septiembre del 2004. Es un estudio pre-eliminar descriptivo, de la cohorte del proyecto de investigación " Polimorfismos en genes candidatos y su asociación con LES de inicio en la edad pediátrica". Se analizaron las diversas manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio y los diferentes grupos de autoanticuerpos.

**Resultados:** Estudio preeliminar donde se incluyeron 79 pacientes en donde se encontró en el anticuerpo anti-DNA la asociación más significativa con la pérdida de peso, con un OR de 3.21 (IC 95% 0.95-10.882) y con leucopenia con un OR 2.92 (IC 95% 0.89-9.55). El autoanticuerpo anti-Ro, fue significativo con la pérdida de peso, la eritrocituria y las úlceras orales.

El autoanticuerpo anti-La presentó una asociación importante con valvulopatía con OR 14.88 ( IC 95% 1.22-18.25), y una asociación como efecto protector con hepatitis OR de 0.7 (IC 95% 0.65-0.86). El anticuerpo anti- Sm, tuvo una asociación con las manifestaciones neuropsiquiátricas con un OR 2.3 (IC 95% 1.012-8.85) y psicosis 3.85(IC 95% 1.097-13.56).El anticuerpo anti-RNP, tuvo asociación con la pérdida de peso con un OR 5.85(IC 95% 1.819-18.817). En el grupo de los autoanticuerpos anti-fosfolípidos la asociación más fuerte es con el autoanticuerpo anti-b2gp1 relacionado con la anemia hemolítica; el autoanticuerpo anti-coagulante lúpico con la trombosis venosa, trombosis, neuropsiquiátricos, hepatitis, proteinuria, cilindriuria y la presencia de anti-cardiolipina con la depuración menor de creatinina menor de 100ml/min/1.73 y la proteinuria.

**Conclusión:** Encontramos diferencias significativas entre las diferentes manifestaciones clínicas y los diferentes autoanticuerpos lo cual refleja la gran complejidad de la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico. Debemos considerar que sus mecanismos de inmunopatogenia no sólo se relaciona con un solo grupo de autoanticuerpo sino que es una enfermedad multifactorial, lo que la hace tan variada tanto para estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes.

## **ANTECEDENTES**

El lupus eritematoso sistémico (LES), es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, principalmente contra DNA de doble-cadena, ribonucleoproteínas y fosfolípidos de membrana(1). Esta enfermedad se presenta con una prevalencia aproximada de 1 por cada 2,000 habitantes, aunque varía en los distintos grupos étnicos y raciales, aunque con predominio en afroamericanos, orientales e hispanos (2). Alrededor del 15- 20% de todos los casos de LES se manifiestan durante la infancia y se ha documentado la presencia de antecedentes familiares de LES, en el 25% de los niños con la enfermedad (3).

El cuadro clínico es el resultado del depósito de complejos inmunes o secundario a la acción específica de autoanticuerpos contra antígenos celulares específicos, lo que conduce a la inflamación generalizada del tejido conectivo, a vasculitis y en general afectando a una amplia variedad de órganos y sistemas. En los niños se manifiesta de una forma más grave que en los adultos, es diagnosticado más comúnmente en la etapa de la adolescencia y rara vez se manifiesta antes de los 5 años.

La etiología exacta de LES aun se desconoce y los mecanismos patogénicos han sido parcialmente dilucidados. El LES es un trastorno multifactorial causado por la interacción entre múltiples genes y el medio ambiente(4). Esta enfermedad se ha descrito como una pérdida del control de las funciones inmunológicas y del autoreconocimiento. En esta entidad se reconoce la alteración en dos características: la disregulación de la función por los linfocitos y el desarrollo de autoanticuerpos, así como defecto en la eliminación de los complejos inmunes y de las células autorreactivas (5-6). Los anticuerpos antinucleares son lo más característicos y su presencia se documenta en más del 95% de los pacientes. Los anticuerpos anti-DNA doble cadena (Aa-DNAn) y anti- Sm (Aa-Sm) son específicos para LES y en efecto su presencia se incluye en los criterios para diagnóstico de LES (7,8).El LES es una enfermedad multifactorial que resulta de la interacción de múltiples genes con el medio ambiente y parece ser que existe una correlación inversa entre la edad de inicio de la

enfermedad y la influencia de los factores genéticos. En adición, algunos genes no MHC polimórficos se han reportado con el LES. Estos incluyen a genes que codifican a la proteína de unión a manosa (MBP), factor de necrosis tumoral alfa, receptor de células T para IL-6, IL-10, CR1, FC gama RIIA, FC gama RIIIA (ambos receptores FC de Ig G). La deficiencia del gen que codifica a PDCD 1 y el polimorfismo de Fc gama RIIA se ha asociado con nefritis lúpica en la población hispana. Todos estos conocimientos genéticos soportan que el LES es una enfermedad poligénica (9,10).

Las manifestaciones clínicas del LES en niños son similares a las observadas en el paciente adulto, aunque la nefritis se presenta en un 67-82% en niños y en adultos es del 33-53%, lo mismo ocurre con la afección hematológica y los trastornos neuropsiquiátricos que se han observado en más del 30% de los casos pediátricos (11).

Se ha referido que existe relación entre la presencia de anti-DNA y glomerulonefritis, primero por que los pacientes presentan reducción de los valores totales del complemento hemolítico, y por tener éstos autoanticuerpos predilección a depositarse en el riñón, sugiriendo que el complejo inmune DNA-Aa-DNA, es el principal mediador de la inflamación.

El grupo de autoanticuerpos detectados en el LES que van dirigidos contra las ribonucleoproteínas son el anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anti-RNP y anti-Sm. El anti-Ro son detectados principalmente en el lupus neonatal (95%), lupus cutáneo subagudo (70%), LE discoide (20%). El anti-Ro/La son asociados con fotosensibilidad y vasculitis. El anticuerpo anti-Sm se presenta en el 15-40% de los casos. El anti-RNP puede ser detectado en el 30% de los pacientes con LES (12).

Otro grupo de anticuerpos se han descrito por su asociación principalmente con las alteraciones hematológicas en el LES, como son los autoanticuerpos anti-fosfolípidos.

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes cuyo costo socioeconómico hace indispensable conocer los factores que participan en la etiología de esta enfermedad crónica para

poder entender su patogénesis y mejorar las estrategias preventivas, de diagnóstico y de tratamiento por tal motivo, en el servicio de Inmunología se investiga la fisiopatogenia en la susceptibilidad para desarrollar LES en pacientes pediátricos, por lo que la siguiente tesis representa la primera parte de esta investigación, que es describir la presentación clínica y perfil de diferentes patrones de autoanticuerpos en pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico, que forman parte de la cohorte del proyecto de investigación "Polimorfismos en genes candidatos y su asociación con lupus eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica".

## **OBJETIVOS**

1. Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos mexicanos con LES que acuden al servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Conocer el perfil de autoanticuerpos presentes en los pacientes pediátricos mexicanos con LES en control en el servicio de Inmunología del INP.
3. Determinar si existe asociación entre la presencia de los diferentes autoanticuerpos y las diferentes manifestaciones clínica de la enfermedad.

Según la clasificación del estudio, es retrospectivo ya que toda la información se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos. Transversal, por realizarse sólo una medición, sin pretender analizar la evolución de ésta. Descriptivo por tratarse de describir la asociación entre varias variables de una misma población y finalmente es observacional ya que sólo se describirá y medirá el fenómeno sin realizar alguna intervención que cambiará la evolución de la enfermedad.

## **MATERIAL Y METODOS**

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de LES en control de la consulta externa de Inmunología del INP, en el período de octubre del 2003 a septiembre del 2004.
2. Diagnóstico de LES en base a 4 o más criterios del CAR.
3. Edad menor de 18 años.
4. Ambos géneros.

Criterios de exclusión:

1. Aquellos casos en los que la información tomada del expediente clínico este incompleta.

Se registraron las siguientes variables: sexo, edad al inicio de los síntomas, edad al momento de hacer el diagnóstico, antecedentes heredo-familiares de enfermedad autoinmune, número de criterios de la clasificación del CAR para LES. Síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, fatiga, y dentro de las manifestaciones mucocutáneas: eritema malar, fotosensibilidad, lesiones discoides, alopecia, vasculitis, fenómeno de Raynaud y adenopatías. En los datos musculoesqueléticas: artralgias, artritis y mialgias. En las manifestaciones neuropsiquiátricas: convulsiones, cefalea, corea, mielitis transversa, neuropatía periférica, psicosis, enfermedad vascular cerebral y síndrome cerebeloso.

En las manifestaciones cardiovasculares: pericarditis, miocarditis y valvulopatía. En la afección pulmonar: pleuritis, neumonitis, hemorragia e hipertensión pulmonar. En las manifestaciones gastrointestinales se investigó hepatitis, pancreatitis, peritonitis y hepatoesplenomegalia. En las alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y linfopenia. En lo renal se valoró datos de proteinuria persistente > 0.5 g, eritrocituria, cilindriuria, elevación de creatinina sérica, disminución de la depuración de creatinina < 100ml/min/1.73, hipertensión arterial. También se investigó la presencia de eventos trombóticos.

En forma complementaria se analizaron los diferentes autoanticuerpos: ANAs, anti- DNA nativo, y desnaturalizado, anti- Sm, anti-Ro, anti-La, Anti-RNP y el grupo de los autoanticuerpos anti-fosfolípidos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se describió la información mediante medidas de dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables numéricas. Se efectuó un cálculo bivariado y el de regresión logística. Se estimó el Odds ratios= OR de disparidad ligando la presencia del autoanticuerpo positivo con las manifestaciones clínicas. Se aplicó un análisis estadístico a través del sistema SPSS versión 10.0 para Windows.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 79 pacientes que reunían los criterios de inclusión en el estudio. Sesenta y siete fueron mujeres y 12 varones, con una relación mujer:varón de 5.5:1.

El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 11.4 años  $\pm$  DS 2.99 y al momento de hacer el diagnóstico de LES fue de 12.45  $\pm$  3.24 años. Los pacientes incluidos cumplían en promedio con 5.48 criterios de los establecidos por el CAR para el diagnóstico de LES. Se encontró antecedente heredo-familiar de autoinmunidad en 14 casos (17.72%), de los cuales en 10 se refirió como la existencia de LES (12.65%) y en 4, artritis reumatoide (5.06%).

### **Cuadro clínico.**

Al evaluar los síntomas constitucionales que refirieron los pacientes durante su evaluación, el más frecuente fue fiebre que se presentó en 50 casos ( 63.29%), seguida por fatiga en 34 (43.03%) y, finalmente pérdida de peso en 17 (21.51%).

Las manifestaciones clínicas mucocutáneas más comunes fueron el eritema malar en 43 niños, fotosensibilidad y las úlceras orales/nasales en 27, seguidos por la vasculitis cutánea, alopecia, lesiones discoides, fenómeno de Raynaud y adenopatías cervicales (Tabla 1).

La referencia de artralgias fue la manifestación musculoesquelética más común (41 casos 51.89%), la artritis en 40 (50.63%) y mialgias en 8 casos (10.12%).

Los datos clínicos neuropsiquiátricos se presentaron en 32 pacientes (50%), siendo más común la psicosis y cefalea en 13 pacientes, seguido por convulsiones en 11, neuropatía periférica en 4, enfermedad vascular cerebral en 3, síndrome cerebeloso y la mielitis transversa en un solo caso cada una.

La afección cardiovascular más frecuente fue la presencia de pericarditis en 10 casos, seguido de miocarditis en 3, insuficiencia tricuspídea en 2, e insuficiencia mitral en un caso.

La pleuritis fue la más frecuente afección pulmonar en 11 casos( 13.92%) y la neumonitis se documentó sólo en 3 casos ( 3.79%).

En la tabla 2 se presentan las manifestaciones gastrointestinales, donde se observó predominio de afección hepática.

Se reportaron 5 casos que presentaron trombosis (6.32%), siendo más común la trombosis venosa en extremidades inferiores en 4 casos (5.06%) y sólo un caso a nivel pulmonar (1.26%). No se reportaron casos de trombosis arterial.

Algunas manifestaciones clínicas poco frecuentes como el hipotiroidismo se presentó en 2 casos (2.53%), y uveítis en un paciente (1.26%).

### **Resultados de laboratorio.**

Como se muestra en la tabla 3, la linfopenia fue la alteración hematológica más frecuentemente observada.

En lo que se refiere a la valoración renal, se documentó nefritis en 50 casos (63.29%). En la tabla 4 se presentan las manifestaciones a este nivel.

### **Parámetros Inmunológicos.**

Setenta y ocho de los 79 pacientes incluidos (98.7%) tuvieron títulos elevados de anticuerpos antinucleares. En la tabla 5, se presentan el número de casos en los que se detectaron los diferentes autoanticuerpos descritos en LES.

Se realizó un análisis bivariado para buscar la asociación entre la presencia de alguna manifestación clínica y los diferentes autoanticuerpos descritos en LES. En la tabla 6 se presentan los resultados del análisis de los anticuerpos anti DNA nativo, en donde se observa que la correlación más fuerte es con la presencia de leucopenia. Se observa una asociación inversa, es decir "protectora" para la presencia de fenómeno de Raynaud.

La asociación más significativa del anti-DNA desnaturalizado fue con la pérdida de peso, con un OR de 3.21 (IC 95% 0.95-10.882) y con leucopenia OR 2.92 (IC 95% 0.89-9.55).

En la tabla 7, los resultados del análisis con el autoanticuerpo anti-Ro, se describe que la asociación más significativa es con la pérdida de peso, seguida por la entrocituria y las úlceras orales.

El autoanticuerpo anti-La presentó una asociación mayor con valvulopatía con OR 14.88 (IC 95% 1.22-18.25), y una asociación como efecto protector con hepatitis OR de 0.7 (IC 95% 0.65-0.86).

El autoanticuerpo anti- Sm, tuvo mayor significancia con las manifestaciones neuropsiquiátricas OR 2.3 (IC 95% 1.012-8.85), psicosis 3.85(IC 95% 1.097-13.56), y finalmente con efecto protector con corea con OR de 1.06 (IC 95% 0.947-1.184).

Con respecto al anticuerpo anti-RNP, su asociación con la valvulopatía fue de un OR de 6.94 (IC 95% 0.59-81.271), con la pérdida de peso presentó significancia de un OR 5.85(IC 95% 1.819-18.817), y la que menos tuvo asociación fue con linfopenia con un OR de 0.80(IC 95% 0.70-0.08).

En la tabla 8 se muestran los resultados de la asociación y el riesgo estimado del grupo de los autoanticuerpos anti-fosfolípidos con algunas de las manifestaciones del LES, donde se observa

que la asociación más fuerte con OR mayores de 2 es en el autoanticuerpo anti-b2gp1 relacionado con la anemia hemolítica; el autoanticuerpo anti-coagulante lúpico con la trombosis venosa, trombosis, neuropsiquiátricos, hepatitis, proteinuria, cilindriuria y la presencia de anti-cardiolipina se asocio con la depuración menor de creatinina menor de 100ml/min/1.73 y protehura.

**Tabla 1. Signos mucocutáneos.**

Signo	Número de casos	%
Eritema malar	43	54.43
Fotosensibilidad	27	34.17
Ulceras orales/nasales	27	34.17
Vasculitis cutánea	22	27.84
Alopecia	15	18.98
Lesiones discoides	9	11.39
Fenómeno de Raynaud	4	5.06
Adenopatias	4	5.06

**Tabla 2. Manifestaciones gastrointestinales.**

Manifestación	Número de casos	%
Hepatitis	17	21.51
Hepatoesplenomeglia	7	8.86
Dolor abdominal	7	8.86
Diarrea	5	6.32
Ascitis	4	5.06
Pancreatitis	1	1.26
Vasculitis abdominal	1	1.26

**Tabla 3. Alteración Hematológica.**

<b>Parámetro</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Linfopenia	67	84.81
Leucopenia	36	45.56
Anemia Hemolítica	32	40.50
Trombocitopenia	31	39.24

**Tabla 4. Alteración Renales.**

<b>Parámetro</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Eritrocituria	39	49.36
Proteinuria	30	37.97
Cilindriuria	24	30.37
Hipertensión arterial	20	25.31
Depuración de Cr < 100ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19	24.05
Elevación de creatinina > 1.5mg/dl	12	15.18
*Biopsia: OMS I:	2	
OMS IV:	1	
OMS V:	1	

**Tabla 5. Parámetros Inmunológicos.**

Parámetro	Número de casos	%
<b>ANA</b>	78	98.73%
<b>Anticuerpos antifosfolípidos</b>	65	82.27
1. Anticardiolipina	60	75.94
2. Anti-b2gp1	36	45.56
3. Anticoagulante lúpico	11	13.92
<b>Anti-DNA nativo</b>	55	69.62
<b>Anti-Ro</b>	19	24.05
<b>Anti-RNP</b>	19	24.05
<b>Anti-Sm</b>	18	22.78
<b>Anti-DNA desnaturalizado</b>	15	18.98
<b>Anti-La</b>	11	13.92

**Tabla 6. Asociación y riesgo estimado de las manifestaciones clínicas con la presencia de anti-DNA positivo.**

Manifestaciones Clínicas	<sup>a</sup> P valor	OR	IC 95%
Fenómeno de Raynaud	0.042	0.123	0.012-1.257
Leucopenia	0.016	3.6	1.24-10.45

Datos comparados con la prueba de Chi<sup>2</sup>. Se muestran los valores <sup>a</sup> P < 0.10

**Tabla 7. Asociación y riesgo estimado de las manifestaciones clínicas con la presencia de anti-Ro positivo.**

Manifestaciones Clínicas	<sup>a</sup> P valor	OR	IC 95%
Pérdida de peso	0.013	4.12	1.3-13.06
Eritrocituria	0.058	2.83	0.95-8.46
Ulceras orales	0.053	2.81	0.97-8.12

Datos comparados con la prueba de Chi<sup>2</sup>. Se muestran los valores <sup>a</sup> P < 0.10

**Tabla 8. Asociación y riesgo estimado de las manifestaciones clínicas con la presencia de anti-fosfolípidos positivos.**

Autoanticuerpo	Manifestaciones clínicas	P valor	OR	IC 95%
Anti-b2gp1	Anemia hemolítica	0.043	2.57	1.025-6.461
	Fotosensibilidad	0.042	0.36	0.134-0.97
	Mialgias	0.08	4.1	0.773-21.740
Anti-coagulante lúpico	Trombosis	0.002	12.375	1.79-85.58
	Trombosis venosa	0.001	25.125	2.328-271.19
	Hepatitis	0.039	3.89	1.018-14.86
	Neuropsiquiátricos	0.02	4.89	1.185-20.166
	Pérdida de peso	0.039	3.89	1.018-14.86
	Proteinuria	0.06	3.42	0.908-12.91
	Cilindruria	0.062	3.33	0.905-12.272
Anti-cardiolipina	Proteinuria	0.023	4.36	1.101-1.419
	Depuración de creatinina < 100 ml/min/1.73	0.03	7.714	0.956-62.245

Datos comparados con la prueba de Chi<sup>2</sup>. Se muestran los valores <sup>a</sup> P < 0.10

## **DISCUSIÓN**

El predominio del sexo en mujeres fue similar con lo reportado en la literatura (2,11) con una relación mujer: hombre de 4:1. El inicio del LES antes de los 5 años es raro. Los niños en nuestro grupo de estudio tuvieron una edad promedio de inicio de la enfermedad en la adolescencia, como ya se ha publicado por otros autores (13).

De las manifestaciones clínicas encontradas en nuestro estudio, la fiebre, fatiga y la pérdida de peso fueron las más frecuentes, seguidas por las manifestaciones mucocutáneas y neuropsiquiátricas (8).

Se ha demostrado por otros autores que la anemia hemolítica ocurre en aproximadamente 5-10% y la trombocitopenia en un 20-40% de los pacientes con LES(4) , en cambio encontramos que más del 80% de nuestros pacientes su afección principal fue linfopenia, seguida por leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia en aproximadamente el 40%.

La enfermedad renal es una de las complicaciones más severas del lupus eritematoso sistémico. En dos terceras partes de los pacientes la llegan a presentar en algún estadio de la enfermedad. Las manifestaciones de nefritis lúpica reportadas son desde la proteinuria asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva , y un 11-18% de las nefritis lúpicas terminan en IRC en aproximadamente 5 años(12,14,15). Nosotros encontramos similares resultados, la eritrocituria fue la afección más frecuente en un 49%, seguida por proteinuria, cilindriuria en un tercio de los pacientes y los datos de insuficiencia renal en un 25%, aclarando que todos presentaron esta complicación previo al diagnóstico y manejo en nuestro servicio.

En nuestros pacientes los anticuerpos antinucleares fueron positivos e incluso mayor a la reportada en la literatura 95%(1).

La presencia de los anticuerpos anti-DNA nativo correlacionó con leucopenia, y en cambio no se demostró asociación con anemia hemolítica ni con trombocitopenia como se demuestra en la

literatura(11).

El anti-DNA desnaturalizado se correlacionó con la pérdida de peso, ocurriendo lo mismo con el anticuerpo anti-RNP y anti-Ro, lo que explicaría en parte alguna contribución en algunos casos con gran afección en su estado ponderal, a diferencia de lo descrito donde el anti-Ro esta más asociado a las alteraciones cardiacas (18) y el anti-RNP es más característico de EMTC pero sin asociación con la pérdida de peso(12).

Los anticuerpos anti-Ro y anti-LA son asociados con fotosensibilidad y con vasculitis con altos títulos como se refiere en la literatura (14,19), sin embargo en nuestra investigación el anti-Ro presentó asociación principalmente con eritrocituria y úlceras orales.

En las manifestaciones neurológicas se mantuvo la similar asociación reportada hasta el momento(1,5,18,20) con el autoanticuerpo anti-Sm y de los autoanticuerpos antifosfolípidos el anti-coagulante lúpico.

Es importante enfatizar que uno de los autoanticuerpos que más asociación presento en relación a trombosis, trombosis venosa, hepatitis, neuropsiquiátricos, proteinuria y cilindriuria fue el anti-coagulante lúpico, se conoce que son pocos los niños menores de 10 años que presentan estas complicaciones, principalmente la trombosis, y en estas pequeñas series se menciona que el 64% de ellos tuvieron positivo el anti-cardiolipina(5,18) y en cambio en nuestros casos este autoanticuerpo fue más asociado con falla renal y proteinuria persistente.

## **CONCLUSIÓN**

Encontramos diferencias significativas entre las diferentes manifestaciones clínicas y los diferentes autoanticuerpos lo cual refleja la gran complejidad de la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico.

Debemos considerar que sus mecanismos de inmunopatogenia no sólo se relaciona con un solo grupo de autoanticuerpo sino que es una enfermedad multifactorial, lo que la hace tan variada tanto para estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56:481-90.
2. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 13:577-87.
3. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin Jr, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatol* 2004; 43:358-63.
4. Thaschawee A, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(5):384-94.
5. Lee T, Scheven EV, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:415-21.
6. Fields ML, Erikson J. The regulation of lupus-associated autoantibodies: immunoglobulin transgenic models. *Current Opin Immunology* 2003;15:709-17.
7. Hochberg MC: updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
8. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin Nort Am* 2002;28(3).
9. Tsao BP. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends in Immunology* 2003;24(11):595-602.
10. Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune Disease. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15: 99-103.

11. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology* 2003; 42:230-23.
12. Brian A, Diya M. The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing. *J Pediatr* 2000; 39(12):887-91.
13. Iqbal S, Sher MR, Good RA, et al. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatrics* 1999; 135(4): 500-05.
14. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Sytemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-33.
15. Mok CC, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003;62:799-804.
16. Bakkaloglu. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant* 2001. 16(suppl6):126-128.
17. Male K, Lechner K. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999; 134(2): 199-205.
18. Oshiro A, Derbes S, Stopa A. et al. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 272-74.
19. Turkel BS, Miller J. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am A Child Adoles Psy* 2001;40(4).
20. Bick R. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol/oncol Clin N AM* 2003; 17(1).



## MANIFESTACIONES CLINICAS

### I.- SINTOMAS CONSTITUCIONALES

- a). Fiebre
- b). Pérdida de peso
- c). Fatiga

### I.- MUCOCUTANEAS

- a) Eritema malar
- b) Lesiones discoides
- d) Fotosensibilidad
- c) Ulceras nasales/orales
- e) Alopecia
- f) Vasculitis cutánea
- Otras (especificar):  
\_\_\_\_\_

### II. MUSCULOESQUELÉTICAS

- a) Artralgias
- b) Artritis
- c) Mialgias
- Otras (especificar):  
\_\_\_\_\_

### III. NEUROPSIQUIÁTRICAS

- a) Crisis convulsivas
- b) Psicosis
- c) Síndrome Orgánico Cerebral
- d) Mielitis Transversa
- e) Cefalea
- f) Enfermedad vascular cerebral
- g) Neuropatía craneal
- h) Neuropatía periférica
- i) Corea
- Otras (especificar):  
\_\_\_\_\_

### IV.- CARDIOVASCULARES

- a) Pericarditis
- b) Miocarditis
- c) Infarto al miocardio
- d) Valvulopatía
- Otras (especificar):  
\_\_\_\_\_

### V.-PULMONARES

- a) Pleuritis
- b) Neumonitis
- c) Hemorragia
- d) Hipertensión pulmonar
- Otras (especificar):  
\_\_\_\_\_

**VI.-GASTROINTESTINALES**

- a) Pancreatitis
- b) Hepatitis
- c) Peritonitis

Otras (especificar):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**VII.-HEMATOLÓGICAS**

- a) Trombocitopenia
- b) Anemia hemolítica
- c) Leucopenia
- d) Linfopenia
- e) Neutropenia

Otras (especificar):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**VIII.-RENALES**

Nefritis  Sí  No

Proteinuria persistente > 0.5g o proteinuria +++ en el EGO  Sí  No

Cilindros eritrocitarios, granulados, tubulares, de hemoglobina o mixtos  Sí  No

Eritrocituria > 10 eritrocitos por campo  Sí  No

Elevación de creatinina sérica (> 1.5 mg/dl)  Sí  No

Depuración de Creatinina < 100 ml/min/1.73 m2  Sí  No

Hipertensión arterial  Sí  No

Biopsia renal  Sí  No

- a) Glomerulonefritis Clase I
- b) Glomerulonefritis Clase II
- c) Glomerulonefritis Clase III
- d) Glomerulonefritis Clase IV
- e) Glomerulonefritis Clase V

**IX.-TROMBOSIS**

- a) Arterial
- b) Venosa

**X.- OTRAS MANIFESTACIONES**

\_\_\_\_\_

### ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS:

- |                                  |                          |                          |                          |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) Anticuerpos antinucleares     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Anticuerpos anti-DNA          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Anticuerpos anti-Ro           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Anticuerpos anti-La           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) Anticuerpos anti-Sm           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f) Anticuerpos RNP               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g) Anticuerpos anti-Cardiolipina | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h) Anticoagulante lúpico         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### OTROS ESTUDIOS (especificar):

\_\_\_\_\_

- |                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |

### TRATAMIENTO

Medicamento	Dosis	No. De meses
Prednisona	> 1 mg/kg/día	
	< 1 mg/kg/día	
Cloroquina		
Metrotexate oral		
Metrotexate parenteral		
Ciclofosfamida VO		
Azatioprina		
Ciclosporina A		
Pulsos IV	Dosis	No. de pulsos
Ciclofosfamida		
Metilprednisolona		
Otros		

### CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LES

- |                     |                          |  |
|---------------------|--------------------------|--|
| 1. Rash malar       | <input type="checkbox"/> | Eritema fijo, plano o elevado, en las eminencias malares, que tienden a respetar los pliegues nasolabiales.  |
| 2. Lupus discoide   | <input type="checkbox"/> | Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede ocurrir cicatrización atrófica en las lesiones antiguas. |
| 3. Fotosensibilidad | <input type="checkbox"/> | Rash que resulta de reacción poco usual a la luz del sol, por historia o por observación del médico.   |
| 4. Úlceras orales   | <input type="checkbox"/> | Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico.  |
| 5. Artritis         | <input type="checkbox"/> | Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas caracterizada por dolor a la presión, aumento de volumen o derrame.                  |

<b>6. Serositis</b>	{	{	a) Pleuritis; historia convincente de dolor pleural o frote asucultado por un médico, o evidencia de derrame pleural.
		{	b) Pericarditis: documentada por EKG o frote o evidencia de derrame pericárdico.
<b>7. Alteración renal</b>	{	{	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g por día o mayor de 3+ si no se cuantifica.
		{	b) Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
<b>8. Alt. Neurológica</b>	{	{	a) Convulsiones; en ausencia de fármacos causales o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidroelectrolítico).
		{	b) Psicosis: en ausencia de fármacos causales o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidroelectrolítico).
<b>9. Alt. Hematológica</b>	{	{	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis.
		{	b) Leucopenia: menos de 4000/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones.
		{	c) Linfopenia: menos de 1500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones
		{	d) Trombocitopenia: menos de 100,000/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos causales.
<b>10. Alt. Inmunológica</b>	{	{	a) Células LE positivas.
		{	b) Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo atítulos anormales.
		{	c) Anti-Sm: anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm.
		{	d) Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis que han sido positivas por lo menos 6 meses y confirmadas con prueba de inmovilización del treponema o prueba de FTA.
<b>11. ANA</b>	{		Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en ausencia de fármacos asociados al síndrome de "lupus inducido por drogas.
<b>Número de criterios positivos</b>		{	{