

Lupus eritematoso generalizado juvenil: patrones clínicos e inmunológicos en una cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez»

Andrés Noé Rodríguez García,* Sofía Beneranda Osorio Sagrero,**
María del Rocío Maldonado Velázquez,* Enrique Faugier Fuentes*

RESUMEN

Antecedentes: El lupus eritematoso generalizado juvenil es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica de pronóstico y curso impredecibles. Se manifiesta con un amplio espectro de anomalías clínicas e inmunológicas. **Objetivo:** Definir patrones de expresión de la enfermedad para mayor entendimiento del lupus eritematoso generalizado juvenil en México. **Material y métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva las características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con lupus eritematoso generalizado juvenil diagnosticado antes de los 18 años en el Hospital Infantil de México. **Resultados:** Una cohorte de 150 individuos con edad media al diagnóstico de 11.3 ± 3.13 años (media: ± 1 desviación estándar; rango: 2-17 años) y un promedio de seguimiento de 3.34 ± 2.14 años. Ciento treinta y un (87.3%) sujetos fueron mujeres. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron mucocutáneas (74.7%), anomalías hematológicas (56%) y musculoesqueléticas (39.3%). Al diagnóstico se encontró daño renal en 56 casos (37.3%), de los cuales 28 (18.3%) fueron diagnosticados con nefritis lúpica. Los anticuerpos antinucleares y anti-ADN de doble cadena se encontraron positivos en la mayoría de los enfermos, en 96.7% y 77.3%, respectivamente; se observó positividad de anticuerpos antifosfolípidos en un 40.7%. Durante el seguimiento, el manejo inmunosupresor mayormente empleado fue cíclofosfamida, en 100 personas (66.6%), seguido de azatioprina, en 81 individuos (54%), y la combinación de los anteriores, en el 56.7%. **Conclusión:** Este estudio sugiere que en nuestros pacientes, el patrón

Juvenile systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 150 patients of the Hospital Infantil de México «Federico Gómez»

ABSTRACT

Background: Juvenile systemic lupus erythematosus is a chronic multisystem autoimmune disease of unpredictable course and prognosis. It manifests with a wide spectrum of clinical and immunological abnormalities. **Objective:** To define the pattern of disease expression and gain a better understanding of juvenile systemic lupus erythematosus in Mexico. **Methods:** We retrospectively analyzed the demographic, clinical and laboratory features of patients with juvenile systemic lupus erythematosus diagnosed before age 18 in the Children's Hospital of Mexico. **Results:** A cohort of 150 patients with a mean age at diagnosis of 11.3 ± 3.13 years (mean ± 1 standard deviation) (range, 2-17 years) and a mean period of follow-up of 3.34 ± 2.14 years. One hundred thirty-one (87.3%) patients were female. The most common manifestations were mucocutaneous (74.7%), hematological (56%) and musculoskeletal (39.3%) abnormalities. Upon diagnosis, renal damage was found in 56 patients (37.3%), of which 28 (18.3%) were diagnosed with lupus nephritis. Antinuclear and double-stranded anti-DNA antibodies were positive in most patients, 96.7% and 77.3%, respectively; antiphospholipid antibody positivity was observed in 40.7%. During follow-up, the immunosuppressant that we employed the most was cyclophosphamide, in 100 patients (66.6%), followed by azathioprine,

* Servicio de Reumatología.
** Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil de México «Federico Gómez»

Recibido para publicación: 06/06/2016. Aceptado: 17/07/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Andrés Noé Rodríguez García
Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, 16730, Ciudad de México, México.
Tel. 52289917, ext. 2158.
E-mail: andresnoe.reumapedia@gmail.com

Abreviaturas:

LEG = Lupus eritematoso generalizado juvenil.
Anti-dcADN = Anticuerpos anti-ADN de doble cadena.
ANA = Anticuerpos antinucleares.
LEG = Lupus eritematoso generalizado.
DE = Desviación estándar.

de expresión de la enfermedad observado es similar a lo encontrado en sujetos con lupus eritematoso generalizado juvenil de otras series.

Palabras clave: Lupus eritematoso generalizado, juvenil.

Nivel de evidencia: III.

in 81 patients (54%), and a combination of both, in 56.7%. **Conclusions:** This study suggests that in our patients, the expression pattern of the observed disease is similar to that found in patients with juvenile systemic lupus erythematosus from other series.

Key words: Systemic lupus erythematosus, juvenile.

Level of evidence: III.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado juvenil (LEGj) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida con manifestaciones, curso y pronóstico variables, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. La evolución de esta entidad incluye una gran diversidad de cuadros clínicos, lo que no sólo la hace heterogénea, sino que dificulta predecir el curso de la misma.

El LEGj es una enfermedad rara con una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3 a 88 por cada 100,000 niños. Representa entre el 15 y 20% de todos los pacientes con LEG.¹ Se reporta mayor frecuencia en asiáticos, afroamericanos, hispanos y americanos nativos. Diversos estudios reportan una edad media de diagnóstico entre los 11 y 12 años; la enfermedad es rara en menores de cinco años. Aproximadamente el 80% de los individuos con LEGj son mujeres.² Estas variaciones considerables en la incidencia y prevalencia dependen de diversos factores étnicos y socioeconómicos; por otro lado, pudieran deberse a los criterios de inclusión utilizados o a diferencias reales de índole genética y/o medioambiental.

La edad límite superior para definir LEGj varía entre países, pero lo más común es entre los 16 y 18 años (rango de 14 a 20 años).³ El diagnóstico es más común en la adolescencia y la prevalencia en mujeres es 5:1, comparada con 9:1 en los adultos.¹ Se sabe que la edad de inicio modifica la expresión de la enfermedad (presentación clínica, afección orgánica y patrón serológico) y que a menor edad, suele ser de un grado más severo y de una evolución más agresiva, con mayor grado de actividad y afección orgánica grave, más manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central, con mayor uso de esteroides y terapia inmunosupresora. Se ha reportado un ingreso más elevado a la unidad de cuidados intensivos, así como mayor empleo de ciclofosfamida

y altas dosis de esteroides en los sujetos en quienes se diagnostica en etapa prepuberal, en comparación con aquellos con diagnóstico postpuberal.^{3,4} Esto es importante, ya que el análisis de poblaciones homogéneas, como lo son personas con diagnóstico en la infancia, puede permitir un diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y mejoría en el pronóstico.

La incidencia de lupus eritematoso generalizado (LEG) varía de acuerdo con las características de cada población, y estudios epidemiológicos sugieren que existen distintos patrones de presentación de LEG entre países. También se han observado estas diferencias entre grupos de población de la misma raza que viven en diferentes partes del mundo, lo que apoya que, además de susceptibilidad genética, los factores geográficos y ambientales están probablemente implicados en el desarrollo de esta enfermedad.^{5,6}

Se sabe que la afectación constitucional, mucocutánea y musculoesquelética es más profunda en el LEGj y los síntomas constitucionales son más frecuentemente observados. El eritema malar y la ulceración oral son más comunes en niños que en adultos. Contrariamente, las lesiones discoïdes son predominantes en adultos y el lupus discoïde aislado es poco visto en la infancia. La alopecia suele ser más leve en la presentación juvenil. Es más probable que los adultos presenten artritis; sin embargo, la artritis no erosiva dolorosa ocurre comúnmente en ambas presentaciones.^{1,7} La incidencia de nefritis lúpica está en función de la población estudiada. A su vez, es una de las afecciones más frecuentes en el LEGj y ocurre con mayor severidad que la enfermedad en adultos; cuando aparece, suele predominar en el curso clínico. Su presencia reduce 88% la supervivencia a los 10 años, siendo ésta mucho menor en la población afroamericana.⁸ La manifestación cardiaca más comúnmente diagnosticada es la pericarditis, y probablemente es tan frecuente en adultos como en LEGj, pudiendo afectar a un 17-33% de los casos, independientemente de la edad.^{1,9,10} Las alteraciones

hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica) son más comunes al momento del diagnóstico de LEGj en comparación con el LEG. La mitad de los enfermos con LEGj cursan con evidencia de anemia hemolítica y Coombs positivo; un tercio presenta leucopenia. El antecedente de anomalías hematológicas que preceden al diagnóstico de LEGj no es poco frecuente. Los episodios convulsivos prevalecen más en el LEGj. Otras manifestaciones como enfermedad cerebrovascular, alucinaciones, alteraciones del estado de ánimo y psicosis son similares a las descritas en adultos; sin embargo, diversos estudios comparativos sugieren que los síntomas de este tipo se observan con mayor frecuencia al momento del diagnóstico y durante el primer año de la enfermedad en LEGj.¹¹

En LEGj se han encontrado con mayor frecuencia anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dcADN), antirribosoma P y antihistonas. Los anticuerpos anti-dcADN se han encontrado directamente asociados con la afectación a nivel renal; contrariamente a los anticuerpos antirribosoma P. Es así que en los pacientes con LEGj y anti-dcADN sin antirribosoma P se ha reportado un *odds ratio* para glomerulonefritis de nueve, en tanto que no se reportan individuos con antirribosoma, pero sin anti-dcADN con afectación renal.¹²

Con el fin de definir mejor el patrón de expresión de la enfermedad en sujetos con LEGj en nuestro país y compararlo a lo reportado en otras series, en este estudio analizamos las características clínicas e inmunológicas y el tratamiento durante el tiempo de seguimiento de 150 casos, en los cuales las primeras manifestaciones comenzaron antes de los 18 años.

Objetivo: Definir los patrones clínicos e inmunológicos del LEGj en pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez» para mayor entendimiento de la enfermedad en nuestro país y compararlos a lo reportado en otras series.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es de carácter retrospectivo, transversal y descriptivo; fue llevado a cabo en el Departamento de Reumatología del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Un total de 150 personas fueron incluidas dentro del estudio de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión: Individuos con diagnóstico de LEGj antes de los 18 años que tuvieron seguimiento activo de forma consecutiva, ya sea como pacientes hospitalizados o ambulatorios, de marzo de 2014 a

marzo de 2016. Todos los sujetos cumplieron con por lo menos cuatro de los criterios de clasificación de LEG del Colegio Americano de Reumatología.

Recolección de la información: Se realizó una revisión retrospectiva de los registros de las personas diagnosticadas con LEGj. La información se recuperó en un formulario prediseñado. Los datos demográficos recopilados incluyeron el género, la edad al inicio de la enfermedad, los años de seguimiento desde su diagnóstico, los meses de retraso en el diagnóstico y el manejo inmunosupresor durante su seguimiento.

Descripción de variables como patrones clínicos de LEG: El lupus cutáneo es la afectación cutánea en fase aguda o crónica; comprende el eritema malar y la fotosensibilidad lúpica. Las úlceras pueden estar presentes en paladar, boca, lengua o nariz en ausencia de otras causas. La alopecia no cicatrizal es el adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello sin otros motivos. La sinovitis es la inflamación dolorosa de las membranas sinoviales que recubren las articulaciones, afectando dos o más de ellas. La serositis es la inflamación de los tejidos serosos del cuerpo; comprende la pleuritis típica o derrame pleural, dolor pericárdico típico o derrame pericárdico o pericarditis. El compromiso renal se da por una relación de Cr/prot urinaria (o proteínas en orina de 24 horas) de 500 mg de proteína en 24 horas o cilindros eritrocitarios, disminución en la tasa de filtración glomerular, anomalías en biopsia renal o enfermedad renal terminal. El compromiso neurológico está dado por convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o periférica y estado confusional agudo. La afectación hematológica está dada por anemia hemolítica, leucopenia ($< 4,000/\text{mm}^3$ al menos en una ocasión), linfopenia ($< 1,000/\text{mm}^3$ al menos una ocasión) y trombocitopenia (presencia de $< 100,000\text{mm}^3$ al menos en una ocasión).

Descripción de variables como patrones inmunitológicos de LEG: títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANA), titulación de anticuerpos anti-ADN doble cadena (anti-dcADN), titulación de anticuerpos anti-SM que tiene como blanco proteínas de unión al ARN, titulación de anticuerpos antifosfolípidos como lo es el anticoagulante lúpico, falso positivo para reagina rápida en plasma, títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM) o prueba positiva para anti-β-2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM) y disminución de títulos de C3, C4 y CH50.

Análisis estadístico. Se realizó mediante el software IBM SPSS® 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Las variables cuantitativas se expresaron

como medidas de tendencia central mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango, y las variables categóricas como porcentajes. Para las variables cuantitativas continuas, los valores medios se compararon mediante la prueba T de Student y las categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrada (χ^2), asignándose magnitud del efecto a través del coeficiente Phi, *odds ratio*, V de Cramer o coeficiente de contingencia, según el caso, considerando significancia estadística $p < 0.05$. Este estudio no requirió de patrocinio externo, por lo que no hay conflictos de interés.

RESULTADOS

Se incluyeron 150 pacientes, 87.3% mujeres, con una relación mujer/hombre de 6.87/1 y una media (\pm DE) de edad al diagnóstico de 11.33 ± 3.13 años (rango 2.0-17.0 años). El promedio de seguimiento desde su diagnóstico fue de 3.34 ± 2.14 años (rango 0.5-14 años). El tiempo de retraso diagnóstico fue de 4.44 ± 7.59 meses (con extremos de 0-60 meses).

Cuadro I. Descripción de frecuencias de afectación sistémica.

Características clínicas	Pacientes (Total = 150) N (%)
Mucocutáneo	112 (74.7%)
Eritema malar	25 (16.7%)
Eritema fotosensible	87 (58%)
Eritema discoide	0 (0%)
Lupus discoide	9 (6%)
Alopecia	2 (1.3%)
Musculoesquelético	59 (39.3%)
Sinovitis	59 (39.3%)
Miositis	0 (0%)
Serositis	19 (12.7%)
Pleuritis/derrame pleural	17 (11%)
Pericarditis/derrame pericárdico	10 (6.9%)
Afección renal	56 (37.3%)
Proteinuria	56 (37.3%)
Nefritis lúpica	28 (18.3%)
Afección neurológica	33 (22%)
Convulsiones	12 (7.7%)
Psicosis	7 (4.6%)
Neuropatía craneal o periférica	16 (10.8%)
Estado confusional agudo	1 (0.6%)
Afección hematológica	84 (56%)
Leucopenia	55 (36%)
Linfopenia	71 (47%)
Anemia hemolítica	40 (26%)
Trombocitopenia	33 (22%)

Las afectaciones mucocutánea, hematológica y musculoesquelética fueron las manifestaciones clínicas predominantes. Las frecuencias acumuladas de afectación sistémica se presentan en el *cuadro I*, siendo el lupus cutáneo el más prevalente (74.7%), seguido de la afectación articular (39.3%); por otro lado, el eritema discoide sólo se presentó en un individuo y la alopecia no cicatricial en dos sujetos.

Se encontraron alteraciones hematológicas en 56% de los casos. La linfopenia fue la más común, presentándose en 47% de las personas, seguido de leucopenia en un 36%. Se identificó trombocitopenia en un 22%; sin embargo, en tres enfermos precedió al diagnóstico de LEGj por meses y fue manejada como trombocitopenia idiopática autoinmune con referencia tardía al Servicio de Reumatología. Cincuenta y seis pacientes (37.3%) tuvieron compromiso renal, a 28 (18.3%) individuos se les diagnosticó con nefritis lúpica mediante biopsia renal. Se reportó afectación de serosas en 19 sujetos (12.7%), con predominio de afectación pleural versus pericárdica (11% versus 6.9%), y se reportaron ocho personas que presentaron ambas afecciones. Se documentó afección neurológica en un 22% de los casos, siendo las manifestaciones más comunes cefalea y cambios del estado de ánimo, y la neuropatía central o periférica el hallazgo más común (10.8%).

Dentro de las manifestaciones inmunológicas, los ANA y anti-dcADN se encontraron positivos en la mayoría de los enfermos, en 96.7% y 77.3%, respectivamente; a su vez, se observó positividad de anticuerpos antifosfolípidos en un 40.7% lo cual se resume en el *cuadro II*.

Durante el seguimiento, el manejo inmunosupresor se conformó por azatioprina en 81 pacientes (54%), ciclofosfamida en 100 (66.6%), micofenolato de mofetilo en 47 (31%); una combinación de más

Cuadro II. Frecuencia de patrones inmunológicos positivos.

Prueba inmunológica	Pacientes (Total = 150)
Anticuerpos antinucleares	145 (96.7%)
Anti-dcADN*	116 (77.3%)
Anti-Sm	24 (16%)
Anticoagulante lúpico	28 (18.6%)
Anticardiolipinas IgM/IgG	27 (17.8%)
Anti-β2glicoproteína I	34 (22.4%)
C3/C4/CH50 bajos	29 (19.3%)
Coombs directo positivo	7 (4.6%)

* Anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dcADN)

de uno de los anteriores en el 56.7%, siendo la más frecuente azatioprina y ciclofosfamida; se documentó que 22 individuos (14%) fueron manejados únicamente con hidroxicloroquina como inmunomodulador.

DISCUSIÓN

Como hemos podido ver a lo largo de este estudio, existen diversas series sobre el análisis del LEGj y sus resultados sugieren que la edad de presentación modifica la expresión de la enfermedad. Sin embargo, la verdadera prevalencia del LEGj entre las personas con LEG aún no está definida; esto también derivado de que no existe una definición exacta de LEGj. Las edades de corte mayormente empleadas van de los 14 a los 16; sin embargo, en nuestro estudio consideramos la edad inferior de 18 años como punto de corte para LEGj, tomando en cuenta que en México los sistemas de salud pediátricos reciben sujetos de cero a 18 años.

La prevalencia de LEGj en mujeres es menos pronunciada, con un rango de mujeres/hombres de 5:1, comparado con 9:1 en los adultos.¹ En nuestra cohorte, los hombres representaron 12.7% de los casos, con una relación mujer/hombre de 6.87:1, lo que se encuentra levemente por arriba de lo reportado, probablemente obedeciendo a los diferentes rangos de edad como inclusión entre las diferentes series. El inicio de la enfermedad antes de los cinco años es raro; en esta cohorte encontramos seis pacientes que presentaron la primera manifestación de LEGj antes de esta edad.¹³

Se ha descrito la afectación renal y neurológica asociada a una mayor severidad del LEGj. Sin embargo, también se sabe que el LEGj en sí mismo está vinculado a mayor severidad y peor pronóstico. En nuestra cohorte, la afectación renal y neurológica no estuvo estadísticamente asociada a la edad de presentación de la enfermedad ($p > 0.05$ y $p > 0.05$ respectivamente). De esta forma, las diferencias exactas de presentación entre el LEG y el LEGj en cuanto a la prevalencia de estas manifestaciones aún están en debate.

El compromiso renal es uno de los predictores más importantes sobre el mal pronóstico de la enfermedad; sus manifestaciones son variables y abarcan desde la presencia de proteinuria asintomática hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva que evoluciona a enfermedad renal terminal. En nuestro estudio, un 37.3% de los casos tuvieron compromiso renal caracterizado por proteinuria asintomática; sin embargo, se registraron 28 (18.3%) individuos con nefritis lúpica mediante biopsia renal como mani-

festación inicial al momento del diagnóstico. La prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en sujetos con LEG varía entre diferentes series dependiendo de los criterios de inclusión y el origen étnico. En general, se han reportado entre un 22 y 43% en personas con LEGj.^{14,15} En nuestro estudio, se presentó en 22% de los casos, acorde a lo ya descrito por otras series, pero justo en el límite inferior, probablemente obedeciendo a diferencias metodológicas y a la falta de exámenes neuropsicológicos estandarizados para el diagnóstico de alteraciones cognitivas como se realizan en otros centros. Diversos trabajos han mostrado que las manifestaciones neuropsiquiátricas están asociadas con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente el anticoagulante lúpico; sin embargo, en nuestros enfermos con neurolupus no se demostró dicha asociación ($p > 0.05$).

La comparación del perfil inmunológico mostró que la presencia de los ANA y anti-dcADN fue similar a la mayoría de las investigaciones previas. Los ANA están presentes en prácticamente todos los pacientes con LES; tanto, que su ausencia pone en duda el diagnóstico, aunque excepcionalmente, diversas series han reportado individuos con ANA negativos, como la nuestra, en donde encontramos a cinco sujetos (3.3%) en quienes las manifestaciones clínicas y alteraciones inmunológicas acompañantes dejaron claro el diagnóstico. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en LEG se ha reportado entre el 20-60%; en nuestro estudio se registró en un 40.7%, a expensas de anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-β2GP1, acorde a lo reportado por series previas.

El manejo del LEGj se basa en los resultados de pequeñas series pediátricas, experiencia clínica y grandes ensayos aleatorizados controlados en adultos. Como resultado de la escasez de ensayos clínicos controlados en niños, los protocolos de tratamiento varían entre diferentes centros de investigación.^{16,17} El pronóstico de LEGj ha mejorado de manera importante en los últimos 20 años, lo que se atribuye a un diagnóstico precoz y a la mejoría de la terapéutica antiinflamatoria. El rituximab se ha usado como un adyuvante terapéutico y ha dado buenos resultados en personas con actividad severa y refractaria a inmunsupresores tradicionales; sin embargo, se requieren estudios que demuestren su perfil de seguridad y el régimen óptimo en niños. En este estudio, de acuerdo con la experiencia clínica de nuestro centro, se empleó en 12 casos como terapia adyuvante; se observó buen resultado en casi todos estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Finalmente podemos concluir que en cuanto a datos demográficos se refiere, los resultados encontrados en nuestro estudio son consistentes con lo reportado ya en la literatura; es así que el predominio de afectación del sexo femenino para presentación de LEGj es claro, y que la edad promedio al diagnóstico va de los 11 a los 13 años. Similar a lo reportado en trabajos previos, las afectaciones mucocutánea, hematológica y renal estuvieron dentro de las manifestaciones más comunes. Sin embargo, contrariamente a lo descrito en otras investigaciones, la frecuencia de los trastornos neuropsiquiátricos no fue mayor en los individuos con anticoagulante positivo o anticuerpos antib- β 2GP1, y tampoco hubo asociación entre los anticuerpos anti- β 2GP1 y enfermedad renal.

Una limitación de este estudio fue que se trató de una revisión retrospectiva, haciéndose dependiente de lo registrado por diferentes médicos, lo que podría interferir en los resultados. Sin embargo, consideramos que se trata de una cohorte importante por el número de sujetos incluidos y con representación fidedigna de la población pediátrica mexicana, ya que los datos obtenidos son de características homogéneas entre sí, considerando que en la mayoría de los estudios similares se reportan cohortes pequeñas, lo cual también se considera un sesgo de significancia estadística.

No existen estudios publicados en México que describan patrones de expresión clínica e inmunológica de LEGj que nos permitan una mejor comprensión de la enfermedad en nuestra población; por ello, este trabajo es apenas un acercamiento que sugiere que en nuestros pacientes el patrón de expresión de la enfermedad observado es similar a lo encontrado en individuos de otras series.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan TA, Watson L, McCann LJ. Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus*. 2013; 22: 1309-1319.
2. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: 345-364.
3. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C, Kahn PJ, Eichenfield AH, Levy DM. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome. *Lupus*. 2011; 20: 952-959.
4. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vila LM, McGwin G, Apte M et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008; 17: 314-323.
5. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 1292-1294.
6. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Manag Care*. 2001; 7 (16): S474-S479.
7. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 556-662.
8. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010; 19: 557-574.
9. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007; 16: 550-555.
10. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turri M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14: 683-686.
11. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011; 20: 1345-1355.
12. Hoffman A, Lauwers R, De Keyser F, Huizinga T, Isenberg D, Cebecauer L et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 412-415.
13. Fitzgerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999; 8: 638-644.
14. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 556-562.
15. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57 (8): 456-459.
16. AlSaleh J, Jassim V, ElSayed M, Saleh N, Harb D. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus*. 2008; 17: 62-66.
17. Arfaj AL, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009; 18: 465-473.