

Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica.

Francisco Xavier Olmos-García*
Luz María Suárez-Larios**
Carlos Arturo Velázquez-Contreras***
Norberto Sotelo-Cruz****
Nataly Manjarrez-Orduño*****

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de carácter crónico que se presenta con mayor medida en mujeres, donde las primeras manifestaciones aparecen durante la etapa reproductiva, con una incidencia más alta en personas de origen africano y asiático. Dado que está enfermedad se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en algunos órganos, la cuantificación de anticuerpos autorreactivos, incluyendo anticuerpos antinucleares es uno de los criterios para el diagnóstico.

En raras ocasiones, el lupus aparece en niños, convirtiéndolo en una presentación poco estudiada. En estos pacientes la enfermedad se presenta de una forma mucho más aguda y agresiva que en los adultos y con variaciones en la incidencia, manifestaciones clínicas y pronóstico. La baja frecuencia y el hecho de que sea una enfermedad típicamente asociada con pacientes adultos hacen que el manejo clínico de estos pacientes sea complicado y se requieren medidas especiales y específicas, diferentes a las de los adultos.

En este trabajo se abordan los aspectos clínicos principales del lupus pediátrico, como son el diagnóstico, pronóstico, tratamiento, manifestaciones clínicas, entre otros y al mismo tiempo se comparan con la contraparte adulta de esta enfermedad.

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune chronic disease, with a higher incidence in females of reproductive age, particularly of African and Asian background. SLE is characterized by the presence of autoantibodies and by the deposition of antigen-antibody complexes in some organs. Quantification of autoreactive antibodies, including anti-nuclear antibody is one of the criteria for diagnosis.

In rare circumstances when lupus appears in children, it is aggressive and acute, with variations in the gender preference, clinical and prognosis manifestations. Because of the low frequency, the clinical management of these patients is complicated, and special and specific measures are required different from those of adults.

In this review the main clinical aspects of pediatric lupus are addressed, such as diagnosis, prognosis, treatment, clinical manifestations, among others, while compared with the adult counterpart of this disease.

* Programa de Posgrado en Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora.

** Reumatologa Pediátrica. Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora.

*** Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora.

**** Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora.

***** The Feinstein Institute for Medical Research.

Correspondencia: Dra. Luz María Suárez Larios. marysuhil@hotmail.com Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, C.P. 83100, Hermosillo, Sonora, México.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes, son enfermedades crónico-degenerativas que engloban diversas patologías, con la característica común de estar mediadas por el sistema inmune. Entre las afecciones autoinmunes más comunes que podemos mencionar están: alopecia areata, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto y lupus eritematoso sistémico (LES).

El LES es una enfermedad crónica-inflamatoria, de etiología multifactorial y que afecta a un gran número de órganos y sistemas del cuerpo, es decir se caracteriza por ser multisistémica y multiorgánica¹. Esta característica del lupus se debe a la presencia de células productoras de autoanticuerpos los cuales van dirigidos contra diversas estructuras celulares, destacando entre éstos los anticuerpos antinucleares (ANAs). Esta enfermedad se etiqueta como el prototipo de enfermedad autoinmune, multisistémica.

El lupus eritematoso pediátrico, tiene una presentación, evolución clínica y hallazgos inmunológicos que son poco diferenciados de los que manifiestan los adultos; pero existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes como el hecho de que las formas del lupus eritematoso sistémico pediátrico, suelen ser más graves². En el mejor de los casos, estos pacientes cursan con la enfermedad por un periodo más largo que aquellos que la adquieren en la vida adulta.

Incidencia

La incidencia del LES varía de forma importante en diferentes grupos étnicos y poblacionales, con tasas de incidencia anual en adultos que oscilan entre 1.9 y 5.6 por cada 100,000 habitantes³.

Es más común en mujeres que en hombres, con una relación femenino: masculino de 2-3:1 a 9:1, dependiendo del estudio³. Se ha reportado que la relación hombre: mujer cambia de 4:3 cuando el inicio es en la primera década de la vida a 4:1 en la segunda década y 9:1 en la etapa adulta, disminuyendo a una relación 5:1 cuando el inicio es después de los 50 años^{4,5}.

Los datos pediátricos sugieren que la incidencia de aparición del LES antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 individuos en mujeres de ascendencia europea y es más alto en mujeres de ascendencia africana (20-30 por 100000). Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, personas de ascendencia africana, nativos americanos y personas del sudeste y sur de Asia³.

En lupus pediátrico, la edad promedio al diagnóstico es de 12.2 años³, sin embargo se han reportado

casos de LES en menores de 2 años^{6,7}, el lapso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de un mes a 3.3 años (media 4 meses)³. En una revisión local limitada a casos pediátricos realizada en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por Sotelo y cols. en el 2006, la frecuencia de presentación anual fue de un caso por cada 5000 egresos⁸.

Factores de Riesgo

No se conoce con exactitud la causa de esta enfermedad, se han identificado algunos factores de riesgo que la predisponen. Para fines prácticos éstos se pueden dividir en factores extrínsecos e intrínsecos, dependiendo del medio por que afecte al hospedero. Entre los factores extrínsecos está la exposición a la radiación ultravioleta, ya que personas expuestas constantemente a la luz solar (recibiendo una gran cantidad de radiación ultravioleta) tienen mayor posibilidad de presentar LES que aquellas que evitan estar expuestas al sol⁹.

El lupus eritematoso está fuertemente asociado a hormonas, como resulta claro por el hecho de que 9 de cada 10 pacientes que la presentan son mujeres y que la enfermedad aparece frecuentemente en etapa reproductiva. En la presentación pediátrica, la incidencia en mujeres no es tan marcada, sugiriendo que las hormonas no juegan un papel tan importante como en el adulto. Por otra parte, la aparición tan temprana, sugiere una mayor contribución del fondo genético en los casos pediátricos.

En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades y Centro Médico Nacional Siglo XXI por Zonana y cols.¹⁰, se evaluaron diferentes factores de riesgo en pacientes mexicanos que padecían LES con sus respectivos controles; los resultados mostraron que factores genéticos como el antecedente heredo-familiar de LES o enfermedad de tejido conjuntivo en familiares de primer grado continúan siendo factores asociados al desarrollo de ésta. Otros factores de riesgo como el uso de fármacos, uso de anticonceptivos orales, faringitis de repetición, posiblemente interactúan en un hospedero genéticamente susceptible para el desarrollo de la enfermedad. Algunos otros factores como son los socioeconómicos, el uso de productos para el cabello, individuos con enfermedades como el asma o con antecedentes alérgicos no mostraron relación con ésta enfermedad¹⁰.

Entre los factores intrínsecos que predisponen a LES encontramos algunos genes ligados en la presentación de antígenos como los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), también los relacionados con apoptosis, la función de linfocitos T y B y los que tienen relación con la expresión de citocinas y el complemento^{11,12,13}.

Mecanismos Patológicos

La pérdida de tolerancia y la aparición de autoanticuerpos que se manifiestan en LES, es una combinación de predisposición genética y factores ambientales. LES es una enfermedad con un alto índice de inflamación y aproximadamente 40% de los pacientes presentan expresión de genes de respuesta a interferon alfa (IFN- α), algo que se conoce como “señal de interferon” y que pone en manifiesto que el organismo está sometido a un proceso inflamatorio que va mucho más allá de la producción de autoanticuerpos^{14,15}.

El IFN- α es capaz de inducir la producción de anticuerpos en los linfocitos B; por otra parte, los complejos antígeno-anticuerpo pueden inducir la producción de IFN- α . Esta doble regulación hace que se desconozca cuál de los dos mecanismos precede la aparición de la enfermedad. Por otra parte, el hecho de que múltiples moléculas de señalización tanto en linfocitos B como T hayan sido asociadas con LES sugiere que la capacidad de activación de estas células juega un papel importante en la enfermedad. El mecanismo sugerido, es que el umbral de activación de los linfocitos disminuye y por lo tanto se encuentran en un estado sensible a la activación, que predispone la secreción de autoanticuerpos¹⁶.

En el caso del lupus, los autoanticuerpos son dirigidos principalmente contra antígenos nucleares y particularmente DNA. Estos antígenos, que normalmente se encuentran en el interior de la célula, son liberados en un proceso de muerte celular particular a la activación de neutrófilos. En este proceso, conocido como netosis, los neutrófilos atrapan bacterias en trampas extracelulares (NETs, del inglés *neutrophilextracellulartraps*), que consisten de cromatina y proteínas de los gránulos neutrofílicos. Se cree que la deficiencia en la eliminación de estos complejos del espacio intracelular, tanto por deficiencias en complemento, como de otros factores, puede llevar a la aparición de anticuerpos antinucleares¹⁶. Además, la falla en la limpieza de los complejos antígeno-anticuerpo, un proceso donde los factores del complemento también están asociados, conduce a su acumulación en la unión dermo-epidermica en la piel o en los glomérulos renales¹⁷.

En el último de los casos, LES es un síndrome complejo y los múltiples factores involucrados en su patología resaltan los múltiples enfoques que se deben tomar en el tratamiento y de los pacientes, y la atención que debe prestarse a complicaciones futuras.

Manifestaciones Clínicas

El LES es una enfermedad que se consideraba

hasta 20 años atrás como sumamente rara. Hoy día es común ver como el diagnóstico de esta enfermedad se realiza con mayor frecuencia, dada la variedad de manifestaciones clínicas que la distinguen así como la determinación de pruebas de laboratorio que confirman su diagnóstico.

Algunas de las manifestaciones clínicas más comunes son: el cansancio fácil, la pérdida de peso inexplicable y la fiebre prolongada, que no se debe a ningún proceso infeccioso. Como ya se mencionó existen manifestaciones muy variadas y poco específicas como son: algunos síntomas articulares y musculares (rigidez articular en dedos de las manos, muñecas, codos, rodillas y dedos de los pies, además de dolores musculares en brazos y piernas), manifestaciones dérmicas (el más común es el eritema “en alas de mariposa”, que consiste en un enrojecimiento y erupción de la piel en las mejillas y nariz, pero también es común encontrarlas en cualquier parte del cuerpo), manifestaciones cardíacas y pulmonares (pericarditis y pleuritis: dolor en el tórax y a veces fiebre, puede llegar incluso a insuficiencia respiratoria o cardíaca), manifestaciones renales (nefropatía lúpica), edema, hipertensión arterial entre otras¹⁸.

Estas manifestaciones son de inicio diferentes en el paciente adulto y el paciente pediátrico. El lupus que se inicia en la infancia tiende a ser más grave en la presentación y evolución clínica. Anteriormente, se pensaba que el pronóstico era más pobre para el paciente pediátrico; ahora se sabe que uno de los mayores riesgos de morbilidad y mortalidad es el retraso en el diagnóstico debido a la falta de reconocimiento combinado con una mayor gravedad de la enfermedad. Con las mejoras en el reconocimiento de la enfermedad y el tratamiento agresivo, el pronóstico para el lupus pediátrico está mejorando¹⁵, en la serie de casos registrados por Sotelo y cols. en el 2006 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, la mortalidad fue casi del 20%⁸.

Uno de los métodos para medir la gravedad de la enfermedad, es a partir de los órganos afectados. Los pacientes pediátricos tienen una mayor tasa de participación de órganos que los adultos en el inicio de la enfermedad. Por ejemplo, dos de cada tres niños con LES tienen enfermedad renal al inicio, en comparación con uno de tres en adultos. Además, la enfermedad neurológica ocurre en el 20 - 30% de los niños frente al 10% en adultos. Algunos estudios sugieren que también existen variaciones en las tasas de enfermedad cardiopulmonar, sin embargo, estos resultados no son consistentes¹⁹.

Pronóstico

El pronóstico para el paciente cambia individualmente en función de la gravedad de la

presentación de la enfermedad. En términos generales el pronóstico de la enfermedad ha mejorado ostensiblemente en las últimas décadas. Así, hace unos 40 ó 50 años la supervivencia de los pacientes lúpicos a los cinco años del diagnóstico apenas llegaba al 50%, mientras que hoy es comparable a la de la población general²⁰.

En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones: nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y hematológicas; lo que conduce a tratamientos inmunosupresores enérgicos y prolongados con el fin de mejorar el pronóstico. El control clínico y de laboratorio en forma periódica y una buena adherencia al tratamiento son fundamentales para lograr una evolución satisfactoria en una enfermedad con frecuentes complicaciones²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de LES en niños no siempre es fácil.

La mayoría de los niños presentan fiebre, artralgias, artritis, erupciones cutáneas, mialgia, fatiga y pérdida de peso. Estos síntomas son bastante inespecíficos, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha para el diagnóstico y las pruebas de laboratorio apropiadas para confirmar o descartar el diagnóstico.

Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el ACR (Colegio Americano de Reumatología) ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997 (Cuadro 1), combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) que permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes^{22,23}.

El diagnóstico precoz es fundamental para garantizar el tratamiento inmediato para reducir al mínimo las complicaciones potencialmente mortales; esto es particularmente importante en los niños²⁴.

Cuadro 1.- Criterios revisados de la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico (ACR)

- 1. Eritema malar:** eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias mulares, sin afectación de los pliegues nasolabiales.
- 2. Erupción discoide:** placas eritematosas elevadas con descamación queratótica adherente; cicatrización atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas.
- 3. Fotosensibilidad:** erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico.
- 4. Úlceras orales:** ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico.
- 5. Artritis:** no erosiva, involucrando a 2 articulaciones periféricas o más, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame.
- 6. Serositis**
 - a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural.
 - b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico.
- 7. Alteraciones renales**
 - a) Proteinuria de más de 0.5 g/24 h o 3+, persistente.
 - b) Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- 8. Afectación neurológica**
 - a) Convulsiones: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica.
 - b) Psicosis: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica.
- 9. Alteración hematológica**
 - a) Anemia hemolítica
 - b) Leucopenia inferior a 4,0 mil/mm³ en dos o más ocasiones.
 - c) Linfopenia inferior a 1,5 mil/mm³ en dos o más ocasiones.
 - d) Trombocitopenia inferior a 100,000/mm³ (En unidades si: 150-400 x 10⁹/L) en ausencia de fármacos expeditivos.
- 10. Alteración inmunológica**
 - a) Anticuerpo anti-ADN elevado.
 - b) Anticuerpo anti-Smith positivo.
 - c) Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos basado en:
 - Anticardiolipinas IgG/IgM.
 - Anticoagulante lúpico.
 - Prueba serológica de sífilis falsa positiva, presente como mínimo durante 6 meses.
- 11. Anticuerpo antinuclear en valores elevados**

Tratamiento

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad, continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MPS) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad³. Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia²⁵. La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses)^{25,26,27}.

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son muy importantes, como la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento de otras complicaciones como por ejemplo la osteoporosis^{3,28}.

Conclusiones

La idea de que "los niños no son adultos

pequeños" tiene profundas raíces en el pensamiento intelectual. Conforme pasa el tiempo reconocemos que no solo difieren en sus pensamientos, acciones y conciencia tal y como fue reconocido por educadores y filósofos, sino también en biología²⁹.

Para muchos pacientes adultos, la búsqueda de razones para sus enfermedades los lleva de vuelta a la infancia, su historia familiar y la predisposición genética. Sin embargo, muy poco del presupuesto de investigación se destina a indagar sobre el conocimiento de las enfermedades que aparecen en la infancia²⁹.

La falta de investigación en las enfermedades pediátricas, en particular en aquellas que tienen una contraparte adulta se debe tanto a la dificultad intrínseca de los padecimientos, como a un mal entendimiento de los procesos de ética en la investigación. Si bien debe tenerse un cuidado de proteger la integridad de los pacientes pediátricos, tanto a nivel fisiológico como psicológico, el excluirlos como participantes en la investigación de sus propios padecimientos los pone en desventaja frente a los beneficios de la investigación³⁰.

Como ya se observó, el LES es un padecimiento con características muy variadas, lo cual se ha estudiado extensamente, pero al mismo tiempo aún queda mucho por comprender. Los mecanismos fisiológicos que participan en las manifestaciones que se presentan en el LES en adultos, aún no se comprenden por completo, menos se conoce lo que ocurre en los niños. Es por todo esto que se debe insistir en estudiar con mayor detalle a los pacientes pediátricos que presentan LES y deben tomarse medidas especiales y específicas diferentes que en los pacientes adultos.

REFERENCIAS

- 1.-Belostotsky VM, Dillon MJ. Systemic lupus erythematosus in children. Current Paediatrics. 1998; 8(1): 252-7.
- 2.- Claros C, Martínez AF. Lupus eritematoso sistémico pediátrico a propósito de un caso clínico. GacMed Bol. 2010; 33 (2): 45-50.
- 3.- Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 471-8.
- 4.- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006; 15(5):308-18.
- 5.- McCarty DJ1, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum 1995; 38(9):1260-70.
- 6.- 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(8):550-5.
- 7.- Mina R, Hermine I, Brunner MD. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? Rheum Dis Clin N Am 2010; 36:53-80.
- 8.- Sotelo N, Ibarra-Silva R, Monge L, Hurtado-Valenzuela J. Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con lupus eritematoso sistémico. Revisión de 26 casos. RevMexPediatr. 2006; 73(2): 60-5.
- 9.- Sánchez-Rodríguez SH, Barajas-Vásquez GE, Ramírez-Alvarado ED, Moreno-García A, Barbosa-Cisneros OY. Lupus

- eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. RevBiomed 2004; 15:173-180.
- 10.- Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán LM, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A, Escobedo-de la Peña J, Fraga A. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. Salud Pública Mex. 2002; 44: 213-8.
- 11.- Manjarrez-Orduño N, Marasco E, Chung SA, Katz MS, Kiridly JF, Simpfendorfer KR, et al. "CSK regulatory polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus and influences B-cell signaling and activation". *NatGenet.* 2012; 44(11):1227-30.
- 12.- Castillejo-López C, Delgado-Vega AM, Wojcik J, Kozyrev SV, Thavathiru E, Wu YY, et al. Genetic and physical interaction of the B-cell systemic lupus erythematosus-associated genes BANK1 and BLK. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 136-42.
- 13.- Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med.* 2003; 61(11), 343-6.
- 14.- Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003. 17; 197(6):711-23.
- 15.- Baechler EC, Batiwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *ProcNatlAcadSci U S A* 2003. 4; 100(5):2610-5. Epub 2003 Feb 25.
- 16.- Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19(9):1012-9.
- 17.- Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(7):448.
- 18.- Pérez JV, García KA, De la Cruz IR. Manifestaciones clínicas de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *RevMed Dom.* 2005; 66(1): 80-3.
- 19.- Klein-Gitelman M. Pediatric lupus versus adult lupus role of the laboratory. *AppliedImmunol.* 2004; 4(1): 333-50.
- 20.- González R, Calvo J. Lupus eritematoso sistémico. Sociedad Española de Reumatología; Dossier de prensa.
- 21.- Caggiani M, Gazzara G. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. *ArchPediatrUrug* 2003; 74(4): 237-44.
- 22.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum.* 1982; 25:1271-7.
- 23.- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum.* 1997; 40:1725.
- 24.- Malleson P, Tekano J. Diagnosis and management of systemic lupus erythematosus in children. *Pediatrics and Child Health.* 2013; 18(2): 61-9.
- 25.- Borba EF, Bonfa E. Long term beneficial effect of chloroquinediphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001; 28:780-5.
- 26.- Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska- Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *PediatrNephrol.* 2004; 19: 36-44.
- 27.- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314: 614-9.
- 28.- Cassidy JT, Petty RE, editors. Juvenile dermatomyositis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 5a ed. Philadelphia. WB Saunders;2005:407-41.
- 29.- Davis MM. Stunting the Growth of Child Health Research A Need to Reframe «Children Are Not Small Adults». *JAMA Pediatrics.* 2013; 167(7): 598-9.
- 30.- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van-Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics.* 2011; 127: 817-26.